

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 436 841**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/55 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2010 E 10776863 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2013 EP 2493477**

(54) Título: **Formulaciones de bazedoxifeno con antioxidantes**

(30) Prioridad:

27.10.2009 US 255216 P

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

07.01.2014

(73) Titular/es:

**WYETH LLC (100.0%)
Patent Law Department Five Giralta Farms
Madison, NJ 07940, US**

(72) Inventor/es:

**AGRAWAL, ANJALI;
CHATLAPALLI, RAMARAO S.;
NAGI, ARWINDER S.;
VAN PEEL, LAWRENCE y
CHIRRA, SRINIVAS**

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 436 841 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulaciones de bazedoxifeno con antioxidantes

Campo técnico

La divulgación se refiere de forma general al campo de las composiciones farmacéuticas. Más específicamente, la divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen bazedoxifeno y un antioxidante, así como a procedimientos para potenciar la estabilidad de disolución y/o biodisponibilidad del bazedoxifeno en dichas composiciones. En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen un núcleo que comprende estrógenos conjugados, y al menos un revestimiento que comprende bazedoxifeno, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos uno de vitamina E, vitamina E TPGS, propil galato, ácido cítrico, y BHA/BHT, sustancialmente libres de ácido ascórbico.

Antecedentes

La menopausia se define de forma general como el último período menstrual natural y se caracteriza por el cese de la función ovárica, que da lugar a una disminución sustancial de los estrógenos circulantes en el torrente sanguíneo. La menopausia por lo general se identifica, retrospectivamente, después de 12 meses de amenorrea. Habitualmente no es un acontecimiento repentino, sino que con frecuencia va precedido de un periodo de ciclos menstruales irregulares antes del eventual cese del menstruo. Después del cese de la menstruación, normalmente la reducción en las concentraciones endógenas de estrógeno es rápida. Hay un descenso de los estrógenos séricos en niveles circulantes que oscilan entre 40-250 pg/ml de estradiol y de 40 y 170 pg/ml de estrona durante los ciclos de ovulación a menos de 15 pg/ml de estradiol y 30 pg/ml de estrona en mujeres posmenopáusicas.

Puesto que estos estrógenos se reducen durante el período previo (perimenopausia) y después de la menopausia (postmenopausia), pueden acaecer diversos cambios fisiológicos, incluyendo atrofia vulvar y vaginal que provoca sequedad vaginal, prurito y dispareunia, e inestabilidad vasomotora manifestada en forma de sofocos. Otras alteraciones menopáusicas pueden incluir depresión, insomnio, y nerviosismo. Los efectos psicológicos a largo plazo de la privación posmenopáusica de estrógeno pueden acarrear una importante morbilidad y mortalidad debido al incremento de los factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares y osteoporosis. Los cambios menopáusicos en los niveles sanguíneos de los lípidos, un componente importante de la patogénesis de la enfermedad cardiaca coronaria (ECC), pueden ser los precursores de una mayor incidencia de la enfermedad cardiaca isquémica, ateroesclerosis, y otras enfermedades cardiovasculares. Después de la menopausia se puede observar inmediatamente una reducción rápida en la masa ósea tanto de hueso cortical (columna) como trabecular (cadera), con una pérdida total de masa ósea del 1% al 5% al año, que continúa durante 10 a 15 años.

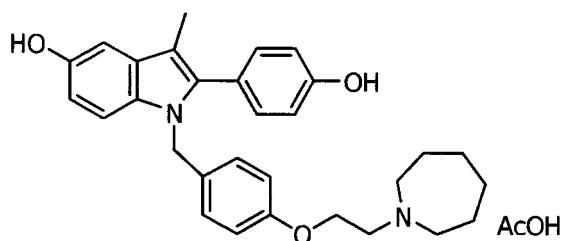
La terapia de sustitución de estrógenos (TSE) es beneficiosa para el alivio sintomático de los sofocos y la atrofia genital y para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica. La TSE ha sido reconocida como un tratamiento ventajoso para el alivio de los síntomas vasomotores. La TSE a largo plazo puede prevenir la osteoporosis, debido a que reduce la pérdida ósea, reduce las fracturas de columna y cadera, y previene la pérdida de peso. Además, la TSE es eficaz a la hora de incrementar la lipoproteína de alta densidad-colesterol (HDL-C) y de reducir la lipoproteína de baja densidad-colesterol (LDL-C), haciendo posible la protección frente a la ECC. La TSE también puede proporcionar protección antioxidantante frente a trastornos o estados patológicos mediados por radicales libres. También se ha reportado que los estrógenos confieren neuroprotección, e inhiben los trastornos neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Alzheimer (véase patente de Estados Unidos N° 5.554.601, que se incorpora en su totalidad en el presente documento por referencia).

El protocolo normal para la TSE requiere la suplementación con estrógenos utilizando formulaciones que contienen estrona, estriol, etinilestradiol o estrógenos conjugados aislados de fuentes naturales (por ejemplo, estrógenos conjugados Premarin® de Wyeth). En algunos pacientes, la terapia puede estar contraindicada debido a los efectos proliferativos de los estrógenos sin oposición sobre el tejido uterino. Esta proliferación lleva asociada un mayor riesgo de endometriosis y/o cáncer de endometrio. Los efectos de los estrógenos sin oposición sobre el tejido mamario son menos claros, pero producen cierta preocupación. Por consiguiente, una tendencia se ha dirigido hacia el desarrollo de un régimen de tratamiento de dosis bajas que minimiza los efectos adversos de la TSE.

Otro enfoque ha sido la administración de progestina, secuencialmente o en combinación, con estrógeno. Existen gran cantidad de datos clínicos que muestran que el riesgo relativo de cáncer de endometrio se puede reducir con la adición de progestina a la TSE. La adición de progestina a la terapia de estrógenos puede ayudar a prevenir la proliferación endometrial inducida por estrógenos. Con las dosis diarias apropiadas de estrógeno y progestina, se ha demostrado que la terapia de sustitución de estrógenos combinada es eficaz para el alivio de la atrofia vaginal y los síntomas vasomotores, la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, y la reducción del riesgo de cáncer endometrial mediante la prevención de hiperplasia endometrial.

Un tercer enfoque para minimizar los efectos adversos de la TSE es la utilización de moduladores selectivos del receptor de estrógenos (MSRE) junto con la TSE. Los MSRE son una clase de compuestos que demuestran una afinidad por los receptores de estrógeno (RE) pero presentan efectos estrogénicos selectivos de tejido. Un ejemplo de un MSRE es el bazedoxifeno (1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-bencil]-2-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1H-indol-5-ol; BZ), o una

de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como el acetato de bazedoxifeno (BZA), que tiene la fórmula química se muestra a continuación:



- 5 Se ha informado de que el bazedoxifeno previene la pérdida ósea y protege el sistema cardiovascular y reduce o
elimina los efectos negativos sobre el útero y la mama (incluyendo riesgos potenciales de cánceres de útero y
mamá). Consistente con su clasificación como MSRE, el bazedoxifeno demuestra poca o ninguna estimulación de la
respuesta uterina en modelos preclínicos de estimulación uterina. Por el contrario, el bazedoxifeno demuestra un
efecto similar a los agonistas de estrógenos en la prevención de la pérdida ósea y en la reducción del colesterol en
un modelo de osteopenia en ratas ovariectomizadas. En una línea celular MCF-7 (línea celular humana de cáncer de
mama), el bazedoxifeno se comporta como un antagonista de estrógenos. Estos datos demuestran que el
bazedoxifeno es estrogénico sobre el hueso y los parámetros lipídicos cardiovasculares y antiestrogénico sobre el
tejido uterino y mamario y así tiene potencial para tratar una serie de diferentes enfermedades o estados de tipo
patológico en los que está involucrado el receptor de estrógenos.
- 10 Las patentes de Estados Unidos Nº 5.998.402 y 6.479.535 informan de la preparación de bazedoxifeno, cada una de
las cuales se incorpora en su totalidad en el presente documento por referencia. La preparación sintética de
bazedoxifeno también ha aparecido en la literatura general. Véase, por ejemplo, Miller, y col., Drugs of the Future,
2002, 27 (2), 117-121, que se incorpora en su totalidad en el presente documento por referencia). Además, se
describen composiciones farmacéuticas que contienen bazedoxifeno, por ejemplo, en el documento WO 02/03987,
que se incorpora en su totalidad en el presente documento por referencia. Además, la co-administración de
bazedoxifeno con estrógenos se desvela, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos Nº 6.479.535 y las
publicaciones de Estados Unidos Nº 2007/0003623, 2008/0175905 y 2008/0175908, cada una de las cuales se
incorpora en su totalidad en el presente documento por referencia.
- 15 La Forma A polimórfica del bazedoxifeno se desvela en la publicación de Estados Unidos Nº 2005/0227965 mientras
que la Forma B polimórfica del bazedoxifeno se desvela en la publicación de Estados Unidos Nº 2005/0250762,
cada una de las cuales se incorpora en su totalidad en ese documento por referencia. Los procedimientos de
preparación de la Forma A polimórfica del bazedoxifeno también se desvelan en las solicitudes de patente de
Estados Unidos asignada en común y pendiente de tramitación Nº de Serie 12/369.104 y 12/369.315 presentada el
25 11 de febrero 2009, cada una de las cuales se incorpora en su totalidad en el presente documento por referencia. La
Forma A tiene una mayor solubilidad en sistemas disolventes tanto acuosos como orgánicos que la Forma B. Esto
puede ser ventajoso en formulaciones o dosis en las que la solubilidad de la composición particular resulta un
problema. Por ejemplo, una mayor solubilidad puede influir en la biodisponibilidad, que afecta a la absorción y
distribución biológica del fármaco, así como facilitar su formulación en vehículos líquidos. No obstante, la Forma A
30 es el polimero cinético (o metaestable) mientras que la Forma B es el polimero termodinámicamente más estable.
La Forma A se puede convertir fácilmente en la Forma B tras el contacto con un disolvente o una mezcla disolvente
35 (por ejemplo, acetato de etilo y etanol), que supone un desafío para la preparación de la Forma A pura que esté
sustancialmente libre de la Forma B. Además, bajo diversas condiciones, y con el tiempo, la Forma A se puede
convertir en la Forma B.
- 35 Se ha observado que las composiciones en comprimido que contienen acetato de bazedoxifeno, ácido ascórbico y
hidroxipropil metilcelulosa presentan una reducción en la estabilidad de disolución durante el almacenamiento a
largo plazo. La estabilidad de disolución se refiere a la retención de las características de disolución de una forma de
40 dosificación oral sólida de un fármaco desde el momento de su fabricación hasta su fecha de caducidad. La
estabilidad de disolución puede afectar al control de calidad, el cumplimiento de la normativa, y/o la biodisponibilidad
del fármaco. Un cambio en el perfil de disolución de un producto farmacológico oral puede afectar a la tasa y
cantidad del fármaco disponible para su absorción, y por tanto puede influir en la eficacia terapéutica del fármaco.
45 Por consiguiente, es deseable que las características de disolución de la forma de dosificación sólida permanezcan
sustancialmente invariables durante su vida útil. Así, existe la necesidad de composiciones farmacéuticas de
bazedoxifeno que tengan una estabilidad de disolución mejorada.

A menos que se defina en contra, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento
50 tienen el mismo significado que se entiende habitualmente por una persona experta en la materia a la que pertenece
esta invención. Aunque en la puesta en práctica o a prueba de la presente invención se pueden utilizar
procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, a continuación se

describen procedimientos y materiales adecuados. Además, los materiales, procedimientos, y ejemplos sólo tienen fines ilustrativos y no se pretende que sean limitantes.

Sumario

- En el presente documento se desvelan composiciones farmacéuticas que contienen bazedoxifeno y un antioxidante.
- 5 En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen un núcleo que comprende estrógenos conjugados, y al menos un revestimiento que comprende bazedoxifeno, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos uno de vitamina E, vitamina E TPGS, propil galato, ácido cítrico, y BHA/BHT, sustancialmente libres de ácido ascórbico.
- En un aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento para potenciar la estabilidad de disolución del bazedoxifeno en una composición farmacéutica que comprende bazedoxifeno, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, el procedimiento que comprende la formulación de la composición farmacéutica para que comprenda al menos una de vitamina E y vitamina E TPGS, en la que la composición farmacéutica está sustancialmente libre de ácido ascórbico.
- 10 En otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento para potenciar la estabilidad de disolución del bazedoxifeno, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en una composición farmacéutica, el procedimiento que comprende la preparación de una suspensión de bazedoxifeno sustancialmente libre de ácido ascórbico al añadir un agente humectante agua y mezclar hasta que el agente humectante esté sustancialmente disperso en el agua, formando una suspensión; añadir un aglutinante a la suspensión y mezclar hasta que el aglutinante esté sustancialmente disperso en la suspensión; añadir un agente de carga a la suspensión y mezclar hasta que el agente de carga esté sustancialmente disuelto en la suspensión; añadir al menos una de vitamina E y vitamina E TPGS a la suspensión y mezclar hasta que la al menos una de vitamina E y vitamina E TPGS esté sustancialmente disuelta en la suspensión; y añadir bazedoxifeno, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, a la suspensión y mezclar hasta que el bazedoxifeno esté sustancialmente disperso en la suspensión; proporcionar un núcleo que comprende estrógenos conjugados; recubrir el núcleo con al menos un revestimiento que comprende la suspensión de bazedoxifeno; y secar el al menos un revestimiento para producir una composición farmacéutica que tiene un revestimiento de bazedoxifeno sustancialmente libre de ácido ascórbico y que tiene una estabilidad de disolución mejorada con respecto a una composición farmacéutica que tiene un revestimiento que comprende bazedoxifeno y ácido ascórbico.
- 15 En ciertas realizaciones, el revestimiento de bazedoxifeno comprende entre el 0,01% aproximadamente y el 10% en peso aproximadamente del revestimiento en forma de la al menos una de vitamina E y vitamina E TPGS.
- 20 En ciertas realizaciones, el revestimiento de bazedoxifeno comprende entre el 10% aproximadamente y el 40% en peso aproximadamente del revestimiento en forma de bazedoxifeno.
- 25 En ciertas realizaciones, el agente de carga comprende al menos uno de lactosa, monohidrato de lactosa, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa pulverizada, goma de celulosa, celulosa microcristalina, carboximetil celulosa, carboxietil celulosa, hidroxietil celulosa, fécula, glicolatos de almidón sódico, 30 aluminosilicatos metálicos, fosfato de calcio, y un carbonato metálico; el aglutinante comprende al menos uno de hidroxipropil metilcelulosa, carboximetil celulosa, carboxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, celulosas microcristalinas, almidones, polivinil pirrolidina, óxido de polietileno, polivinil pirrolidona, copovidona, goma de xantano, y goma de guar; y el agente humectante comprende al menos uno de éster de sacarosa del ácido palmítico; copolímero de polietilenglicol-polipropilenglicol, alquil sulfato metálico, lauril sulfato sódico, éster de 35 polioxietilensorbitán ácido graso, polioxietilen alquil éter, polietilenglicol, derivados de polioxietileno del aceite de ricino, docusato sódico, compuestos amina de amonio cuaternario, ésteres de azúcares de ácidos grasos, ésteres polietoxilados de ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos, y glicéridos poliglicolizados.
- 40 En una realización, el agente de carga es sacarosa.
- En una realización, el aglutinante es hidroxipropil metilcelulosa.
- 45 En una realización, el agente humectante es un éster de sacarosa del ácido palmítico.
- En ciertas realizaciones, el agente de carga es sacarosa, el aglutinante es hidroxipropil metilcelulosa, y el agente humectante es éster de sacarosa del ácido palmítico.
- En otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento para reducir las interacciones de al menos uno de bazedoxifeno e hidroxipropil metilcelulosa con al menos uno de ácido ascórbico y uno o más productos de degradación del ácido ascórbico en una composición farmacéutica que comprende bazedoxifeno, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, hidroxipropil metilcelulosa, y ácido ascórbico, el procedimiento que comprende la sustitución de parte o todo el ácido ascórbico con al menos una de vitamina E y vitamina E TPGS en la composición farmacéutica.
- 50 En otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento para incrementar la biodisponibilidad del bazedoxifeno en una composición farmacéutica que comprende bazedoxifeno, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
- 55 En otra realización, la divulgación proporciona un procedimiento para incrementar la biodisponibilidad del bazedoxifeno en una composición farmacéutica que comprende bazedoxifeno, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

el procedimiento que comprende la formulación de la composición farmacéutica para que comprenda al menos una de vitamina E y vitamina E TPGS, en la que la composición farmacéutica está sustancialmente libre de ácido ascórbico.

- 5 En otro aspecto, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende bazedoxifeno, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, un agente de carga, un aglutinante, un agente humectante, y al menos una de vitamina E y vitamina E TPGS, en la que la composición farmacéutica está sustancialmente libre de ácido ascórbico, en la que la estabilidad de disolución del bazedoxifeno en la composición farmacéutica se potencia en comparación con la estabilidad de disolución del bazedoxifeno en una composición farmacéutica que comprende bazedoxifeno y ácido ascórbico.

10 En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende entre el 10% aproximadamente y el 40% en peso aproximadamente en forma de bazedoxifeno.

15 En ciertas realizaciones, el agente de carga comprende al menos uno de lactosa, monohidrato de lactosa, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa pulverizada, goma de celulosa, celulosa microcristalina, carboximetil celulosa, carboxietil celulosa, hidroxietil celulosa, fécula, glicolatos de almidón sódico, aluminosilicatos metálicos, fosfato de calcio, y un carbonato metálico; el aglutinante comprende al menos uno de hidroxipropil metilcelulosa, carboximetil celulosa, carboxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, celulosas microcristalinas, almidones, polivinil pirrolidina, óxido de polietileno, polivinil pirrolidona, copovidona, goma de xantano, y goma de guar; y el agente humectante comprende al menos uno de éster de sacarosa del ácido palmítico; copolímero de polietilenglicol-polipropilenglicol, alquil sulfato metálico, lauril sulfato sódico, éster de polioxietilenosorbitán ácido graso, polioxietilen alquil éter, polietilenglicol, derivados de polioxietileno del aceite de ricino, docusato sódico, compuestos amina de amonio cuaternario, ésteres de azúcares de ácidos grasos, ésteres polietoxilados de ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos, y glicéridos poliglicolizados.

20 En una realización, el agente de carga es sacarosa.

25 En una realización, el aglutinante es hidroxipropil metilcelulosa.

En una realización, el agente humectante es un éster de sacarosa del ácido palmítico.

30 En ciertas realizaciones, el agente de carga es sacarosa, el aglutinante es hidroxipropil metilcelulosa, y el agente humectante es éster de sacarosa del ácido palmítico.

35 En otro aspecto, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un núcleo que contiene estrógenos conjugados; y al menos un revestimiento que comprende bazedoxifeno, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, un agente de carga, un aglutinante, un agente humectante, y al menos una de vitamina E y vitamina E TPGS, en la que el al menos un revestimiento está sustancialmente libre de ácido ascórbico, y en la que la estabilidad de disolución del bazedoxifeno en la composición farmacéutica se potencia en comparación con la estabilidad de disolución del bazedoxifeno en una composición farmacéutica que comprende bazedoxifeno y ácido ascórbico.

40 En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende entre el 45% aproximadamente y el 80% en peso aproximadamente de toda la composición en forma de núcleo.

En ciertas realizaciones, el núcleo comprende entre 0,1 mg aproximadamente y 1,25 mg aproximadamente de estrógenos conjugados.

45 En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable de bazedoxifeno es acetato de bazedoxifeno.

50 En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende entre el 3% aproximadamente y el 10% en peso aproximadamente de la composición total en forma de bazedoxifeno, entre el 5% aproximadamente y el 30% en peso aproximadamente de la composición total en forma de agente de carga, entre el 3% aproximadamente y el 10% en peso aproximadamente de la composición total en forma de aglutinante, entre el 0,01% aproximadamente y el 2% en peso aproximadamente de la composición total en forma de agente humectante, y entre el 0,01% aproximadamente y el 2% en peso aproximadamente de la composición total en forma de al menos una de vitamina E y vitamina E TPGS.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende entre el 0,1% en peso aproximadamente o superior de al menos una de vitamina E y vitamina E TPGS.

55 En ciertas realizaciones, el agente de carga comprende al menos uno de lactosa, monohidrato de lactosa, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa pulverizada, goma de celulosa, celulosa microcristalina, carboximetil celulosa, carboxietil celulosa, hidroxietil celulosa, fécula, glicolatos de almidón sódico, aluminosilicatos metálicos, fosfato de calcio, y un carbonato metálico; el aglutinante comprende al menos uno de hidroxipropil metilcelulosa, carboximetil celulosa, carboxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa,

celulosas microcristalinas, almidones, polivinil pirrolidina, óxido de polietileno, polivinil pirrolidona, copovidona, goma de xantano, y goma de guar; y el agente humectante comprende al menos uno de éster de sacarosa del ácido palmítico; copolímero de polietilenglicol-polipropilenglicol, alquilar sulfato metálico, lauril sulfato sódico, éster de polioxietilensorbitán ácido graso, polioxietilen alquil éter, polietilenglicol, derivados de polioxietileno del aceite de ricino, docusato sódico, compuestos amina de amonio cuaternario, ésteres de azúcares de ácidos grasos, ésteres polietoxilados de ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos, y glicéridos poliglicolizados.

En una realización, el agente de carga es sacarosa.

En una realización, el aglutinante es hidroxipropil metilcelulosa.

En una realización, el agente humectante es un éster de sacarosa del ácido palmítico.

10 En ciertas realizaciones, el agente de carga es sacarosa, el aglutinante es hidroxipropil metilcelulosa, y el agente humectante es éster de sacarosa del ácido palmítico.

En otro aspecto, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un núcleo de comprimido que contiene al menos un estrógeno conjugado, dicho núcleo de comprimido que forma entre el 35% aproximadamente y el 80% en peso aproximadamente de la composición total; y una capa externa sustancialmente libre de ácido ascórbico, que comprende acetato de bazedoxifeno entre el 4% aproximadamente y el 8% en peso

15 aproximadamente de la composición total; sacarosa entre el 10% aproximadamente y el 20% en peso aproximadamente de la composición total; hidroxipropil metilcelulosa entre el 4% aproximadamente y el 8% en peso aproximadamente de la composición total; éster de sacarosa del ácido palmítico entre el 0,2% aproximadamente y el 0,6% en peso aproximadamente de la composición total; y al menos una de vitamina E y vitamina E TPGS entre el 0,1% aproximadamente y el 2% en peso aproximadamente de la composición total, a condición de que el % total de la composición sea del 100% en peso, en la que la estabilidad de disolución del acetato de bazedoxifeno en la composición farmacéutica se potencia en comparación con la estabilidad de disolución del acetato de bazedoxifeno en una composición farmacéutica que comprende acetato de bazedoxifeno y ácido ascórbico.

20 En una realización, la composición farmacéutica está formulada con un captor de oxígeno.

25 En otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento para potenciar la estabilidad de disolución del bazedoxifeno en una composición farmacéutica que comprende bazedoxifeno, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, el procedimiento que comprende la formulación de la composición farmacéutica para que contenga al menos uno de galato de propilo, ácido cítrico, y BHA/BHT, en la que la composición farmacéutica está sustancialmente libre de ácido ascórbico.

30 En otro aspecto, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende bazedoxifeno, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, un agente de carga, un aglutinante, un agente humectante, y al menos uno de galato de propilo, ácido cítrico, y BHA/BHT, en la que la composición farmacéutica está sustancialmente libre de ácido ascórbico, y en la que la estabilidad de disolución del bazedoxifeno en la composición farmacéutica se potencia en comparación con la estabilidad de disolución del bazedoxifeno en una composición farmacéutica que comprende bazedoxifeno y ácido ascórbico.

Breve descripción de los dibujos

Las siguientes figuras se incluyen a modo de ilustración y no se pretende que sean limitantes.

La FIGURA 1 muestra el cambio de la disolución de BZA a lo largo del tiempo (1 mes (Mnth), 4 meses y 6 meses) en botella cerrada, 40 °C/75% de humedad relativa (HR), con y sin desecante (desc), para comprimidos de BZA/EC que contienen 2 mg/comprimido de ácido ascórbico en la suspensión de BZA, analizado en medio de disolución de ácido acético (AA)/Tween.

La FIGURA 2 muestra el cambio de la disolución de BZA a lo largo del tiempo en un plato abierto (1 semana (W), 2W, 4W) y en botella cerrada con desecante (1 mes), 40 °C/75% de humedad relativa, para comprimidos de BZA/EC que contienen 2 mg/comprimido de ácido ascórbico, analizado en medio de disolución de AA/Tween.

45 La FIGURA 3 muestra el cambio de la disolución de BZA a lo largo del tiempo en un plato abierto (1 W, 2W, 4W), 40 °C/75% de humedad relativa, para comprimidos de BZA/EC que contienen 2 mg/comprimido de ácido ascórbico, analizado en medio de disolución de HCl 0,02 N.

La FIGURA 4 muestra la disolución de BZA a lo largo del tiempo en un plato abierto, 40 °C/75% de humedad relativa, para comprimidos de BZA/EC que contienen 1,0 mg/comprimido de vitamina E, analizado en medio de disolución de AA/Tween.

50 La FIGURA 5 muestra la disolución de BZA a lo largo del tiempo en un plato abierto, 40 °C/75% de humedad relativa, para comprimidos de BZA/EC que contienen 4,0 mg/comprimido de vitamina E TPGS, analizado en medio de disolución de AA/Tween.

La FIGURA 6 muestra la disolución de BZA a lo largo del tiempo en un plato abierto, 40 °C/75% de humedad relativa, para comprimidos de BZA/EC que contienen 0,5 mg/comprimido de galato de propilo, analizado en medio de disolución de HCl 0,02 N.

5 La FIGURA 7 muestra la disolución de BZA a lo largo del tiempo en un plato abierto, 40 °C/75% de humedad relativa, para comprimidos de BZA/EC que contienen 0,5 mg/comprimido de ácido cítrico, analizado en medio de disolución de HCl 0,02 N.

La FIGURA 8 muestra la disolución de BZA a lo largo del tiempo en un plato abierto, 40 °C/75% de humedad relativa, para comprimidos de BZA/EC que contienen 1,0/0,5 mg/comprimido de hidroxianisol butilado/hidroxitolueno butilado (BHA/BHT), analizado en medio de disolución de HCl 0,02 N.

10 La FIGURA 9 muestra la disolución de BZA a lo largo del tiempo en un plato abierto, 40 °C/75% de humedad relativa, para comprimidos de BZA/EC que contienen 2,0/0,2 mg/comprimido de ácido ascórbico/sal de calcio disódica del ácido etilendiamintetraacético (EDTA), analizado en medio de disolución de HCl 0,02 N.

15 La FIGURA 10 muestra la disolución de BZA a lo largo del tiempo en una botella cerrada, 40 °C/75% de humedad relativa, con y sin captor de oxígeno, para comprimidos de BZA/EC que contienen 0,5 mg/comprimido de vitamina E, analizado en medio de disolución de AA/Tween.

La FIGURA 11 muestra la disolución de BZA a lo largo del tiempo en una botella cerrada, 40 °C/75% de humedad relativa, con y sin captor de oxígeno, para comprimidos de BZA/EC que contienen 1,0 mg/comprimido de vitamina E, analizado en medio de disolución de AA/Tween.

20 La FIGURA 12 muestra la estabilidad de disolución del BZA en una botella cerrada sin desecante a los 12 meses (M), a temperatura ambiente (25 °C/60% de HR) y 30 °C/75% de humedad relativa, para comprimidos de BZA/EC que contienen 1,0 mg/comprimido de vitamina E, analizado en medio de disolución AA/Tween.

La FIGURA 13 muestra la estabilidad de disolución del BZA en una botella cerrada sin desecante a los 21 M, a 25 °C/60% de humedad relativa, para comprimidos de BZA/EC que contienen 0,5 mg/comprimido de ácido cítrico, analizado en medio de disolución de AA/Tween.

25 La FIGURA 14 muestra la estabilidad de disolución del BZA en una botella cerrada sin desecante a los 16 M, a 25 °C/60% de humedad relativa, para comprimidos de BZA/EC que contienen 1,0/0,5 mg/comprimido BHA/BHT, analizado en medio de disolución de AA/Tween.

30 La FIGURA 15 muestra la estabilidad química del BZA a los 3 meses en botella cerrada, 40 °C/75% de humedad relativa, para las formulaciones de BZA/EC que contienen 2 mg/comprimido de ácido ascórbico y 1,0 mg/comprimido de vitamina E, con y sin captor de oxígeno.

La FIGURA 16 muestra la concentración plasmática media del BZA tras la administración de una sola dosis oral de comprimidos de BZA/EC que contienen 2 mg/comprimido de ácido ascórbico (Forma A) o 1,0 mg/comprimido de vitamina E.

Definiciones

35 Como se utiliza en el presente documento, el término "aproximadamente" significa más o menos el 10% del valor, a menos que se indique en contra en el presente documento.

La goma de celulosa, la celulosa pulverizada, la celulosa microcristalina, y la hidroxipropil metilcelulosa incluyen, pero no están limitadas a, aquellas descritas por R. C. Rowe y P. J. Shesky, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, (Great Britain: Pharmaceutical Press; Washington, DC: American Pharmacists Association, 5th ed., 2006, que se incorpora en su totalidad en el presente documento por referencia).

Las celulosas pulverizadas adecuadas para su utilización en la invención incluyen, pero no están limitadas a Arbocel®, Sanacel®, y Solka-Floc®.

Las celulosas microcristalinas adecuadas incluyen, pero no están limitadas a, las series Avicel® pH, Celex™, Celphere™, Ceolus KG®, y Vivapur®. En ciertas realizaciones, la celulosa microcristalina es Avicel® pH200.

45 La hidroxipropil metilcelulosa también se conoce como Hipromelosa o HPMC. Las hidroxipropil metilcelulosas adecuadas incluyen, sin limitación, Benecel® MP643, Isopto® Tears; Methopt™; Poly-Tears; Tears Naturale®, Methocel E™, Methocel F™, Methocel K™, y Pharmacoat®/Metolose®.

Los almidones incluyen, pero no están limitados a, aquellos descritos en R. C. Rowe y P. J. Shesky, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*.

50 Como se utiliza en el presente documento, el término "almidones" se refiere a cualquier tipo de almidones naturales modificados que incluyen, pero no están limitados a, almidón de maíz (también conocido como almidón de choclo o

- maydis amyłum), almidón de patata (también conocido como solani amyłum), almidón de arroz (también conocido como oryzae amyłum), almidón de trigo (también conocido como tritici amyłum), y almidón de tapioca. El término "almidón" también se refiere a almidones que se han modificado en cuanto al peso molecular y la ramificación. El término "almidones" también se refiere a almidones que se han modificado químicamente para unir funciones químicas tales como grupos carboxi, hidroxilo, hidroxialquileno, o carboxialquileno. Como se utiliza en el presente documento, el término "carboxialquileno" se refiere a un grupo con la fórmula -alquileno-C(O)OH, o una de sus sales. Como se usa en el presente documento, el término "hidroxialquileno" se refiere a un grupo con la fórmula -alquileno-OH.
- Como se utiliza en el presente documento, el término "fosfato de calcio" se refiere a fosfato de calcio monobásico, fosfato de calcio dibásico o fosfato de calcio tribásico.
- Como se utiliza en el presente documento, el término "carbonato metálico" se refiere a cualquier carbonato metálico, incluyendo pero no limitado a, carbonato sódico, carbonato de calcio, y carbonato de magnesio, y carbonato de cinc.
- Como se utiliza en el presente documento, el término "copovidona" se refiere a un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, en el que los monómeros de acetato de vinilo pueden estar parcialmente hidrolizados. Los polímeros de copovidona adecuados incluyen, pero no están limitados a Kollidon® VA 64, Luviskol® VA, Plasdene® S-630, y Majsa® CT. Por ejemplo, la Plasdene® S-630 es un copolímero 60:40 de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, y se puede adquirir en, por ejemplo, ISP (International Specialty Products), Nueva Jersey, Estados Unidos.
- Como se utiliza en el presente documento, el término "ácido graso", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un ácido alifático que está saturado o insaturado. En una realización, el ácido graso es una mezcla de diferentes ácidos grasos. En otra realización, el ácido graso tiene, de media, de ocho aproximadamente a veinticuatro carbonos aproximadamente. En otra realización más, el ácido graso tiene, de media, de doce aproximadamente a dieciocho carbonos aproximadamente. Los ácidos grasos adecuados incluyen, pero no están limitados a, ácido esteárico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido erúcico, ácido palmitico, ácido palmitoleico, ácido cáprico, ácido caprílico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido hidroxisteárico, ácido 12-hidroxisteárico, ácido cetoesteárico, ácido isoesteárico, ácido sesquioleico, ácido sesqui-9-octadecanoico, ácido sesquiisooctadecanoico, ácido benhénico, ácido isobenhénico, y ácido araquidónico, o sus mezclas.
- Como se utiliza en el presente documento, el término "éster de ácido graso" se refiere a un compuesto formado entre un ácido graso y un compuesto que contiene hidroxilo. En una realización, el éster de ácido graso es un éster de polioxietilensorbitán de ácido graso. En otra realización, el éster de ácido graso es un éster de azúcar de ácido graso. En otra realización más, el éster de ácido graso es un glicérido de ácido graso. En otra realización más, el éster de ácido graso es un éster de ácido graso polietoxilado.
- Como se utiliza en el presente documento, el término "polivinil pirrolidona" se refiere a un polímero de vinilpirrolidona. En una realización, la polivinil pirrolidona contiene uno o más monómeros polimerizados adicionales. En otra realización, el monómero polimerizado adicional es un monómero que contiene carboxi. En otra realización más, la polivinil pirrolidona es povidona. En otra realización más, la polivinil pirrolidona tiene un peso molecular entre 2500 y 3 millones. En otra realización más, la polivinil pirrolidona es povidona K12, K17, K25, K30, K60, K90, o K120. Los polímeros de polivinil pirrolidona adecuados incluyen, pero no están limitados a, la serie Kollidone® (disponible en BASF) y la serie Plasdene® (disponible en ISP).
- Como se utiliza en el presente documento, el término "docusato sódico" se refiere a dioctil éster de sulfosuccinato sódico (bis-2-etylhexil sulfosuccinato sódico). Como tensioactivo aniónico eficaz, el docusato sódico es un excelente agente solubilizante, humectante, dispersante o emulsionante, beneficioso para su utilización como adyuvante de formulación para formas de dosificación orales.
- Como se utiliza en el presente documento, el término "compuesto amina de amonio cuaternario" (también conocido como sales de amonio cuaternarias o cationes de amonio cuaternarios) se refiere a un compuesto que contiene al menos un grupo de amonio cuaternario, que tiene la fórmula NR_4^+ , siendo R grupos alquilo. Cada uno de los grupos alquilo puede ser igual o diferente y cualquiera de los grupos R pueden estar conectados para formar un anillo cíclico. Los compuestos de amonio cuaternario útiles incluyen sin limitación aquellos que son capaces de emulsionar, solubilizar, o suspender materiales hidrófobos en agua. Otros compuestos de amonio cuaternario adecuados incluyen sin limitación aquellos que pueden potenciar la biodisponibilidad del agente farmacológico activo cuando se administra al paciente. Los compuestos de amonio cuaternario adecuados incluyen, pero no están limitados a, 1,2-dioleil-3-trimetilamonio propano, bromuro de dimetildioctadecilamonio, cloruro de N-[1-(1,2-dioleiloxi)propil]-N,N,N-trimetilamonio, 1,2-dioleil-3-etylfosfocolina, o 3-β-[N,N'-dimetilamino]etan]carbamoi]colesterol. Otros compuestos de amonio cuaternario adecuados incluyen, pero no están limitados a, Stepanquat® 5ONF y 65NF (cloruro de n-alquil dimetil bencil amonio, Stepan Products, Northfield, IL).
- Como se utiliza en el presente documento, el término "éster polietoxilado de ácido graso" se refiere a un monoéster o diéster, o una de sus mezclas, que procede de la etoxilación de un ácido graso. El éster de ácido graso polietoxilado puede contener ácidos grasos libres y también polietilenglicol. Los ácidos grasos útiles para la formación de los ésteres de ácidos grasos polietoxilados incluyen, pero no están limitados a, los descritos en el

presente documento. Los ésteres de ácidos grasos polietoxilados adecuados incluyen, pero no están limitados a, Emulphor® VT-679 (ácido esteárico con 8,3 moles de etoxilato, disponible en Stepan Products, Northfield, IL), la serie Alkasurf® CO (Alkaril Chemicals, Mississauga, Canadá), macrogol 15 hidroxiestearato, Solutol® HS15 (BASF, Florham Park, NJ), y los polioxietilen estearatos que figuran en R. C. Rowe y P. J. Shesky, Handbook of Pharmaceutical Excipients.

Como se utiliza en el presente documento, el término "polietilenglicol" se refiere a un polímero que contienen unidades monoméricas de etilenglicol con la fórmula -O-CH₂-CH₂- . Los polietilenglicos adecuados pueden tener un grupo hidroxilo libre en cada extremo de la molécula polimérica, o pueden tener uno o más grupos hidroxilo eterificados con un alquilo inferior, por ejemplo, un grupo metilo. También son adecuados los derivados de polietilenglicos que tienen grupos carboxi esterificables. En ciertas realizaciones, los polietilenglicos pueden ser polímeros de cualquier longitud de cadena o peso molecular, y pueden incluir ramificaciones. En una realización, el peso molecular medio en peso del polietilenglicol está entre 200 aproximadamente y 9000 aproximadamente. En otra realización, el peso molecular medio en peso del polietilenglicol está entre 200 aproximadamente y 5000 aproximadamente. En otra realización más, el peso molecular medio en peso del polietilenglicol está entre 200 aproximadamente y 900 aproximadamente. En otra realización, el peso molecular medio en peso del polietilenglicol es de 400 aproximadamente.

Los polietilenglicos adecuados incluyen, pero no están limitados a polietilenglicol-200, polietilenglicol-300, polietilenglicol-400, polietilenglicol-600, y polietilenglicol-900. El número a continuación del guion en el nombre se refiere al peso molecular medio en peso del polímero. En una realización, el polietilenglicol es polietilenglicol-400. El peso molecular medio en peso es una forma de describir el peso molecular de un polímero, y se calcula mediante

$$\bar{M}_w = \frac{\sum_i N_i M_i^2}{\sum_i N_i M_i}$$

en la que N_i es el número de moléculas de peso molecular M_i . El peso molecular medio en peso se puede determinar mediante dispersión de luz, dispersión de neutrones de ángulo pequeño (SANS), dispersión de rayos X, y la velocidad de sedimentación. Los polietilenglicos adecuados incluyen, pero no están limitados a la serie Carbowax® y Carbowax® Sentry (Dow Chemical Co., Midland, MI), la serie Lipoxol® (Brenntag, Ruhr, Alemania), la serie Lutrol® (BASF, Florham Park, Nueva Jersey), y la serie Pluriol® (BASF, Florham Park, NJ).

Como se utiliza en el presente documento, el término "copolímero de polietilenglicol-polipropilenglicol" se refiere a un copolímero que tiene tanto unidades monoméricas de oxietileno como unidades monoméricas de oxipropileno. Los copolímeros de polietilenglicol-polipropilenglicol adecuados para su utilización en la invención pueden tener cualquier longitud de cadena o peso molecular, y pueden incluir ramificaciones. Los extremos de la cadena pueden tener un grupo hidroxilo libre o pueden tener uno o más grupos hidroxilo eterificados con un alquilo inferior o un grupo carboxi. Los copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno también pueden incluir otros monómeros que se hayan copolimerizado y que formen parte del esqueleto. Por ejemplo, se puede copolimerizar óxido de butileno con óxido de etileno y óxido de propileno para formar copolímeros de polietilenglicol-polipropilenglicol útiles en la presente invención. En ciertas realizaciones, el copolímero de polietilenglicol-polipropilenglicol es un copolímero en bloque, en el que un bloque es polioxietileno y el otro bloque es polioxipropileno. Los copolímeros de polietilenglicol-polipropilenglicol adecuados incluyen, pero no están limitados a, poloxámero 108, 124, 188, 217, 237, 238, 288, 338, 407, 101, 105, 122, 123, 124, 181, 182, 183, 184, 212, 231, 282, 331, 401, 402, 185, 215, 234, 235, 284, 333, 334, 335, y 403. Otros copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno adecuados incluyen, pero no están limitados a, tensioactivos no iónicos Dowfax® (Dow Chemical Co., Midland, MI), tensioactivos de la serie N Dowfax® (Dow Chemical Co., Midland, MI), tensioactivos Lutrol® tales como Lutrol® Micro 68 (BASF, Florham Park, NJ), y tensioactivos Synperonic® (Uniqema, Bromborough, Reino Unido).

Como se utiliza en el presente documento, el término "derivados de polioxietileno del aceite de ricino" (o "derivados de óxido de polietileno del aceite de ricino") se refiere a un compuesto formado de la etoxilación del aceite de ricino, en el que al menos una cadena de polietilenglicol está covalentemente unida al aceite de ricino. El aceite de ricino puede estar hidrogenado o sin hidrogenar. Los sinónimos para los derivados del óxido de polietileno del aceite de ricino incluyen, pero no están limitados a, aceite de ricino polioxil, aceite de ricino polioxil hidrogenado, macrogliceroli ricinoleas, macrogliceroli hidroxistearas, aceite de ricino polioxil 35, y aceite de ricino polioxil 40 hidrogenado. Los derivados de óxido de polietileno del aceite de ricino adecuados incluyen, pero no están limitados a, la serie Nikkol® HCO (Nikko Chemicals Co. Ltd., Tokio, Japón), tal como Nikkol® HCO-30, HC-40, HC-50, y HC-60 (aceite de ricino polietilenglicol-30 hidrogenado, aceite de ricino polietilenglicol-40 hidrogenado, aceite de ricino polietilenglicol-50 hidrogenado, y aceite de ricino polietilenglicol-60 hidrogenado), Emulphor® EL-719 (aceite de ricino 40 mol-etoxilato, Stepan Products, Northfield, IL), la serie Cremophor® (BASF, Florham Park, NJ), que incluye Cremophor® RH40, RH60, y EL35 (aceite de ricino polietilenglicol-40 hidrogenado, aceite de ricino polietilenglicol-60 hidrogenado, y aceite de ricino polietilenglicol-35 hidrogenado, respectivamente), y las series Eumulgin® RO y EDH (Cognis PharmaLine, Monheim, Alemania). Otros derivados adecuados de óxido de polietileno del aceite de ricino incluyen aquellos que figuran en R. C. Rowe y P. J. Shesky, Handbook of Pharmaceutical Excipients.

Como se utiliza en el presente documento, el término "éster de polioxetilensorbitán ácido graso" (o "ésteres de óxido de polietileno de sorbitán ácido graso") se refiere a un compuesto, o una de sus mezclas, que procede de la etoxilación de un éster de sorbitán. Como se utiliza en el presente documento, el término "éster de sorbitán" se refiere a un compuesto, o mezclas de compuestos, derivados de la esterificación de sorbitol y al menos un ácido graso. Los ácidos grasos útiles para la obtención de ésteres de óxido de polietileno de sorbitán incluyen, pero no están limitados a, los descritos en el presente documento. En una realización, la fracción del óxido de polietileno del compuesto o la mezcla tiene entre 2 aproximadamente y 200 unidades de oxietileno aproximadamente. En otra realización, la fracción del óxido de polietileno del compuesto o la mezcla tiene entre 2 aproximadamente y 100 unidades de oxietileno aproximadamente. En otra realización más, la fracción del óxido de polietileno del compuesto o la mezcla tiene entre 4 aproximadamente y 80 unidades de oxietileno aproximadamente. En otra realización más, la fracción de polioxetileno del compuesto o la mezcla tiene entre 4 aproximadamente y 40 unidades de oxietileno aproximadamente. En otra realización, la fracción de óxido de polietileno del compuesto o la mezcla tiene entre 4 aproximadamente y 20 unidades de oxietileno aproximadamente. Los ésteres de óxido de polietileno de sorbitán adecuados incluyen, pero no están limitados a la serie Tween® (Uniqema, Bromborough, Reino Unido), que incluye Tween® 20 (OPE (20) monolaurato de sorbitán), 21 (OPE (4) monolaurato de sorbitán), 40 (OPE (20) monopalmitato de sorbitán), 60 (OPE (20) monoestearato de sorbitán), 60K (OPE (20) monoestearato de sorbitán), 61 (OPE (4) monoestearato de sorbitán), 65 (OPE (20) triestearato de sorbitán), 80 (OPE (20) monooleato de sorbitán), 80K (OPE (20) monooleato de sorbitán), 81 (OPE (5) monooleato de sorbitán), y 85 (OPE (20) trioleato de sorbitán). Como se usa en el presente documento, la abreviatura "OPE" se refiere a óxido de polietileno. El número que sigue a la abreviatura OPE se refiere al número de unidades de repetición de oxietileno en el compuesto. Otros ésteres de óxido de polietileno de sorbitán adecuados incluyen los ésteres de óxido de polietileno de sorbitán ácidos grasos que figuran en R.C. Rowe y P.J. Shesky, Handbook of Pharmaceutical Excipients.

Como se utiliza en el presente documento, el término "glicéridos" se refiere a ésteres formados a partir de glicerol y ácidos grasos. El glicerol tiene tres grupos hidroxilo funcionales, que se pueden esterificada con uno, dos o tres ácidos grasos para formar monoglicéridos, diglicéridos, y triglicéridos.

Como se utiliza en el presente documento, el término "glicéridos poliglicolizados" se refiere a los productos formados de la esterificación de polietilenglicol, glicerol, y ácidos grasos; la transesterificación de glicéridos y polietilenglicol; o la etoxilación de un glicérido de un ácido graso. Como se utiliza en el presente documento, el término "glicéridos poliglicolizados" alternativa o adicionalmente se puede referir a mezclas de monoglicéridos, diglicéridos, y/o triglicéridos con monoésteres y/o diésteres de polietilenglicol. Los glicéridos poliglicolizados se pueden obtener a partir de los ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos, y polietilenglicoles descritos en el presente documento. Las cadenas laterales del éster graso sobre los glicéridos, monoésteres, o diésteres pueden ser de cualquier longitud y pueden estar saturadas o insaturadas. Los glicéridos poliglicolizados pueden contener otros materiales como contaminantes o productos secundarios, tales como, pero no limitado a, polietilenglicol, glicerol, y ácidos grasos. En ciertas realizaciones, los glicéridos poliglicolizados son glicéridos poliglicolizados C₈-C₁₈.

Como se utiliza en el presente documento, a menos que esté modificado de otra forma por una sal específica, el término "bazedoxifeno" significa bazedoxifeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Como se utiliza en el presente documento, el término "estrógenos conjugados" se refiere a estrógenos que están unidos junto a otro componente, por ejemplo, sulfatados o glicosilados. En ciertas realizaciones, los estrógenos conjugados son conjugados de sulfato de sodio, que contienen una mezcla de estrógenos conjugados obtenida exclusivamente de fuentes naturales, que aparecen como sales de sodio de sulfatos de estrógenos solubles en agua mezcladas para representar la composición media del material procedente de la orina de embarazadas. Los estrógenos conjugados son una mezcla de sulfato sódico de estrona y sulfato sódico de equilina, que contienen como componentes concomitantes, en forma de conjugados de sulfato de sodio, 17α-dihidroequilina, 17α-estradiol, y 17β-dihidroequilina.

Los "estrógenos conjugados" como se utiliza adicionalmente en el presente documento incluyen estrógenos conjugados tanto naturales como sintéticos, tales como los compuestos descritos en la Farmacopea de Estados Unidos (USP 23), así como otros estrógenos considerados como tales por los expertos en la materia. Además, "estrógenos conjugados" se refiere a ésteres de dichos compuestos, tales como ésteres de sulfato, sales de dichos compuestos, tales como sales de sodio, y ésteres de las sales de dichos compuestos, tales como las sales de sodio de un éster de sulfato, así como otros derivados conocidos en la técnica.

A pesar de que los estrógenos conjugados por lo general son una mezcla de componentes estrogénicos, tales como estrona y equilina, el material principal se puede formular para la utilización de dicha mezcla, o para que incluya únicamente componentes estrogénicos seleccionados o individuales. Estos estrógenos conjugados pueden ser de origen natural o sintético. Los ejemplos de estrógenos producidos sintéticamente incluyen, entre otros, sulfato sódico de estrona, sulfato sódico de equilina, sulfato sódico de 17α-dihidroequilina, sulfato sódico de 17β-dihidroequilina, sulfato sódico de 17α-estradiol, sulfato sódico de 17β-estradiol, sulfato sódico de equilenina, sulfato sódico de 17α-dihidroequilenina, sulfato sódico de 17β-dihidroequilenina, estropipato y etinil estradiol. Las sales de metales alcalinos de 8,9-deshidroestrone y las sales de metales alcalinos del éster sulfato de 8,9-deshidroestrone, como se describe en Patente de Estados Unidos N° 5.210.081, que se incorpora en su totalidad en el presente documento por referencia. Los estrógenos conjugados de origen natural por lo general se obtienen a partir de la orina de

embarazadas y a continuación se procesan y se pueden estabilizar. Los ejemplos de dichos procesos se exponen en las patentes de Estados Unidos Nº 2.565.115 y 2.720.483, cada una de las cuales se incorpora en su totalidad en el presente documento por referencia.

5 En el mercado hay disponibles muchos productos de estrógenos conjugados. Entre estos se prefiere el producto de estrógenos conjugados de origen natural conocido como Premarin® (Wyeth, Madison, NJ). Otro producto de estrógenos conjugados disponible en el mercado y que se prepara a partir de estrógenos sintéticos es Cenestin® (Duramed Pharmaceuticals, Inc., Cincinnati, Ohio). La dosis específica de estrógenos conjugados puede ser cualquier dosificación necesaria para conseguir un efecto terapéutico específico, y puede variar dependiendo del tratamiento específico indicado, y de los estrógenos conjugados específicos incluidos en el comprimido.

10 Descripción detallada

En el presente documento se desvelan composiciones farmacéuticas que contienen bazedoxifeno y un antioxidante. En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen un núcleo que comprende estrógenos conjugados, y al menos un revestimiento que comprende bazedoxifeno, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos uno de vitamina E, vitamina E TPGS, propil galato, ácido cítrico, y BHA/BHT, sustancialmente libres de ácido ascórbico.

15 En un aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento para potenciar la estabilidad de disolución y la biodisponibilidad del bazedoxifeno en una composición farmacéutica que comprende bazedoxifeno, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, el procedimiento que comprende la formulación de la composición farmacéutica para que comprenda al menos una de vitamina E y vitamina E TPGS, en la que la composición farmacéutica está sustancialmente libre de ácido ascórbico. En ciertas realizaciones, la composición está formulada 20 con un captor de oxígeno. En otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento para potenciar la estabilidad de disolución del bazedoxifeno en una composición farmacéutica que comprende bazedoxifeno, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, el procedimiento que comprende la formulación de la composición farmacéutica para que contenga al menos uno de galato de propilo, ácido cítrico, y BHA/BHT, en la que la composición farmacéutica está sustancialmente libre de ácido ascórbico.

25 Ciertas composiciones de bazedoxifeno existentes han contenido, por ejemplo, 2 mg/comprimido de ácido ascórbico en una capa de revestimiento de BZA que se ha aplicado a núcleos de estrógenos conjugados. Dichas formulaciones se prepararon añadiendo ácido ascórbico a la suspensión de BZA durante la preparación de la suspensión. Se ha observado que las composiciones en comprimido que contienen BZA, ácido ascórbico e hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) mostraron un descenso en la disolución del bazedoxifeno durante el almacenamiento a largo plazo. Véase, por ejemplo, Figura 1, que muestra el cambio de la disolución de BZA a lo largo del tiempo en una botella cerrada, a 40 °C/75% de humedad relativa, para formulaciones que contienen ácido ascórbico en la capa de revestimiento de BZA.

35 A pesar de que el ácido ascórbico, como antioxidante, confiere una estabilidad química excelente a estas formulaciones, también se ha descubierto que el ácido ascórbico contribuye a variaciones en la disolución, especialmente en condiciones de almacenamiento aceleradas. Aunque no se pretende estar limitado a ninguna teoría particular, se cree que el ácido ascórbico y/o sus productos de degradación en los comprimidos pueden interaccionar con el bazedoxifeno y/o HPMC, provocando variaciones en la formulación alrededor de bazedoxifeno que producen cambios de la disolución para comprimidos almacenados a largo plazo. El ácido ascórbico rebaja el pH de la suspensión de BZA e incrementa la solubilidad del BZA. Sin estar limitado por ninguna teoría particular, los 40 posibles mecanismos asociados al ácido ascórbico para la "ralentización" de la disolución del BZA podrían incluir la formación de la base libre de BZ menos soluble debido a la asociación débil con el ácido ascórbico, la formación de BZA amoro metaestable durante el revestimiento debido a un incremento en la solubilidad y la posterior conversión del BZA amoro metaestable a una forma cristalina estable, y la interacción del ácido ascórbico con la HPMC en la matriz que da lugar a la reticulación de la HPMC y que produce una disolución o erosión más lenta del revestimiento de BZA.

45 La divulgación se refiere a formulaciones que tienen BZA y HPMC y que emplean antioxidantes alternativos. Se ha descubierto que la sustitución del ácido ascórbico con antioxidantes alternativos puede reducir o eliminar las variaciones con el tiempo en la disolución del bazedoxifeno. Se llevaron a cabo estudios de estabilidad para evaluar las composiciones farmacéuticas que comprenden comprimidos de BZA/EC y antioxidantes alternativos, preparados sustancialmente como se describe en los Ejemplos 1 y 2, colocados a diferentes condiciones de humedad y temperatura.

50 La disolución de BZA se evaluó en ácido acético (AA)/Tween® 80 y/o HCl 0,02 N como medios de disolución (véase Ejemplo 3), en condiciones de almacenamiento agresivas (plato abierto, 40 °C/75% de humedad relativa), para formulaciones que tienen diversos antioxidantes. Las Figuras 2 y 3 muestran los cambios de la disolución de BZA a lo largo del tiempo para una formulación de BZA/EC que contiene 2 mg/comprimido de ácido ascórbico, en AA/Tween® (Figura 2) y HCl 0,02 N (Figura 3). La disolución de BZA en esta formulación que contiene ácido ascórbico como antioxidante en la capa de revestimiento del BZA se redujo de forma notable con el tiempo. Las Figuras 4-8 muestran la disolución del BZA con el tiempo en condiciones de almacenamiento agresivas (plato abierto, 40 °C/75% de humedad relativa), para las formulaciones de BZA/EC que contienen 1,0 mg/comprimido de vitamina E, 4,0 mg/comprimido de vitamina E TPGS, 0,5 mg/comprimido de propil galato, 0,5 mg/comprimido de ácido cítrico,

- y 1,0/0,5 mg/comprimido de BHA/BHT, respectivamente. Se encontró que la estabilidad de la disolución de bazedoxifeno (evaluada en AA/Tween®) mejoró en composiciones de BZA/EC que tienen dl-alfa tocoferol (vitamina E; Figura 4) o vitamina E TPGS (succinato de polietilenglicol dl-alfa tocoferol; una forma soluble en agua de origen natural de la vitamina E preparada por esterificación del succinato ácido de d-alfa-tocoferil con polietilenglicol; Figura 5) como antioxidante, en lugar de ácido ascórbico (Figura 2). Del mismo modo, también se encontró que la estabilidad de disolución del bazedoxifeno mejoró en las composiciones de BZA/EC que tienen, por ejemplo, propil galato (Figura 6), ácido cítrico (Figura 7), o BHA/BHT (Figura 8) como antioxidante, en lugar de ácido ascórbico (Figura 3). En contraste, la estabilidad de disolución del bazedoxifeno no mejoró en las composiciones de BZA/EC que tienen, por ejemplo, 2,0/0,2 mg/comprimido de ácido ascórbico/EDTA cálcico disódico (Figura 9).
- 5 Como se muestra en las Figuras 10 y 11, las formulaciones de BZA/EC que tienen vitamina E a 0,5 y 1,0 mg/comprimido proporcionan una buena estabilidad de disolución del BZA tras el almacenamiento en una botella cerrada, a 40 °C/75% de humedad relativa, con o sin captor de oxígeno. Además, no se observaron cambios en la disolución del bazedoxifeno durante el almacenamiento a largo plazo para las formulaciones que contienen, por ejemplo, vitamina E (Figura 12), ácido cítrico (Figura 13), o BHA/BHT (Figura 14).
- 10 La estabilidad química adecuada también fue suministrada en estas formulaciones mediante antioxidantes alternativos. La estabilidad química del BZA en comprimidos de BZA/EC que contienen ácido ascórbico o antioxidantes alternativos (véase Ejemplo 4) se muestra en la Tabla 1.
- 15

Tabla 1

Estabilidad química del BZA en comprimidos de BZA/EC con varios antioxidantes				
Tipo y nivel de antioxidante	Condiciones de almacenamiento	Escisión	N-óxido	Degradación total
0 mg Ácido Ascórbico (control)	Inicial	0,093	0,101	0,19
	Abierto, 70 °C 4 días	0,63	0,571	1,20
0,5 mg Ácido Ascórbico	Inicial	0,031	0,137	0,17
	Abierto, 70 °C 4 días	0,172	0,481	0,65
1,0 mg Ácido Ascórbico	Inicial	0,049	0,227	0,28
	Abierto, 70 °C 4 días	0,110	0,466	0,58
1,5 mg Ácido Ascórbico	Inicial	0,036	0,097	0,13
	Abierto, 70 °C 4 días	0,046	0,199	0,25
2 mg Ácido Ascórbico	Inicial	0,046	0,145	0,19
	Abierto, 70 °C 4 días	0,061	0,182	0,24
0,5 mg Ácido Cítrico	Inicial	0,043	0,067	0,11
	Abierto, 70 °C 4 días	0,258	0,178	0,44
1,0/0,5 mg BHA/BHT	Inicial	0,040	0,060	0,10
	Abierto, 70 °C 4 días	0,228	0,255	0,48
0,5 mg Propil Galato	Inicial	0,042	0,050	0,09
	Abierto, 70 °C 4 días	0,236	0,236	0,47
0,5/0,05 mg Ácido Ascórbico/EDTA	Inicial	0,066	0,165	0,23
	Abierto, 70 °C 4 días	0,124	0,019	0,14

<u>Estabilidad química del BZA en comprimidos de BZA/EC con varios antioxidantes</u>				
Tipo y nivel de antioxidante	Condiciones de almacenamiento	Escisión	N-óxido	Degradación total
0,5 mg Vit E	Inicial	0,055	0,077	0,13
	Abierto, 70 °C 4 días	0,236	0,269	0,51
1,0 mg Vit E	Inicial	0,069	0,108	0,18
	Abierto, 70 °C 4 días	0,215	0,226	0,44
4,0 mg Vit E TPGS	Inicial	0,049	0,078	0,13
	Abierto, 70 °C 4 días	0,173	0,225	0,40

Como se muestra en la Figura 15, la estabilidad química proporcionada por antioxidantes alternativos tales como la vitamina E se puede potenciar con el captor de oxígeno. Los lotes se pueden formular con captores de oxígeno, por ejemplo, en botellas, ampollas o contenedores de gran volumen. Los ejemplos de captores de oxígeno/absorbentes de oxígeno incluyen, pero no están limitados a, Stabilox® y Freshpax® fabricado por Multisorb, polímero captor de oxígeno (OSP) de Chevron, absorbentes de oxígeno de DPI y Impak, Ageless™-Z de Mitsubishi, captores de oxígeno activados por UV de CSP, captor de oxígeno (OS) de Cryovac y Oxifree™ 504 (a base de hierro y sin hierro) de Tianhua Tech. Como se muestra en la Tabla 1, la estabilidad química del BZA en comprimidos de BZA/EC que contienen vitamina E TPGS es comparable a la estabilidad química del BZA en comprimidos de BZA/EC que contienen vitamina E.

Además, sorprendentemente se descubrió que los comprimidos de BZA/EC que contienen un antioxidante alternativo tal como vitamina E muestran una tasa de liberación más rápida y una exposición del BZA *in vivo* superior, en comparación con comprimidos de BZA/EC que tienen ácido ascórbico como antioxidante. La biodisponibilidad del bazedoxifeno en comprimidos de BZA/EC se estudió en aproximadamente 24 mujeres posmenopáusicas sanas, permitiendo la terminación de al menos 22 sujetos. Durante 24 horas se extrajeron muestras de sangre en momentos específicados, y el plasma se separó y se sometió a ensayo para el BZA y los estrógenos conjugados (únicamente estrona). Como se muestra en la Figura 16 y en la Tabla 2, la biodisponibilidad del BZA en una formulación de BZA/EC con 1 mg/comprimido de vitamina E fue superior que la de una formulación con 2 mg/comprimido de ácido ascórbico ("Forma A" en la Figura 16), tanto en términos de $C_{\text{máx}}$ (máxima concentración alcanzada) como de AUC (área bajo la curva; exposición total). Específicamente, la $C_{\text{máx}}$ y el AUC se incrementaron en un 43% aproximadamente y un 12% aproximadamente, de forma respectiva, cuando el ácido ascórbico (1 mg/comprimido) en la capa externa que contiene BZA se sustituyó con vitamina E (1 mg/comprimido).

Tabla 2

<u>Farmacocinética media del BZA en plasma tras la administración de una sola dosis oral de comprimidos de BZA/EC 20 mg/0,625 mg en voluntarias posmenopáusicas sanas</u>			
	Parámetro	$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	AUC (ng·h/ml)
BZA/EC 2 mg/comprimido de ácido ascórbico	Media geométrica	4,48	60,6
	CV, %	58	54
BZA/EC 1 mg/comprimido vitamina E	Media geométrica	6,4	72,5
	CV, %	35	43
CV = coeficiente de variación			

La utilización de antioxidantes alternativos reduce o elimina de forma ventajosa las interacciones entre, por ejemplo, el antioxidante (por ejemplo, ácido ascórbico) y el BZA y/o el producto de degradación del antioxidante (por ejemplo, ácido ascórbico) con HPMC. La utilización de antioxidantes alternativos también reduce la solubilidad del BZA en una suspensión de revestimiento utilizada para preparar un comprimido de BZA/EC revestido, reduciendo así potencialmente la fracción amorfa del BZA que tiene la capacidad para cristalizar en formas estables a lo largo del tiempo. Sin estar limitado por ninguna teoría particular, se cree que estos factores producen la estabilidad de

disolución observada del BZA e incrementan la biodisponibilidad debido a una erosión más rápida del revestimiento de BZA.

En resumen, la utilización de antioxidantes alternativos tales como la vitamina E (dl- alfa tocoferol), vitamina E TPGS, propil galato, ácido cítrico, y BHA/BHT en composiciones farmacéuticas que comprenden acetato de bazedoxifeno e hidroxipropil metilcelulosa puede reducir o eliminar la ralentización de la disolución del bazedoxifeno observada en formulaciones que contienen ácido ascórbico como antioxidante, y puede proporcionar unos perfiles de estabilidad química/degradación del BZ aceptables. Además, los antioxidantes alternativos como la vitamina E pueden proporcionar una mayor biodisponibilidad, en comparación con formulaciones que contienen, como antioxidante, ácido ascórbico.

- 5 En resumen, la utilización de antioxidantes alternativos tales como la vitamina E (dl- alfa tocoferol), vitamina E TPGS, propil galato, ácido cítrico, y BHA/BHT en composiciones farmacéuticas que comprenden acetato de bazedoxifeno e hidroxipropil metilcelulosa puede reducir o eliminar la ralentización de la disolución del bazedoxifeno observada en formulaciones que contienen ácido ascórbico como antioxidante, y puede proporcionar unos perfiles de estabilidad química/degradación del BZ aceptables. Además, los antioxidantes alternativos como la vitamina E pueden proporcionar una mayor biodisponibilidad, en comparación con formulaciones que contienen, como antioxidante, ácido ascórbico.
- 10 Además de bazedoxifeno y un antioxidante, las composiciones farmacéuticas de la divulgación además pueden comprender al menos uno de un agente de carga, un aglutinante, y un agente humectante. En ciertas realizaciones, el agente de carga comprende al menos uno de lactosa, monohidrato de lactosa, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, malitol, sorbitol, xilitol, celulosa pulverizada, goma de celulosa, celulosa microcristalina, carboximetil celulosa, carboxietil celulosa, hidroxietil celulosa, fécula, glicolatos de almidón sódico, aluminosilicatos metálicos, fosfato de calcio, y un carbonato metálico; el aglutinante comprende al menos uno de hidroxipropil metilcelulosa, carboximetil celulosa, carboxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, celulosas microcristalinas, almidones, polivinil pirrolidina, óxido de polietileno, polivinil pirrolidona, copovidona, goma de xantano, y goma de guar; y el agente humectante comprende al menos uno de éster de sacarosa del ácido palmitico; copolímero de polietilenglicol-polipropilenglicol, alquil sulfato metálico, lauril sulfato sódico, éster de polioxietilensorbitán ácido graso, polioxietilen alquil éter, polietilenglicol, derivados de polioxietileno del aceite de ricino, docusato sódico, compuestos amina de amonio cuaternario, ésteres de azúcares de ácidos grasos, ésteres polietoxilados de ácidos grasos, glicerídos de ácidos grasos, y glicerídos poliglicolizados. En ciertas realizaciones, el agente de carga es sacarosa, el aglutinante es hidroxipropil metilcelulosa, y el agente humectante es éster de sacarosa del ácido palmitico.
- 15 20 25 Las composiciones farmacéuticas de la divulgación además pueden comprender un núcleo. En ciertas realizaciones, el núcleo comprende estrógenos conjugados.

Los antioxidantes que se pueden utilizar en los procedimientos y composiciones farmacéuticas de la divulgación incluyen vitamina E, vitamina E TPGS, y propil galato, ácido cítrico, y BHA/BHT. En ciertas realizaciones, las composiciones que comprenden antioxidantes alternativos están formuladas con un captor de oxígeno.

- 30 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden estar en forma de cápsulas, comprimidos (por ejemplo, comprimidos de una sola capa, comprimidos bicapa o comprimidos dentro de un comprimido) y similares, cada uno que contiene una cantidad predeterminada de bazedoxifeno como principio activo. En ciertas realizaciones, las composiciones pueden contener estrógenos conjugados como principio activo adicional. En ciertas realizaciones, un comprimido con el núcleo de estrógenos conjugados (EC) está revestido con una suspensión de acetato de bazedoxifeno (BZA) para producir una formulación en comprimidos de BZA/EC.
- 35 40 45 En al menos algunas realizaciones, el bazedoxifeno se puede administrar en un intervalo que oscila desde una vez cada dos días a una vez por semana. La posología para un régimen de dosificación determinado se puede administrar todo de una vez o se puede administrar varias veces durante el mismo día. En función de las necesidades individuales del paciente, el bazedoxifeno se puede administrar cada dos días, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis días, o cada siete días (una vez a la semana). El período de administración también se puede ajustar dependiendo de las necesidades del paciente, y aún considerarse como una administración de acuerdo con un régimen de dosificación extendido.

Por ejemplo, la dosificación se puede administrar una vez cada dos días, y a continuación después de una revisión médica se puede ajustar para que se administre cada tres días, y eventualmente una vez por semana. El régimen de dosificación extendido se puede administrar una vez por semana, en donde la dosificación semanal se administra en un solo día, en forma de una sola dosis, o dividida en dos o más dosis durante el mismo día.

- 50 55 En al menos algunas realizaciones, la dosificación diaria de bazedoxifeno en seres humanos está entre 5-80 mg aproximadamente. Cuando el bazedoxifeno se administra una vez por semana, la dosificación semanal en al menos algunas realizaciones será entre 3-15 veces aproximadamente la de la dosificación diaria. Por consiguiente, en al menos algunas realizaciones la única dosificación oral por semana puede estar entre 15 y 1200 mg aproximadamente administrada una vez a la semana; con la dosificación que se administra en una o más dosis durante el día de administración.

Como se describe en la patente de Estados Unidos Nº 5.998.402, que se incorpora en su totalidad en el presente documento por referencia, el bazedoxifeno y sus sales son agonistas selectivos de estrógenos con afinidad por el receptor de estrógenos. A diferencia de otros tipos de agonistas de estrógenos, el bazedoxifeno y sus sales son antiestrogénicos en el útero y pueden antagonizar los efectos tróficos de los agonistas de estrógenos en el tejido uterino. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden tener muchos usos relacionados con el tratamiento de estados o síndromes patológicos asociados a la deficiencia de

estrógenos o el exceso de estrógenos. En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona procedimientos de tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a la deficiencia de estrógenos o el exceso de estrógenos. Las enfermedades y trastornos asociados a la deficiencia de estrógenos o el exceso de estrógenos incluyen pérdida ósea, osteoporosis, osteopenia, hipertrofia prostática, calvicie de patrón masculino, atrofia vaginal y cutánea, acné, sangrado uterino disfuncional, pólipos del endometrio, enfermedad benigna de la mama, leiomiomas uterinos, adenomiosis, cáncer de ovario, infertilidad, cáncer de mama, endometriosis, cáncer de endometrio, síndrome de ovario poliquístico, enfermedad cardiovascular, contracepción, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo y otros trastornos del SNC, así como ciertos tipos de cáncer incluyendo melanoma, cáncer de próstata, cánceres de colon, cánceres del SNC, entre otros.

5 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento también se pueden utilizar en procedimientos de tratamiento para enfermedades o trastornos que son la consecuencia de una proliferación o un desarrollo anormal, acciones o crecimiento del tejido endometrial o de tipo endometrial. En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona procedimientos de tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a la proliferación o desarrollo anormal del tejido endometrial. Las enfermedades y trastornos asociados a la proliferación o desarrollo anormal del tejido endometrial incluyen pólipos endometriales, endometriosis, y cáncer de endometrio.

10 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento también se pueden utilizar en procedimientos de inhibición de la pérdida ósea. La pérdida ósea con frecuencia es la consecuencia de un desequilibrio en un individuo en la formación del nuevo tejido óseo y la resorción de tejido antiguo, que da lugar a una pérdida neta de hueso. Dicha reducción ósea se puede producir en individuos diversos, por ejemplo en mujeres posmenopáusicas, 15 mujeres que se han sometido a ovariotomía bilateral, las que reciben o han recibido terapias prolongadas con corticoesteroides, las que experimentan disgenesia gonadal, y las que padecen síndrome de Cushing. También se pueden tratar las necesidades especiales de los huesos, incluyendo la sustitución de los dientes y los huesos de la boca, utilizando las composiciones en individuos con fracturas óseas, estructuras óseas defectuosas, y los que se han sometido a cirugías relacionadas con los huesos y/o la implantación de prótesis. Además de los problemas 20 descritos anteriormente, en ciertas realizaciones las composiciones se pueden utilizar en tratamientos para la artritis, hipocalcemia, hipercalcemia, enfermedad de Paget, osteomalacia, osteohalistéresis, mieloma múltiple y otras formas 25 de cáncer que tienen efectos nocivos sobre los tejidos óseos.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento también se pueden utilizar en procedimientos 30 para reducir el colesterol y tratar el cáncer de mama. Además, las composiciones se pueden utilizar para el tratamiento de los síntomas perimenopáusicos, menopáusicos, o posmenopáusicos. En ciertas realizaciones, las 35 composiciones se pueden utilizar para la contracepción en mujeres premenopáusicas, así como en terapia de sustitución de hormonas en mujeres posmenopáusicas (tales como para el tratamiento de trastornos vasomotores tales como los sofocos) o en otros estados de deficiencia de estrógenos en los que sería beneficiosa la suplementación con estrógenos. Las composiciones también se pueden utilizar en estados patológicos en los que la amenorrea es ventajosa, tal como leucemia, ablaciones de endometrio, enfermedad renal o hepática crónica, o enfermedades o trastornos de la coagulación.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Los ejemplos se proporcionan únicamente con fines ilustrativos. No se deben interpretar como una limitación de ninguna forma del alcance o el contenido de la invención.

40 Ejemplos

Ejemplo 1

Procedimiento de preparación de comprimidos de BZA/EC con vitamina E

Las composiciones farmacéuticas de la divulgación se prepararon de la forma siguiente. Allí donde se identifican 45 condiciones ejemplares del proceso (por ejemplo, principios, etiqueta, cantidad, temperatura, tiempo), también se podrían utilizar otras condiciones de proceso adecuadas a menos que se especifique en contra, tal y como puede determinar el experto en la materia.

I. Preparación de comprimidos de estrógenos conjugados con un agente de carga inerte

Proceso de granulación/mezcla

Se granularon cuatro sub-lotes de la forma siguiente:

50 1. Monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, hipromelosa 2208 (100.000 mPa·s), EC desecados con lactosa y el resto del monohidrato de lactosa se cargaron a un recipiente de volumen intermedio (RVI) de 1000 l. Los materiales se transfirieron a un Collette UltimaGral y se mezclaron durante 6 minutos aproximadamente.

55 2. La mezcla de la etapa 1 se granuló iniciando la adición de agua purificada a una tasa objetivo de 17 kg/minuto al granulador Collette con el impulsor continuo a 85 rpm y cortadoras intermitentes a 1500 rpm. El

tiempo total para la adición de agua y el amasado húmedo fue de 8 minutos aproximadamente.

3. El granulado húmedo se pasó a través de un Quadro Comil con un tamiz redondo de 3,96 mm y una velocidad objetivo de molienda de 1200 rpm en un secador de lecho fluido.

5 4. El granulado se secó en un secador de lecho fluido a una temperatura de entrada establecida de 60 °C aproximadamente para conseguir un contenido objetivo en humedad en la pérdida durante el secado (PDS) de la granulación del 2,0% ± 0,5%.

5 5. El granulado seco se pasó a través de un Quadro Comil con un tamiz rallador de 1,27 mm en 4 fases con las siguientes velocidades de molienda, Fase 1 y 2 utilizando 1200 rpm, Fase 3 a 1000 rpm y Fase 4 a 150 rpm, en un RVI de 2200 l.

10 6. El RVI de 2200 l con los cuatro sub-lotes de granulado seco y molido se transfirió a un recipiente de mezclado de pedestal doble y se mezcló durante 10 minutos aproximadamente a 8 rpm.

10 7. Se añadió estearato de magnesio a la mezcla de la etapa 6, a través de un tamiz del 12 y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos aproximadamente.

15 **Nota:** La cantidad de estearato de magnesio añadido se debe ajustar en base a un comprimido, en función de la cantidad de granulado a mezclar.

Compresión

1. El granulado se comprime en comprimidos usando una prensa de comprimidos Fette 2090i equipada con un utilaje de forma ovalada de 0,412" x 0,225" x 0,034" (10,45 mm x 5,72 mm x 0,86 mm) a una tasa objetivo de 2250-4000 tpm con una velocidad "filomática" de 10-120 rpm.

20 2. El peso del comprimido de núcleo comprimido fue de 120 mg aproximadamente.

La fórmula cuantitativa para los comprimidos de EC de núcleos comprimidos, 0,45 mg/comprimido se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3

Ingrediente	% en p/p	Entrada/Unidad de dosificación	
		Entrada	Unidad
EC desecación con lactosa a 42,9 mg/g ^a	8,74	10,4895	mg
Monohidrato de lactosa, NF/EP, pulverizado ^a	48,51	58,2105	mg
Hipromelosa, USP, 2208 (100.000 mPa·s) (K100M Prem, CR)	27,5	33,00	mg
Celulosa microcristalina, NF/EP	15,00	18,00	mg
Agua, USP/EP, purificada ^b		30,00	mg
Esterato de magnesio, Código vegetal NF/EP (Mallinckrodt 2257) ^c	0,25	0,300	Mg

a. La cantidad de lactosa y la desecación de los EC con lactosa se debe ajustar si la potencia activa no se libera a 42,9 mg/g.
b. Agua purificada, USP/EP usada en el proceso pero no aparece en el producto final.
c. Se puede añadir estearato de magnesio en la fase de lubricación después de la mezcla cruzada de 4 sub-lotes

25 25 Se pueden utilizar otras potencias de EC, por ejemplo, 0,625 mg/comprimido, o 0,1-1,0 mg/comprimido.

Preparación de una suspensión de agente de carga inerte

1. Con mezcla a baja cizalladura, se colocó una cantidad apropiada de agua purificada en un recipiente de mezcla con camisa adecuada equipado con mezcladores de baja y alta cizalladura, y la temperatura del recipiente se ajustó a 25 ± 5 °C.

30 2. Con mezcla a alta cizalladura, se añadió hidroxipropil celulosa al recipiente al vacío y se mezcló hasta que se hubo dispersado.

3. Con mezcla a alta cizalladura, se añadió hipromelosa 2910 (E6) al recipiente al vacío y se mezcló hasta que se hubo dispersado.
4. La mezcla resultante se mezcló con baja y alta cizalladura para obtener una suspensión uniforme.
- 5 5. Con alta y baja cizalladura, se añadió hipromelosa 2910 (E15) al recipiente y se mezcló hasta que se hubo dispersado.
6. Con mezcla a baja cizalladura, se añadió polietilenglicol al recipiente y se mezcló manualmente hasta que se hubo dispersado.
7. Con mezcla a alta cizalladura, se añadió sacarosa al recipiente al vacío y se mezcló con alta cizalladura para obtener una suspensión uniforme.
- 10 8. Con mezcla a alta cizalladura, se añadió celulosa microcristalina al recipiente al vacío y se mezcló hasta que se hubo dispersado.
9. La mezcla de la suspensión se continuó usando baja cizalladura a 23 ± 5 °C hasta que la aplicación de la suspensión de agente de carga se hubo completado.

La fórmula para 1 kg de suspensión de agente de carga inerte se muestra en la Tabla 4.

15 Tabla 4

INGREDIENTE	CANTIDAD/LOTE (kg)
Sacarosa, NF/EP	0,0900
Celulosa microcristalina, NF/EP	0,0144
Hidroxipropil Celulosa, klucel EF pharma, NF/EP	0,0108
Hipromelosa 2910 USP/EP E6	0,0468
Hipromelosa, 2910, USP/EP E15	0,0117
Polietilenglicol 400, NF/EP	0,0063
Agua, USP/EP, purificada	0,8200
Notas: La cantidad objetivo de suspensión de agente de carga aplicada fue de 0,500 g/comprimido (90,0 mg de sólidos al 18,0% en p/p). La cantidad real de suspensión de agente de carga fabricada y aplicada depende de las pérdidas durante la fabricación y las eficacias del revestimiento. La suspensión de agente de carga sin utilizar se debe destruir. La densidad de la suspensión de agente de carga a temperatura ambiente fue de 1,05 g/ml aproximadamente.	

Procedimiento de revestimiento del comprimido

1. Los comprimidos con el núcleo comprimido de estrógenos conjugados se cargaron en una bandeja de revestimiento perforada.
- 20 2. Se aplicó suficiente suspensión de agente de carga inerte a los núcleos comprimidos para conseguir una ganancia en peso media de sólidos del agente de carga de 90 mg (± 5 mg) por encima del peso medio del núcleo comprimido. (Nivel de alerta provisional para los pesos de comprimidos de agente de carga individuales: 187 a 243 mg por comprimido, n = 300).
- 25 3. Los comprimidos terminados se almacenaron en contenedores forrados con bolsas de polietileno dobles o equivalentes con desecante.
4. El peso del comprimido con agente de carga inerte final fue de 210 mg aproximadamente.

Nota: La cantidad de estearato de magnesio añadido se debe ajustar en base a un comprimido, en función de la cantidad de granulado a mezclar.

La fórmula cuantitativa para los comprimidos de EC con agente de carga inerte se muestra en la Tabla 5.

30 Tabla 5

Ingrediente	% en p/p	Entrada/Unidad de dosificación	
		Entrada	Unidad
Comprimido de núcleo de EC	57,14	120	mg
Sacarosa, NF/EP	21,43	45,0	mg
Celulosa microcristalina, NF/EP	3,43	7,20	mg
Hidroxipropil Celulosa, Klucel EF pharma, NF/EP	2,57	5,4	mg
Hipromelosa, 2910, USP/EP E6	11,14	23,4	mg
Hipromelosa, 2910, USP/EP E15	2,79	5,85	mg
Polietilenglicol 400, NF/EP	1,5	3,15	mg
Agua, USP/EP, purificada*		410	Mg

* Agua purificada, USP/EP, utilizada en el proceso pero no aparece en el producto final.

Notas: El peso del comprimido con agente de carga inerte final fue de 210 mg aproximadamente. Cada lote contiene 2 bandejas de carga de 3,4 millones de comprimidos. Se prepararon dos suspensiones con agente de carga inerte para revestir 2 bandejas de carga. Los principios del agente de carga inerte incluían un exceso del 35% aproximadamente.

5

II. Preparación de suspensión de agente de carga de acetato de bazedoxifeno

Procedimiento

1. Se puso una cantidad adecuada de agua purificada en un recipiente de mezcla adecuado equipado con mezcladores de baja cizalladura (de tipo Lightnin) y de alta cizalladura (de tipo Silverson o equivalente). Se registró el peso del agua.

10

2. Con el mezclador encendido, el agua se calentó a 65-85 °C (objetivo 75 °C) y se mantuvo a esa temperatura durante 1 hora aproximadamente.

3. La velocidad del mezclador se ajustó para crear un vórtice sin que entre aire dentro del agua. Se registró la velocidad del mezclador.

15

4. Se añadió lentamente al vórtice éster de sacarosa del ácido palmítico y se mezcló hasta que se hubo dispersado completamente. El mezclador de alta cizalladura se utilizó según lo necesario. Se debe evitar una formación excesiva de espuma. Se registró el tiempo para completar la dispersión (aproximadamente 30-60 minutos). Cualquier ajuste realizado a los mezcladores se registró.

20

5. Se añadió lentamente hipromelosa al vórtice. La temperatura de la suspensión se mantuvo a 65-85 °C (objetivo 75 °C). La velocidad del mezclador se puede ajustar para obtener la mezcla adecuada. No obstante, se debe minimizar la introducción de aire en la suspensión. Toda la hipromelosa se dispersó bien sin formar grumos. Se utilizó el mezclador de elevada cizalladura según lo necesario. Se debe evitar la formación excesiva de espuma. Se registró el tiempo para completar la dispersión (aproximadamente 30-60 minutos). Cualquier ajuste realizado a los mezcladores se registró.

25

6. La suspensión se enfrió a 60-70 °C (objetivo 65 °C). Se añadió sacarosa lentamente al vórtice, y se prosiguió con la mezcla hasta que se hubo disuelto completamente. Se registró el tiempo para su disolución (30 minutos aproximadamente). Cualquier ajuste realizado a los mezcladores se registró.

7. La suspensión se enfrió a 23-27 °C (objetivo 25 °C). La suspensión se inspeccionó visualmente para cerciorarse de que no quedasen partículas.

30

8. Después de que la temperatura hubo alcanzado los 23-27 °C (objetivo 25 °C) se añadió lentamente dl-alfa tocoferol, y se prosiguió con la mezcla hasta que se hubo disuelto completamente. Se registró el tiempo para completar la dispersión (aproximadamente 15-30 minutos). Cualquier ajuste realizado a los mezcladores se registró.

35

9. Se añadió BZA lentamente en el vórtice. Una vez añadido, se encendió el mezclador de alta cizalladura y se prosiguió con la mezcla hasta que se hubo dispersado completamente. Se debe evitar la formación excesiva de espuma. Se registró el tiempo para completar la dispersión (aproximadamente 15-30 minutos). El

contenido se inspeccionó visualmente para cerciorarse de que la suspensión se había dispersado uniformemente. Cualquier ajuste realizado a los mezcladores se registró.

5 10. Se apagaron todos los mezcladores y las paredes del tanque y la varilla del mezclador se rebañaron. Los mezcladores se volvieron a encender utilizando los ajustes previos y se mezcló. Se añadió agua adicional, si es necesario (purificada) para conseguir el peso teórico, y se prosiguió con la mezcla durante 10-15 min más. El contenido se inspeccionó visualmente para cerciorarse de que la suspensión se había dispersado uniformemente. El mezclador de alta cizalladura se apagó.

10 11. Se prosiguió con la mezcla de la suspensión con el mezclador de baja velocidad durante la aplicación, al tiempo que se mantiene la temperatura a 23-27 °C (objetivo 25 °C). Se registraron todas las velocidades del mezclador.

15 **Nota:** Todas las etapas anteriores se pueden llevar a cabo a temperatura ambiente si no está disponible el equipo adecuado. No obstante, es posible que los tiempos de mezcla se tengan que ampliar para que los excipientes se disuelvan o se suspendan. Se puede añadir palmitato de sacarosa, HPMC y sacarosa en forma de mezcla a 50-65 °C (objetivo 60 °C) si el recipiente de mezcla se encuentra al vacío. El BZA, el ácido ascórbico y la sacarosa se pueden añadir en forma de mezcla a 23-27 °C (objetivo 25 °C) si el recipiente de mezcla se encuentra al vacío.

La fórmula cuantitativa para 1 kg de suspensión de agente de carga de acetato de bazedoxifeno (20% en p/p de sólidos) se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6

INGREDIENTE	CANTIDAD
Sacarosa, NF	100 g
Hipromelosa, USP 2910, 3 mPa·s	48,0 g
Acetato de bazedoxifeno (al 88,68% de BZ base libre)	45,12* g
Éster de sacarosa del ácido palmítico	2,50 g
dl-alfa tocoferol	2,00 g
Aqua, USP, purificada	800 g

* La potencia del acetato de bazedoxifeno puede variar, y la cantidad en la fórmula se debe ajustar en consecuencia con el correspondiente ajuste en la cantidad de sacarosa para mantener un contenido en sólidos del 20% (p/p) en la suspensión.

20 III. Preparación de una suspensión de recubrimiento de película/color

Procedimiento

1. Se añadió una cantidad apropiada de agua purificada a temperatura ambiente a un recipiente de acero inoxidable de tamaño adecuado equipado con un mezclador (tipo Lightnin) de baja cizalladura. Se registró el peso de agua.

25 2. Con la hélice en el centro y lo más cerca del fondo del recipiente como sea posible, el agua se agitó para formar un vórtice sin que entre aire en el líquido.

30 3. Se añadió de manera constante directamente al vórtice Opadry Brown. (Opadry Brown es un revestimiento formulado fabricado por Colorcon, West Point, Pensilvania, Estados Unidos y que contiene hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, dióxido de titanio y óxido de hierro). La velocidad del mezclador de baja cizalladura se aumentó según sea necesario para mantener el vórtice. Se debe evitar polvo de flotación sobre el agua.

4. Después de que se hubo añadido todo el Opadry Brown, la velocidad del mezclador se redujo para eliminar el vórtice y se mezcló suavemente durante aproximadamente 45-60 minutos.

5. Se prosiguió suavemente con la mezcla durante la aplicación del revestimiento.

35 **Nota:** Utilizar las suspensiones/soluciones en las siguientes 36 horas cuando se almacena a temperatura ambiente. La temperatura del agua y la suspensión se puede mantener a un objetivo de 25 °C (15-35 °C).

La fórmula cuantitativa para 1 kg de suspensión de recubrimiento de película (12,5% en p/p de sólidos) se muestra a

continuación:

INGREDIENTE	CANTIDAD
Opadry Brown 03B96519	125 g
Aqua USP, purificada	875 g

- 5 Se puede utilizar una cantidad equivalente de Opadry Pink 03B 14899 (Colorcon, West Point, Pennsylvania, Estados Unidos) o de otro color en lugar de Opadry Brown.

IV. Preparación de la solución de recubrimiento clara/brillante

Procedimiento

- 10 1. Se añadió una cantidad apropiada de agua purificada a temperatura ambiente a un recipiente de acero inoxidable de tamaño adecuado equipado con un mezclador (tipo Lightnin) de baja cizalladura. Se registró el peso de agua.
- 15 2. Con la hélice en el centro y lo más cerca del fondo del recipiente como sea posible, el agua se agitó para formar un vórtice sin que entre aire en el líquido.
- 15 3. Se añadió de manera constante directamente al vórtice Opaglos 2 Clear (Colorcon, West Point, Pennsylvania, Estados Unidos). La velocidad del mezclador de baja cizalladura se aumentó según sea necesario para mantener el vórtice. Se debe evitar polvo de flotación sobre el agua.
- 20 4. Despues de que se hubo añadido todo el Opaglos 2 Clear, la velocidad del mezclador se redujo para eliminar el vórtice y se mezcló suavemente durante aproximadamente 45-60 minutos.
5. Se prosiguió suavemente con la mezcla durante la aplicación del revestimiento.

- 20 Nota: Utilizar las suspensiones/soluciones en las siguientes 36 horas cuando se almacena a temperatura ambiente. La temperatura del agua y la suspensión se puede mantener a un objetivo de 25 °C (15-35 °C).

La fórmula cuantitativa para 1 kg de suspensión de recubrimiento clara (5,0% en p/p de sólidos) se muestra a continuación:

INGREDIENTE	CANTIDAD
Opaglos 2 Clear 98Z19173	50,0 g
Aqua USP, purificada	950 g

V. Procedimiento de recubrimiento de un comprimido

Procedimiento

- 25 1. Los comprimidos recubiertos de estrógenos conjugados (por ejemplo, preparados como en la Sección I anterior) se cargaron en una bandeja de recubrimiento perforada.
- 30 2. Se aplicó suficiente suspensión de agente de carga de acetato de bazedoxifeno a los comprimidos con agente de carga de EC de la etapa 1 hasta alcanzar un peso total de 100 mg (\pm 2 mg) por encima del peso del comprimido con agente de carga inerte. (Aproximadamente 500 mg de suspensión de agente de carga de acetato de bazedoxifeno por comprimido.)
- 35 3. Se aplicaron aproximadamente 16 mg (\pm 1 mg) de recubrimiento de color polimérico (Opadry Brown 03B96519) a los comprimidos para lograr el color deseado. (Aproximadamente 128 mg de suspensión de color por comprimido).
4. Se aplicaron aproximadamente 4 mg (\pm 1 mg) de recubrimiento brillante polimérico (Opaglos 2 Clear 98Z19173) a los comprimidos para obtener un brillo satisfactorio. (Aproximadamente 80 mg de suspensión por comprimido).
5. Los comprimidos se etiquetaron utilizando tinta negra Opacode WB, NS-78-17821 (Colorcon, West Point,

Pennsilvania, Estados Unidos) en la máquina de impresión adecuada usando un rodillo de impresión de textos de doble línea.

6. Los comprimidos terminados se almacenaron, a temperatura ambiente, en recipientes forrados con bolsas dobles opacas de polietileno con cantidad apropiada de desecante. Alternativamente, los comprimidos terminados se almacenaron a temperatura ambiente, en recipientes forrados con una bolsa opaca de polietileno y una bolsa exterior laminada de papel de aluminio con la cantidad adecuada de captor de oxígeno entre las dos bolsas.

Nota: Los ejemplos de captores de oxígeno/absorbentes de oxígeno incluyen, pero no están limitados a, Stabilox® y Freshpax® fabricado por Multisorb, polímero captor de oxígeno (OSP) de Chevron, absorbentes de oxígeno de DPI y Impak, Ageless™-Z de Mitsubishi, captores de oxígeno activados por UV de CSP, captor de oxígeno (OS) de Cryovac y Oxifree™ 504 (a base de hierro y sin hierro) de Tianhua Tech.

VI. Formulación de comprimido de BZA/EC con Vitamina E (dl-alfa tocoferol)

Los comprimidos producidos de acuerdo con el procedimiento anterior tenían la formulación siguiente como se muestra en la Tabla 7.

15

Tabla 7

	<u>Cantidad por unidad</u>	<u>% p/p</u>
Núcleo del comprimido		
Estrógenos conjugados con agente de carga inerte	210 (1 Comp) mg	63,64
Capa externa (Recubrimiento activo)		
Sacarosa, NF	55,2 mg	16,73
Hipromelosa, USP 2910, 3 mPa·s	20,0 mg	6,06
Acetato de bazedoxifeno, micronizado (al 88,68% de bazedoxifeno base libre) [^]	22,56 mg	6,84
Éster de sacarosa del ácido palmítico	1,25 mg	0,38
dl-alfa tocoferol	1,00 mg	0,30
Agua, USP purificada	N/D	
Recubrimiento de color		
Opadrv Brown (03B96519)	16,0 mg	4,85
Agua, USP, purificada*	N/D	
Recubrimiento claro		
Opaglos 2 Clear (98Z19173)	4,00 mg	1,21
Agua, USP, purificada*	N/D	
Etiqueta		
Tinta negra Opancode (WB, NS-78-17821)	0,20 mg (sólidos traza)	N/D
Agua, USP, purificada*	N/D	
TOTAL	330 mg	100

* Se utiliza en el proceso, pero no aparece en el producto final.

[^] La potencia del bazedoxifeno puede variar; la cantidad en la fórmula se debe ajustar en consecuencia con el correspondiente ajuste en la cantidad de sacarosa.

Nota: Las cantidades de los principios por comprimido representan cantidades teóricas de sólidos de recubrimiento aplicadas. La cantidad de agua y de principios de recubrimiento utilizados puede variar.

Ejemplo 2Procedimiento para preparar comprimidos de BZA/EC con Vitamina E TPGS

Se prepararon composiciones farmacéuticas que tienen vitamina E TPGS en lugar de vitamina E como antioxidante como en el Ejemplo 1, con variaciones en los siguientes procesos con respecto a la preparación de suspensión de agente de carga de acetato de bazedoxifeno:

- 5 II. Preparación de la suspensión de agente de carga de acetato de bazedoxifeno
1. Se puso una cantidad adecuada de agua purificada en un recipiente de mezcla adecuado equipado con mezcladores de baja cizalladura (de tipo Lightnin) y de alta cizalladura (de tipo Silverson o equivalente). Se registró el peso del agua.
 - 10 2. Con el mezclador encendido, el agua se calentó a 65-85 °C (objetivo 75 °C) y se mantuvo a esa temperatura durante 1 hora aproximadamente.
 - 15 3. La velocidad del mezclador se ajustó para crear un vórtice sin que entre aire dentro del agua. Se registró la velocidad del mezclador.
 - 20 4. Se añadió lentamente al vórtice éster de sacarosa del ácido palmítico y se mezcló hasta que se hubo dispersado completamente. El mezclador de alta cizalladura se utilizó según lo necesario. Se debe evitar una formación excesiva de espuma. Se registró el tiempo para completar la dispersión (aproximadamente 30-60 minutos). Cualquier ajuste realizado a los mezcladores se registró.
 - 25 5. Se añadió lentamente hipromelosa al vórtice. La temperatura de la suspensión se mantuvo a 65-85 °C (objetivo 75 °C). La velocidad del mezclador se puede ajustar para obtener la mezcla adecuada. No obstante, se debe minimizar la introducción de aire en la suspensión. Toda la hipromelosa se dispersó bien sin formar grumos. Se utilizó el mezclador de elevada cizalladura según lo necesario. Se debe evitar la formación excesiva de espuma. Se registró el tiempo para completar la dispersión (aproximadamente 30-60 minutos). Cualquier ajuste realizado a los mezcladores se registró.
 - 30 6. La suspensión resultante se enfrió a 60-70 °C (objetivo 65 °C). Se añadió sacarosa lentamente al vórtice, y se prosiguió con la mezcla hasta que se hubo disuelto completamente. Se registró el tiempo para su disolución (30 minutos aproximadamente). Cualquier ajuste realizado a los mezcladores se registró.
 - 35 7. La cantidad deseada de vitamina E TPGS se fundió calentando a 45 °C aproximadamente. Se calentaron 2 kg de agua a 65-85 °C (objetivo 75 °C) y la vitamina E TPGS fundida se añadió lentamente al agua con agitación continua utilizando el mezclador Lightnin y se mezcló durante 120 minutos aproximadamente.
 - 40 8. La temperatura de la suspensión se mantuvo a 60-70 °C (objetivo 65 °C). La solución de vitamina E TPGS preparada en la etapa 7 se añadió lentamente con agitación continua utilizando el mezclador Lightnin y se mezcló durante 15-30 minutos aproximadamente.
 - 45 9. La suspensión se enfrió a 23-27 °C (objetivo 25 °C). La suspensión se inspeccionó visualmente para cerciorarse de que no quedasen partículas.
 - 50 10. Una vez que la temperatura hubo alcanzado los 23-27 °C (objetivo 25 °C) se añadió BZA lentamente en el vórtice. Una vez añadido, se encendió el mezclador de alta cizalladura y se prosiguió con la mezcla hasta que se hubo dispersado completamente. Se debe evitar la formación excesiva de espuma. Se registró el tiempo para completar la dispersión (aproximadamente 15-30 minutos). El contenido se inspeccionó visualmente para cerciorarse de que la suspensión se había dispersado uniformemente. Cualquier ajuste realizado a los mezcladores se registró.
 - 55 11. Se apagaron todos los mezcladores y las paredes del tanque y la varilla del mezclador se rebañaron. Los mezcladores se volvieron a encender utilizando los ajustes previos y se mezcló. Se añadió agua adicional, si es necesario (purificada) para conseguir el peso teórico, y se prosiguió con la mezcla durante 10-15 min más. El contenido se inspeccionó visualmente para cerciorarse de que la suspensión se había dispersado uniformemente. El mezclador de alta cizalladura se apagó.
 - 60 12. Se prosiguió con la mezcla de la suspensión con el mezclador de baja velocidad durante la aplicación, al tiempo que se mantiene la temperatura a 23-27 °C (objetivo 25 °C). Se registraron todas las velocidades del mezclador.
- Nota:** Todas las etapas anteriores se pueden llevar a cabo a temperatura ambiente si no está disponible el equipo adecuado. No obstante, es posible que los tiempos de mezcla se tengan que ampliar para que los excipientes se disuelvan o se suspendan. Se puede añadir palmitato de sacarosa, HPMC y sacarosa en forma de mezcla a 50-65 °C (objetivo 60 °C) si el recipiente de mezcla se encuentra al vacío. El BZA, el ácido ascórbico y la sacarosa se pueden añadir en forma de mezcla a 23-27 °C (objetivo 25 °C) si el recipiente de mezcla se encuentra al vacío.

La fórmula cuantitativa para 1 kg de suspensión de agente de carga de acetato de bazedoxifeno (20% en p/p de sólidos) se muestra en la Tabla 8.

Tabla 8

INGREDIENTE	CANTIDAD
Sacarosa, NF	104,4 g
Hipromelosa, USP 2910, 3 mPa·s	40,0 g
Acetato de bazedoxifeno (al 88,68% de BZ base libre)	45,12* g
Éster de sacarosa del ácido palmítico	2,50 g
Vitamina E TPGS	8,00 g
Agua, USP, purificada	800 g
* La potencia del acetato de bazedoxifeno puede variar, y la cantidad en la fórmula se debe ajustar en consecuencia con el correspondiente ajuste en la cantidad de sacarosa para mantener un contenido en sólidos del 20% (p/p) en la suspensión.	

5 VI. Formulación de comprimido de BZA/EC con Vitamina E TPGS

Los comprimidos producidos de acuerdo con el procedimiento anterior tenían la siguiente formulación como se muestra en la Tabla 9.

Tabla 9

	Cantidad por unidad	% p/p
Núcleo del comprimido		
Comprimido de estrógenos conjugados con agente de carga inerte	210 (1 Comp) mg	63,64
Capa externa (Recubrimiento activo)		
Sacarosa, NF	52,2 mg)	15,83
Hipromelosa, USP 2910, 3 mPa·s	20,0 mg	6,06
Acetato de bazedoxifeno, micronizado (al 88,68% de bazedoxifeno base libre) [^]	22,56 mg	6,84
Éster de sacarosa del ácido palmítico	1,25 mg	0,38
Vitamina E TPGS	4,00 mg	1,2
Agua, USP purificada*	N/D	
Recubrimiento de color		
Opadry Brown (03B96519)	16,0 mg	4,85
Agua, USP, purificada*	N/D	
Recubrimiento claro		
Opaglos 2 Clear (98Z19173)	4,00 mg	1,21
Agua, USP, purificada*	N/D	
Etiqueta		
Tinta negra Opacode (WB, NS-78-17821)	0,20 mg (sólidos traza)	N/D
Agua, USP, purificada*	N/D	

TOTAL	330 mg	100
* Se utiliza en el proceso, pero no aparece en el producto final.		
^ La potencia del bazedoxifeno puede variar; la cantidad en la fórmula se debe ajustar en consecuencia con el correspondiente ajuste en la cantidad de sacarosa.		
<u>Nota:</u> Las cantidades de los ingredientes por comprimido representan cantidades teóricas de sólidos de recubrimiento aplicadas. La cantidad de agua y de ingredientes de recubrimiento utilizados puede variar. Estas no pueden superar ± 10% de los valores teóricos.		

Ejemplo 3

Disolución de bazedoxifeno en comprimidos de BZA/EC (procedimiento de AA/Tween®)

La disolución de bazedoxifeno se determinó utilizando un Aparato 1 (cestas) a 75 rpm, en 900 ml de solución de ácido acético 10 mM con el 0,2% de monooleato de polioxietilen sorbitán (Polisorbato 80 o Tween® 80) a 37 °C ± 0,5 °C. Las muestras se analizaron por UV en línea (fibra óptica) o UV fuera de línea. Para el análisis de UV en línea de las muestras de disolución, las absorbancias a 300 nm (longitud de onda en o cerca de la absorbancia máxima) y 360 nm (longitud de onda de corrección basal) se determinaron simultáneamente *in situ* en el momento (s) especificado utilizando un espectrofotómetro UV; para el análisis UV fuera de línea, se tomó una muestra filtrada del medio de disolución en el momento (s) especificado, y se determinan las mismas absorbancias. En ambos análisis, se determina la cantidad de bazedoxifeno disuelto restando la absorbancia a 360 nm de la absorbancia a 300 nm y comparando esta absorbancia con la de una solución patrón.

Preparación del Medio de Disolución

- Se disolvieron 20 g de Tween® 80 en aproximadamente 500 ml de agua purificada USP por agitación mientras se calienta hasta que el Tween® 80 se haya disuelto completamente, que se puede confirmar mediante inspección visual.
- Se transfirieron 6 ml de ácido acético glacial y de la solución disuelta de Tween® 80 a un recipiente de 10 l que contenía 8 l de agua.
- La solución resultante se diluyó hasta 10 l con agua purificada.

Nota: Se pueden hacer ajustes en el volumen preparado, siempre y cuando las proporciones se mantengan constantes. Para el análisis UV en línea del medio de disolución es necesaria una desgasificación adecuada. Una solución de HCl 0,02 N puede servir como medio de disolución alternativo, en lugar de AA/Tween®.

Preparación del patrón

Se prepararon dos soluciones patrón de referencia de acetato de bazedoxifeno en matraces aforados distintos con un bajo contenido actínico con una concentración final igual a lo que indica la etiqueta de los comprimidos sometidos a ensayo completamente disueltos en 900 ml de medio de disolución de la siguiente manera:

- La cantidad del patrón de referencia de acetato de bazedoxifeno mostrado en la tabla siguiente se pesó de forma precisa por duplicado (etiquetado como patrón madre de A y B) en 50 ml de matraces aforados con un bajo contenido actínico y se disuelve y se diluye hasta su volumen con la solución de dilución patrón madre. Estas fueron las preparaciones patrón A y B.
- De acuerdo con la tabla siguiente, para cada solución madre, se diluyeron 7 ml en un matraz aforado de 250 ml con un bajo contenido actínico y se diluyó hasta su volumen con medios de disolución. Estas fueron las soluciones patrón de trabajo A y B.

Preparación de la solución patrón

Indicación de la etiqueta (mg)	mg del patrón de referencia	Matraz aforado (ml)	Dilución para la solución patrón de trabajo
20	45	50	7 ml/250 ml

Nota: Se pueden utilizar pesos y diluciones alternativas, siempre que las relaciones y la concentración final permanezcan sin cambios. Si se hace esto, se deben introducir los cambios adecuados en los cálculos. Las soluciones patrón de trabajo se deben preparar en matraces de al menos 250 ml.

Procedimiento de disolución

1. La disolución se realizó como se indica en la USP (farmacopea de Estados Unidos y Formulario Nacional), utilizando un Aparato 1 para la disolución a 75 rpm con 900 ml de medio de disolución.
- 5 2. Las absorbancias de las preparaciones patrón y de muestra se midieron frente a la solución en blanco (medio de disolución) en el intervalo de 240 nm a 400 nm aproximadamente y se determinó la absorbancia analítica a 300 nm y la absorbancia de corrección basal a 360 nm.

Cálculos

- 10 1. Se obtuvieron la absorbancia ($A_{T1}, T2, T3\dots$) de las soluciones de muestra de bazedoxifeno en el tiempo T1, 2, 3... y la absorbancia (A_R) de la solución del patrón de referencia.
2. La concentración de bazedoxifeno (C_r) (mg/ml) de la solución patrón de trabajo se calculó como sigue:

$$C_r \text{ (mg/ml)} = (W_r) (S) (V_r2)/(V_r1) (V_r3)$$

en la que:

W_r = Peso del patrón de referencia, mg

S = Valor al uso del patrón de referencia como base libre, decimal

15 V_r1 = Volumen total de la solución patrón madre, ml

V_r2 = Cantidad pipeteada de la solución patrón madre, ml

V_r3 = Volumen de la solución patrón de trabajo, ml

3. Se calculó la cantidad en miligramos ($R_{T1}, T2, T3\dots$) de bazedoxifeno liberado para cada muestra en el momento T1, 2, 3...

20 $R_{T1} = (A_{T1}) (C_r) (V)/(A_R)$

$$R_{T2} = (A_{T2}) (C_r) (V)/(A_R)$$

$$R_{T3} = (A_{T3}) (C_r) (V)/(A_R)$$

en la que:

V = Volumen del medio, ml

25 4. Se calculó del porcentaje de bazedoxifeno liberado (% $R_{T1}, T2, T3\dots$) en el momento T1, 2, 3...

$$\% R_{T1} = (R_{T1}) (100)/(LC)$$

$$\% R_{T2} = (R_{T2}) (100)/(LC)$$

$$\% R_{T3} = (R_{T3}) (100)/(LC)$$

en la que:

30 LC = Indicación de la etiqueta del comprimido, mg

Ejemplo 4Disolución de comprimidos que contienen acetato de bazedoxifeno, ácido ascórbico e hidroxipropil metilcelulosa

35 La disolución de comprimidos que contienen acetato de bazedoxifeno, ácido ascórbico e hidroxipropil metilcelulosa se sometió a ensayo de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 3. Los resultados del ensayo se muestran en las Figuras 1-3.

Los comprimidos utilizados en el ensayo tenían la siguiente composición, como se muestra en la Tabla 10, y se prepararon de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1.

Tabla 10

Ingrediente	% en P/P	Entrada/Unidad de dosificación	
		Entrada	Unidad
Núcleo			
Comprimidos de estrógenos conjugados con agente de carga	63,64	210	mg

Ingrediente	% en P/P	Entrada/Unidad de dosificación	
		Entrada	Unidad
inerte			
Capa externa			
Sacarosa, NF	16,42	54,2	mg
Hipromelosa, USP, 2910, 3 mPa·s	6,06	20,0	mg
Agua, USP purificada (A)		N/D	mg
Éster de sacarosa del ácido palmítico	0,38	1,25	mg
Ácido Ascórbico, USP	0,61	2,00	mg
Acetato de bazedoxifeno (al 88,68% de Bazedoxifeno base libre) (C)	6,84	22,56	mg
Recubrimiento de color (B)			
Opadry Brown (03B96519)	4,85	16,00	mg
Agua, USP purificada (A)		N/D	mg
Recubrimiento claro (B)			
Opaglos 2 Clear (98Z19173)	1,21	4,00	mg
Agua, USP purificada (A)		N/D	mg
Total	100,00	330	Mg

* Nota:
A. Eliminado durante el procesamiento
B. Las cantidades de los ingredientes por comprimido representan cantidades teóricas de sólidos de revestimiento aplicados. La cantidad de agua y de ingredientes de recubrimiento utilizados puede variar. Estas no pueden superar ± 10% de los valores teóricos.

La potencia del acetato de bazedoxifeno puede variar, y la cantidad en la fórmula se debe ajustar en consecuencia con el correspondiente ajuste en la cantidad de sacarosa.

Como se muestra en la Figura 2, se observó un retraso sustancial en la velocidad de disolución de los comprimidos de acetato de bazedoxifeno después de que los comprimidos se almacenaran durante un tiempo. Por ejemplo, la velocidad de disolución del acetato de bazedoxifeno en los comprimidos almacenados en un plato abierto durante 4 semanas a 40 °C y una humedad relativa del 75% se redujo desde un valor inicial del 98% aproximadamente al 20% aproximadamente a los 30 minutos cuando se sometió a ensayo con el Aparato 1 como se describe en la farmacopea de Estados Unidos (USP29- NF24, página 2673) que tiene una velocidad de rotación de 75 revoluciones por minuto, en un medio de disolución con una única fase que contiene ácido acético y Tween® 80 con un valor de pH de 4,0 aproximadamente a 4,5 aproximadamente a 37 °C aproximadamente.

Ejemplo 5

Determinación de los productos de degradación del bazedoxifeno en comprimidos de BZA/EC

La degradación de bazedoxifeno produce principalmente la formación de los productos de degradación primarios, el N-óxido y el producto de escisión. Otros productos de degradación que pueden aparecer durante el almacenamiento a largo plazo son los productos ceto y aldehído. Los niveles de los productos de degradación de bazedoxifeno se

5 determinaron de la forma siguiente. Se extrajeron comprimidos que contienen acetato de bazedoxifeno (BZA) y se diluyeron con el disolvente de muestra (también se pueden utilizar otras formas, tales como comprimidos en cápsulas y suspensiones). Una fracción de la preparación de muestra se sometió a cromatografía en una columna cromatográfica de líquidos de alto rendimiento de fase inversa utilizando un gradiente de elución. Los productos de degradación se determinaron al comparar su respuesta máxima en el cromatograma de la muestra con el del patrón de bazedoxifeno obtenido de forma simultánea.

Preparación de reactivo y de la solución en bruto

Solución Fosfato - 6,8 g de potasio monobásico y 1,68 g de sal sódica de ácido hexanosulfónico se disolvieron en 2 litros de agua. El pH de esta solución se ajustó a 3,0 con ácido fosfórico o una solución de NaOH.

10 Disolvente de la Muestra - Se mezclaron 500 ml de solución de fosfato y 500 ml de acetonitrilo (ACN).

Disolvente de Dilución - Se mezclaron volúmenes iguales de acetonitrilo y agua.

Fase móvil A - Se disolvieron 400 mg aproximadamente de NH₄OAc en 700 ml de agua. Se añadieron 150 ml de ACN, 150 ml de MeOH y se mezcló bien. Desgasificación si es necesario.

15 Fase móvil B - Se disolvieron 400 mg aproximadamente de NH₄OAc en 200 ml de agua. Se añadieron 650 ml de ACN, 150 ml de MeOH y se mezcló bien. Desgasificación si es necesario.

Nota: El volumen se puede ajustar siempre que la relación entre los componentes utilizados permanezca constante. Las soluciones de la fase móvil son estables durante al menos 50 días cuando se almacenan en condiciones ambientales. Mantener las soluciones de la fase móvil herméticamente cerradas cuando no se utilicen.

Preparación de la solución de control

20 1. Soluciones madre de los productos de degradación del BZA: en cuatro matraces separados de 50 ml se pesaron aproximadamente 8 mg de los productos de escisión, 4 mg de cada uno de ceto y N-óxido, y 3 mg de aldehído y se disolvieron en el disolvente de dilución.

25 2. Solución de control madre: Se pesaron 57 mg aproximadamente del patrón de referencia acetato de bazedoxifeno y se transfirieron a un matraz aforado de 50 ml. Se añadieron 30 ml aproximadamente de disolvente de muestra. La disolución se sometió a sonicación durante al menos 10 minutos para su disolución. Se pipetearon 2 ml de cada solución madre de los productos de degradación preparadas anteriormente en este matraz y se diluyeron hasta su volumen con el disolvente de muestra. Esta preparación de muestra control madre contenía bazedoxifeno, y cada uno de los productos de escisión, ceto, N-óxido, y aldehído para la identificación de los picos.

30 3. Solución de ácido ascórbico: Se preparó una solución fresca pesando aproximadamente 20 mg de ácido ascórbico en un matraz aforado de 100 ml y se disolvieron y se diluyeron hasta su volumen con el disolvente de muestra.

4. Solución control de trabajo 1: Se mezclaron volúmenes iguales y exactos de la solución control madre y del disolvente de muestra.

35 5. Solución control de trabajo 2: Se mezclaron volúmenes iguales y exactos de la solución control madre con 50 µl de solución de ácido ascórbico.

Nota: Los productos de degradación (productos de escisión, ceto, N-óxido, y aldehído) se utilizan para la identificación de los picos. Los pesos exactos de estos productos de degradación no son necesarios. Es adecuado pesar los productos de degradación utilizando una balanza analítica.

40 Preparación de la solución para verificar la señal

Se pipetearon 5 ml de la preparación patrón de trabajo en un matraz aforado de 100 ml, y se diluyó hasta su volumen con disolvente de muestra. Esta fue la solución de señal-ruido (S/R) con una concentración de bazedoxifeno de 0,5 µg/ml.

Preparación patrón

45 Patrón madre

1. Se pesaron por duplicado 57 mg (W_r) aproximadamente del patrón de referencia acetato de bazedoxifeno (BZA) y se transfirieron a dos matraces aforados de 50 ml. Se añadieron 30 ml aproximadamente de disolvente de dilución.

50 2. Ambas soluciones se sometieron a sonicación durante 10 minutos aproximadamente para su disolución, y a continuación se diluyeron hasta su volumen con el disolvente de dilución. Estas eran las soluciones del patrón madre de BZA y del patrón de comprobación. Cada una contenía 1 mg/ml aproximadamente de bazedoxifeno.

Patrón de trabajo

En dos matraces aforados diferentes de 200 ml, se pipetearon 2,0 ml de cada solución patrón madre, se diluyeron hasta su volumen con disolvente de muestra y se mezclaron bien. Estas eran las soluciones del patrón de trabajo de BZA y del patrón de comprobación.

5 Nota: el volumen pipeteado (al menos 2 ml) y el volumen de la preparación patrón se pueden variar, siempre que el factor de dilución permanezca constante. Se deben introducir los ajustes adecuados en los cálculos.

Preparación de muestra

1. Se pusieron 10 comprimidos en un recipiente de vidrio de tamaño apropiado (50 - 100% mayor que el volumen previsto del disolvente de muestra a utilizar; véase la tabla siguiente).

10 2. Se añadió el volumen apropiado de disolvente de muestra al recipiente y se tapa herméticamente. Utilizando un agitador mecánico, la muestra se agitó vigorosamente durante 60 - 90 minutos aproximadamente.

Nota: Debido a que el proceso de extracción estaba diseñado para disolver el BZA del revestimiento del comprimido, es posible que parte o la totalidad de los núcleos de los comprimidos pudieran no desintegrase completamente.

15 3. Se centrifugó una fracción de la muestra para obtener una solución clara. Esta fue la preparación de la muestra de trabajo (1 mg/ml de bazedoxifeno).

Volúmenes sugeridos para la preparación de muestra de comprimidos

Potencia del comprimido mg bazedoxifeno	Volumen del disolvente de muestra (Vs) ml
10,0	100,0
20,0	200,0
30,0	300,0
40,0	400,0

Preparación del equipo

20 1. El detector se ajustó a 220 nm.

2. La temperatura de la columna se fijó en 30 °C.

3. El volumen de inyección se ajustó a 20 µl.

4. La velocidad de flujo se fijó en 1,0 ml por minuto.

25 5. Programa de gradiente - Se bombeó la fase móvil B a través de la columna durante 20 minutos y se cambió a las condiciones iniciales (al 30% de B) durante 20 minutos o hasta que se obtuvo una línea basal estable, y a continuación se siguió el programa de gradiente lineal mostrado a continuación.

Tiempo (min)	% de A	% de B
0	70	30
1	70	30
5	65	35
26	25	75
26,5	70	30
35	70	30

Procedimiento cromatográfico

30 1. La muestra de disolvente se inyectó dos veces. La primera inyección se utiliza como acondicionamiento de

la columna.

2. Se inyectó la solución control de trabajo 1.
 3. Se inyectó la solución control de trabajo 2 que contiene ácido ascórbico sólo si la muestra contuviese ácido ascórbico.
- 5 4. Se volvió a inyectar el disolvente de muestra para limpiar el sistema.
- 5 5. Se inyectó la solución de verificación S/R; el valor S/R debe ser > 10.
- 5 6. Se inyectó la preparación patrón. El tiempo de retención del pico de bazedoxifeno debe estar entre 16 y 26 minutos.
- 10 7. Se realizaron dos inyecciones más de la preparación patrón. El CV de todas las inyecciones patrón (incluyendo aquellas después de las inyecciones de muestra) no debería ser superior al 5,0%.
- 10 8. Se inyectó la preparación patrón de comprobación. La coincidencia del BZA en la preparación patrón de comprobación frente a la preparación patrón debe estar entre el 95,0-105,0%, según la ecuación siguiente:

$$\% \text{ de coincidencia} = (\text{Ac}) (\text{Ws}) (100)/(\text{As}) (\text{Wc})$$

en la que:

- 15 As = Respuesta media del área del pico de del bazedoxifeno en la preparación patrón
 Ws = Peso de acetato de bazedoxifeno utilizado en la preparación del patrón, mg
 Ac = Respuesta del área del pico del bazedoxifeno en la preparación patrón de comprobación
 Wc = Peso de acetato de bazedoxifeno utilizado en la preparación del patrón de comprobación, mg

- 15 9. Se inyectó la preparación de muestra.
- 20 10. La preparación patrón se inyectó después de la última inyección de preparación de la muestra. En carreras largas de inyecciones de muestra, la preparación patrón se volvió a inyectar después de cada 5-10 inyecciones de muestra.

Cálculos

Concentraciones patrón

- 25 La concentración de bazedoxifeno (BZ) se calculó en cada preparación patrón (Cr) a partir de la siguiente ecuación:

$$\text{Cr (mg/ml)} = (\text{W}_r) (\text{S}) /(\text{V}_r) (\text{D})$$

en la que:

- 30 W_r = Peso del patrón de referencia de acetato de bazedoxifeno, mg
 S = Valor al uso de la base libre de bazedoxifeno, decimal
 V_r = Volumen de la solución patrón madre, ml
 D = Factor de dilución adicional para preparaciones patrón

Cálculo de los productos de degradación

- 35 1. Se determinó la superficie de los picos en el cromatograma de la muestra que no tenían los mismos tiempos de retención que el bazedoxifeno. Los picos que presentaban los mismos tiempos de retención y áreas que los picos del cromatograma en blanco se ignoraron. Los picos eluidos en los primeros 4 minutos (que proceden del núcleo de estrógenos conjugados) se ignoraron.
- 35 2. Se calculó el porcentaje de los productos de degradación en comprimidos/comprimidos en cápsula a partir de la ecuación:

$$\% \text{ de producto de degradación} = (\text{A}_{\text{spl}}) (\text{Cr}) (\text{Vs}) (\text{RF}) (100)/(\text{A}_{\text{std}}) (\text{LC}) (\text{N})$$

- 40 en la que:

- A_{spl} = Área del pico de los productos de degradación del cromatograma de la muestra
 Cr = Concentración del patrón, mg/ml
 A_{std} = Superficie media de BZ en los cromatogramas de preparación del patrón
 Vs = Volumen de la preparación de la muestra, ml
 Ds = Factor de dilución de la muestra
 RF = Factor de respuesta para los productos de degradación (en relación con BZ)

100 = Factor de conversión, %
 LC = Indicación de la etiqueta de BZ, mg/comprimido
 N = Número de comprimidos

3. Factores de respuesta para los diversos productos de degradación conocidos:

5 Producto de escisión = 0,813
 Ceto = 1,116
 N-óxido = 1,013
 Aldehído = 1,247

Ejemplo 6

10 Estudio de biodisponibilidad de comprimidos que contienen acetato de bazedoxifeno y ácido ascórbico o vitamina E

Se estudió la biodisponibilidad del bazedoxifeno en comprimidos de BZA/EC en aproximadamente 24 mujeres posmenopáusicas sanas, permitiendo la terminación de al menos 22 sujetos. El artículo de ensayo y el tratamiento de referencia fueron los siguientes:

- 15 • Tratamiento A (artículo de ensayo): formulación de BZA/EC 20 mg/0,625 mg de comprimidos de combinación (Forma A) que contiene la vitamina E, y
- Tratamiento B (tratamiento de referencia): formulación de BZA/EC 20 mg/0,625 mg de comprimidos de combinación que contiene ácido ascórbico.

20 En cada periodo, los sujetos recibieron una única dosis del artículo de ensayo, Tratamiento A, o del tratamiento de referencia, Tratamiento B, de acuerdo con las secuencias de aleatorización 1 de 2. Los sujetos recibieron cada dosis oral única con 240 ml de agua a temperatura ambiente después de un ayuno nocturno de al menos 10 horas el día 1 a las 08:00 h aproximadamente. Las muestras de sangre se extrajeron a horas especificadas durante 24 horas, y se separó el plasma y se sometió a ensayo para BZA y estrógenos conjugados (sólo estrona). Como se muestra en la Figura 16 y en la Tabla 2, la biodisponibilidad del BZA en una formulación de BZA/EC con 1 mg/comprimido de vitamina E fue mayor que la de una formulación con 2 mg/comprimido de ácido ascórbico ("Forma A" en la Figura 16), tanto en términos de la $C_{\text{máx}}$ (concentración más alta alcanzada) como del AUC (área bajo la curva; exposición total). Específicamente, la $C_{\text{máx}}$ y el AUC aumentaron un 43% aproximadamente y un 12% aproximadamente, de forma respectiva, cuando el ácido ascórbico (1 mg/comprimido) en la capa exterior que contiene BZA se reemplazó con vitamina E (1 mg/comprimido).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para potenciar la estabilidad de disolución del bazedoxifeno en una composición farmacéutica que comprende bazedoxifeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, el procedimiento que comprende la formulación de la composición farmacéutica para que contenga al menos una de vitamina E y vitamina E TPGS, en la que la composición farmacéutica está sustancialmente libre de ácido ascórbico.
- 5 2. Una composición farmacéutica que comprende bazedoxifeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, un agente de carga, un aglutinante, un agente humectante, y al menos una de vitamina E y vitamina E TPGS, en la que la composición farmacéutica está sustancialmente libre de ácido ascórbico, en el que la estabilidad de disolución del bazedoxifeno en la composición farmacéutica se potencia en comparación con la estabilidad de disolución del bazedoxifeno en una composición farmacéutica que comprende bazedoxifeno y ácido ascórbico.
- 10 3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en la que la composición farmacéutica comprende del 10% aproximadamente al 40% en peso aproximadamente en forma de bazedoxifeno.
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en la que
- 15 el agente de carga comprende al menos uno de lactosa, monohidrato de lactosa, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa pulverizada, goma de celulosa, celulosa microcristalina, carboximetil celulosa, carboxietil celulosa, hidroxietil celulosa, fécula, glicolatos de almidón sódico, aluminosilicatos metálicos, fosfato de calcio, y un carbonato metálico;
- 20 el aglutinante comprende al menos uno de hidroxipropil metilcelulosa, carboximetil celulosa, carboxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, celulosas microcristalinas, almidones, polivinil pirrolidina, óxido de polietileno, polivinil pirrolidona, copovidona, goma de xantano, y goma de guar; y
- 25 el agente humectante comprende al menos uno de éster de sacarosa del ácido palmítico; copolímero de polietilenglicol-polipropilenglicol, alquil sulfato metálico, lauril sulfato sódico, éster de polioxietilensorbitán ácido graso, polioxietilen alquil éter, polietilenglicol, derivados de polioxietileno del aceite de ricino, docusato sódico, compuestos amina de amonio cuaternario, ésteres de azúcares de ácidos grasos, ésteres polietoxilados de ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos, y glicéridos poliglicolizados.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en la que el agente de carga es sacarosa.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en la que el aglutinante es hidroxipropil metilcelulosa.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en la que el agente humectante es éster de sacarosa del ácido palmítico.
- 30 8. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en la que el agente de carga es sacarosa, el aglutinante es hidroxipropil metilcelulosa, y el agente humectante es éster de sacarosa del ácido palmítico.
9. Una composición farmacéutica, que comprende:
- 35 un núcleo que comprende estrógenos conjugados; y
al menos un revestimiento que comprende bazedoxifeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, un agente de carga, un aglutinante, un agente humectante, y al menos una de vitamina E y vitamina E TPGS, en la que el al menos un revestimiento está sustancialmente libre de ácido ascórbico, y
en la que la estabilidad de disolución del bazedoxifeno en la composición farmacéutica se potencia en comparación con la estabilidad de disolución del bazedoxifeno en una composición farmacéutica que comprende bazedoxifeno y ácido ascórbico.
- 40 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, en la que la composición farmacéutica comprende entre el 3% aproximadamente y el 10% en peso aproximadamente de la composición total en forma de acetato de bazedoxifeno, entre el aproximadamente 5% y el 30% en peso aproximadamente de la composición total en forma de agente de carga, entre el 3% aproximadamente y el 10% en peso aproximadamente de la composición total en forma de aglutinante, entre el 0,01% aproximadamente y el 2% en peso aproximadamente de la composición total en forma de agente humectante, y entre el 0,01% aproximadamente y el 2% en peso aproximadamente de la composición total en forma de al menos una de vitamina E y vitamina E TPGS.
- 45 11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que la composición farmacéutica comprende el 0,1% en peso aproximadamente o superior de la al menos una de vitamina E y vitamina E TPGS.
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, en la que:
- 50 el agente de carga comprende al menos uno de lactosa, monohidrato de lactosa, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa pulverizada, goma de celulosa, celulosa microcristalina, carboximetil celulosa, carboxietil celulosa, hidroxietil celulosa, almidón, glicolatos de almidón sódico, aluminosilicatos metálicos, fosfato de calcio, y un carbonato metálico;
el aglutinante comprende al menos uno de hidroxipropil metilcelulosa, carboximetil celulosa, carboxietil celulosa,

hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, celulosas microcristalinas, almidones, polivinil pirrolidina, óxido de polietileno, polivinil pirrolidona, copovidona, goma de xantano, y goma de guar; y el agente humectante comprende al menos uno de éster de sacarosa del ácido palmítico; copolímero de polietilenglicol-polipropilenglicol, alquil sulfato metálico, lauril sulfato sódico, éster de polioxietilensorbitán ácido graso, polioxietilen alquil éter, polietilenglicol, derivados de polioxietileno del aceite de ricino, docusato sódico, compuestos amina de amonio cuaternario, ésteres de azúcares de ácidos grasos, ésteres polietoxilados de ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos, y glicéridos poliglicolizados.

5 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en la que el agente de carga es sacarosa.

10 14. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en la que el agente de carga es sacarosa, el aglutinante es hidroxipropil metilcelulosa, y el agente humectante es éster de sacarosa del ácido palmítico.

15 15. Una composición farmacéutica que comprende:

un núcleo de comprimido que comprende al menos un estrógeno conjugado, dicho núcleo de comprimido formando entre el 45% aproximadamente y el 80% en peso aproximadamente de la composición total; y una capa exterior sustancialmente libre de ácido ascórbico, que comprende:

15 acetato de bazedoxifeno entre el 4% aproximadamente y el 8% en peso aproximadamente de la composición total;

sacarosa entre el 10% aproximadamente y el 20% en peso aproximadamente de la composición total;

20 hidroxipropil metilcelulosa entre el 4% aproximadamente y el 8% en peso aproximadamente de la composición total;

éster de sacarosa del ácido palmítico entre el 0,2% aproximadamente y el 0,6% en peso aproximadamente de la composición total; y

25 al menos una de vitamina E y vitamina E TPGS entre el 0,1% aproximadamente y el 2% en peso aproximadamente de la composición total,

a condición de que el % total de la composición sea del 100% en peso,

en la que la estabilidad de disolución del acetato de bazedoxifeno en la composición farmacéutica se potencia en comparación con la estabilidad de disolución del acetato de bazedoxifeno en una composición farmacéutica que comprende acetato de bazedoxifeno y ácido ascórbico.

FIGURA 1

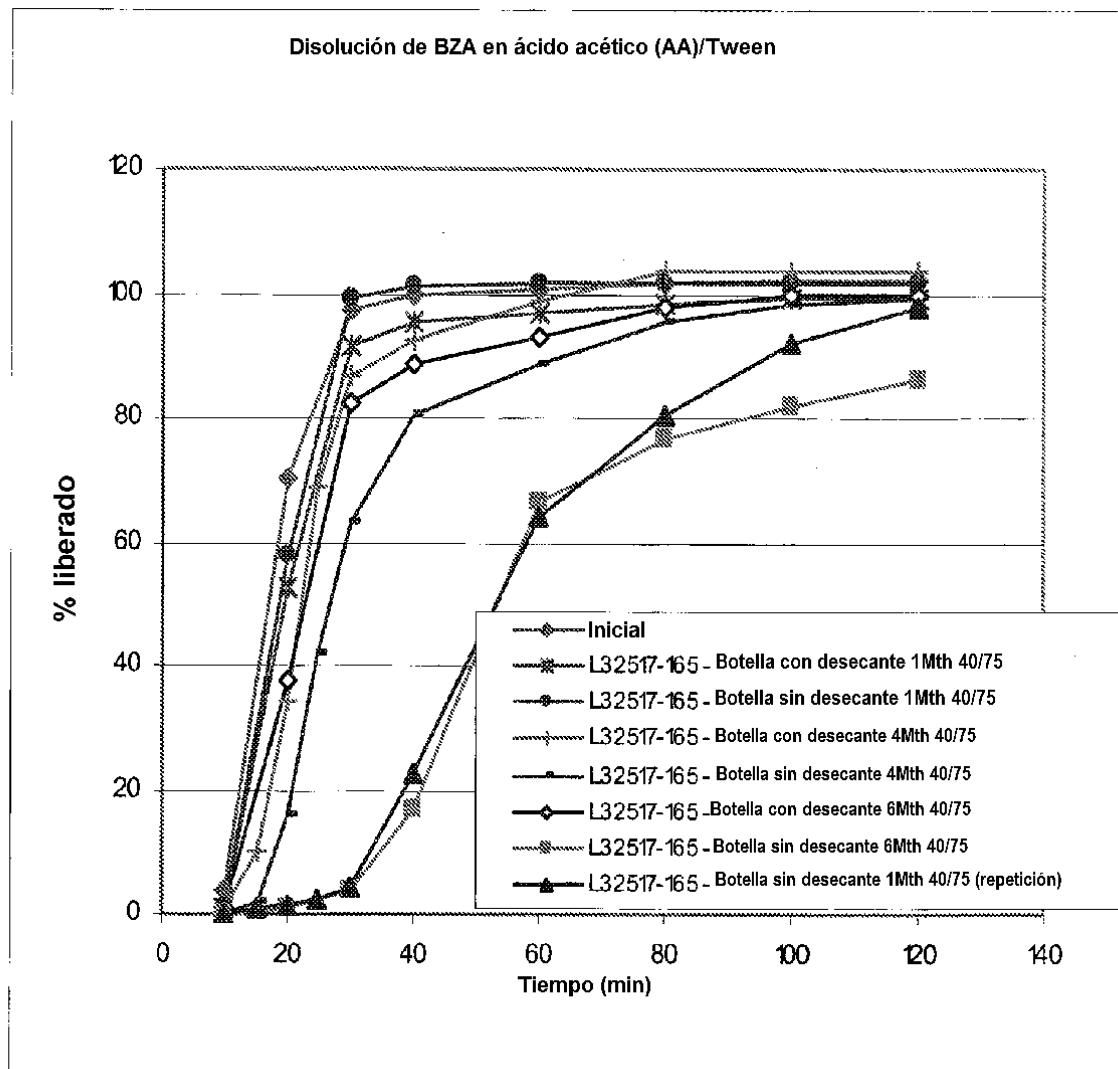


FIGURA 2

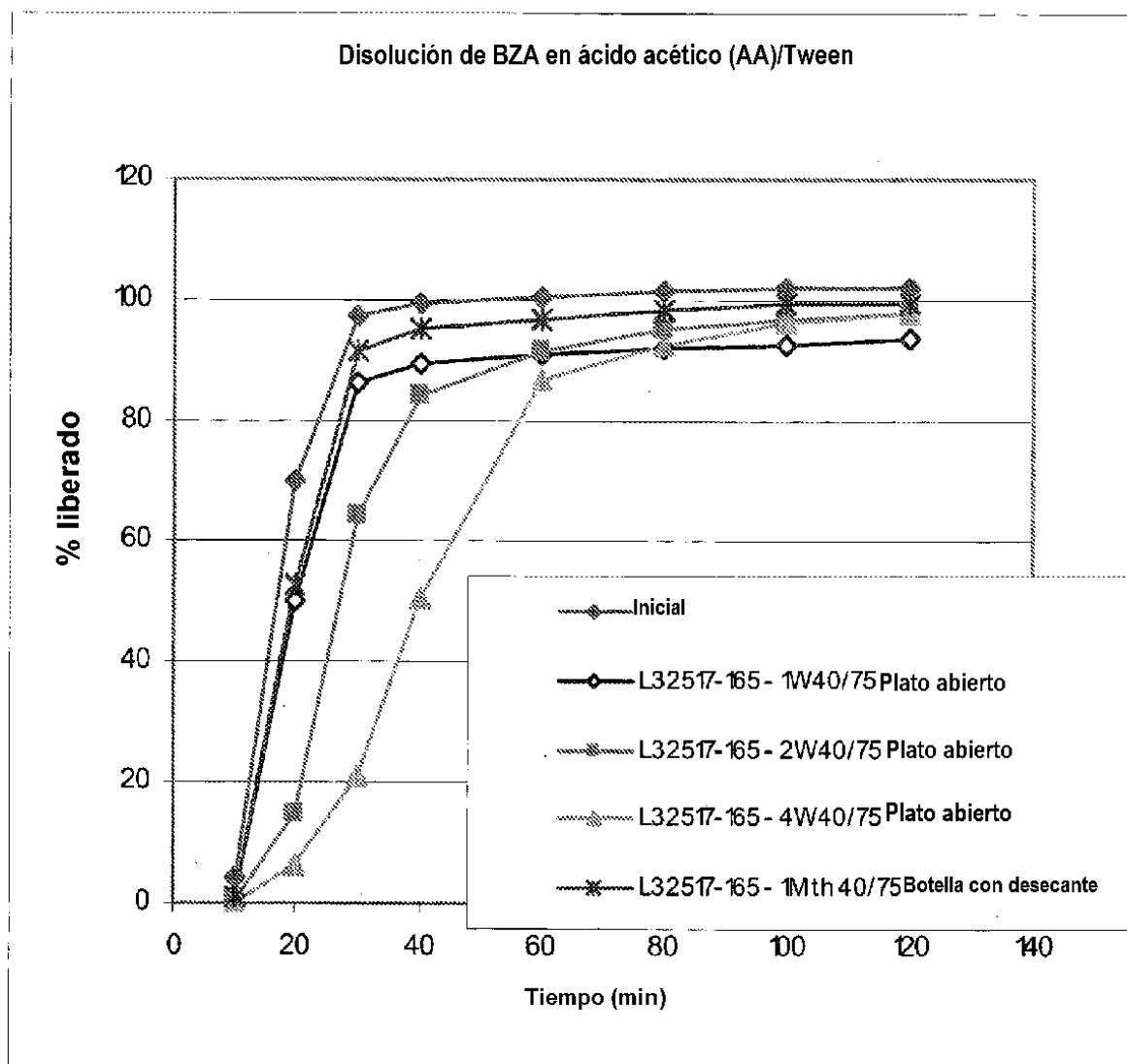


FIGURA 3

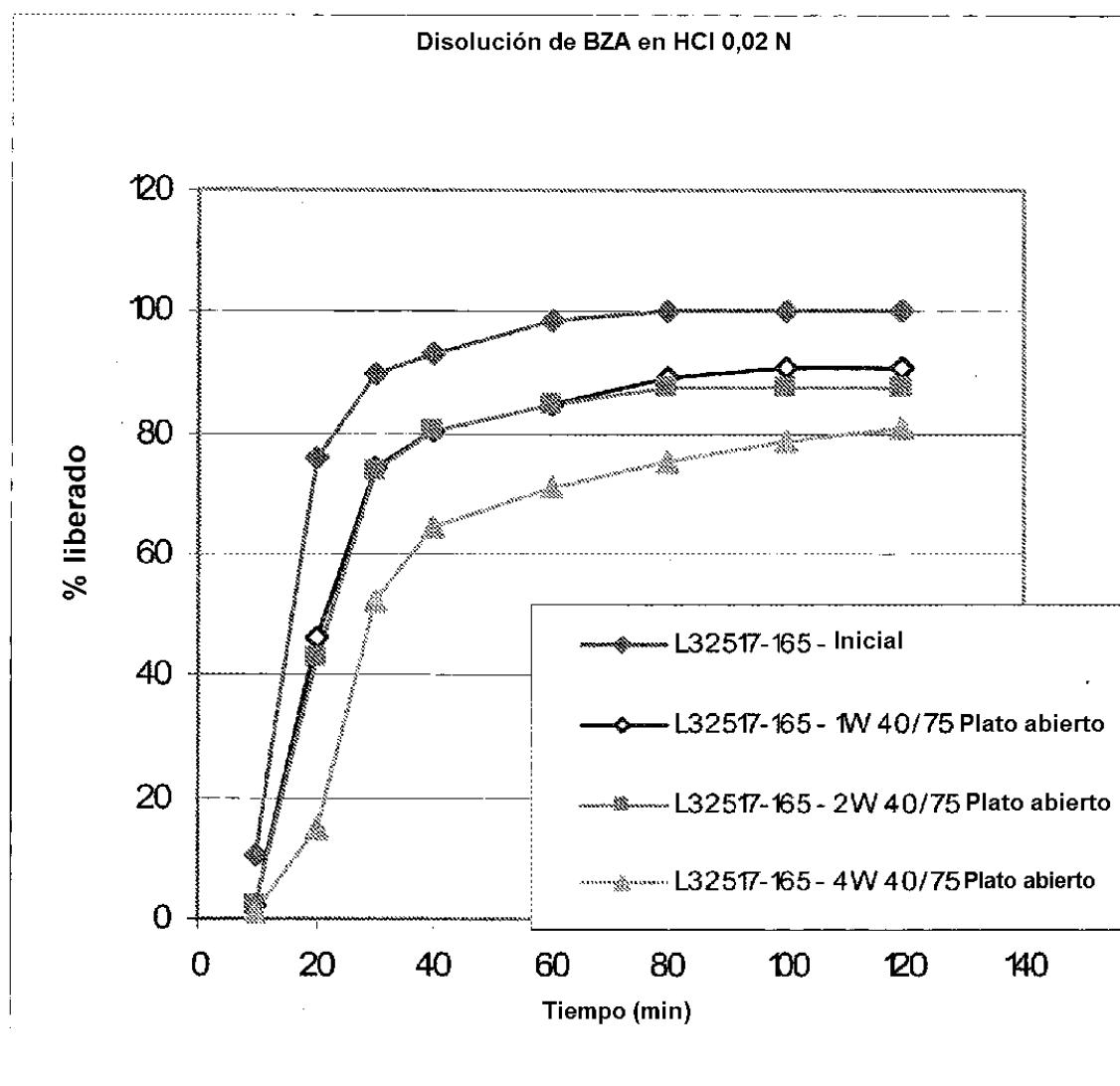


FIGURA 4

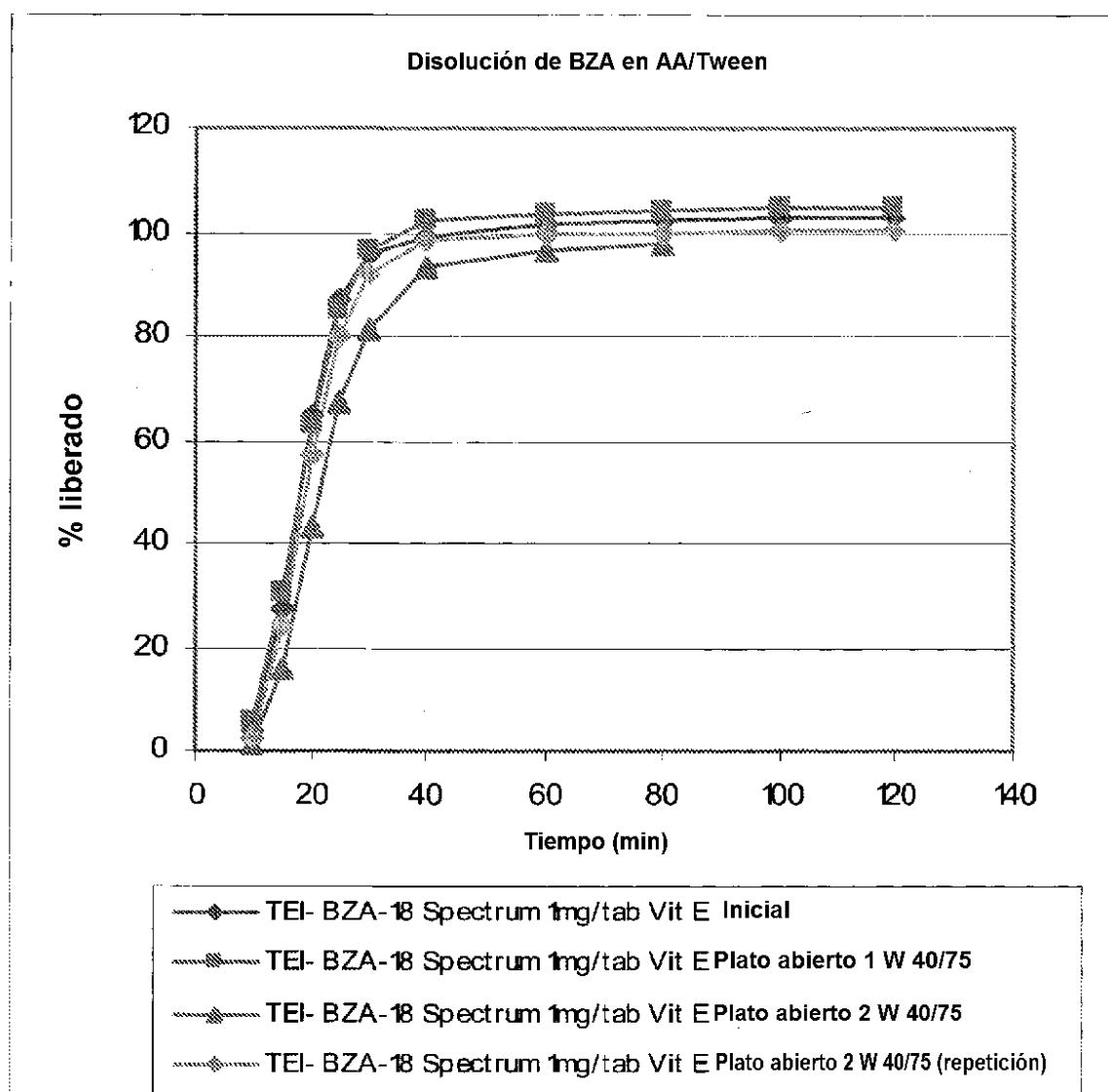


FIGURA 5

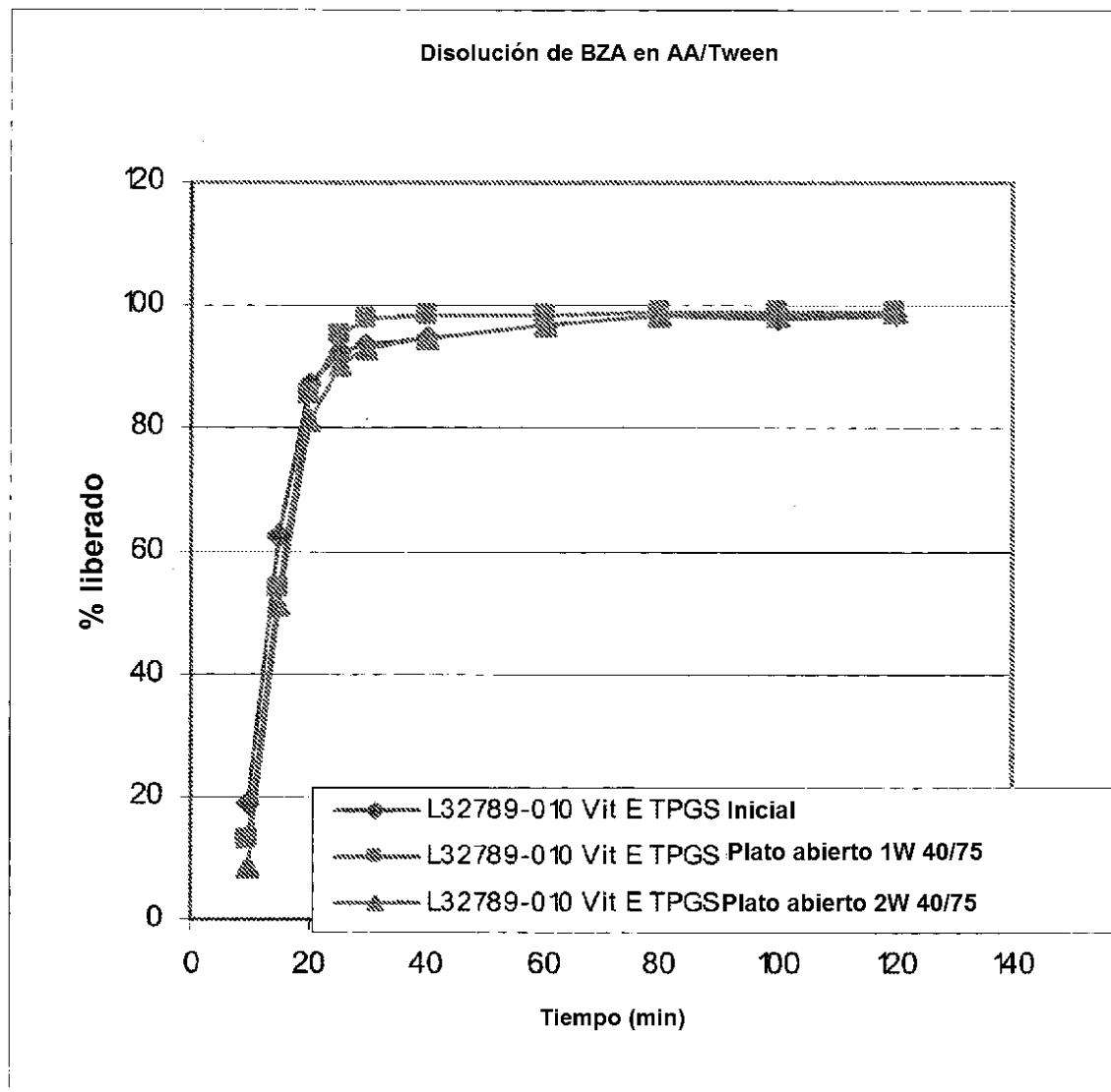


FIGURA 6

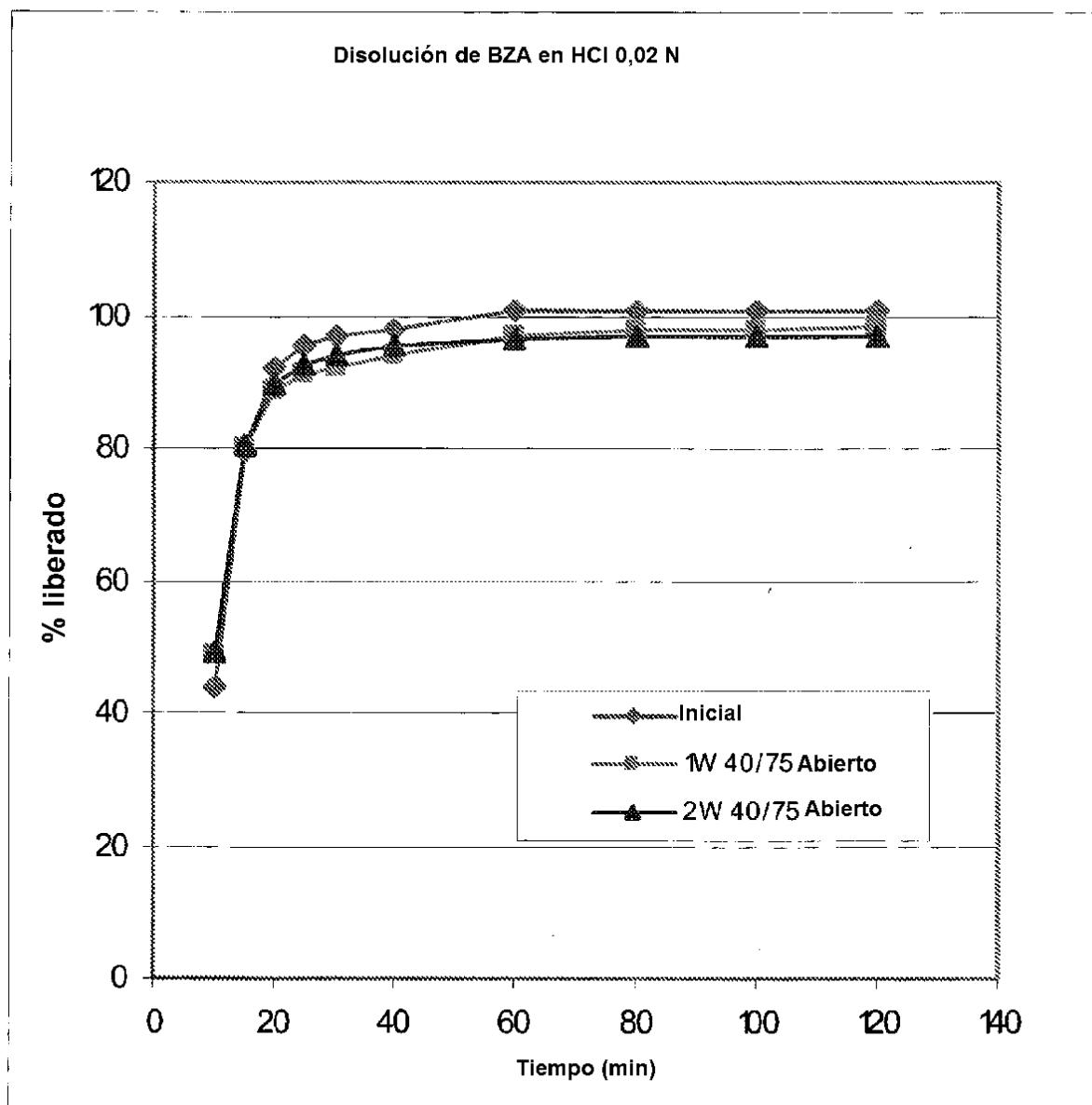


FIGURA 7

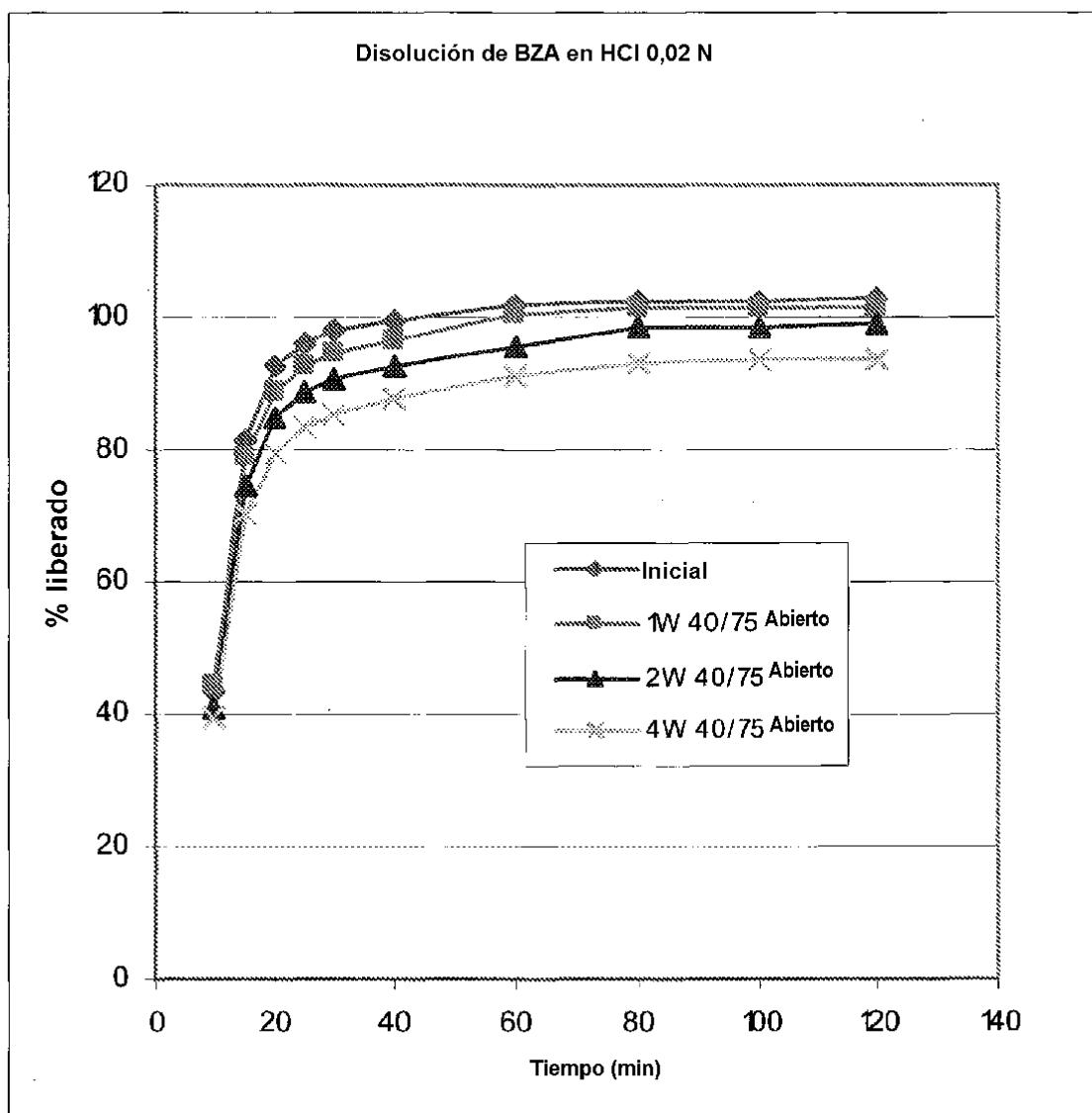


FIGURA 8

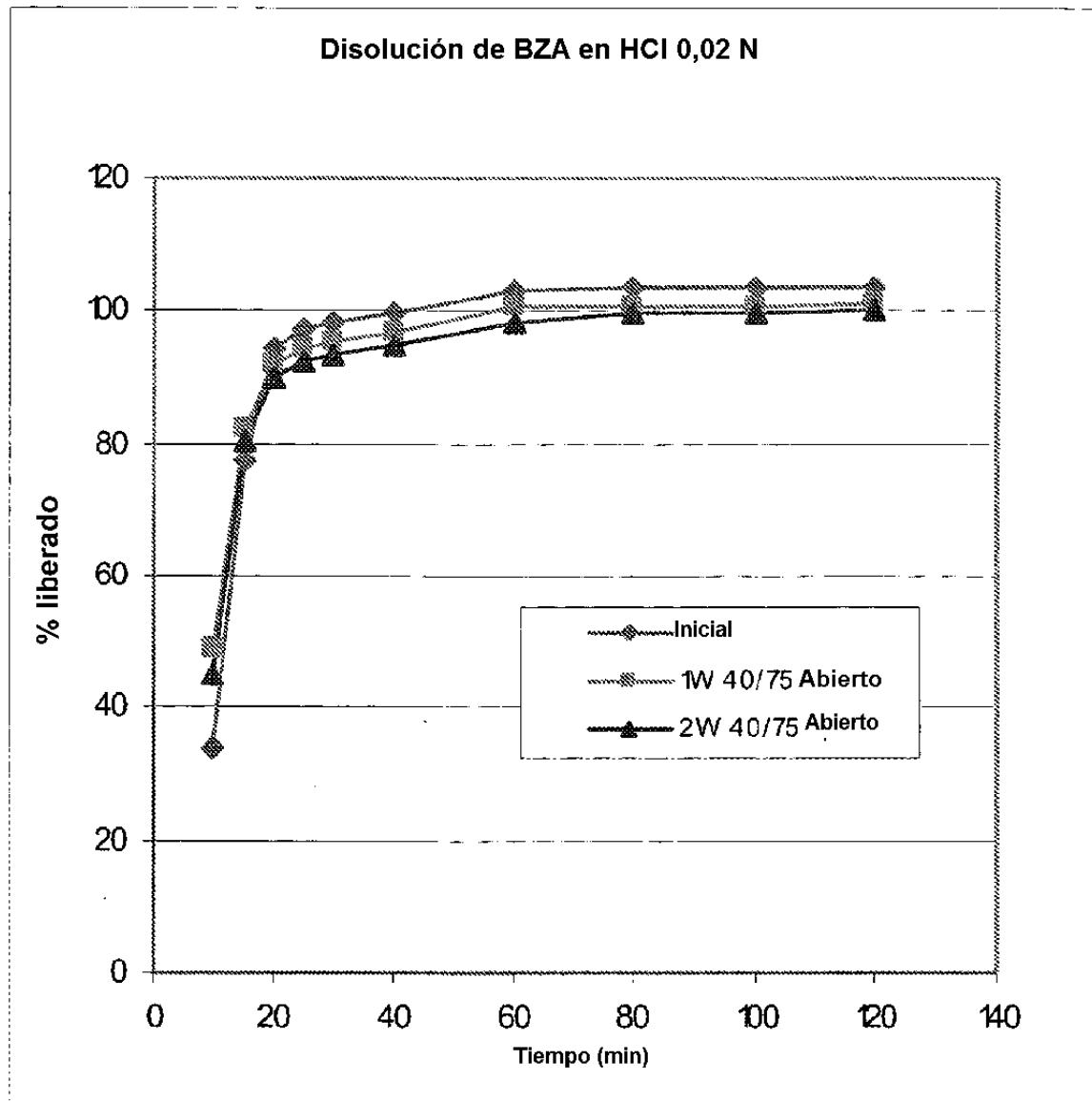


FIGURA 9

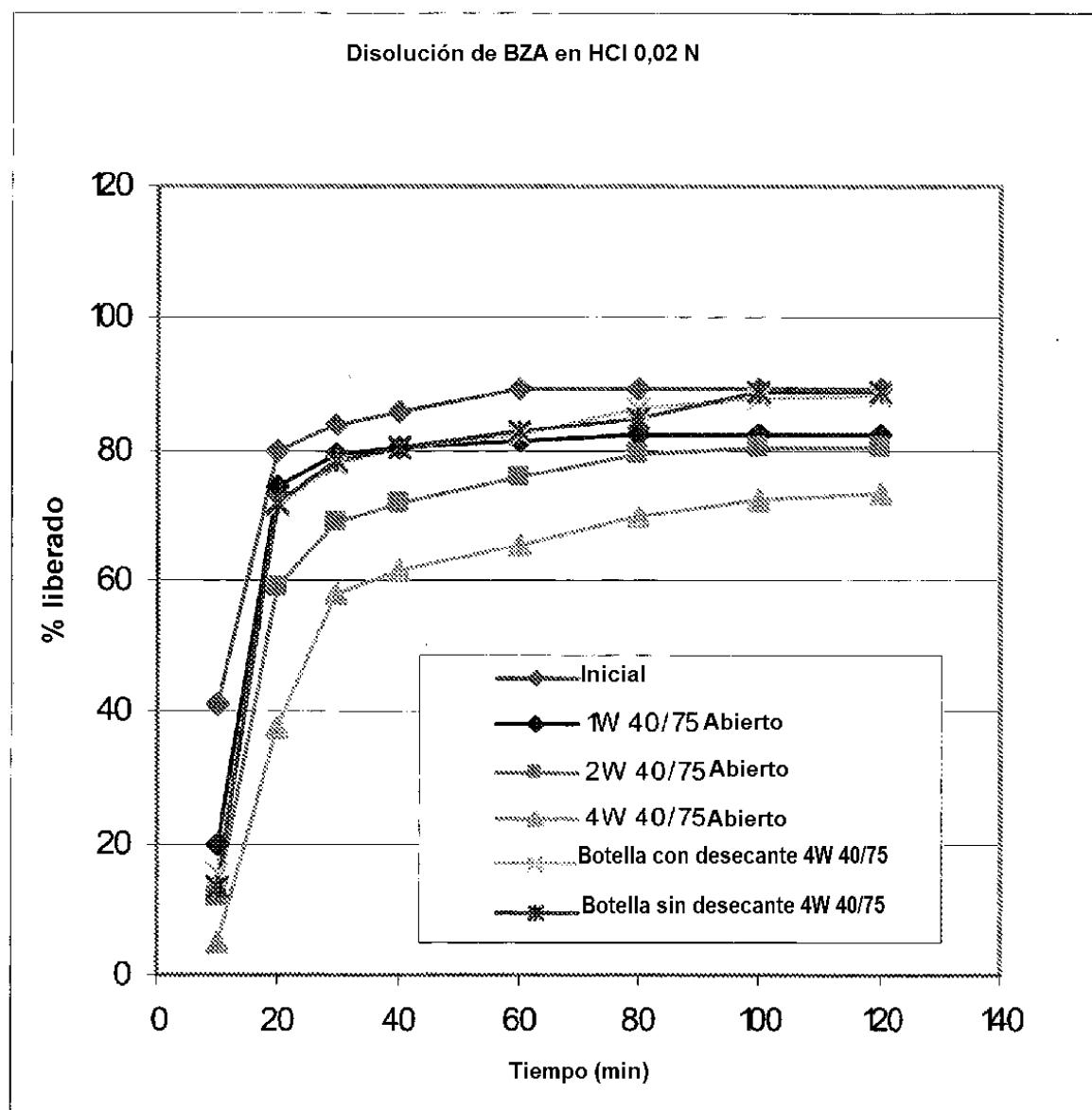


FIGURA 10

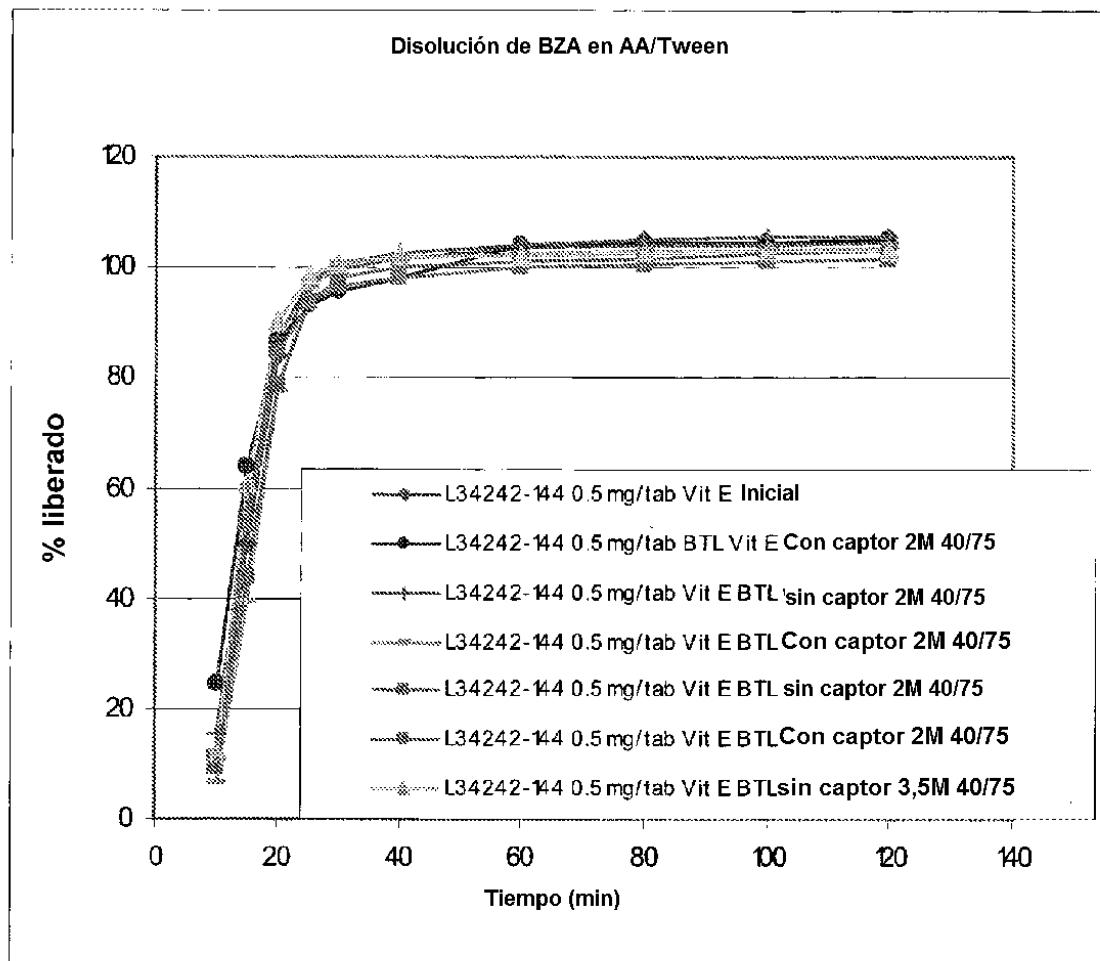


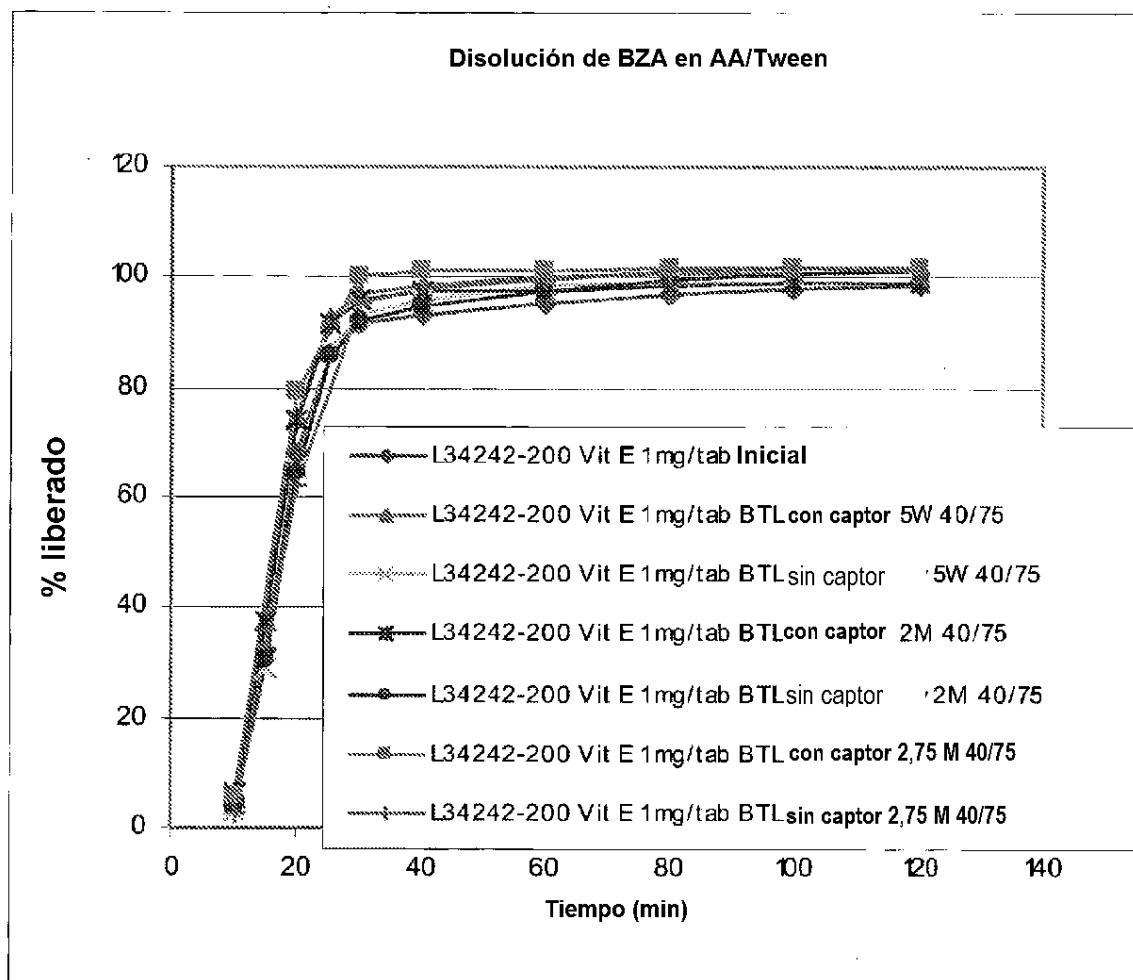
FIGURA 11

FIGURA 12

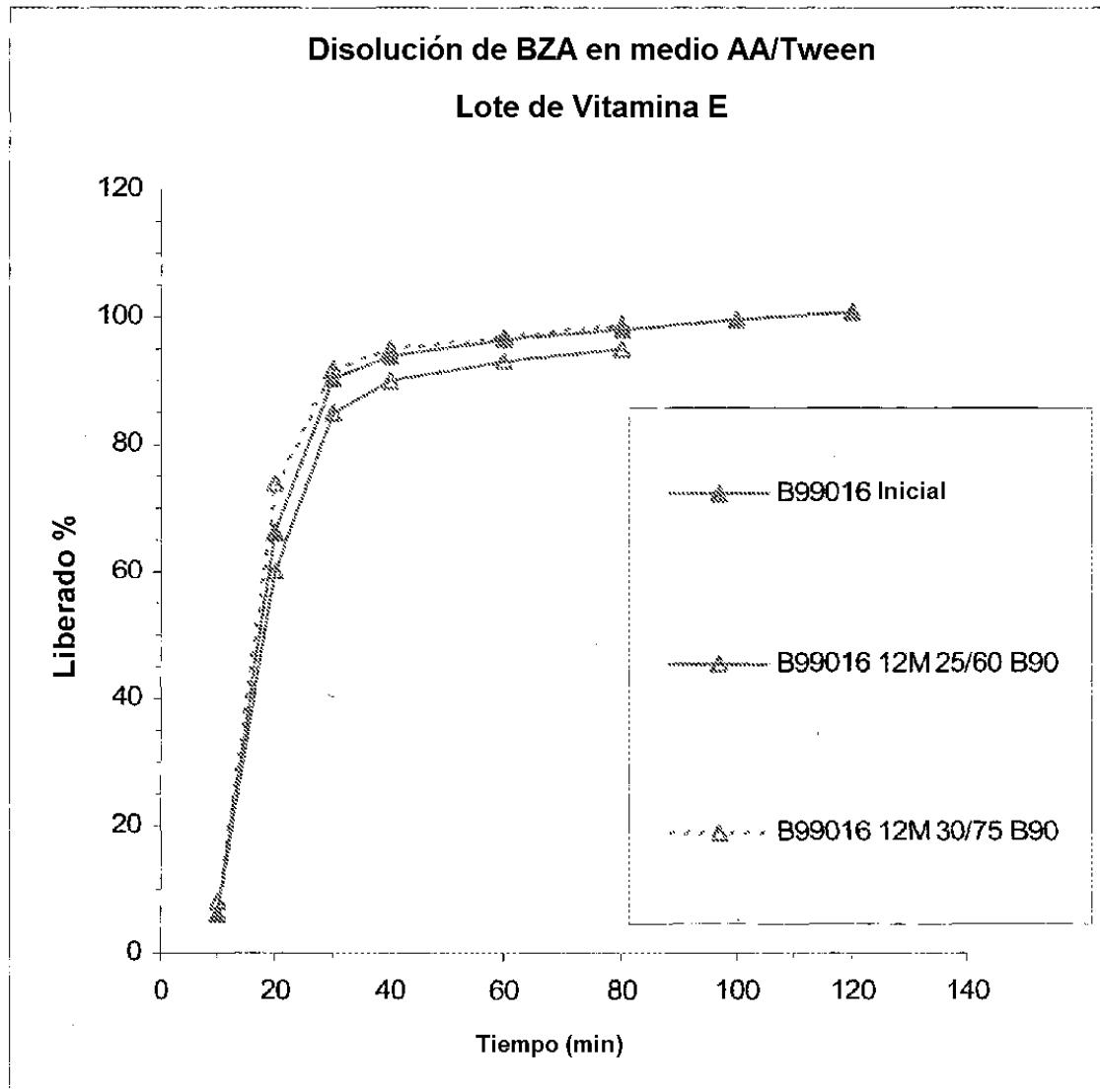


FIGURA 13

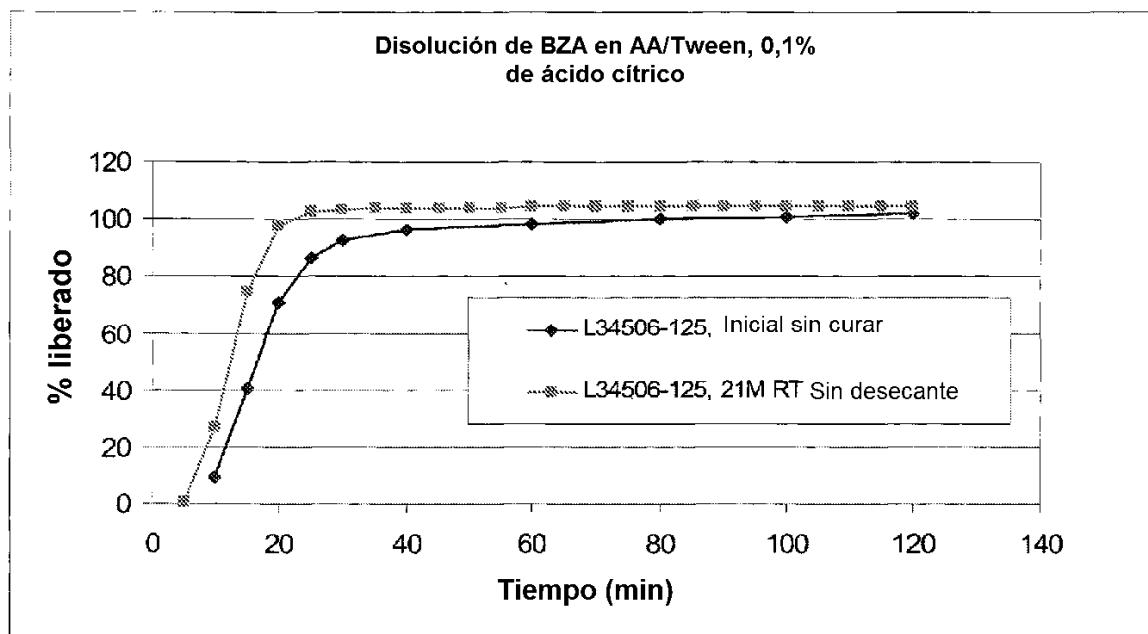


FIGURA 14

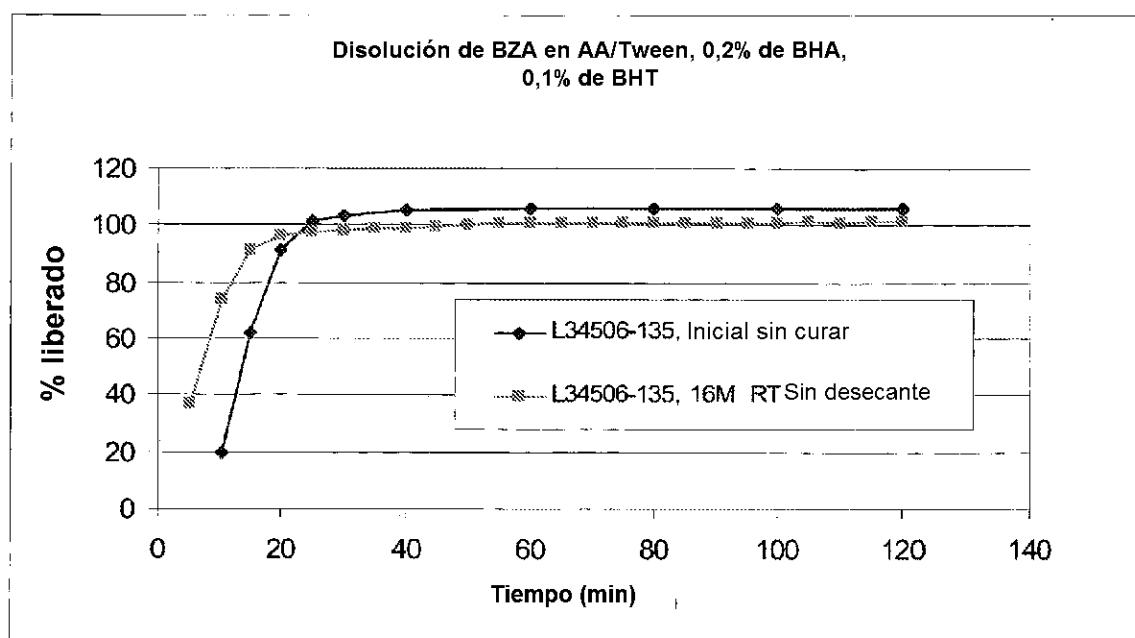


FIGURA 15

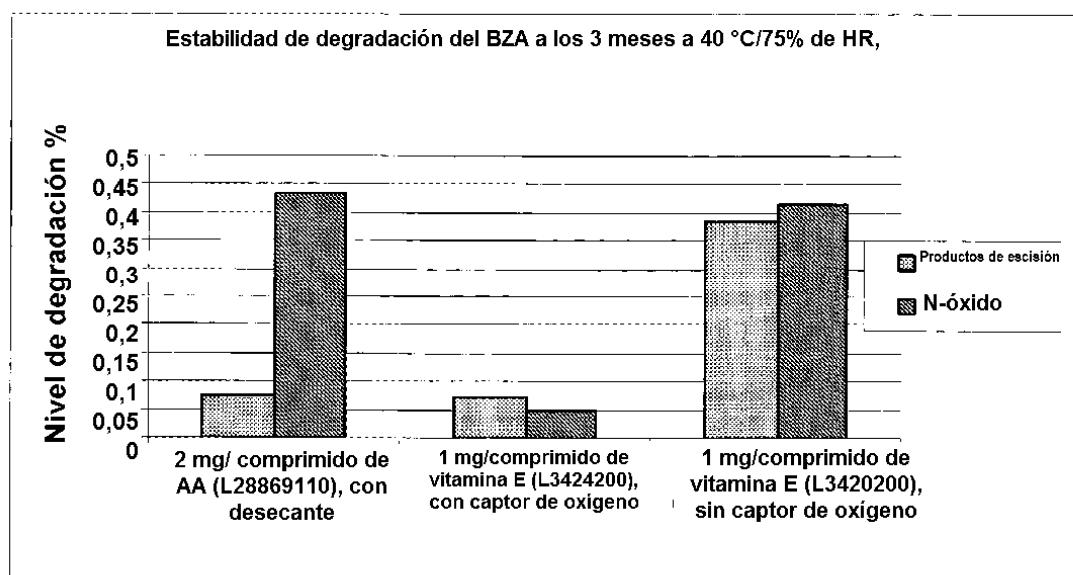


FIGURA 16

