

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-136799-00000-0000

Fecha: 2007-12-27 17:24:30 Dep: 2020 NULCREACION
Tra: 11 PATENTILLI Evt: 378 FASLNACIONAL
Act: 4 PRESENTACION Folios: 169

ación

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

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, New Jersey 07940, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: New Jersey Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Delaware, Estado 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.10-62 Piso 6

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

NIT

C.E.

Otro

Cual

Número 79.143.366 de Usaguén

TP 20.281

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: CHATLAPALLI, Ramarao, S.; NAGI, Arwinder; VAN PELT, Lawrence

Dirección: 123 Hosner Mountain Road, Hopewell Junction, NJ 12533; 9 Locust Drive, Thiells, NY 10984; 4 Prendergast Court, Gamerville, NY 10923; , Estados Unidos de América respectivamente

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidenses

5 PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT7US2006/025348

Fecha 28-JUN-06

Publicación Internacional No. WO 2007/002823

Fecha 04-ENE-07

6

Título (54)

FORMULACIONES DE ESTRÓGENOS CONJUGADOS Y BAZEDOXIFENO

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 9/39; A61K 31/55; A61K 31/565

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

29-JUN-05

60/694,889

SI

☒ X

NO

☐

9

Comprobante de pago No. 07-93806

Fecha 19-NOV-07

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

10

ANEXOS

2

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite 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: Extractos, Reporte internacional de búsqueda, opinión escrita y notificación de presentación de documento de prioridad.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDONEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20.281

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

BOGMRH/BOGDMS-#99066-v1-doc P2007/000409

00000023

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-136799- -00000-0000

Fecha: 2007-12-27 17:24:30 Dep. 2020 NUECREACIONE
Ha: 11 PATENTILYII Lve: 378 FASENACIONALI
Adj. 411 PRESENTACION Folios: 169RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 93,806
FECHA : NOVIEMBRE 19 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	VF. PAGO
RAISBECK LARA RODRIGUEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	57478456	19/11/2007	47,468,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
4 January 2007 (04.01.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/002823 A2

(51) International Patent Classification:

A61K 9/36 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2006/025348

(22) International Filing Date: 28 June 2006 (28.06.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/694,889 29 June 2005 (29.06.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH
[US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CHATLAPALLI,
Ramarao, S. [US/US]; 123 Hosner Mountain Road,
Hopewell Junction, NJ 12533 (US). NAGL, Arwinder
[US/US]; 9 Locust Drive, Thiells, NY 10984 (US). VAN
PELT, Lawrence [US/US]; 4 Prendergast Court, Gar-
nerville, NY 10923 (US).

(74) Agents: STRAHER, Michael, P. et al.; COZEN
O'CONNOR, 1900 Market Street, Philadelphia, PA 19103
(US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national 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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, LV, 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 "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: FORMULATIONS OF CONJUGATED ESTROGENS AND BAZEDOXIFENE

(57) Abstract: The present invention relates to solid dosage formulations containing conjugated estrogens and bazedoxifene, or a salt thereof. In some embodiments, the compositions include a core comprising conjugated estrogens, and at least one coating that comprises bazedoxifene, or a salt thereof.

WO 2007/002823 A2

FORMULATIONS OF CONJUGATED ESTROGENS AND BAZEDOXIFENE

This application claims priority benefit of U.S. Provisional application Ser. No. 60/694,889, filed June 29, 2005, the entire content of which is incorporated by reference herein.

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to solid dosage formulations containing conjugated estrogens and bazedoxifene, or a salt thereof. In some embodiments, the compositions include a core containing conjugated estrogens, and a coating that includes bazedoxifene, or a salt thereof.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The use of hormone replacement therapy for bone loss prevention in post-menopausal women is well preceded. The normal protocol calls for estrogen supplementation using such formulations containing estrone, estriol, ethynyl estradiol or conjugated estrogens isolated from natural sources (i.e. Premarin® conjugated estrogens from Wyeth-Ayerst). In some patients, therapy may be contraindicated due to the proliferative effects of unopposed estrogens (estrogens not given in combination with progestins) have on uterine tissue. This proliferation is associated with increased risk for endometriosis and/or endometrial cancer. The effects of unopposed estrogens on breast tissue is less clear, but is of some concern. The need for estrogens which can maintain the bone sparing effect while minimizing the proliferative effects in the uterus and breast is evident.

The use of indoles as estrogen antagonists has been reported by Von Angerer, Chemical Abstracts, Vol. 99, No. 7 (1983), Abstract No. 53886u. Also, see, J. Med. Chem. 1990, 33, 2635-2640; J. Med. Chem. 1987, 30, 131-136. Also see Ger. Offen., DE 3821148 A1 891228 and WO 96/03375. The majority of the compounds reported in these publications fall into a class of compounds best characterized as being "pure antiestrogens". Additional reports of indole antiestrogens include: WO A 95 17383 (Kar Bio AB), WO A 93 10741, and WO 93/23374 (Otsuka Pharmaceuticals, Japan).

U.S. Patent No. 5,998,402 describes 2-phenylindoles that are estrogen agonists/antagonists useful for the treatment of diseases associated with estrogen deficiency. The compounds show strong binding to the estrogen receptor. In vitro assays, including an Ishikawa alkaline phosphatase assay and an ERE transfection assay, show these compounds are antiestrogens with little to no intrinsic estrogenicity and they have proven capable of completely antagonizing the effects of 17 β -estradiol while showing little or no uterine stimulation in a rat uterine assay when dosed alone. Additionally, some of the compounds are capable of inhibiting bone loss in an ovariectomized rat while showing little or no uterine stimulation. These compounds also decrease the weight gain normally seen in the ovariectomized animals as well as reduce total cholesterol levels. One preferred such compound is bazedoxifene, which is 1-[4-(azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-2-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-1H-indole 5-ol.

Bazedoxifene is a tissue selective estrogen for treatment and prevention of postmenstrual osteoporosis. It has been reported to prevent bone loss and protect the cardiovascular system and reduce or eliminate the negative effects on the uterus and breast (potential risk of uterine and breast cancers).

U.S. Pat. Nos. 5,998,402 and 6,479,535 report the preparation of bazedoxifene acetate. The synthetic preparation of bazedoxifene acetate has also appeared in the general literature. See, for example, Miller et al., *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 1654-1657. Further description of the drug's biological activity has appeared in the general literature as well (e.g. Miller, et al. *Drugs of the Future*, **2002**, *27*(2), 117-121). Formulations of bazedoxifene acetate are also reported in U.S. Pat. App. Pub. No. 2002/0031548 A1.

Bazedoxifene acetate polymorphs are described in US Provisional App. Ser. Nos. 60/560,582 filed April 7, 2004, and 60/560,584 filed April 7, 2004. Bazedoxifene acetate dispersion formulations are described in US Provisional App. Ser. No. 60/560,452, filed April 8, 2004. Bazedoxifene ascorbate salt is described in US Provisional App. Ser. No. 60/560,454, filed April 8, 2004.

A need exists for effective drug treatment for post menopausal women to relieve vasomotor symptoms and protect bones without stimulating the endometrium (which may lead to endometrial hyperplasia) or the breast. The present invention is directed to these, as well as other, important ends.

SUMMARY OF THE INVENTION

In some embodiments, the present invention provides pharmaceutical compositions including a core and at least one coating; wherein the core comprises conjugated estrogens; and the coating comprises bazedoxifene, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In some embodiments, the conjugated estrogens include or consist of Premarin®.

In some embodiments, the pharmaceutical composition is a tablet. In some such embodiments, the pharmaceutical compositions include a core and at least one coating; wherein the core includes conjugated estrogens; and the coating includes bazedoxifene, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In some embodiments, the coating comprises:

- a) a filler component comprising from about 5% to about 30% by weight of the pharmaceutical formulation;
- b) a binder component comprising from about 1% to about 10% by weight of the pharmaceutical formulation;
- c) a wetting agent component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the pharmaceutical formulation;
- d) an optional antioxidant component comprising from 0% to about 2% by weight of the pharmaceutical formulation;
- e) bazedoxifene acetate, comprising from about 0.1% to about 20% by weight of the pharmaceutical formulation; and
- f) an optional chelating component comprising from 0% to about 0.1% by weight of the pharmaceutical formulation.

In some embodiments, the conjugated estrogens is present in an amount of from about 0.10 to about 1.0 mg; or from about 0.3 to about 0.8 mg; or from about 0.4 to about 0.5 mg; or from about 0.5 to about 0.7 mg.

In some embodiments, the bazedoxifene is present in an amount of from about 1 to about 50 mg, based on the weight of the bazedoxifene free base; or from about 5 to about 25 mg, based on the weight of the bazedoxifene free base; or from about 5 to about 15 mg, based on the weight of the bazedoxifene free base; or from about 15 to about 25 mg, based on the weight of the bazedoxifene free base; or from about 35 to about 45 mg, based on the weight of the bazedoxifene free base.

In some embodiments, the conjugated estrogens is present in an amount of from about 0.10 to about 1.0 mg; and the bazedoxifene is present in an amount of from about 5 to about 50 mg, based on the weight of the bazedoxifene free base.

In some embodiments, the conjugated estrogens is Premarin®, and the bazedoxifene is bazedoxifene acetate.

In some embodiments, the filler component of the coating comprises sucrose; the binder component of the coating comprises hydroxypropylmethylcellulose; the wetting agent component of the coating comprises sucrose palmitate; the optional antioxidant component of the coating, when present, comprises ascorbic acid, or a salt thereof; and the optional chelating component, when present, comprises EDTA.

In some embodiments, the pharmaceutical compositions further include color coating. In some embodiments, the color coating includes:

- a) an optional filler component comprising from about 0.01% to about 8% by weight of the pharmaceutical formulation;
- b) an optional binder component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the pharmaceutical formulation; and
- c) a coloring agent component comprising from about 0.01% to about 6% by weight of the pharmaceutical formulation. In some such embodiments, the optional filler component comprises sucrose. In some further such embodiments, the optional binder component comprises hydroxypropylmethylcellulose. In some further such embodiments, the coloring agent component comprises titanium dioxide.

In some embodiments, the pharmaceutical compositions further include a clear coating. In some such embodiments, the clear coating forms from about 0.01% to about 2% by weight of the pharmaceutical formulation.

In some embodiments, the optional antioxidant component, the optional chelating component, or both the optional antioxidant component and the optional chelating component, additionally being optionally present in the coating as described above, also can each independently and optionally be present in one or more of the color coating and the clear coating.

The invention further provides processes for the preparation of pharmaceutical compositions of the invention, and products of the processes.

DETAILED DESCRIPTION

In some embodiments, the present invention provides pharmaceutical compositions including conjugated estrogens and bazedoxifene, or a salt thereof. In some embodiments, the conjugated estrogens include or consist of Premarin®.

The pharmaceutical compositions of the invention include capsules and tablet in capsule (TIC) formulations. In some embodiments, the pharmaceutical compositions of the invention are tablets.

In some embodiments, the pharmaceutical compositions of the invention include a core and at least one coating; wherein the core includes conjugated estrogens, preferably Premarin®, and the coating includes bazedoxifene, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably bazedoxifene acetate.

In some embodiments, the coating comprises:

- a) a filler component comprising from about 5% to about 30% by weight of the pharmaceutical formulation;
- b) a binder component comprising from about 1% to about 10% by weight of the pharmaceutical formulation;
- c) a wetting agent component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the pharmaceutical formulation;
- d) an optional antioxidant component comprising from 0% to about 2% by weight of the pharmaceutical formulation;
- e) bazedoxifene acetate, comprising from about 0.1% to about 20% by weight of the pharmaceutical formulation; and
- f) an optional chelating component comprising from 0% to about 0.1% by weight of the pharmaceutical formulation.

In some further embodiments, the coating comprises:

- a) a filler component comprising from about 6% to about 12% by weight of the pharmaceutical formulation;
- b) a binder component comprising from about 1% to about 6% by weight of the pharmaceutical formulation;
- c) a wetting agent component comprising from about 0.1% to about 3% by weight of the pharmaceutical formulation;
- d) an optional antioxidant component comprising from 0% to about 0.5% by weight of the pharmaceutical formulation;

- e) bazedoxifene acetate, comprising from about 2% to about 6% by weight of the pharmaceutical formulation; and
- f) an optional chelating component comprising from 0% to about 0.1% by weight of the pharmaceutical formulation.

In some embodiments, the coating comprises:

- a) a filler component comprising from about 12% to about 18% by weight of the pharmaceutical formulation;
- b) a binder component comprising from about 4% to about 8% by weight of the pharmaceutical formulation;
- c) a wetting agent component comprising from about 0.2% to about 0.5% by weight of the pharmaceutical formulation;
- d) an optional antioxidant component comprising from 0% to about 0.8% by weight of the pharmaceutical formulation;
- e) bazedoxifene acetate, comprising from about 4% to about 9% by weight of the pharmaceutical formulation; and
- f) an optional chelating component comprising from 0% to about 0.1% by weight of the pharmaceutical formulation.

In some further embodiments, the coating comprises:

- a) a filler component comprising from about 20% to about 30% by weight of the pharmaceutical formulation;
- b) a binder component comprising from about 6% to about 10% by weight of the pharmaceutical formulation;
- c) a wetting agent component comprising from about 0.4% to about 0.8% by weight of the pharmaceutical formulation;
- d) an optional antioxidant component comprising from 0% to about 1.2% by weight of the pharmaceutical formulation;
- e) bazedoxifene acetate, comprising from about 7% to about 14% by weight of the pharmaceutical formulation; and
- f) an optional chelating component comprising from 0% to about 0.1% by weight of the pharmaceutical formulation.

In some embodiments, the core of the composition includes conjugated estrogens and one or more fillers and/or binding agents. In some embodiments, the conjugated estrogens include or consist of Premarin®. Generally, the core includes

conjugated estrogens in an amount of from about 0.10 to about 1.0 mg, and forms from about 45% to about 80% by weight of the pharmaceutical formulation. In some embodiments, the core includes conjugated estrogens in an amount of from about 0.3 to about 0.8 mg. In some embodiments, the core includes conjugated estrogens in an amount of from about 0.4 to about 0.5 mg; for example about 0.45 mg, or from about 0.5 to about 0.7 mg, for example about 0.625 mg. In some embodiments, the core is a filled tablet containing conjugated estrogens, preferably Premarin®.

In some embodiments, the pharmaceutical compositions of the invention include at least one coating that contains bazedoxifene, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In some embodiments, the bazedoxifene, or pharmaceutically acceptable salt thereof, is present in an amount of from about 1 to about 50 mg, based on the weight of the bazedoxifene free base. As used herein, the term "based on the weight of the bazedoxifene free base" is intended to mean that amount of bazedoxifene or salt thereof that provides the same number of molecules of bazedoxifene as the indicated mass of bazedoxifene free base. Thus, for example, the phrase "10 mg of bazedoxifene acetate, based on the weight of the bazedoxifene free base" would indicate a mass of bazedoxifene acetate sufficient to provide a number of molecules of bazedoxifene acetate that is the same as the number of bazedoxifene molecules present in 10 mg of the free base form of bazedoxifene. In some embodiments, the bazedoxifene, or pharmaceutically acceptable salt thereof, is present in an amount of from about 5 to about 25 mg, or from about 5 to about 15 mg, or from about 15 to about 25 mg, or from about 35 to about 45 mg, based on the weight of the bazedoxifene free base.

In some embodiments, the bazedoxifene is present in the pharmaceutical formulation as the acetate salt. In some such embodiments, the bazedoxifene acetate present in the coating forms from about 0.1% to about 20% by weight of the pharmaceutical formulation; or from about 2% to about 6% by weight of the pharmaceutical formulation; or from about 4% to about 9% by weight of the pharmaceutical formulation; or from about 7% to about 14% by weight of the pharmaceutical formulation.

In addition to the bazedoxifene, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, the coating can contain one or more of fillers, diluents, binders, wetting agents, and / or antioxidants.

Generally, the filler component of the coating forms from about 5% to about 30% by weight of the pharmaceutical formulation; or from about 6% to about 12% by weight of the pharmaceutical formulation; or from about 12% to about 18% by weight of the pharmaceutical formulation; or from about 20% to about 30% by weight of the pharmaceutical formulation. The filler component can include one or more fillers known to be useful in the art, for example one or more of sugars, for example sucrose, mannitol, lactose, and the like, and/or other fillers such as powdered cellulose, microcrystalline cellulose, malodextrin, sorbitol, starch, xylitol, carboxymethyl cellulose, carboxyethyl cellulose, hydroxyethyl celluloses, microcrystalline celluloses, starches, anhydrous dicalcium phosphate, sodium starch glycolates, and metal aluminosilicates. In some embodiments, the filler component of the coating includes 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 sugar is a mono- or disaccharide, for example, sucrose, dextrose, maltose, glucose, fructose, galactose, mannose, or lactose. In some preferred embodiments, the filler component of the coating includes or consists of sucrose.

Generally, the binder component of the coating forms from about 1% to about 10% by weight of the pharmaceutical formulation; or from about 1% to about 6% by weight of the pharmaceutical formulation; or from about 4% to about 8% by weight of the pharmaceutical formulation; or from about 6% to about 10% by weight of the pharmaceutical formulation. The binder component can include one or more binders known to be useful in the art, for example one or more of hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethyl cellulose, carboxyethyl cellulose,

hydroxyethyl celluloses, microcrystalline celluloses, starches and polyvinyl pyrrolidone (PVP). In some preferred embodiments, the filler component includes or consists of hydroxypropyl methylcellulose.

It has been found in accordance with the present invention that sucrose, although not a typical film forming agent like hydroxypropyl methylcellulose, is particularly advantageous when used with a lower viscosity grade of hydroxypropyl methylcellulose, for example 3 cps. While not wishing to be bound by any particular theory, the sucrose is believed to add body to the coating, and to act as a soluble-filler in an active overcoat process. Generally, it is beneficial to employ a ratio of hydroxypropyl methylcellulose to sucrose of from about 1:2 to about 1:5, or from about 1:2 to about 1:4; or from about 1:2.5 to about 1:3.5; or about 1:3. Such a ratio is believed to provide the most acceptable viscosity and sprayability characteristics of the filler suspension at 20% w/w solids level for a continuous coating process.

Generally, the wetting agent component of the coating is selected to increase wettability of the components of the filler coating, and in particular, bazedoxifene, and to therefore aid in dispersing the bazedoxifene. Preferably, the wetting agent possesses low foaming characteristics, and preferably has antimicrobial activity. Generally, the wetting agent component of the coating forms from about 0.01% to about 2% by weight of the pharmaceutical formulation; or from about 0.1% to about 3% by weight of the pharmaceutical formulation; or from about 0.2% to about 0.5% by weight of the pharmaceutical formulation; or from about 0.4% to about 0.8% by weight of the pharmaceutical formulation. The wetting agent component can include one or more wetting agents known to be useful in the art, for example one or more of sucrose fatty acid esters, such as sucrose palmitate, and Poloxamer 188, metal alkyl sulfates, sodium lauryl sulfate, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, polyethylene glycols, polyoxyethylene castor oil derivatives, docusate sodium, quaternary ammonium amine compounds, sugar esters of fatty acids and glycerides of fatty acids. In some preferred embodiments, the wetting agent component includes or consists of sucrose palmitate.

Generally, the optional antioxidant component of the coating forms up to about 15% by weight, e.g., from 0% to about 15% by weight of the pharmaceutical formulation, from about 0.01% to about 5% by weight of the pharmaceutical formulation; from about 0.01% to about 2% by weight of the pharmaceutical

formulation; or from about 0.1% to about 0.5% by weight of the pharmaceutical formulation; or from about 0.3% to about 0.8% by weight of the pharmaceutical formulation; or from about 0.6% to about 1.2% by weight of the pharmaceutical formulation. The antioxidant component, when present, can include one or more antioxidants known to be useful in the art, for example one or more of ascorbic acid or a salt thereof such as sodium ascorbate, ascorbyl palmitate, nicotinamide ascorbate, propyl gallate, tocopherol (alpha, beta and gamma), BHA/BHT, citric acid and salts thereof, for example sodium citrate. In some preferred embodiments, the antioxidant component includes or consists of ascorbic acid.

Further examples of suitable fillers, binders, wetting agents and antioxidants can be found in, for example, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, which is incorporated herein by reference in its entirety.

Generally, the optional chelating component forms up to about 0.1% by weight of the pharmaceutical formulation. In some embodiments, the chelating component is present in an amount of from about 0.01% to about 0.10% by weight of the coating. The chelating component can include one or more chelating agents as are known in the art for use in pharmaceutical formulations. One preferred chelating agent is ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA). Other suitable chelating agents can be found in, for example, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, *supra*.

In some embodiments, the optional antioxidant component, the optional chelating component, or both the optional antioxidant component and the optional chelating component, additionally being optionally present in the coating as described above, also can each independently and optionally be present in one or more of the color coating and the clear coating, as described below. In some embodiments, the antioxidant component and the chelating component are both present together in one or more of the coatings. Thus, in some such embodiments, the antioxidant component and the chelating component are both present in the coating containing the active agent, e.g., bazedoxifene; or in the color coating; or in the clear coating; or in any two of the coatings, or in all three of the coatings.

In some embodiments, the pharmaceutical composition further includes a color coating. Generally, the color coating is formed over the first coating described above, and contains at least one coloring agent. In some embodiments, the color coating includes:

- a) an optional filler component including from about 0.01% to about 8% by weight of the pharmaceutical formulation;
- b) an optional binder component including from about 0.01% to about 2% by weight of the pharmaceutical formulation; and
- c) a coloring agent component including from about 0.01% to about 6% by weight of the pharmaceutical formulation.

The color coating can also optionally include the aforementioned antioxidant component, or the aforementioned chelating component, or both, as described above.

Generally, the optional filler component of the color coating can include one or more fillers as described above for the first coating. In some embodiments, the filler component of the color coating, when present, includes or consists of sucrose.

Generally, the optional binder component of the color coating can include one or more binders as described above for the first coating. In some embodiments, the binder component of the color coating, when present, includes or consists of hydroxypropylmethylcellulose.

The coloring agent component can include one or more of any of the variety of coloring agents known to be useful in the pharmaceutical arts. In some embodiments, the coloring agent component includes or consists of titanium dioxide. Further preferred coloring agents include, for example, Opadry® agents, for example Opadry® White YS-1-18202 A

In some embodiments, the pharmaceutical compositions of the invention further include a clear coating. In some embodiments, the clear coating includes from about 0.01% to about 2% by weight of the pharmaceutical formulation. Generally, the clear coating is formed over the color coating, when present, as described above, or, alternatively, directly on the first coating as described above. Any of the numerous clear coatings known in the art are suitable for use in the pharmaceutical compositions of the invention, for example Opadry® coatings, for example Opadry® Clear YS-2-19114 A.

The clear coating can also optionally include the aforementioned antioxidant component, or the aforementioned chelating component, or both, as described above.

In some embodiments, the invention provides processes for preparing pharmaceutical compositions of the invention. In some embodiments, the processes are used to prepare pharmaceutical compositions of the invention that include:

a core including conjugated estrogens; and

a first coating including bazedoxifene or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In some embodiments, the processes include:

- i) providing a core including conjugated estrogens; and
- ii) coating the core with a coating composition including bazedoxifene or a pharmaceutically acceptable salt thereof to form a coated core.

In some embodiments, the processes further include the step of:

- iii) coating the coated core with a color coating composition to form a color coated composition.

In some embodiments, the processes further include the step of:

- iv) coating the color coating composition with a clear coating composition to form a clear coat thereon.

Traditionally, sugar coatings are applied to tablet formulations using an intermittent process. In the intermittent active sugar coating process, discrete amounts of the active sugar coat suspension are applied to the surface of a dosage form, for example a tablet, followed by a distribution phase and drying phase, which is repeated several hundred times until the desired weight gain is achieved. Several products currently sold are manufactured using this technique. This process, however, has some limitations. Examples of such limitations are the limited drug loading capacity to keep a reasonable tablet size and process times, and the limitation of the available excipients that can be used to modify the release rate and inherent variability of the process.

While such intermittent processes are amenable to the present formulations, it has been found in accordance with the present invention that sugar coatings can be applied to tablets or other coatable dosage forms by a continuous process. In the continuous sugar coating process, active suspension is applied in a "continuous manner" which is similar to traditional film coating process from the process stand-

point. It is known that sugar, as such in a solution, can not be sprayed continuously on to tablets because of its inherent physico-chemical properties, such as solubility, viscosity, and its crystallization kinetics when dried by spray application on to tablets. However, use of the formulations described herein, with appropriate control of process variables, produces a product of acceptable quality and stability, and addresses the limitations of the intermittent sugar coating process described above.

Accordingly, in some embodiments, the coating of the core with the coating composition including bazedoxifene or a pharmaceutically acceptable salt thereof is performed by a continuous process.

In some embodiments, the coating composition of step ii) includes:

- a) a filler component;
- b) a binder component;
- c) a wetting agent component;
- d) an optional antioxidant component;
- e) bazedoxifene acetate; and
- f) an optional chelating component.

wherein the filler component, the binder component, the wetting agent component, the optional antioxidant component, and the optional chelating component are as described above. In some preferred embodiments, the filler component of the coating comprises sucrose; the binder component of the coating comprises hydroxypropylmethylcellulose; the wetting agent component of the coating comprises sucrose palmitate; the optional antioxidant component of the coating, when present, comprises ascorbic acid, or a salt thereof; and the optional chelating component, when present, comprises EDTA.

In some embodiments, the color coating composition includes:

- an optional filler component;
- an optional binder component; and
- a coloring agent component;

wherein the optional filler component, the optional binder component, and the coloring agent component are as described above. The color coating can also optionally include the aforementioned antioxidant component, or the aforementioned chelating component, or both, as described above.

In some embodiments, the optional filler component of the color coating composition includes sucrose; the optional binder component of the color coating composition includes hydroxypropylmethylcellulose; and the coloring agent component of the color coating composition includes titanium dioxide. In some embodiments, the optional antioxidant component of the color coating, when present, comprises ascorbic acid, or a salt thereof; and the optional chelating component of the color coating, when present, comprises EDTA.

In some embodiments, the filler component of the coating composition of step ii) forms from about 5% to about 30% by weight of the pharmaceutical formulation; the binder component of the coating composition of step ii) forms from about 1% to about 10% by weight of the pharmaceutical formulation; the wetting agent component of the coating composition of step ii) forms from about 0.01% to about 2% by weight of the pharmaceutical formulation; the optional antioxidant component of the coating composition of step ii) forms from about 0% to about 2% by weight of the pharmaceutical formulation; the bazedoxifene acetate includes forms from about 0.1% to about 20% by weight of the pharmaceutical formulation; and the optional chelating component of the coating forms from 0% to about 0.1% by weight of the pharmaceutical formulation. In some embodiments, the conjugated estrogens is present in an amount of from about 0.10 to about 1.0 mg. In some further embodiments, the bazedoxifene is present in an amount of from about 1 to about 50 mg, based on the weight of the bazedoxifene free base. In some further embodiments, the conjugated estrogens is present in an amount of from about 0.10 to about 1.0 mg; and the bazedoxifene is present in an amount of from about 5 to about 50 mg, based on the weight of the bazedoxifene free base.

In some embodiments of each of the pharmaceutical compositions and processes of the invention, the conjugated estrogens include or consist of Premarin®.

In some embodiments of each of the pharmaceutical compositions and processes of the invention, the conjugated estrogens is present in the composition in an amount of from about 0.10 to about 1.0 mg; or from about 0.3 to about 0.8 mg; or from about 0.4 to about 0.5 mg; or from about 0.5 to about 0.7 mg.

In some embodiments of each of the pharmaceutical compositions and processes of the invention, the bazedoxifene is present in an amount of from about 1

to about 50 mg, or from about 5 to about 25 mg, or from about 5 to about 15 mg, or from about 15 to about 25 mg, or from about 35 to about 45 mg, based on the weight of the bazedoxifene free base.

In some embodiments of each of the pharmaceutical compositions and processes of the invention, the conjugated estrogens is present in an amount of from about 0.10 to about 1.0 mg; and the bazedoxifene is present in an amount of from about 5 to about 50 mg, based on the weight of the bazedoxifene free base.

In some embodiments of each of the pharmaceutical compositions and processes of the invention, the conjugated estrogens is present in the composition in an amount of from about 0.4 to about 0.5 mg; or from about 0.5 to about 0.7 mg; and the bazedoxifene is present in an amount of from about 5 to about 15 mg, or from about 15 to about 25 mg, or from about 35 to about 45 mg, based on the weight of the bazedoxifene free base.

The present invention also provides products of the processes described herein.

It will be understood that the weight percentages set forth for each of the core, filler components, a binder components, wetting agent components, optional antioxidant components, optional chelating components, optional filler components, optional binder components, coloring agent components and clear coatings of the compositions disclosed herein are the percentages that each component will comprise of a final pharmaceutical composition, including, if present, the clear and color coatings.

Oral formulations containing the present solid dispersions can comprise a variety of conventionally used oral forms, for example tablets and tablet-in-capsule forms. Generally, tablets and tablet-in-capsule forms are preferred. Capsules or tablets of containing the present solid dispersion can also be combined with mixtures of other active compounds or inert fillers and/or diluents such as the pharmaceutically acceptable starches (e.g. corn, potato or tapioca starch), sugars, artificial sweetening agents, powdered celluloses, such as crystalline and microcrystalline celluloses, flours, gelatins, gums, etc. In some preferred embodiments, the formulations are tablets.

Tablet formulations can be made by conventional compression, wet granulation, or dry granulation methods and utilize pharmaceutically acceptable

diluents (fillers), binding agents, lubricants, disintegrants, suspending or stabilizing agents, including those described above, as well as, without limitation, magnesium stearate, stearic acid, talc, sodium lauryl sulfate, microcrystalline cellulose, carboxymethylcellulose calcium, polyvinylpyrrolidone, gelatin, alginic acid, acacia gum, xanthan gum, sodium citrate, complex silicates, calcium carbonate, glycine, dextrin, sucrose, sorbitol, dicalcium phosphate, calcium sulfate, lactose, kaolin, mannitol, sodium chloride, talc, dry starches and powdered sugar. Oral formulations used herein may utilize standard delay or time release formulations or spansules. Suppository formulations may be made from traditional materials, including cocoa butter, with or without the addition of waxes to alter the suppositories melting point, and glycerin. Water soluble suppository bases, such as polyethylene glycols of various molecular weights, may also be used.

Film coatings useful with the present formulations are known in the art and generally consist of a polymer (usually a cellulosic type of polymer), a colorant and a plasticizer. Additional ingredients such as wetting agents, sugars, flavors, oils and lubricants can be included in film coating formulations to impart certain characteristics to the film coat. The compositions and formulations herein may also be combined and processed as a solid, then placed in a capsule form, such as a gelatin capsule.

As will be appreciated, some components of the formulations of the invention can possess multiple functions. For example, a given component can act as both a binder and a filler. In some such cases, the function of a given component can be considered singular, even though its properties may allow multiple functionality.

Additional numerous various excipients, dosage forms, dispersing agents and the like that are suitable for use in connection with the solid dispersions of the invention are known in the art and described in, for example, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, which is incorporated herein by reference in its entirety.

As discussed above, it has been found in accordance with the present invention that sugar coatings can be applied to tablets or other coatable dosage forms by a continuous process. Accordingly, in some embodiments, the present invention provides processes for preparing a pharmaceutical composition, the composition comprising:

a core comprising a therapeutic agent; and
 a coating optionally comprising a second therapeutic agent and at least one sugar;

the process comprising:

- i) providing a core comprising the first therapeutic agent; and
- ii) coating the core with a coating composition comprising:
 - a) a filler component that comprises at least one sugar;
 - b) a binder component;
 - c) a wetting agent component;
 - d) an optional antioxidant component;
 - e) optionally, a second therapeutic agent; and
 - f) an optional chelating component;

wherein the coating composition of step ii) is applied by a continuous sugar coating technique.

In some such embodiments:

the filler component comprises one or more of sucrose, mannitol, lactose, powdered cellulose, microcrystalline cellulose, malodextrin, sorbitol, starch, xylitol, carboxymethyl cellulose, carboxyethyl cellulose, hydroxyethyl celluloses, microcrystalline celluloses, starches, anhydrous dicalcium phosphate, sodium starch glycolates, and metal aluminosilicates;

the binder component comprises one or more of hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethyl cellulose, carboxyethyl cellulose, hydroxyethyl celluloses, microcrystalline celluloses, starches;

the wetting agent component comprises one or more of sucrose palmitate, Poloxamer 188, metal alkyl sulfates, sodium lauryl sulfate, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, polyethylene glycols, polyoxyethylene castor oil derivatives, docusate sodium, quaternary ammonium amine compounds, sugar esters of fatty acids and glycerides of fatty acids; and

the optional antioxidant component, when present, comprises one or more of ascorbic acid citric acid, sodium ascorbate, ascorbyl palmitate, nicotinamide ascorbate, propyl gallate, alpha tocopherol, beta tocopherol, gamma tocopherol, and BHA/BHT; and

the optional chelating component, when present, comprises EDTA.

In some further embodiments, the filler component of the coating comprises sucrose; the binder component of the coating comprises hydroxypropylmethylcellulose; the wetting agent component of the coating comprises sucrose palmitate; the optional antioxidant component of the coating comprises ascorbic acid, or a salt thereof; and the optional chelatin component, when present, comprises EDTA.

In some further embodiments, the processes further comprising the step of iii) coating the coated core with a color coating composition to form a color coated composition; and in some further embodiments, the processes further comprising the step of iv) coating the color coated composition with a clear coating composition to form a clear coat thereon.

The first therapeutic agent can be any of a wide variety of 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 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, hexestrol, diethylstilbestrol, progesterone, desogestrel, norgestimate, hydroxyprogesterone, norethindrone, norethindrone acetate, norgestrel, megestrol acetate, methyltestosterone, ethylestrenol, methandienone, oxandrolone, trimegestone, dienogest, 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, 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 processes of the present invention are particularly suitable for use in coating core materials, for example tablets, to produce a coated solid dosage form. The term "core material" refers to any tablet, caplet, particle, micronized particle,

particulate, pellet, pill, core, granule, granulate, small mass, seed, specks, spheres, crystals, beads, agglomerates, mixtures thereof and the like that are sufficiently stable physically and chemically to be effectively coated in a continuous sugar coating process.

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 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 some embodiments, the core material is a tablet 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.

A wide variety of therapeutic agents may be utilized in either the core material i.e., as the first therapeutic agent), or in the coating (i.e., as the second therapeutic agent). Specific examples of therapeutic agents include, but are not limited to: acetazolamide, acetohexamide, acrivastine, alatrofloxacin, albuterol, alclofenac,

aloxiprin, alprostadi, amodiaquine, amphotericin, amylobarbitol, aspirin, atorvastatin, atovaquone, baclofen, barbitol, benazepril, bezafibrate, bromfenac, bumetanide, butobarbitol, candesartan, capsaicin, captopril, cefazolin, celecoxib, cephadrine, cephalixin, cerivastatin, cetirizine, chlorambucil, chlorothiazide, chlorpropamide, chlorthalidone, cinoxacin, ciprofloxacin, clonofibrate, cloxacillin, cromoglicate, 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, fenoprofen, fexofenadine, fluconazole, flurbiprofen, fluvastatin, fosinopril, fosphenytoin, fumagillin, furosemide, gabapentin, gemfibrozil, glimepiride, 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, montelukast, nalidixic acid, naproxen, natamycin, nimesulide, nitrofurantoin, non-essential fatty acids, norfloxacin, nystatin, ofloxacin, oxacillin, oxaprozin, oxyphenbutazone, penicillins, pentobarbitol, perfloxacin, phenobarbitol, phenytoin, pioglitazone, piroxicam, pramipexol, pranlukast, pravastatin, probenecid, probucol, propofol, propylthiouracil, quinapril, rabeprazole, repaglinide, rifampin, rifapentine, sparfloxacin, sulfabenzamide, sulfacetamide, sulfadiazine, sulfadoxine, sulfamerazine, sulfamethoxazole, sulfafurazole, sulfapyridine, sulfasalazine, sulindac, sulphasalazine, sulthiame, telmisartan, teniposide, terbutaline, tetrahydrocannabinol, tirofiban, tolazamide, tolbutamide, tolcapon, tolmetin, tretinoin, troglitazone, trovafloxacin, undecenoic acid, ursodeoxycholic acid, valproic 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, aminoglutethimide, amiodarone, amitriptyline, amlodipine, amodiaquine, amoxapine, amphetamine, amphotericin, amprenavir, amrinone, amsacrine, apomorphine, 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,
 chlorpheniramine, chlorproguanil, chlordiazepoxide, chlorpromazine, chlorprothixene,
 chloroquine, cimetidine, ciprofloxacin, cisapride, citalopram, clarithromycin,
 clemastine, clemizole, clenbuterol, clofazimine, clomiphene, clonazepam,
 clopidogrel, clozapine, clotiazepam, clotrimazole, codeine, cyclizine, cyproheptadine,
 dacarbazine, darodipine, decoquinat, delavirdine, demeclo-cycline,
 dexamphetamine, dexchlorpheniramine, dexfenfluramine, diamorphine, diazepam,
 diethylpropion, dihydrocodeine, dihydroergotamine, diltiazem, dimenhydrinate,
 diphenhydramine, diphenoxylate, diphenyl-imidazole, diphenylpyraline, dipyridamole,
 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,
 flunitrazepam, fluopromazine, fluoxetine, fluphenthixol, fluphenthixol 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,
 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,
 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,
 omidazole, oxamniquine, oxantel, oxatamide, 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, 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, selegiline, sertraline, sibutramine, sildenafil, sparfloxacin, spiramycins, stavudine, sufentanil, sulconazole, sulphasalazine, sulpiride, sumatriptan, tacrine, tamoxifen, tamsulosin, temazepam, terazosin, terbinafine, terbutaline, terconazole, terfenadine, tetramisole, thiabendazole, thioquantine, thioridazine, tiagabine, ticlopidine, timolol, tinidazole, tioconazole, tirofiban, tizanidine, tolterodine, topotecan, toremifene, tramadol, trazodone, triamterene, triazolam, trifluoperazine, trimethoprim, trimipramine, tromethamine, tropicamide, trovafloxacin, vancomycin, venlafaxine, vigabatrin, vinblastine, vincristine, vinorelbine, vitamin K₅, vitamin K₆, vitamin K₇, zafirlukast, zolmitriptan, zolpidem and zopiclone. Of course, any of the foregoing 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 such therapeutic agents: anti-inflammatory, antipyretic, anti-spasmodics or analgesics such as indomethacin, diclofenac, diclofenac sodium, codeine, ibuprofen, phenylbutazone, oxyphenbutazone, mepirizole, aspirin, ethenzamide, acetaminophen, aminopyrine, phenacetin, butylscopolamine bromide, morphine, etomidolone, pentazocine, fenoprofen calcium, naproxen, selecoxip, valdecoxip, and 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, methyldopa, furosemide, spironolactone, guanethidine nitrate, 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,

myrnasipran, peroxetin, risperidone, and sodium valproate, anti-emetics such as metoclopramide, lamocetron hydrochloride, granisetron hydrochloride, ondansetron hydrochloride, and azacetrone hydrochloride, antihistamines such as chlorpheniramine maleate and diphenhydramine hydrochloride, vitamins such as thiamine nitrate, tocopherol acetate, cycothiamine, 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 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 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 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 hydrocide, and calcium homopantothenate, 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, 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 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 natural and synthetic conjugated estrogens, such as the compounds described in the *United States Pharmacopia* (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.

In some embodiments, the first active agent comprises conjugated estrogens, and the second active agent comprises bazedoxifene or a salt thereof.

The materials, methods, and examples presented herein are intended to be illustrative, and are not intended to limit the scope of the invention.

EXAMPLES

EXAMPLE 1

Procedure for Preparation of Tablets Containing Conjugated Estrogens / Bazedoxifene Acetate; 0.45 mg / 10 mg

A. Preparation of 10% w/w stock solution of Hydroxypropyl Methylcellulose, USP, 2910, 3 cps.

1. 900 g of water, purified, USP, was placed in a vessel equipped with a low shear (Lightnin type) mixer.

2. 100 g of Hydroxypropyl Methylcellulose, USP, 2910, 3 cps., was added in small increments to the vortex created in the water by the moderate agitation of step 1.

3. Agitation was continued for a minimum of one hour, or until all the Hydroxypropyl Methylcellulose, USP, 2910, 3 cps., is dissolved.

4. If necessary, add water, purified USP to achieve the total theoretical weight.

B1. Preparation of Bazedoxifene Acetate Filler Coat Suspension:

1. 428.30 g of water, purified, USP was placed in a vessel equipped with a low shear (Lightnin type) and high shear (Silverson type) mixer.

2. With the Lightnin type mixer turned on, the water was heated to 60-70°C (target 65°C).

3. With the Lightnin type mixer turned on at slow speed, 110.64 g of sucrose, NF was added, and the mixture was reheated to 65°C and held at that temperature for 10 minutes, until the sucrose dissolved.

4. With the Lightnin type mixer turned on at slow speed, 2.5523 g of sucrose palmitate was added, and mixing was continued at slow speed for 10 minutes. If necessary, mixing can be performed at high shear for 2 minutes with the high shear mixer to disperse and dissolve any undissolved sucrose palmitate.

5. The mixture was then cooled to 23-27°C (target 25°C). When the mixture was about 30°C, 4.0837 g of ascorbic acid, USP was slowly added, and mixing was continued using the Lightnin type mixer for 10 minutes.

6. When the mixture reached 23-27°C (target 25°C), mixing was ceased, and 46.054 g of bazedoxifene acetate was added. The low shear and high shear mixers were both turned on, and mixing was continued for approximately 15 minutes.

7. Both mixers were then turned off, the walls and shaft of the mixer were scraped, and both mixers were then turned on for an additional 15 minutes.

8. Both mixers were then turned off, and a sufficient amount of the 10% w/w stock solution of Hydroxypropyl Methylcellulose, USP, 2910, 3 cps. from Step B above was added to provide 408.37 g of Hydroxypropyl Methylcellulose, USP, 2910, 3 cps. The mixture was mixed at low speed for 10 minutes, adjusting the speed of the mixer to prevent generation of excessive foam.

9. The slurry from Step 8 above was brought to Theoretical Weight with water, purified, USP, and mixing was continued for an additional 10 minutes with the Lightnin type mixer at low speed.

10. Mixing of the suspension was continued with the Lightnin type mixer at low speed, and intermittently with the high shear mixer, as needed, while maintaining the temperature at 23-27°C (target 25°C). Mixing was continued with the low shear mixer until the level of the suspension fell below the agitator head.

B2. Alternate Procedure for Preparation of Bazedoxifene Acetate Filler Coat Suspension:

1. Water, USP, purified was placed in a suitable vessel equipped with a low shear (Lightnin type) and high shear (Silverson type or equivalent) mixers.

2. With the Lightnin type mixer turned on, the water was heated to 55-65° C (target 60° C).

3. The speed of the Lightnin mixer was adjusted to create a vortex without drawing air into the water. The sucrose palmitate was slowly added to the vortex and mixed for approximately 20 minutes to dissolve it. The high shear mixer was used for approximately 5 minutes to disperse and dissolve any undissolved particles of sucrose palmitate.

4. With the Lightnin type mixer turned on, Sucrose, NF was added to the vortex and reheated to 55-65° C (target 60° C), and then mixed for approximately 15 minutes to dissolve the sucrose NF. The temperature was then held at 60° C for approximately 15 minutes, to ensure all the sucrose had dissolved.

5. With the Lightnin type mixer turned on, Hydroxypropyl Methylcellulose, USP, 2910, 3 cps was added to the vortex and reheated to 55-65° C (target 60° C). The high shear mixer could be used during and after the addition to aid the wetting of the Hydroxypropyl Methylcellulose, USP, 2910, 3 cps. The dispersion was mixed for approximately 15 minutes to disperse Hydroxypropyl Methylcellulose, USP, 2910, 3 cps, with the speed of the mixer being adjusted to obtain adequate mixing. The temperature was held at 60° C for approximately 15 minutes to ensure all the Hydroxypropyl Methylcellulose, USP, 2910, 3 cps was well dispersed without forming any clumps.

6. With the Lightnin type mixer turned on, the solution from the preceding step was cooled to 23-27° C (target 25° C). Once the temperature was decreased below 30° C, the ascorbic acid, USP was slowly added, and mixing was continued using the Lightnin type mixer for approximately 10 minutes to dissolve ascorbic acid, USP.

7. When the temperature reached 23-27° C (target 25° C), the bazedoxifene acetate was added to the vortex. Once all the bazedoxifene acetate had been added, the high shear mixer was turned on and mixing was continued for approximately 10 minutes, with the power of the high shear mixer being adjusted not to generate excessive foaming.

8. Both the mixers were then turned off, and the tank walls and mixer shaft were scraped. Both mixers were then turned on at the same settings as were

used in the previous step, and mixing continued for approximately 10 minutes to disperse the bazedoxifene acetate.

9. The suspension from the previous step was brought to theoretical Weight with water, USP, Purified, as necessary, and mixing was continued for an additional 10 minutes with the Lightnin type mixer at slow speed.

10. Mixing of the suspension with the Lightnin type mixer and intermittently with the high shear mixer (as needed) was continued during application, while maintaining temperature at 23-27° C (target 25° C). Mixing was performed continuously with the low shear mixer until the level of the suspension fell below the agitator head.

C. Preparation of Color Coat Suspension:

1. 675 g of water, purified, USP, was placed in a vessel equipped with a low shear (Lightnin type) and high shear (Silverson type) mixer.

2. With the Lightnin type mixer turned on, the water was heated to 60-70°C (target 65°C).

3. The speed of the Lightnin type mixer was adjusted to create a vortex without drawing air into the water. 300 g of sucrose, NF was added to the vortex, and the mixture was reheated to 60-70°C (target 65°C), mixed approximately 15 minutes to dissolve the sucrose, NF, and then held at that temperature for 15 minutes, making sure that all the sucrose was dissolved.

4. With the Lightnin type mixer turned on, 10 g of Hydroxypropyl Methylcellulose, USP, 2910, 3 cps. was added to the vortex, and the mixture was reheated to 60-70°C (target 65°C). The high shear mixer was used during and after the addition to aid the wetting of the Hydroxypropyl Methylcellulose, USP, 2910, 3 cps. Mixing was continued for 5 minutes, adjusting the speed of the mixer to obtain adequate mixing. The mixture is held at 65°C for 5 minutes, making sure that all the Hydroxypropyl Methylcellulose, USP, 2910, 3 cps was well dispersed without forming clumps.

5. With the Lightnin type mixer turned on, the mixture was cooled to 23-27°C (target 25°C), bringing the mixture to weight with water, purified, USP as needed.

6. No more than 2 hours before the color suspension was to be applied to the tablets, 15 g of titanium dioxide, NF was added to the mixture, which was then mixed with the high shear mixer and low shear mixer for 10 minutes.

7. Both mixers were then turned off, the walls and shaft of the mixer were scraped, and both mixers were then turned on for an additional 5 minutes. Mixing was continued with the low shear mixer during color application.

D. Preparation of Clear Coat Suspension:

1. 950 g of water, purified, USP, was placed in a stainless steel container equipped with a low shear (Lightnin type) mixer.

2. With the propeller in the center and as close to the bottom of the vessel as possible, the mixture was stirred to form a vortex without drawing air into the liquid.

3. 50.0 g of Opadry clear, YS-2-19114 A, was added slowly, avoiding powder floatation on the liquid surface. The stirrer speed was increased to maintain the vortex as required.

E. Tablet Coating Procedure:

1. Premarin® 0.45 mg No Talc Triturate Filled tablets were loaded into a perforated coating pan.

2. Sufficient Bazedoxifene Acetate Filler Coat Suspension from Step C above was added to achieve a total weight of 50 mg (± 2 mg) above the inert tablet filled weight (approximately 244.9 mg of Bazedoxifene Acetate Filler Coat Suspension per tablet). The tablets were coated with the suspension using a continuous coating technique, wherein the suspension is sprayed on to the tablets in the rotating coating pan, with concomitant drying by hot air, until the target weight gain is achieved.

3. Approximately 15 mg of the Color Coat was applied to the tablets (approximately 46.15 mg of color coat suspension per tablet).

4. Approximately 3 mg of the Clear Coat was applied to the tablets (approximately 60 mg of clear coat suspension per tablet).

The composition of the tablets is shown in the Table below.

Ingredient	% WT/WT	mg/tablet
Tablet Core		
Premarin® 0.45 mg, No Talc Triturate, Filled Tablets	77.56	235.0 mg
Bazedoxifene Coat		
Sucrose, NF	8.94	27.10 mg
Hydroxypropyl Methylcellulose, USP, 2910, 3 cps (Pharmacoat 603)	3.30	10.00 mg
Water, USP Purified ^a		194.9 mg
Sucrose Palmitate	0.21	0.625 mg
Ascorbic Acid, USP	0.33	1.000 mg
Bazedoxifene Acetate (88.68% bazedoxifene free base) ^c	3.72	11.28 mg
Color Coat^b		
Sucrose, NF	4.57	13.85 mg
Hydroxypropyl Methylcellulose, USP, 2910, 3 cps (Pharmacoat 603)	0.15	0.46 mg
Titanium Dioxide, USP	0.23	0.69 mg
Water, USP Purified ^a		31.15 mg
Clear Coat^b		
Opadry Clear YS-2-19114A	0.99	3.00 mg
Water, USP Purified ^a		57.00 mg
TOTAL	100.00	303 mg

^a Removed during processing.

^b The quantities of the ingredients per tablet represent theoretical amounts of coating solids applied. For elegance, the amount of water and coating ingredients used may vary. These should not exceed +/- 10% of the theoretical values.

° The potency of bazedoxifene acetate may vary, and the amount in the formula must be adjusted accordingly with a corresponding adjustment in the amount of Sucrose.

EXAMPLE 2

Procedure for Preparation of Tablets Containing Conjugated Estrogens / Bazedoxifene Acetate; 0.45 mg / 20 mg

The procedure is essentially as described for Example 1, except that:

- a) the Color Coat Suspension contained:
125.00 g of Opadry White YS-1-18202 A;
875.00 g of water, USP, purified; and
- b) the Clear Coat Suspension contained:
50.00 g of Opadry Clear YS-2-19114 A;
950.00 g of water, USP, purified; and
- c) the following tablet coating procedure was used:

1. Premarin® 0.45 mg No Talc Triturate Filled tablets were loaded into a perforated coating pan.
2. Sufficient Bazedoxifene Acetate Filler Coat Suspension was added to achieve a total weight of 100 mg ($\pm$ 2 mg) above the inert tablet filled weight (approximately 489.8 mg of Bazedoxifene Acetate Filler Coat Suspension per tablet). The tablets were coated with the suspension using the continuous sugar coating technique as described in Example 1.
3. Approximately 17 mg of the Color Coat was applied to the tablets (approximately 136 mg of color coat suspension per tablet).
4. Approximately 4 mg of the Clear Coat was applied to the tablets (approximately 80 mg of clear coat suspension per tablet).

The composition of the tablets is shown in the Table below.

Ingredient	% WT/WT	mg/tablet
Tablet Core		
Premarin® 0.45 mg, No Talc Triturate, Filled Tablets	66.01	235.0 mg

Bazedoxifene Coat		
Sucrose, NF	15.22	54.19 mg
Hydroxypropyl Methylcellulose, USP, 2910, 3 cps (Pharmacoat 603)	5.62	20.00 mg
Water, USP Purified ^a		389.8 mg
Sucrose Palmitate	0.35	1.250 mg
Ascorbic Acid, USP	0.56	2.000 mg
Bazedoxifene Acetate (88.68% bazedoxifene free base) ^c	6.34	22.56 mg
Color Coat^b		
Opadry White YS-1-18202 A	4.78	17.00 mg
Water, USP Purified ^a		119.0 mg
Clear Coat^b		
Opadry Clear YS-2-19114A	1.12	4.00 mg
Water, USP Purified ^a		76.00 mg
TOTAL	100.00	356 mg

^a Removed during processing.

^b The quantities of the ingredients per tablet represent theoretical amounts of coating solids applied. For elegance, the amount of water and coating ingredients used may vary. These should not exceed +/- 10% of the theoretical values.

^c The potency of bazedoxifene acetate may vary, and the amount in the formula must be adjusted accordingly with a corresponding adjustment in the amount of Sucrose.

EXAMPLE 3

Procedure for Preparation of Tablets Containing Conjugated Estrogens /
Bazedoxifene Acetate; 0.45 mg / 40 mg

The procedure is essentially as described for Example 1, except that:

a) the Color Coat Suspension contained:

125.00 g of Opadry White YS-1-18202 A;

875.00 g of water, USP, purified; and

b) the Clear Coat Suspension contained:

50.00 g of Opadry Clear YS-2-19114 A;

950.00 g of water, USP, purified; and

c) the following tablet coating procedure was used:

1. Premarin® 0.45 mg No Talc Triturate Filled tablets were loaded into a perforated coating pan.

2. Sufficient Bazedoxifene Acetate Filler Coat Suspension was added to achieve a total weight of 200 mg ($\pm$ 2 mg) above the inert tablet filled weight (approximately 979.6 mg of Bazedoxifene Acetate Filler Coat Suspension per tablet). The tablets were coated with the suspension using the continuous sugar coating technique as described in Example 1.

3. Approximately 22 mg of the Color Coat was applied to the tablets (approximately 176 mg of color coat suspension per tablet).

4. Approximately 5 mg of the Clear Coat was applied to the tablets (approximately 100 mg of clear coat suspension per tablet).

The composition of the tablets is shown in the Table below.

Ingredient	% WT/WT	mg/tablet
Tablet Core		
Premarin® 0.45 mg, No Talc Triturate, Filled Tablets	50.87	235.0 mg
Bazedoxifene Coat		
Sucrose, NF	23.46	108.38 mg
Hydroxypropyl Methylcellulose, USP, 2910, 3 cps (Pharmacoat 603)	8.66	40.00 mg
Water, USP Purified ^a		779.6 mg
Sucrose Palmitate	0.54	2.50 mg
Ascorbic Acid, USP	0.87	4.000 mg
Bazedoxifene Acetate (88.68%)		

bazedoxifene free base) ^c	9.77	45.11 mg
Color Coat^b		
Opadry White YS-1-18202 A	4.76	22.00 mg
Water, USP Purified ^a		154.0 mg
Clear Coat^b		
Opadry Clear YS-2-19114A	1.08	5.00 mg
Water, USP Purified ^a		95.00 mg
TOTAL	100.00	462 mg

^a Removed during processing.

^b The quantities of the ingredients per tablet represent theoretical amounts of coating solids applied. For elegance, the amount of water and coating ingredients used may vary. These should not exceed +/- 10% of the theoretical values.

^c The potency of bazedoxifene acetate may vary, and the amount in the formula must be adjusted accordingly with a corresponding adjustment in the amount of Sucrose.

EXAMPLE 4

Procedure for Preparation of Tablets Containing Conjugated Estrogens /
Bazedoxifene Acetate; 0.625 mg / 10 mg

The procedure is essentially as described for Example 1, except that tablets to which the coatings were applied were Premarin® 0.625 mg, No Talc Triturate, Filled Tablets.

The composition of the tablets is shown in the Table below.

Ingredient	% WT/WT	mg/tablet
Tablet Core		
Premarin® 0.625 mg, No Talc Triturate, Filled Tablets	77.56	235.0 mg

Bazedoxifene Coat		
Sucrose, NF	8.94	27.10 mg
Hydroxypropyl Methylcellulose, USP, 2910, 3 cps (Pharmacoat 603)	3.30	10.00 mg
Water, USP Purified ^a		194.9 mg
Sucrose Palmitate	0.21	0.625 mg
Ascorbic Acid, USP	0.33	1.000 mg
Bazedoxifene Acetate (88.68% bazedoxifene free base) ^c	3.72	11.28 mg
Color Coat^b		
Sucrose, NF	4.57	13.85 mg
Hydroxypropyl Methylcellulose, USP, 2910, 3 cps (Pharmacoat 603)	0.15	0.46 mg
Titanium Dioxide, USP	0.23	0.69 mg
Water, USP Purified ^a		31.15 mg
Clear Coat^b		
Opadry Clear YS-2-19114A	0.99	3.00 mg
Water, USP Purified ^a		57.00 mg
TOTAL	100.00	303 mg

^a Removed during processing.

^b The quantities of the ingredients per tablet represent theoretical amounts of coating solids applied. For elegance, the amount of water and coating ingredients used may vary. These should not exceed +/- 10% of the theoretical values.

^c The potency of bazedoxifene acetate may vary, and the amount in the formula must be adjusted accordingly with a corresponding adjustment in the amount of Sucrose.

EXAMPLE 5

Procedure for Preparation of Tablets Containing Conjugated Estrogens /
Bazedoxifene Acetate; 0.625 mg / 20 mg

The procedure is essentially as described for Example 2, except that tablets to which the coatings were applied were Premarin® 0.625 mg, No Talc Triturate, Filled Tablets.

The composition of the tablets is shown in the Table below.

Ingredient	% WT/WT	mg/tablet
Tablet Core		
Premarin® 0.625 mg, No Talc Triturate, Filled Tablets	66.01	235.0 mg
Bazedoxifene Coat		
Sucrose, NF	15.22	54.19 mg
Hydroxypropyl Methylcellulose, USP, 2910, 3 cps (Pharmacoat 603)	5.62	20.00 mg
Water, USP Purified ^a		389.8 mg
Sucrose Palmitate	0.35	1.250 mg
Ascorbic Acid, USP	0.56	2.000 mg
Bazedoxifene Acetate (88.68% bazedoxifene free base) ^c	6.34	22.56 mg
Color Coat^b		
Opadry White YS-1-18202 A	4.78	17.00 mg
Water, USP Purified ^a		119.0 mg
Clear Coat^b		
Opadry Clear YS-2-19114A	1.12	4.00 mg
Water, USP Purified ^a		76.00 mg
TOTAL	100.00	356 mg

- ^a Removed during processing.
- ^b The quantities of the ingredients per tablet represent theoretical amounts of coating solids applied. For elegance, the amount of water and coating ingredients used may vary. These should not exceed +/- 10% of the theoretical values.
- ^c The potency of bazedoxifene acetate may vary, and the amount in the formula must be adjusted accordingly with a corresponding adjustment in the amount of Sucrose.

EXAMPLE 6

Procedure for Preparation of Tablets Containing Conjugated Estrogens /
Bazedoxifene Acetate; 0.625 mg / 40 mg

The procedure is essentially as described for Example 3, except that tablets to which the coatings were applied were Premarin® 0.625 mg, No Talc Triturate, Filled Tablets.

The composition of the tablets is shown in the Table below.

Ingredient	% WT/WT	mg/tablet
Tablet Core		
Premarin® 0.625 mg, No Talc Triturate, Filled Tablets	50.87	235.0 mg
Bazedoxifene Coat		
Sucrose, NF	23.46	108.38 mg
Hydroxypropyl Methylcellulose, USP, 2910, 3 cps (Pharmacoat 603)	8.66	40.00 mg
Water, USP Purified ^a		779.6 mg
Sucrose Palmitate	0.54	2.50 mg
Ascorbic Acid, USP	0.87	4.000 mg
Bazedoxifene Acetate (88.68% bazedoxifene free base) ^c	9.77	45.11 mg
Color Coat^b		
Opadry White YS-1-18202 A	4.76	22.00 mg

Water, USP Purified ^a		154.0 mg
Clear Coat^b		
Opadry Clear YS-2-19114A	1.08	5.00 mg
Water, USP Purified ^a		95.00 mg
TOTAL	100.00	462 mg

^a Removed during processing.

^b The quantities of the ingredients per tablet represent theoretical amounts of coating solids applied. For elegance, the amount of water and coating ingredients used may vary. These should not exceed +/- 10% of the theoretical values.

^c The potency of bazedoxifene acetate may vary, and the amount in the formula must be adjusted accordingly with a corresponding adjustment in the amount of Sucrose.

It is intended that each of the patents, applications, and printed publications including books mentioned in this patent document be hereby incorporated by reference in their entirety.

As those skilled in the art will appreciate, numerous changes and modifications may be made to the preferred embodiments of the invention without departing from the spirit of the invention. It is intended that all such variations fall within the scope of the invention.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A pharmaceutical composition comprising a core and at least one coating; wherein the core comprises conjugated estrogens; and the coating comprises bazedoxifene, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
2. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the pharmaceutical composition is a tablet.
3. The pharmaceutical composition of claim 1 or 2, wherein the conjugated estrogens is present in an amount of from about 0.10 to about 1.0 mg.
4. The pharmaceutical composition of claim 1 or 2 wherein the conjugated estrogens is present in an amount of from about 0.3 to about 0.8 mg.
5. The pharmaceutical composition of claim 1 or 2 wherein the conjugated estrogens is present in an amount of from about 0.4 to about 0.5 mg.
6. The pharmaceutical composition of claim 1 or 2 wherein the conjugated estrogens is present in an amount of from about 0.5 to about 0.7 mg.
7. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 6 wherein the bazedoxifene is present in an amount of from about 1 to about 50 mg, based on the weight of the bazedoxifene free base.
8. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 6 wherein the bazedoxifene is present in an amount of from about 5 to about 25 mg, based on the weight of the bazedoxifene free base.
9. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 6 wherein the bazedoxifene is present in an amount of from about 5 to about 15 mg, based on the weight of the bazedoxifene free base.

10. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 6 wherein the bazedoxifene is present in an amount of from about 15 to about 25 mg, based on the weight of the bazedoxifene free base.

11. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 6 wherein the bazedoxifene is present in an amount of from about 35 to about 45 mg, based on the weight of the bazedoxifene free base.

12. The pharmaceutical composition of claim 1 or 2 wherein the conjugated estrogens is present in an amount of from about 0.10 to about 1.0 mg; and the bazedoxifene is present in an amount of from about 5 to about 50 mg, based on the weight of the bazedoxifene free base.

13. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 12 wherein the bazedoxifene is bazedoxifene acetate.

14. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 13 wherein the coating comprises:

- a) a filler component comprising from about 5% to about 30% by weight of the pharmaceutical formulation;
- b) a binder component comprising from about 1% to about 10% by weight of the pharmaceutical formulation;
- c) a wetting agent component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the pharmaceutical formulation;
- d) an optional antioxidant component comprising from 0% to about 2% by weight of the pharmaceutical formulation;
- e) bazedoxifene acetate, comprising from about 0.1% to about 20% by weight of the pharmaceutical formulation; and
- f) an optional chelating component comprising from 0% to about 0.1% by weight of the pharmaceutical formulation.

15. The pharmaceutical composition of claim 14 wherein the core comprises from about 45% to about 80% by weight of the pharmaceutical formulation.

16. The pharmaceutical composition of claim 14 or 15 wherein the conjugated estrogens is present in an amount of from about 0.10 to about 1.0 mg; and the bazedoxifene is present in an amount of from about 5 to about 25 mg, based on the weight of the bazedoxifene free base.

17. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 13 wherein the coating comprises:

- a) a filler component comprising from about 6% to about 12% by weight of the pharmaceutical formulation;
- b) a binder component comprising from about 1% to about 6% by weight of the pharmaceutical formulation;
- c) a wetting agent component comprising from about 0.1% to about 3% by weight of the pharmaceutical formulation;
- d) an optional antioxidant component comprising from 0% to about 0.5% by weight of the pharmaceutical formulation;
- e) bazedoxifene acetate, comprising from about 2% to about 6% by weight of the pharmaceutical formulation; and
- f) an optional chelating component comprising from 0% to about 0.1% by weight of the pharmaceutical formulation.

18. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 15 wherein the coating comprises:

- a) a filler component comprising from about 12% to about 18% by weight of the pharmaceutical formulation;

- b) a binder component comprising from about 4% to about 8% by weight of the pharmaceutical formulation;
- c) a wetting agent component comprising from about 0.2% to about 0.5% by weight of the pharmaceutical formulation;
- d) an optional antioxidant component comprising, when present, from about 0.3% to about 0.8% by weight of the pharmaceutical formulation;
- e) bazedoxifene acetate, comprising from about 4% to about 9% by weight of the pharmaceutical formulation; and
- f) an optional chelating component comprising from 0% to about 0.1% by weight of the pharmaceutical formulation.

19. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 15 wherein the coating comprises:

- a) a filler component comprising from about 20% to about 30% by weight of the pharmaceutical formulation;
- b) a binder component comprising from about 6% to about 10% by weight of the pharmaceutical formulation;
- c) a wetting agent component comprising from about 0.4% to about 0.8% by weight of the pharmaceutical formulation;
- d) an optional antioxidant component comprising from 0% to about 1.2% by weight of the pharmaceutical formulation;
- e) bazedoxifene acetate, comprising from about 7% to about 14% by weight of the pharmaceutical formulation; and
- f) an optional chelating component comprising from 0% to about 0.1% by weight of the pharmaceutical formulation.

20. The pharmaceutical composition of any one of claims 14 to 19 wherein:

the filler component of the coating comprises one or more of sucrose, mannitol, lactose, powdered cellulose, microcrystalline cellulose, malodextrin, sorbitol, starch, xylitol, carboxymethyl cellulose, carboxyethyl cellulose, hydroxyethyl

celluloses, microcrystalline celluloses, starches, anhydrous dicalcium phosphate, sodium starch glycolates, and metal aluminosilicates;

the binder component of the coating comprises one or more of hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethyl cellulose, carboxyethyl cellulose, hydroxyethyl celluloses, microcrystalline celluloses, starches and polyvinyl pyrrolidone;

the wetting agent component of the coating comprises one or more of sucrose palmitate, Poloxamer 188, metal alkyl sulfates, sodium lauryl sulfate, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, polyethylene glycols, polyoxyethylene castor oil derivatives, docusate sodium, quaternary ammonium amine compounds, sugar esters of fatty acids and glycerides of fatty acids; and

the optional antioxidant component of the coating, when present, comprises one or more of ascorbic acid or a salt thereof, sodium ascorbate, citric acid, ascorbyl palmitate, nicotinamide ascorbate, propyl gallate, alpha tocopherol, beta tocopherol, gamma tocopherol, and BHA/BHT; and

the optional chelating component of the coating, when present, comprises EDTA.

21. The pharmaceutical composition of any one of claims 14 to 19 wherein:

the filler component of the coating comprises sucrose;

the binder component of the coating comprises hydroxypropylmethylcellulose;

the wetting agent component of the coating comprises sucrose palmitate;

the optional antioxidant component of the coating, when present, comprises ascorbic acid, or a salt thereof; and

the optional chelating component of the coating, when present, comprises EDTA.

22. The pharmaceutical composition of any one of claims 14 to 21 further comprising a color coating.

23. The pharmaceutical composition of claim 22 wherein the color coating comprises:

- a) an optional filler component comprising from about 0.01% to about 8% by weight of the pharmaceutical formulation;
- b) an optional binder component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the pharmaceutical formulation;
- c) a coloring agent component comprising from about 0.01% to about 6% by weight of the pharmaceutical formulation;
- d) an optional antioxidant component comprising from 0% to about 2% by weight of the pharmaceutical formulation; and
- e) an optional chelating component comprising from 0% to about 0.1% by weight of the pharmaceutical formulation.

24. The pharmaceutical composition of claim 23 wherein:

- the optional filler component comprises sucrose;
- the optional binder component comprises hydroxypropylmethylcellulose; and
- the coloring agent component comprises titanium dioxide;
- the optional antioxidant component comprises ascorbic acid or a salt thereof;

and

- the optional chelating component comprises EDTA.

25. The pharmaceutical composition of any one of claims 14 to 24 further comprising a clear coating.

26. The pharmaceutical composition of claim 25 wherein the clear coating comprises from about 0.01% to about 2% by weight of the pharmaceutical formulation.

27. A pharmaceutical composition comprising:

- a core comprising conjugated estrogens in an amount of from about 0.10 mg to about 1.0 mg;
- a first coating;
- a color coating; and

a clear coating;

wherein:

the core comprises from about 45% to about 80% by weight of the pharmaceutical formulation;

the first coating comprises:

a) a filler component comprising from about 5% to about 30% by weight of the pharmaceutical formulation;

b) a binder component comprising from about 1% to about 10% by weight of the pharmaceutical formulation;

c) a wetting agent component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the pharmaceutical formulation;

d) an optional antioxidant component comprising from 0% to about 2% by weight of the pharmaceutical formulation;

e) bazedoxifene acetate, comprising from about 0.1% to about 20% by weight of the pharmaceutical formulation; and

f) an optional chelating component comprising from 0% to about 0.1% by weight of the pharmaceutical formulation;

the color coating comprises:

g) an optional filler component comprising from about 0.01% to about 8% by weight of the pharmaceutical formulation;

h) an optional binder component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the pharmaceutical formulation;

i) a coloring agent component comprising from about 0.01% to about 6% by weight of the pharmaceutical formulation;

j) an optional antioxidant component comprising from 0% to about 2% by weight of the pharmaceutical formulation;

k) an optional chelating component comprising from 0% to about 0.1% by weight of the pharmaceutical formulation. and

the clear coating comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the pharmaceutical formulation; said clear coating comprising an optional antioxidant component comprising from 0% to about 2% by weight of the pharmaceutical formulation; and an optional chelating component comprising from 0% to about 0.1% by weight of the pharmaceutical formulation.

28. The pharmaceutical composition of claim 27 wherein the composition contains from about 1 mg to about 50 mg of bazedoxifene, based on the weight of the bazedoxifene free base.

29. The pharmaceutical composition of claim 27 or 28 wherein:
the filler component of the first coating comprises sucrose;
the binder component of the first coating comprises hydroxypropylmethylcellulose;
the wetting agent component of the first coating comprises sucrose palmitate;
the optional antioxidant component of the first coating, when present, comprises ascorbic acid or a salt thereof;
the optional chelating component of the first coating, when present, comprises EDTA;
the optional filler component of the color coating, when present, comprises sucrose;
the optional binder component of the color coating, when present, comprises hydroxypropylmethylcellulose;
the optional antioxidant component of the color coating, when present, comprises ascorbic acid or a salt thereof;
the optional chelating component of the color coating, when present, comprises EDTA; and
the coloring agent component of the color coating comprises titanium dioxide.

30. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 29, wherein the conjugated estrogens comprise Premarin®.

31. A process for preparing a pharmaceutical composition, the composition comprising:

a core comprising conjugated estrogens; and
a first coating comprising bazedoxifene or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
the process comprising:

- i) providing a core comprising conjugated estrogens; and
- ii) coating the core with a coating composition comprising bazedoxifene or a pharmaceutically acceptable salt thereof to form a coated core.

32. A process of claim 31 further comprising the step of:

- iii) coating the coated core with a color coating composition to form a color coated composition.

33. A process of claim 32 further comprising the step of:

- iv) coating the color coated composition with a clear coating composition to form a clear coat thereon.

34. A process of any one of claims 31 to 33 wherein the coating composition of step ii) comprises:

- a) a filler component;
- b) a binder component;
- c) a wetting agent component;
- d) an optional antioxidant component;
- e) bazedoxifene acetate; and
- f) an optional chelating component.

35. A process of claim 34 wherein:

the filler component comprises one or more of sucrose, mannitol, lactose, powdered cellulose, microcrystalline cellulose, malodextrin, sorbitol, starch, xylitol, carboxymethyl cellulose, carboxyethyl cellulose, hydroxyethyl celluloses, microcrystalline celluloses, starches, anhydrous dicalcium phosphate, sodium starch glycolates, and metal aluminosilicates;

the binder component comprises one or more of hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethyl cellulose, carboxyethyl cellulose, hydroxyethyl celluloses, microcrystalline celluloses, starches and polyvinyl pyrrolidone;

the wetting agent component comprises one or more of sucrose palmitate, Poloxamer 188, metal alkyl sulfates, sodium lauryl sulfate, polyoxyethylene sorbitan

fatty acid esters, polyethylene glycols, polyoxyethylene castor oil derivatives, docusate sodium, quaternary ammonium amine compounds, sugar esters of fatty acids and glycerides of fatty acids; and

the optional antioxidant component, when present, comprises one or more of ascorbic acid, sodium ascorbate, citric acid, ascorbyl palmitate, nicotinamide ascorbate, propyl gallate, alpha tocopherol, beta tocopherol, gamma tocopherol and BHA/BHT;

and

the optional chelating component, when present, comprises EDTA

36. A process of claim 34 wherein:

the filler component of the coating comprises sucrose;

the binder component of the coating comprises hydroxypropylmethylcellulose;

the wetting agent component of the coating comprises sucrose palmitate;

the optional antioxidant component of the coating, when present, comprises ascorbic acid, or a salt thereof; and

the optional chelating component of the coating, when present, comprises EDTA.

37. A process of claim 36 wherein the coating composition of step ii) is applied by a continuous sugar coating technique.

38. A process of claim 32 wherein the color coating composition comprises:

an optional filler component;

an optional binder component;

a coloring agent component;

an optional antioxidant component; and

an optional chelating component.

39. A process of claim 38 wherein:

the optional filler component of the color coating composition comprises sucrose;

the optional binder component of the color coating composition comprises hydroxypropylmethylcellulose;

the coloring agent component of the color coating composition comprises titanium dioxide;

the optional antioxidant component of the color coating comprises ascorbic acid or a salt thereof; and

the optional chelating component of the color coating comprises EDTA.

40. A process of claim 36 wherein:

a) the filler component of the coating composition of step ii) comprises from about 5% to about 30% by weight of the pharmaceutical formulation;

b) the binder component of the coating composition of step ii) comprises from about 1% to about 10% by weight of the pharmaceutical formulation;

c) the wetting agent component of the coating composition of step ii) comprises from about 0.01% to about 2% by weight of the pharmaceutical formulation;

d) the optional antioxidant component of the coating composition of step ii) comprises from 0% to about 2% by weight of the pharmaceutical formulation;

e) the bazedoxifene acetate comprises from about 0.1% to about 20% by weight of the pharmaceutical formulation; and

f) the optional chelating component of the coating composition comprises from 0% to about 0.1% by weight of the pharmaceutical formulation.

41. A process of any one of claims 31 to 40 wherein the conjugated estrogens is present in an amount of from about 0.10 to about 1.0 mg.

42. A process of any one of claims 31 to 41 wherein the bazedoxifene is present in an amount of from about 1 to about 50 mg, based on the weight of the bazedoxifene free base.

43. A process of any one of claims 31 to 40 wherein the conjugated estrogens is present in an amount of from about 0.10 to about 1.0 mg; and the bazedoxifene is present in an amount of from about 5 to about 50 mg, based on the weight of the bazedoxifene free base.

44. A process of any one of claims 31 to 43 wherein the conjugated estrogens comprise Premarin®.

45. A product of the process of any one of claims 31 to 44.

46. A process for preparing a pharmaceutical composition, the composition comprising:

a core comprising a therapeutic agent; and

a coating optionally comprising a second therapeutic agent and at least one sugar;

the process comprising:

- i) providing a core comprising the first active agent; and
- ii) coating the core with a coating composition comprising:
 - a) a filler component that comprises at least one sugar;
 - b) a binder component;
 - c) a wetting agent component;
 - d) an optional antioxidant component;
 - e) optionally, a second therapeutic agent; and
 - f) an optional chelating component;

wherein the coating composition of step ii) is applied by a continuous sugar coating technique.

47. A process of claim 46 wherein:

the filler component comprises one or more of sucrose, mannitol, lactose, powdered cellulose, microcrystalline cellulose, malodextrin, sorbitol, starch, xylitol, carboxymethyl cellulose, carboxyethyl cellulose, hydroxyethyl celluloses,

microcrystalline celluloses, starches, anhydrous dicalcium phosphate, sodium starch glycolates, and metal aluminosilicates;

the binder component comprises one or more of hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethyl cellulose, carboxyethyl cellulose, hydroxyethyl celluloses, microcrystalline celluloses, starches and polyvinyl pyrrolidine;

the wetting agent component comprises one or more of sucrose palmitate, Poloxamer 188, metal alkyl sulfates, sodium lauryl sulfate, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, polyethylene glycols, polyoxyethylene castor oil derivatives, docusate sodium, quaternary ammonium amine compounds, sugar esters of fatty acids and glycerides of fatty acids; and

the optional antioxidant component, when present, comprises one or more of ascorbic acid, sodium ascorbate, citric acid and ascorbyl palmitate, nicotinamide ascorbate, propyl gallate, alpha tocopherol, beta tocopherol, gamma tocopherol, and BHA/BHT; and

the optional chelating component, when present, comprises EDTA.

48. A process of claim 46 wherein:

the filler component of the coating comprises sucrose;

the binder component of the coating comprises hydroxypropylmethylcellulose;

the wetting agent component of the coating comprises sucrose palmitate;

the optional antioxidant component of the coating, when present, comprises ascorbic acid, or a salt thereof; and

the optional chelating component of the coating, when present, comprises EDTA.

49. A process of any one of claims 46 to 48 further comprising the step of:

iii) coating the coated core with a color coating composition to form a color coated composition.

50. A process of claim 49 further comprising the step of:

WO 2007/002823

PCT/US2006/025348

iv) coating the color coated composition with a clear coating composition to form a clear coat thereon.

51. A process of any one of claims 46 to 50 wherein the first therapeutic agent comprises conjugated estrogens, and the second therapeutic agent comprises bazedoxifene or a salt thereof.

FORMULACIONES DE ESTRÓGENOS CONJUGADOS Y BAZEDOXIFENO

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a las formulaciones de dosis sólida que contiene estrógenos conjugados y bazedoxifeno o una sal de lo mismo. En algunas modalidades, las composiciones incluyen un núcleo que contiene estrógenos conjugados, y una cubierta que incluye bazedoxifeno, o una sal de lo mismo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El uso de la terapia de reemplazo hormonal para la prevención de pérdida ósea en mujeres post-menopausicas es de bastante precedente. El protocolo normal llama a la complementación de estrógeno utilizando tales formulaciones que contienen estrona, estriol, etinil estradiol o estrógenos conjugados aislados de sus fuentes naturales (es decir estrógenos conjugados Premarin® de Wyeth-Ayerst). En algunos pacientes, la terapia puede estar contraindicada debido a los efectos proliferativos de estrógenos no opuestos (estrógenos que no se administran en combinación con progestinas) sobre el

tejido uterino. Esta proliferación esta asociada con el riesgo aumentado de padecer endometriosis y/o cáncer endometrial. Los efectos de los estrógenos no opuestos sobre el tejido mamario esta menos claro, pero también conlleva algún grado de preocupación. La necesidad de estrógenos que puedan mantener un efecto moderado sobre los huesos mientras que minimice los efectos proliferativos en el útero y en las mamas es evidente.

El uso de indoles como antagonistas de estrógeno ha sido informado por Von Angerer, Chemical Abstracts, Vol. 99, No. 7 (1983), Abstract No. 53886u. También, véase, J. Med. Chem. 1990, 33, 2635-2640; J. Med. Chem. 1987, 30, 131-136. También véase Ger. Offen., DE 3821148 A1 891228 y WO 96/03375. La mayoría de los compuestos informados en estas publicaciones caen dentro de una clase de compuestos mejores caracterizados como "antiestrogenos puros". Los informes adicionales de antiestrogenos indol incluyen: WO A 95 17383 (Kar Bio AB), WO A 93 10741, y WO 93/23374 (Otsuka Pharmaceuticals, Japan).

La Patente U.S. No. 5.998.402 describe compuestos 2-fenilindoles que son agonistas/antagonistas de estrógeno útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas con la deficiencia de estrógeno. Los compuestos presentan una fuerte unión al receptor de estrógeno. Los ensayos *in vitro*, incluyen un ensayo de fosfatasa alcalina de Ishikawa y un ensayo de transfección ERE, los cuales muestran que estos compuestos son

antiestrogenos con muy poca o nada de estrogenicidad intrínseca y que han demostrado ser capaces de antagonizar de manera completa los efectos de 17β -estradiol mientras que presentan poca o nada de estimulación uterina en un ensayo uterino en rata cuando son administrados solos. Además, algunos de los compuestos son capaces de inhibir pérdida ósea en una rata ovariectomizada mientras que presentan poca o nada de estimulación uterina. Estos compuestos también disminuyen la ganancia de peso que normalmente es observada en animales ovariectomizados así como reduce los niveles de colesterol total. Uno de tales compuestos preferidos es bazedoxifeno, el cual es 1-[4-(azepan-1-il-etoxi)-bencil]-2-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1H-indol-5-ol.

El bazedoxifeno es un estrógeno tejido selectivo para el tratamiento y prevención de la osteoporosis postmenstrual. Se ha informado que previene la pérdida ósea y protege al sistema cardiovascular y también reduce o elimina los efectos negativos en el útero y las mamas (riesgo potencial de cáncer uterino y cáncer mamario).

Las Patentes U.S. Nos. 5.998.402 y 6.479.535 informan la preparación de acetato de bazedoxifeno. La preparación sintética de acetato de bazedoxifeno también aparece en la literatura general. Véase, por ejemplo, Millar et al., J. Med. Chem., 2001, 44, 1654-1657. También hay una descripción

adicional de la actividad biológica de la droga en la literatura general así como (por ejemplo, Miller, et al. *Drugs of the Future*, 2002, 27(2), 117-121). Las formulaciones de acetato de bazedoxifeno también se informan en la Publicación de Solicitud de Patente U.S. No. 2002/0031548 A1.

Los polimorfos de acetato de bazedoxifeno se describen en la Solicitud de Patente Provisional US Nos. 60/560,582 presentada el 7 de Abril del 2004, y 60/560,584 presentada el 7 de Abril del 2004. Las formulaciones de dispersión de acetato de bazedoxifeno se describen en la Solicitud de Patente Provisional US No. 60/560,452, presentada el 8 de Abril del 2004. La sal de ascorbato de bazedoxifeno se describe en la Solicitud de Patente Provisional US No. 60/560,454, presentada el 8 de Abril del 2004.

Existe una necesidad de tratamiento de fármaco efectivo para mujeres post menopáusicas que alivie los síntomas vasomotores y proteja los huesos sin estimular el endometrio (lo cual puede conducir a la hiperplasia endometrial) o a las mamas. La presente invención esta dirigida a este, así como a otros propósitos importantes.

DESCRIPCION DE LA INVENCION

En algunas modalidades, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que incluyen un núcleo y al menos

una cubierta; en donde el núcleo comprende estrógenos conjugados; y la cubierta comprende bazedoxifeno, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo. En algunas modalidades, los estrógenos conjugados incluyen o consisten de Premarin®.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica es una tableta. En algunas de tales modalidades, las composiciones farmacéuticas incluyen un núcleo y al menos una cubierta; en donde el núcleo incluye estrogénos conjugados; y la cubierta incluye bazedoxifeno, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

En algunas modalidades, la cubierta comprende:

- a) un componente de relleno que comprende desde alrededor de 5% hasta alrededor de 30% en peso de la formulación farmacéutica;
- b) un componente aglomerante que comprende desde alrededor de 1% hasta alrededor de 10% en peso de la formulación farmacéutica;
- c) un componente agente de humectación que comprende desde alrededor de 0,01% hasta alrededor de 2% en peso de la formulación farmacéutica;
- d) un componente antioxidante opcional que comprende desde alrededor de 0% hasta alrededor de 2% en peso de la formulación farmacéutica; y

- e) acetato de bazedoxifeno, que comprende desde alrededor de 0,1% hasta alrededor de 20% en peso de la formulación farmacéutica.
- f) un agente quelante opcional que comprende desde 0% hasta alrededor de 0,1% en peso de la formulación farmacéutica.

En algunas modalidades, la cubierta comprende:

- g) un componente de relleno que comprende desde alrededor de 5% hasta alrededor de 30% en peso de la formulación farmacéutica;
- h) un componente aglomerante que comprende desde alrededor de 1% hasta alrededor de 10% en peso de la formulación farmacéutica;
- i) un componente agente de humectación que comprende desde alrededor de 0,01% hasta alrededor de 2% en peso de la formulación farmacéutica;
- j) un componente antioxidante opcional que comprende desde alrededor de 0,01% hasta alrededor de 2% en peso de la formulación farmacéutica; y
- k) acetato de bazedoxifeno, que comprende desde alrededor de 0,1% hasta alrededor de 20% en peso de la formulación farmacéutica.

- 1) Un agente quelante opcional que comprende desde 0% hasta alrededor de 0,1% en peso de la formulación farmacéutica.

En algunas modalidades, los estrógenos conjugados están presentes en una cantidad desde alrededor de 0,10 hasta alrededor de 1,0 mg; o desde alrededor de 0,3 hasta alrededor de 0,8 mg; o desde alrededor de 0,4 hasta alrededor de 0,5 mg; o desde alrededor de 0,5 hasta alrededor de 0,7 mg.

En algunas modalidades, el bazedoxifeno esta presente en una cantidad desde alrededor de 1 hasta alrededor de 50 mg, basado en el peso de la base libre de bazedoxifeno; o desde alrededor de 5 hasta alrededor de 25 mg; basado en el peso de la base libre de bazedoxifeno; o desde alrededor de 5 hasta alrededor de 15 mg; basado en el peso de la base libre de bazedoxifeno; o desde alrededor de 15 hasta alrededor de 25 mg, basado en el peso de la base libre de bazedoxifeno; o desde alrededor de 35 hasta alrededor de 45, basado en el peso de la base libre de bazedoxifeno.

En algunas modalidades, los estrógenos conjugados están presentes en una cantidad desde alrededor de 0,10 hasta alrededor de 1,0 mg; y el bazedoxifeno esta presente en una cantidad desde alrededor de 5 hasta alrededor de 50 mg, basado en el peso de la base libre de bazedoxifeno.

En algunas modalidades, los estrógenos conjugados son Premarin®, y el bazedoxifeno es acetato de bazedoxifeno.

En algunas modalidades, el componente de relleno de la cubierta comprende sacarosa; el componente aglomerante de la cubierta comprende hidroxipropilmetilcelulosa; el componente agente de humectación de la cubierta comprende palmitato de sacarosa; el componente antioxidante opcional de la cubierta, cuando está presente, comprende ácido ascórbico, o una sal de lo mismo, y el agente quelante opcional, cuando está presente, comprende EDTA.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas además incluyen una cubierta de color. En algunas modalidades, la cubierta de color incluye:

- a) un componente de relleno opcional que comprende desde alrededor de 0,1% hasta alrededor de 8% en peso de la formulación farmacéutica;
- b) un componente aglomerante opcional que comprende desde alrededor de 0,01% hasta alrededor de 2% en peso de la formulación farmacéutica; y
- c) un componente agente colorante que comprende desde alrededor de 0,01% hasta alrededor de 6% en peso de la formulación farmacéutica.

En algunas dichas modalidades, el componente de relleno opcional comprende sacarosa. En algunas dichas

modalidades adicionales, el componente aglomerante opcional comprende hidroxipropilmetilcelulosa. En algunas dichas modalidades adicionales, el componente agente colorante comprende dióxido de titanio.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas además incluyen una cubierta clara. En algunas dichas modalidades, la cubierta clara forma desde alrededor de 0,01% hasta alrededor de 2% en peso de la formulación farmacéutica.

En algunas modalidades, el agente antioxidante opcional, el agente quelante opcional, o ambos el agente antioxidante opcional y el agente quelante opcional, estando adicionalmente presentes en la cubierta como se ha descrito más arriba, también pueden cada uno independientemente y opcionalmente estar presentes en una o más de las cubiertas de color y la cubierta transparente.

La invención además provee procedimientos para la preparación de composiciones farmacéuticas de la presente invención, y productos de los procedimientos.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

En algunas modalidades, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que incluyen estrógenos conjugados

y bazedoxifeno, o una sal de lo mismo. En algunas modalidades, los estrógenos conjugados incluyen o consisten de Premarin®.

Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen cápsulas y tabletas en formulaciones de cápsula (TIC). En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas de la invención son tabletas.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen un núcleo y al menos una cubierta; en donde el núcleo incluye estrógenos conjugados; preferentemente Premarin®, y la cubierta incluye bazedoxifeno, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, preferentemente acetato de bazedoxifeno.

En algunas modalidades, la cubierta comprende:

- a) un componente de relleno que comprende desde alrededor de 5% hasta alrededor de 30% en peso de la formulación farmacéutica;
- b) un componente aglomerante que comprende desde alrededor de 1% hasta alrededor de 10% en peso de la formulación farmacéutica;
- c) un componente agente de humectación que comprende desde alrededor de 0,01% hasta alrededor de 2% en peso de la formulación farmacéutica;

- d) un componente antioxidante opcional que comprende desde 0% hasta alrededor de 2% en peso de la formulación farmacéutica;
- e) acetato de bazedoxifeno, que comprende desde alrededor de 0,1% hasta alrededor de 20% en peso de la formulación farmacéutica, y
- f) Un agente quelante opcional que comprende desde 0% hasta alrededor de 0,1% en peso de la formulación farmacéutica.

En algunas modalidades adicionales, la cubierta comprende:

- a) un componente de relleno que comprende desde alrededor de 6% hasta alrededor de 12% en peso de la formulación farmacéutica;
- b) un componente aglomerante que comprende desde alrededor de 1% hasta alrededor de 6% en peso de la formulación farmacéutica;
- c) un componente agente de humectación que comprende desde alrededor de 0,1% hasta alrededor de 3% en peso de la formulación farmacéutica;
- d) un componente antioxidante opcional que comprende desde 0% hasta alrededor de 0,5% en peso de la formulación farmacéutica;

- e) acetato de bazedoxifeno, que comprende desde alrededor de 2% hasta alrededor de 6% en peso de la formulación farmacéutica; y
- f) Un agente quelante opcional que comprende desde 0% hasta alrededor de 0,1% en peso de la formulación farmacéutica.

En algunas modalidades, la cubierta comprende:

- a) un componente de relleno que comprende desde alrededor de 12% hasta alrededor de 18% en peso de la formulación farmacéutica;
- b) un componente aglomerante que comprende desde alrededor de 4% hasta alrededor de 8% en peso de la formulación farmacéutica;
- c) un componente agente de humectación que comprende desde alrededor de 0,2% hasta alrededor de 0,5% en peso de la formulación farmacéutica;
- d) un componente antioxidante opcional que comprende desde 0% hasta alrededor de 0,8% en peso de la formulación farmacéutica;
- e) acetato de bazedoxifeno, que comprende desde alrededor de 4% hasta alrededor de 9% en peso de la formulación farmacéutica; y

f) un agente quelante opcional que comprende desde 0% hasta alrededor de 0,1% en peso de la formulación farmacéutica.

En algunas modalidades adicionales, la cubierta comprende:

- a) un componente de relleno que comprende desde alrededor de 20% hasta alrededor de 30% en peso de la formulación farmacéutica;
- b) un componente aglomerante que comprende desde alrededor de 6% hasta alrededor de 10% en peso de la formulación farmacéutica;
- c) un componente agente de humectación que comprende desde alrededor de 0,4% hasta alrededor de 0,8% en peso de la formulación farmacéutica;
- d) un componente antioxidante opcional que comprende desde 0% hasta alrededor de 1,2% en peso de la formulación farmacéutica;
- e) acetato de bazedoxifeno, que comprende desde alrededor de 7% hasta alrededor de 14% en peso de la formulación farmacéutica;
- f) Un agente quelante opcional que comprende desde 0% hasta alrededor de 0,1% en peso de la formulación farmacéutica.

En algunas modalidades, el núcleo de la composición incluye estrógenos conjugados y uno o más agentes de relleno y/o aglomerante. En algunas modalidades, los estrógenos conjugados incluyen o consisten de Premarin®. Generalmente, el núcleo incluye estrógenos conjugados en una cantidad desde alrededor de 0,10% hasta alrededor de 1,0 mg, y forma desde alrededor de 45% hasta alrededor de 80% en peso de la formulación farmacéutica. En algunas modalidades, el núcleo incluye estrógenos conjugados en una cantidad desde alrededor de 0,3 hasta alrededor de 0,8 mg. En algunas modalidades, el núcleo incluye estrógenos conjugados en una cantidad desde alrededor de 0,4 hasta alrededor de 0,5 mg; por ejemplo alrededor de 0,45 mg, o desde alrededor de 0,5 hasta alrededor de 0,7 mg, por ejemplo alrededor de 0,625 mg. En algunas modalidades, el núcleo es una tableta de relleno que contiene estrógenos conjugados, preferentemente Premarin®.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen al menos una cubierta que contiene bazedoxifeno, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo. En algunas modalidades, el bazedoxifeno, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, esta presente en una cantidad desde alrededor de 1 hasta alrededor de 50 mg, basado en el peso de la base libre de bazedoxifeno. Como se utiliza aquí, el término "basado en el peso de la base

libre de bazedoxifeno" se pretende que represente la cantidad de bazedoxifeno o sal de lo mismo que provee el mismo número de moléculas de bazedoxifeno tal como se indica como la masa de la base libre de bazedoxifeno. Por lo cual, por ejemplo, la frase "10 mg de acetato de bazedoxifeno, basado en el peso de la base libre de bazedoxifeno" debiera indicar una masa de acetato de bazedoxifeno suficiente para proveer un número de moléculas de acetato de bazedoxifeno que es la misma que el número de las moléculas de bazedoxifeno presente en 10 mg de la forma de base libre de bazedoxifeno. En algunas modalidades, el bazedoxifeno, o la sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, esta presente en una cantidad desde alrededor de 5 hasta alrededor de 25 mg, o desde alrededor de 5 hasta alrededor de 15 mg, o desde alrededor de 15 hasta alrededor de 25 mg, o desde alrededor de 35 hasta alrededor de 45 mg, basado en el peso de la base libre de bazedoxifeno.

En algunas modalidades, el bazedoxifeno esta presente en la formulación farmacéutica como la sal de acetato. En algunas de tales modalidades, el acetato de bazedoxifeno presente en la forma de cubierta va desde alrededor de 0,1% hasta alrededor de 20% en peso de la formulación farmacéutica; o desde alrededor de 2% hasta alrededor de 6% en peso de la formulación farmacéutica; o desde alrededor de 4% hasta alrededor de 9% en peso de la formulación farmacéutica; o desde

alrededor de 7% hasta alrededor de 14% en peso de la formulación farmacéutica.

Además del bazedoxifeno, o de la sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, la cubierta puede contener uno o más agentes de relleno, diluyentes, aglomerantes, agentes de humectación, y/o antioxidantes.

Generalmente, el componente de relleno de la cubierta forma desde alrededor de 5% hasta alrededor de 30% en peso de la formulación farmacéutica; o desde alrededor de 6% hasta alrededor de 12% en peso de la formulación farmacéutica; o desde alrededor de 12% hasta alrededor de 18% en peso de la formulación farmacéutica; o desde 20% hasta alrededor de 30% en peso de la formulación farmacéutica. El componente de relleno puede incluir uno o más rellenos conocidos para ser útiles en el arte, por ejemplo uno o más de azúcares, por ejemplo sacarosa, manitol, lactosa, y similares, y/u otros rellenos tales como celulosa en polvo, celulosa microcristalina, maltodextrina, sorbitol, almidón, xilitol, carboximetil celulosa, carboxietil celulosa, hidroxietil celulosas, celulosas microcristalinas, almidones, fosfato dicalcico anhidro, glicolatos de almidón sódico, y aluminosilicatos metálicos.

En algunas modalidades, el componente de relleno de la cubierta incluye uno o más azúcares. Como se utiliza aquí,

el término "azúcar" se refiere a cualquier tipo de carbohidrato simple, tal como un mono o disacarido, ya sea obtenido de manera natural, refinado a partir de una fuente natural, o de manera artificial 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 aquí, también incluye diversos "sustitutos de azúcar" ampliamente conocidos para aquellos expertos en el arte para preparar formas de dosis sólida, de tal modo que los alcoholes polihídricos (algunas veces conocidos como "alcoholes de azúcar" o sacaridos hidrogenados), por ejemplo, sorbitol, manitol, xilitol, y eritritol, y los derivados de azúcar de los alcoholes polihídricos, tales como maltitol, lactitol, isomalto, y polialditol. Consecuentemente, la indicación del término "azúcar" generalmente debe ser interpretada como incluyendo a tales compuestos específicos, también a otros no expresamente indicados. En ciertas modalidades, el azúcar es un mono- o disacarido, por ejemplo, sacarosa, dextrosa, maltosa, glucosa, fructosa, galactosa, manosa, o lactosa. En algunas modalidades preferidas, el componente de relleno de la cubierta incluye o consiste de sacarosa.

Generalmente, el componente aglomerante de la cubierta forma desde alrededor de 1% hasta alrededor de 10% en

74
000074

peso de la formulación farmacéutica; o desde alrededor de 1% hasta alrededor de 6% en peso de la formulación farmacéutica; o desde alrededor de 4% hasta alrededor de 8% en peso de la formulación farmacéutica; o desde alrededor de 6% hasta alrededor de 10% en peso de la formulación farmacéutica. El componente aglomerante puede incluir uno o más aglomerantes conocidos como útiles en el arte, por ejemplo uno o más de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetil celulosa, carboxietil celulosa, hidroxietil celulosas, celulosas microcristalinas, almidones y polivinil pirrolidina (PVP). En algunas modalidades preferidas, el componente de relleno incluye o consiste de hidroxipropil metilcelulosa.

Se ha encontrado de acuerdo con la presente invención que la sacarosa, a pesar de no ser un agente formador de lámina típico tal como la hidroxipropil metilcelulosa, es particularmente ventajoso cuando se utiliza con un grado de viscosidad bajo de hidroxipropil metilcelulosa, por ejemplo 3 cps. Mientras que no se desee estar unido a cualquier teoría particular, se cree que la sacarosa agrega cuerpo a la cubierta, y actúa como un relleno soluble en un proceso de sobre cubierta activo. Generalmente, es beneficio utilizar una proporción de hidroxipropil metilcelulosa a sacarosa desde alrededor de 1:2 hasta alrededor de 1:5, o desde alrededor de 1:2 hasta alrededor de 1:4; o desde alrededor de 1:2,5 hasta

alrededor de 1:3,5; o alrededor de 1:3. Tal ración se piensa que provee las características más aceptables de viscosidad y de capacidad de ser aplicado mediante aspersión de la suspensión de relleno a un nivel del 20% p/p de sólidos para un proceso continuo de cubierta.

Generalmente, el componente agente de humectación de la cubierta es seleccionado para aumentar el grado de humectación de los componentes de la cubierta de relleno, y particularmente, el bazedoxifeno, y para ayudar de esta manera a dispersar el bazedoxifeno. Preferentemente, el agente de humectación posee bajas características espumantes, y preferentemente posee actividad antimicrobiana. Generalmente, el componente agente de humectación de la cubierta forma desde alrededor de 0,01% hasta alrededor de 2% en peso de la formulación farmacéutica; o desde alrededor de 0,1% hasta alrededor de 3% en peso de la formulación farmacéutica; o desde alrededor de 0,2% hasta alrededor de 0,5% en peso de la formulación farmacéutica; o desde alrededor de 0,4% hasta alrededor de 0,8% en peso de la formulación farmacéutica. El componente agente de humectación puede incluir uno o más agentes de humectación conocidos como útiles en el arte, por ejemplo un o más de ésteres de ácido graso sacarosa, tales como palmitato de sacarosa, y Poloxamer 188, sulfatos metálicos de alquilo, lauril sulfato de sodio, ésteres de ácido graso

polioxietilen sorbitan, polietilen glicoles, derivados de polioxietilen aceite de resina, docusato de sodio, compuesto de amonio de amina cuaternaria, ésteres de azúcar de ácidos grasos y glicéridos de ácidos grasos. En algunas modalidades preferidas, el componente de agente de humectación incluye o consiste de palmitato de sacarosa.

Generalmente, el componente antioxidante opcional de la cubierta forma hasta alrededor de un 15% en peso, por ejemplo desde alrededor de 0% hasta alrededor de 15% en peso de la formulación farmacéutica, desde alrededor de 0,01% hasta alrededor de 5% en peso de la formulación farmacéutica; desde alrededor de 0,01% hasta alrededor de 2% en peso de la formulación farmacéutica; o desde alrededor de 0,1% hasta alrededor de 0,5% en peso de la formulación farmacéutica; o desde alrededor de 0,3% hasta alrededor de 0,8% en peso de la formulación farmacéutica; o desde alrededor de 0,6% hasta alrededor de 1,2% en peso de la formulación farmacéutica. El componente antioxidante, cuando esta presente, puede incluir uno o más antioxidantes conocidos como útiles en el arte, por ejemplo uno o más de ácido ascórbico o una sal del mismo tal como ascorbato de sodio, palmitato de ascorbilo, ascorbato nicotinamida, propil galato, tocoferol (alfa, beta y gama), BHA/BHT, ácido cítrico y sales de lo mismo, por ejemplo citrato

de sodio. En algunas modalidades preferidas, el componente antioxidante incluye o consiste de ácido ascórbico.

Ejemplos adicionales de rellenos, aglomerantes, agentes de humectación y antioxidantes adecuados se pueden encontrar en, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, la cual se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

Generalmente, el componente quelante opcional forma hasta alrededor de 0,1% en peso de la formulación farmacéutica. En algunas modalidades, el componente quelante esta presente en una cantidad desde alrededor de 0,01% hasta alrededor de 0,10% en peso de la cubierta. El componente quelante puede incluir uno o más agentes quelantes tal como son conocidos en el arte para ser usados en formulaciones farmacéuticas. Un agente quelante preferido es el ácido etilendiaminatetraacético (EDTA). Otros agentes quelantes adecuados se pueden encontrar por ejemplo en, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, citado más arriba.

En algunas modalidades, el componente antioxidante opcional, el componente quelante opcional, o ambos el componente antioxidante opcional y el componente quelante opcional, estando adicionalmente presentes en la cubierta como se ha descrito antes, pueden también cada independientemente y opcionalmente estar presentes en una o más de la cubierta de

color y en la cubierta transparente, como se describe más abajo. En algunas modalidades, el componente antioxidante y el componente quelante están ambos presentes juntos en una o más de las cubiertas. Por lo cual, en algunas de tales modalidades, el componente antioxidante y el componente quelante están ambos presentes en la cubierta que contiene el agente activo, por ejemplo, bazedoxifeno; o en la cubierta de color; o en la cubierta de transparente; o en cualquiera de las dos cubiertas, o en todas, las tres cubiertas.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica adicional incluye una cubierta de color. Generalmente, el color es formado sobre la primera cubierta antes descrita, y contiene al menos un agente colorante. En algunas modalidades, la cubierta de color incluye:

- a) un componente de relleno opcional que incluye desde alrededor de 0,1% hasta alrededor de 8% en peso de la formulación farmacéutica;
- b) un componente aglomerante opcional que incluye desde alrededor de 0,01% hasta alrededor de 2% en peso de la formulación farmacéutica; y
- c) un componente agente colorante que incluye desde alrededor de 0,01% hasta alrededor de 1% en peso de la formulación farmacéutica.

La cubierta de color también puede opcionalmente incluir el componente antioxidante antes mencionado, o el componente quelante antes mencionado, o ambos, como se describe más arriba.

Generalmente, el componente de relleno opcional de la cubierta de color puede incluir uno o más rellenos tal como se han descrito anteriormente para la primera cubierta. En algunas modalidades, el componente de relleno de la cubierta de color, cuando esta presente, incluye o consiste de sacarosa.

Generalmente, el componente aglomerante opcional de la cubierta de color puede incluir uno o más aglomerantes tal como se ha descrito antes para la primera cubierta. En algunas modalidades, el componente aglomerante de la cubierta de color, cuando esta presente, incluye o consiste de hidroxipropilmetilcelulosa.

El componente agente colorante puede incluir uno o más de cualquiera de la diversidad de los agentes colorante conocidos como útiles en las artes farmacéuticas. En algunas modalidades, el componente agente colorante incluye o consiste de dióxido de titanio. Además son preferidos los agentes de color que incluyen, por ejemplo, agentes Opadry®, por ejemplo Opadry® Blanco YS-1-18202 A

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas de la invención además incluyen una cubierta

transparente. En algunas modalidades, la cubierta transparente incluye desde alrededor de 0,01% hasta alrededor de 2% en peso de la formulación farmacéutica. Generalmente, la cubierta transparente esta formada sobre la cubierta de color, cuando esta presente, tal como se ha descrito antes, o alternativamente, de manera directa sobre la primera cubierta tal como se describió antes. Cualquiera de las numerosas cubiertas transparentes son conocidas en el arte y son adecuadas para ser utilizadas en las composiciones farmacéuticas de esta invención, por ejemplo cubiertas Opadry®, por ejemplo Opadry® transparente YS-2-19114 A.

La cubierta transparente también puede incluir de manera opcional al componente antioxidante antes mencionado, o al componente quelante antes mencionado, o a ambos, como se describe más arriba.

En algunas modalidades, la invención provee procesos para preparar las composiciones farmacéuticas de la invención. En algunas modalidades, los procesos son útiles para preparar composiciones farmacéuticas de la invención que incluyen:

un núcleo que incluye estrogénos conjugados; y

una primera cubierta que incluye bazedoxifeno o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo. En algunas modalidades, los procedimientos incluyen:

- i) proveer un núcleo que incluye estrogénos conjugados, y
- ii) recubrir el núcleo con una composición de cubierta que incluye bazedoxifeno o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo para formar un núcleo recubierto.

En algunas modalidades, los procesos además incluyen la etapa de:

- iii) recubrir el núcleo recubierto con una composición de cubierta de color para formar una composición recubierta colorada.

En algunas modalidades, los procesos además incluyen la etapa de:

- iv) recubrir la composición de cubierta de color con una composición de cubierta transparente para formar una cubierta transparente sobre ella.

Tradicionalmente, las cubiertas de azúcar se aplican a las formulaciones de tableta utilizando un proceso intermitente. En el proceso de recubrimiento de azúcar intermitente activo, descrita cantidades de la suspensión de cubierta de azúcar activa se aplican a la superficie de una forma de dosis, por ejemplo una tableta, seguida por una fase de distribución y una fase de secado, la cual es repetida varios cientos de veces hasta que la ganancia de peso deseada

es lograda. Varios productos comúnmente comercializados son fabricados utilizando esta técnica. Este proceso, sin embargo, tiene algunas limitaciones. Ejemplos de tales limitaciones son la capacidad de carga de droga limitada para mantener un tamaño de tableta razonable y tiempos de proceso, y la limitación de los excipientes disponibles que pueden ser utilizados para modificar la velocidad de liberación y la variabilidad inherente del proceso.

Mientras tales procesos intermitentes son aceptables para las presentes formulaciones, se ha encontrado de acuerdo con la presente invención que las cubiertas de azúcar pueden ser aplicadas a tabletas u otras formas de dosis recubribles mediante un proceso continuo. En los procesos de recubrimiento de azúcar continuo, se aplica la suspensión activa de una "manera continua" la cual es similar al proceso de recubrimiento de lámina tradicional desde el punto de vista del proceso. Se sabe que el azúcar, como tal en una solución, no puede ser aplicada mediante aspersion de manera continua sobre las tabletas debido a sus propiedades físico-química inherentes, tal como la solubilidad, la viscosidad y su cinética de cristalización cuando se seca mediante aplicación por aspersion sobre las tabletas. Sin embargo, el uso de las formulaciones aquí descritas, con el control de las variables del proceso adecuado, produce un producto de calidad y

estabilidad aceptable, y dirige las limitaciones del proceso de recubrimiento de azúcar intermitente antes descrita.

Consecuentemente, en algunas modalidades, el recubrimiento del núcleo con una composición recubierta que incluye bazedoxifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se realiza mediante el proceso continuo.

En algunas modalidades, la composición recubierta de la etapa ii incluye:

- a) un componente de relleno;
- b) un componente aglomerante;
- c) un componente agente de humectación;
- d) un componente antioxidante opcional;
- e) acetato de bazedoxifeno; y
- f) un componente quelante opcional.

donde el componente de relleno, el componente aglomerante, el componentes agente de humectación, el componente antioxidante opcional, y el componente quelante opcional son como se han descrito antes. En algunas modalidades preferidas, el componente de relleno de la cubierta comprende sacarosa; el componente aglomerante de la cubierta comprende hidroxipropilmetilcelulosa; el componente agente de humectación de la cubierta comprende palmitato de sacarosa; y el componente antioxidante opcional de la cubierta, cuando está presente, comprende ácido ascórbico, o una sal de lo mismo, y el

componente quelante opcional, cuando está presente, comprende EDTA.

En algunas modalidades, la composición de cubierta de color incluye;

un componente de relleno opcional;

un componente aglomerante opcional; y

un componente agente colorante;

en donde el componente de relleno opcional, el componente aglomerante opcional, y el componente agente colorante son como se han descrito antes. La cubierta de color opcionalmente también puede incluir al componente antioxidante antes mencionado, o al componente quelante antes mencionado, o a ambos, como se describe más arriba.

En algunas modalidades, el componente de relleno opcional de la composición de cubierta de color incluye sacarosa; el componente aglomerante opcional de la composición de cubierta de color incluye hidroxipropilmetilcelulosa; y el componente agente colorante de la composición de cubierta de color incluye dióxido de titanio. En algunas modalidades, el componente antioxidante opcional de la cubierta de color, cuando está presente, comprende ácido ascórbico, o una sal de lo mismo; y el componente quelante opcional de la cubierta de color, cuando está presente, comprende EDTA.

En algunas modalidades, el componente de relleno de la composición de cubierta de la etapa ii) forma desde alrededor de 5% hasta alrededor de 30% en peso de la formulación farmacéutica, el componente aglomerante de la composición de cubierta de la etapa ii) forma desde alrededor de 1% hasta alrededor de 10% en peso de la formulación farmacéutica; el componente agente de la humectación de la composición de cubierta de la etapa ii) forma desde alrededor de 0,01% hasta alrededor de 2% en peso de la formulación farmacéutica; el componente antioxidante opcional de la composición de cubierta de la etapa ii) forma desde alrededor de 0% hasta alrededor de 2% en peso de la formulación farmacéutica; y el acetato de bazedoxifeno incluye desde alrededor de 0,1% hasta alrededor de 20% en peso de la formulación farmacéutica. Y el componente quelante opcional de la cubierta forma desde 0% hasta alrededor de 0,1% en peso de la formulación farmacéutica. En algunas modalidades, los estrógenos conjugados están presentes en una cantidad desde alrededor de 0,10 hasta alrededor de 1,0 mg. En algunas modalidades adicionales, el bazedoxifeno esta presente en una cantidad desde alrededor de 1 hasta alrededor de 50 mg, basado en el peso de la base libre de bazedoxifeno. En algunas modalidades adicionales, los estrogénos conjugados están presentes en una cantidad desde alrededor de 0,10 hasta

alrededor de 1,0 mg; y el bazedoxifeno esta presente en una cantidad desde alrededor de 5 hasta alrededor de 50 mg, basado en el peso de la base libre de bazedoxifeno.

En algunas modalidades de cada una de las composiciones farmacéuticas y los procesos de la invención, los estrógenos conjugados incluyen o consisten de Premarin®.

En algunas modalidades de cada una de las composiciones farmacéuticas y procesos de la invención, los estrógenos conjugados están presentes en la composición en una cantidad desde alrededor de 0,10 hasta alrededor de 1,0 mg; o desde alrededor de 0,3 hasta alrededor de 0,8 mg; o desde alrededor de 0,4 hasta alrededor de 0,5 mg; o desde alrededor de 0,5 hasta alrededor de 0,7 mg.

En algunas modalidades de cada una de las composiciones farmacéuticas y los procesos de la invención, el bazedoxifeno esta presente en una cantidad desde alrededor de 1 hasta alrededor de 50 mg; o desde alrededor de 5 hasta alrededor de 25 mg; o desde alrededor de 5 hasta alrededor de 15 mg; o desde alrededor de 15 hasta alrededor de 25 mg; o desde alrededor de 35 hasta alrededor de 45, basado en el peso de la base libre de bazedoxifeno.

En algunas modalidades de cada una de las composiciones farmacéuticas y los procesos de la invención, los estrógenos conjugados están presente en una cantidad desde

alrededor de 0,10 hasta alrededor de 1,0 mg; y el bazedoxifeno esta presente en una cantidad desde alrededor de 5 hasta alrededor de 50 mg, basado en el peso de la base libre de bazedoxifeno.

En algunas modalidades de cada una de las composiciones farmacéuticas y los procesos de la invención, los estrógenos conjugados están presentes en la composición en una cantidad desde alrededor de 0,4 hasta alrededor de 0,5 mg; o desde alrededor de 0,5 hasta alrededor de 0,7; y el bazedoxifeno esta presente en una cantidad desde alrededor de 5 hasta alrededor de 15 mg; o desde alrededor de 15 hasta alrededor de 25 mg; o desde alrededor de 35 hasta alrededor de 45 mg, basado en el peso de la base libre de bazedoxifeno.

La presente invención también provee productos de los procesos aquí descritos.

Se entenderá que los porcentajes en peso antes indicados para cada uno de los componentes de núcleo de relleno, los componentes aglomerantes, los componentes agentes de humectación, los componentes antioxidantes opcionales, los componentes quelantes opcionales, los componentes de relleno opcionales, los componentes aglomerantes opcionales, los componentes agentes colorantes y las cubiertas transparentes de las composiciones aquí reveladas se encuentran en porcentaje que cada componente comprenderá de una composición farmacéutica

final, incluyendo, si esta presente, las cubiertas transparentes y de color.

Las formulaciones orales que contienen las presentes dispersiones sólidas pueden comprender una diversidad de formas orales convencionalmente utilizadas, por ejemplo tabletas y formas de tableta en cápsula. Generalmente, las tabletas y las formas de tableta en cápsula son las preferidas. Las cápsulas o tabletas que contienen a la presente dispersión sólida también pueden ser combinadas con mezclas de otros compuestos activos o de rellenos inertes y/o diluyentes tales como los almidones farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, almidón de maíz, de papa o de tapioca), azúcares, agentes edulcorantes artificiales, celulosa en polvo, tales como celulosas cristalinas y microcristalinas, harinas, gelatinas, gomas, etc. En algunas modalidades preferidas, las formulaciones son tabletas.

Las formulaciones de tableta se pueden preparar mediante cualquier método convencional de compresión, granulación en húmedo, o granulación en seco y utilizar diluyentes farmacéuticamente aceptables (rellenos), agentes aglomerantes, lubricantes, desintegrantes, agentes estabilizantes o de suspensión, incluyendo aquellos descritos antes, así como sin limitación a estearato de magnesio, ácido estearico, talco, lauril sulfato de sodio, celulosa

89
~~89~~

microcristalina, carboximetilcelulosa calcica, polivinilpirrolidona, gelatina, ácido alginico, goma acacia, goma xantano, citrato de sodio, silicatos complejo, carbonato calcico, glicina, dextrina, sacarosa, sorbitol, fosfato dicalcico, sulfato calcico, lactosa, caolin, manitol, cloruro de sodio, talco, almidones secos y azúcar en polvo. Las formulaciones orales utilizadas aquí pueden utilizar formulaciones de retraso estándar o de liberación en el tiempo o espánsulas. Las formulaciones de supositorios pueden ser preparadas a partir de materiales tradicionales, incluyendo mantequilla de cacao, con o sin la adición de ceras para alterar el punto de fundición del supositorio, y glicerina. Las bases de supositorios solubles en agua, tales como polietilen glicoles de diversos pesos moleculares, también pueden ser utilizados.

Las cubiertas de láminas útiles con las presentes formulaciones son conocidas en el arte y generalmente consisten de un polímero (generalmente un tipo de polímero celulosico), un colorante y plastificante. También se pueden incluir ingredientes adicionales tales como agentes de humectación, azúcares, saborizantes, aceites y lubricantes en las formulaciones de cubierta de lámina para impartir ciertas características para la cubierta de lámina. Las composiciones y formulaciones aquí descritas también pueden ser combinadas y

procesadas como un sólido, luego colocadas en una forma de cápsula, tal como una cápsula de gelatina.

Como se apreciará, algunos componentes de las formulaciones de la invención pueden poseer múltiples funciones. Por ejemplo, un componente entregado que actúa como ambos un aglomerante y un relleno. En algunos tales casos, la función de un componente dado puede ser considerado singular, a pesar de que sus propiedades pueden permitir una funcionalidad múltiple.

Los diversos excipientes adicionales, las formas de dosis, los agentes de dispersión y similares que son adecuados para el uso en conexión con las dispersiones sólidas de la invención son conocidos en el arte y descritos en, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, la cual se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

Tal como se discutió antes, se ha encontrado de acuerdo con la presente invención que las cubiertas de azúcar se pueden aplicar a las tabletas u otras formas de dosis recubribles mediante un proceso continuo. Consecuentemente, en algunas modalidades, la presente invención provee procesos para preparar una composición farmacéutica, en donde la composición comprende:

un núcleo que comprende un agente terapéutico; y

una cubierta que comprende opcionalmente un segundo agente terapéutico y al menos uno de azúcar;

el proceso comprende:

- i) proveer un núcleo que comprende al primer agente terapéutico; y
- ii) recubrir el núcleo con una composición de cubierta que comprende:
 - a) un componente de relleno que comprende al menos un azúcar;
 - b) un componente aglomerante;
 - c) un componente agente de humectación;
 - d) un componente antioxidante opcional;
 - e) opcionalmente, un segundo agente terapéutico; y
 - f) un componente quelante opcional.

en donde la composición de cubierta de la etapa ii es aplicada mediante una técnica de recubrimiento de azúcar continua.

En algunas tales modalidades:

el componente de relleno comprende uno o más de sacarosa, manitol, lactosa, celulosa en polvo, celulosa microcristalina, maltodextrina, sorbitol, almidón, xilitol, carboximetil celulosa, carboxietil celulosa, hidroxietil celulosas, celulosas microcristalinas, almidones, fosfato

dicalcico anhidro, glicolatos de almidón sódico, y aluminosilicatos metálicos.

el componente aglomerante comprende uno o más de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetil celulosa, carboxietil celulosa, hidroxietil celulosas, celulosas microcristalinas, almidones;

el componente agente de humectación comprende uno o más de palmitato de sacarosa, y Poloxamer 188, sulfatos metálicos de alquilo, lauril sulfato de sodio, ésteres de ácido graso polioxietilen sorbitan, polietilen glicoles, derivados de polioxietilen aceite de resina, docusato de sodio, compuesto de amonio de amina cuaternaria, ésteres de azúcar de ácidos grasos y gliceridos de ácidos grasos; y

el componente antioxidante opcional, cuando está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico, ácido cítrico, ascorbato de sodio, palmitato de ascorbilo, ascorbato de nicotinamida, propil galato, alfa tocoferol, beta tocoferol, gamma tocoferol, y BHA/BHT, y

el componente quelante opcional, cuando está presente, comprende EDTA.

En algunas modalidades adicionales, el componente de relleno de la cubierta comprende sacarosa; el componente aglomerante de la cubierta comprende hidroxipropilmetilcelulosa; el componente agente de humectación de la cubierta

comprende palmitato de sacarosa; y el componente antioxidante opcional de la cubierta comprende ácido ascórbico, o una sal de lo mismo, y el componente quelante opcional, cuando está presente, comprende EDTA.

En algunas modalidades, los procesos además comprenden la etapa de iii) recubrir el núcleo recubierto con una composición de recubrimiento de color para formar una composición recubierta de color; y en algunas modalidades adicionales, los procesos además comprenden la etapa de iv) recubrir la composición recubierta de color con una composición recubrimiento transparente para formar una capa transparente sobre ella.

El primer agente terapéutico puede ser cualquiera de una diversidad de agentes terapéuticos. Como se utiliza aquí, el término "agente terapéutico" también se refiere a una sustancia que es capaz de ejercer un efecto terapéutico biológico *in vivo*. Los agentes terapéuticos pueden ser neutros o cargados de manera positiva o negativa. Ejemplos de agentes farmacéuticamente adecuados incluyen, entre otros, agentes de diagnóstico, farmacéuticos, drogas, moléculas orgánicas sintéticas, proteínas, péptidos, vitaminas, y esteroides. Por ejemplo, la composición puede incluir uno o más esteroides hormonales, tales como acetato de medroxiprogesterona, levonorgestrel, gestodeno, medrogestona, estradiol, estriol,

etinilestradiol, mestranol, estrona, dienestrol, hexestrol, dietilestilbestrol, progesterona, desogestrel, norgestimato, hidroxiprogesterona, noretindrona, acetato de noretindona, norgestrel, acetato de megestrol, metiltestosterona, etilestrenol, metandienona, oxandrolona, trimegestona, dionogest, y similares. Además, las progesteronas tejido selectiva y/o antagonistas de progesterona, que pueden tener o no tener la funcionalidad esteroideal típica, puede estar presente en la composición. Esto incluye, pero no está limitado a: RU-486 (mifepristona), ZK 98 299 (onapristona), ZK-137316 (Schering AG, Berlín), ZK-230211 (Schering AG, Berlín), y HRP-2000 (17-acetoxi-[11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona). Cuando se desee los esteroides estrogenicos y los esteroides progestogenicos pueden ser utilizados en combinación.

Los procesos de la presente invención son particularmente adecuados para ser utilizados en el recubrimiento de materiales de núcleo, por ejemplo tabletas, para producir una forma de dosis sólida recubierta. El término "material de núcleo" se refiere a cualquier tableta, cápsula, partícula, partículas micronizadas, particulado, pelet, píldora, núcleo, granulo, granulado, masa pequeña, semilla, pequeños trozos, esferas, cristales, bolitas, aglomerados, mezclas de lo mismo y similares que son lo suficientemente

estables físicamente y químicamente para ser efectivamente recubiertas en un proceso de recubrimiento de azúcar continuo.

En una modalidad preferida, el material de núcleo esta presente en la forma de tableta. Como se utiliza aquí, el término "tableta" se refiere a una forma de dosis farmacéutica sólida que contiene un agente terapéutico con o sin diluyentes adecuados y que es preparado ya sea por métodos de compresión o de moldeo, tales como son bien conocidos por aquellos expertos en el arte. Los métodos adecuados para formar tabletas como se describen, por ejemplo, en 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), la cual se incorpora aquí como referencia en su totalidad. En algunas modalidades, el material de núcleo es una tableta formada por métodos de compresión.

Más frecuentemente el material de núcleo comprenderá al menos un agente terapéutico, como se define anteriormente, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. El término "farmacéuticamente aceptable", como se utiliza aquí, se refiere a materiales que generalmente no son tóxicos o dañinos para un paciente cuando son utilizados en las composiciones de la presente invención, incluyendo cuando las composiciones son administradas a través de la vía oral. El término "paciente",

como se utiliza aquí, se refiere a animales, incluyendo mamíferos, preferentemente humanos. El término "excipiente", tal como se utiliza aquí, se refiere a ingredientes que proveen volumen, imparten características satisfactorias al proceso y a la compresión, ayuda del control de la velocidad de disolución, y/o de otra forma entregan características físicas adicionales deseables para el material de núcleo. Se incluyó dentro de este término, por ejemplo, los diluyentes, aglomerantes, lubricantes y desintegrantes bien conocidos para aquellos expertos en el arte, como se describe, por ejemplo, en *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C. y The Pharmaceutical Society of Great Britain, London, England (1986), que aquí se incorporan como referencia en su totalidad.

Una amplia variedad de agentes terapéuticos se pueden utilizar ya sea en el material del núcleo (es decir, como el primer agente terapéutico), o en el recubrimiento (es decir, como el segundo agente terapéutico). Ejemplos específicos de agentes terapéuticos incluyen, pero no están limitados a: acetazolamida, acetoexamida, acrivastina, alatrofloxacino, albuterol, alclofenaco, aloxiprina, alprostadil, amodiaquina, anfotericina, amilobarbital, aspirina, atorvastatina, atovaquona, baclofeno, barbital, benazepril, bezafibrato, bromfenaco, bumetanida, butobarbital, candesartan, capsaicina,

captopril, cefazolina, celecoxib, cefadrina, cefalexina, cerivastatina, cetrizina, clorambucilo, clorotiazida, clorpropamida, clortalidona, cinoxacino, ciprofloxacino, clinofibrato, cloxacilina, cromoglicato, cromolina, dantroleno, diclorofeno, diclofenaco, dicloxacilina, dicumarol, diflunisal, dimenhidrinato, divalproex, docusato, dronabinol, enoximona, enalapрила, enoxacino, enrofloxacino, epalrestat, eposartan, ácidos grasos esenciales, estramustina, ácido etacrínico, etotoina, etodolaco, etoposido, fenbufeno, fenoprofeno, fexofenadina, fluconazol, flurbiprofeno, fluvastatina, fosinopril, fosfenitoina, fumagilina, furosemida, gabapentina, gemfibrozilo, gliclazida, glipizida, glibenclamida, gliburida, glimepirida, grepafloxacino, ibufenaco, ibuprofeno, imipenem, indometacina, irbesartan, isotretinoina, ketoprofeno, ketorolaco, lamotrigina, levofloxacino, lisinopril, lomefloxacino, losartan, lovastatina, ácido meclofenamico, ácido mefenamico, mesalamina, metotrexato, metolazona, montelukast, ácido nalidixico, naproxeno, natamicina, nimesulida, nitrofurantoina, ácidos grasos no esenciales, norfloxacino, nistatina, ofloxacino, oxacilina, oxaprozino, oxifenbutazona, penicilinas, pentobarbital, perfloxacino, fenobarbital, fenitoina, pioglitazona, piroxicam, pramipexol, pranlukast, pravastatina, probenecid, probucol, propofol, propiltiouracilo, quinapрила, rabeprazol, repaglinida,

rifampina, rifapentina, esparfloxacino, sulfabenzamida, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfadoxina, sulfamerazina, sulfametoxazol, sulfafurazol, sulfapiridina, sulfasalazina, sulindac, sulfasalazina, sultiama, telmisartan, teniposido, terbutalina, tetrahydrocannabinol, tirofiban, tolazamida, tolbutamida, tolcapona, tolmetina, tretinoina, troglitazona, trovafloxacina, ácido undecenoico, ácido ursodeoxicólico, ácido valproico, valsartan, vancomicina, verteporfina, vigabatrina, vitamina K-S (II) y zafirlukast. Agentes terapéuticos adicionales incluyen abacavir, acebutolol, acrivastina, alatrofloxacina, albuterol, albendazol, alfentanil, alprazolam, alprenolol, amantadina, amilorida, aminoglutetimida, amiodarona, amitriptilina, amlodipino, amodiaquino, amoxapina, anfetamina, anfotericina, amprenavir, amrinona, amsacrina, apomorfina, astemizol, atenolol, atropina, azatioprina, azelastina, azitromicina, baclofeno, benetamina, benidipina, benzhexol, benznidazol, benztropina, biperideno, bisacodilo, bisantreno, bromazepam, bromocriptina, bromperidol, bromfeniramina, brotizolam, bupropion, butenafina, butoconazol, cambendazol, camptotecina, carbinoxamina, cefadrina, cefalexina, cetirizina, cinarizina, clorambucilo, clorfeniramina, clorproguanilo, clordiazepoxido, clorpromazina, clorprotixeno, cloroquina, cimetidina, ciprofloxacino, cisaprida, citalopram, claritromicina, clemastina, clemizol,

clenbuterol, clofazimina, clomifeno, clonazepam, clopidogrel, clozapina, clotiazepam, clotrimazol, codeina, ciclizina, ciproheptadina, dacarbazina, darodipina, decoquinato, delavirdina, demeclo-ciclina, dexanfetamina, dexclorfeniramina, dexfenfluramina, diamorfina, diazepam, dietilpropion, dihidrocodeina, dihidroergotamina, diltiazem, dimenhidrinato, difenhidramina, difenoxilato, difenil-imidazol, difenilpiralina, dipiridamol, diritromicina, disopiramida, dolasetron, domperidona, donepezil, doxazosina, doxiciclina, droperidol, econazol, efavirenz, elipticina, enalapрила, enoxacino, enrofloxacino, eperisona, efedrina, ergotamina, eritromicina, etambutol, etionamida, etopropazina, etoperidona, famotidina, felodipino, fenbendazol, fenfluramina, fenoldopam, fentanil, fexofenadina, flecainida, flucitosina, flunarizina, flunitrazepam, fluopromazina, fluoxetina, flufentixol, decanoato de flufentixol, flufenazina, decanoato de flufenazina, flurazepam, fluritromicina, frovatriptan, gabapentina, granisetron, grepafloxacino, guanabenz, halofantrina, haloperidol, hiosciamina, imipenem, indinavir, irinotecan, isoxazol, isradipina, itraconazol, ketoconazol, ketotifeno, labetalol, lamivudina, **lanzoprazol**, leflunomida, levofloxacino, lisinopril, lomefloxacino, 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, modafinilo, molindona, montelukast, morfina, moxifloxacino, nadolol, nalbufina, naratriptan, natamicina, nefazodona, nelfinavir, nevirapina, nicardipina, nicotina, nifedipino, nimodipino, nimorazol, nisoldipino, nitrazepam, nitrofurazona, nizatidina, norfloxacino, nortriptilina, nistatina, ofloxacino, olanzapina, omeprazol, ondansetron, omidazol, oxamniquina, oxantel, oxatomida, oxazepam, oxfendazol, oxiconazol, oxprenolol, oxibutinina, oxifenciclimina, paroxetina, pentazocina, pentoxifiina, perclorperazina, perfloxacino, perfenazina, fenbenzamina, feniramina, fenoxibenzamina, fentermina, fisostigmina, pimozi,do, pindolol, pizotifeno, pramipexol, pranlukast, praziquantel, prazosina, procarbazona, proclorperazina, proguanil, propranolol, pseudoefedrina, pirantel, pirimetamina, quetiapina, quinidina, quinina, raloxifeno, ranitidina, remifentanil, repaglinido, reserpina, ricobendazol, rifabutina, rifampina, rifapentina, rimantadina, risperidona, ritonavir, rizatriptan, ropinirol, rosiglitazona, roxatidina, roxitromicina, salbutamol, saquinavir, selegilina, sertralina, sibutramina, sildenafil, esparfloxacino,

espiramicinas, stavudina, sufentanil, sulconazol, sulfasalazina, sulpiride, sumatriptan, tacrina, tamoxifeno, tamsulosin, temazepam, terazosina, terbinafina, terbutalina, terconazol, terfenadina, tetramisol, tiabendazol, tioguanina, tioridazina, tiagabina, ticlopidina, timolol, tinidazol, tioconazol, tirofiban, tizanidina, tolterodina, topotecan, toremifeno, tramadol, trazodona, triamtereno, triazolam, trifluoperazina, trimetoprim, trimipramina, trometamina, tropicamida, trovafloxacino, vancomicina, venlafaxina, vigabatrina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vitamina K5, vitamina K6, vitamina K7, zafirlukast, zolmitriptan, zolpidem y zopiclona. Por supuesto, cualquiera de los agentes terapéuticos antes mencionados puede ser incluido en la composición de cubierta, como se ha discutido previamente, y cualquiera de los agentes terapéuticos discutidos con respecto a la composición de cubierta alternativamente puede ser incluido en el material de núcleo.

El material de núcleo puede ser diseñado para entregar agentes terapéuticos que se pretende sean suministrados durante un período de tiempo sostenido. Los siguientes son representativos de tales agentes terapéuticos: anti-inflamatorios, antipiréticos, anti-espasmódicos o analgésicos tales como indometacina, diclofenaco, diclofenaco de sodio, codeína, ibuprofeno, fenilbutazona, oxifenbutazona,

mepirizol, aspirina, etenzamida, acetaminofeno, aminopirina, fenacetina, bromuro de butilescopolamina, morfina, etomidolina, pentazocina, fenoprofeno de calcio, naproxeno, selecxip, valdecxip, y tolamadol, drogas anti-reumatismo tales como etodolaco, drogas anti-tuberculosis tales como isoniazida y clorhidrato de etambutol, drogas cardiovasculares tales como dinitrato de isosorbida, nitroglicerina, nifedipino, clorhidrato de barnidipino, clorhidrato de nicardipino, dipiridamol, amrinona, clorhidrato de indenolol, clorhidrato de hidralazina, metildopa, furosemida, espironolactona, nitrato de guanetidina, reserpina, clorhidrato de amosulalol, lisinopril, metoprolol, pilocarpina, y talcetina, drogas antipsicoticas tales como clorhidrato de clorpromazina, clorhidrato de amitriptilina, nemonaprida, haloperidol, clorhidrato de moperona, perfenazina, diazepam, lorazepam, clorodiazepoxido, adinazolam, alprazolam, metilfenidato, mirnasipran, peroxetina, risperidona, y valproato sodico, 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, piridoxal fosfato, cobarnamida, ácido ascórbico, y nicotinamida, drogas anti-gota tales como alopurinol, colchicina, y probenecid,

drogas anti-enfermedad de Parkinson tales como levodopa y selegrina, sedantes e hipnóticos tales como amobarbital, bromuralil urea, midazolam, y hidrato de cloral, antineoplásicos tales como fluorouracilo, carmofur, clorhidrato de acralvidina, ciclofosfamida, y tiodepa, drogas anti-alergia tales como pseudoefedrina y terfenadina, decongestionantes tales como fenilpropanolamina y efedorina, drogas para diabetes melitus tales como acetohexamida, insulina, tolbutamida, desmopresina, y glipizida, diuréticos tales como hidroclorotiazida, politiazida, a triamtereno, broncodilatadores tales como aminofilina, fumarato de formoterol, y teofilina, antitusivos tales como fosfato de codeína, noscapina, fosfato de dimorfan, y dextrometorfan, anti-arritmicos tales como nitrato de quinidina, digitoxina, clorhidrato de propafenona, y procainamida, anestésicos tópicos tales como aminobenzoato de etilo, lidocaina, y clorhidrato de dibucaina, anti-convulsivantes tales como fenitoina, etosuximida, y primidona, glucocorticoides sintéticos tales como hidrocortisona, prednisolona, triamcinolona, y betametasona, antiulcerativos tales como famotidina, clorhidrato de ranitidina, cimetidina, sucralfato, sulpirida, teprenona, plaunotol, ácido 5-aminosalicílico, sulfasalazina, omeprazol, y lansoprazol, drogas para el sistema nervioso central tales como indeloxazina, idebenona, clorhidrato de

tiaprida, clorhidrato de bifemelano, y homopantotenato de calcio, antihiperlipoproteinélicos tales como pravastatina de sodio, simvastatina, lovastatina, y atorvastatina, antibióticos tales como clorhidrato de ampicilina, ftalilsulfacetamida, cefotetano, y josamicina, agentes terapéuticos de BPH tales como clorhidrato de tamsulosina, mesilato de doxazosina, y clorhidrato de terazosina, drogas que afectan la motilidad uterina tales como branilcast, zafilcast, albuterol, ambroxol, budesonida, y reproterol, mejoradores de la circulación periférica de derivados de prostaglandina I tales como beraprost de sodio, anticoagulantes, hipotensores, agentes para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, agentes utilizados para tratar las diversas complicaciones de la diabetes, agentes terapéuticos de úlcera péptica, agentes terapéuticos de úlceras a la piel, agentes utilizados para tratar la hiperlipemia, tocolíticos, etc. El agente terapéutico puede ser utilizado en su forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable. Más aun, uno o una combinación de dos o más agentes terapéuticos pueden estar presentes en el material de núcleo.

En algunas modalidades, el agente terapéutico en el material de núcleo incluye estrógenos conjugados. El término "estrógenos conjugados" (CE) como se utiliza aquí incluye ambos estrógenos conjugados naturales y sintéticos, tales como los compuestos descritos en la United States Pharmacopía (USP 23),

así como otros estrógenos tan considerados por aquellos expertos en el arte. Además, "estrógenos conjugados" se refiere a ésteres de tales compuestos, tales como los esters sulfato, las sales de tales compuestos, tales como las sales sódicas, y los ésteres de las sales de tales compuestos, tales como sales de sodio de un éster sulfato, así como otros derivados conocidos en el arte. Algunos ejemplos específicos incluyen: 17-alfa y beta-dihidroequilina, equilenina, 17-alfa y beta-dihidroequilenina, estrona, 17-beta-estradiol, y sus ésteres de sulfato sódico.

A pesar que los CE son por lo general una mezcla de componentes estrogénicos, tales como estrona y equilina, el material de núcleo puede ser formulado para ya sea utilizar un mezcla tal, o para incluir solamente componentes estrogénicos seleccionados o individuales. Estos CE pueden ser de origen natural o sintético. Ejemplos de estrógenos sintéticamente producidos incluyen, entre otros, sulfato estrona de sodio, sulfato equilina de sodio, sulfato 17 α -dihidroequilina de sodio, sulfato 17 β -dihidroequilina de sodio, sulfato 17 α -estradiol de sodio, sulfato 17 β -estradiol de sodio, sulfato equilenina de sodio, sulfato 17 α -dihidroequilenina de sodio, sulfato 17 β -dihidroequilenina de sodio, estropipato y etinil estradiol. También se puede utilizar las sales de metal alcalino de 8,9-dehidroestrona y las sales de metal alcalino de

ester sulfato de 8,9-dehidroestróna, como se describe en la patente US No. 5.210.081, la cual se incorpora aquí como referencia. Los CE que existen naturalmente son generalmente obtenidos de orina de yegua preñada y son luego procesados y pueden ser estabilizados. Ejemplos de tales procesos se indican en las patentes US Nos. 2.565.115 y 2.720.483, cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia.

Muchos productos CE se encuentran comercialmente disponibles. Es preferido entre estos el producto CE que existe de manera natural conocido como Premarin® (Wyeth, Madison, NJ). Otro producto CE comercialmente disponible preparado a partir de estrógenos sintéticos es Cenestin® (Duramed Pharmaceuticals, Inc., Cincinnati, Ohio). La dosis de CE específica incluida en el material de 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 la tableta.

En algunas modalidades, el primer agente activo comprende estrógenos conjugados, y el segundo agente activo comprende bazedoxifeno o una sal de lo mismo.

Se pretende que los materiales, métodos, y ejemplos aquí presentados sean ilustrativos, y no se pretende limitar el espectro de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Procedimiento para la Preparación de tabletas Conteniendo Estrógenos Conjugados / Acetato Bazedoxifeno; 0,45mg/10mg.

A. Preparación de 10% w/w caldo de solución de Hidroxipropil Metilcelulosa, USP 2910,3 cps.

1. 900 g de agua, purificada, USP, fueron colocados en un vaso equipado con un mezclador de bajo cizalle (Tipo Lightnin)

2. 100 g de Hidroxipropil Metilcelulosa, USP 2910,3 cps, fueron agregados en pequeños incrementos al vórtice creado en el agua por medio de la etapa de agitación 1.

3. La agitación se continuó por un mínimo de una hora, o hasta que toda la Hidroxipropil Metilcelulosa, USP 2910,3 cps se disolvió.

4. Si es necesario, agregar agua purificada USP para alcanzar el peso teórico total.

B1 Preparación de Suspensión Cobertora de Relleno de Acetato de Bazedoxifeno:

1. 428,30 g de agua purificada USP fueron colocados en un vaso equipado con un mezclador de bajo cizalle (Tipo Lightnin) y un mezclador de alto cizalle (tipo Silverston).

2. Con el mezclador del tipo Lightnin encendido, el agua fue calentada entre 60 - 70°C (blanco 65°C).

3. Con el mezclador del tipo Lightnin encendido a baja velocidad, 110,64 g de sacarosa, NF fueron agregados y la mezcla fue recalentada a 65°C y mantenida a esta temperatura por 10 minutos, hasta que la sacarosa fue disuelta.

4. Con el mezclador del tipo Lightnin encendido a baja velocidad, 2,5523 g de palmitato de sacarosa fueron agregados y la mezcla se continuó a baja velocidad por 10 minutos. Si es necesario, la mezcla puede ser realizada en alta velocidad de corte por 2 minutos con el mezclador de alto cizalle para dispersar y disolver cualquier palmitato de sacarosa no disuelto.

5. La mezcla luego fue enfriada entre 23 - 27°C (blanco 25°C). Cuando la mezcla llegó a cerca de 30°C, 4,0837 g de ácido ascórbico USP fueron lentamente agregados y la mezcla

se continuo utilizando el mezclador del tipo Lightnin por 10 minutos.

6. Cuando la mezcla alcanzó los 23 - 27°C (blanco 25°C), cesó la mezcla, y 46,054 g de acetato de bazedoxifeno fueron agregados. Los mezcladores de corte bajo y alto fueron encendidos, y se continuo la mezcla por aproximadamente 15 minutos.

7. Ambos mezcladores fueron apagados, las paredes y ejes de los mezcladores fueron raspadas y ambos mezcladores fueron encendidos por 15 minutos adicionales.

8. Ambos mezcladores fueron apagados y fue agregado una cantidad suficiente de un 10% del caldo de solución de Hidroxipropil Metilcelulosa, USP 2910,3 cps de la etapa B. para proveer 408,37 g de Hidroxipropil Metilcelulosa, USP 2910,3 cps. La mezcla fue mezclada a baja velocidad por 10 minutos, ajustando la velocidad del mezclador para prevenir la generación de un exceso de espuma.

9. La lechada de la etapa anterior 8 fue llevada al Peso Teórico con agua, purificada USP y se continuo el mezclado por 10 minutos adicionales con el mezclador del tipo Lightnin a baja velocidad.

10. El mezclado de la solución se continuo con el mezclador del tipo Lightnin en baja velocidad e intermitentemente con el mezclador de alto cizalle, como fuera

necesario mientras se mantuvo la temperatura a 23 - 27°C (blanco 25°C) . la mezcla se continuo con el mezclador de bajo cizalle hasta que el nivel de suspensión cayo bajo la cabeza agitadora.

B2. Procedimiento Alternativo para la Preparación de Suspensión Cobertora de Relleno de Acetato de Bazedoxifeno:

1. Agua, USP, purificada fue colocada en un vaso adecuado con un mezclador de bajo cizalle (tipo Lightnin) y un mezclador de alto cizalle (tipo Silverston o equivalente).

2. Con el mezclador del tipo Lightnin encendido, el agua fue calentada entre 55 - 65°C (blanco 60°C).

3. La velocidad del mezclador lightnin fue ajustada para crear un vórtice sin extraer el aire en el interior del agua. El palmitato de sacarosa fue lentamente agregado al vórtice y mezclado por aproximadamente 20 minutos para disolverlo. El mezclador de alto cizalle fue usado por aproximadamente 5 minutos para dispensar y disolver cualquier partícula no disuelta del palmitato de sacarosa.

4. Con el mezclador del tipo Lightnin encendido, la sacarosa NF fue agregada al vórtice y recalentada entre 55-65°C (blanco 60°C) y luego mezclada por aproximadamente 15 minutos para disolver la sacarosa NF. La temperatura fue luego mantenida a 60°C por aproximadamente 15 minutos para asegurar que toda la sacarosa sea disuelta.



5. Con el mezclador del tipo Lightnin encendido, Hidroxipropil Metilcelulosa, USP 2910,3 cps fue agregado al vórtice y recalentado entre 55-65°C (blanco 60°C). El mezclador de alto cizalle puede ser usado durante y después de la adición para colaborar con la humectación de la Hidroxipropil Metilcelulosa, USP 2910,3 cps. La dispersión fue mezclada por aproximadamente 15 minutos para dispersar la Hidroxipropil Metilcelulosa, USP 2910,3 cps, con la velocidad del mezclador estando ajustada para obtener un mezclado adecuado. La temperatura fue mantenida a 60°C por aproximadamente 15 minutos para asegurar que toda la Hidroxipropil Metilcelulosa, USP 2910,3 cps haya sido bien dispersa sin formar ningún grumo.

6. Con el mezclador del tipo Lightnin encendido, la solución desde la etapa precedente fue enfriada entre 23-27°C (blanco 25°C). Una vez que la temperatura disminuyó bajo 30°C se agregó lentamente ácido ascórbico USP y la mezcla se continuó usando el mezclador del tipo Lightnin por aproximadamente 10 minutos para disolver el ácido ascórbico USP.

7. Cuando la temperatura alcanzó los 23-27°C (blanco 25°C) el acetato de bazedoxifeno fue agregado al vórtice. Una vez que el acetato de bazedoxifeno fue agregado, el mezclador de alto cizalle fue encendido y la mezcla se continuó por aproximadamente 10 minutos, con la energía del

mezclador de alto cizalle siendo ajustada para no generar espuma excesiva.

8. Ambos mezcladores fueron apagados y las paredes del tanque y el eje del mezclador fueron raspados. Ambos mezcladores fueron encendidos con los mismos ajustes como se uso en la etapa anterior y la mezcla se continuó por aproximadamente 10 minutos para dispersar el acetato de bazedoxifeno.

9. La suspensión desde la etapa anterior fue llevada al peso Teórico con agua USP, purificada como sea necesario y la mezcla se continuó por 10 minutos adicionales con el mezclador del tipo Lightnin a baja velocidad.

10. La mezcla de la suspensión con el mezclador del tipo Lightnin e intermitentemente con el mezclador de alto cizalle (como sea necesario) fue continuada durante la aplicación, mientras se mantiene la temperatura entre 23-27°C (blanco 25°C). La mezcla fue realizada en forma continua con el mezclador de alto cizalle hasta que el nivel de la suspensión cayo bajo la cabeza del agitador.

C. Preparación de la Suspensión Cobertora de Color:

1. 675 g de agua purificada USP, fueron colocados en un vaso equipado con un mezclador de bajo cizalle (Tipo Lightnin) y un mezclador de alto cizalle (tipo Silverson).

2. Con el mezclador del tipo Lightnin encendido, el agua fue calentada entre 60 - 70°C (blanco 65°C).

3. La velocidad del mezclador Lightnin fue ajustada para crear un vórtice sin extraer el aire en el interior del agua. 300 g de sacarosa, NF fueron agregados al vórtice y la mezcla fue recalentada entre 60-70°C (blanco 65°C), mezclada aproximadamente por 15 minutos para disolver la sacarosa NF y luego se mantuvo a esta temperatura por 15 minutos, asegurándose que toda la sacarosa fue disuelta.

4. Con el mezclador del tipo Lightnin encendido, 10g de Hidroxipropil Metilcelulosa, USP 2910,3 cps fueron agregado al vórtice y la mezcla fue recalentada entre 60-70°C (blanco 65°C). El mezclador de alto cizalle fue usado durante y luego de la adición para colaborar con la humectación de la Hidroxipropil Metilcelulosa, USP 2910,3 cps. La mezcla fue continuada por 5 minutos, con la velocidad del mezclador estando ajustada para obtener un mezclado adecuado. La mezcla fue mantenida a 65°C por 5 minutos, asegurándose que toda la Hidroxipropil Metilcelulosa, USP 2910,3 cps haya sido bien dispersa sin la formación de grumos.

5. Con el mezclador del tipo Lightnin encendido, la mezcla fue enfriada entre 23-27°C (blanco 25°C), llevando la mezcla al peso con agua purificada USP como se necesite.

6. No más de 2 horas antes de que la suspensión de color fue agregada a las tabletas, 15 g de dióxido de titanio NF fueron agregados a la mezcla, la cual fue luego mezclada con el mezclador de alto cizalle y el mezclador de bajo cizalle por 10 minutos.

7. Ambos mezcladores fueron apagados, las paredes y ejes de los mezcladores fueron raspadas y ambos mezcladores fueron encendidos por 5 minutos adicionales. La mezcla se continuó con el mezclador de bajo cizalle durante la aplicación del color.

D. Preparación de una Suspensión de Cobertura Transparente

1. 950 g de agua purificada USP fueron colocados en un contenedor de acero inoxidable equipado con un mezclador de bajo cizalle (tipo Lightnin).

2. Con la hélice en el centro y tan cercano al fondo del vaso como sea posible, la mezcla fue agitada para formar un vórtice sin extraer aire en el interior del líquido.

3. 50,0 g de Opadry transparente YS-2-19114 A, fueron agregados lentamente, evitando la flotación del polvo sobre la superficie del líquido. La velocidad de agitación fue aumentada para mantener el vórtice requerido.

E. Procedimiento para la Cobertura de la Tableta

1. 0,45 g de tabletas de Premarin® Rellenas con Talco no Triturado fueron colocados dentro de un cazo cubierto perforado.

2. Suficiente suspensión de cobertura rellena de acetato de bazedoxifeno fue agregada para alcanzar un peso total de 50 mg ($\pm$ 2mg) sobre la tableta inerte rellena, peso (aproximadamente 244,9 mg de suspensión de cobertura rellena de acetato de bazedoxifeno por tableta). Las tabletas fueron cubiertas con la suspensión usando una técnica de recubrimiento continuo en donde la suspensión es asperjada sobre las tabletas en el cazo cubierto rotatorio, con un secado concomitante por medio de aire caliente, hasta que la ganancia del peso blanco es alcanzada.

3. Aproximadamente 15 mg de la Cobertura de Color fueron aplicados a las tabletas (aproximadamente 36,15 mg de suspensión de cobertura de color por tableta).

4. Aproximadamente 3 mg de la Cobertura transparente fueron aplicados a las tabletas (aproximadamente 60 mg de la suspensión de cobertura transparente por tableta).

La composición de las tabletas es mostrada en la Tabla a continuación.

Ingrediente	%WT/WT	mg/tableta
Núcleo Tableta		

156
~~00116~~

Premarin® 0,45mg, Tabletas

Rellenas con talco no

Triturado	77,56	235,0 mg
-----------	-------	----------

Cobertura Bazedoxifeno

Sacarosa, NF	8,94	27,10 mg
--------------	------	----------

Hidroxipropil Metilcelulosa

USP, 2910,3 cps (Pharmacoat

603)	3,30	10,00 mg
------	------	----------

Agua, USP Purificada ^a		194,9 mg
-----------------------------------	--	----------

Palmitato de Sacarosa.	0,21	0,625 mg
------------------------	------	----------

Acido Ascórbico, USP	0,33	1,000 mg
----------------------	------	----------

Acetato de Bazedoxifeno

(88,68% bazedoxifeno de

base libre) ^c	3,72	11,28 mg
--------------------------	------	----------

Cobertura de Color^b

Sacarosa, NF	4,57	13,85 mg
--------------	------	----------

Hidroxipropil/

Metilcelulosa, USP,

2910,3 (Pharmacoat 603)	0,15	0,46 mg
-------------------------	------	---------

Dióxido de Titanio, USP	0,23	0,69 mg
-------------------------	------	---------

Agua, USP Purificada ^a		31,15 mg
-----------------------------------	--	----------

Cobertura Transparente^b

Opadry Transparente

1/2
~~1117~~

YS-2-19114A	0,99	3,00 mg
Agua, USP Purificada ^a		57,00 mg
Total	100,0	303 mg

^a Removida durante el proceso.

^b Las cantidades de los ingredientes por tableta representan las cantidades teóricas de los sólidos de cobertura aplicados. Para una mejor presentación, la cantidad de agua e ingredientes de cobertura usados puede variar. Estos no deben exceder $\pm 10\%$ de los valores teóricos.

^c La potencia del acetato de bazedoxifeno puede variar y la cantidad en la formula debe ser ajustada de acuerdo con el ajuste correspondiente en la cantidad de Sacarosa.

Ejemplo 2

Procedimiento para la Preparación de Tabletas Conteniendo Estrógenos Conjugados de Acetato de Bazedoxifeno; 0,45 mg/20mg.

El procedimiento es esencialmente como se describe en el Ejemplo 1, excepto que:

a) la Cobertura de Suspensión Transparente contiene:

125,00 g de Opadry Blanco YS-1-18202 A;

875,00 g de agua, USP, purificada; y

b) la Suspensión de Cobertura Transparente contiene:

50,00 g de Opadry Transparente YS-2-19114 A;

950,00 g de agua, USP, purificada; y

c) el siguiente procedimiento de cobertura de tabletas fue usado:

1. Premarin® 0,45 mg tabletas Rellenas de Talco no Triturado fueron cargadas dentro de un cazo cubierto perforado.

2. Suficiente suspensión de cobertura de relleno de acetato de bazedoxifeno fue agregada para alcanzar un peso total de 100 mg (± 2 mg) sobre la tableta rellena inerte, peso aproximadamente 489,8 mg de suspensión de Cobertura Rellena con Acetato de Bazedoxifeno por tableta). Las tabletas fueron cubiertas con la suspensión usando la técnica de cobertura del azúcar continuo descrita en el Ejemplo 1.

3. Aproximadamente 17 mg de la Cobertura de Color fueron aplicada a las tabletas (aproximadamente 136 mg de la suspensión de cobertura de color por tableta).

La composición de las tabletas es mostrada en la Tabla a continuación

Ingrediente	%WT/WT	mg/tableta
Núcleo Tableta		

00119

Premarin® 0,45mg, Tabletas

Rellenas con talco no

Triturado	66,01	235,0 mg
-----------	-------	----------

Cobertura Bazedoxifeno

Sacarosa, NF	15,22	54,19 mg
--------------	-------	----------

Hidroxipropil Metilcelulosa

USP, 2910,3 cps (Pharmacoat

603)	5,62	20,00 mg
------	------	----------

Agua, USP Purificada ^a		389,8 mg
-----------------------------------	--	----------

Palmitato de Sacarosa	0,35	1,250 mg
-----------------------	------	----------

Acido Ascórbico, USP	0,56	2,000 mg
----------------------	------	----------

Acetato de Bazedoxifeno

(88,68% bazedoxifeno de

base libre) ^c	6,34	22,56 mg
--------------------------	------	----------

Cobertura de Color^b

Opadry Blanco YS-1-18202 A	4,78	17,00 mg
----------------------------	------	----------

Agua, USP Purificada ^a		119,0 mg
-----------------------------------	--	----------

Cobertura Transparente^a

Opadry Transparente

YS-2-19114A	1,12	4,00 mg
-------------	------	---------

Agua, USP Purificada ^a		76,00 mg
-----------------------------------	--	----------

Total	100,0	356 mg
-------	-------	--------

^a Removida durante el proceso.

^b Las cantidades de los ingredientes por tableta representan las cantidades teóricas de los sólidos de cobertura aplicados. Para una mejor presentación, la cantidad de agua e ingredientes de cobertura usados puede variar. Estos no deben exceder $\pm 10\%$ de los valores teóricos.

^c La potencia del acetato de bazedoxifeno puede variar y la cantidad en la formula debe ser ajustada de acuerdo con el ajuste correspondiente en la cantidad de Sacarosa.

Ejemplo 3

Procedimiento para la Preparación de Tabletas Conteniendo Estrógenos Conjugados de Acetato de Bazedoxifeno; 0,45 mg/40mg.

El procedimiento es esencialmente como se describe en el Ejemplo 1, excepto que:

a) la Cobertura de Suspensión Transparente contiene:

125,00 g de Opadry Blanco YS-1-18202 A;

875,00 g de agua, USP, purificada; y

b) la Suspensión de Cobertura Transparente contiene:

50,00 g de Opadry Transparente YS-2-19114 A;

950,00 g de agua, USP, purificada; y

c) el siguiente procedimiento de cobertura de tabletas fue usado:

1.Premarin® 0,45 mg tabletas Rellenas de Talco no Triturado fueron cargadas dentro de un cazo cubierto perforado.

2.Suficiente suspensión de cobertura de relleno de acetato de bazedoxifeno fue agregada para alcanzar un peso total de 200 mg (±2 mg) sobre la tableta rellena inerte, peso aproximadamente 979,6 mg de suspensión de Cobertura Rellena con Acetato de Bazedoxifeno por tableta). Las tabletas fueron cubiertas con la suspensión usando el azúcar continuo con la técnica de cobertura descrita en el Ejemplo 1.

3. Aproximadamente 22 mg de la Cobertura de Color fue aplicada a las tabletas (aproximadamente 176 mg de la suspensión de cobertura de color por tableta).

4. Aproximadamente 5 mg de la Cobertura Transparente fue aplicada a las tabletas (aproximadamente 176 mg de la suspensión de cobertura de color por tableta).

La composición de las tabletas es mostrada en la Tabla a continuación

Ingrediente	%WT/WT	mg/tableta
Núcleo Tableta		
Premarin® 0,45mg, Tabletetas		
Rellenas con talco no		
Triturado	50,87	235,0 mg

Cobertura Bazedoxifeno

Sacarosa, NF	23,46	108,38 mg
Hidroxipropil Metilcelulosa		
USP, 2910,3 cps (Pharmacoat		
603)	8,66	40,00 mg
Agua, USP Purificada ^a		779,6 mg
Palmitato de Sacarosa	0,54	2,50 mg
Acido Ascórbico, USP	0,87	4,000 mg
Acetato de Bazedoxifeno		
(88,68% bazedoxifeno de		
base libre) ^c	9,77	45,11 mg
Cobertura de Color ^b		
Opadry Blanco YS-1-18202 A	4,76	22,00 mg
Agua, USP Purificada ^a		154,0 mg
Cobertura Transparente ^a		
Opadry Transparente		
YS-2-19114A	1,08	5,00 mg
Agua, USP Purificada ^a		95,00 mg
Total	100,0	462 mg

^a Removida durante el proceso.

^b Las cantidades de los ingredientes por tableta representan las cantidades teóricas de los sólidos de cobertura aplicados. Para elegancia, la cantidad de agua e ingredientes

de cobertura usados puede variar. Estos no deben exceder $\pm 10\%$ de, los valores teóricos.

^c La potencia del acetato de bazedoxifeno puede variar y la cantidad en la formula debe ser ajustada de acuerdo con el ajuste correspondiente en la cantidad de Sacarosa.

Ejemplo 4

Procedimiento para la Preparación de Tabletas Conteniendo Estrógenos Conjugados de Acetato de Bazedoxifeno; 0,45 mg/10mg.

El procedimiento es esencialmente como se describe por el Ejemplo 1, exceptuando que la tabletas a las cuales la cobertura aplicada fue Premarin® 0,625 mg, Tabletas Rellenas sin Talco Triturado.

La composición de las tabletas es mostrada en la Tabla a continuación.

Ingrediente	%WT/WT	mg/tableta
Núcleo Tableta		
Premarin® 0,625mg, Tabletas		
Rellenas con talco no		
Triturado	77,56	235,0 mg
Cobertura Bazedoxifeno		

Sacarosa, NF	8,94	27,10 mg
Hidroxipropil Metilcelulosa USP, 2910,3 cps (Pharmacoat 603)	3,30	210,00 mg
Agua, USP Purificada ^a		194,9 mg
Palmitato de Sacarosa	0,21	0,625 mg
Acido Ascórbico, USP	0,33	1,000 mg
Acetato de Bazedoxifeno (88,68% bazedoxifeno de base libre) ^c	3,72	11,28 mg
Cobertura de Color ^b		
Sacarosa, NF	4,57	13,85 mg
Hidroxipropil Metilcelulosa USP, 2910,3 cps (Pharmacoat 603)	0,15	0,46 mg
Dióxido de Titanio USP	0,23	0,69 mg
Agua, USP Purificada ^a		31,15 mg
Cobertura Transparente ^b		
Opadry Transparente Ys-2-19114 ^a	0,99	3,00 mg
Agua, USP Purificada ^a		31,15 mg
Total	100,0	303 mg

^a Removida durante el proceso.

^b Las cantidades de los ingredientes por tableta representan las cantidades teóricas de los sólidos de cobertura aplicados. Para una mejor presentación, la cantidad de agua e ingredientes de cobertura usados puede variar. Estos no deben exceder $\pm 10\%$ de los valores teóricos.

^c La potencia del acetato de bazedoxifeno puede variar y la cantidad en la formula debe ser ajustada de acuerdo con el ajuste correspondiente en la cantidad de Sacarosa.

Ejemplo 5

Procedimiento para la Preparación de Tabletetas Conteniendo Estrógenos Conjugados de Acetato de Bazedoxifeno; 0,625 mg/20mg.

El procedimiento es esencialmente como se describe por el Ejemplo 2, exceptuando que la tabletetas a las cuales la cobertura aplicada fue Premarin® 0,625 mg, Tabletetas Rellenas sin Talco Triturado.

La composición de las tabletetas es mostrada en la Tabla a continuación.

Ingrediente	%WT/WT	mg/tableta
Núcleo Tableta		
Premarin® 0,625mg, Tabletetas		
Rellenas con talco no		
Triturado	66,01	235,0 mg

126
~~128~~

Cobertura Bazedoxifeno		
Sacarosa, NF	15,22	54,19 mg
Hidroxipropil Metilcelulosa		
USP, 2910,3 cps (Pharmacoat 603)	5,62	20,00 mg
Agua, USP Purificada ^a		389,8 mg
Palmitato de Sacarosa	0,35	1,250 mg
Acido Ascórbico, USP	0,56	2,000 mg
Acetato de Bazedoxifeno		
(88,68% bazedoxifeno de base libre) ^c	6,34	22,56 mg
Cobertura de Color ^b		
Opadry Transparente		
Ys-2-19114A	4,78	17,00 mg
Agua, USP Purificada ^a		119,0 mg
Cobertura Transparente ^b		
Opadry Transparente		
Ys-2-19114A	1,12	4,00 mg
Agua, USP Purificada ^a		76,00 mg
Total	100,0	356 mg

^a Removida durante el proceso.

^b Las cantidades de los ingredientes por tableta representan las cantidades teóricas de los sólidos de cobertura

aplicados. Para una mejor presantación, la cantidad de agua e ingredientes de cobertura usados puede variar. Estos no deben exceder $\pm 10\%$ de ,los valores teóricos.

c La potencia del acetato de bazedoxifeno puede variar y la cantidad en la formula debe ser ajustada de acuerdo con el ajuste correspondiente en la cantidad de Sacarosa.

Ejemplo 6

Procedimiento para la Preparación de Tabletetas Conteniendo Estrógenos Conjugados de Acetato de Bazedoxifeno; 0,625 mg/40mg.

El procedimiento es esencialmente como se describe por el Ejemplo 3, exceptuando que la tabletetas a las cuales la cobertura aplicada fue Premarin® 0,625 mg, Tabletetas Rellenas sin Talco Triturado.

La composición de las tabletetas es mostrada en la Tabla a continuación.

Ingrediente	%WT/WT	mg/tableta
Núcleo Tableta		
Premarin® 0,625mg, Tabletetas Rellenas con talco no Triturado	50,87	235,0 mg
Cobertura Bazedoxifeno		

Sacarosa, NF	23,46	108,38 mg
Hidroxipropil Metilcelulosa USP, 2910,3 cps (Pharmacoat 603)	8,66	40,00 mg
Agua, USP Purificada ^a		779,6 mg
Palmitato de Sacarosa	0,54	2,50 mg
Acido Ascórbico, USP	0,87	4,000 mg
Acetato de Bazedoxifeno (88,68% bazedoxifeno de base libre) ^c	9,77	45,11 mg
Cobertura de Color ^b Opadry Transparente YS-1-18202A	4,76	22,00 mg
Agua, USP Purificada ^a		154,0 mg
Cobertura Transparente ^b Opadry Transparente Ys-2-19114A	1,08	5,00 mg
Agua, USP Purificada ^a		95,00 mg
Total	100,0	462 mg

^a Removida durante el proceso.

^b Las cantidades de los ingredientes por tableta representan las cantidades teóricas de los sólidos de cobertura aplicados. Para una mejor presentación, la cantidad de agua e

^c La potencia del acetato de bazedoxifeno puede variar y la cantidad en la formula debe ser ajustada de acuerdo con el ajuste correspondiente en la cantidad de Sacarosa.

Esta aplicación reivindica la prioridad de beneficio de la aplicación provisional Norteamericana N° Serie 60,694,899, llenada el 29 de Junio del 2005, el contenido completo el cual es incorporado aquí como referencia.

Se piensa que cada una de las patentes, solicitudes y publicaciones impresas incluyendo los libros mencionados en este documento de patente es incorporado aquí como referencia en su totalidad.

Aquellos entendidos en el arte podrán apreciar, los numerosos cambios y modificaciones que pueden ser hechos a las modalidades de la preferencia de la presente invención sin alejarse del alcance de la presente invención. Se piensa que tales modificaciones caigan dentro del alcance de la presente invención.

Reivindicaciones

1. Una composición farmacéutica comprende un núcleo y a lo menos una cobertura, CARACTERIZADA porque el núcleo comprende estrógenos conjugados y la cobertura comprende bazedoxifeno o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA porque la composición farmacéutica es una tableta.

3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, CARACTERIZADA porque los estrógenos conjugados están presentes en una cantidad cerca desde 0,10 a cerca de 1,0 mg.

4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, CARACTERIZADA porque los estrógenos conjugados están presentes en una cantidad cerca desde 0,3 a cerca de 0,8 mg.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, CARACTERIZADA porque los estrógenos conjugados están presentes en una cantidad cerca de 0,4 a cerca de 0,5 mg.

6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, CARACTERIZADA porque los estrógenos conjugados están presentes en una cantidad cerca de 0,5 a cerca de 0,7 mg.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, CARACTERIZADA porque el bazedoxifeno esta presente en una cantidad desde cerca de 1 a cerca de 50 mg, basado en el peso del bazedoxifeno de base libre.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, CARACTERIZADA porque el bazedoxifeno esta presente en una cantidad desde cerca de 5 a cerca de 25 mg, basado en el peso del bazedoxifeno de base libre.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, CARACTERIZADA porque el bazedoxifeno esta presente en una cantidad desde cerca de 5 a cerca de 15 mg, basado en el peso del bazedoxifeno de base libre.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, CARACTERIZADA porque el bazedoxifeno esta presente en una cantidad desde cerca de 15 a cerca de 25 mg, basado en el peso del bazedoxifeno de base libre.

11. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, CARACTERIZADA porque el bazedoxifeno esta presente en una cantidad desde cerca de 35 a cerca de 45 mg, basado en el peso del bazedoxifeno de base libre.

12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, CARACTERIZADA porque los estrógenos conjugados esta presente en una cantidad desde cerca de 0,10 a cerca de 1,0 mg y el bazedoxifeno esta presente en una cantidad desde cerca de 5 a cerca de 50 mg, basado en el peso del bazedoxifeno de base libre.

13. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADA porque el bazedoxifeno es un acetato de bazedoxifeno.

14. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, CARACTERIZADA porque la cobertura comprende:

a) un componente de relleno comprende cerca de 5 a cerca de 30% por peso de la formulación farmacéutica;

b) un componente aglomerante comprende cerca de 1 a cerca de 10% por peso de la formulación farmacéutica;

c) un agente componente humectante comprende cerca de 0,01 a cerca de 2% por peso de la formulación farmacéutica;

d) un componente opcional antioxidante comprende desde 0 a cerca de 2% por peso de la formulación farmacéutica;

e) acetato de bazedoxifeno, comprende cerca de 0,1 a cerca de 20% por peso de la formulación farmacéutica; y

f) un componente quelante opcional comprende desde 0% a cerca de 0,1% por peso de la formulación farmacéutica.

15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, CARACTERIZADA porque el núcleo comprende desde cerca de 45% a cerca de 80% por peso de la formulación farmacéutica.

16. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14 o 15, CARACTERIZADA porque los estrógenos conjugados están presentes en una cantidad desde cerca de 0,10 a cerca de 1,0 mg; y el bazedoxifeno esta presente en una cantidad desde cerca de 5 a cerca de 25 mg, basados en el peso del bazedoxifeno de base libre.

17. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, CARACTERIZADA porque la cobertura comprende:

a) un componente de relleno comprende cerca de 6 a cerca de 12% por peso de la formulación farmacéutica;

b) un componente aglomerante comprende cerca de 1 a cerca de 6% por peso de la formulación farmacéutica;

c) un agente componente humectante comprende cerca de 0,01 a cerca de 3% por peso de la formulación farmacéutica;

d) un componente opcional antioxidante comprende desde 0 a cerca de 0,5% por peso de la formulación farmacéutica;

e) acetato de bazedoxifeno, comprende cerca de 2 a cerca de 6% por peso de la formulación farmacéutica; y

f) un componente quelante comprende desde 0% a cerca de 0,1% por peso de la formulación farmacéutica.

18. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, CARACTERIZADA porque la cobertura comprende:

a) un componente de relleno comprende cerca de 12 a cerca de 18% por peso de la formulación farmacéutica;

b) un componente aglomerante comprende cerca de 4 a cerca de 8% por peso de la formulación farmacéutica;

c) un agente componente humectante comprende cerca de 0,2 a cerca de 0,5% por peso de la formulación farmacéutica;

d)un componente opcional antioxidante comprende cuando esta presente cerca de 0,3 a cerca de 0,8% por peso de la formulación;

e)acetato de bazedoxifeno, comprende cerca de 4 a cerca de 9% por peso de la formulación farmacéutica; y

f)un componente quelante comprende desde 0% a cerca de 0,1% por peso de la formulación farmacéutica.

19. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, CARACTERIZADA porque la cobertura comprende:

a)un componente de relleno comprende cerca de 20 a cerca de 30% por peso de la formulación farmacéutica;

b)un componente aglomerante comprende cerca de 6 a cerca de 10% por peso de la formulación farmacéutica;

c)un agente componente humectante comprende cerca de 0,4 a cerca de 0,8% por peso de la formulación farmacéutica;

d)un componente opcional antioxidante comprende desde 0 a cerca de 1,2% por peso de la formulación farmacéutica;

e)acetato de bazedoxifeno, comprende cerca de 7 a cerca de 14% por peso de la formulación farmacéutica; y

f)un componente quelante comprende desde 0% a cerca de 0,1% por peso de la formulación farmacéutica.

20. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19, CARACTERIZADA porque:

el componente de relleno de la cobertura comprende una o más sacarosa, manitol, lactosa, celulosa en polvo, celulosa microcristalina, malodextrina, sorbitol, almidón, xilitol, carboximetil celulosa, carboxietil celulosa, hidroxietil celulosa, celulosas microcristalinas, almidones, fosfato dicálcico anhidro, glicolatos de almidón sódico y aluminosilicatos metálicos;

el componente aglomerante de la cobertura comprende uno o más de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetil celulosa, carboxietil celulosa, hidroxietil celulosa, celulosas microcristalinas, almidones y polivinil pirrolodinas;

el agente componente humectante de la cobertura comprende uno o mas palmitato de sacarosa, Poloxamer 188, alquil sulfatos metálicos, lauril sulfato sódico, ésters de polioxietilen sorbitan ácidos grasos, polietilenglicoles, derivados de aceite de ricino polioxietileno, docusato sódico, compuestos de amonio amina cuaternaria, azucares ésters de ácidos grasos y glicéridos de ácidos grasos; y

el componente antioxidante opcional cuando esta presente comprende uno o más ácido ascórbico o una sal de estos, ascorbato sódico, ácido cítrico y palmitato de ascorbilo, ascorbato de nicotinamida, propil galato, alfa tocoferol, beta tocoferol, gama tocoferol y BHA/BHT y el componente quelante opcional de la cobertura , cuando esta presente comprende EDTA.

21. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19, CARACTERIZADA porque:

el componente de relleno de la cobertura comprende sacarosa;

el componente aglomerante de la cobertura comprende hidroxipropilmetilcelulosa;

el agente componente humectante de la cobertura comprende palmitato de sacarosa; y

el componente antioxidante de la cobertura cuando esta presente comprende ácido ascórbico, o una sal de estos; y

el componente quelante opcional de la cobertura, cuando esta presente comprende EDTA.

22. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 21, CARACTERIZADO porque adicionalmente comprende una cobertura de color.

23. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22, CARACTERIZADO porque la cobertura de color comprende:

a) un componente de relleno opcional comprende desde cerca de 0,01% a cerca de 8% por peso de la composición farmacéutica;

b) un componente de relleno opcional comprende cerca de 0,01% a cerca de 2% por peso de la composición farmacéutica;

c) un componente agente colorante comprende desde cerca de 0,01% a cerca de 6% por peso de la composición farmacéutica.

d) un componente antioxidante opcional comprende desde 0% a cerca de 2% por peso de la formulación farmacéutica; y

e) un componente quelante opcional comprende desde 0% a cerca de 0,1% por peso de la formulación farmacéutica.

24. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, CARACTERIZADA porque:

el componente de relleno opcional comprende sacarosa;

el componente aglomerante opcional comprende hidroxipropilmetilcelulosa; y

el componente agente colorante comprende dióxido de titanio;

el componente antioxidante opcional comprende ácido ascórbico o una sal de ellos; y

el componente quelante opcional comprende EDTA.

25. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 24, CARACTERIZADA porque adicionalmente comprende una cobertura transparente.

26. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 25, CARACTERIZADA porque la cobertura transparente comprende desde cerca de 0,01% a cerca de 2% por peso de la composición farmacéutica.

27. Una composición farmacéutica comprende:

un núcleo comprende estrógenos conjugados en una cantidad desde cerca de 0,10 mg a cerca de 1,0 mg;

una primera cobertura;

~~1518~~

una cobertura de color; y
una cobertura transparente;

CARACTERIZADA porque;

El núcleo comprende desde cerca de 45% a cerca de 80%
por peso de la composición farmacéutica;

La primera cobertura comprende;

a) un componente de relleno comprende desde cerca
de 5% a cerca de 30% por peso de la composición farmacéutica;

b) un componente aglomerante comprende desde cerca
de 1% a cerca de 10% por peso de la formulación farmacéutica;

c) un agente componente humectante comprende
desde cerca de 0,01% a cerca de 2% por peso de la formulación
farmacéutica;

d) un componente antioxidante opcional comprende
desde 0% a cerca de 2% por peso de la composición farmacéutica;

e) acetato de bazedoxifeno, comprende desde cerca
de 0,1% a cerca de 20% por peso de la composición farmacéutica;

y

f) un componente quelante opcional comprende
desde 0% a cerca de 0,1% por peso de la formulación
farmacéutica.

la cobertura de color comprende;

g) un componente de relleno opcional comprende desde cerca de 0,01% a cerca de 8% por peso de la composición farmacéutica;

h) un componente aglomerante opcional comprende desde cerca de 0,01% a cerca de 2% por peso de la composición farmacéutica;

i) un componente agente colorante comprende desde cerca de 0,01% a cerca de 6% por peso de la composición farmacéutica;

j) un componente antioxidante opcional comprende desde 0% a cerca de 2% por peso de la formulación farmacéutica;

k) un componente quelante opcional comprende desde 0% a cerca de 0,1% por peso de la composición farmacéutica; y

la cobertura transparente comprende desde cerca de 0,01% a cerca de 2% por peso de la composición farmacéutica, dicha cobertura transparente comprende un componente antioxidante opcional comprende desde 0% a cerca de 2% por peso de la composición farmacéutica; y un componente quelante opcional comprende desde 0% a cerca de 0,1% por peso de la composición farmacéutica.

28. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27, CARACTERIZADA porque la composición contiene

desde cerca de 1 mg a cerca de 50 mg de bazedoxifeno, basado en el peso del bazedoxifeno de base libre.

29. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27 ó 28, CARACTERIZADA porque:

el componente de relleno de la cobertura comprende sacarosa;

el componente aglomerante de la primera cobertura comprende hidroxipropilmetilcelulosa;

el agente componente humectante de la primera cobertura comprende palmitato de sacarosa;

el componente antioxidante opcional de la primera cobertura , cuando esta presente comprende ácido ascórbico, o una sal de estos;

el componente quelante opcional de la primera cobertura, cuando esta presente, comprende EDTA,

el componente de relleno opcional de la cobertura de color cuando esta presente, comprende sacarosa;

el componente aglomerante opcional de la cobertura de color cuando esta presente, comprende hidroxipropilmetilcelulosa;

el componente antioxidante opcional de la cobertura de color, cuando esta presente, comprende ácido ascórbico o una sal de estos;

el componente quelante opcional de la cobertura de color, cuando esta presente, comprende EDTA; y

el componente agente colorante de la cobertura de color comprende dióxido de titanio.

30 La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, CARACTERIZADA porque los estrógenos conjugados comprenden Premarin®.

31. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica, CARACTERIZADA porque comprende:

un núcleo comprende estrógenos conjugados; y

una primera cobertura comprende bazedoxifeno o una sal farmacéuticamente aceptable de estos;

el proceso comprende:

i) proveer un núcleo comprende estrógenos conjugados; y

ii) cubrir el núcleo con una composición comprende bazedoxifeno o una sal farmacéuticamente aceptable de estos para formar un núcleo cubierto.

32. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 31 CARACTERIZADO porque adicionalmente comprende la etapa de;

iii) cubrir el núcleo cubierto con una composición de cobertura de color para formar una composición cubierta con color.

33. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 32 CARACTERIZADO porque adicionalmente comprende la etapa de;

iv) cubrir la composición cubierta con color con una composición de cobertura transparente para formar una cobertura transparente en ella.

34. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 31 a 33, CARACTERIZADO porque la composición de cobertura de la etapa ii) comprende:

- a) un componente de relleno;
- b) un componente aglomerante;

- c) un componente agente humectante;
- d) un componente antioxidante opcional; y
- e) acetato de bazedoxifeno; y
- f) un componente quelante opcional.

35. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 34, CARACTERIZADO porque;

el componente de relleno de la cobertura comprende una o más sacarosa, manitol, lactosa, celulosa en polvo, celulosa microcristalina, malodextrina, sorbitol, almidón, xilitol, carboximetil celulosa, carboxietil celulosa, hidroxietil celulosa, celulosas microcristalinas, , almidones, fosfato dicálcico anhidro, glicolatos de almidón sódico y aluminosilicatos metálicos;

el componente aglomerante de la cobertura comprende uno o más de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetil celulosa, carboxietil celulosa, hidroxietil celulosa, celulosas microcristalinas, almidones y polivinil pirrolodinas;

el agente componente humectante de la cobertura comprende uno o más palmitato de sacarosa, Poloxamer 188, alquil sulfatos metálicos, lauril sulfato sódico, ésters de polioxietilen sorbitan ácidos grasos, derivados de aceite de ricino polioxietileno, docusato sódico, compuestos de amonio

amina cuaternaria, azucares ésters de ácidos grasos y glicéridos de ácidos grasos; y

el componente antioxidante opcional cuando esta presente, comprende una o más de ácido ascórbico o una sal de estos, ascorbato sódico, ácido cítrico, palmitato de ascorbilo, ascorbato de nicotinamida, propil galato, alfa tocoferol, beta tocoferol, gama tocoferol y BHA/BHT; y

el componente quelante opcional, cuando esta presente, comprende EDTA.

36. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 34, CARACTERIZADO porque;

el componente de relleno de la cobertura comprende sacarosa;

el componente aglomerante de la cobertura comprende hidroxipropilmetilcelulosa;

el agente componente humectante de la cobertura comprende palmitato de sacarosa;

el componente antioxidante de la cobertura cuando esta presente, comprende ácido ascórbico, o una sal de estos; y

el componente quelante opcional de la cobertura, cuando esta presente, comprende EDTA.

37. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 36, CARACTERIZADO porque la composición de cobertura de la etapa ii) es aplicada por medio de una técnica de recubrimiento continuo de azúcar.

38. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 32, CARACTERIZADO porque la composición de cobertura de color comprende;

- un componente de relleno opcional;
- un componente aglomerante opcional;
- un componente agente colorante;
- un componente antioxidante opcional; y
- un componente quelante opcional.

39. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 38, CARACTERIZADO porque:

el componente de relleno opcional de la cobertura de color comprende sacarosa;

el componente aglomerante opcional de la cobertura de color comprende hidroxipropilmetilcelulosa;

el componente agente colorante de la cobertura de color comprende dióxido de titanio;

el componente antioxidante opcional de la cobertura de color comprende ácido ascórbico o una sal de ellos; y

el componente quelante opcional de la cobertura de color comprende EDTA.

40. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 36, CARACTERIZADO porque:

a) el componente de relleno de la composición de cobertura de la etapa ii) comprende cerca de 5% a cerca de 30% por peso de la formulación farmacéutica;

b) el componente aglomerante de la composición de cobertura de la etapa ii) comprende cerca de 1% a cerca de 10% por peso de la formulación farmacéutica;

c) un agente componente humectante de la composición de cobertura de la etapa ii) comprende cerca de 0,01% a cerca de 2% por peso de la formulación farmacéutica;

d) un componente opcional antioxidante de la composición de cobertura de la etapa ii) comprende de 0% a cerca de 2% por peso de la formulación farmacéutica;

e) acetato de bazedoxifeno, comprende cerca de 0,1% a cerca de 20% por peso de la formulación farmacéutica; y

f) el componente quelante opcional de la composición de cobertura comprende desde 0% a cerca de 0,1% por peso de la formulación farmacéutica.

41. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 31 a 40, CARACTERIZADO porque los estrógenos conjugados están presentes en una cantidad desde cerca de 0,10 a cerca de 1,0 mg.

42. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 31 a 41, CARACTERIZADO porque el bazedoxifeno esta presente en una cantidad desde cerca de 1 a cerca de 50 mg, basados en el peso del bazedoxifeno de base libre.

43. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 31 a 41, CARACTERIZADO porque los estrógenos conjugados están presentes en una cantidad desde cerca de 0,10 a cerca de 1,0 mg; y el bazedoxifeno esta presente en una cantidad desde cerca de 5 a cerca de 50 mg, basados en el peso del bazedoxifeno de base libre.

- d) un componente antioxidante opcional;
- y
- e) opcionalmente, un segundo agente terapéutico; y
- f) un componente quelante opcional;

CARACTERIZADO porque la composición de cobertura de la etapa ii es aplicada por medio de una técnica de recubrimiento continuo de azúcar.

47. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 46, CARACTERIZADO porque;

el componente de relleno de la cobertura comprende una o más sacarosa, manitol, lactosa, celulosa en polvo, celulosa microcristalina, malodextrina, sorbitol, almidón, xilitol, carboximetil celulosa, carboxietil celulosa, hidroxietil celulosa, celulosas microcristalinas, , almidones, fosfato dicálcico anhidro, glicolatos de almidón sódico y aluminosilicatos metálicos;

el componente aglomerante de la cobertura comprende uno o más de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetil celulosa, carboxietil celulosa, hidroxietil celulosa, celulosas microcristalinas, almidones y polivinil pirrolodinas;

el agente componente humectante de la cobertura comprende uno o más palmitato de sacarosa, Poloxamer 188, alquil sulfatos metálicos, lauril sulfato sódico, ésters de polioxietilen sorbitan ácidos grasos, polietilenglicoles, derivados de aceite de ricino polioxietileno, docusato sódico, compuestos de amonio amina cuaternaria, azucares ésters de ácidos grasos y glicéridos de ácidos grasos; y

el componente antioxidante opcional cuando esta presente comprende uno o más ácido ascórbico o una sal de estos, ascorbato sódico, ácido cítrico, palmitato de ascorbilo, ascorbato de nicotinamida, propil galato, alfa tocoferol, beta tocoferol, gama tocoferol y BHA/BHT; y

el componente quelante opcional, cuando esta presente, comprende EDTA.

48. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 46, CARACTERIZADO porque;

el componente de relleno de la cobertura comprende sacarosa;

el componente aglomerante de la cobertura comprende hidroxipropilmetilcelulosa;

el agente componente humectante de la cobertura comprende palmitato de sacarosa;

el componente antioxidante de la cobertura cuando esta presente comprende ácido ascórbico, o una sal de estos; y

el componente quelante opcional de la cobertura, cuando esta presente, comprende EDTA.

49. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 46 o 48, CARACTERIZADO porque adicionalmente comprende las etapas de:

iii) cubrir el núcleo cubierto con una composición de cobertura de color para formar una composición cubierta de color.

50. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 49, CARACTERIZADA porque adicionalmente comprende la etapa de:

iv) cubrir la composición cubierta de color con una composición de cobertura transparente para formar una cobertura transparente en ella.

51. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 46 a 50, CARACTERIZADO porque el primer agente terapéutico comprende estrógenos conjugados y el segundo agente terapéutico comprende un bazedoxifeno o una sal de ellos.

Resumen

La presente invención tiene relación con formulaciones de dosificación sólidas conteniendo estrógenos conjugados y bazedoxifeno, o una sal de ellos. En algunas modalidades las composiciones incluyen un núcleo comprende estrógenos conjugados y a lo menos una cobertura que comprende bazedoxifeno o una sal de ellos.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 9/39; A61K 31/55; A61K 31/585	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) WYETH	
(30) Prioridad	(31) No. 60/694,889	32) Fecha 29/06/05	(33) País US
		(72) Inventor(es) CHATLAPALLI, Ramarao, S. NAGI, Arwinder VAN PELT, Lawrence	
		(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 29/01/2008		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 04/01/07
	Fecha de presentación de la solicitud: 28/06/06		N° publicación: WO 2007/002823
	No. de solicitud PCT7US2006/025348		
(54) Título: FORMULACIONES DE ESTRÓGENOS CONJUGADOS Y BAZEDOXIFENO			

Reivindicación(es):

1. Una composición farmacéutica comprende un núcleo y a lo menos una cobertura, CARACTERIZADA porque el núcleo comprende estrógenos conjugados y la cobertura comprende bazedoxifeno o una sal farmacéuticamente aceptable de estos

 INDUSTRIA Y COMERCIO SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS 00157	
SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional: A61K 9/39; A61K 31/55; A61K 31/565	
(71) Solicitante(s) WYETH	
(72) Inventor(es) CHATLAPALLI, Ramarao, S.; NAGI, Arvindar; VAN PELT, Lawrence	
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDONEZ	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad (32) Fecha (33) Pais
	60/694,889 29/06/05 US
(85) Fecha inicio fase nacional: 29/01/2008	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	
Fecha de presentación de la solicitud: 28/06/06 No. de solicitud PCT7US2006/025348 N° publicación: WO 2007/002823 Fecha: 04/01/07 (87) Publicación Internacional	
(54) Título: FORMULACIONES DE ESTRÓGENOS CONJUGADOS Y BAZEDOXIFENO	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

00158

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION

PCT X MODELO DE UTILIDAD

DISENO INDUSTRIAL

TARJETA ARCHIVO TEMATICO



(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: A61K 9/39; A61K 31/55; A61K 31/565

(71) Solicitante(s)

WYTEH

(72) Inventor(es) CHATLAPALLI, Ramarao, S.; NAGI, Arwinder; VAN PELT, Lawrence

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDONEZ

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad 32) Fecha 29/06/05 (33) País US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 29/01/2008

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 28/06/06

No. de solicitud PCT7US2006/025348

(54) Título: FORMULACIONES DE ESTRÓGENOS CONJUGADOS Y BAZEDOXIFENO

(5) Resumen:

La presente invención tiene relación con formulaciones de dosificación sólidas conteniendo estrógenos conjugados y bazedoxifeno, o una sal de ellos. En algunas modalidades las composiciones incluyen un núcleo comprende estrógenos conjugados y a lo menos una cobertura que comprende bazedoxifeno o una sal de ellos.

00158

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

STRAHER, Michael, P.
COZEN O'CONNOR
1900 Market Street
Philadelphia, PA 19103
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 10 October 2006 (10.10.2006)	
Applicant's or agent's file reference AM101939	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2006/025348	International filing date (day/month/year) 28 June 2006 (28.06.2006)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 29 June 2005 (29.06.2005)
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
29 June 2005 (29.06.2005)	60/694,889	US	18 August 2006 (18.08.2006)

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

Authorized officer

Yoshiko Kuwahara

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 90 90

Telephone No. +41 22 338 91 76

Form PCT/IB/304 (October 2005)

I/COHKZHIJO

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AM101939	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2006/025348	International filing date (day/month/year) 28/06/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 29/06/2005
Applicant WYETH		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national application No
PCT/US2006/025348

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/36 A61K31/565 A61K31/55

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GRUBER CHRISTIAN ET AL: "Bazedoxifene (Wyeth)." CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS (LONDON, ENGLAND : 2000) OCT 2004, vol. 5, no. 10, October 2004 (2004-10), pages 1086-1093, XP009080474 ISSN: 1472-4472 page 1086, column 2, paragraph 3 page 1089, column 1, paragraph 2	1-51
A	US 6 710 059 B1 (LABRIE FERNAND [CA] ET AL) 23 March 2004 (2004-03-23) claim 21 ----- -/-	1-51

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 March 2007

Date of mailing of the international search report

02/04/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sindel, Ulrike

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/025348

00162

161

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LABRIE FERNAND ET AL: "The combination of a novel selective estrogen receptor modulator with an estrogen protects the mammary gland and uterus in a rodent model: The future of postmenopausal women's health?" ENDOCRINOLOGY, vol. 144, no. 11, November 2003 (2003-11), pages 4700-4706, XP002424697 ISSN: 0013-7227 page 4703, column 2, paragraph 4 - page 4704, column 1, paragraph 1 page 4705, column 1, paragraph 2	1-51
A	MARQUEE E ET AL: "The effect of droloxifene and estrogen on thyroid function in postmenopausal women." THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM NOV 2000, vol. 85, no. 11, November 2000 (2000-11), pages 4407-4410, XP002424698 ISSN: 0021-972X abstract	1-51
A	US 2004/063692 A1 (KOMM BARRY SAMUEL [US] ET AL) 1 April 2004 (2004-04-01) examples 1-3 claims 1-20	1-51
X	EP 0 803 250 A1 (AMERICAN HOME FOOD PROD [US] AMERICAN HOME PROD [US]) 29 October 1997 (1997-10-29) examples 4,9 claim 1	46

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/025348

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6710059	B1	23-03-2004	US 2004034000 A1	19-02-2004
US 2004063692	A1	01-04-2004	NONE	
EP 0803250	A1	29-10-1997	AT 218326 T	15-06-2002
			AU 722188 B2	27-07-2000
			AU 7181996 A	30-10-1997
			BR 9701904 A	10-11-1998
			CA 2194428 A1	25-10-1997
			CN 1163103 A	29-10-1997
			CY 2302 A	04-07-2003
			CZ 9700068 A3	12-11-1997
			DE 69621588 D1	11-07-2002
			DE 69621588 T2	30-01-2003
			DK 803250 T3	09-09-2002
			ES 2179165 T3	16-01-2003
			HK 1003870 A1	27-09-2002
			HU 9603151 A2	29-12-1997
			ID 16611 A	23-10-1997
			IL 119976 A	31-10-2000
			IS 4385 A	25-10-1997
			JP 9291027 A	11-11-1997
			NO 970094 A	27-10-1997
			NZ 299823 A	24-09-1998
			PL 317923 A1	27-10-1997
			PT 803250 T	30-09-2002
			RU 2181586 C2	27-04-2002
			SG 64407 A1	27-04-1999
			SK 5597 A3	05-11-1997
			TR 9700052 A2	21-11-1997
			TW 487583 B	21-05-2002
			ZA 9610424 A	11-06-1998

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below	
International application No. PCT/US2006/025348	International filing date (day/month/year) 28.06.2006	Priority date (day/month/year) 29.06.2005	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC INV. A61K9/36 A61K31/565 A61K31/55			
Applicant WYETH			

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Sindel, Ulrike Telephone No. +49 89 2399-7064 
--	--	---

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/025348

22165
69

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material:

- ☐ a sequence listing
- ☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material:

- ☐ on paper
- ☐ in electronic form

c. time of filing/furnishing:

- ☐ contained in the international application as filed.
- ☐ filed together with the international application in electronic form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2006/025348

22166

165

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 46-50

because:

☐ the said International application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☒ the claims, or said claims Nos. 46-50 are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

see separate sheet

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2006/025348

167

166

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-45, 51</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-45, 51</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-45, 51</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Reference is made to the following documents:

- D1: GRUBER CHRISTIAN ET AL: "Bazedoxifene (Wyeth)." CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS (LONDON, ENGLAND : 2000) OCT 2004, vol. 5, no. 10, October 2004 (2004-10), pages 1086-1093, XP009080474
- D2: US-B1-6 710 059 (LABRIE FERNAND [CA] ET AL) 23 March 2004
- D3: LABRIE FERNAND ET AL: "The combination of a novel selective estrogen receptor modulator with an estrogen protects the mammary gland and uterus in a rodent model: The future of postmenopausal women's health?" ENDOCRINOLOGY, vol. 144, no. 11, November 2003 (2003-11), pages 4700-4706, XP002424697
- D4: MARQUSEE E ET AL: "The effect of droloxifene and estrogen on thyroid function in postmenopausal women." THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM NOV 2000, vol. 85, no. 11, November 2000 (2000-11), pages 4407-4410, XP002424698
- D5: US 2004/063692 A1 (KOMM BARRY SAMUEL [US] ET AL) 1 April 2004
- D6: EP-A1-0 803 250 (AMERICAN HOME FOOD PROD [US] AMERICAN HOME PROD [US]) 29 October 1997

Item III

Claims 46-50 are not supported by the description as required by Article 6 PCT, as their scope is broader than justified by the description.

The subject-matter of these claims discloses a sugar-coated pharmaceutical composition comprising a therapeutic agent in the core and optionally comprising a second therapeutic agent in the coating.

In contrary, the field of the invention disclosed in present application is a pharmaceutical composition comprising a core containing conjugated estrogens, and a coating that includes bazedoxifene (see page 1 and claim 1).

Hence, the subject-matter of claims 46-50 is much broader than the field of the invention disclosed in present application.

Item V

1 Novelty and Inventive Step

The subject-matter of claims 1-45 and 51 seems to be new in the sense of Article 33(2) PCT and involves an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT in view of the present prior art.

The problem to be solved with the present application is the provision of a pharmaceutical composition comprising a conjugated estrogen as well as the selective estrogen receptor modulator bazedoxifene.

The solution provided is a coated composition comprising the conjugated estrogen in the core and bazedoxifene in the coating.

Closest prior art is document D1 describing the co-administration of bazedoxifene with an estrogen preparation like Premarin (see page 1086, last paragraph). The actives were applied in form of oral doses like tablets or capsules (see page 1088, column 2). A combination of both actives in one composition is not disclosed.

Hence, the subject-matter of present claims is new and involves an inventive step.

2 Industrial applicability

The subject matter of claims 1-45 and 51 is industrially applicable in the sense of Article 33(4) PCT.



No. 07-136799-00000-0000

Fecha: 2007-12-27 17:24:30
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 NUECREACION
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 169470
169

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
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 se 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 se 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 Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	()	()
INCOMPLETA	()	()

Firma Responsable:

Claudia M. Nueva Cortes

Fecha:

27 de Diciembre de 2007

171
170

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO

REFERENCIA	Radicación No.	7 136799
	Solicitud internacional	PCT/US2006/025348
	Fecha inicio fase nacional	29/01/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	837

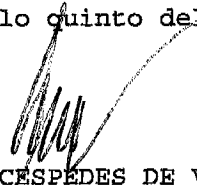
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 25 ENE 2008
adpall

