



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

04

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-118223

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

" REVESTIMIENTOS DE AZÚCAR Y MÉTODOS
PARA ESTOS "

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

AGIK 9/28

71. SOLICITANTE

WYETH

DOMICILIO

Nueva Jersey, Estados Unidos

74. APODERADO

ALVARO CORREA ODONNEZ
T.P. 20281

22. BOGOTÁ, D. C.,

22 NOVIEMBRE 2006.

PETITORIO

003041

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 06-118223-00000-0000

Fec: 2005-11-22 17:21:45 Dep. 2020 NUECREACIONES

Tgl. 11 PATENTE VII
Ene: 378 FASE NACIONAL

Act 411 PRESENTACION Folios: 150

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

07/Ene/07

1

SOLICITUD DE :

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒ X

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison NJ 07940-0874
Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-82 Piso 6

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakamnet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒ X

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.388 de
Usaquén

TP 20.281

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: CLARK, John C.; MICHELUCCI, John J.; SHERMAN, Deborah M.

Dirección: 375 Route 22B, Peru NY 12972, Estados Unidos de América; 16 Sandra Avenue, Plattsburgh NY 12901, Estados Unidos de América; 5 Belmont Avenue, Plattsburgh NY 12901, Estados Unidos de América, respectivamente

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidenses

5

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/019972

Fecha 07-JUN-2005

Publicación Internacional No. WO 2005/120488

Fecha 22-DIC-2005

6

Título (54)

REVESTIMIENTOS DE AZUCAR Y METODOS PARA ESTOS

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 9/28

8

Prioridad

SI

☐

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

07-JUN-2004

(31) Número de Solicitud

60/577,868

9

Comprobante de pago No. 06-78524

Fecha 11-OCT-06

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

10

ANEXOS

nnnn
2

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Presentación de documento de Prioridad y Extractos

11

FIGURA CARACTERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.388 de Usaquén

T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

023

00093

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-118223-00000-0000
Fec: 2006-11-22 17:21:46 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tr. 11 PATENTE Y
Ere: 378 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 159

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 78,524
FECHA : OCTUBRE 11 DE 2006

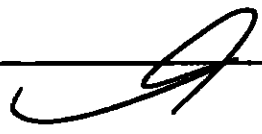
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ORLANDO LINARES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55795232	11/10/2006	48,609,000.00

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

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 453/06 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 9 de noviembre de 2006 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia.

= = = = =

Poder otorgado por la compañía WYETH en relación con la solicitud de patente para "RECUBRIMIENTOS DE AZÚCAR Y MÉTODOS RELACIONADOS".
Certificación notarial suscrita por Michelle L. McGowan, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

EL PODER NO SE TRADUCE POR ENCONTRARSE EN INGLÉS Y ESPAÑOL EN EL DOCUMENTO ORIGINAL.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 01016 DEL 2 DE OCTUBRE DE 1998
M.J.

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 29 días del mes de septiembre de 2006, la suscrita Notario,

DA FE

1. Que Willlam H. Calnan, mayor y domicillado en Five Giralda Farms, Madlson, Nueva Jersey 07940, Estados Unidos de América, suscribió de su puño y letra el documento que antecede.
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de Secretario Asistente de la persona jurídica WYETH.

4. Que la persona jurídica WYETH, con sede en Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940, Estados Unidos de América, está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia: Acta de reunión de la Junta Directiva celebrada el 27 de abril de 2006.

Notario Público

(Fdo.) Michelle L. McGowan

MICHELLE L. MCGOWAN

Notario Público, Estado de Nueva Jersey

No. 2108903

Habilitada en el Condado de Morris

La comisión expira el 9 de febrero de 2011

(Sello notarial
en relieve)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por: Michelle L. McGowan
3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
4. lleva el sello/timbre de: Michelle L. McGowan, Notario

TERESA LABA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 14718
DE MUNICIPALIDAD

nnng

CERTIFICAD

5. en Trenton, Nueva Jersey
6. el día 4 de octubre de 2006
7. por Bradley Abelow, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. No. A272524
9. Sello/Timbre:
10. Firma

(Sello del Estado
de Nueva Jersey)

(Fdo.) Bradley Abelow

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.

ARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCIÓN No. 01016
DE OCTUBRE DE 1998


María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

7!

nnnn7

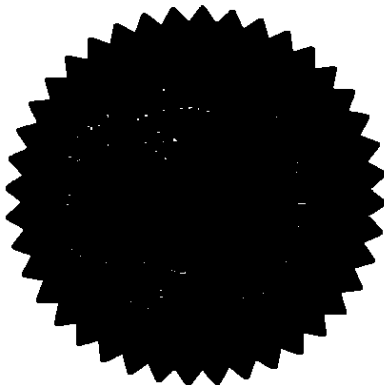
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MICHELLE L MC GOWAN
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MICHELLE L MC GOWAN, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 4TH DAY OF OCTOBER 2006
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A272524
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

Diessalva R.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA PUBLICA
RESOLUCION 70. 8178
DE ABOGADO

453/06

Raisbeck, Lara, Rodriguez & Rueda
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor
Bogotá, Colombia

MIT: 050.068.640-3
Tel: +57 1 634 1600
Fax: +57 1 376 2211
www.bakemet.com

ning

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

WYETH

with offices at

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

all members of the law firm Raisbeck, Lara, Rodriguez & Rueda, with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6th floor, of Bogotá D. C., Colombia, and for so long as they remain members of the law firm, a full and sufficient power of attorney with respect to Colombian patent application(s) based on PCT/US2005/019972 and entitled "SUGAR COATINGS AND METHODS THEREFOR" and to obtain patent protection therefor, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of a patent(s) based upon said patent application(s), including filing of assignments, change of name or address, voluntary cancellation; and defending oppositions, cancellations, nullity, writ mandamus, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights.

I hereby ratify all lawful actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the 29th day of September of 2006

WYETH


William H. Calnan; Assistant Secretary

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

WYETH

con oficinas en

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA**

Todos miembros de la firma de abogados Raisbeck, Lara, Rodriguez & Rueda, con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, para tan largo como ellos se quedan miembros de dijo el bufete de abogados, poder especial amplio y suficiente con respecto a la solicitud(es) de patente en Colombia basada(s) en PCT/US2005/019972 y titulada "SUGAR COATINGS AND METHODS THEREFOR", y para obtener la protección de patente de la misma, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de la(s) patente(s) de invención basada(s) en la mencionada solicitud de patente, incluyendo presentación de trasposos, cambio de nombre o dirección, cancelación voluntaria; y defensa en oposiciones, cancelaciones, nulidades, la tutela, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado en derecho hasta el momento en nombre de esta compañía por cualquiera de los mencionados apoderados en los casos mencionados.

Dado y firmado en

A los 29 días del mes de sept. de 2006

Firma de la persona que firma el Poder

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 29th day of September
2006, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That William H. Calnan

of legal age and located at

Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940 U.S.A.

set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as

Assistant Secretary

of the judicial person WYETH

4. That the judicial person WYETH
having its home office in

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

Minutes from the Board of Director's Meeting held on April 27, 2006.

Notary Public

Michelle L. McGowan
MICHELLE L. MCGOWAN
Notary Public, State of New Jersey
No. 2108903
Qualified in Morris County
Commission Expires Feb. 9, 2011

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 29 días del mes de septiembre
de 2006, el suscrito Notario

DA FE

1. Que William H. Calnan

mayor y domiciliado en

Five Giralda Farms, Madison, New
Jersey 07940 Estados Unidos de América
suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

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

Subsecretario

de la persona jurídica WYETH

4. Que la persona jurídica WYETH
con sede en

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:
Actas de la reunión de Junta
Directiva celebrada el 27 de abril
de 2006.

El Notario Público

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 454/06 de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 9 de noviembre de 2006 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

= = , =

Cesión de Patente para "RECUBRIMIENTOS DE AZÚCAR Y MÉTODOS RELACIONADOS" a la compañía WYETH. Certificación de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos y legalizaciones subsiguientes.

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODO AQUEL QUE VIERE EL PRESENTE:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

19 de octubre de 2006

POR EL PRESENTE SE CERTIFICA QUE ADJUNTA SE ENCUENTRA UNA COPIA FIEL TOMADA DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO REGISTRADO EL 30 de noviembre de 2004.

Por autoridad del
Subsecretario de Comercio para Propiedad Intelectual
y Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los
Estados Unidos

(Sello de la Oficina de
Patentes y Marcas de los
Estados Unidos de América)

(Fdo.) P. Swain
P. SWAIN
Funcionario Certificador

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 01016 DEL 2 DE OCTUBRE DE 1998
DE JUSTICIA

**CUBIERTA DE FORMULARIO DE REGISTRO
SÓLO PATENTES**

No. de Exp.: AM101587 (WYNC-0807)

Para el Honorable Comisionado de Patentes y Marcas: Favor registrar los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.

1. Nombre de la(s) parte(s) que efectúa(n) el traspaso:

John C. Clark
Primer Cedente

11/01/04
Fecha de Otorgamiento

John J. Michelucci
Segundo Cedente

11/01/04
Fecha de Otorqamiento

Deborah M. Sherman
Tercer Cedente

11/01/04
Fecha de Otorqamiento

Se adjunta(n) nombre(s) adicional(es) de parte(s) que efectúe(n) el traspaso? ☐ SI ☒ No

MARIA TERESA LABA L.
TRADUCTORA ESPECIAL
RESOLUCION No. 4146
DE MINISTERIA

2. Nombre y dirección de la(s) parte(s) receptora(s):

Nombre: Wyeth

**Dirección: Five Glralda Faros
Madlson, Nueva Jersey 07940**

Se adjunta(s) nombre(s) y dirección(es) adicional(es): ☐ SI ☒ No

3. Naturaleza del traspaso (marcar sólo una):

☒ Nueva Cesión ☐ Fusión

☐ Contrato de Licencia ☐ Acuerdo de Garantía

☐ Cambio de Nombre ☐ Otro

[] Referencia cruzada de Ceslón presentada en la Solicitud de los Estados Unidos No. / , registrada el en el Rollo No. y el Cuadro No.

4. Identificación de número(s) de solicitud, número(s) de patente O fecha de otorgamiento de la solicitud a la cual se refiere el traspaso:

Nos. de solicitud
60/577,668

Nos. de patente
N/A

00012

Fecha de firma de la solicitud por el primer Inventor otorgante

N/A

(Diligenciar esta fecha únicamente si el traspaso se presenta junto con una nueva solicitud)

5. Nombre y dirección de la parte a la cual se deberá enviar la correspondencia relativa al documento:

Nombre: S. Maurice Valla, Esquire
WOODCOCK WASHBURN LLP
One Liberty Place – 46th Floor
Philadelphia, Pennsylvania 19103-7301
215-568-3100

6. Número total de solicitudes y patentes incluidas: Una (1)

7. Derechos totales (37 CFR 3.41) US\$ 40.00

[] Adjuntos

☒ Autorización para cargarlos a la cuenta de depósito número 23-3050

8. Favor cargar cualquier faltante o acreditar cualquier sobrante a la Cuenta de Depósito Número 23-3050

NO UTILIZAR ESTE ESPACIO

9. Declaración y firma

Según mi leal saber y entender, la información anterior es verídica y correcta y cualquier copia adjunta es fiel copia del documento original.

S. Maurice Valla; Reg. No. 43,966

Firma (Fdo.) S. Maurice Valla

11/30/04

Fecha

Número total de páginas, incluyendo cubierta, documento de traspaso y páginas adicionales adjuntas: 4

Enviar documentos para registro con la Información requerida en la cubierta a

**Mail Stop Assignment Recordation Services
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450**

Expediente No: AM101587 L1/WYNC-0807
Patente

Cesión de Invento

En consideración al pago por la CESIONARIA al CEDENTE de una contraprestación válida y onerosa, el recibo de la cual se reconoce por el presente, el CEDENTE:

- (1) Nombre completo del Inventor: **John C. CLARK**
Residencia: 375 Route 22B, Peru, New York 12972
Ciudadanía: Estados Unidos de América
-
- (2) Nombre completo del Inventor: **John J. MICHELUCCI**
Residencia: 16 Sandra Avenue, Plattsburgh, New York 12901
Ciudadanía: Estados Unidos de América
-
- (3) Nombre completo del Inventor: **Deborah M. SHERMAN**
Residencia: 5 Belmont Avenue, Plattsburgh, New York 12901
Ciudadanía: Estados Unidos de América
-

TERESA LARA E.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 1878
DE MINISTERIA

por el presente vende, cede y traspasa a la CESIONARIA:

Wyeth
Five GERALDA Farms
Madison, Nueva Jersey 07940

y a los sucesores, cesionarios y representantes legales de la CESIONARIA, todo derecho, título e Interés para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros, incluidos todos los derechos a reclamar prioridad, en y sobre el invento titulado:

RECUBRIMIENTOS DE AZÚCAR Y MÉTODOS RELACIONADOS

e inventado por el CEDENTE y los siguientes inventores adicionales, en caso de haberlos:

y que se encuentra en la Solicitud Provisional de los E.U. No. **60/577,668** presentada el: **7 de junio de 2004**

[marcar también si se está(n) cediendo solicitud(es) extranjera(s)]

[X] y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero,

debiendo insertarse arriba la fecha de presentación y el número de dicha solicitud de los E.U., cuando se conozcan, incluido el derecho a reclamar prioridad, e incluyendo todas y cada una de las mejoras allí divulgadas, y en y sobre todas las Patentes que se obtengan para dicho invento en virtud de la solicitud anterior o cualquier solicitud provisional, no provisional, de continuación, divisional, de renovación o sustituta de la misma presentada posteriormente, y en cuanto a Patentes, cualquier reexpedición o reexamen de las mismas.

El CEDENTE pacta por el presente que no se ha efectuado ni se efectuará ni se celebrará ninguna cesión, venta, acuerdo o afectación que pudiese entrar en conflicto con esta cesión.

El CEDENTE autoriza a la CESIONARIA a presentar solicitudes y recibir Patentes para dicho invento en cualquiera de los antedichos países en su propio nombre, o a nombre del CEDENTE, a su discreción.

El CEDENTE pacta y acuerda otorgar y obtener cualquier garantía adicional necesaria del título sobre dicho invento y cualquier Patente que se pueda expedir para el mismo y, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, entregar cualquier testimonio en cualquier interferencia, litigio o proceso relacionado con ello y otorgar todos los documentos que puedan ser necesarios o convenientes para perfeccionar el título sobre dicho invento o cualquier Patente que se pueda otorgar para el mismo a la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales y, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, otorgar cualquier continuación, continuación en parte, solicitud divisional, renovación o sustituta de la misma, y

MARIA TERESA LUNA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 11878
DE MEXICO

respecto de Patentes y la reexpedición o reexamen de las mismas, o cualesquiera otras solicitudes adicionales de Patente para dicho invento o cualquier parte del mismo, todas las cuales solicitudes y cualquier Patente que se expida al respecto son por la presente cedidas a la CESIONARIA, y hará todos los juramentos o declaraciones lícitos, y realizará todos los actos lícitos requeridos para obtener los mismos, sin otra compensación, pero por cuenta de la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

El CEDENTE autoriza y solicita al Comisionado de Patentes expedir todas y cada una de las Patentes de los Estados Unidos para el antedicho invento, resultantes de cualquiera de las anteriores solicitudes, a su CESIONARIA.

MANA TERESA LARA B.
TRADUCTORA CERTIFICADA
REGISTRADA EN EL ESTADO DE NUYORK

(Fdo.) John C. Clark
John C. CLARK

01 de noviembre de 2004
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
ss:
Condado de Clinton }

El día 1 de noviembre de 2004, compareció personalmente ante mí John C. CLARK, a quien conozco como la misma persona descrita y quien otorgó el instrumento anterior, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Shelley A. Curry
Notario Público

[Sello] SHELLEY A. CURRY
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 01CU5075391
Habilitada en el Condado de Clinton
La comisión expira el 31 de marzo de 2007

(Fdo.) John C. Michelucci
John J. MICHELUCCI

01 de noviembre de 2004
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
 ss:
Condado de Clinton }

El día 1 de noviembre de 2004, compareció personalmente ante mi John J. Michelucci, a quien conozco como la misma persona descrita y quien otorgó el instrumento anterior, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Shelley A. Curry
Notario Público

[Sello] SHELLEY A. CURRY
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 01CU5075391
Habilitada en el Condado de Clinton
La comisión expira el 31 de marzo de 2007

TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 1400
DE 2003

(Fdo.) Deborah M. Sherman
Deborah M. SHERMAN

01 de noviembre de 2004
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
 ss:
Condado de Clinton }

El día 1 de noviembre de 2004, compareció personalmente ante mi Deborah M. SHERMAN, a quien conozco como la misma persona descrita y quien otorgó el instrumento anterior, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Shelley A. Curry
Notario Público

[Sello] SHELLEY A. CURRY
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 01CU5075391
Habilitada en el Condado de Clinton
La comisión expira el 31 de marzo de 2007

17
00017

AP STILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: **Estados Unidos de América**
- Este documento público
2. ha sido firmado por **P. Swain**
3. actuando en calidad de **Funcionario Certificador**
4. lleva el sello/timbre de **Oficina de Patentes y Marcas**

Certificado

5. en **Washington, D.C.**
6. el día **veinticuatro de octubre de 2006**
7. por la **Oficial de Autenticaciones, Departamento de Estado de los Estados Unidos**
8. No. **07002413-4**
9. Sello/Timbre
10. Firma

(Fdo.) **Denitra T. Hawkins**
Denitra T. Hawkins

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCIÓN No. 01016
DE OCTUBRE DE 1998
MINISTERIO DE JUSTICIA

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.


María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

18

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by P. Swain

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the twenty-fourth of October, 2006

7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

8. No. 07002413-4

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Denitra T. Hawkins

Denitra T. Hawkins

A 1531440



00029

19

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

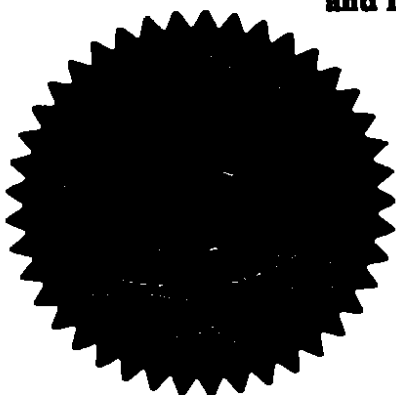
UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

October 19, 2006

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
November 30, 2004.**

**By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office**



P. SWAIN

Certifying Officer

RECORDATION FORM COVER SHEET PATENTS ONLY			Docket No.: AM101587 (WYNC-0807)
To The Honorable Commissioner of Patents and Trademarks Please record the attached original documents or copy thereof.			
1. Name of conveying party(ies).		2. Name and address of receiving party(ies):	
John C. Clark 11/01/04 First Assignor Date of Execution		Name: Wyeth	
John J. Michelucci 11/01/04 Second Assignor Date of Execution		Address: Five Giraffe Farms Madison, New Jersey 07940	
Deborah M. Sherman 11/01/04 Third Assignor Date of Execution		Additional name(s) & address attached? ☐ YES ☒ NO	
Additional name(s) of conveying party(ies) attached? ☐ YES ☒ NO		3. Nature of Conveyance (check only one):	
		☒ New Assignment ☐ Merger ☐ License Agreement ☐ Security Agreement ☐ Change of Name ☐ Other:	
		☐ Cross-reference of Assignment filed in United States Application No. / , recorded on at Reel No. and Frame No.	
4. Identification of Application number(s), patent number(s) OR date of execution of application to which assignment refers:			
Application Nos.: 60/577,668		Patent Nos.: N/A.	
		Date application was signed by the first named executing inventor N/A.	
		(Fill-in this date only if assignment is filed together with a new application)	
5. Name and address of party to whom correspondence concerning documents should be mailed		6. Total number of applications and patents involved: One (1)	
Name: S. Maurice Valla, Esquire WOODCOCK WASHBURN LLP One Liberty Place - 40th Floor Philadelphia, Pennsylvania 19103-7301 215-568-3100		7. Total fee (37 CFR 3.41): 940.00 ☐ Enclosed ☒ Authorized to be charged to Deposit Account Number 23-3030	
		8. Please charge any deficiency or credit any overpayment to Deposit Account Number 23-3030	
DO NOT USE THIS SPACE			
9. Statement and signature. To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original documents.			
S. Maurice Valla; Reg. No. 43,966		Signature <i>S. Maurice Valla</i> 11/30/04 Date	
Total number of pages including cover sheet, assignment document and additional pages attached thereto: 4			
Mail documents to be recorded with required cover sheet information to			
Mail Stop Assignment Recordation Services Commissioner for Patents P.O. Box 1430 Alexandria, VA 22313-1430			
700134580		PATENT REEL: 010413 FRAME: 0346	

Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,
ASSIGNOR:

-
- (1) Full Name of Inventor: John C. CLARK
Residence: 375 Route 22B, Peru, New York, 12972
Citizenship: United States of America
-
- (2) Full Name of Inventor: John J. MICHELUCCI
Residence: 16 Sandra Avenue, Plattsburgh, New York 12901
Citizenship: United States of America
-
- (3) Full Name of Inventor: Deborah M. SHERMAN
Residence: 5 Belmont Avenue, Plattsburgh, New York 12901
Citizenship: United States of America
-

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Girarde Farms
Madison, New Jersey 07940

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:
SUGAR COATINGS AND METHODS THEREFOR

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any:

and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/677,868 filed on: June 7, 2004

[also check if foreign application(s) is(are) also being assigned]

☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

the date of filing and application number of said U.S. application when known, to be inserted above, including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

Docket No: AM101587 L1/WYNC-0807
Patent

22

ASSIGNOR authorizes ASSIGNEE to make applications for and to receive Letters patent for said invention in any of said countries in its own name, or in ASSIGNOR's name, at its election.

ASSIGNOR covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefore and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefore in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and reissue or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

ASSIGNOR authorizes and requests the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patent of the United States for said invention, resulting from any of the aforesaid applications to its ASSIGNEE.

John C. Clark
John C. CLARK

4 Nov 04
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York
County of Clinton

On the 1st day of November 2004, John C. CLARK personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

SHELLEY A. CURRY
Notary Public, State of New York
No. 07 CU6078381
Qualified in Clinton County
Commission Expires March 31, 2007

Shelley A. Curry
Notary Public

Docket No: AM101587 L1/WYNC-0007
Patent

non 23

23


John J. MICHELUCCI1 Nov 2004
DateACKNOWLEDGMENTState of New York
County of Clinton ss:On the 1st day of November 2004, John J. Michelucci personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.SHELLEY A. CURRY
Notary Public, State of New York
No. 01CU6075381
Qualified in Clinton County
Commission Expires March 31, 2007
Notary Public
Deborah M. SHERMAN01 Nov 2004
DateACKNOWLEDGMENTState of New York
County of Clinton ss:On the 1st day of November 2004, Deborah M. SHERMAN personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.SHELLEY A. CURRY
Notary Public, State of New York
No. 01CU6075381
Qualified in Clinton County
Commission Expires March 31, 2007
Notary Public

RECORDED: 11/30/2004

PATENT
REEL: 016413 FRAME: 0348

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 December 2005 (22.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/120466 A2

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 9/28
- (21) International Application Number: PCT/US2005/019972
- (22) International Filing Date: 7 June 2005 (07.06.2005)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/577,668 7 June 2004 (07.06.2004) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): WYETH [US/US]; Five Girakda Farms, Madison, NJ 07940-0874 (US).
- (72) Inventors; and
- (73) Inventors/Applicants (for US only): CLARK, John, C. [US/US]; 375 Route 22B, Peru, NY 12972 (US). MICHELUCCI, John, J. [US/US]; 16 Sandra Avenue, Plattsburgh, NY 12901 (US). SHERMAN, Deborah, M. [US/US]; 5 Belmont Avenue, Plattsburgh, NY 12901 (US).
- (74) Agent: BUCK, Margaret, M.; Cozen O'Connor, 1900 Market Street, Philadelphia, PA 19103 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SUGAR COATINGS AND METHODS THEREFOR

(57) Abstract: Compositions particularly useful as coatings for solid dosage forms of therapeutic agents are provided, as are solid dosage forms comprising such coatings, processes for preparing such solid dosage forms, and the products of those processes. The coating compositions generally provide excellent strength and resistance to cracking, even when applied to flexible/swellable tablet cores such as hydrogel-type cores. The compositions also exhibit excellent odor-blocking characteristics.

WO 2005/120466 A2

SUGAR COATINGS AND METHODS THEREFOR

FIELD OF THE INVENTION

The invention is directed generally to the field of pharmaceutical formulations. More specifically, the invention relates to sugar-containing compositions suitable for use in coating solid preparations such as tablets, pills, granules and grains. Methods of using such coatings are provided, as are solid dosage forms coated with the compositions.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Solid pharmaceutical dosage forms, most notably tablets, have been coated using a wide variety of materials and processes. The reasons for this include the aesthetic as well as the practical. For example, tablet coatings can mask an unpleasant taste or odor, can increase ease of ingestion by the patient and can serve to improve the ultimate appearance of the dosage form. Similarly, coatings can protect a product from the effects of air, moisture and light, can improve product identification and can facilitate handling in packaging and filling lines during manufacture.

Typically, pharmaceutical dosage forms can be sugar coated or film coated. Conventional sugar coating compositions have been prepared as aqueous solutions of sugar (syrops), most commonly sucrose, and it is said that tablets with excellent hermetic properties and smooth surface are obtained by the formation of tight, block-form structures of sugar crystals. Additional agents that may be included in sugar-coated tablets include talc (used as a sugar coating dispersion agent), precipitated calcium carbonate (used as a sugar coating suspension agent), gelatin, gum arabic and pullulan (used as sugar coating binders), and camauba wax (often applied as a sugar coating glossing agent).

Unfortunately, sugar-coating is a multi-step and tedious process, and is highly dependent on the use of skilled manpower. The typical sugar-coating process can be subdivided into six main steps: (1) sealing; (2) subcoating; (3) smoothing; (4) color coating; (5) polishing; and (6) printing. In the hands of a skilled worker, sugar coated products are elegant in appearance, but certain problems beset the process and the ultimate product. For example, the sugar coating process requires that the tablets be kept constantly tumbling, thus presenting difficulties such as fragmenting

of those units not strong enough to withstand the stress encountered. Also, color nonuniformity, rough or overly soft coatings and/or marbling may present additional problems to be addressed.

In an attempt to overcome some of these difficulties, film coating was introduced to the pharmaceutical industry in the 1950's. Film coating involves the deposition of a thin, uniform, typically polymeric membrane to the substrate, usually by a spray technique. Advantages of the film coating process include minimal weight increase of the ultimate dosage form, reduction in processing times, and improved resistance to chipping.

Film coatings also have been utilized to modify the release of the constituents of the core tablet as, for example, via enteric coatings in which the polymer employed in the coating is essentially impervious to gastric pH but is soluble in the increased pH of the intestines. A further application of film coating lies in the formulation of extended-release coatings that help eliminate the need for multiple dose regimens of a particular therapeutic agent. Various types of extended release approaches are known. One such approach is a diffusion coating, which involves depositing a coating (usually from an organic solvent) on a soluble substrate core with a porous membrane that is water-permeable but water-insoluble. The release profile of the therapeutic agent can be modified by the inclusion of water-soluble substances within the membrane. These substances are dissolved by the gastrointestinal fluids, thereby creating pores within the film. These pores allow the gastrointestinal fluids to pass through the membrane and dissolve the therapeutic agent within the tablet core. The diffusion rate can be controlled by the thickness and composition of the diffusion membrane. For this system to function properly, the constituents of the diffusion coating formulation should exhibit good mechanical strength and flexibility. Unfortunately, however, such coating formulations, when deposited on the substrate, frequently lack the requisite mechanical strength and flexibility, thereby leading to rupture of the deposited film during dissolution in the gastrointestinal tract. This, in turn, permits the sudden release of the entire contents of the substrate containing the therapeutic agent in a phenomenon referred to as "dose dumping". Such a situation is clearly undesirable for extended-release dosage forms given the higher amount of therapeutic agent found therein as compared to conventional formulations.

Additionally, notwithstanding the advantages that film-coating provides, certain difficulties attend the film coating process, including the tendency to laminate if the tablets being coated are not of sufficient strength, the inability to hide defects in the tablet core, mottling and the like. Ironically, the use of organic solvents in film coating, which permits a number of process advantages, also presents some of the major disadvantages. Due to their volatility, the use of organic solvents in the film coating process can lead to flammability hazards as well as concerns over environmental effects and potential toxicity to the operators. Organic solvents also add to the cost of the overall process, due to the costs of the solvents *per se* or costs encountered in reducing any potential hazards thereof.

Moreover, film-coating may not be suitable for tablets that contain a particularly hygroscopic core that is apt to swell either during processing or storage. For example, film-coated tablets with hydrogel cores, which contain relatively high percentages of water-soluble cellulosic materials in the tablet cores, have a tendency to crack. Tablets with cracked coatings are unacceptable, from both an aesthetic and functional standpoint; the elegant appearance, ease of ingestion, and odor-masking properties are diminished, and the active ingredient in the tablet cores may become exposed to environmental conditions detrimental to product stability.

The present invention addresses one or more of these problems by providing coatings that exhibit good mechanical strength and flexibility when applied to a substrate, thereby reducing the possibility of cracking. The coating formulation of the present invention also utilizes an aqueous solvent system thereby eliminating or at least minimizing the use of organic solvents in the film coating process delineated above. At the same time, the compositions generally can be applied using traditional film-coating equipment, and thus may be utilized in simpler and less labor-intensive methods than are necessary to produce the sugar-coated tablets of the prior art.

SUMMARY OF THE INVENTION

In one embodiment, the invention is directed to compositions comprising water and a solids component that comprises: from about 30 weight percent (%) to about 60 weight % of at least one sugar; from about 5 weight % to about 10 weight % of at least one binder; from about 3 weight % to about 10 weight % of at least one hydroxyalkyl cellulose; from about 15 weight % to about 50 weight % of at least one water soluble polymer; optionally, a therapeutic agent in an amount of up to about 3

weight %; optionally, a second polymer that is water soluble or water dispersible, in an amount of up to about 20 weight %; and optionally, at least one plasticizer in an amount of up to about 8 weight %.

The invention also is directed to solid dosage forms comprising a core
5 material and one or more coatings disposed thereon, wherein the coating comprises:
from about 30 weight % to about 60 weight % of at least one sugar; from about 5
weight % to about 10 weight % of at least one binder; from about 3 weight % to about
10 weight % of at least one hydroxyalkyl cellulose; from about 15 weight % to about
50 weight % of at least one water soluble polymer; optionally, a therapeutic agent in
10 an amount of up to about 3 weight %; optionally, a second polymer that is water
soluble or water dispersible, in an amount of up to about 20 weight %; and optionally,
at least one plasticizer in an amount of up to about 8 weight %.

In some further embodiments, the coating can include one or more
therapeutic agents. In some such embodiments, the coating further includes one or
15 more polymers that provide control of the release of the therapeutic agent from the
coating.

In another embodiment, the invention is directed to processes comprising:
providing a tablet core; spraying or otherwise applying to said tablet core a sugar
coating composition comprising water and a solids component that comprises: from
20 about 30 weight % to about 60 weight % of at least one sugar; from about 5 weight %
to about 10 weight % of at least one binder; from about 3 weight % to about 10
weight % of at least one hydroxyalkyl cellulose; from about 15 weight % to about 50
weight % of at least one water soluble polymer; optionally, a therapeutic agent in an
amount of up to about 3 weight %; optionally, a second polymer that is water soluble
25 or water dispersible, in an amount of up to about 20 weight %; and optionally, at least
one plasticizer in an amount of up to about 8 weight %; resulting in a coated tablet
core.

In further embodiments, the invention is directed to the products of the
foregoing processes.

30 DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 shows plasma MPA levels in six beagle dogs following oral
administration of the tablet formulation described in Example 3.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Concentrations, amounts, percentages, and other numerical data may be expressed or presented herein in a range format. It is to be understood that such a range format is used merely for convenience and brevity and thus, should be interpreted flexibly to include not only the numerical values explicitly recited as the limits of the range, but also, to include each of the individual numerical values or sub-ranges encompassed within that range as if each numerical value and sub-range is explicitly recited.

As an illustration, a concentration range of "about 1 weight % to about 10 weight %" should be interpreted to include not only the explicitly recited concentration of about 1 weight % to about 10 weight %, but also individual concentrations and the sub-ranges within the indicated range. Thus, included in this numerical range are individual concentrations such as 2 weight %, 5 weight %, and 8 weight %, and sub-ranges such as from 1 weight % to 3 weight %, from 5 weight % to 9 weight %, etc. The same principle applies to ranges reciting only one numerical value.

Similarly, an open ended range recited as "less than about 10 weight %" should be interpreted to include all of the values and ranges as elaborated above. Furthermore, it is understood that functional limitations may exist for limits not expressly recited by an open ended range, and that such limitations are included inherently as part of the disclosure of the present application, though not expressly recited. Such an interpretation should apply regardless of the breadth of the range or the characteristics being described.

In one embodiment, the invention is directed to compositions suitable for use in coating a solid preparation, such as a tablet, pill, granule, or the like. The compositions comprise water, and a solids component, and also optionally may include a therapeutic agent. Up to about 50% by weight of water may be replaced by another solvent, such as an alcohol. Preferably, the composition is in the form of an aqueous suspension, obtained by combining from about 30 weight % to about 98 weight % water, and from about 2 weight % to about 70 weight % of the solids component. In certain embodiments, the composition comprises from about 75 weight % to about 85 weight % water and from about 15 weight % to about 25 weight % of the solids component. In one such embodiment, the composition comprises about 82 weight % water.

The solids component contains, *inter alia*, one or more sugars. As used herein, the term "sugar" refers to any type of simple carbohydrate, such as a mono or disaccharide, either naturally obtained, refined from a natural source, or artificially produced, and includes, without limitation, sucrose, dextrose, maltose, glucose, fructose, galactose, mannose, lactose, trehalose, lactulose, levulose, raffinose, ribose, and xylose. The term "sugar," as used herein, also includes various "sugar substitutes" widely known to those of ordinary skill in the art of preparing solid dosage forms, such as the polyhydric alcohols (sometimes referred to as "sugar alcohols" or hydrogenated saccharides), for example sorbitol, mannitol, xylitol, and erythritol, and the sugar derivatives of polyhydric alcohols, such as maltitol, lactitol, isomalt, and polyalditol. Accordingly, the recitation of the term "sugar" generically should be interpreted to include such specific compounds, as well as others not expressly recited. In certain embodiments, the solids component of compositions of the invention include at least one sugar that is a mono- or disaccharide, for example, sucrose, dextrose, maltose, glucose, fructose, galactose, mannose, lactose. In some such embodiment, the sugar is sucrose.

Unlike traditional sugar coatings, which are produced using syrups that contain upwards of 80 weight % sugars, on a dry weight basis, the compositions of the present invention contain a solids component that comprises from about 30 weight % to about 60 weight % of at least one sugar, for example, sucrose. In some embodiments, the solids component contains from about 35 weight % to about 55 weight % sugar. In still other embodiments, the solids component contains from about 35 to about 45 weight % sugar.

25 The solids component also contains a binder, such as microcrystalline cellulose or powdered cellulose, in an amount of from about 5 weight % to about 10 weight %. In some embodiments, the binder is present in an amount of from about 5.5 weight % to about 9 weight %, or in further embodiments, in an amount of from about 5.5 to about 7.5 weight %.

30 The solids component further contains from about 3 weight % to about 10 weight % of at least one hydroxyalkyl cellulose in which the alkyl group has from between one and ten carbon atoms. Representative hydroxyalkyl celluloses, without limitation, include hydroxyethyl cellulose (HEC) and hydroxypropyl cellulose (HPC). In some embodiments, the hydroxyalkyl cellulose is HPC. In some embodiments, the

solids component comprises from about 4 weight % to about 7 weight % hydroxyalkyl celluloses; and in further embodiments, from about 4 to about 5.5 weight % hydroxyalkyl celluloses.

In addition, the solids component preferably contains from about 15 weight %
5 to about 50 weight % of at least one water soluble polymer. Water soluble polymers suitable for use in coatings and as excipients in pharmaceutical dosage forms are widely known to those of skill in the art, and include, *inter alia*, Hypromellose (hydroxypropyl methylcellulose), acacia, sodium carboxymethylcellulose, dextrin, alginic acid, gelatin, guar gum, methylcellulose, sodium alginate, zein,
10 polyvinylpyrrolidone, vinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer, vinyl acetate-crotonic acid copolymer and ethyl acrylate-methacrylate acid copolymer. In some embodiments, the water soluble polymer is Hypromellose. In other embodiments, the polymer is sodium carboxymethylcellulose; and still other embodiments, methylcellulose. The specific amount of water soluble polymer to be used in the
15 solids component varies, depending upon the polymer selected. In some embodiments, the water soluble polymer is present in an amount from about 25 weight % to about 40 weight %, and further, in an amount from about 20 weight % to about 30 weight %.

The solids component of the compositions also contains at least one
20 plasticizer. Suitable plasticizers also are well known to those skilled in the art, and include, for example, propylene glycol, glycerin, trimethylolpropane, polyethylene glycol (PEG) polymers, dibutyl sebacate, acetylated monoglycerides, diethylphthalate, triacetin, glyceryltriacetate, acetyltriethyl citrate and triethyl citrate. In certain embodiments, a PEG polymer is used. Such polymers are available
25 commercially by grades of average molecular weight such as PEG 100 to PEG 4,000. In some such embodiments, PEG 400 is used. The plasticizer usually is present in the solid components in an amount of from about 0 weight % to about 8 weight %. In some embodiments, the plasticizer is present in an amount from about 5 weight % to about 7 weight %, or from about 2 weight % to about 4 weight %, or
30 from about 2.5 to about 3.5 weight %.

The solids component of the compositions also may contain a second polymer, which is water soluble, or which is water dispersible, i.e., capable of forming an aqueous dispersion. Suitable polymers that can be used as, for example, a

second polymer, without limitation, are polyvinyl acetates such as Kollicoat® SR30D (BASF Corp., Mt. Olive, NJ), ethylcelluloses such as Aquacoat® ECD (FMC Corp., Philadelphia, PA), polymethacrylates such as Eudragit® NE30D, NE40D, RS30D and RL30D (Degussa Corp., Parsippany, NJ) and Kollicoat® MAE30DP (BASF Corp.) and polyvinyl alcohols such as Opadry® AMB (Colorcon, West Point, PA). In some 5 embodiments, the second polymer may be a mixture of one or more suitable polymers, for example, a mixture of RS30D and RL30D; and thus, the solids component of the compositions would comprise at least two additional polymers. In some embodiments, the second polymer is a polymethacrylate. In some such 10 embodiments, the polymethacrylate contains neutral methacrylic acid esters. In some such embodiments, the polymethacrylate contains neutral methacrylic acid esters having trimethylammonioethyl methacrylate chloride in a molar ratio of quaternary ammonium groups to neutral ester groups of 1:20; or in further embodiments, of 1:40. In some embodiments, the polymethacrylate contains neutral 15 methacrylic acid esters without any functional groups. As used herein, the term "functional groups" refers to atoms or small groups of atoms (for example, two to four atoms) that exhibit a characteristic reactivity when treated with certain reagents; for example, and without limitation, the term includes, alkanes, alkenes, alkynes, alkyl halides, benzene, amines, ammonium, ethers, alcohols, aldehydes, ketones and 20 carboxylic acids. In some embodiments, the second polymer that is water soluble or water dispersible is in an amount from about 3 weight % to about 20 weight % based on the percentage of solids in the solids component of the composition.

The compositions also may include optional ingredients, such as other flavoring agents, artificial sweeteners, color pigments, lubricants, glidants, 25 surfactants. The selection of such alternative ingredients is within the skill of those in the art.

As noted previously, the compositions also may include one or more therapeutic agents. As used herein, the term "therapeutic agent" also refers to a substance which is capable of exerting a therapeutic biological effect *in vivo*. The 30 therapeutic agents may be neutral or positively or negatively charged. Examples of suitable pharmaceutical agents include, *inter alia*, diagnostic agents, pharmaceuticals, drugs, synthetic organic molecules, proteins, peptides, vitamins, and steroids. For example, the composition may include one or more hormonal

steroids, such as medroxyprogesterone acetate, levonorgestrel, gestodene, medrogestone, estradiol, estriol, ethinylestradiol, mestranol, estrone, dienestrol, haxestrol, diethylstilbestrol, progesterone, desogestrel, norgestimate, hydroxyprogesterone, norethindrone, norethindone acetate, norgestrel, megestrol acetate, methyltestosterone, ethylestrenol, methandienone, oxandrolone, 5 trimegestone, dionogest, and the like. Additionally, tissue selective progesterones and/or progesterone antagonists, which may or may not have the typical steroidal functionality, may be present in the composition. These include, but are not limited to: RU-486 (mifepristone), ZK 98 299 (onapristone), ZK-137316 (Schering AG, 10 Berlin), ZK-230211 (Schering AG, Berlin), and HRP-2000 (17-acetoxy-[11 β -(4-N,N-dimethylaminophenyl)]-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione). Where desired, estrogenic steroids and progestogenic steroids may be used in combination.

The composition of the present invention is particularly suitable for use in coating a core material to produce a solid dosage form. The term "core material" 15 refers to any tablet, caplet, particle, micronized particle, particulate, pellet, pill, core, powder, granule, granulate, small mass, seed, specks, spheres, crystals, beads, agglomerates, mixtures thereof and the like. Typically, the preferred core material will be in a form sufficiently stable physically and chemically to be effectively coated in a system that involves some movement of the tablet, as for example, in a perforated 20 coating pan.

In a preferred embodiment, the core material is present in the form of a tablet. As used herein, the term "tablet" refers to a solid pharmaceutical dosage form containing a therapeutic agent with or without suitable diluents and prepared by either compression or molding methods, such as are well known to those of ordinary 25 skill in the art. Suitable methods of forming tablets are described, for example, in Edward M Rudnick, et al., "Oral Solid Dosage Forms," in *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Ed., Chap. 45, Alfonso R. Gennaro, ed., Philadelphia College of Pharmacy and Science, Philadelphia, PA (2000), herein incorporated by reference in its entirety. In more preferred embodiments, the core material is a tablet 30 formed by compression methods.

Most frequently, the core material will comprise at least one therapeutic agent, as defined previously, and at least one pharmaceutically acceptable excipient. The term "pharmaceutically acceptable," as used herein, refers to materials that are

generally not toxic or injurious to a patient when used in the compositions of the present invention, including when the compositions are administered by the oral route. The term "patient," as used herein, refers to animals, including mammals, preferably humans. "Excipients," as that term is used herein, refers to ingredients that provide bulk, impart satisfactory processing and compression characteristics, help control the dissolution rate, and/or otherwise give additional desirable physical characteristics to the core material. Included within this term, for example, are diluents, binders, lubricants and disintegrants well known to those of ordinary skill in the art, as described, for example, in the *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C. and The Pharmaceutical Society of Great Britain, London, England (1986), herein incorporated by reference in its entirety. Suitable excipients may include, for example, cellulosic material, such as, Hypromellose, HPC, HEC, carboxymethylcellulose, microcrystalline cellulose, ethyl cellulose, methyl cellulose, and their derivatives and salts; other organic compounds, such as PEG, talc, lactose and other sugars (as described above), acacia, dextrin, alginic acid, ethylcellulose resin, gelatin, guar gum, methylcellulose, pregelatinized starch, sodium alginate, starch, zein, polyvinylpyrrolidone, vinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer, vinyl acetate-crotonic acid copolymer and ethyl acrylate-methacrylate acid copolymer; plasticizers, such as propylene glycol, glycerin, trimethylolpropane, PEG polymers, dibutyl sebacate, acetylated monoglycerides, diethylphthalate, triacetin, glyceryltriacetate, acetyltrietyl citrate and triethyl citrate; and lubricants, such as talc, magnesium stearate, calcium stearate, stearic acid, hydrogenated vegetable oils, magnesium lauryl sulfate, sodium benzoate, a mixture of sodium benzoate and sodium acetate, sodium chloride, leucine, and Carbowax® 4000.

A wide variety of therapeutic agents may be utilized in the core material. Specific examples of therapeutic agents include, but are not limited to: acetazolamide, acetohexamide, acrivastine, alatrofloxacin, albuterol, alclufenac, aloxiprin, alprostadil, amodiaquine, amphotericin, amylobarbitol, aspirin, atorvastatin, atovaquone, baclofen, barbitol, benazepril, bezafibrate, bromfenac, bumetanide, butobarbitol, candesartan, capsaicin, captopril, cefazolin, celecoxib, cephradine, cephalixin, cerivastatin, cetirizine, chlorambucil, chlorothiazide, chlorpropamide, chlorthalidone, cinoxacin, ciprofloxacin, clonofibrate, cloxacillin, cromoglicate,

00025

30

- cromolyn, dantrolene, dichlorophen, diclofenac, dicloxacillin, dicumarol, diflunisal, dimenhydrinate, divalproex, docusate, dronabinol, enoximone, enalapril, enoxacin, enrofloxacin, epalrestat, eposartan, essential fatty acids, estramustine, ethacrynic acid, ethotoin, etodolac, etoposide, fenbufen, fenopropfen, fexofenadine, fluconazole, 5 flurbiprofen, fluvastatin, fosinopril, fosphenytoin, fumagillin, furosemide, gabapentin, gemfibrozil, gliclazide, glipizide, glybenclamide, glyburide, glimepiride, grepafloxacin, ibufenac, ibuprofen, imipenem, indomethacin, irbesartan, isotretinoin, ketoprofen, ketorolac, lamotrigine, levofloxacin, lisinopril, lomefloxacin, losartan, lovastatin, meclofenamic acid, mefenamic acid, mesalamine, methotrexate, metolazone, 10 montelukast, nalidixic acid, naproxen, natamycin, nimesulide, nitrofurantoin, non-essential fatty acids, norfloxacin, nystatin, ofloxacin, oxacillin, oxaprozin, oxyphenbutazone, penicillins, pentobarbital, perfloxacin, phenobarbital, phenytoin, pioglitazone, piroxicam, pramipexol, pranlukast, pravastatin, probenecid, probucol, propofol, propylthiouracil, quinapril, rabeprazole, repaglinide, rifampin, rifapentine, 15 sparfloxacin, sulfabenzamide, sulfacetamide, sulfadiazine, sulfadoxine, sulfamerazine, sulfamethoxazole, sulfafurazole, sulfapyridine, sulfasalazine, sulindac, sulphasalazine, sulthiame, telmisartan, teniposide, terbutaline, tetrahydrocannabinol, tirofiban, tolazamide, tolbutamide, tolcapone, tolmetin, tretinoin, troglitazone, trovafloxacin, undecenoic acid, ursodeoxycholic acid, valproic 20 acid, valsartan, vancomycin, verteporfin, vigabatrin, vitamin K-S (II) and zafirlukast. Additional therapeutic agents include abacavir, acebutolol, acrivastine, alatrofloxacin, albuterol, albendazole, alfentanil, alprazolam, alprenolol, amantadine, amiloride, aminogluthethimide, amiodarone, amitriptyline, amlodipine, amodiaquine, amoxapine, amphetamine, amphotericin, amprenavir, amrinone, amsacrine, apomorphine, 25 astemizole, atenolol, atropine, azathioprine, azelastine, azithromycin, baclofen, benethamine, benidipine, benzhexol, benznidazole, benztropine, biperiden, bisacodyl, bisanthrene, bromazepam, bromocriptine, bromperidol, brompheniramine, brotizolam, bupropion, butenafine, butoconazole, cambendazole, camptothecin, carbinoxamine, cephadrine, cephalixin, cetirizine, cinnarizine, chlorambucil, 30 chlorpheniramine, chlorproguanil, chlordiazepoxide, chlorpromazine, chlorprothixene, chloroquine, cimetidine, ciprofloxacin, cispripide, citalopram, clarithromycin, clemastine, clemizole, clenbuterol, clofazimine, clomiphene, clonazepam, clopidogrel, clozapine, clotiazepam, clotrimazole, codeine, cyclizine, cyproheptadine,

dacarbazine, darodipine, decoquinat, delavirdine, demaclo-cycline,
 dexamphetamine, dexchlorpheniramine, dexfenfluramine, diamorphine, diazepam,
 diethylpropion, dihydrocodeine, dihydroergotamine, diltiazem, dimenhydrinate,
 diphenhydramine, diphenoxylate, diphenyl-imidazole, diphenylpyraline, dipyridamole,
 5 dirithromycin, disopyramide, dolasetron, domperidone, donepezil, doxazosin,
 doxycycline, droperidol, econazole, efavirenz, ellipticine, enalapril, enoxacin,
 enrofloxacin, eperisone, ephedrine, ergotamine, erythromycin, ethambutol,
 ethionamide, ethopropazine, etoperidone, famotidine, felodipine, fenbendazole,
 fenfluramine, fenoldopam, fentanyl, fexofenadine, flecainide, flucytosine, flunarizine,
 10 flunitrazepam, fluopromazine, fluoxetine, flupenthixol, flupenthixol decanoate,
 fluphenazine, fluphenazine decanoate, flurazepam, flurithromycin, frovatriptan,
 gabapentin, granisetron, grepafloxacin, guanabenz, halofantrine, haloperidol,
 hyoscyamine, imipenem, indinavir, irinotecan, isoxazole, isradipine, itraconazole,
 ketoconazole, ketotifen, labetalol, lamivudine, lansoprazole, leflunomide,
 15 levofloxacin, lisinopril, lomefloxacin, loperamide, loratadine, lorazepam,
 lormetazepam, lysuride, mepacrine, maprotiline, mazindol, mebendazole, meclizine,
 medazepam, mefloquine, melonicam, meptazinol, mercaptopurine, mesalamine,
 mesoridazine, metformin, methadone, methaqualone, methylphenidate,
 methylphenobarbital, methysergide, metoclopramide, metoprolol, metronidazole,
 20 mianserin, miconazole, midazolam, miglitol, minoxidil, mitomycins, mitoxantrone,
 modafinil, molindone, montelukast, morphine, moxifloxacin, nadolol, nalbuphine,
 naratriptan, natamycin, nefazodone, nelfinavir, nevirapine, nicardipine, nicotine,
 nifedipine, nimodipine, nimorazole, nisoldipine, nitrazepam, nitrofurazone, nizatidine,
 norfloxacin, nortriptyline, nystatin, ofloxacin, olanzapine, omeprazole, ondansetron,
 25 omidazole, oxamniquine, oxantel, oxatomide, oxazepam, oxfendazole, oxiconazole,
 oxprenolol, oxybutynin, oxyphencyclimine, paroxetine, pentazocine, pentoxifylline,
 perchlorperazine, perfloxacin, perphenazine, phenbenzamine, pheniramine,
 phenoxybenzamine, phentermine, physostigmine, pimozide, pindolol, pizotifen,
 pramipexol, pranlukast, praziquantel, prazosin, procarbazine, prochlorperazine,
 30 proguanil, propranolol, pseudoephedrine, pyrantel, pyrimethamine, quetiapine,
 quinidine, quinine, raloxifene, ranitidine, remifentanyl, repaglinide, reserpine,
 ricobendazole, rifabutin, rifampin, rifapentine, rimantadine, risperidone, ritonavir,
 rizatriptan, ropinirole, rosiglitazone, roxatidine, roxithromycin, salbutamol, saquinavir,

00027 31

selegiline, sertraline, sibutramine, sildenafil, sparfloxacin, spiramycins, stavudine, sufentanil, sulconazole, sulphasalazine, sulpiride, sumatriptan, tacrine, tamoxifen, tamsulosin, temazepam, terazosin, terbinafine, terbutaline, terconazole, terfenadine, tetramisole, thiabendazole, thioguanine, thioridazine; tiagabine, ticlopidine, timolol, 5 tinidazole, tioconazole, tirofiban, tizanidine, tolterodine, topotecan, toremifene, tramadol, trazodone, triamterene, triazolam, trifluoperazine, trimethoprim, trimipramine, tromethamine, tropicamide, trovafloxacin, vancomycin, venlafaxine, vigabatrin, vinblastine, vincristine, vinorelbine, vitamin K₆, vitamin K₈, vitamin K₇, zafirlukast, zolmitriptan, zolpidem and zopiclone. Of course, any of the foregoing 10 therapeutic agents may be included in the coating composition, as discussed previously, and any of the therapeutic agents discussed with regard to the coating composition alternatively may be included in the core material.

The core material may be designed for delivering therapeutic agents intended to be delivered over a sustained period of time. The following are representative of 15 such therapeutic agents: anti-inflammatory, antipyretic, anti-spasmodics or analgesics such as indomethacin, diclofenac, diclofenac sodium, codeine, ibuprofen, phenylbutazone, oxyphenbutazone, mepirizole, aspirin, etheizamide, acetaminophen, aminopyrine, phenacetin, butylscopolamine bromide, morphine, etomidolone, pentazocine, fenoprofen calcium, naproxen, selecoxip, valdecoxip, and 20 tolamadol, anti-rheumatism drugs such as etodolac, anti-tuberculoses drugs such as isoniazide and ethambutol hydrochloride, cardiovascular drugs such as isosorbide dinitrate, nitroglycerin, nifedipine, barnidipine hydrochloride, nicardipine hydrochloride, dipyridamole, amrinone, indenolol hydrochloride, hydralazine hydrochloride, methylgopa, furosemide, spironolactone, guanethidine nitrate, 25 reserpine, amosulalol hydrochloride, lisinopril, metoprolol, pilocarpine, and talcetin, antipsychotic drugs such as chlorpromazine hydrochloride, amitriptyline hydrochloride, nemonapride, haloperidol, moperone hydrochloride, perphenazine, diazepam, lorazepam, chlorodiazepoxide, adinazolam, alprazolam, methylphenidate, mymasipran, peroxetin, risperidone, and sodium valproate, anti-emetics such as 30 metoclopramide, lamocetron hydrochloride, granisetron hydrochloride, ondansetron hydrochloride, and azacetron hydrochloride, antihistamines such as chlorpheniramine maleate and diphenhydramine hydrochloride, vitamins such as thiamine nitrate, tocopherol acetate, cyclothiamine, pyridoxal phosphate,

cobarnamide, ascorbic acid, and nicotinamide, anti-gout drugs such as allopurinol, colchicine, and probenecide, anti-Parkinson's disease drugs such as levodopa and selegiline, sedatives and hypnotics such as amobarbital, bromuralyl urea, midazolam, and chloral hydrate, antineoplastics such as fluorouracil, carmofur, acralvidine
5 hydrochloride, cyclophosphamide, and thiodepa, anti-allergy drugs such as pseudoephedrine and terfenadine, decongestants such as phenylpropanolamine and ephedrine, diabetes mellitus drugs such as acetohexamide, insulin, tolbutamide, desmopressin, and glipizide, diuretics such as hydrochlorothiazide, polythiazide, and triamterene, bronchodilators such as aminophylline, formoterol fumarate, and
10 theophylline, antitussives such as codeine phosphate, noscapine, dimorfan phosphate, and dextromethorphan, anti-arrhythmics such as quinidine nitrate, digitoxin, propafenone hydrochloride, and procainamide, topical anesthetics such as ethyl aminobenzoate, lidocaine, and dibucaine hydrochloride, anti-convulsants such as phenytoin, ethosuximide, and primidone, synthetic glucocorticoids such as
15 hydrocortisone, prednisolone, triamcinolone, and betamethasone, antiulceratives such as famotidine, ranitidine hydrochloride, cimetidine, sucralfate, sulpiride, teprenone, plaunotol, 5-aminosalicylic acid, sulfasalazine, omeprazole, and lansoprazol, central nervous system drugs such as indeloxazine, idebenone, thiapride hydrochloride, bifemelane hydrocoid, and calcium homopantothenate,
20 antihyperlipoproteinemics such as pravastatin sodium, simvastatin, lovastatin, and atorvastatin, antibiotics such as ampicillin hydrochloride, phthalylsulfacetamide, cefotetan, and josamycin, BPH therapeutic agents such as tamsulosin hydrochloride, doxazosin mesylate, and terazosin hydrochloride, drugs affecting uterine motility such as branylcast, zafylcast, albuterol, ambroxol, budesonide, and reproterol,
25 peripheral circulation improvers of prostaglandin I derivatives such as beraprost sodium, anticoagulants, hypotensives, agents for treatment of cardiac insufficiency, agents used to treat the various complications of diabetes, peptic ulcer therapeutic agents, skin ulcer therapeutic agents, agents used to treat hyperlipemia, tocolytics, etc. The therapeutic agent can be used in its free form or as a pharmaceutically
30 acceptable salt. Moreover, one or a combination of two or more therapeutic agents may be present in the core material.

In some embodiments, the therapeutic agent in the core material includes conjugated estrogens. "Conjugated estrogens" (CE) as used herein includes both

nnng 32

natural and synthetic conjugated estrogens, such as the compounds described in the United States Pharmacopeia (USP 23), as well as other estrogens so considered by those skilled in the art. Further, "conjugated estrogens" refers to esters of such compounds, such as the sulfate esters, salts of such compounds, such as sodium salts, and esters of the salts of such compounds, such as sodium salts of a sulfate ester, as well as other derivatives known in the art. Some specific examples include: 17-alpha and beta-dihydroequilin, equilenin, 17-alpha and beta-dihydroequilenin, estrone, 17-beta-estradiol, and their sodium sulfate esters.

Although CE are typically a mixture of estrogenic components, such as estrone and equilin, the core material may be formulated to either utilize such a mixture, or to include only selected or individual estrogenic components. These CE may be of synthetic or natural origin. Examples of synthetically produced estrogens include, *inter alia*, sodium estrone sulfate, sodium equilin sulfate, sodium 17 α -dihydroequilin sulfate, sodium 17 β -dihydroequilin sulfate, sodium 17 α -estradiol sulfate, sodium 17 β -estradiol sulfate, sodium equilenin sulfate, sodium 17 α -dihydroequilenin sulfate, sodium 17 β -dihydroequilenin sulfate, estropipate and ethinyl estradiol. The alkali metal salts of 8,9-dehydroestrone and the alkali metal salts of 8,9-dehydroestrone sulfate ester, as described in U.S. Patent No. 5,210,081, which is herein incorporated by reference, also may be used. Naturally occurring CE are usually obtained from pregnant mare urine and then are processed and may be stabilized. Examples of such processes are set forth in U.S. Pat. Nos. 2,565,115 and 2,720,483, each of which are herein incorporated by reference.

Many CE products are commercially available. Preferred among these is the naturally occurring CE product known as Premarin® (Wyeth, Madison, NJ). Another commercially available CE product prepared from synthetic estrogens is Cenestin® (Duramed Pharmaceuticals, Inc., Cincinnati, Ohio). The specific CE dose included in the core material may be any dosage required to achieve a specific therapeutic effect, and may vary depending on the specific treatment indicated, and on the specific CE included in the tablet. However, in general, dosages of CE included in the tablet can range from about 0.1 mg CE/dosage form to about 5.0 mg CE/dosage form, with dosages of from about 0.3 mg CE/dosage form to about 2 mg CE/dosage form preferred. In some embodiments, the dosage of CE is from about 0.3 mg CE/dosage form, about 0.45 mg CE/dosage form, about 0.625 mg CE/dosage form,

about 0.9 mg CE/dosage form, or about 1.25 mg CE/dosage form. Viewed alternatively, based on the total weight of the solid dosage form, on a dry weight basis, the amount of CE/dosage form may range from about 0.05 weight % to about 1.0 weight %, with amounts of from 0.1 weight % to about 0.3 weight % preferred.

5 Thus, in addition to the coating compositions described previously, the present invention also is directed to solid dosage forms comprising a core material and one or more coating disposed thereon, as each element has been described heretofore. In certain embodiments, the dosage form is a coated tablet. In some
10 embodiments, the solid dosage forms comprise from about 30 weight % to about 70 weight % of the core material, and from about 30 weight % to about 70 weight % of the coating, and in still further embodiments, from about 40 weight % to about 60 weight % of the core material and from about 40 weight % to about 60 weight % of the coating. The solid dosage forms also can optionally include one or more additional coats. For example, a further sugar coating as described herein, disposed
15 either on top of the coating previously described, or in between the core and coating. The solid dosage form also can include a color coat and/or a polish coat. In some embodiments, the color coat constitutes from about 0.5 weight % to about 10 weight % of the dosage form, and/or a polish coat that constitutes from about 0.1 weight % to about 5 weight % of the dosage form.

20 In some embodiments, the solid dosage form is in the form of a coated tablet, wherein the core material comprises at least one therapeutic agent and at least one pharmaceutically acceptable excipient. In some such embodiments, the excipient in the core material can include one or more cellulosic materials in a cumulative amount of from about 15 weight % to about 50 weight % of the solid dosage form; from about
25 18 weight % to about 40 weight % of the solid dosage form; or from about 40 weight % to about 45 weight % of the solid dosage form. In some such embodiments, the cellulosic material includes Hypromellose, microcrystalline cellulose, and sodium carboxymethylcellulose, and mixtures thereof.

30 In addition to the cellulosic material, in certain embodiments, the core material also includes a sugar excipient, such as lactose. A preferred form of lactose is lactose monohydrate, which is well known to those of skill in the art. In some embodiments, the dosage form of the invention is a coated tablet that comprises a tablet core containing from about 4 weight % to about 35 weight % lactose

nnn41 33

monohydrate, and from about 20 weight % to about 40 weight % cellulosic material based on the total weight of the solid dosage form. In a further such embodiment, the cellulosic material is a mixture of microcrystalline cellulose and Hypromellose. A lubricant, such as, for example, magnesium stearate, also can be utilized in the tablet core of such embodiments, typically, at an amount of up to about 1 weight % based on the total weight of the solid dosage form.

The formulations of the invention can be utilized with any of the aforementioned therapeutic agents, but is particularly suited for coated tablets that utilize conjugated estrogens, such as the conjugated estrogens desiccation with lactose. In some embodiments, from about 3 weight % to about 15 weight % of the conjugated estrogens desiccation with lactose (about 4.3 weight % conjugated estrogens), based on the total weight of the solid dosage form, is included in the tablet core. In still further such embodiments, about 4 weight % to about 10 weight % of the conjugated estrogens desiccation with lactose (about 4.3 weight % conjugated estrogens), is included in the tablet core. In certain embodiments, the conjugated estrogens are present in an amount from about 0.1 mg CE/dosage form to about 5.0 mg CE/dosage form, or from about 0.3 mg CE/dosage form to about 2 mg CE/dosage form. In some embodiments, the dosage of CE is from about 0.3 mg CE/dosage form, about 0.45 mg CE/dosage form, about 0.625 mg CE/dosage form, about 0.9 mg CE/dosage form, or about 1.25 mg CE/dosage form. Viewed alternatively, in such embodiments, the amount of CE/dosage form, based on the total weight of the solid dosage form (on a dry weight basis), is present from about 0.05 weight % to about 1.0 weight %, or further, from 0.1 weight % to about 0.3 weight %. The tablet core then can be coated with the coating composition described above, in an amount of from about 30 weight % to about 75 weight %, based on the total weight of the solid dosage form, to produce a coated tablet. An optional color coat and/or polish coat also may be applied, as described previously.

In certain embodiments, the solid dosage form comprises a core material and at least one coating, wherein the core material includes (based on the total weight of the solid dosage form on a dry weight basis) from about 0.1 weight % to about 0.3 weight % conjugated estrogens; from about 4 weight % to about 35 weight % of at least one sugar, for example, lactose monohydrate; from about 5 weight % to about 10 weight % of at least one binder, for example, microcrystalline cellulose; from

about 10 weight % to about 35 weight % of at least one water soluble polymer, for example, hydroxypropyl methylcellulose; and from about 0 to about 1 weight % of at least one lubricant, for example, magnesium stearate. In some such embodiments, the coating includes at least one sugar, e.g., sucrose, in an amount from about 30 weight % to about 60 weight %, from about 35 weight % to about 55 weight %, or from about 35 weight % to about 45 weight %; at least one binder, e.g., microcrystalline cellulose, in an amount from about 5 weight % to about 10 weight %, from about 5.5 weight % to about 9 weight %, or from about 5.5 weight % to about 7.5 weight %; at least one hydroxyalkyl cellulose, e.g., hydroxypropyl cellulose, in an amount from about 3 weight % to about 10 weight %, from about 4 weight % to about 5.5 weight %; at least one water soluble polymer, e.g., hydroxypropyl methylcellulose, in an amount from about 15 weight % to about 50 weight %, from about 25 weight % to about 40 weight %, or from about 20 weight % to about 30 weight %; optionally, a therapeutic agent in an amount of up to about 3 weight %; optionally, a second polymer that is water soluble or water dispersible, for example such as polymethacrylate, in an amount of up to about 20 weight %, or in an amount from about 3 weight % to 20 weight %; and optionally, at least one plasticizer in an amount of up to about 8 weight %, from about 2 weight % to about 4 weight %, or from about 2.5 weight % to about 3.5 weight %. In some such embodiments, the solid dosage form further comprises a color coat, a polish coat, or both a color coat and a polish coat.

One of the primary advantages of the present invention is that a wide variety of tablet cores, prepared according to the various processes known in the art, can readily be coated with the coating composition of the present invention, utilizing the simple spray techniques more frequently associated with film-coating applications. Thus, in a further embodiment, the present invention is directed to processes that comprise providing a tablet core and applying, e.g., by spraying, onto the core a sugar coating composition, as previously described. The invention also is directed to the products of such process, e.g., a coated tablet core. It should be noted, however, that although utilizing such spray techniques provides certain advantages, it is by no means required that the composition be applied in this manner. Other methods for coating pharmaceutical dosage forms, such as, for example, use of a fluidized bed application process, are well known to those of ordinary skill in the art.

nnn 34

In some embodiments, the sugar coating compositions utilized in the processes of the invention include water and a solids component that comprises: from about 30 weight % to about 60 weight % of at least one sugar; from about 5 weight % to about 10 weight % of at least one binder; from about 3 weight % to about 10 weight % of at least one hydroxyalkyl cellulose; from about 15 weight % to about 50 weight % of at least one water soluble polymer; optionally, a therapeutic agent in an amount of up to about 3 weight %; optionally, a second polymer that is water soluble or water dispersible, in an amount of up to about 20 weight %; and optionally, at least one plasticizer in an amount of up to about 8 weight %. In some embodiments, the second polymer is present in an amount from about 3 weight % to about 20 weight %. In some embodiments, the solids component of the sugar coating composition comprises: from about 30 weight % to about 60 weight % sucrose; from about 5 weight % to about 10 weight % microcrystalline cellulose; from about 3 weight % to about 10 weight % hydroxypropyl cellulose; from about 15 weight % to about 50 weight % hydroxypropyl methylcellulose; optionally, up to about 3 weight % medroxyprogesterone acetate; optionally, up to about 20 weight % of a polymethacrylate; and optionally up to about 8 weight % polyethylene glycol. In further embodiments, the solids component of the sugar coating composition comprises: from about 35 weight % to about 55 weight % sucrose; from about 5.5 weight % to about 9 weight % microcrystalline cellulose; from about 4 weight % to about 7 weight % hydroxypropyl cellulose; from about 25 weight % to about 40 weight % hydroxypropyl methylcellulose; optionally, up to about 3 weight % medroxyprogesterone acetate; optionally, up to about 20 weight % of a polymethacrylate; and from about 2 weight % to about 4 weight % polyethylene glycol. In still further embodiments, the solids component of the sugar coating composition comprises: from about 35 weight % to about 45 weight % sucrose; from about 5.5 weight % to about 7.5 weight % microcrystalline cellulose; from about 4 weight % to about 5.5 weight % hydroxypropyl cellulose; from about 20 weight % to about 30 weight % hydroxypropyl methylcellulose; optionally, up to about 3 weight % medroxyprogesterone acetate; optionally, up to about 20 weight % of a polymethacrylate; and from about 2.5 weight % to about 3.5 weight % PEG 400. In some embodiments, the core material is as previously described.

In certain embodiments, the sugar coating composition is disposed directly onto the tablet core without a the need for intervening sealing layers, as are used typically in traditional sugar-coating methods. If desired, however, a sealing layer, such as shellac and other agents known to those in the art, may be applied to the tablet core prior to application of the sugar coating composition. In some embodiments, the sugar coating composition contains a therapeutic agent, such as medroxyprogesterone acetate, as previously described, and is disposed directly onto the tablet core without a non-therapeutic agent containing sugar coat being first applied, or an intervening sealing layer.

In some embodiments, the sugar coating composition is applied in a ratio of sugar coating to tablet core of from 3:1 to about 1:3, or in a ratio from about 2:1 to about 1:2, or in a ratio of from about 1.25:1 to about 1:1.25; and thus, providing a coated tablet. In some embodiments, the sugar coating composition is sprayed at an air flow rate of from about 500 cubic feet per minute to about 9000 cubic feet per minute; and further, at an air flow rate of from about 1000 cubic feet per minute to about 5000 cubic feet per minute. In some embodiments, the tablet core temperature is about 35°C to about 50°C, while the inlet air temperature is about 50°C to about 80°C. While the processes of the present invention further may include the steps of spraying a color coat and/or polish coat onto the sugar coat, such steps are optional, and all of the coating steps may be carried out in a single coating pan. Also, the step of printing a logo, trademark, word, symbol or the like optionally may be included in the processes of the present invention. Printing may be performed by any of the methods well known to those skilled in the art.

Thus, the process of the present invention may comprise the steps of providing tablet cores, placing the tablet cores into a coating pan, such as a perforated coating pan commonly utilized in film-coating applications such as a perforated pan with side-vents, then sequentially spraying the tablet cores with the sugar coating composition, the color coat, and the polish coat (if desired). Spray techniques for coating tablets are well known to those of skill in the art, and are described, for example, in Stuart C. Porter, "Coating of Pharmaceutical Dosage Forms," *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Ed., Chap. 46, Alfonso R. Gennaro, ed., Philadelphia College of Pharmacy and Science, Philadelphia, PA (2000), herein incorporated by reference in its entirety.

The processes of the present invention are much simpler, less labor intensive, and less reliant upon operator expertise than the traditional sugar-coating techniques known in the prior art. Additionally, due to the unique combination of ingredients utilized in the sugar coating composition and the volume of sugar coating that is applied, the coated tablets produced by the processes of the present invention are remarkably hard, durable, and resistant to cracking, even when highly hygroscopic tablet cores are utilized. In some embodiments, a plurality of tablet cores coated with the sugar coating compositions of the present invention contain cracking in less than 6 percent of the coated tablet cores. In further such embodiments, the percentage of cracks is about 1 to about 5 percent; and in still further embodiments, less than 1 percent. Additionally, the coating provides an excellent barrier to prevent the release of odors from the tablet core, and to prevent atmospheric elements from reaching and degrading the therapeutic agent(s) in the tablet core. Thus, the coating compositions and processes described herein are particularly well suited for preparing solid dosage forms that utilize therapeutic agents or other materials having strong odors, such as, sulfur-containing compounds, in the core material.

Moreover, as discussed previously, the sugar coating composition itself can include one or more therapeutic agents, in addition to the therapeutic agent(s) that are present within the tablet core. Thus, therapeutic agents can be separated by their compartmentalization into either the core or the coating, to thereby minimize unwanted chemical interaction between the agents. Additionally, since the coating and tablet core can be designed to release their ingredients at different rates, the present invention may be utilized to provide, in a single dosage form, both a quick release and a sustained release formulation of the therapeutic agent(s). Also, it has been found unexpectedly that utilizing, in a sugar coating containing a therapeutic agent, a control release agent, which has been used traditionally for controlling drug diffusion from a therapeutic core, allows effective control of the therapeutic agent in the sugar coating itself. For example, in some embodiments, the second polymer of the sugar coating compositions of the invention functions as the aforementioned control release agent. In some embodiments, the second polymer, which is water soluble or water dispersible, includes one or more of a polyvinyl acetate, an ethylcellulose, a polymethacrylate or a polyvinyl alcohol, that will function to retard

0000/5

the release of the active therapeutic agent from the coating. In some preferred embodiments, the second polymer, which is water soluble or water dispersible, is a polymethacrylate, such as Eudragit® NE30D. The features of the coating compositions of the present invention, as described above, are particularly useful when delivering certain therapeutic agents such as hormones, where, for example, a quick release of one hormone, located in the coating, may be followed by a slow, sustained release of a second hormone from the tablet core. Of course, this property of the solid dosage forms also may be utilized to provide both a quick release and a sustained release of a single therapeutic agent, where both the tablet core and the coating contain the same therapeutic agent.

EXAMPLES

The invention is further demonstrated in the following examples. The examples are for purposes of illustration and are not intended to limit the scope of the present invention.

EXAMPLE 1

PREPARATION OF 1.25 MG CONJUGATED ESTROGEN COATED TABLETS

Tablet Core	Amt/tablet (mg)
CE Desiccation with Lactose @ 42.9 mg/g	29.14
Lactose Monohydrate, NF (Spray Dried)	120.3
Microcrystalline Cellulose, NF	36.0
Hypromellose, USP, 2208, K100M (100,000 cps)	54.0
Magnesium Stearate, NF	0.600
Totals	240.0
Sugar Coat Filler Suspension (A)	
Hydroxypropyl Cellulose, NF	13.80
Hypromellose, USP, 2910, E5 (5 cps)	59.8
Hypromellose, USP, 2910, E15 (15 cps)	15.00
Microcrystalline Cellulose, NF	18.40
Polyethylene Glycol 400, NF	8.05
Sucrose, NF	115.0
Totals	230
Color Suspension (B)	
Opadry® II, Yellow, 40L12916	15.00

nnn47 36

Polish Solution (C)	
Opaglos® 2, Clear, 98Z19173	10.00
Total Finished Tablet Weight	495

Tablet Core

- 5
- 10
- 15
1. Add the lactose monohydrate, NF, C.E. desiccation with lactose, microcrystalline cellulose, NF, and the Hypromellose, USP, 2208 (K100M Premium, CR) to a high shear mixer. Blend all ingredients with plows only.
 2. Granulate the blend with water, U.S.P., purified, mixing with plows and choppers.
 3. Size the granulation using a cutting mill.
 4. Dry the granulation in a fluid bed dryer.
 5. Size the dried granulation using a cutting mill.
 6. Transfer the granulation to a V Blender. Blend.
 7. Add the magnesium stearate, NF to the V Blender in step #6. Blend.
 8. Compress granulation to target tablet weight, hardness and thickness using appropriately sized oval tooling on a rotary tablet press.

Similar formulations and manufacturing procedures have been developed and prepared for tablets containing CE at strengths of 0.3 mg, 0.45 mg, 0.625 mg and 0.9 mg.

Sugar Coat Filler Suspension (A)

- 20
- 25
- 30
1. Place the purified water in a suitable stainless steel container.
 2. With mixing, add the hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, 2910, E5, hydroxypropyl methylcellulose, 2910, E15, and the polyethylene glycol 400 to Step #1.
 3. With mixing, add the sucrose to Step #2 and mix until all ingredients are dissolved.
 4. With mixing, add the microcrystalline cellulose to Step #3.
 5. Allow Step #4 to de-aerate, bring to theoretical weight with purified water with mixing, and cool to room temperature prior to use, if necessary.
 6. Continue mixing Step #5 until the filler application is complete.

. 1 000 / 3

Color Suspension (B)

1. Add the purified water to a suitable stainless steel container.
2. With mixing, add the Opadry® II Yellow (Colorcon, West Point, PA) to Step
- 5 #1. Continue stirring until the suspension is complete.
3. Bring Step #2 to theoretical weight with purified water, with mixing, if necessary.
4. Continue mixing Step #3 until the color application is complete.

10 Polish Solution (C)

1. Add the purified water to a suitable stainless steel container.
2. With mixing, add the Opaglos® 2 Clear (Colorcon, West Point, PA) to Step
- #1. Continue mixing until the solution is complete.

- 15 Prior to application, allow the solution to de-aerate and bring Step #2 to theoretical weight with purified water with mixing, if necessary. Mixing is not necessary during the application.

Tablet Coating

- 20 1. Load the compressed tablet cores in perforated coating pan(s).
2. Apply sufficient sugar coat filler suspension (A) to step #1 tablet cores to achieve desired coating weight gain above the average tablet core weight.
3. Apply sufficient color suspension (B) to step #2 filled tablets to achieve
- desired coating weight gain above the average filled tablet weight.
- 25 4. Apply sufficient polish solution (C) to step #3 colored tablets to achieve
- desired coating weight gain above the average colored tablet weight.

EXAMPLE 2

- 30 The tablet core composition utilized in Example 1 contains hydrogel (Hypromellose) type polymers, which are useful to modify/control the release of the active ingredient. This type of tablet core is flexible, and prone to swelling, however. A conventional sugar coat tends to be brittle and is prone to chipping, cracking and splitting due to processing conditions and/or if exposed to inappropriate mechanical

stress (*Pharmaceutical Coating Technology*, Cole E, Hogan J., Aulton M., 1995, page 62, section 3.5). This example shows the ability of the coating composition of the present invention to resist cracking.

As controls, tablets containing hydrogel polymers and 1.25 mg/tablet of water-soluble estrogens, similar to the tablet cores described in Example 1, were coated with a conventional sugar coat. When exaggerated physical abuse was applied to the coated tablets, the vast majority of the tablets developed cracks in the coating. When the same tablets were coated with a sugar coat composition of the present invention, similar to the sugar coating suspension utilized in Example 1, and achieving the same coating weight gain, no cracks were observed in the coating. These data are presented in Table 1. Also included are data on traditional tablet cores (non-swelling) coated with a conventional sugar coat. These data also show that some coat cracking can be observed even on these more stable tablet cores with a conventional sugar coat.

Table 1

NEW TABLET FORMULATION			
Coated Tablet Cracking with Exaggerated Physical Abuse			
Formulation	Number of Batches Tested	Total # of tablets tested	Average % Cracks
Hydrogel core and sugar coating composition of the present invention	7	7x100=700	0
Traditional core and conventional Sugar Coat	5	5x 100=500	14
Hydrogel core and conventional Sugar Coat	7	7x100=700	95

EXAMPLE 3

PREPARATION OF 0.45 MG CE/1.5 MG MPA COATED TABLETS WITH INTERVENING SUGAR COAT

In this example, 0.45 mg CE tablet cores were prepared and coated with a sugar coat suspension, in accordance with the formulation and manufacturing process of Example 1, except that the tablet core weight was 120 mg and the total solids filler sugar coat applied was 90 mg. An active filler suspension containing

medroxyprogesterone acetate (MPA) then was applied followed by the color and polish coats, as described below. Alternatively, the active filler suspension could be sprayed directly onto the tablet cores without an intervening coating step (e.g., a first sugar coating of the present invention such as Example 4, below).

5

0.45 mg/tablet CE/1.50 mg/tablet MPA Preparation

Ingredient	Input/ Dosage Unit	
	Input	Unit
Sugar Coated Core	210	mg
Active MPA Filler Suspension Coat (D)	—	
Medroxyprogesterone Acetate, USP	1.5	mg
Sucrose, NF	50.5	mg
Microcrystalline Cellulose, NF	8.31	mg
Hydroxypropyl Cellulose, NF	6.23	mg
Hypromellose, 2910, USP, E6 (6 cps)	27.1	mg
Hypromellose, 2910, USP, E15 (15 cps)	6.75	mg
Polyethylene Glycol 400, NF	3.63	mg
Purified Water, USP *	474	mg
Color Suspension (E)		
Hypromellose, 2910, USP, E3 (3 cps)	7.79	mg
Polyethylene Glycol 400, NF	0.780	mg
Titanium Dioxide, USP	2.86	mg
Ferric Oxide, NF, Yellow	0.571	mg
Purified Water, USP *	69.6	mg
Polish Suspension (F)		
Opaglos® 2, Clear, 97W19196	6.0	mg
Purified Water, USP *	114	mg
Total tablet weight	332	mg

* Removed during processing.

The tablet core and sugar coat filler suspension are prepared substantially as
10 set forth in Example 1.

nnn51 38

Active MPA Filler Suspension (D)

1. Place the purified water in a suitable stainless steel container.
2. With mixing, add the MPA powder until uniformly dispersed.
3. With mixing, add the Hypromellose, 2910, E6; Hypromellose, 2910, E15,
5 hydroxypropyl cellulose, polyethylene glycol 400 and sucrose; mix until all ingredients are dissolved.
4. Allow suspension to de-aerate.
5. With mixing, add the microcrystalline cellulose.
6. Bring the suspension to theoretical weight with purified water with mixing, and
10 continue mixing until the MPA filler application is complete.

Color Suspension (E)

1. Place a portion of purified water to a suitable stainless steel container.
2. With mixing, add the ferric oxide and titanium dioxide; blend until uniform.
- 15 3. Add the balance of the purified water to a suitable stainless steel container.
4. With mixing, add the Hypromellose, E3 and PEG 400 and stir until dissolved.
5. Add the Step #2 color mixture and continue stirring until the suspension is complete.
6. Allow suspension to de-aerate and bring to theoretical weight with purified
20 water. Continue mixing until the color application is complete.

Polish Solution (F)

1. Add the purified water to a suitable stainless steel container.
2. With mixing, add the Opaglos® 2 Clear. Continue mixing until the solution is
25 complete. Allow the solution to de-aerate and bring to theoretical weight with purified water with mixing, if necessary.

Tablet Coating

1. Load the compressed tablet cores into perforated coating pan(s).
- 30 2. Apply sufficient sugar coat filler suspension (A) to Step #1 tablet cores to achieve an average filler solids weight of 90 mg ($\pm$ 5 mg) above the average compressed core weight.

3. Apply sufficient active filler suspension (D) to Step #2 tablet cores to achieve an average filler solids weight of 104 mg ($\pm$ 5 mg) above the average inert filled tablet core weight.
4. Apply sufficient color suspension (E) to Step #3 filled tablets to achieve an average color solids weight of 12 mg ($\pm$ 2 mg) above the average MPA filled tablet weight.
5. Apply sufficient polish solution (F) to Step #4 colored tablets to achieve an average total polish solids weight of 6 mg ($\pm$ 1 mg) above the average colored tablet weight.

10

The utility of the 0.45mg/1.5mg CE/MPA tablet is further supported based on actual *in vivo* data from a pilot bioavailability study in dogs. Figure 1 shows plasma MPA levels in 6 beagle dogs following oral administration of the subject tablet formulation. This data confirms that this type of formulation is capable of providing reproducible blood levels and is a viable delivery system for this class of drug.

15

EXAMPLE 4

PREPARATION OF 0.45 MG CE/1.5 MG MPA COATED TABLETS – I MPA-CONTAINING COAT APPLIED DIRECTLY

20

In this example, 0.45 mg CE tablet cores were prepared and coated with an active filler coat suspension, in accordance manufacturing process of Example 3, except the active filler coat suspension was sprayed directly onto the tablet core. That is to say, the coated tablet contained one sugar coat, which contained the MPA, and no intervening active-free sugar coat or sealing layer were applied initially to the tablet core.

25

30

39
~~nnn52~~

0.45 mg/tablet CE/1.50 mg/tablet MPA Preparation

Ingredient	Input/ Dosage Unit	
	Input	Unit
Tablet Core	120	mg
CE Desiccation with Lactose @ 42.9 mg/g	10.5	mg
Lactose Monohydrate, NF (Spray Dried)	58.2	mg
Microcrystalline Cellulose, NF, EP	18.0	mg
Hypromellose, USP, 2208, K100M (100,000 cps)	33.0	mg
Magnesium Stearate, NF, EP	0.300	mg
Active MPA Filler Suspension Overcoat (G)		
Medroxyprogesterone Acetate, USP	1.5	mg
Sucrose, NF	36.5	mg
Microcrystalline Cellulose, NF, EP	6.09	mg
Hydroxypropyl Cellulose, Klucel® EF Pharma, NF	4.57	mg
Hypromellose, 2910, USP, E6	19.8	mg
Hypromellose, 2910, USP, E15	4.95	mg
Polyethylene Glycol 400, NF	2.66	mg
Polyacrylate dispersion 30% (Eudragit® NE30D), EP	46.5*	mg
Purified Water, USP**	300	mg
Color Suspension (H)		
Hypromellose, 2910, USP, E6	3.40	mg
Polyethylene Glycol 400, NF	0.340	mg
Titanium Dioxide, USP	1.07	mg
Ferric Oxide, NF, Yellow	0.187	mg
Purified Water, USP**	30.7	mg
Polish Suspension (I)		
Opaglos® 2, Clear, 98Z19173	2.0	mg
Purified Water, USP**	38	mg
Total tablet weight	217	mg

*13.9 mg solids

** Removed during processing.

- 5 The tablet core was prepared substantially as set forth in Example 1.

Active MPA Filler Suspension (G)

1. Place the purified water in a suitable stainless steel container.

2. With mixing, add the MPA powder until uniformly dispersed.
3. With mixing, add the Hypromelloses, hydroxypropyl cellulose, polyethylene glycol 400 and sucrose; mix until all ingredients are uniformly dispersed.
4. With mixing, add the microcrystalline cellulose until uniformly dispersed. Cool
5 the suspension to room temperature.
5. With mixing add the polyacrylate dispersion 30% (Eudragit® NE 30 D) EP through a stainless steel screen. Mix until uniformly dispersed.
6. Bring the suspension of Step #5 to theoretical weight with purified water with mixing, if necessary.
- 10 7. Continue mixing until the MPA filler application is complete.

Color Suspension (H)

1. Add the purified water to a suitable stainless steel container.
2. With mixing, add the ferric oxide and titanium dioxide; blend until uniform.
- 15 3. Add the Hypromellose, 2910, USP, E6 and PEG 400; continue mixing until the suspension is complete.
4. Allow the suspension of Step #3 to de-aerate; and bring the suspension to theoretical weight with purified water with mixing, if necessary.
5. Continue mixing until the color application is complete.

20

Polish Solution (I)

1. Add the purified water to a suitable stainless steel container.
2. With mixing, add the Opaglos® 2 Clear. Continue mixing until the solution is complete.
- 25 3. Prior to application, allow the solution to de-aerate and bring to theoretical weight with purified water with mixing, if necessary.

Tablet Coating

1. Load the tablet cores into perforated coating pan(s).
- 30 2. Apply sufficient active filler suspension (G) to Step #1 tablet cores to achieve an average filler solids weight of 90 mg ($\pm$ 2 mg) above the average tablet core weight.

3. Cure the tablets at a tablet bed temperature of 45-50 °C for approximately 1 hour.
 4. Apply sufficient color suspension (H) to Step #3 MPA filled tablets to achieve an average color solids weight of 5 mg ($\pm$ 1 mg) above the average MPA filled tablet weight.
 5. Apply sufficient polish solution (I) to Step #4 colored tablets to achieve an average total polish solids weight of 2 mg ($\pm$ 1 mg) above the average colored tablet weight.
- 10 Similar formulations that have an active sugar fill coat containing MPA in an amount from about 0.5 to 10 mg can be prepared as described in any of the preceding Examples.

EXAMPLE 5

- 15 The following prophetic example describes the production of coated tablets of the present invention containing a blend of the synthetic conjugated estrogenic substances sodium estrone sulfate, sodium equilin sulfate, sodium 17 α -dihydroequilin sulfate, sodium 17 β -dihydroequilin sulfate, sodium 17 α -estradiol sulfate, sodium 17 β -estradiol sulfate, sodium equilenin sulfate, sodium 17 α -dihydroequilenin sulfate, sodium 17 β -dihydroequilenin sulfate. Utilizing procedures
- 20 widely known to those of ordinary skill in the art, the conjugated estrogenic substances are mixed with commonly used excipients and compressed to form tablet cores of various strengths containing, for example, 0.3 mg, 0.45mg, 0.625 mg, 0.9 mg, and 1.25 mg CE. The tablet cores then may be coated as described in any of
- 25 the preceding examples.

EXAMPLE 6

DISSOLUTION STUDY OF 0.45 mg/TABLET CE/1.50 mg/TABLET MPA PREPARATIONS

30

Since the active filler sugar coating and tablet core can be designed to release their ingredients at different rates, the present invention may be utilized to provide, in a single dosage form, both a quick release and a sustained release

formulation of the therapeutic agent(s). The release time from the coating can be affected by, for example, the total solids of active applied to the core, the thickness of the active filler sugar coat applied, and the presence of a release controlling agent. This Example measured the MPA dissolution profiles of three formulations of 0.45 mg/tablet CE/1.50 mg/tablet MPA. The preparations were prepared as described in the preceding examples. All three preparations had the MPA filler sugar coat applied directly onto the CE tablet cores. The MPA filler sugar coat of one formulation further contained a second polymer, as described above, viz. polymethacrylate (15% Eudragit® NE30D), and the total solids of MPA sugar coat applied was 90 mg such as that of Example 4. The MPA sugar coat of the other two formulations were similar in composition to the Active Sugar Filler Suspension (D) and (S) of Example 3 and 11, respectively, i.e., with one water soluble polymer, with the total solids of MPA sugar coat applied being 90 mg and 200 mg, respectively. All three formulations were polished.

15

Percent MPA Dissolved*

Time (min.)	1.5 mg MPA + 15% NE30D @ 90mg	1.5 mg MPA @ 200 mg	1.5 mg MPA @ 90 mg
15	2	10	12
30	4	27	42
45	7	44	67
60	10	60	83

* Dissolution was performed at 50 rpm, in 0.54% SLS, 0.02 M sodium acetate, pH 4.5 in standard vessels with sinkers; n=8.

20 The data confirms that a coating containing a second polymer, which traditionally has been used to delay release of therapeutic agents from a tablet core, can effectively delay the release of a therapeutic agent from the coating applied to a tablet core. The data also confirms that a greater amount of active filler sugar coat applied to the tablet core effectively can slow the release of the therapeutic agent compared to a lesser amount of active filler sugar coat similarly applied to the tablet core.

25

00057

41

Examples 7-10 show the compositions of coated tablets of the invention containing 0.3 mg, 0.45 mg, 0.625 mg, 0.9 mg of conjugated estrogens, respectively. The tablet core and sugar coat filler suspension are prepared substantially as set forth in any of the preceding Examples.

5

EXAMPLE 7
COMPOSITION OF 0.3 CONJUGATED ESTROGEN COATED TABLET

Tablet Core	Amt/tablet (mg)
CE Desiccation with Lactose @ 4.29% CE	6.993
Lactose Monohydrate (Spray Dried)	61.7
Microcrystalline Cellulose	18.0
Hypromellose 2208, K100M (100,000 cps)	33.0
Magnesium Stearate	0.300
Totals	120 mg
Sugar Coat Filler Suspension (J)	
Sucrose	45.0
Microcrystalline Cellulose	7.20
Hydroxypropyl Cellulose	5.40
Hypromellose, 2910, E6 (6 cps)	23.4
Hypromellose, 2910, E15 (15 cps)	5.85
Polyethylene Glycol 400	3.15
Totals	90
Color Suspension (K)	
Opadry® Green	5.00
Polish Solution (L)	
Opaglos® 2, Clear	3.00
Total Finished Tablet Weight	218

10

EXAMPLE 8
COMPOSITION OF 0.45 MG CONJUGATED ESTROGEN COATED TABLETS

Tablet Core	Amt/tablet (mg)
CE Desiccation with Lactose @ 4.29% CE	10.4895
Lactose Monohydrate (Spray Dried)	58.2
Microcrystalline Cellulose	18.0
Hypromellose 2208, K100M (100,000 cps)	33.0
Magnesium Stearate	0.300
Totals	120 mg

Sugar Coat Filler Suspension (M)

Sucrose	45.0
Microcrystalline Cellulose	7.20
Hydroxypropyl Cellulose	5.40
Hypromellose, 2910, E6 (6 cps)	23.4
Hypromellose, 2910, E15 (15 cps)	5.85
Polyethylene Glycol 400	3.15
Totals	90

Color Suspension (N)

Opadry® Blue	5.00
--------------	------

Polish Solution (O)

Opaglos® 2, Clear	3.00
-------------------	------

Total Finished Tablet Weight	218
------------------------------	-----

EXAMPLE 9**COMPOSITION OF 0.625 MG CONJUGATED ESTROGEN COATED TABLETS**

5

Tablet Core	Amt/tablet (mg)
CE Desiccation with Lactose @ 4.29% CE	14.5688
Lactose Monohydrate (Spray Dried)	54.1
Microcrystalline Cellulose	18.0
Hypromellose 2208, K100M (100,000 cps)	33.0
Magnesium Stearate	0.300
Totals	120 mg

Sugar Coat Filler Suspension (P)

Sucrose	45.0
Microcrystalline Cellulose	7.20
Hydroxypropyl Cellulose	5.40
Hypromellose, 2910, E6 (6 cps)	23.4
Hypromellose, 2910, E15 (15 cps)	5.85
Polyethylene Glycol 400	3.15
Totals	90

Color Suspension (Q)

Opadry® Maroon	5.00
----------------	------

Polish Solution (R)

Opaglos® 2, Clear	3.00
-------------------	------

Total Finished Tablet Weight	218
------------------------------	-----

EXAMPLE 10
COMPOSITION OF 0.9 MG CONJUGATED ESTROGEN COATED TABLETS

Tablet Core	Amt/tablet (mg)
CE Desiccation with Lactose @ 4.29% CE	20.979
Lactose Monohydrate (Spray Dried)	78.0
Microcrystalline Cellulose	26.0
Hypromellose 2208, K100M (100,000 cps)	47.6
Magnesium Stearate	0.433
Totals	173 mg
Sugar Coat Filler Suspension (S)	
Sucrose	65.0
Microcrystalline Cellulose	10.4
Hydroxypropyl Cellulose	7.80
Hypromellose, 2910, E6 (6 cps)	33.8
Hypromellose, 2910, E15 (15 cps)	8.45
Polyethylene Glycol 400	4.55
Totals	130
Color Suspension (T)	
Opadry® White	7.00
Polish Solution (U)	
Opaglos® 2, Clear	3.00
Total Finished Tablet Weight	313

5

Example 11 shows the composition of a coated tablet of the invention containing 0.45 mg of conjugated estrogens, and 1.50 mg of MPA.

EXAMPLE 11
COMPOSITION OF 0.45 MG CE / 1.5 MG MPA COATED TABLETS – II
MPA-CONTAINING COAT APPLIED DIRECTLY

Tablet Core	Amt/tablet (mg)
CE Desiccation with Lactose @ 4.29% mg/g CE	10.49
Lactose Monohydrate, NF/EP (powder)	58.21
Microcrystalline Cellulose, NF/EP	18.0
Hypromellose, USP, 2208 (100,000 cps) (K100M Prem, CR)	33.0
Magnesium Stearate, NF/EP, Hyqual Vegetable Code	0.300
Totals	120 mg

10

nnnnn

Active MPA Filler Suspension Overcoat (S)	
Medroxyprogesterone Acetate, USP/EP	1.500
Sucrose, NF	98.50
Microcrystalline Cellulose, NF/EP	16.00
Hydroxypropyl Cellulose, Klucel EF Pharma, NF	12.00
Hypromellose, 2910, USP/EP E6	52.00
Hypromellose, 2910, USP E15	13.00
Polyethylene Glycol 400, NF	7.000
Totals	200
Color Suspension (T)	
Spectrablend Yellow	6.00
Polish Solution (U)	
Opaglos® 2, Clear	1.50
Total Finished Tablet Weight	328

The disclosures of each patent, patent application and publication, including books, cited or described in this document are incorporated herein by reference in their entirety. This application claims priority to U.S. Provisional Application Serial No. 60/577,668, filed on June 7, 2004, which is incorporated herein by reference in its entirety.

Various modifications of the invention, in addition to those described herein, will be apparent to those skilled in the art from the foregoing description. Such modifications also are intended to fall within the scope of the appended claims.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A composition comprising water and a solids component that comprises:
from about 30 weight % to about 60 weight % of at least one sugar;
from about 5 weight % to about 10 weight % of at least one binder;
5 from about 3 weight % to about 10 weight % of at least one
hydroxyalkyl cellulose;
from about 15 weight % to about 50 weight % of at least one water
soluble polymer;
optionally, a therapeutic agent in an amount of up to about 3 weight
10 %;
optionally, a second polymer that is water soluble or water dispersible,
in an amount of up to about 20 weight %; and
optionally, at least one plasticizer in an amount of up to about 8
weight %.
- 15 2. The composition of claim 1 that is in the form of an aqueous suspension.
3. The composition of claim 1 or claim 2 that comprises:
from about 75 weight % to about 85 weight % water; and
20 from about 15 weight % to about 25 weight % of the solids
component.
4. The composition of any one of claims 1 to 3, wherein the binder comprises
microcrystalline cellulose.
- 25 5. The composition of any one of claims 1 to 4, wherein the hydroxyalkyl
cellulose comprises hydroxyethyl cellulose or hydroxypropyl cellulose.
6. The composition of claim 5, wherein the hydroxyalkyl cellulose comprises
30 hydroxypropyl cellulose.
7. The composition of any one of claims 1 to 6, wherein the water soluble
polymer comprises hydroxypropyl methylcellulose, acacia, sodium

carboxymethylcellulose, dextrin, alginic acid, gelatin, guar gum, methylcellulose, sodium alginate, zein, polyvinylpyrrolidone, vinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer, vinyl acetate-crotonic acid copolymer, or ethyl acrylate-methacrylate acid copolymer.

5 8. The composition of claim 7, wherein the water soluble polymer comprises hydroxypropyl methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, or methylcellulose.

9. The composition of claim 8, wherein the water soluble polymer comprises hydroxypropyl methylcellulose.

10

10. The composition of any one of claims 1 to 9, wherein the plasticizer comprises propylene glycol, glycerin, trimethylolpropane, polyethylene glycol polymers, dibutyl sebacate, acetylated monoglycerides, diethylphthalate, triacetin, glyceryltriacetate, acetyltriethyl citrate, or triethyl citrate.

15

11. The composition of claim 10, wherein the plasticizer comprises polyethylene glycol.

12. The composition of any one of claims 1 to 11, wherein the sugar comprises
20 sucrose, dextrose, maltose, glucose, fructose, galactose, mannose, lactose, trehalose, lactulose, levulose, raffinose, ribose, xylose, sorbitol, mannitol, xylitol, erythritol, maltitol, lactitol, isomalt, or polyalditol.

13. The composition of claim 12, wherein the sugar comprises sucrose.

25

14. The composition of any one of claims 1 to 13, wherein:

the sugar comprises sucrose;

the binder comprises microcrystalline cellulose;

the hydroxyalkyl cellulose comprises hydroxypropyl cellulose;

30 the water soluble polymer comprises hydroxypropyl methylcellulose;

the therapeutic agent, when present, comprises medroxyprogesterone acetate;

the second polymer, when present, comprises a polyvinyl acetate, an ethylcellulose, a polymethacrylate, or a polyvinyl alcohol; and the plasticizer, when present, comprises polyethylene glycol.

- 5 15. The composition of any one of claims 1 to 13, wherein the solids component comprises:

from about 35 weight % to about 55 weight % of at least one sugar;
from about 5.5 weight % to about 9 weight % of at least one binder;
from about 4 weight % to about 7 weight % of at least one

10 hydroxyalkyl cellulose;

from about 25 weight % to about 40 weight % of at least one water
soluble polymer;

optionally, from about 0.001 weight % to about 3 weight % of a
therapeutic agent;

15 optionally, from about 3 weight % to about 20 weight % of a second
polymer that is water soluble or water dispersible; and
from about 2 weight % to about 4 weight % at least one plasticizer.

16. The composition of claim 15, wherein:

20 the sugar comprises sucrose;

the binder comprises microcrystalline cellulose;

the hydroxyalkyl cellulose comprises hydroxypropyl cellulose;

the water soluble polymer comprises hydroxypropyl methylcellulose;

25 the therapeutic agent, when present, comprises medroxyprogesterone
acetate;

the second polymer, when present, comprises a polyvinyl acetate, an
ethylcellulose, a polymethacrylate, or a polyvinyl alcohol; and
the plasticizer comprises polyethylene glycol.

- 30 17. The composition of any one of claims 1 to 13, wherein the solids component comprises:

from about 35 weight % to about 45 weight % of at least one sugar;

from about 5.5 weight % to about 7.5 weight % of at least one binder;

- from about 4 weight % to about 5.5 weight % of at least one hydroxyalkyl cellulose;
from about 20 weight % to about 30 weight % of at least one water soluble polymer;
5 optionally, from about 0.001 weight % to about 3 weight % of a therapeutic agent;
optionally, from about 3 weight % to about 20 weight % of a second polymer that is water soluble or water dispersible; and
from about 2.5 weight % to about 3.5 weight % of at least one
10 plasticizer.
18. The composition of claim 17, wherein:
the sugar comprises sucrose;
the binder comprises microcrystalline cellulose;
15 the hydroxyalkyl cellulose comprises hydroxypropyl cellulose;
the water soluble polymer comprises hydroxypropyl methylcellulose;
the therapeutic agent, when present, comprises medroxyprogesterone acetate;
the second polymer, when present, comprises a polyvinyl acetate, an
20 ethylcellulose, a polymethacrylate, or a polyvinyl alcohol; and
the plasticizer comprises polyethylene glycol.
19. The composition of any one of claims 1 to 18, wherein the composition comprises a therapeutic agent.
- 25 20. The composition of claim 19, wherein the therapeutic agent is medroxyprogesterone acetate.
21. The composition of claim 20, wherein the medroxyprogesterone acetate is in
30 an amount from about 0.5 mg to about 10 mg.
22. The composition of any one of claims 1 to 21, wherein the composition comprises a second polymer, which is water soluble or water dispersible.

23. The composition of claim 22, wherein the second polymer comprises a polyvinyl acetate, an ethylcellulose, a polymethacrylate, or a polyvinyl alcohol.
- 5 24. The composition of claim 22, wherein the second polymer comprises a polymethacrylate.
25. The composition of claim 24, wherein the polymethacrylate comprises neutral methacrylic acid esters.
- 10 26. The composition of claim 25, wherein the neutral methacrylic acid esters comprise trimethylammonioethyl methacrylate chloride in a molar ratio of quaternary ammonium groups to neutral ester groups of 1:20.
- 15 27. The composition of claim 25, wherein the neutral methacrylic acid esters comprise trimethylammonioethyl methacrylate chloride in a molar ratio of quaternary ammonium groups to neutral ester groups of 1:40.
28. The composition of claim 25, wherein the neutral methacrylic acid esters are
- 20 without any functional groups.
29. The composition of any one of claims 22 to 28, wherein the second polymer is in an amount from about 3 weight % to about 20 weight % of the solids component.
- 25 30. The composition of any one of claims 1 to 29 suitable for application by spraying.
31. A solid dosage form comprising a core material and at least one coating disposed thereon, wherein the coating comprises:
- 30 from about 30 weight % to about 60 weight % of at least one sugar;
from about 5 weight % to about 10 weight % of at least one binder;
from about 3 weight % to about 10 weight % of at least one hydroxyalkyl cellulose;

from about 15 weight % to about 50 weight % of at least one water soluble polymer;

optionally, a therapeutic agent in an amount of up to about 3 weight %;

5 optionally, a second polymer that is water soluble or water dispersible, in an amount of up to about 20 weight %; and
optionally, at least one plasticizer in an amount of up to about 8 weight %.

10 32. The solid dosage form of claim 31, wherein in the coating:

the sugar comprises sucrose;

the binder comprises microcrystalline cellulose;

the hydroxyalkyl cellulose comprises hydroxypropyl cellulose;

the water soluble polymer comprises hydroxypropyl methylcellulose;

15 the therapeutic agent, when present, comprises medroxyprogesterone acetate;

the second polymer, when present, comprises a polyvinyl acetate, an ethylcellulose, a polymethacrylate, or a polyvinyl alcohol; and

the plasticizer, when present, comprises polyethylene glycol.

20

33. The solid dosage form of claim 31, wherein the coating comprises:

from about 35 weight % to about 55 weight % of at least one sugar;

from about 5.5 weight % to about 9 weight % of at least one binder;

from about 4 weight % to about 7 weight % of at least one

25 hydroxyalkyl cellulose;

from about 25 weight % to about 40 weight % of at least one water soluble polymer;

optionally, from about 0.001 weight % to about 3 weight % of a therapeutic agent;

30 optionally, from about 3 weight % to about 20 weight % of a second polymer that is water soluble or water dispersible; and

from about 2 weight % to about 4 weight % of at least one plasticizer

~~non~~

34. The solid dosage form of claim 33, wherein in the coating:
the sugar comprises sucrose;
the binder comprises microcrystalline cellulose;
the hydroxyalkyl cellulose comprises hydroxypropyl cellulose;
5 the water soluble polymer comprises hydroxypropyl methylcellulose;
the therapeutic agent, when present, comprises medroxyprogesterone
acetate;
the second polymer, when present, comprises a polyvinyl acetate, an
ethylcellulose, a polymethacrylate, or a polyvinyl alcohol; and
10 the plasticizer comprises polyethylene glycol.
35. The solid dosage form of claim 31, wherein the coating comprises:
from about 35 weight % to about 45 weight % of at least one sugar;
from about 5.5 weight % to about 7.5 weight % of at least one binder;
15 from about 4 weight % to about 5.5 weight % of at least one
hydroxyalkyl cellulose;
from about 20 weight % to about 30 weight % of at least one water
soluble polymer;
optionally, from about 0.001 weight % to about 3 weight % of a
20 therapeutic agent;
optionally, from about 3 weight % to about 20 weight % of a second
polymer that is water soluble or water dispersible; and
from about 2.5 weight % to about 3.5 weight % of at least one
plasticizer.
- 25 36. The solid dosage form of claim 35, wherein in the coating:
the sugar comprises sucrose;
the binder comprises microcrystalline cellulose;
the hydroxyalkyl cellulose comprises hydroxypropyl cellulose;
30 the water soluble polymer comprises hydroxypropyl methylcellulose;
the therapeutic agent, when present, comprises medroxyprogesterone
acetate;

the second polymer, when present, comprises a polyvinyl acetate, an ethylcellulose, a polymethacrylate, or a polyvinyl alcohol; and the plasticizer comprises polyethylene glycol.

5 37. The solid dosage form of any one of claims 31 to 36, wherein the therapeutic agent comprises medroxyprogesterone acetate.

38. The solid dosage form of any one of claims 31 to 37, wherein the second
10 polymer of the coating comprises a polyvinyl acetate, an ethylcellulose, a polymethacrylate, or a polyvinyl alcohol.

39. The solid dosage form of any one of claims 31 to 38, wherein the second polymer of the coating comprises a polymethacrylate.

15 40. The solid dosage form of claim 39, wherein the polymethacrylate comprises neutral methacrylic acid esters.

41. The solid dosage form of claim 40, wherein the neutral methacrylic acid esters comprise trimethylammonioethyl methacrylate chloride in a molar ratio of
20 quaternary ammonium groups to neutral ester groups of 1:20.

42. The solid dosage form of claim 40, wherein the neutral methacrylic acid esters comprise trimethylammonioethyl methacrylate chloride in a molar ratio of
25 quaternary ammonium groups to neutral ester groups of 1:40.

43. The solid dosage form of claim 40, wherein the neutral methacrylic acid esters are without any functional groups.

44. The solid dosage form of any one of claims 31 to 43, wherein the second
30 polymer of the coating is in an amount from about 3 weight % to about 20 weight %.

45. The solid dosage form of any one of claims 31 to 44, which is in the form of a coated tablet.

46. The solid dosage form of claim 45, further comprising a color coat, a polish coat, or both a color coat and a polish coat.
- 5 47. The solid dosage form of claim 45 or claim 46, wherein the coating is disposed directly upon the core material.
- 10 48. The solid dosage form of any one of claims 31 to 47, wherein:
the core material comprises from about 30 weight % to about 70 weight % of the dosage form; and
the coating comprises from about 30 weight % to about 70 weight % of the dosage form.
- 15 49. The solid dosage form of any one of claims 31 to 47, wherein:
the core material comprises from about 40 weight % to about 60 weight % of the dosage form; and
the coating comprises from about 40 weight % to about 60 weight % of the dosage form.
- 20 50. The solid dosage form of claim 48, further comprising:
from about 0.5 weight % to about 10 weight % of a color coat; and
from about 0.1 weight % to about 5 weight % of a polish coat.
- 25 51. The solid dosage form of claim 49, further comprising:
from about 0.5 weight % to about 10 weight % of a color coat; and
from about 0.1 weight % to about 5 weight % of a polish coat.
- 30 52. The solid dosage form of any one of claims 31 to 45, wherein the core material comprises a therapeutic agent.
53. The solid dosage form of claim 52, wherein the core material further comprises at least one pharmaceutically acceptable excipient.

54. The solid dosage form of claim 53, wherein the excipient of the core material comprises a cellulosic material, a sugar, or a mixture thereof.
55. The solid dosage form of claim 54, wherein the cellulosic material of the
5 excipient of the core material is present in an amount from about 15 weight % to about 50 weight % based on the total weight of the solid dosage form.
56. The solid dosage form of claim 54, wherein the cellulosic material of the
10 excipient of the core material is present in an amount from about 18 weight % to about 40 weight % based on the total weight of the solid dosage form.
57. The solid dosage form of claim 54, wherein the cellulosic material of the
15 excipient of the core material is present in an amount from about 40 weight % to about 45 weight % based on the total weight of the solid dosage form.
58. The solid dosage form of any one of claims 54 to 57, wherein the sugar of the excipient of the core material comprises lactose or lactose monohydrate.
59. The solid dosage form of any one of claims 55 to 58, wherein the
20 pharmaceutically acceptable excipient of the core material comprises a mixture of lactose monohydrate and one or more of hydroxypropyl methylcellulose, microcrystalline cellulose, or sodium carboxymethylcellulose.
60. The solid dosage form of claim 59, wherein the mixture of the excipient of the
25 core material comprises from about 4 weight % to about 35 weight % lactose monohydrate and from about 20 weight % to about 40 weight % cellulosic material based on the total weight of the solid dosage form.
61. The solid dosage form of any one of claims 52 to 60, wherein the therapeutic
30 agent of the core material is a conjugated estrogen or a combination of conjugated estrogens.

62. The solid dosage form of claim 61, wherein the conjugated estrogens are provided as a conjugated estrogens desiccation with lactose.

63. The solid dosage form of claim 62, wherein the conjugated estrogens are present in the conjugated estrogens desiccation with lactose at a concentration of about 4.3 weight %.

64. The solid dosage form of any one of claims 61 to 63, wherein the conjugated estrogens are present in an amount:

from about 0.1 mg to about 5 mg; or
from about 0.3 mg to about 2 mg.

65. The solid dosage form of any one of claims 61 to 64, wherein the conjugated estrogens are present, based on the total weight of the solid dosage form, on a dry weight basis, in an amount:

from about 0.05 weight % to about 1.0 weight %; or
from about 0.1 weight % to about 0.3 weight %.

66. The solid dosage form of claim 61, wherein based on the total weight of the solid dosage form, on a dry weight basis, the core material comprises:

from about 0.1 weight % to about 0.3 weight % conjugated estrogens;
from about 4 weight % to about 35 weight % lactose monohydrate;
from about 5 weight % to about 10 weight % microcrystalline cellulose;
from about 10 weight % to about 35 weight % hydroxypropyl methyl cellulose; and
from about 0 to about 1 weight % of a lubricant.

67. The solid dosage form of claim 66, wherein the coating comprises by weight as a percentage of the solids in the coating:

from about 35 weight % to about 55 weight % sucrose;
from about 5.5 weight % to about 9 weight % microcrystalline cellulose;

the hydroxyalkyl cellulose comprises hydroxypropyl cellulose;
the water soluble polymer comprises hydroxypropyl methyl cellulose;
the therapeutic agent, when present, comprises medroxyprogesterone
acetate;

the second polymer, when present, comprises a polyvinyl acetate, an
ethylcellulose, a polymethacrylate, or a polyvinyl alcohol; and
the plasticizer comprises propylene glycol.

73. The solid dosage form of claim 68, wherein the coating comprises:

from about 35 weight % to about 45 weight % of at least one sugar;
from about 5.5 weight % to about 7.5 weight % of at least one binder;
from about 4 weight % to about 5.5 weight % of at least one
hydroxyalkyl cellulose;
from about 20 weight % to about 30 weight % of at least one water
soluble polymer;
optionally, from about 0.001 weight % to about 3 weight % of a
therapeutic agent;
optionally, from about 3 weight % to about 20 weight % of a second
polymer that is water soluble or water dispersible; and
from about 2.5 weight % to about 3.5 weight % of at least one
plasticizer.

74. The solid dosage form of claim 73, wherein in the coating:

the sugar comprises sucrose;
the binder comprises microcrystalline cellulose;
the hydroxyalkyl cellulose comprises hydroxypropyl cellulose;
the water soluble polymer comprises hydroxypropyl methyl cellulose;
the therapeutic agent, when present, comprises medroxyprogesterone
acetate;
the second polymer, when present, comprises a polyvinyl acetate, an
ethylcellulose, a polymethacrylate, or a polyvinyl alcohol; and
the plasticizer comprises propylene glycol.

nnn73

75. The solid dosage form of any one of claims 31 to 74, wherein the coating does not contain a therapeutic agent.
76. The solid dosage form of any one of claims 31 to 75, wherein the coating does not contain a second polymer.
77. The solid dosage form of any one of claims 31 to 74, wherein the coating does not contain a therapeutic agent or a second polymer.
78. The solid dosage form of any one of claims 31 to 75, wherein the second polymer is a polymethacrylate.
79. The solid dosage form of claim 68, which further comprises a color coat, a polish coat, or both a color coat and a polish coat.
80. A solid dosage form comprising:
a tablet core comprising:
about 30 mg conjugated estrogens desiccation with lactose containing about 4.3 weight % conjugated estrogens;
about 120 mg lactose monohydrate;
about 36 mg microcrystalline cellulose;
about 54 mg hydroxypropyl methylcellulose; and
less than about 1 mg of a lubricant;
a coating comprising:
about 115 mg sucrose;
about 18 mg microcrystalline cellulose;
about 14 mg hydroxypropyl cellulose;
about 75 mg hydroxypropyl methylcellulose; and
about 8 mg polyethylene glycol 400;
a color coat comprising about 15 mg of a coloring agent; and
a polish coat comprising about 10 mg of a polishing agent.
81. A solid dosage form comprising:

from about 4 weight % to about 7 weight % of at least one
hydroxyalkyl cellulose;
from about 25 weight % to about 40 weight % of at least one water
soluble polymer;
5 optionally, from about 0.001 weight % to about 3 weight % of a
therapeutic agent;
optionally, from about 3 weight % to about 20 weight % of a second
polymer that is water soluble or water dispersible; and
from about 2 weight % to about 4 weight % of at least one plasticizer.

10

92. The process of claim 91, wherein in the solids component of the sugar
coating:

15

the sugar comprise sucrose;
the binder comprises microcrystalline cellulose;
the hydroxyalkyl cellulose comprises hydroxypropyl cellulose;
the water soluble polymer comprises hydroxypropyl methylcellulose;
the therapeutic agent, when present, comprises medroxyprogesterone
acetate;
the second polymer, when present, comprises a polyvinyl acetate, an
20 ethylcellulose, a polymethacrylate, or a polyvinyl alcohol; and
the plasticizer comprises polyethylene glycol.

20

25

93. The process of any one of claims 89 to 92, further comprising the step of
applying a color coat, a polish coat, or both a color coat and a polish coat to the
coated tablet core.

30

94. The process of claim 86 or 93, wherein the tablet core is placed in a pan, then
sequentially sprayed with the sugar coating composition, a color coat and a polish
coat.

95. The process of claim 94, wherein said pan is a perforated pan.

96. The process of claim 95, wherein said perforated pan is side-vented.

97. The process of any one of claims 94 to 96, wherein the sugar coating composition is sprayed at an air flow rate of from about 500 cubic feet per minute to about 9000 cubic feet per minute.
- 5
98. The process of any one of claims 94 to 96, wherein the sugar coating composition is sprayed at an air flow rate of from about 1000 cubic feet per minute to about 5000 cubic feet per minute.
- 10
99. The process of claim 97 or claim 98, wherein the tablet core is at a temperature of from about 35°C to about 50°C with an inlet air temperature of about 50°C to about 80°C.
- 15
100. The process of any one of claims 82 to 99, wherein the sugar coating composition comprises a therapeutic agent.
101. The process of claim 100, wherein the therapeutic agent of the sugar coating comprises medroxyprogesterone acetate.
- 20
102. The process of claim 82, wherein the tablet core further comprises a conjugated estrogen or a combination of conjugated estrogens.
103. The process of claim 101, wherein the tablet core further comprises a conjugated estrogen or a combination of conjugated estrogens.
- 25
104. A process consisting essentially of:
- placing a compressed tablet core, which comprises at least one therapeutic agent and at least one pharmaceutically acceptable excipient in a perforated film coating pan;
- 30
- spraying on the tablet core a sugar coating composition comprising water and a solids component comprising:
- from about 30 weight % to about 60 weight % of at least one sugar,
- from about 5 weight % to about 10 weight % of at least one binder,

from about 3 weight % to about 10 weight % of at least one
hydroxyalkyl cellulose;
from about 15 weight % to about 50 weight % of at least one water
soluble polymer;
5 optionally, a therapeutic agent in an amount of up to about 3 weight
%;
optionally, a second polymer that is water soluble or water dispersible,
in an amount of up to about 20 weight %; and
optionally, at least one plasticizer in an amount of up to about 8
10 weight %;
spraying a color coat onto the sugar coating; and
spraying a polish coat onto the color coat,
wherein the spraying steps are all carried out in a single pan.

15 105. The process of claim 104, wherein the tablet core comprises :
from about 5 weight % to about 15 weight % conjugated estrogens
desiccation with lactose containing about 4.3 weight %
conjugated estrogens;
from about 10 weight % to about 65 weight % of at least one sugar;
20 from about 10 weight % to about 20 weight % of at least one binder;
from about 15 weight % to about 70 weight % at least one water
soluble polymer; and
from about 0 to about 1 weight % of at least one lubricant.

25 106. The process of claim 105, wherein the sugar coating composition further
comprises medroxyprogesterone acetate.

107. A coated tablet prepared by the process of any one of claims 104 to 106.

30 108. A coated tablet prepared by the process of any one of claims 82 to 103.

109. The coated tablet of claim 107 or 108, wherein a ratio of sugar coating to
tablet core is from about 3:1 to about 1:3.

110. The coated tablet of claim 107 or 108, wherein a ratio of sugar coating to tablet core is from about 2:1 to about 1:2.

5 111. The coated tablet of claim 107 or 108, wherein a ratio of sugar coating to tablet core is from about 1.25:1 to about 1:1.25.

112. A plurality of coated tablets as described in any one of claims 107 to 111, wherein a percentage of cracks in the sugar coating is less than 6 percent.

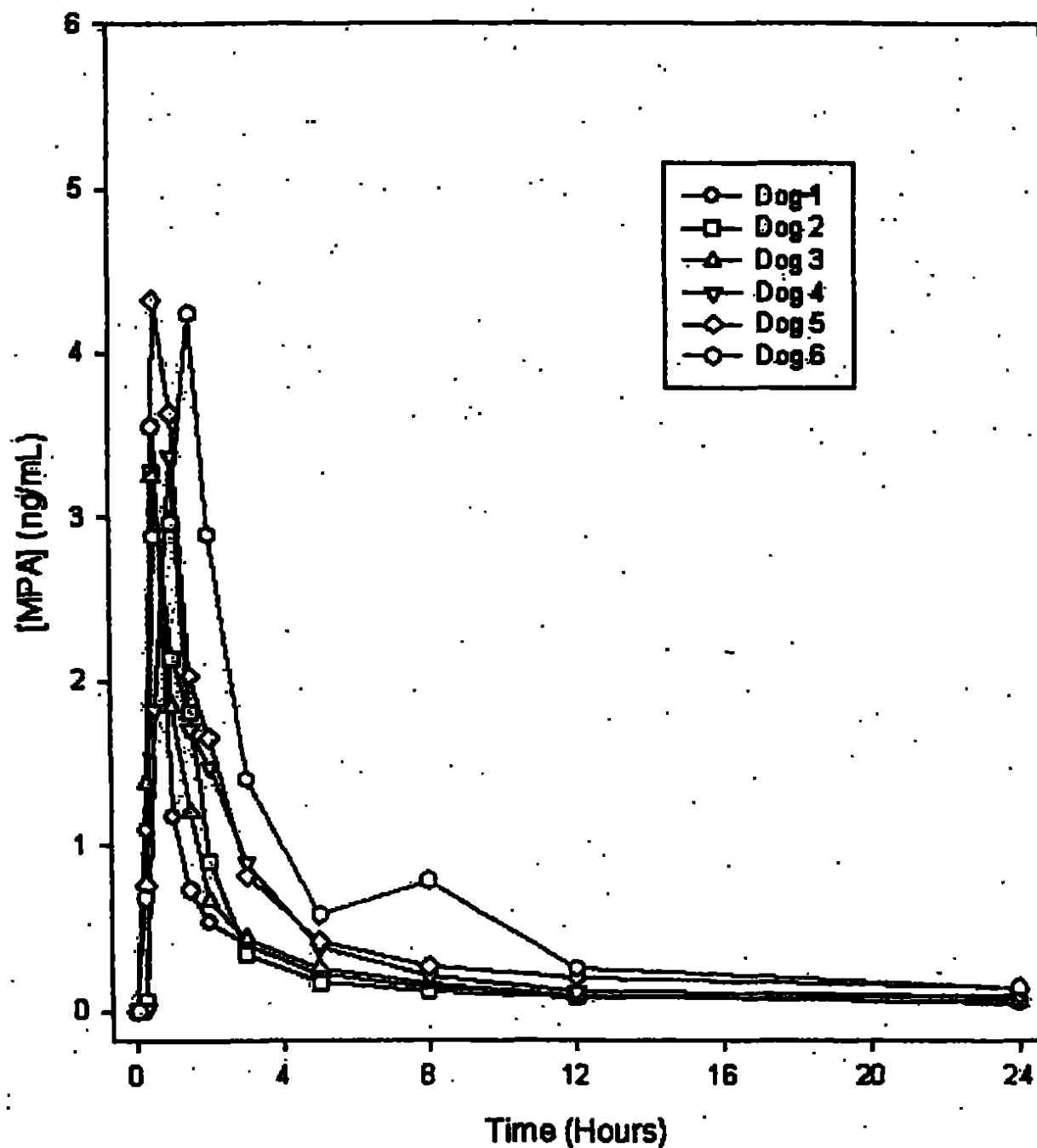
113. A plurality of coated tablets as described in any one of claims 107 to 111, wherein a percentage of cracks in said sugar coating is about 1 to about 5 percent.

10 114. A plurality of coated tablets as described in any one of claims 107 to 111, wherein a percentage of cracks in said sugar coating is less than 1 percent.

nn028

Figure 1

Plasma MPA Levels in Beagle Dogs Following Oral
Administration of 0.45/1.5 mg Premarin/MPA Tablet
L22891-199



REVESTIMIENTOS DE AZÚCAR Y MÉTODOS PARA ESTOS

53

CAMPO DE LA INVENCION

5 La invención se dirige generalmente al campo de formulaciones farmacéuticas. Más específicamente, la invención se refiere a composiciones que contienen azúcar adecuadas para uso en las preparaciones para revestimiento de sólidos tales como tabletas, píldoras, gránulos y granos. Se proveen los métodos para uso de dichas composiciones, así como las formas

10 de dosis para sólidos revestidos con las composiciones.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las formas de dosis farmacéuticas en sólido, más notablemente

15 tabletas, han sido revestidas utilizando una amplia variedad de materiales y procedimientos. Las razones para esto incluyen la estética así como la práctica. Por ejemplo, los revestimientos de tableta pueden enmascarar un sabor u olor desagradable, pueden incrementar la facilidad de digestión por el paciente y pueden servir para mejorar la apariencia final de la forma de dosis.

20 De manera similar, los revestimientos pueden proteger un producto a partir de los efectos del aire, humedad y luz, pueden mejorar la identificación del producto y pueden facilitar el manejo en las líneas de empaquetamiento y relleno durante la elaboración.

Típicamente, las formas de dosis farmacéuticas pueden estar

25 revestidas por azúcar o pueden estar revestidas por película. Las composiciones convencionales para revestimiento con azúcar se han preparado como soluciones acuosas de azúcar (jarabes), más comúnmente sacarosa, y se dice que las tabletas con excelentes propiedades herméticas y superficie lisa se obtienen mediante la formación de estructuras compactas,

en forma de bloque de cristales de azúcar. Los agentes adicionales que se pueden incluir en las tabletas con revestimiento de azúcar incluyen talco (utilizado como un agente para dispersión del revestimiento de azúcar), carbonato de calcio precipitado (utilizado como un agente para suspensión del revestimiento de azúcar), gelatina, goma arábiga y pululano (utilizados como aglutinantes para revestimiento de azúcar), y cera de carnauba (frecuentemente aplicada como un agente de brillo del revestimiento de azúcar).

Desafortunadamente, en revestimiento con azúcar es un procedimiento de múltiples pasos y tedioso, y depende en gran medida del uso de la mano de obra experta. El procedimiento típico para revestimiento con azúcar se puede subdividir en seis pasos principales: (1) sellado; (2) subrevestimiento; (3) alisado; (4) revestimiento de color; (5) pulido; e (6) impresión. En las manos de un trabajador experto, los productos con revestimiento de azúcar son de apariencia elegante, pero ciertos problemas bloquean el procedimiento y el producto final. Por ejemplo, el procedimiento de revestimiento de azúcar requiere que las tabletas se mantengan constantemente en movimiento, presentando así dificultades tales como fragmentación de esas unidades que no son lo suficientemente fuertes para resistir las tensiones encontradas. También, la falta de uniformidad en el color, revestimientos rugosos o manifiestamente suaves y/o formación de zonas en mármol pueden presentar problemas adicionales a ser resueltos.

En un intento para superar algunas de estas dificultades, se introdujo el revestimiento de película a la industria farmacéutica en los 1950's. El revestimiento de película incluye la deposición típicamente de una membrana polimérica delgada, uniforme al sustrato, usualmente mediante una técnica de la aspersión. Las ventajas del procedimiento de revestimiento de película incluyen un incremento mínimo del peso de la forma de dosis final,

reducción en los tiempos de procesamiento, y resistencia mejorada a la fragmentación.

Los revestimientos de película también han sido utilizados para modificar la liberación de los constituyentes de núcleo de tableta como, por ejemplo, vía revestimientos entéricos en los cuales el polímero empleado en el revestimiento es esencialmente impermeable al pH gástrico pero es soluble en el pH incrementado de los intestinos. Una aplicación adicional del revestimiento de película yace en la formulación de revestimientos de liberación extendida que ayudan a eliminar la necesidad de regímenes de dosis múltiples de un agente terapéutico particular. Se conocen varios tipos de métodos para liberación extendida. Uno de dichos métodos es un revestimiento para difusión, el cual incluye la deposición de un revestimiento (usualmente a partir de un solvente orgánico) en un núcleo de sustrato soluble con una membrana porosa que es permeable al agua pero que es insoluble al agua. El perfil de liberación del agente terapéutico se puede modificar mediante la inclusión de sustancias solubles al agua dentro de la membrana. Estas sustancias se disuelven por los fluidos gastrointestinales, creando así poros dentro de la película. Estos poros permiten que los fluidos gastrointestinales pasen a través de la membrana y disuelvan el agente terapéutico dentro del núcleo de la tableta. La velocidad de difusión se puede controlar por el grosor y composición de la membrana para difusión. Para que este sistema funcione de manera adecuada, los constituyentes de la formulación de revestimiento para difusión deben exhibir una buena fuerza mecánica y flexibilidad. Sin embargo, desafortunadamente, dichas formulaciones para revestimiento, cuando se depositan sobre el sustrato, frecuentemente carecen de la fuerza y flexibilidad mecánica que se requiere, llevando así a la ruptura de la película depositada durante la disolución en el tracto gastrointestinal. Esto, a su vez, permite la liberación repentina de los contenidos totales del sustrato que contiene el agente terapéutico en un

fenómeno referido como "vaciado de dosis". Evidentemente dicha situación no se desea para formas de dosis de liberación extendida dada la alta cantidad de agente terapéutico que se encuentra dentro en comparación con las formulaciones convencionales.

5 Adicionalmente, sin importar las ventajas que provea el revestimiento de película, ciertas dificultades acompañan al procedimiento de revestimiento de película, incluyendo la tendencia a la formación de láminas si las tabletas que se revisten no tienen una fuerza adecuada, la incapacidad de ocultar defectos en el núcleo de la tableta, la formación de zonas en mármol y
10 los similares. De manera irónica, el uso de solventes orgánicos en el revestimiento de película, lo cual permite numerosas ventajas en el procedimiento, también presenta algunas de las mayores desventajas. Debido a su volatilidad, el uso de solventes orgánicos en el procedimiento para revestimiento por película puede llevar a riesgos de combustión así como a
15 preocupaciones sobre los efectos ambientales y la potencial toxicidad a los operadores. Los solventes orgánicos también se añaden al costo del procedimiento general, debido a que los costos de los solventes per se o a los costos encontrados en la reducción de cualesquiera riesgos potenciales.

Además, la formación de película puede no ser adecuada para
20 tabletas que contienen un núcleo particularmente higroscópico que es apto para hincharse ya sea durante el procesamiento o el almacenamiento. Por ejemplo, las tabletas revestidas con película con núcleos de hidrogel, las cuales contienen porcentaje relativamente altos de materiales celulósicos solubles en agua en los núcleos de tableta, tienen una tendencia a la
25 fragmentación. Las tabletas con revestimientos fragmentados no son aceptables, tanto desde el punto de vista estético como funcional; ya que se disminuyen la apariencia elegante, facilidad de digestión, y propiedades enmascaradoras de olor, y el ingrediente activo en los núcleos de tableta se

puede exponer a las condiciones ambientales para detrimento de la estabilidad del producto.

La presente invención se dirige a uno o más de estos problemas mediante la provisión de revestimientos que exhiben una buena fuerza mecánica y flexibilidad cuando se aplican a un sustrato, reduciendo así la posibilidad de fragmentación. La formulación del revestimiento de la presente invención también utiliza un sistema de solvente acuosos eliminando así o al menos minimizando el uso de solventes orgánicos en el procedimiento de revestimiento de película anteriormente descrito. Al mismo tiempo, las composiciones se pueden aplicar generalmente utilizando un equipo tradicional para revestimiento de película, y por lo tanto se pueden utilizar en métodos más simples y de menor carga de trabajo que son necesarios para producir las tabletas con revestimiento de azúcar de la técnica anterior.

15

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

En una modalidad, la invención se dirige a composiciones que comprenden agua y un componente sólido que comprende: de aproximadamente 30 en peso porcentual (%) a aproximadamente 60 en peso % de al menos un azúcar; de aproximadamente 5 en peso % a aproximadamente 10 en peso % de al menos un aglutinante; de aproximadamente 3 en peso % a aproximadamente 10 en peso % de al menos una hidroxialquil celulosa; de aproximadamente 15 en peso % a aproximadamente 50 en peso % de al menos un polímero soluble en agua; opcionalmente, un agente terapéutico en una cantidad de hasta aproximadamente 3 en peso %; opcionalmente, un segundo polímero que es soluble en agua o que se dispersa en agua, en una cantidad de hasta aproximadamente 20 en peso %; y opcionalmente, al menos un plastificante en una cantidad de hasta aproximadamente 8 en peso %.

La invención también se dirige a formas de dosis en sólido que comprenden un material núcleo y uno o más revestimientos dispuestos sobre éste, en donde el revestimiento comprende: de aproximadamente 30 en peso % a aproximadamente 60 en peso % de al menos un azúcar; de 5 aproximadamente 5 en peso % a aproximadamente 10 en peso % de al menos un aglutinante; de aproximadamente 3 en peso % a aproximadamente 10 en peso % de al menos una hidroxialquil celulosa; de aproximadamente 15 en peso % a aproximadamente 50 en peso % de al menos un polímero soluble en agua; opcionalmente, un agente terapéutico en una cantidad de 10 hasta aproximadamente 3 en peso %; opcionalmente, un segundo polímero que es soluble en agua o que se dispersa en agua, en una cantidad de hasta aproximadamente 20 en peso %; y opcionalmente, al menos un plastificante en una cantidad de hasta aproximadamente 8 en peso %.

En algunas modalidades adicionales, el revestimiento puede 15 incluir uno o más agentes terapéuticos. En algunas de dichas modalidades, el revestimiento incluye adicionalmente uno o más polímeros que proveen control de la liberación del agente terapéutico a partir del revestimiento.

En otra modalidad, la invención se dirige a procedimientos que comprenden: proveer un núcleo de tableta; asperjar o aplicar de otra manera a 20 dicho núcleo de tableta una composición de revestimiento de azúcar que comprende agua y un componente sólido que comprende: de aproximadamente 30 en peso % a aproximadamente 60 en peso % de al menos un azúcar; de aproximadamente 5 en peso % a aproximadamente 10 en peso % de al menos un aglutinante; de aproximadamente 3 en peso % a 25 aproximadamente 10 en peso % de al menos una hidroxialquil celulosa; de aproximadamente 15 en peso % a aproximadamente 50 en peso % de al menos un polímero soluble en agua; opcionalmente, un agente terapéutico en una cantidad de hasta aproximadamente 3 en peso %; opcionalmente, un segundo polímero que es soluble en agua o que se dispersa en agua, en una

cantidad de hasta aproximadamente 20 en peso %; y opcionalmente, al menos un plastificante en una cantidad de hasta aproximadamente 8 en peso %; resultando en un núcleo de tableta revestido.

En modalidades adicionales, la invención se dirige a los
5 productos de los procedimientos precedentes.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra los niveles de MPA en plasma en seis perros
10 beagle seguido por la administración oral de la formulación de tableta descrita en el ejemplo 3.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Las concentraciones, cantidades, porcentajes, y otros datos
15 numéricos también se pueden expresar o presentar en la presente invención en un formato de intervalo. Se debe entender que dicho formato de intervalo se utiliza meramente para conveniencia y brevedad y por lo tanto, se debe de interpretar de manera flexible para que no solamente incluya los valores numéricos explícitamente mencionados como los límites del intervalo, sino
20 que también, incluye cada uno de los valores numéricos individuales o sub-intervalos comprendidos dentro del intervalo como si cada valor numérico y sub-intervalo se mencionara de manera explícita.

Como una ilustración, un intervalo de concentración de
"aproximadamente 1 en peso % a aproximadamente 10 en peso %" se debe
25 interpretar que incluye no solamente la concentración explícitamente mencionada de aproximadamente 1 en peso % a aproximadamente 10 en peso %, sino también concentraciones individuales y los sub-intervalos dentro del intervalo indicado. Por lo tanto, se incluyen en este intervalo numérico concentraciones individuales tales como 2 en peso %, 5 en peso %, y 8 en

peso %, y sub-intervalos tales como de 1 en peso % a 3 en peso %, de 5 en peso % a 9 en peso %, etc. El mismo principio se aplica a los intervalos que mencionan solamente un valor numérico.

De manera similar, un intervalo con extremo abierto mencionado como "menos de aproximadamente 10 en peso %" se debe interpretar para que incluya todos los valores e intervalos como se mencionaron anteriormente. Además, se entiende que las limitaciones funcionales pueden existir para límites no mencionados expresamente para un intervalo de extremo abierto, y que dichas limitaciones se incluyen de manera inherente como parte de la descripción de la presente solicitud, aunque no se menciona de manera expresa. Dicha interpretación debe aplicarse sin importar la extensión del intervalo o las características a ser descritas.

En una modalidad, la invención se dirige a composiciones adecuadas para uso en el revestimiento una preparación en sólido, tal como una tableta, píldora, gránulo, o los similares. Las composiciones comprenden agua, y un componente sólido, y también pueden incluir opcionalmente un agente terapéutico. Hasta aproximadamente 50% en peso de agua se puede reemplazar por otro solvente, tal como un alcohol. Preferiblemente, la composición se encuentra en la forma de una suspensión acuosa, obtenida mediante la combinación de aproximadamente 30 en peso % a aproximadamente 98 en peso % de agua, y de aproximadamente 2 en peso % a aproximadamente 70 en peso % del componente sólido. En ciertas modalidades, la composición comprende de aproximadamente 75 en peso % a aproximadamente 85 en peso % de agua y de aproximadamente 15 en peso % a aproximadamente 25 en peso % del componente sólido. En una de dichas modalidades, la composición comprende aproximadamente 82 en peso % de agua.

El componente sólido contiene, entre otros, uno o más azúcares. Como se utiliza en la presente invención, el término "azúcar" se refiere a

cualquier tipo de carbohidrato simple, tal como un mono o disacárido, ya sea obtenido de manera natural, refinado a partir de una fuente natural, o artificialmente producido, e incluye, sin limitación, sacarosa, dextrosa, maltosa, glucosa, fructosa, galactosa, manosa, lactosa, trehalosa, lactulosa, levulosa, rafinosa, ribosa, y xilosa. El término "azúcar", como se utiliza en la presente invención, también incluye varios "sustitutos de azúcar" ampliamente conocidos por aquellos expertos en la técnica de preparación de formas de dosis en sólidos, tales como los alcoholes polihídricos (algunas veces referidos como "alcoholes de azúcar" o sacáridos hidrogenados), por ejemplo sorbitol, manitol, xilitol, y eritritol, y los derivados de azúcar de alcoholes polihídricos, tales como maltitol, lactitol, isomalt, y polialditol. Por consiguiente, la mención del término "azúcar" genéricamente se debe interpretar que incluye dichos compuestos específicos, así como otros que no se mencionan de manera expresa. En ciertas modalidades, el componente sólido de las composiciones de la invención incluye al menos un azúcar que es un mono- o disacárido, por ejemplo, sacarosa, dextrosa, maltosa, glucosa, fructosa, galactosa, manosa, lactosa. En algunas de dichas modalidades, el azúcar es sacarosa.

A diferencia de los revestimiento de azúcar tradicionales, los cuales se producen utilizando jarabes que contienen más de 80 en peso % de azúcares, en una base en peso seco, las composiciones de la presente invención contienen un componente sólido que comprende de aproximadamente 30 en peso % a aproximadamente 60 en peso % de al menos un azúcar, por ejemplo, sacarosa. En algunas modalidades, el componente sólido contiene de aproximadamente 35 en peso % a aproximadamente 55 en peso % de azúcar. En incluso otras modalidades, el componente sólido contiene de aproximadamente 35 a aproximadamente 45 en peso % de azúcar.

El componente sólido también contiene un aglutinante, tales como celulosa microcristalina o celulosa en polvo, en una cantidad de aproximadamente 5 en peso % a aproximadamente 10 en peso %. En algunas modalidades, el aglutinante está presente en una cantidad de aproximadamente 5.5 en peso % a aproximadamente 9 en peso %, o en modalidades adicionales, en una cantidad de aproximadamente 5.5 a aproximadamente 7.5 en peso %.

El componente sólido contiene adicionalmente de aproximadamente 3 en peso % a aproximadamente 10 en peso % de al menos una hidroxialquil celulosa en la cual el grupo alquilo tiene de entre uno y diez átomos de carbono. Las hidroxialquil celulosas representativas, sin limitación, incluyen hidroxietil celulosa (HEC) e hidroxipropil celulosa (HPC). En algunas modalidades, la hidroxialquil celulosa es HPC. En algunas modalidades, el componente sólido comprende de aproximadamente 4 en peso % a aproximadamente 7 en peso % de las hidroxialquil celulosas; y en modalidades adicionales, de aproximadamente 4 a aproximadamente 5.5 en peso % de las hidroxialquil celulosas.

Además, el componente sólido preferiblemente contiene de aproximadamente 15 en peso % a aproximadamente 50 en peso % de al menos un polímero soluble en agua. Los polímeros solubles en agua adecuados para uso en revestimientos y como excipientes en formas de dosis farmacéuticas se conocen ampliamente por aquellos expertos en la técnica, e incluyen, entre otros, Hipromelosa (hidroxipropil metilcelulosa), acacia, carboximetilcelulosa sódica, dextrina, ácido algínico, gelatina, goma guar, metilcelulosa, alginato de sodio, zeína, polivinilpirrolidona, copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo, copolímero de acetato de vinilo-ácido crotónico y copolímero de acrilato de etilo-metacrilato ácido. En algunas modalidades, el polímero soluble en agua es Hipromelosa. En otras modalidades, el polímero es carboximetilcelulosa sódica; y en incluso otras

modalidades, metilcelulosa. La cantidad específica de polímero soluble en agua a ser utilizada en el componente sólido varía, dependiendo del polímero seleccionado. En algunas modalidades, el polímero soluble en agua está presente en una cantidad de aproximadamente 25 en peso % a 5 aproximadamente 40 en peso %, y además, en una cantidad de aproximadamente 20 en peso % a aproximadamente 30 en peso %.

El componente sólido de las composiciones también contiene al menos un plastificante. Los plastificantes adecuados también se conocen bien por aquellos expertos en la técnica, e incluyen, por ejemplo, propilen glicol, 10 glicerina, trimetilolpropano, polímeros de polietilen glicol (PEG), dibutil sebacato, monoglicéridos acetilados, dietilftalato, triacetina, gliceriltriacetato, acetiltriethyl citrato y trietil citrato. En ciertas modalidades, se utiliza un polímero de PEG. Dichas polímeros están comercialmente disponibles por grados de peso molecular promedio tales como PEG 100 a PEG 4,000. En algunas de 15 dichas modalidades, se utiliza el PEG 400. El plastificante usualmente está presente en los componentes sólidos en una cantidad de aproximadamente 0 en peso % a aproximadamente 8 en peso %. En algunas modalidades, el plastificante está presente en una cantidad de aproximadamente 5 en peso % a aproximadamente 7 en peso %, o de aproximadamente 2 en peso % a 20 aproximadamente 4 en peso %, o de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 3.5 en peso %.

El componente sólido de las composiciones también puede contener un segundo polímero, el cual es soluble en agua, o el cual se dispersa en agua, por ejemplo, que es capaz de formar una dispersión 25 acuosa. Los polímeros adecuados que se pueden utilizar como, por ejemplo, un segundo polímero, sin limitación, son acetatos de polivinilo tal como Kollicoat® SR30D (BASF Corp. , Mt. Olive, NJ), etilcelulosas tal como Aquacoat® ECD (FMC Corp., Philadelphia, PA), polimetacrilatos tal como Eudragit® NE30D, NE40D, RS30D y RL30D (Degussa Corp. , Parsippany, NJ)

y Kollicoat® MAE30DP (BASF Corp.) y alcoholes polivinílicos tal como Opadry® AMB (Colorcon, West Point, PA). En algunas modalidades, el segundo polímero puede ser una mezcla de uno o más polímeros adecuados, por ejemplo, una mezcla de RS30D y RL30D; y por lo tanto, el componente

5 sólido de las composiciones podría comprender al menos dos polímeros adicionales. En algunas modalidades, el segundo polímero es un polimetacrilato. En algunas de dichas modalidades, el polimetacrilato contiene ésteres neutros del ácido metacrílico. En algunas de dichas modalidades, el polimetacrilato contiene ésteres neutros del ácido metacrílico que tienen

10 cloruro de trimetilamonioetil metacrilato en una relación molar de grupos de amonio cuaternario con respecto a grupos de éster neutro de 1:20; o en modalidades adicionales, de 1:40. En algunas modalidades, el polimetacrilato contiene ésteres neutros del ácido metacrílico sin ninguno de los grupos funcionales. Como se utiliza en la presente invención, el término "grupos

15 funcionales" se refiere a átomos o grupos pequeños de átomos (por ejemplo, dos a cuatro átomos) que exhiben una reactividad característica cuando se tratan con ciertos reactivos; por ejemplo, y sin limitación, el término incluye, alcanos, alquenos, alquinos, haluros de alquilo, benceno, aminas, amonio, éteres, alcoholes, aldehídos, cetonas y ácidos carboxílicos. En algunas

20 modalidades, el segundo polímero que es soluble en agua o que se dispersa en agua se encuentra en una cantidad de aproximadamente 3 en peso % a aproximadamente 20 en peso % basándose en el porcentaje de sólidos en el componente sólido de la composición.

Las composiciones también pueden incluir ingredientes

25 opcionales, tales como otros agentes saborizantes, edulcorantes artificiales, pigmentos colorantes, lubricantes, deslizantes, agentes tensioactivos. La selección de dichos ingredientes alternativos se encuentra dentro de la capacidad de aquellos expertos en la técnica.

Como se mencionó anteriormente, las composiciones también pueden incluir uno o más agentes terapéuticos. Como se utiliza en la presente invención, el término "agente terapéutico" también se refiere a una sustancia la cual es capaz de ejercer un efecto biológico terapéutico in vivo. Los agentes terapéuticos pueden ser neutros o positivamente o negativamente cargados. Los ejemplos de agentes farmacéuticos adecuados incluyen, entre otros, agentes diagnósticos, farmacéuticos, fármacos, moléculas orgánicas sintéticas, proteínas, péptidos, vitaminas, y esteroides. Por ejemplo, la composición pueden incluir uno o más esteroides hormonales, tal como acetato de medroxiprogesterona, levonorgestrel, gestodeno, medrogestona, estradiol, estriol, etínilestradiol, mestranol, estrona, dienestrol, hexestrol, dietilstilbestrol, progesterona, desogestrel, norgestimato, hidroxiprogesterona, noretindrona, acetato de noretindona, norgestrel, acetato de megestrol, metiltestosterona, etilestrenol, metandienona, oxandrolona, trimegestona, dionogest, y los similares. Adicionalmente, las progesteronas selectivas de tejido y/o antagonistas de progesterona, las cuales pueden tener o no la funcionalidad esteroidea típica, pueden estar presentes en la composición. Estas incluyen, pero no se limitan a: RU-486 (mifepristona), ZK 98 299 (onapristona), ZK-137316 (Schering AG, Berlín), ZK-230211 (Schering AG, Berlín), y HRP-2000 (17-acetoxi-[11;-(4-N,N- dimetilaminofenil)]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diono). Cuando se desee, los esteroides estrogénicos y esteroides progestogénicos se pueden utilizar en combinación.

La composición de la presente invención es particularmente adecuada para uso en el revestimiento de un material núcleo para producir una forma de dosis en sólido. El término "material núcleo" se refiere a cualquier tableta, capleta, partícula, partícula micronizada, elemento en forma de partículas, concentrado, píldora, núcleo, polvo, gránulo, elemento en forma de granos, masa pequeña, semillas, partículas, esferas, cristales, glóbulos, aglomerados, mezcla de los mismos y los similares. Típicamente, el material

núcleo preferido estará en una forma adecuada físicamente y químicamente estable para que se recubra específicamente en un sistema que incluye algunos movimientos de la tableta, como por ejemplo, en un recipiente perforado para revestimiento.

5 En una modalidad preferida, el material núcleo está presente en la forma de una tableta. Como se utiliza en la presente invención, el término "tableta" se refiere a una forma de dosis farmacéutica en sólido que contiene un agente terapéutico con o sin diluyentes adecuados y que se prepara mediante cualesquiera métodos de compresión o moldeo, tales como los que
10 se conocen bien por aquellos expertos en la técnica. Los métodos adecuados para la formación de tabletas se describen, por ejemplo, en Edward M Rudnick, et al., "Oral Solid Dosage Forms", en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20a Edición, capítulo 45, Alfonso R. Gennaro, ed., Philadelphia College of Pharmacy and Science, Philadelphia, PA (2000),
15 incorporado en la presente invención como referencia en su totalidad. En modalidades más preferidas, el material núcleo es una tableta formada mediante métodos de compresión.

Más frecuentemente, el material núcleo comprenderá al menos un agente terapéutico, como se definió previamente, y al menos un excipiente
20 farmacéuticamente aceptable. El término "farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en la presente invención, se refiere a materiales que generalmente no son tóxicos o dañinos al paciente cuando se utilizan en las composiciones de la presente invención, incluyendo cuando las composiciones se administran por la ruta oral. El término "paciente", como se
25 utiliza en la presente invención, se refiere a animales, incluyendo mamíferos, preferiblemente humanos. Los "excipientes", como se utiliza el término en la presente invención, se refiere a ingredientes que proveen masa, imparten características satisfactorias de procesamiento y comprensión, ayudan al control de la velocidad de la disolución, y/o de otra manera producen

características físicas deseables adicionales al material núcleo. Incluidos dentro de este término, por ejemplo, se encuentran los diluyentes, aglutinantes, lubricantes y desintegrantes bien conocidos por aquellos expertos en la técnica, como se describe, por ejemplo, en the Handbook of
5 Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association, Washington, D. C. y The Pharmaceutical Society of Great Britain, Londres, Inglaterra (1986), incorporados en la presente invención como referencia en su totalidad. Los excipientes adecuados pueden incluir, por ejemplo, material
10 celulósico, tales como, Hipromelosa, HPC, HEC, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, etil celulosa, metil celulosa, y sus derivados y sales; otros compuestos orgánicos, tales como PEG, talco, lactosa y otros azúcares (como se describió anteriormente), acacia, dextrina, ácido algínico, resina de etilcelulosa, gelatina, goma guar, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, almidón, zeína, polivinilpirrolidona, copolímero de
15 vinilpirrolidona-acetato de vinilo, copolímero de acetato de vinilo-ácido crotónico y copolímero de acrilato de etilo-metacrilato ácido; plastificantes, tales como propilen glicol, glicerina, trimetilolpropano, polímeros de PEG, dibutil sebacato, monoglicéridos acetilados, dietilftalato, triacetina, gliceriltriacetato, acetiltriethyl citrato y trietil citrato; y lubricantes, tales como
20 talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados, lauril sulfato de magnesio, benzoato de sodio, una mezcla de benzoato de sodio y acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, y Carbowax® 4000.

Se puede utilizar una amplia variedad de agentes terapéuticos
25 en el material núcleo. Los ejemplos específicos de agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a: acetazolamida, acetohexamida, acrivastina, alatrofloxacina, albuterol, alclofenac, aloxiprina, alprostadil, amodiaquina, amfotericina, amilobarbital, aspirina, atorvastatina, atovacuona, baclofen, barbital, benazepril, bezafibrato, bromfenac, bumetanida, butobarbital,

68

candesartan, capsaicina, captopril, cefazolina, celecoxib, cefadrina, cefalexina,
 cerivastatina, cetrizina, clorambucil, clorotiazida, clorpropamida, clortalidona,
 cinoxacin, ciprofloxacina, clonofibrato, cloxacilina, cromoglicato, cromolina,
 dantroleno, diclorofen, diclofenac, dicloxacilina, dicumarol, diflunisal,
 5 dimenhidrinato, divalproex, docusato, dronabinol, enoximona, enalapril,
 enoxacina, enrofloxacin, epalrestat, eposartan, ácidos grasos esenciales,
 estramustina, ácido etacrínico, etofina, etodolac, etopósido, fenbufen,
 fenoprofen, fexofenadina, fluconazol, flurbiprofen, fluvastatina, fosinopril,
 fosfenitoína, fumagilina, furosemida, gabapentina, gemfibrozil, gliclazida,
 10 glipizida, glibenclamida, gliburida, glimepirida, grepafloxacin, ibufenac,
 ibuprofen, imipenem, indometacina, irbesartan, isotretinoína, cetoprofen,
 cetorolac, lamotrigina, levofloxacin, lisinopril, lomefloxacin, losartan,
 lovastatina, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, mesalamina,
 metotrexato, metolazona, montelukast, ácido nalidíxico, naproxen, natamicina,
 15 nimesulida, nitrofurantoina, ácidos grasos no esenciales, norfloxacin,
 nistatina, ofloxacin, oxacilina, oxaprozina, oxifenbutazona, penicilinas,
 pentobarbital, perfloxacin, fenobarbital, fenitoína, pioglitazona, piroxicam,
 pramipexol, pranlukast, pravastatina, probenecida, probucol, propofol,
 propiltiouracilo, quinapril, rabeprazol, repaglinida, rifampin, rifapentina,
 20 sparfloxacin, sulfabenzamida, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfadoxina,
 sulfamerazina, sulfametoxazol, sulfafurazol, sulfapiridina, sulfasalazina,
 sulindac, sulfasalazine, sultiame, telmisartan, tenipósido, terbutalina,
 tetrahidrocannabinol, tirofiban, tolazamida, tolbutamida, tolcapona, tolmetina,
 tretinoína, troglitazona, trovafloxacin, ácido undecanoico, ácido
 25 ursodeoxicólico, ácido valproico, valsartan, vancomicina, verteporfina,
 vigabatrina, vitamina K-S (II) y zafirlukast. Los agentes terapéuticos
 adicionales incluyen abacavir, acebutolol, acrivastina, alatrofloxacin, albuterol,
 albendazol, alfentanil, alprazolam, alprenolol, amantadina, amilorida,
 aminoglutetimida, amiodarona, amitriptilina, amlodipina, amodiaquina,

amoxapina, amfetamina, amfotericina, amprenavir, amrinona, amsacrina,
apomorfina, astemizol, atenolol, atropina, azatioprina, azelastina, azitromicina,
baclofen, benetamina, benidipina, benzexol, benznidazol, benztropina,
biperiden, bisacodil, bisantreno, bromazepam, bromocriptina, bromperidol,
5 bromfeniramina, brotizolam, bupropion, butenafina, butoconazol,
cambendazol, camptotecina, carbinoxamina, cefadrina, cefalexina, cetirizina,
cinnarizina, clorambucil, clorfeniramina, clorproguanil, clordiazepóxido,
clorpromazina, clorprotixeno, cloroquina, cimetidina, ciprofloxacina, cisaprida,
citalopram, claritromicina, clemastina, clemizol, clenbuterol, clofazimina,
10 clomifeno, clonazepam, clopidogrel, clozapina, clotiazepam, clotrimazol,
codeína, ciclizina, ciproheptadina, dacarbazina, darodipina, decoquinato,
delavirdina, demeclo-ciclina, dexamfetamina, dexclorfeniramina,
dexfenfluramina, diamorfina, diazepam, dietilpropiona, dihidrocodeína,
dihidroergotamina, diltiazem, dimenhidrinato, difenhidramina, difenoxilato,
15 difenil-imidazol, difenilpiralina, dipiridamol, diritromicina, disopiramida,
dolasetron, domperidona, donepezil, doxazosina, doxiciclina, droperidol,
econazol, efavirenz, elipticina, enalapril, enoxacina, enrofloxacina, eperisona,
efedrina, ergotamina, eritromicina, etambutol, etionamida, etopropazina,
etoperidona, famotidina, felodipina, fenbendazol, fenfluramina, fenoldopam,
20 fentanil, fexofenadina, flecainida, flucitosina, flunarizina, flunitrazepam,
fluopromazina, fluoxetina, flufentixol, flufentixol decanoato, flufenazina,
flufenazina decanoato, flurazepam, flunitromicina, frovatriptan, gabapentina,
granisetron, grepafloxacina, guanabenz, halofantrina, haloperidol, hiosciamina,
imipenem, indinavir, irinotecan, isoxazol, isradipina, itraconazol, cetozonazol,
25 cetotifen, labetalol, lamivudina, lansoprazol, leflunomida, levofloxacina,
lisinopril, lomefloxacina, loperamida, loratadina, lorazepam, lormetazepam,
lisurida, mepacrina, maprotilina, mazindol, mebendazol, meclizina,
medazepam, mefloquina, melonicam, meptazinol, mercaptopurina,
mesalamina, mesoridazina, metformina, metadona, metaqualona,

metilfenidato, metilfenobarbital, metisergida, metoclopramida, metoprolol,
 metronidazol, mianserina, miconazol, midazolam, miglitol, minoxidil,
 mitomicinas, mitoxantrona, modafinil, molindona, montelukast, morfina,
 moxifloxacina, nadolol, nalbufina, naratriptano, natamicina, nefazodona,
 5 nelfinavir, nevirapina, nicardipina, nicotina, nifedipina, nimodipina, nimorazol,
 nisoldipina, nitrazepam, nitrofurazonea, nizatidina, norfloxacin, nortriptilina,
 nistatina, ofloxacina, olanzapina, omeprazol, ondansetron, omidazol,
 oxamniquina, oxantel, oxatomida, oxazepam, oxfendazol, oxiconazol,
 oxprenolol, oxibutinina, oxifenciclimina, paroxetina, pentazocina, pentoxifilina,
 10 perclorperazina, perfloxacina, perfenazina, fenbenzamina, feniramina,
 fenoxibenzamina, fentermina, fisostigmina, pimozida, pindolol, pizotifen,
 pramipexol, pranlukast, praziquantel, prazosin, procarbazona, proclorperazina,
 proguanil, propranolol, pseudoefedrina, pirantel, pirimetamina, quetiapina,
 quinidina, quinina, raloxifeno, ranitidina, remifentanil, repaglinida, reserpina,
 15 ricobendazol, rifabutina, rifampina, rifapentina, rimantadina, risperidona,
 ritonavir, rizatriptano, ropinirol, rosiglitazona, roxatidina, roxitromicina,
 salbutamol, saquinavir, selegilina, sertralina, sibutramina, sildenafil,
 sparfloxacina, spiramicinas, stavudina, sufentanil, sulconazol, sulfasalazina,
 sulpirida, sumatriptan, tacrina, tamoxifen, tamsulosin, temazepam, terazosina,
 20 terbinafina, terbutalina, terconazol, terfenadina, tetramisol, tiabendazol,
 tioguanina, tioridazina, tiagabina, ticlopidina, timolol, tinidazol, tioconazol,
 tirofiban, tizanidina, tolterodina, topotecano, toremifeno, tramadol, trazodona,
 triamtereno, triazolam, trifluoperazina, trimetoprima, trimipramina,
 trometamina, tropicamida, trovafloxacina, vancomicina, venlafaxina,
 25 vigabatrina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vitamina K₅, vitamina K₆,
 vitamina K₇, zafirlukast, zolmitriptan, zolpidem y zopiclona. Por supuesto,
 cualesquiera de los agentes terapéuticos precedentes se puede incluir en la
 composición para revestimiento, como se discutió previamente, y cualesquiera

de los agentes terapéuticos discutidos con respecto a la composición para revestimiento se pueden incluir alternativamente en el material núcleo.

El material núcleo se puede diseñar para la administración de agentes terapéuticos que se pretenden administrar durante un período de tiempo sostenido. Los siguientes son representantes de dichos agentes terapéuticos: fármacos anti-inflamatorios, antipiréticos, anti-espasmódicos o analgésicos tales como indometacina, diclofenac, diclofenac sódico, codeína, ibuprofen, fenilbutazona, oxifenbutazona, mepirizol, aspirina, etenzamida, acetaminofen, aminopirina, fenacetina, bromuro de butilscopolamina, morfina, etomidolína, pentazocina, fenoprofen cálcico, naproxen, selecxip, valdecxip, y tolamadol, fármacos anti-reumatismo tal como etodolac, fármacos anti-tuberculosis tales como isoniazida y clorhidrato de etambutol, fármacos cardiovasculares tales como dinitrato de isosorbida, nitroglicerina, nifedipina, clorhidrato de bamidipina, clorhidrato de nicardipina, dipiridamol, amrinona, clorhidrato de indenolol, clorhidrato de hidralazina, metildopa, furosemida, spironolactona, nitrato de guanetidina, reserpina, clorhidrato de amosulalol, lisinopril, metoprolol, pilocarpina, y talcetina, fármacos antipsicóticos tales como clorhidrato de clorpromazina, clorhidrato de amitriptilina, nemonaprida, haloperidol, clorhidrato de moperona, perfenazina, diazepam, lorazepam, clorodiazepóxido, adinazolam, alprazolam, metilfenidato, mimasipran, peroxetin, risperidona, y valproate sódico, anti-eméticos tales como metoclopramida, clorhidrato de lamocetron, clorhidrato de granisetron, clorhidrato de ondansetron, y clorhidrato de azacetron, antihistaminas tales como maleato de clorfeniramina y clorhidrato de difenhidramina, vitaminas tales como nitrato de tiamina, acetato de tocoferol, cicotiamina, fosfato de piridoxal, cobamamida, ácido ascórtico, y nicotinamida, fármacos anti-gota tales como alopurinol, colchicina, y probenecida, fármacos anti-enfermedad de Parkinson tales como levodopa y selegrina, sedantes e hipnóticos tales como amobarbital, bromuralil urea, midazolam, y hidrato de cloral, antineoplásticos

tales como fluorouracil, carmofur, clorhidrato de acralvidina, ciclofosfamida, y tiodepa, fármacos anti-alergia tales como pseudoefedrina y terfenadina, descongestionantes tales como fenilpropanolamina y efedorina, fármacos para la diabetes mellitus tales como acetohexamida, insulina, tolbutamida, 5 desmopresina, y glipizida, diuréticos tales como hidroclorotiazida, politiazida, y triamtereno, broncodilatadores tales como aminofilina, fumarato de formoterol, y teofilina, antitusivos tales como fosfato de codeína, noscapina, fosfato de dimorfan, y dextrometorfan, anti-arrítmicos tales como nitrato de quinidina, digitoxina, clorhidrato de propafenona, y procainamida, anestésicos tópicos 10 tales como etil aminobenzoato, lidocaína, y clorhidrato de dibucaina, anti-convulsivos tales como fenitoina, etosuximida, y primidona, glucocorticoides sintéticos tales como hidrocortisona, prednisolona, triamcinolona, y betametasona, antiulcerantes tales como famotidina, clorhidrato de ranitidina, cimetidina, sucralfato, sulpirida, teprenona, plaunotol, ácido 5-aminosalicílico, 15 sulfasalazina, omeprazol, y lansoprazol, fármacos para el sistema nervioso central tales como indeloxazina, idebenona, clorhidrato de tiaprida, clorhidrato de bifemelano, y homopantotenato cálcico, antihiperlipoproteinéicos tales como pravastatina sódica, simvastatina, lovastatina, y atorvastatina, antibióticos tales como clorhidrato de ampicilina, ftalilsulfacetamida, cefotetan, 20 y josamicina, agentes terapéuticos BPH tales como clorhidrato de tamsulosina, doxazosin mesilato, y clorhidrato de terazosina, fármacos que afectan la motilidad uterina tales como branilcast, zafilcast, albuterol, ambroxol, budesonida, y reproterol, mejoradores de la circulación periférica de derivados de la prostaglandina I tales como beraprost sódico, anticoagulantes, 25 hipotensivos, agentes para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, agentes utilizados para el tratamiento de diversas complicaciones de la diabetes, agentes terapéuticos para la úlcera péptica, agentes terapéuticos para la úlcera de la piel, agentes utilizados para el tratamiento de la hiperlipemia, tocolíticos, etc. El agente terapéutico se puede utilizar en su forma libre o

como una sal farmacéuticamente aceptable. Además, una o una combinación de dos o más agentes terapéuticos puede estar presente en el material núcleo.

En algunas modalidades, el agente terapéutico en el material
5 núcleo incluye estrógenos conjugados. Los "estrógenos conjugados" (CE) Como se utiliza en la presente invención incluyen tanto estrógenos conjugados naturales como sintéticos, tales como los compuestos descritos en the United States Pharmacopeia (USP 23), así como otros estrógenos considerados por aquellos expertos en la técnica. Además, los "estrógenos
10 conjugados" se refieren a ésteres de dichos compuestos, tal como los ésteres de sulfato, sales de dichos compuestos, tal como sales sódicas, y ésteres de las sales de dichos compuestos, tales como sales sódicas de un éster de sulfato, así como otros derivados conocidos en la técnica. Algunos ejemplos específicos incluyen: 17-alfa y beta-dihidroequilina, equilenina, 17-alfa y beta-
15 dihidroequilenina, estrona, 17-beta-estradiol, y sus ésteres de sulfato sódicos.

Aunque los CE típicamente son una mezcla de componentes estrogénicos, tales como estrona y equilina, el material núcleo se puede formular ya sea para utilizar dicha mezcla, o para incluir solamente componentes estrogénicos seleccionados o individuales. Estos CE pueden ser
20 de origen sintético o natural. Los ejemplos de estrógenos sintéticamente producidos incluyen, entre otros, sulfato de estrona sódica, sulfato de equilina sódico, sulfato de 17 α -dihidroequilina sódica, sulfato de 17 β -dihidroequilina sódica, sulfato de 17 α -estradiol sódico, sulfato de 17 β -estradiol sódico, sulfato de equilenina sódica, sulfato de 17 α -dihidroequilenina sódica, sulfato de 17 β -
25 dihidroequilenina sódica, estropipato y etinil estradiol. También se pueden utilizar las sales de metal álcali de 8,9-dehidroestrona y las sales de metal álcali de éster de sulfato de 8,9-dehidroestrona, como se describe en la Patente de E.U.A. No. 5,210,081, la cual se incorporan en la presente invención como referencia. Los CE que se presentan de manera natural

usualmente se obtienen a partir de orina de yegua preñada y posteriormente se procesan y se pueden estabilizar. Los ejemplos de dichos procedimientos se establecen en las Patentes de E.U.A. Nos. 2,565,115 y 2,720,483, cada una de las cuales se incorpora en la presente invención como referencia.

- 5 Muchos productos de CE están comercialmente disponibles. Entre los preferidos se encuentra el producto de CE que se presenta de manera natural conocido como Premarin® (Wyeth, Madison, NJ). Otro producto de CE comercialmente disponible preparado a partir de estrógenos sintéticos es el Cenestin® (Duramed Pharmaceuticals, Inc., Cincinnati, Ohio).
- 10 La dosis específica de CE incluida en el material núcleo puede ser cualquier dosis requerida para lograr un efecto terapéutico específico, y puede variar dependiendo del tratamiento específico indicado, y del CE específico incluido en el cuadro. No obstante, en general, las dosis de CE incluidas en el cuadro pueden tener un intervalo de aproximadamente 0.1 mg de CE/forma de dosis
- 15 a aproximadamente 5.0 mg de CE/forma de dosis, con dosis preferidas de aproximadamente 0.3 mg de CE/forma de dosis a aproximadamente 2 mg de CE/forma de dosis. En algunas modalidades, la dosis de CE es de aproximadamente 0.3 mg de CE/forma de dosis, aproximadamente 0.45 mg de CE/forma de dosis, aproximadamente 0.625 mg de CE/forma de dosis,
- 20 aproximadamente 0.9 mg de CE/forma de dosis, o aproximadamente 1.25 mg de CE/forma de dosis. Como se observó alternativamente, basándose en el peso total de la forma de dosis en sólido, en una base en peso seco, la cantidad de CE/forma de dosis puede tener un intervalo de aproximadamente 0.05 en peso % a aproximadamente 1.0 en peso %, con cantidades preferidas
- 25 de 0.1 en peso % a aproximadamente 0.3 en peso %.

Por lo tanto, además de las composiciones para revestimiento anteriormente descritas, la presente invención también se dirige a formas de dosis en sólido que comprenden un material núcleo y uno o más revestimientos dispuestos sobre éste, como cada elemento ha sido descrito

hasta ahora. En ciertas modalidades, la forma de dosis es una tableta revestida. En algunas modalidades, las formas de dosis en sólido comprenden de aproximadamente 30 en peso % a aproximadamente 70 en peso % del material núcleo, y de aproximadamente 30 en peso % a aproximadamente 70 en peso % del revestimiento, e incluso en modalidades adicionales, de aproximadamente 40 en peso % a aproximadamente 60 en peso % del material núcleo y de aproximadamente 40 en peso % a aproximadamente 60 en peso % del revestimiento. Las formas de dosis en sólido también pueden incluir opcionalmente uno o más revestimientos adicionales. Por ejemplo, un revestimiento de azúcar adicional como se describe en la presente invención, dispuesto ya sea en la parte superior del revestimiento previamente descrito, o entre el núcleo y el revestimiento. La forma de dosis en sólido también puede incluir un revestimiento de color y/o un revestimiento para pulido. En algunas modalidades, el revestimiento de color constituye de aproximadamente 0.5 en peso % a aproximadamente 10 en peso % de la forma de dosis, y/o un revestimiento para pulido que constituye de aproximadamente 0.1 en peso % a aproximadamente 5 en peso % de la forma de dosis.

En algunas modalidades, la forma de dosis en sólido se encuentra en la forma de una tableta revestida, en donde el material núcleo comprende al menos un agente terapéutico y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas de dichas modalidades, el excipiente en el material núcleo puede incluir uno o más materiales celulósicos en una cantidad acumulada de aproximadamente 15 en peso % a aproximadamente 50 en peso % de la forma de dosis en sólido; de aproximadamente 18 en peso % a aproximadamente 40 en peso % de la forma de dosis en sólido; o de aproximadamente 40 en peso % a aproximadamente 45 en peso % de la forma de dosis en sólido. En algunas de dichas modalidades, el material celulósico incluye Hipromelosa, celulosa microcristalina, y carboximetilcelulosa sódica, y mezclas de las mismas.

Además del material celulósico, en ciertas modalidades, el material núcleo también incluye un azúcar excipiente, tal como lactosa. Una forma preferida de lactosa es monohidrato de lactosa, la cual se conoce bien por aquellos expertos en la técnica. En algunas modalidades, la forma de

5 dosis de la invención es una tableta revestida que comprende un núcleo de la tableta que contiene de aproximadamente 4 en peso % a aproximadamente 35 en peso % de monohidrato de lactosa, y de aproximadamente 20 en peso % a aproximadamente 40 en peso % de material celulósico basándose en el peso total de la forma de dosis en sólido. En una modalidad adicional, el

10 material celulósico es una mezcla de celulosa microcristalina e Hipromelosa. Un lubricante, tal como, por ejemplo, estearato de magnesio, también se puede utilizar en el núcleo de la tableta de dichas modalidades, típicamente, en una cantidad de hasta aproximadamente 1 en peso % basándose en el peso total de la forma de dosis en sólido.

15 Las formulaciones de la invención se pueden utilizar con cualesquiera de los agentes terapéuticos anteriormente mencionados, pero son particularmente adecuados para las tabletas revestidas que utilizan estrógenos conjugados, tales como deshidratación de los estrógenos conjugados con lactosa. En algunas modalidades, de aproximadamente 3 en

20 peso % a aproximadamente 15 en peso % de la deshidratación de los estrógenos conjugados con lactosa (aproximadamente 4.3 en peso % de estrógenos conjugados), basándose en el peso total de la forma de dosis en sólido, se incluye en el núcleo de la tableta. En incluso modalidades adicionales, aproximadamente 4 en peso % a aproximadamente 10 en peso %

25 de la deshidratación de los estrógenos conjugados con lactosa (aproximadamente 4.3 en peso % de estrógenos conjugados), se incluye en el núcleo de la tableta. En ciertas modalidades, los estrógenos conjugados están presentes en una cantidad de aproximadamente 0.1 mg de CE/forma de dosis a aproximadamente 5.0 mg de CE/forma de dosis, o de aproximadamente 0.3

mg de CE/forma de dosis a aproximadamente 2 mg de CE/forma de dosis. En algunas modalidades, la dosis de CE es de aproximadamente 0.3 mg CE/forma de dosis, aproximadamente 0.45 mg de CE/forma de dosis, aproximadamente 0.625 mg de CE/forma de dosis, aproximadamente 0.9 mg de CE/forma de dosis, o aproximadamente 1.25 mg de CE/forma de dosis. Como se observó alternativamente, en dichas modalidades, la cantidad de CE/forma de dosis, basándose en el peso total de la forma de dosis en sólido (en una base en peso seco), está presente de aproximadamente 0.05 en peso % a aproximadamente 1.0 en peso %, o adicionalmente, de 0.1 en peso % a aproximadamente 0.3 en peso %. El núcleo de la tableta se puede revestir entonces con la composición de revestimiento anteriormente descrita, en una cantidad de aproximadamente 30 en peso % a aproximadamente 75 en peso %, basándose en el peso total de la forma de dosis en sólido, para producir una tableta revestida. Un revestimiento de color opcional y/o revestimiento para pulido también se puede aplicar, como se describió previamente.

En ciertas modalidades, la forma de dosis en sólido comprende un material núcleo y al menos un revestimiento, en donde el material núcleo incluye (basándose en el peso total de la forma de dosis en sólido en una base en peso seco) de aproximadamente 0.1 en peso % a aproximadamente 0.3 en peso % de estrógenos conjugados; de aproximadamente 4 en peso % a aproximadamente 35 en peso % de al menos un azúcar, por ejemplo, monohidrato de lactosa; de aproximadamente 5 en peso % a aproximadamente 10 en peso % de al menos un aglutinante, por ejemplo, celulosa microcristalina; de aproximadamente 10 en peso % a aproximadamente 35 en peso % de al menos un polímero soluble en agua, por ejemplo, hidroxipropil metilcelulosa; y de aproximadamente 0 a aproximadamente 1 en peso % de al menos un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio. En algunas de dichas modalidades, el revestimiento incluye al menos un azúcar, por ejemplo, sacarosa, en una cantidad de

aproximadamente 30 en peso % a aproximadamente 60 en peso %, de aproximadamente 35 en peso % a aproximadamente 55 en peso %, o de aproximadamente 35 en peso % a aproximadamente 45 en peso %; al menos un aglutinante, por ejemplo, celulosa microcristalina, en una cantidad de

5 aproximadamente 5 en peso % a aproximadamente 10 en peso %, de aproximadamente 5.5 en peso % a aproximadamente 9 en peso %, o de aproximadamente 5.5 en peso % a aproximadamente 7.5 en peso %; al menos una hidroxialquil celulosa, por ejemplo, hidroxipropil celulosa, en una cantidad de aproximadamente 3 en peso % a aproximadamente 10 en peso

10 %, de aproximadamente 4 en peso % a aproximadamente 5.5 en peso %; de al menos un polímero soluble en agua, por ejemplo, hidroxipropil metilcelulosa, en una cantidad de aproximadamente 15 en peso % a aproximadamente 50 en peso %, de aproximadamente 25 en peso % a aproximadamente 40 en peso %, o de aproximadamente 20 en peso % a

15 aproximadamente 30 en peso %; opcionalmente, un agente terapéutico en una cantidad de hasta aproximadamente 3 en peso %; opcionalmente, un segundo polímero que es soluble en agua o que se dispersa en agua, por ejemplo tal como polimetacrilato, en una cantidad de hasta aproximadamente

20 20 en peso %, o en una cantidad de aproximadamente 3 en peso % a 20 en peso %; y opcionalmente, al menos un plastificante en una cantidad de hasta aproximadamente 8 en peso %, de aproximadamente 2 en peso % a aproximadamente 4 en peso %, o de aproximadamente 2.5 en peso % a aproximadamente 3.5 en peso %. En algunas de dichas modalidades, la forma de dosis en sólido comprende adicionalmente un revestimiento de color, un

25 revestimiento para pulido, o tanto un revestimiento de color como un revestimiento para pulido.

Una de las ventajas principales de la presente invención es que una amplia variedad de núcleos de tableta, preparados de conformidad con los diversos procedimientos conocidos en la técnica, se puede revestir

fácilmente con la composición para revestimiento de la presente invención, utilizando las técnicas de aspersión simple más frecuentemente asociadas con aplicaciones para revestimiento de película. Por lo tanto, en una modalidad adicional, la presente invención se dirige a procedimientos que comprenden proveer un núcleo de tableta y aplicar, por ejemplo, mediante aspersión, sobre el núcleo una composición para revestimiento de azúcar, como se describió previamente. La invención también se dirige a los productos de dicho procedimiento, por ejemplo, un núcleo de tableta revestida. No obstante, se debe mencionar, que aunque la utilización de dichas técnicas de aspersión provee ciertas ventajas, no se requiere de ninguna manera que la composición sea aplicada de esa manera. Otros métodos para el revestimiento de las formas de dosis farmacéuticas, tal como, por ejemplo, el uso de un procedimiento de aplicación en cama fluida, se conocen bien por aquellos expertos en la técnica.

En algunas modalidades, las composiciones para revestimiento de azúcar utilizadas en los procedimientos de la invención incluyen agua y un componente sólido que comprende: de aproximadamente 30 en peso % a aproximadamente 60 en peso % de al menos un azúcar; de aproximadamente 5 en peso % a aproximadamente 10 en peso % de al menos un aglutinante; de aproximadamente 3 en peso % a aproximadamente 10 en peso % de al menos una hidroxialquil celulosa; de aproximadamente 15 en peso % a aproximadamente 50 en peso % de al menos un polímero soluble en agua; opcionalmente, un agente terapéutico en una cantidad de hasta aproximadamente 3 en peso %; opcionalmente, un segundo polímero que es soluble en agua o que se dispersa en agua, en una cantidad de hasta aproximadamente 20 en peso %; y opcionalmente, al menos un plastificante en una cantidad de hasta aproximadamente 8 en peso %. En algunas modalidades, el segundo polímero está presente en una cantidad de aproximadamente 3 en peso % a aproximadamente 20 en peso %. En algunas

modalidades, el componente sólido de la composición del revestimiento de azúcar comprende: de aproximadamente 30 en peso % a aproximadamente 60 en peso % de sacarosa; de aproximadamente 5 en peso % a aproximadamente 10 en peso % de celulosa microcristalina; de aproximadamente 3 en peso % a aproximadamente 10 en peso % de hidroxipropil celulosa; de aproximadamente 15 en peso % a aproximadamente 50 en peso % de hidroxipropil metilcelulosa; opcionalmente, hasta aproximadamente 3 en peso % de acetato de medroxiprogesterona; opcionalmente, hasta aproximadamente 20 en peso % de un polimetacrilato; y

10 opcionalmente hasta aproximadamente 8 en peso % de polietilen glicol. En modalidades adicionales, el componente sólido de la composición del revestimiento de azúcar comprende: de aproximadamente 35 en peso % a aproximadamente 55 en peso % de sacarosa; de aproximadamente 5.5 en peso % a aproximadamente 9 en peso % de celulosa microcristalina; de

15 aproximadamente 4 en peso % a aproximadamente 7 en peso % de hidroxipropil celulosa; de aproximadamente 25 en peso % a aproximadamente 40 en peso % de hidroxipropil metilcelulosa; opcionalmente, hasta aproximadamente 3 en peso % de acetato de medroxiprogesterona; opcionalmente, hasta aproximadamente 20 en peso % de un polimetacrilato; y

20 de aproximadamente 2 en peso % a aproximadamente 4 en peso % de polietilen glicol. Incluso en modalidades adicionales, el componente sólido de la composición para revestimiento de azúcar comprende: de aproximadamente 35 en peso % a aproximadamente 45 en peso % de sacarosa; de aproximadamente 5.5 en peso % a aproximadamente 7.5 en

25 peso % de celulosa microcristalina; de aproximadamente 4 en peso % a aproximadamente 5.5 en peso % de hidroxipropil celulosa; de aproximadamente 20 en peso % a aproximadamente 30 en peso % de hidroxipropil metilcelulosa; opcionalmente, hasta aproximadamente 3 en peso % de acetato de medroxiprogesterona; opcionalmente, hasta

aproximadamente 20 en peso % de un polimetacrilato; y de aproximadamente 2.5 en peso % a aproximadamente 3.5 en peso % de PEG 400. En algunas modalidades, el material núcleo es como se describió previamente.

En ciertas modalidades, la composición para revestimiento de azúcar se dispone directamente sobre el núcleo de la tableta sin la necesidad del empleo de capas de sellado, como se utiliza típicamente en los métodos tradicionales para revestimiento de azúcar. No obstante, si se desea, se puede aplicar una capa de sellado, tal como shellac y otros agentes conocidos en la técnica, al núcleo de la tableta antes de la aplicación de la composición para revestimiento de azúcar. En algunas modalidades, la composición para revestimiento de azúcar contiene un agente terapéutico, tal como acetato de medroxiprogesterona, como se describió previamente, y se dispone directamente sobre el núcleo de la tableta sin un agente no terapéutico que contiene un revestimiento de azúcar que va a ser aplicado inicialmente, o el uso de una capa para sellado.

En algunas modalidades, la composición para revestimiento de azúcar se aplica en una relación de revestimiento de azúcar hacia el núcleo de la tableta de 3:1 a aproximadamente 1:3, o en una relación de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2, o en una relación de aproximadamente 1.25:1 a aproximadamente 1:1.25; y por lo tanto, provee una tableta revestida. En algunas modalidades, la composición para revestimiento de azúcar se asperja a una velocidad de flujo de aire de aproximadamente 500 pies cúbicos por minuto ($236 \text{ m}^3/\text{segundo}$) a aproximadamente 9000 pies cúbicos por minuto ($4,248 \text{ m}^3/\text{segundo}$); y adicionalmente, a una velocidad de flujo de aire de aproximadamente 1000 pies cúbicos por minuto ($472 \text{ m}^3/\text{segundo}$) a aproximadamente 5000 pies cúbicos por minuto ($2,360 \text{ m}^3/\text{segundo}$). En algunas modalidades, la temperatura del núcleo de la tableta es de aproximadamente 35°C a aproximadamente 50°C , mientras que la temperatura del aire de entrada es de

aproximadamente 50°C a aproximadamente 80°C. Aunque los procedimientos de la presente invención pueden incluir adicionalmente los pasos de aspersión de un revestimiento de color y/o revestimiento para pulido sobre el revestimiento del azúcar, dichos pasos son opcionales, y todos los pasos para
5 revestimiento se pueden llevar a cabo en un recipiente particular para revestimiento. También, el paso de impresión de un logo, marca registrada, palabra, símbolo o los similares se pueden incluir opcionalmente en los procedimientos de la presente invención. La impresión se puede llevar a cabo mediante cualesquiera de los métodos bien conocidos por aquellos expertos
10 en la técnica.

Por lo tanto, el procedimiento de la presente invención puede comprender los pasos de proveer núcleos de tableta, colocar los núcleos de tableta dentro de un recipiente para revestimiento, tal como un recipiente perforado para revestimiento comúnmente utilizado en las aplicaciones para
15 revestimiento de película tal como un recipiente perforado con aberturas laterales, luego asperjar secuencialmente los núcleos de tableta con la composición para revestimiento de azúcar, el revestimiento de color, y el revestimiento para pulido (si se desea). Las técnicas de aspersión para el revestimiento de las tabletas se conocen bien por aquellos expertos en la
20 técnica, y se describen, por ejemplo, en Stuart C. Porter, "Coating of Pharmaceutical Dosage Forms", Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20a Edición, capítulo 46, Alfonso R. Gennaro, ed., Philadelphia College of Pharmacy and Science, Philadelphia, PA (2000), incorporado en la presente invención como referencia en su totalidad.

25 Los procedimientos de la presente invención son mucho más simples, menos intensivos, y más confiables para el operador experto en comparación con las técnicas tradicionales de revestimiento de azúcar conocidas en la técnica anterior. Adicionalmente, debido a la combinación única de ingredientes utilizados en la composición para revestimiento de

azúcar y el volumen del revestimiento de azúcar que se aplica, las tabletas revestidas producidas por los procedimientos de la presente invención son remarcablemente duras, durables, y resistentes a la fragmentación, incluso cuando se utilizan núcleos de tabletas altamente higroscópicas. En algunas

5 modalidades, una pluralidad de núcleos de tabletas revestidas con las composiciones para revestimiento de azúcar de la presente invención contienen una fragmentación menor del 6 por ciento del núcleo de tabletas revestidas. En dichas modalidades adicionales, el porcentaje de fragmentación es de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento; e

10 incluso en modalidades adicionales, menos de 1 por ciento. Adicionalmente, el revestimiento provee una barrera excelente para prevenir la liberación de olores a partir del núcleo de la tableta, y para prevenir que los elementos atmosféricos alcancen y degraden el agente(s) terapéutico(s) del núcleo de la tableta. Por lo tanto, las composiciones para revestimiento y procedimientos

15 descritos en la presente invención son particularmente adecuados para la preparación de formas de dosis en sólido que utilizan agentes terapéuticos u otros materiales que tienen olores fuertes, tal como, compuestos que contienen azufre, en el material núcleo.

Además, como se discutió previamente, la misma composición

20 para revestimiento de azúcar puede incluir uno o más agentes terapéuticos, además del agente(s) terapéutico(s) que está presente dentro del núcleo de la tableta. Por lo tanto, los agentes terapéuticos se pueden separar mediante su compartimentalización ya sea dentro del núcleo o del revestimiento, para minimizar así las interacciones químicas no deseables entre los agentes.

25 Adicionalmente, puesto que el revestimiento y el núcleo de tableta se pueden diseñar para liberar sus ingredientes a diferentes velocidades, la presente invención de puede utilizar para proveer, en una forma de dosis particular, tanto una formulación para liberación rápida como una formulación para liberación sostenida del agente(s) terapéutico(s). Se ha encontrado de manera

inesperada que el uso, en un revestimiento de azúcar que contiene un agente terapéutico, un agente para liberación control, el cual se ha utilizado tradicionalmente para controlar la difusión del fármaco a partir de un núcleo terapéutico, permite el control efectivo del agente terapéutico en el

5 revestimiento de azúcar mismo. Por ejemplo, en algunas modalidades, el segundo polímero de las composiciones para revestimiento de azúcar de la invención funciona como el agente control para liberación anteriormente mencionado. En algunas modalidades, el segundo polímero, el cual es soluble en agua o que se dispersa en agua, incluye uno o más de un acetato de

10 polivinilo, una etilcelulosa, un polimetacrilato o un alcohol polivinílico, que funcionará para retrasar la liberación del agente terapéutico activo a partir del revestimiento. En algunas modalidades preferidas, el segundo polímero, el cual es soluble en agua o que se dispersa en agua, es un polimetacrilato, tal como Eudragit® NE30D. Las características de las composiciones para

15 revestimiento de la presente invención, como se describieron anteriormente, son particularmente útiles cuando se administran ciertos agentes terapéuticos tales como hormonas, en donde, por ejemplo, la liberación rápida de una hormona, localizada en el revestimiento, se puede seguir por una liberación lenta, sostenida de una segunda hormona a partir del núcleo de la tableta. Por

20 supuesto, esta propiedad de las formas de dosis en sólido también se puede utilizar para proveer tanto una liberación rápida como una liberación sostenida de un agente terapéutico particular, en donde tanto el núcleo de la tableta como el revestimiento contienen el mismo agente terapéutico.

25

EJEMPLOS

La invención se demuestra adicionalmente en los siguientes ejemplos. Los ejemplos son para propósitos de ilustración y no se pretende que limiten el alcance de la presente invención.

EJEMPLO 1

Preparación de tabletas revestidas con 1.25 mg de estrógeno conjugado

5

Núcleo de la tableta	Amt/tableta (mg)
Deshidratación de CE con lactosa a 42.9 mg/g	29.14
Monohidrato de lactosa, NF (secado por aspersión)	120.3
Celulosa Microcristalina, NF	36.0
Hipromelosa, USP, 2208, K100M (100,000 cps)	54.0
Estearato de Magnesio, NF	0.600
Totales	240.0

10

Suspensión de llenado del revestimiento de azúcar (A)	
Hidroxipropil Celulosa, NF	13.80
Hipromelosa, USP, 2910, E5 (5 cps)	59.8
Hipromelosa, USP, 2910, E15 (15 cps)	15.00
Celulosa Microcristalina, NF	18.40
Polietilen Glicol 400, NF	8.05
Sacarosa, NF	115.0
Totales	230

15

Suspensión de color (B)	
Opadry® II, Amarillo, 40L12916	15.00

20

Solución para pulido (C)	
Opaglos® 2, Claro, 98219173	10.00
Peso total de la tableta terminada	495

Núcleo de la tableta

1. Añadir el monohidrato de lactosa, NF, deshidratación de C. E. con lactosa, celulosa microcristalina, NF, y la Hipromelosa, USP, 2208 (K100M Premium, CR) a un mezclador de alto esfuerzo cortante. Mezclar todos los ingredientes con paletas solamente.

2. Granular la mezcla con agua, U. S.P., purificada, mezclando con paletas y cuchillas.

3. Darle un tamaño a la granulación utilizando un molino de corte.
4. Secar la granulación en un secador de cama fluida.
5. Darle un tamaño a la granulación seca utilizando un molino de corte.
6. Transferir la granulación a una mezcladora V. Mezclar.
7. Añadir el estearato de magnesio, NF a la mezcladora V en el paso # 6. Mezclar.
8. Comprimir la granulación hacia el peso blanco de la tableta, dureza y grosor utilizando una herramienta oval de tamaño apropiado en una prensa rotatoria para tabletas.

Se han desarrollado las formulaciones adecuadas y procedimientos para elaboración y se prepararon tabletas que contienen CE con fuerzas de 0.3 mg, 0.45 mg, 0.625 mg y 0.9 mg.

15

Suspensión de relleno de revestimiento de azúcar (A)

1. Colocar el agua purificada en un contenedor adecuado de acero inoxidable.
2. Con mezclado, añadir la hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, 2910, E5, hidroxipropil metilcelulosa, 2910, E15, y el polietilen glicol 400 al paso #1.
3. Con mezclado, añadir la sacarosa al paso #2 y mezclar hasta que todos los ingredientes están disueltos.
4. Con mezclado, añadir la celulosa microcristalina al paso #3.
- 25 5. Permitir el paso #4 para de-aerear, llevando hasta un peso teórico con agua purificada con mezcla, y enfriar a temperatura ambiente antes de su uso, si es necesario.
6. Continuando la mezcla en el paso #5 hasta que se termina la aplicación de relleno.

Suspensión de color (B)

- 5 1. Añadir el agua purificada a un contenedor adecuado de acero inoxidable.
2. Con mezclando, añadir el Opadry® II Amarillo (Colorcon, West Point, PA) al paso #1. Continuar la agitación hasta que la suspensión está completa.
- 10 3. Llevar el paso #2 hasta el peso teórico con agua purificada, con mezclando, si es necesario.
4. Continuando la mezcla en el paso #3 hasta que se complete la aplicación de color.

Solución para pulido (C)

- 15 1. Añadir el agua purificada a un contenedor adecuado de acero inoxidable.
2. Con mezclado, añadir el Opaglos® 2 Claro (Colorcon, West Point, PA) al paso #1. Continuar el mezclado hasta que la solución está completa.
- 20 Antes de la aplicación, permitir que la solución se de-aeree y llevar el paso #2 al peso teórico con agua purificada con mezcla, si es necesario. El mezclado no es necesario durante la aplicación.

25

Revestimiento de la tableta

1. Cargar los núcleos de tableta comprimidos en un recipiente(s) perforado(s) para revestimiento.

2. Aplicar suficiente suspensión de relleno para revestimiento de azúcar (A) a los núcleos de tableta del paso #1 para alcanzar la ganancia de peso del revestimiento deseado por arriba del peso promedio del núcleo de la tableta.

5 3. Aplicar suficiente suspensión de color (B) a las tabletas rellenas del paso #2 para lograr la ganancia de peso deseado del revestimiento por arriba del peso de la tableta promedio rellena.

 4. Aplicar suficiente solución para pulido (C) a las tabletas coloreadas del paso #3 para lograr la ganancia de peso deseado del
10 revestimiento por arriba del peso promedio de la tableta coloreada.

EJEMPLO 2

 La composición del núcleo de la tableta utilizada en el ejemplo 1
15 contiene polímeros tipo hidrogel (Hipromelosa), los cuales son útiles para modificar/controlar la liberación del ingrediente activo. No obstante, este tipo de núcleo de la tableta es flexible, y propenso a hincharse. Un revestimiento convencional de azúcar tiende a ser quebradizo y es propenso a fragmentarse, agrietarse y dividirse debido a las condiciones de
20 procesamiento y/o si se expone a tensión mecánica inapropiada (Pharmaceutical Coating Technology, Cole E, Hogan J., Aulton M., 1995, página 62, sección 3.5). Este ejemplo muestra la capacidad de la composición para revestimiento de la presente invención para resistir el agrietamiento.

 Como controles, las tabletas que contienen polímeros tipo
25 hidrogel y 1.25 mg/tableta de estrógenos solubles en agua, similares a los núcleos de tableta descritos en el ejemplo 1, se revistieron con un revestimiento convencional de azúcar. Cuando se exageró el maltrato físico se aplicó a las tabletas revestidas, la gran mayoría de las tabletas desarrollaron fragmentación en el revestimiento. Cuando las mismas tabletas se revistieron

con una composición para revestimiento del azúcar de la presente invención, similar a la suspensión para revestimiento de azúcar utilizada en el ejemplo 1, y logrando la misma ganancia de peso del revestimiento, no se observaron fracturas en el revestimiento. Estos datos se presentan en el cuadro 1.

5 También se incluyen los datos referentes a los núcleos de tableta tradicionales (que no se hinchan) revestidos con un revestimiento convencional de azúcar. Estos datos también muestran que algunos agrietamientos en el revestimiento se pueden observar incluso en estos núcleos de tableta más estables con un revestimiento convencional de azúcar.

10

15

CUADRO 1

NUEVA FORMULACION PARA TABLETA			
Agrietamiento de la tableta revestida con maltrato físico exagerado			
Formulación	Número de lotes evaluados	# total de tabletas evaluadas	% de agrietamientos promedio
Núcleo de Hidrogel y composición del revestimiento de azúcar de la presente invención	7	7x100=700	0
Núcleo tradicional y revestimiento convencional de azúcar	5	5x 100=500	14
Núcleo de Hidrogel y revestimiento convencional de azúcar	7	7x100=700	95

20

25

EJEMPLO 3

Preparación de tabletas revestidas con 0.45 mg de CE/1.5 mg de MPA

c n revestimiento de azúcar Intermedio

En este ejemplo, se prepararon núcleos de tableta con 0.45 mg de CE y se revistieron con una suspensión para revestimiento de azúcar, de conformidad con la formulación y el procedimiento de elaboración del ejemplo 1, excepto que el peso del núcleo de la tableta fue de 120 mg y el revestimiento de azúcar de relleno total de sólidos aplicado fue de 90 mg. una suspensión activa de relleno que contiene acetato de medroxiprogesterona (MPA) se aplicó entonces seguido por los revestimiento de color y de pulido, como se describe a continuación. Alternativamente, la suspensión activa para relleno se podría asperjar directamente sobre los núcleos de tableta sin un paso de revestimiento adicional (por ejemplo, un primer revestimiento de azúcar de la presente invención tal como el ejemplo 4, a continuación).

0.45 mg/tableta de CE/1.50 mg/tableta de preparación de MPA

Ingrediente	Potencia/Unidad de dosis	
	potencia	unidad
Núcleo revestido de azúcar	210	mg
Revestimiento activo en suspensión de relleno con MPA		
Acetato de medroxiprogesterona, USP	1.5	mg
Sacarosa, NF	50.5	mg
Celulosa Microcristalina, NF	8.31	mg
Hidroxipropil Celulosa, NF	6.23	mg
Hipromelosa, 2910, USP, E6 (6 cps)	27.1	mg
Hipromelosa, 2910, USP, E15 (15 cps)	6.75	mg
Polietilen Glicol 400, NF	3.63	mg
Agua Purificada, USP *	474	mg
Suspensión de color (E)		
Hipromelosa, 2910, USP, E3 (3 cps)	7.79	mg
Polietilen Glicol 400, NF	0.780	mg
Dióxido de Titanio, USP	2.86	mg
Oxido Férrico, NF, Amarillo	0.571	mg
Agua Purificada, USP *	69.6	mg
Suspensión para pulido (F)		
Opaglos® 2, Claro, 97W19196	6.0	mg
Agua Purificada, USP *	114	mg
Peso total de la tableta	332	mg

*Removido durante el procesamiento.

El núcleo de la tableta y la suspensión de relleno de azúcar se prepararon sustancialmente como se establece en el ejemplo 1.

Suspensión activa de relleno con MPA (D)

- 5 1. Colocar el agua purificada en un contenedor adecuado de acero inoxidable.
2. Con mezclado, añadir el MPA en polvo hasta que se dispersa de manera uniforme.
3. Con mezclado, añadir el Hipromelosa, 2910, E6, Hipromelosa, 10 2910, E15, hidroxipropil celulosa, polietilen glicol 400 y sacarosa; mezclar hasta que todos los ingredientes están disueltos.
4. Permitir la suspensión para de-aerear.
5. Con mezclado, añadir el celulosa microcristalina.
6. Llevar la suspensión al peso teórico con agua purificada con 15 mezcla, y continuar la mezcla hasta que la aplicación del relleno de MPA se ha completado.

Suspensión de color (E)

- 20 1. Colocar una porción de agua purificada en un contenedor adecuado de acero inoxidable.
2. Con mezclado, añadir el óxido férrico y dióxido de titanio; mezclar hasta uniformidad.
3. Añadir el balance del agua purificada a un contenedor adecuado de acero inoxidable.
- 25 4. Con mezclado, añadir la Hipromelosa, E3 y PEG 400 y agitar hasta que se disuelva.
5. Añadir la mezcla de color del paso #2 y continuar la agitación hasta que la suspensión está completa.

6. Permitir la suspensión para de-aerear y llevar hasta un peso teórico con agua purificada. Continuar la mezcla hasta que se complete la aplicación de color.

5 Solución para pulido (F)

1. Añadir el agua purificada a un contenedor adecuado de acero inoxidable.

2. Con mezclado, añadir el Opaglos® 2 Claro. Continuar el mezclado hasta que la solución está completa. Permitir que la solución se de-
10 aeree y llevar hasta un peso teórico con agua purificada con mezcla, si es necesario.

Revestimiento para la tableta

1. Cargar los núcleos de tableta comprimidos dentro de un
15 recipiente(s) perforado para revestimiento.

2. Aplicar suficiente suspensión de relleno para revestimiento de azúcar (A) a los núcleos de tableta del paso #1 para lograr un peso promedio de los sólidos de relleno de 90 mg ($\pm$ 5 mg) por arriba del peso promedio del núcleo de tableta.

20 3. Aplicar suficiente suspensión activa de relleno (D) a los núcleos de tableta del paso #2 para lograr un peso promedio de sólidos de relleno de 104 mg ($\pm$ 5 mg) por arriba del peso promedio del núcleo de la tableta con relleno inerte.

25 4. Aplicar suficiente suspensión de color (E) a las tabletas rellenas del paso #3 para lograr un peso promedio de los sólidos para color de 12 mg ($\pm$ 2 mg) por arriba del peso promedio de la tableta rellena con MPA.

5. Aplicar suficiente solución para pulido (F) a las tabletas coloreadas del paso #4 para lograr un peso promedio total de sólidos para pulido de 6 mg ($\pm$ 1 mg) por arriba del peso promedio de la tableta coloreada.

La utilidad de la tableta con 0.45 mg/1.5mg CE/MPA se apoya adicionalmente basándose en los datos reales in vivo a partir de un estudio piloto de biodisponibilidad en perros. La figura 1 muestra los niveles de MPA en plasma en 6 perros beagle seguido por la administración oral de la formulación de la tableta sujeto. Estos datos confirman que este tipo de formulación es capaz de proveer niveles reproducibles en sangre y es un sistema de administración viable para esta clase de fármaco.

EJEMPLO 4

10 **Preparación de tabletas revestidas con 0.45 mg de CE/1.5 mg de MPA –**
 directamente aplicadas al revestimiento que contiene IMPA

En este ejemplo, se prepararon núcleos de tableta con 0.45 mg de CE y se revistieron con una suspensión activa de revestimiento de relleno, de conformidad con el procedimiento de elaboración del ejemplo 3, excepto que la suspensión activa de revestimiento de relleno se asperjó directamente sobre el núcleo de la tableta. Es decir, la tableta revestida contenía un revestimiento de azúcar, la cual contenía el MPA, y el revestimiento intermedio activo libre de azúcar o la capa para sellado se aplicaron inicialmente en el núcleo de la tableta.

0.45 mg/tableta de CE/1.50 mg/tableta de preparación de MPA

		Potencia/Unidad de dosis	
	Ingrediente	potencia	unidad
5	Núcleo de la tableta	120	mg
	Deshidratación de CE con lactosa a 42.9 mg/g	10.5	mg
	Monohidrato de lactosa, NF (secado por aspersión)	58.2	mg
	Celulosa Microcristalina, NF, EP	18.0	mg
	Hipromelosa, USP, 2208, K100M (100,000 cps)	33.0	mg
	Estearato de Magnesio, NF, EP	0.300	mg
10	Revestimiento activo en suspensión de relleno con MPA (G)		
	Acetato de medroxiprogesterona, USP	1.5	mg
	Sacarosa, NF	36.5	mg
	Celulosa Microcristalina, NF, EP	6.09	mg
	Hidroxipropil Celulosa, Klucel® EF Pharma, NF	4.57	mg
	Hipromelosa, 2910, USP, E6	19.8	mg
	Hipromelosa, 2910, USP, E15	4.95	mg
	Polietilen Glicol 400, NF	2.66	mg
	Dispersión de Poliacrilato al 30% (Eudragit® NE30D), EP	46.5*	mg
	Agua Purificada, USP *	300	mg
15	Suspensión de color (H)		
	Hipromelosa, 2910, USP, E6	3.40	mg
	Polietilen Glicol 400, NF	0.340	mg
	Dióxido de Titanio, USP	1.07	mg
	Oxido Férrico, NF, Amarillo	0.187	mg
	Agua Purificada, USP *	30.7	mg
20	Suspensión para pulido (I)		
	Opaglos® 2, Claro, 97Z19173	2.0	mg
	Agua Purificada, USP *	38	mg
	Peso total de la tableta	217	mg

** Removido durante el procesamiento.

25 El núcleo de la tableta se preparó sustancialmente como se establece en el ejemplo 1.

Suspensión activa del relleno de MPA (G)

1. Colocar el agua purificada en un contenedor adecuado de acero inoxidable.

2. Con mezclado, añadir el MPA en polvo hasta que se dispersa de manera uniforme.

5 3. Con mezclado, añadir las Hipromelosas, hidroxipropil celulosa, polietilen glicol 400 y sacarosa; mezclar hasta que todos los ingredientes se encuentran dispersos de manera uniforme.

4. Con mezclado, añadir la celulosa microcristalina hasta que se disperse de manera uniforme. Enfriar la suspensión a temperatura ambiente.

10 5. Con mezclado añadir la dispersión de poliacrilato al 30% (Eudragit® NE 30 D) EP a través de una malla de acero inoxidable. Mezclar hasta que se disperse de manera uniforme.

6. Llevar la suspensión del paso #5 al peso teórico con agua purificada con mezcla, si es necesario.

15 7. Continuar la mezcla hasta que la aplicación del relleno de MPA se ha completado.

Suspensión de color (H)

1. Añadir el agua purificada a un contenedor adecuado de acero inoxidable.

20 2. Con mezclado, añadir el óxido férrico y dióxido de titanio; mezclar hasta uniformidad.

3. Añadir la Hipromelosa, 2910, USP, E6 y PEG 400; continuar la mezcla hasta que la suspensión se ha completado.

25 4. Permitir que la suspensión del paso #3 se de-aeree; y llevar la suspensión al peso teórico con agua purificada con mezcla, si es necesario.

5. Continuar la mezcla hasta que se complete la aplicación de color.

Solución para pulido (I)

1. Añadir el agua purificada a un contenedor adecuado de acero inoxidable.

2. Con mezclado, añadir el Opaglos® 2 Claro. Continuar el mezclado hasta que la solución está completa.

5 3. Antes de la aplicación, permitir que la solución se de-aeree y llevar hasta un peso teórico con agua purificada con mezcla, si es necesario.

Revestimiento de la tableta

10 1. Cargar los núcleos de tableta dentro de un recipiente(s) perforado para revestimiento.

2. Aplicar suficiente suspensión activa del relleno (G) a los núcleos de tableta del paso #1 para lograr un peso promedio de los sólidos del relleno de 90 mg ($\pm$ 2 mg) por arriba del peso promedio del núcleo de la tableta.

15 3. Curar las tabletas en una cama para tableta a temperatura de 45-50°C por aproximadamente 1 hora.

20 4. Aplicar suficiente suspensión de color (H) a las tabletas rellenas con MPA del paso #3 para lograr un peso promedio de los sólidos para color de 5 mg ($\pm$ 1 mg) por arriba del peso promedio de la tableta rellena con MPA.

5. Aplicar suficiente solución para pulido (I) a las tabletas coloreadas del paso #4 para lograr un peso promedio total de los sólidos para pulido de 2 mg ($\pm$ 1 mg) por arriba del peso promedio de la tableta coloreada.

25 Las formulaciones similares que tienen un revestimiento activo del relleno de azúcar que contiene MPA en una cantidad de aproximadamente 0.5 a 10 mg se pueden preparar como se describe en cualesquiera de los ejemplos precedentes.

EJEMPLO 5

El siguiente ejemplo profético describe la producción de tabletas
5 revestidas de la presente invención que contienen una mezcla de las
sustancias estrogénicas sintéticas conjugadas de sulfato de estrona sódica,
sulfato de equilina sódica, sulfato de 17α -dihidroequilina sódica, sulfato de
 17β -dihidroequilina sódica, sulfato de 17α -estradiol sódico, sulfato de 17β -
estradiol sódico, sulfato de equilenina sódica, sulfato de 17α -dihidroequilenina
10 sódica, sulfato de 17β -dihidroequilenina sódica. Utilizando los procedimientos
ampliamente conocidos por aquellos expertos en la técnica, las sustancias
estrogénicas conjugadas se mezclan con excipientes comúnmente utilizados y
se comprimen para formar núcleos de tableta de diversas fuerzas que
contienen, por ejemplo, 0.3 mg, 0.45 mg, 0.625 mg, 0.9 mg, y 1.25 mg de CE.
15 Los núcleos de tableta entonces pueden ser revestidos como se describió en
cualesquiera de los ejemplos precedentes.

EJEMPLO 6**Estudios de disolución de 0.45 mg/tableta de CE/1.50 mg/tableta de
20 preparaciones de MPA**

Puesto que el revestimiento activo de azúcar de relleno y los
núcleos de tableta se pueden diseñar para liberar sus ingredientes a
diferentes velocidades, la presente invención se puede utilizar para proveer,
25 en una forma de dosis particular, tanto una formulación de liberación rápida
como una formulación de liberación sostenida del agente(s) terapéutico(s). El
tiempo de liberación a partir del revestimiento se puede afectar por, por
ejemplo, los sólidos totales de compuestos activos aplicados al núcleo, el
grosor de revestimiento de azúcar activo del relleno aplicado, y la presencia

nh 2/4
98

de un agente para el control de la liberación. Este ejemplo mide los perfiles de disolución de MPA de tres formulaciones de 0.45 mg/tableta de CE/1.50 mg/tableta de MPA. Las preparaciones se prepararon como se describió en los ejemplos precedentes. Las tres preparaciones tuvieron el revestimiento de azúcar de relleno de MPA aplicado directamente sobre los núcleos de la 5 tableta de CE. El revestimiento de azúcar de relleno de MPA de una formulación contiene adicionalmente un segundo polímero, como se describió anteriormente, viz. polimetacrilato (15% de Eudragit® NE30D), y los sólidos totales del revestimiento de azúcar con MP aplicado fue de 90 mg tal como en 10 el ejemplo 4. El revestimiento de azúcar con MP de las otras dos formulaciones fueron similares en la composición con respecto a la suspensión activa del relleno de azúcar (D) y (S) de los ejemplos 3 y 11, respectivamente, por ejemplo, con un polímero soluble en agua, con los sólidos totales del revestimiento de azúcar con MP aplicado siendo de 90 mg 15 y 200 mg, respectivamente. Las tres formulaciones se pulieron.

Porcentaje de MPA disuelto*

	Tiempo (minutos)	1.5 mg de MPA + 15% de NE30D a 90mg	1.5 mg de MPA a 200 mg	1.5 mg de MPA a 90 mg
20	15	2	10	12
	30	4	27	42
	45	7	44	67
	60	10	60	83

*La disolución se llevó a cabo a 50 rpm, en 0.54% de SLS, acetato de sodio 0.02 M, pH 4.5 en recipientes estándares con plomadas; n=6.

25 Los datos confirman que un revestimiento que contiene un segundo polímero, el cual tradicionalmente ha sido utilizado para retrasar la liberación de los agentes terapéuticos a partir de un núcleo de tableta, puede retrasar efectivamente la liberación de un agente terapéutico a partir del revestimiento aplicado a un núcleo de tableta. Los datos también confirman

que una mayor cantidad de revestimiento activo del relleno de azúcar aplicado al núcleo de la tableta puede disminuir efectivamente la liberación del agente terapéutico en comparación con una menor cantidad del revestimiento activo del relleno de azúcar de manera similar a la aplicada al núcleo de la tableta.

5 Los ejemplos 7-10 muestran las composiciones de tableta revestidas de la invención que contienen 0.3 mg, 0.45 mg, 0.625 mg, 0.9 mg de estrógenos conjugados, respectivamente. El núcleo de la tableta y la suspensión de relleno del revestimiento de azúcar se prepararon sustancialmente como se establece en cualesquiera de los ejemplos

10 precedentes.

EJEMPLO 7

Composición de tableta revestida con estrógeno conjugado 0.3

15

Núcleo de la tableta	Amt/tableta (mg)
Deshidratación de CE con lactosa a 4.29% de CE	6.993
Monohidrato de lactosa (secado por aspersión)	61.7
Celulosa Microcristalina	18.0
Hipromelosa, 2208, K100M (100,000 cps)	33.0
Estearato de Magnesio	0.300
Totales	120 mg

20

Suspensión de relleno del revestimiento de azúcar (J)	
Sacarosa	45.0
Celulosa Microcristalina	7.20
Hidroxipropil Celulosa	5.40
Hipromelosa, 2910, E6 (6 cps)	23.4
Hipromelosa, 2910, E15 (15 cps)	5.85
Polietilen Glicol 400	3.15
Totales	90

25

Suspensión de color (K)	
Opadry®, Verde	5.00

Solución para pulido (L)	
Opaglos® 2, Claro	3.00
Peso total de la tableta terminada	218

EJEMPL 8

Composición de tabletas revestidas con 0.45 mg de estrógenos
conjugados

5

Núcleo de la tableta	Amt/tableta (mg)
Deshidratación de CE con lactosa a 4.29% de CE	10.4895
Monohidrato de lactosa (secado por aspersion)	58.2
Celulosa Microcristalina	18.0
Hipromelosa, 2208, K100M (100,000 cps)	33.0
Estearato de Magnesio	0.300
Totales	120 mg

10

Suspensión de relleno del revestimiento de azúcar (M)	
Sacarosa	45.0
Celulosa Microcristalina	7.20
Hidroxipropil Celulosa	5.40
Hipromelosa, 2910, E6 (6 cps)	23.4
Hipromelosa, 2910, E15 (15 cps)	5.85
Polietilen Glicol 400	3.15
Totales	90

15

Suspensión de color (N)	
Opadry®, Azul	5.00

Solución para pulido (O)	
Opaglos® 2, Claro	3.00
Peso total de la tableta terminada	218

EJEMPLO 9

20

Composición de tabletas revestidas con 0.625 mg de estrógenos
conjugado

25

Núcleo de la tableta	Amt/tableta (mg)
Deshidratación de CE con lactosa a 4.29% de CE	14.5688
Monohidrato de lactosa (secado por aspersion)	54.1
Celulosa Microcristalina	18.0
Hipromelosa, 2208, K100M (100,000 cps)	33.0
Estearato de Magnesio	0.300
Totales	120 mg

Suspensión de relleno del revestimiento de azúcar (P)	
Sacarosa	45.0
Celulosa Microcristalina	7.20
Hidroxipropil Celulosa	5.40
Hipromelosa, 2910, E6 (6 cps)	23.4
Hipromelosa, 2910, E15 (15 cps)	5.85
Polietilen Glicol 400	3.15
Totales	90

Suspensión de color (Q)	
Opadry®, Marrón	5.00

Solución para pulido (R)	
Opaglos® 2, Claro	3.00
Peso total de la tableta terminada	218

5

EJEMPLO 10

Composición de tabletas revestidas con 0.9 mg de estrógeno conjugado

10	Núcleo de la tableta	Amt/tableta (mg)
	Deshidratación de CE con lactosa a 4.29% de CE	20.979
	Monohidrato de lactosa (secado por aspersión)	78.0
	Celulosa Microcristalina	26.0
	Hipromelosa, 2208, K100M (100,000 cps)	47.6
	Estearato de Magnesio	0.433
	Totales	173 mg

15	Suspensión de relleno del revestimiento de azúcar (S)	
	Sacarosa	65.0
	Celulosa Microcristalina	10.4
	Hidroxipropil Celulosa	7.80
	Hipromelosa, 2910, E6 (6 cps)	33.8
	Hipromelosa, 2910, E15 (15 cps)	8.45
	Polietilen Glicol 400	4.55
	Totales	130

20	Suspensión de color (T)	
	Opadry®, Blanco	5.00

Solución para pulido (U)	
Opaglos® 2, Claro	3.00
Peso total de la tableta terminada	313

25 El ejemplo 11 muestras la composición de una tableta revestida de la invención que contiene 0.45 mg de estrógenos conjugados, y 1.50 mg de MPA.

EJEMPL 11

Composición de tabletas revestidas con 0.45 mg de CE/1.5 mg de MPA –

II directamente aplicada al revestimiento que contiene MPA

5

Núcleo de la tableta	Amt/tableta (mg)
Deshidratación de CE con lactosa a 4.29% de CE	10.49
Monohidrato de lactosa, NF/EP (polvo)	58.21
Celulosa Microcristalina, NF/EP	18.0
Hipromelosa, USP, 2208 (100,000 cps) (K100M Prem. CR)	33.0
Estearato de Magnesio, NF/EP, Hyqual Vegetable Code	0.300
Totales	120 mg

10

Revestimiento de la suspensión de relleno activo con MPA (S)	
Acetato de medroxiprogesterona, USP/EP	1.500
Sacarosa, NF	98.50
Celulosa Microcristalina, NF/EP	16.00
Hidroxipropil Celulosa, Klucel EF Pharma, NF	12.00
Hipromelosa, 2910, USP/EP E6	52.00
Hipromelosa, 2910, USP E15	13.00
Polietilen Glicol 400, NF	7.00
Totales	200

15

Suspensión de color (T)	
Spectrablend Amarillo	6.00

Solución para pulido (L)	
Opaglos® 2, Claro	1.50
Peso total de la tableta terminada	328

20

La descripción de cada patente, solicitud de patente y publicación, incluyendo libros, citados o descritos en este documento se incorporan en la presente invención como referencia en su totalidad. Esta solicitud reclama prioridad a la solicitud provisional de los E.U.A. número de serie 60/577,668, presentada el 7 de junio de 2004, la cual se incorpora en la presente invención como referencia en su totalidad.

25

Diversas modificaciones de la invención, además de aquellas descritas en la presente invención, serán evidentes a aquellos expertos en la

técnica a partir de la descripción precedente. También se pretende que dichas modificaciones caigan dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

N VEDAD DE LA INVENCI N**REIVINDICACIONES**

5 1.- Una composición que comprende agua y un componente
sólido que comprende: de aproximadamente 30 en peso % a
aproximadamente 60 en peso % de al menos un azúcar; de aproximadamente
5 en peso % a aproximadamente 10 en peso % de al menos un aglutinante;
de aproximadamente 3 en peso % a aproximadamente 10 en peso % de al
10 menos una hidroxialquil celulosa; de aproximadamente 15 en peso % a
aproximadamente 50 en peso % de al menos un polímero soluble en agua;
opcionalmente, un agente terapéutico en una cantidad de hasta
aproximadamente 3 en peso %; opcionalmente, un segundo polímero que es
soluble en agua o que se dispersa en agua, en una cantidad de hasta
15 aproximadamente 20 en peso %; y opcionalmente, al menos un plastificante
en una cantidad de hasta aproximadamente 8 en peso %.

2.- La composición de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizada además porque se encuentra en la forma de una suspensión
acuosa.

20 3.- La composición de conformidad con la reivindicación 1 o la
reivindicación 2, caracterizada además porque comprende: de
aproximadamente 75 en peso % a aproximadamente 85 en peso % de agua; y
de aproximadamente 15 en peso % a aproximadamente 25 en peso % del
componente sólido.

25 4.- La composición de conformidad con cualesquiera de las
reivindicaciones 1 a 3, caracterizada además porque el aglutinante comprende
celulosa microcristalina.

5.- La composición de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada además porque la hidroxialquil celulosa comprende hidroxietil celulosa o hidroxipropil celulosa.

5 6.- La composición de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada además porque la hidroxialquil celulosa comprende hidroxipropil celulosa.

7.- La composición de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada además porque el polímero soluble en agua comprende hidroxipropil metilcelulosa, acacia, carboximetilcelulosa
10 sódica, dextrinaa, ácido algnico, gelatina, goma guar, metilcelulosa, alginato de sodio, zelna, polivinilpirrolidona, copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo, copolímero de acetato de vinilo-ácido crotonico, o copolímero de acrilato de etilo-metacrilato ácido.

8.- La composición de conformidad con la reivindicación 7,
15 caracterizada además porque el polímero soluble en agua comprende hidroxipropil metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, o metilcelulosa.

9.- La composición de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada además porque el polímero soluble en agua comprende hidroxipropil metilcelulosa.

20 10.- La composición de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada además porque el plastificante comprende propilen glicol, glicerina, trimetilolpropano, polímeros de polietilen glicol, dibutil sebacato, monoglicéridos acetilados, dietilftalato, triacetina, gliceriltriacetato, acetiltriethyl citrato, o trietil citrato.

25 11.- La composición de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada además porque el plastificante comprende polietilen glicol.

12.- La composición de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada además porque el azúcar comprende sacarosa, dextrosa, maltosa, glucosa, fructosa, galactosa, manosa, lactosa,

trehalosa, lactulosa, levulosa, rafinosa, ribosa, xilosa, sorbitol, manitol, xilitol, eritritol, maltitol, lactitol, isomalt, o polialditol.

13.- La composición de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada además porque el azúcar comprende sacarosa.

5 14.- La composición de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada además porque: el azúcar comprende sacarosa; el aglutinante comprende celulosa microcristalina; la hidroxiálquil
10 celulosa comprende hidroxipropil celulosa; el polímero soluble en agua comprende hidroxipropil metilcelulosa; el agente terapéutico, cuando está presente, comprende acetato de medroxiprogesterona; el segundo polímero, cuando está presente, comprende un acetato de polivinilo, una etilcelulosa, un polimetacrilato, o un alcohol polivinílico; y el plastificante, cuando está presente, comprende polietilén glicol.

15 15.- La composición de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada además porque el componente sólido comprende: de aproximadamente 35 en peso % a aproximadamente 55 en peso % de al menos un azúcar; de aproximadamente 5.5 en peso % a aproximadamente 9 en peso % de al menos un aglutinante; de aproximadamente 4 en peso % a aproximadamente 7 en peso % de al menos
20 una hidroxiálquil celulosa; de aproximadamente 25 en peso % a aproximadamente 40 en peso % de al menos un polímero soluble en agua; opcionalmente, de aproximadamente 0.001 en peso % a aproximadamente 3 en peso % de un agente terapéutico; opcionalmente, de aproximadamente 3 en peso % a aproximadamente 20 en peso % de un segundo polímero que es
25 soluble en agua o que se dispersa en agua; y de aproximadamente 2 en peso % a aproximadamente 4 en peso % de al menos un plastificante.

16.- La composición de conformidad con la reivindicación 15, caracterizada además porque: el azúcar comprende sacarosa; el aglutinante comprende celulosa microcristalina; la hidroxiálquil celulosa comprende

hidroxipropil celulosa; el polímero soluble en agua comprende hidroxipropil metilcelulosa; el agente terapéutico, cuando está presente, comprende acetato de medroxiprogesterona; el segundo polímero, cuando está presente, comprende un acetato de polivinilo, una etilcelulosa, un polimetacrilato, o un alcohol polivinílico; y el plastificante comprende polietilen glicol.

17.- La composición de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada además porque el componente sólido comprende: de aproximadamente 35 en peso % a aproximadamente 45 en peso % de al menos un azúcar; de aproximadamente 5.5 en peso % a aproximadamente 7.5 en peso % de al menos un aglutinante; de aproximadamente 4 en peso % a aproximadamente 5.5 en peso % de al menos una hidroxialquil celulosa; de aproximadamente 20 en peso % a aproximadamente 30 en peso % de al menos un polímero soluble en agua; opcionalmente, de aproximadamente 0.001 en peso % a aproximadamente 3 en peso % de un agente terapéutico; opcionalmente, de aproximadamente 3 en peso % a aproximadamente 20 en peso % de un segundo polímero que es soluble en agua o que se dispersa en agua; y de aproximadamente 2.5 en peso % a aproximadamente 3.5 en peso % de al menos un plastificante.

18.- La composición de conformidad con la reivindicación 17, caracterizada además porque: el azúcar comprende sacarosa; el aglutinante comprende celulosa microcristalina; la hidroxialquil celulosa comprende hidroxipropil celulosa; el polímero soluble en agua comprende hidroxipropil metilcelulosa; el agente terapéutico, cuando está presente, comprende acetato de medroxiprogesterona; el segundo polímero, cuando está presente, comprende un acetato de polivinilo, una etilcelulosa, un polimetacrilato, o un alcohol polivinílico; y el plastificante comprende polietilen glicol.

19.- La composición de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizada además porque la composición comprende un agente terapéutico.

20.- La composición de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada además porque el agente terapéutico es acetato de medroxiprogesterona.

21.- La composición de conformidad con la reivindicación 20,
5 caracterizada además porque el acetato de medroxiprogesterona se encuentra en una cantidad de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 10 mg.

22.- La composición de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizada además porque la composición
10 comprende un segundo polímero, el cual es soluble en agua o que se dispersa en agua.

23.- La composición de conformidad con la reivindicación 22, caracterizada además porque el segundo polímero comprende un acetato de polivinilo, una etilcelulosa, un polimetacrilato, o un alcohol polivinílico.

24.- La composición de conformidad con la reivindicación 22,
15 caracterizada además porque el segundo polímero comprende un polimetacrilato.

25.- La composición de conformidad con la reivindicación 24,
20 caracterizada además porque el polimetacrilato comprende ésteres neutros del ácido metacrílico.

26.- La composición de conformidad con la reivindicación 25, caracterizada además porque los ésteres neutros del ácido metacrílico comprenden cloruro de trimetilamonioetil metacrilato en una relación molar de grupos de amonio cuaternario con respecto a grupos de éster neutro de 1:20.

27.- La composición de conformidad con la reivindicación 25,
25 caracterizada además porque los ésteres neutros del ácido metacrílico comprenden cloruro de trimetilamonioetil metacrilato en una relación molar de grupos de amonio cuaternario con respecto a grupos de éster neutro de 1:40.

28.- La composición de conformidad con la reivindicación 25, caracterizada además porque los ésteres neutros del ácido metacrílico se encuentran sin ninguno de los grupos funcionales.

29.- La composición de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 22 a 28, caracterizada además porque el segundo polímero se encuentra en una cantidad de aproximadamente 3 en peso % a aproximadamente 20 en peso % del componente sólido.

30.- La composición de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 29, caracterizada además porque es adecuada para aplicación mediante aspersión.

31.- Una forma de dosis en sólido que comprende un material núcleo y al menos un revestimiento dispuesto sobre éste, en donde el revestimiento comprende: de aproximadamente 30 en peso % a aproximadamente 60 en peso % de al menos un azúcar; de aproximadamente 5 en peso % a aproximadamente 10 en peso % de al menos un aglutinante; de aproximadamente 3 en peso % a aproximadamente 10 en peso % de al menos una hidroxialquil celulosa; de aproximadamente 15 en peso % a aproximadamente 50 en peso % de al menos un polímero soluble en agua; opcionalmente, un agente terapéutico en una cantidad de hasta aproximadamente 3 en peso %; opcionalmente, un segundo polímero que es soluble en agua o que se dispersa en agua, en una cantidad de hasta aproximadamente 20 en peso %; y opcionalmente, al menos un plastificante en una cantidad de hasta aproximadamente 8 en peso %.

32.- La forma de dosis en sólido de conformidad con la reivindicación 31, caracterizada además porque en el revestimiento: el azúcar comprende sacarosa; el aglutinante comprende celulosa microcristalina; la hidroxialquil celulosa comprende hidroxipropil celulosa; el polímero soluble en agua comprende hidroxipropil metilcelulosa; el agente terapéutico, cuando está presente, comprende acetato de medroxiprogesterona; el segundo

polímero, cuando está presente, comprende un acetato de polivinilo, una etilcelulosa, un polimetacrilato, o un alcohol polivinílico; y el plastificante, cuando está presente, comprende polietilen glicol.

33.- La forma de dosis en sólido de conformidad con la
5 reivindicación 31, caracterizada además porque el revestimiento comprende:
de aproximadamente 35 en peso % a aproximadamente 55 en peso % de al
menos un azúcar; de aproximadamente 5.5 en peso % a aproximadamente 9
en peso % de al menos un aglutinante; de aproximadamente 4 en peso % a
aproximadamente 7 en peso % de al menos una hidroxialquil celulosa; de
10 aproximadamente 25 en peso % a aproximadamente 40 en peso % de al
menos un polímero soluble en agua; opcionalmente, de aproximadamente
0.001 en peso % a aproximadamente 3 en peso % de un agente terapéutico;
opcionalmente, de aproximadamente 3 en peso % a aproximadamente 20 en
peso % de un segundo polímero que es soluble en agua o que se dispersa en
15 agua; y de aproximadamente 2 en peso % a aproximadamente 4 en peso %
de al menos un plastificante

34.- La forma de dosis en sólido de conformidad con la
reivindicación 33, caracterizada además porque en el revestimiento: el azúcar
comprende sacarosa; el aglutinante comprende celulosa microcristalina; la
20 hidroxialquil celulosa comprende hidroxipropil celulosa; el polímero soluble en
agua comprende hidroxipropil metilcelulosa; el agente terapéutico, cuando
está presente, comprende acetato de medroxiprogesterona; el segundo
polímero, cuando está presente, comprende un acetato de polivinilo, una
etilcelulosa, un polimetacrilato, o un alcohol polivinílico; y el plastificante
25 comprende polietilen glicol.

35.- La forma de dosis en sólido de conformidad con la
reivindicación 31, caracterizada además porque el revestimiento comprende:
de aproximadamente 35 en peso % a aproximadamente 45 en peso % de al
menos un azúcar; de aproximadamente 5.5 en peso % a aproximadamente

7.5 en peso % de al menos un aglutinante; de aproximadamente 4 en peso % a aproximadamente 5.5 en peso % de al menos una hidroxialquil celulosa; de aproximadamente 20 en peso % a aproximadamente 30 en peso % de al menos un polímero soluble en agua; opcionalmente, de aproximadamente 0.001 en peso % a aproximadamente 3 en peso % de un agente terapéutico; opcionalmente, de aproximadamente 3 en peso % a aproximadamente 20 en peso % de un segundo polímero que es soluble en agua o que se dispersa en agua; y de aproximadamente 2.5 en peso % a aproximadamente 3.5 en peso % de al menos un plastificante.

10 36.- La forma de dosis en sólido de conformidad con la reivindicación 35, caracterizada además porque en el revestimiento: el azúcar comprende sacarosa; el aglutinante comprende celulosa microcristalina; la hidroxialquil celulosa comprende hidroxipropil celulosa; el polímero soluble en agua comprende hidroxipropil metilcelulosa; el agente terapéutico, cuando
15 está presente, comprende acetato de medroxiprogesterona; el segundo polímero, cuando está presente, comprende un acetato de polivinilo, una etilcelulosa, un polimetacrilato, o un alcohol polivinílico; y el plastificante comprende polietilen glicol.

20 37.- La forma de dosis en sólido de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 31 a 36, caracterizada además porque el agente terapéutico comprende acetato de medroxiprogesterona.

25 38.- La forma de dosis en sólido de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 31 a 37, caracterizada además porque el segundo polímero del revestimiento comprende un acetato de polivinilo, una etilcelulosa, un polimetacrilato, o un alcohol polivinílico.

39.- La forma de dosis en sólido de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 31 a 38, caracterizada además porque el segundo polímero del revestimiento comprende un polimetacrilato.

40.- La forma de dosis en sólido de conformidad con la reivindicación 39, caracterizada además porque el polimetacrilato comprende ésteres neutros del ácido metacrílico.

5 41.- La forma de dosis en sólido de conformidad con la reivindicación 40, caracterizada además porque los ésteres neutros del ácido metacrílico comprenden cloruro de trimetilamonioetil metacrilato en una relación molar de grupos de amonio cuaternario con respecto a grupos de éster neutro de 1:20.

10 42.- La forma de dosis en sólido de conformidad con la reivindicación 40, caracterizada además porque los ésteres neutros del ácido metacrílico comprenden cloruro de trimetilamonioetil metacrilato en una relación molar de grupos de amonio cuaternario con respecto a grupos de éster neutro de 1:40.

15 43.- La forma de dosis en sólido de conformidad con la reivindicación 40, caracterizada además porque los ésteres neutros del ácido metacrílico se encuentran sin ninguno de los grupos funcionales.

20 44.- La forma de dosis en sólido de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 31 a 43, caracterizada además porque el segundo polímero del revestimiento se encuentra en una cantidad de aproximadamente 3 en peso % a aproximadamente 20 en peso %.

45.- La forma de dosis en sólido de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 31 a 44, caracterizada además porque se encuentra en la forma de una tableta revestida.

25 46.- La forma de dosis en sólido de conformidad con la reivindicación 45, caracterizada además porque comprende adicionalmente un revestimiento de color, un revestimiento para pulido, o tanto un revestimiento de color como un revestimiento para pulido.

47. La forma de dosis en sólido de conformidad con la reivindicación 45 o la reivindicación 46, caracterizada además porque el revestimiento se dispone directamente sobre el material núcleo.

5 48.- La forma de dosis en sólido de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 31 a 47, caracterizada además porque: el material núcleo comprende de aproximadamente 30 en peso % a aproximadamente 70 en peso % de la forma de dosis; y el revestimiento comprende de aproximadamente 30 en peso % a aproximadamente 70 en peso % de la forma de dosis.

10 49.- La forma de dosis en sólido de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 31 a 47, caracterizada además porque: el material núcleo comprende de aproximadamente 40 en peso % a aproximadamente 60 en peso % de la forma de dosis; y el revestimiento comprende de aproximadamente 40 en peso % a aproximadamente 60 en
15 peso % de la forma de dosis.

50.- La forma de dosis en sólido de conformidad con la reivindicación 48, caracterizada además porque comprende adicionalmente: de aproximadamente 0.5 en peso % a aproximadamente 10 en peso % de un revestimiento de color; y de aproximadamente 0.1 en peso % a
20 aproximadamente 5 en peso % de un revestimiento para pulido.

51.- La forma de dosis en sólido de conformidad con la reivindicación 49, caracterizada además porque comprende adicionalmente: de aproximadamente 0.5 en peso % a aproximadamente 10 en peso % de un revestimiento de color; y de aproximadamente 0.1 en peso % a
25 aproximadamente 5 en peso % de un revestimiento para pulido.

52.- La forma de dosis en sólido de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 31 a 45, caracterizada además porque el material núcleo comprende un agente terapéutico.

53.- La forma de dosis en sólido de conformidad con la reivindicación 52, caracterizada además porque el material núcleo comprende adicionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

54.- La forma de dosis en sólido de conformidad con la
5 reivindicación 53, caracterizada además porque el excipiente del material núcleo comprende un material celulósico, un azúcar, o una mezcla de los mismos.

55.- La forma de dosis en sólido de conformidad con la reivindicación 54, caracterizada además porque el material celulósico del
10 excipiente del material núcleo está presente en una cantidad de aproximadamente 15 en peso % a aproximadamente 50 en peso % basándose en el peso total de la forma de dosis en sólido.

56.- La forma de dosis en sólido de conformidad con la reivindicación 54, caracterizada además porque el material celulósico del
15 excipiente del material núcleo está presente en una cantidad de aproximadamente 18 en peso % a aproximadamente 40 en peso % basándose en el peso total de la forma de dosis en sólido.

57.- La forma de dosis en sólido de conformidad con la reivindicación 54, caracterizada además porque el material celulósico del
20 excipiente del material núcleo está presente en una cantidad de aproximadamente 40 en peso % a aproximadamente 45 en peso % basándose en el peso total de la forma de dosis en sólido.

58.- La forma de dosis en sólido de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 54 a 57, caracterizada además porque el
25 azúcar del excipiente del material núcleo comprende lactosa o monohidrato de lactosa.

59.- La forma de dosis en sólido de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 55 a 58, caracterizada además porque el excipiente farmacéuticamente aceptable del material núcleo comprende una

mezcla de monohidrato de lactosa y una o más de hidroxipropil metilcelulosa, celulosa microcristalina, o carboximetilcelulosa sódica.

60.- La forma de dosis en sólido de conformidad con la reivindicación 59, caracterizada además porque la mezcla del excipiente del material núcleo comprende de aproximadamente 4 en peso % a aproximadamente 35 en peso % de monohidrato de lactosa y de aproximadamente 20 en peso % a aproximadamente 40 en peso % de material celulósico basándose en el peso total de la forma de dosis en sólido.

61.- La forma de dosis en sólido de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 52 a 60, caracterizada además porque el agente terapéutico del material núcleo es un estrógeno conjugado o una combinación de estrógenos conjugados.

62.- La forma de dosis en sólido de conformidad con la reivindicación 61, caracterizada además porque los estrógenos conjugados se proveen como una deshidratación de estrógenos conjugados con lactosa.

63.- La forma de dosis en sólido de conformidad con la reivindicación 62, caracterizada además porque los estrógenos conjugados están presentes en la deshidratación de estrógenos conjugados con lactosa a una concentración de aproximadamente 4.3 en peso %.

64.- La forma de dosis en sólido de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 61 a 63, caracterizada además porque los estrógenos conjugados están presentes en una cantidad: de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 5 mg; o de aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 2 mg.

65.- La forma de dosis en sólido de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 61 a 64, caracterizada además porque los estrógenos conjugados están presentes, basándose en el peso total de la forma de dosis en sólido, en una base en peso seco, en una cantidad: de

aproximadamente 0.05 en peso % a aproximadamente 1.0 en peso %; o de aproximadamente 0.1 en peso % a aproximadamente 0.3 en peso %.

5 66.- La forma de dosis en sólido de conformidad con la reivindicación 61, caracterizada además porque basándose en el peso total de la forma de dosis en sólido, en una base en peso seco, el material núcleo comprende: de aproximadamente 0.1 en peso % a aproximadamente 0.3 en peso % de estrógenos conjugados; de aproximadamente 4 en peso % a aproximadamente 35 en peso % de monohidrato de lactosa; de aproximadamente 5 en peso % a aproximadamente 10 en peso % de celulosa
10 microcristalina; de aproximadamente 10 en peso % a aproximadamente 35 en peso % de hidroxipropil metil celulosa; y de aproximadamente 0 a aproximadamente 1 en peso % de un lubricante.

15 67.- La forma de dosis en sólido de conformidad con la reivindicación 66, caracterizada además porque el revestimiento comprende en peso como un porcentaje de los sólidos en el revestimiento: de aproximadamente 35 en peso % a aproximadamente 55 en peso % de sacarosa; de aproximadamente 5.5 en peso % a aproximadamente 9 en peso % de celulosa microcristalina; de aproximadamente 4 en peso % a aproximadamente 7 en peso % de hidroxipropil celulosa; de aproximadamente
20 25 en peso % a aproximadamente 40 en peso % de hidroxipropil metilcelulosa; opcionalmente, de aproximadamente 0.001 en peso % a aproximadamente 3 en peso % de un agente terapéutico; opcionalmente, de aproximadamente 3 en peso % a aproximadamente 20 en peso % de un segundo polímero que es soluble en agua o que se dispersan en agua; y de
25 aproximadamente 2 en peso % a aproximadamente 4 en peso % de polietilen glicol.

68.- Una forma de dosis en sólido que comprende un material núcleo y al menos un revestimiento dispuesto sobre éste, en donde en una base en peso seco, basándose en el peso total de la forma de dosis en sólido:

el material núcleo comprende: de aproximadamente 0.1 en peso % a aproximadamente 0.3 en peso % de estrógenos conjugados; de aproximadamente 4 en peso % a aproximadamente 35 en peso % de al menos un azúcar; de aproximadamente 5 en peso % a aproximadamente 10 5 en peso % de al menos un aglutinante; de aproximadamente 10 en peso % a aproximadamente 35 en peso % de al menos un polímero soluble en agua; y de aproximadamente 0 a aproximadamente 1 en peso % de al menos un lubricante; y el revestimiento comprende: de aproximadamente 30 en peso % a aproximadamente 60 en peso % de al menos un azúcar; de 10 aproximadamente 5 en peso % a aproximadamente 10 en peso % de al menos un aglutinante; de aproximadamente 3 en peso % a aproximadamente 10 en peso % de al menos una hidroxialquil celulosa; de aproximadamente 15 en peso % a aproximadamente 50 en peso % de al menos un polímero soluble en agua; opcionalmente, un agente terapéutico en una cantidad de 15 hasta aproximadamente 3 en peso % opcionalmente, un segundo polímero que es soluble en agua o que se dispersa en agua, en una cantidad de hasta aproximadamente 20 en peso %; y opcionalmente, al menos un plastificante en una cantidad de hasta aproximadamente 8 en peso %.

69.- La forma de dosis en sólido de conformidad con la 20 reivindicación 68, caracterizada además porque en el material núcleo: el azúcar comprende monohidrato de lactosa; el aglutinante comprende celulosa microcristalina; y el polímero soluble en agua comprende hidroxipropil metilcelulosa.

70.- La forma de dosis en sólido de conformidad con la 25 reivindicación 68 o la reivindicación 69, caracterizada además porque en el revestimiento: el azúcar comprende sacarosa; el aglutinante comprende celulosa microcristalina; la hidroxialquil celulosa comprende hidroxipropil celulosa; el polímero soluble en agua comprende hidroxipropil metil celulosa; el agente terapéutico, cuando está presente, comprende acetato de

medroxiprogesterona; el segundo polímero, cuando está presente, comprende un acetato de polivinilo, una etilcelulosa, un polimetacrilato, o un alcohol polivinílico; y el plastificante, cuando está presente, comprende polietilen glicol..

5 71.- La forma de dosis en sólido de conformidad con la reivindicación 68, caracterizada además porque el revestimiento comprende: de aproximadamente 35 en peso % a aproximadamente 55 en peso % de al menos un azúcar; de aproximadamente 5.5 en peso % a aproximadamente 9 en peso % de al menos un aglutinante; de aproximadamente 4 en peso % a
10 aproximadamente 7 en peso % de al menos una hidroxialquil celulosa; de aproximadamente 25 en peso % a aproximadamente 40 en peso % de al menos un polímero soluble en agua; opcionalmente, de aproximadamente 0.001 en peso % a aproximadamente 3 en peso % de un agente terapéutico; opcionalmente, de aproximadamente 3 en peso % a aproximadamente 20 en
15 peso % de un segundo polímero que es soluble en agua o que se dispersa en agua; y de aproximadamente 2 en peso % a aproximadamente 4 en peso % de al menos un plastificante.

 72.- La forma de dosis en sólido de conformidad con la reivindicación 71, caracterizada además porque en el revestimiento: el azúcar
20 comprende sacarosa; el aglutinante comprende celulosa microcristalina; la hidroxialquil celulosa comprende hidroxipropil celulosa; el polímero soluble en agua comprende hidroxipropil metil celulosa; el agente terapéutico, cuando está presente, comprende acetato de medroxiprogesterona; el segundo polímero, cuando está presente, comprende un acetato de polivinilo, una
25 etilcelulosa, un polimetacrilato, o un alcohol polivinílico; y el plastificante comprende propilen glicol.

 73.- La forma de dosis en sólido de conformidad con la reivindicación 68, caracterizada además porque el revestimiento comprende: de aproximadamente 35 en peso % a aproximadamente 45 en peso % de al

menos un azúcar; de aproximadamente 5.5 en peso % a aproximadamente 7.5 en peso % de al menos un aglutinante; de aproximadamente 4 en peso % a aproximadamente 5.5 en peso % de al menos una hidroxialquil celulosa; de aproximadamente 20 en peso % a aproximadamente 30 en peso % de al menos un polímero soluble en agua; opcionalmente, de aproximadamente 0.001 en peso % a aproximadamente 3 en peso % de un agente terapéutico; opcionalmente, de aproximadamente 3 en peso % a aproximadamente 20 en peso % de un segundo polímero que es soluble en agua o que se dispersa en agua; y de aproximadamente 2.5 en peso % a aproximadamente 3.5 en peso % de al menos un plastificante.

74.- La forma de dosis en sólido de conformidad con la reivindicación 73, caracterizada además porque en el revestimiento: el azúcar comprende sacarosa; el aglutinante comprende celulosa microcristalina; la hidroxialquil celulosa comprende hidroxipropil celulosa; el polímero soluble en agua comprende hidroxipropil metil celulosa; el agente terapéutico, cuando está presente, comprende acetato de medroxiprogesterona; el segundo polímero, cuando está presente, comprende un acetato de polivinilo, una etilcelulosa, un polimetacrilato, o un alcohol polivinílico; y el plastificante comprende propilen glicol.

75.- La forma de dosis en sólido de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 31 a 74, caracterizada además porque el revestimiento no contiene un agente terapéutico.

76.- La forma de dosis en sólido de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 31 a 75, caracterizada además porque el revestimiento no contiene un segundo polímero.

77.- La forma de dosis en sólido de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 31 a 74, caracterizada además porque el revestimiento no contiene un agente terapéutico o un segundo polímero.

78.- La forma de dosis en sólido de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 31 a 75, caracterizada además porque el segundo polímero es un polimetacrilato.

5 79.- La forma de dosis en sólido de conformidad con la reivindicación 68, caracterizada además porque comprende adicionalmente un revestimiento de color, un revestimiento para pulido, o tanto un revestimiento de color como un revestimiento para pulido.

80.- Una forma de dosis en sólido que comprende: un núcleo de tableta que comprende: aproximadamente 30 mg de deshidratación de
10 estrógenos conjugados con lactosa que contienen aproximadamente 4.3 en peso % de estrógenos conjugados; aproximadamente 120 mg de monohidrato de lactosa; aproximadamente 36 mg de celulosa microcristalina; aproximadamente 54 mg de hidroxipropil metilcelulosa; y menos de aproximadamente 1 mg de un lubricante; un revestimiento que comprende:
15 aproximadamente 115 mg de sacarosa; aproximadamente 18 mg de celulosa microcristalina; aproximadamente 14 mg de hidroxipropil celulosa; aproximadamente 75 mg de hidroxipropil metilcelulosa; y aproximadamente 8 mg de polietilen glicol 400; un revestimiento de color que comprende aproximadamente 15 mg de un agente colorante; y un revestimiento para
20 pulido que comprende aproximadamente 10 mg de un agente para pulido.

81.- Una forma de dosis en sólido que comprende: un núcleo de tableta que comprende: aproximadamente 11 mg de deshidratación de estrógenos conjugados con lactosa que contienen aproximadamente 4.3 en peso % de estrógenos conjugados; aproximadamente 58 mg de monohidrato
25 de lactosa; aproximadamente 18 mg de celulosa microcristalina; aproximadamente 33 mg de hidroxipropil metilcelulosa; y menos de aproximadamente 1 mg de un lubricante; un revestimiento que comprende: aproximadamente 1.5 mg de acetato de medroxiprogesterona; aproximadamente 37 mg de sacarosa; aproximadamente 6 mg de celulosa

microcristalina; aproximadamente 4.5 mg de hidroxipropil celulosa; aproximadamente 25 mg de hidroxipropil metilcelulosa; aproximadamente 3 mg de polietilen glicol 400; y aproximadamente 47 mg de polimetacrilato; un revestimiento de color que comprende aproximadamente 0.2 mg de un agente colorante; y un revestimiento para pulido que comprende aproximadamente 2 mg de un agente para pulido.

82.- Un procedimiento que comprende: proveer un núcleo de tableta; aplicar al núcleo de tableta una composición de revestimiento de azúcar que comprende agua y un componente sólido como se define en cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 30 para proveer un núcleo de tableta revestida.

83.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 82, caracterizado además porque el componente sólido del revestimiento de azúcar comprende un segundo polímero que es soluble en agua o que se dispersa en agua.

84.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 83, caracterizado además porque el segundo polímero del componente sólido del revestimiento de azúcar comprende un acetato de polivinilo, una etilcelulosa, un polimetacrilato, o un alcohol polivinílico.

85.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 83, caracterizado además porque el segundo polímero del componente sólido del revestimiento de azúcar comprende un polimetacrilato.

86.- El procedimiento de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 82 a 85, caracterizado además porque comprende adicionalmente el paso de aplicación de un revestimiento de color, un revestimiento para pulido, o tanto un revestimiento de color como un revestimiento para pulido al núcleo de la tableta revestida.

87.- El procedimiento de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 82 a 86, caracterizado además porque el núcleo de la tableta

comprende un agente terapéutico y uno o más materiales celulósicos, en donde los materiales celulósicos comprenden de aproximadamente 30 en peso % a aproximadamente 50 en peso % del núcleo de la tableta.

5 88.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 87, caracterizado además porque el núcleo de la tableta comprende adicionalmente de aproximadamente 10 en peso % a aproximadamente 65 en peso % de monohidrato de lactosa, basándose en el peso del núcleo de la tableta.

10 89.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 82, caracterizado además porque el núcleo de la tableta comprende, basándose en el peso del núcleo de la tableta: de aproximadamente 5 en peso % a aproximadamente 15 en peso % de deshidratación de estrógenos conjugados con lactosa que contiene aproximadamente 4.3 en peso % de estrógenos conjugados; de aproximadamente 10 en peso % a aproximadamente 65 en
15 peso % de al menos un azúcar; de aproximadamente 10 en peso % a aproximadamente 20 en peso % de al menos un aglutinante; de aproximadamente 15 en peso % a aproximadamente 70 en peso % de al menos un polímero soluble en agua; y de aproximadamente 0 a aproximadamente 1 en peso % de al menos un lubricante.

20 90.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 89, caracterizado además porque en el núcleo de la tableta: el azúcar comprende monohidrato de lactosa; el aglutinante comprende celulosa microcristalina; y el polímero soluble en agua comprende hidroxipropil metil celulosa.

25 91.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 89, caracterizado además porque el componente sólido del revestimiento de la composición de azúcar comprende: de aproximadamente 35 en peso % a aproximadamente 55 en peso % de al menos un azúcar; de aproximadamente 5.5 en peso % a aproximadamente 9 en peso % de al menos un aglutinante; de aproximadamente 4 en peso % a aproximadamente 7 en peso % de al

menos una hidroxialquil celulosa; de aproximadamente 25 en peso % a aproximadamente 40 en peso % de al menos un polímero soluble en agua; opcionalmente, de aproximadamente 0.001 en peso % a aproximadamente 3 en peso % de un agente terapéutico; opcionalmente, de aproximadamente 3 en peso % a aproximadamente 20 en peso % de un segundo polímero que es soluble en agua o que se dispersa en agua; y de aproximadamente 2 en peso % a aproximadamente 4 en peso % de al menos un plastificante.

92.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 91, caracterizado además porque en el componente sólido del revestimiento de azúcar: el azúcar comprende sacarosa; el aglutinante comprende celulosa microcristalina; la hidroxialquil celulosa comprende hidroxipropil celulosa; el polímero soluble en agua comprende hidroxipropil metilcelulosa; el agente terapéutico, cuando está presente, comprende acetato de medroxiprogesterona; el segundo polímero, cuando está presente, comprende un acetato de polivinilo, una etilcelulosa, un polimetacrilato, o un alcohol polivinílico; y el plastificante comprende polietilen glicol.

93.- El procedimiento de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 89 a 92, caracterizado además porque comprende adicionalmente el paso de aplicación de un revestimiento de color, un revestimiento para pulido, o tanto un revestimiento de color como un revestimiento para pulido al núcleo de la tableta revestida.

94.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 86 ó 93, caracterizado además porque el núcleo de la tableta se coloca en un recipiente, luego se asperja secuencialmente con la composición del revestimiento de azúcar, un revestimiento de color y un revestimiento para pulido.

95.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 94, caracterizado además porque dicho recipiente es un recipiente perforado.

96.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 95, caracterizado además porque dicho recipiente perforado se encuentra con aberturas laterales.

5 97. El procedimiento de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 94 a 96, caracterizado además porque el revestimiento de la composición de azúcar se asperja a una velocidad de flujo de aire de aproximadamente 500 pies cúbicos por minuto ($236 \text{ m}^3/\text{segundo}$) a aproximadamente 9000 pies cúbicos por minuto ($4,428 \text{ m}^3/\text{segundo}$).

10 98.- El procedimiento de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 94 a 96, caracterizado además porque el revestimiento de la composición de azúcar se asperja a una velocidad de flujo de aire de aproximadamente 1000 pies cúbicos por minuto ($472 \text{ m}^3/\text{segundo}$) a aproximadamente 5000 pies cúbicos por minuto ($2,360 \text{ m}^3/\text{segundo}$).

15 99.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 97 o la reivindicación 98, caracterizado además porque el núcleo de la tableta se encuentra a una temperatura de aproximadamente 35°C a aproximadamente 50°C con una entrada de aire a temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 80°C .

20 100.- El procedimiento de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 82 a 99, caracterizado además porque el revestimiento de la composición de azúcar comprende un agente terapéutico.

101.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 100, caracterizado además porque el agente terapéutico del revestimiento de azúcar comprende acetato de medroxiprogesterona.

25 102.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 82, caracterizado además porque el núcleo de la tableta comprende adicionalmente un estrógeno combinado o una combinación de estrógenos conjugados.

103.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 101, caracterizado además porque el núcleo de la tableta comprende adicionalmente un estrógeno combinado o una combinación de estrógenos conjugados.

5 104.- Un procedimiento que consiste esencialmente de: colocar un núcleo de tableta comprimido, el cual comprende al menos un agente terapéutico y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable en un recipiente perforado para revestimiento por película; asperjar sobre el núcleo de la tableta una composición de revestimiento de azúcar que comprende
10 agua y un componente sólido que comprende: de aproximadamente 30 en peso % a aproximadamente 60 en peso % de al menos un azúcar; de aproximadamente 5 en peso % a aproximadamente 10 en peso % de al menos un aglutinante; de aproximadamente 3 en peso % a aproximadamente 10 en peso % de al menos una hidroxialquil celulosa; de aproximadamente 15
15 en peso % a aproximadamente 50 en peso % de al menos un polímero soluble en agua; opcionalmente, un agente terapéutico en una cantidad de hasta aproximadamente 3 en peso %; opcionalmente, un segundo polímero que es soluble en agua o que se dispersa en agua, en una cantidad de hasta aproximadamente 20 en peso %; y opcionalmente, al menos un plastificante
20 en una cantidad de hasta aproximadamente 8 en peso %; asperjar un revestimiento de color sobre el revestimiento de azúcar ; y asperjar un revestimiento para pulido sobre el revestimiento de color, en donde todos los pasos de aspersion se llevan a cabo en un recipiente particular.

 105.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 104,
25 caracterizado además porque el núcleo de la tableta comprende: de aproximadamente 5 en peso % a aproximadamente 15 en peso % de deshidratación de estrógenos conjugados con lactosa que contiene aproximadamente 4.3 en peso % de estrógenos conjugados; de aproximadamente 10 en peso % a aproximadamente 65 en peso % de al

menos un azúcar; de aproximadamente 10 en peso % a aproximadamente 20 en peso % de al menos un aglutinante; de aproximadamente 15 en peso % a aproximadamente 70 en peso % de al menos un polímero soluble en agua; y de aproximadamente 0 a aproximadamente 1 en peso % de al menos un lubricante.

106.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 105, caracterizado además porque el revestimiento de la composición de azúcar comprende adicionalmente acetato de medroxiprogesterona.

107.- Una tableta revestida preparada mediante el procedimiento de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 104 a 106.

108.- Una tableta revestida preparada mediante el procedimiento de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 82 a 103.

109.- La tableta revestida de conformidad con la reivindicación 107 ó 108, caracterizada además porque una relación del revestimiento de azúcar con respecto al núcleo de tableta es de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3.

110.- La tableta revestida de conformidad con la reivindicación 107 ó 108, caracterizada además porque una relación del revestimiento de azúcar con respecto al núcleo de tableta es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2.

111.- La tableta revestida de conformidad con la reivindicación 107 ó 108, caracterizada además porque una relación del revestimiento de azúcar con respecto al núcleo de tableta es de aproximadamente 1.25:1 a aproximadamente 1:1.25.

112.- Una pluralidad de tabletas revestidas como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones 107 a 111, caracterizada además porque un porcentaje de fracturas en el revestimiento de azúcar es menor del 6 por ciento.

113.- Una pluralidad de tabletas revestidas como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones 107 a 111, caracterizada además porque un porcentaje de fracturas en dicho revestimiento de azúcar es de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento.

5 114.- Una pluralidad de tabletas revestidas como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones 107 a 111, caracterizada además porque un porcentaje de fracturas en dicho revestimiento de azúcar es menor del 1 por ciento.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se proveen las composiciones particularmente útiles como revestimientos para formas de dosis en sólidos de agentes terapéuticos, que
5 se encuentran como formas de dosis en sólidos que comprenden dichos revestimientos, procedimientos para la preparación de dichas formas de dosis en sólidos, y los productos de esos procedimientos; las composiciones para revestimiento generalmente proveen una excelente fuerza y resistencia a la fragmentación, incluso cuando se aplica a núcleos de tableta flexibles/que se
10 pueden hinchar tales como núcleos tipo hidrogel; las composiciones también exhiben excelentes características de bloqueo de olor.

15

20

25

TRADUCCIÓN DE DIBUJ

FIGURA 1

Plasma MPA Levels in Beagle Dogs Following Oral Administration of 0.45/1.5

**5 mg Premarin/MPA Tablet L22891-199: niveles de MPA en plasma
después de la administración oral de 0.45/1.5 mg de tableta de premarin/MPA
L22891-199**

Dog: perro

Time (hours): tiempo (horas)

To: ASST. Dir. Int. Div.
Date: 9/14/05
Copy sent to Client

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT**NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT**

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 02 September 2005 (02.09.2005)	RECEIVED COZEN IP DEPT. SEP 12 2005 DUE DATE N/A MAX DATE DOCKETED BY A.T.	
Applicant's or agent's file reference AM101587 PCT <u>Wyeth 0141-500 (16205)</u>		IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2005/019972		International filing date (day/month/year) 07 June 2005 (07.06.2005)
International publication date (day/month/year)		Priority date (day/month/year) 07 June 2004 (07.06.2004)
Applicant WYETH et al		

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
07 June 2004 (07.06.2004)	60/577,668	US	01 August 2005 (01.08.2005)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Catherine TOLU (Fax 338-8995)

Facsimile No. (41-22) 338.89.75

Telephone No. +41 22 338 9958

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Form PCT/IB/304 (January 2004)

CKIE4WVC

Rehro folio 157 Estracho.

Rehro folios 158/159 Tanager.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha

22 NOV. 2006

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

133

Folio 161

2020
Bogotá D.C.,

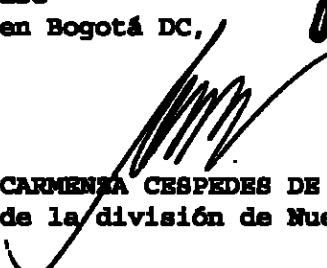
Doctor(a)
CORREA ORDÓÑEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de
WYETH

REFERENCIA	Radicación No.	06 118223
	Solicitud internacional	PCT/US2005/019972
	Fecha inicio fase nacional	07/01/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	2509
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

02 FEB. 2007


ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

lerazo