

OPS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organización y
Realización CSA Ltda

DR
PBF

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PERMITENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

09-45866

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO REVESTIMIENTOS DE AZUCAR Y METODOS PARA
LOS MISMOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE WYETH.

DOMICILIO ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO ALVARO GORRA ORDOÑEZ
C.C. 79.143.366

22. BOGOTÁ, D. C.,

600

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-045866- -00000-0000

Fecha: 2009-05-06 17:11:22
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 166

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE :

①

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

②

SOLICITANTE

(71)

Nombre: WYETH

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

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 6341500

Fax: 3762211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.143.366 Usaquén

TP 28281

④

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: KRESEVIC, John; KULKARNI, Sheetal; BAKSH, Nizamuddin; ENEVER, Robin

Dirección: 2613 Liberty Ridge, New Windsor, New York 12553, Estados Unidos de América; 192 Carter Road, Haskell, New Jersey 07420 Estados Unidos de América; LIU, Xiuying 209 Harding Road, Glen Rock, New Jersey 07452 Estados Unidos de América; 16 Williams Avenue, South Hackensack, New Jersey 07606 Estados Unidos de América. 1 Leeland Court, New City, New York 10956, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

⑤

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/083632

Fecha 05.11.2007

Publicación Internacional No. WO/2008/058074

Fecha 15.05.2008

⑥

Título (54)

REVESTIMIENTOS DE AZUCAR Y METODOS PARA LOS MISMOS

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K 9/28

A61P 5/34

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

07.11.2006

(31) Número de Solicitud

60/864,718

SI

☒

NO

☐

⑨

Comprobante de pago No.

09-18513; 09-18501; 09-18502; 09-18434;
09-2296; 08-100459

Fecha

MARZO 6/09; MARZO 6/09; MARZO 6/09; MARZO 6/09; ENERO 13/09;
DIC26/08

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

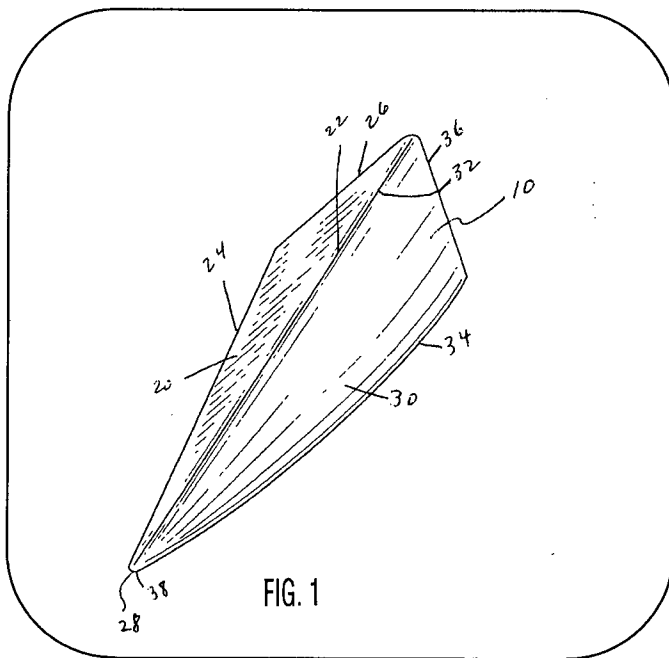
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARATERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20.281

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

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
15 May 2008 (15.05.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/058074 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(21) International Application Number:
PCT/US2007/083632(22) International Filing Date:
5 November 2007 (05.11.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

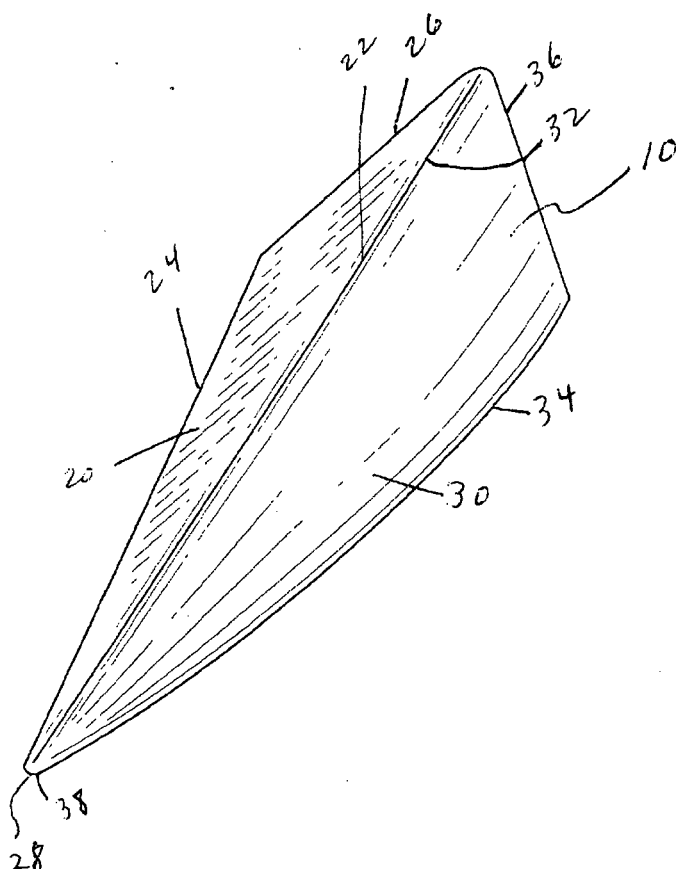
(30) Priority Data:
60/864,718 7 November 2006 (07.11.2006) US(71) Applicant (for all designated States except US): **WYETH**
[US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **KRESEVIC, John**
[US/US]; 2613 Liberty Ridge, New Windsor, NY 12553
(US). **KULKARNI, Sheetal** [IN/US]; 192 Carter Road,
Haskell, NJ 07420 (US). **LIU, Xiuying** [US/US]; 209
Harding Road, Glen Rock, NJ 07452 (US). **BAKSH,****Nizamuddin** [CA/US]; 16 Williams Avenue, South Hack-
ensack, NJ 07606 (US). **ENEVER, Robin** [US/US]; 1
Leeland Court, New City, NY 10956 (US).(74) Agents: **DELUCA, Mark** et al.; Pepper Hamilton Llp, 500
Grant Street, 50th Floor, Pittsburgh, PA 15219-2502 (US).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,
PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, 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),

[Continued on next page]

(54) Title: SUGAR COATINGS AND METHODS THEREFOR

(57) Abstract: The invention provides sugar-con-
taining compositions suitable for use in coating
solid preparations such as tablets, pills, granules
and grains. Methods of using such coatings are
provided, as are solid dosage forms coated with
the compositions. In some embodiments, the
methods provide sugar coated tablets comprising
conjugated estrogens, and a progestin, for example
medroxyprogesterone acetate.

WO 2008/058074 A2



European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, 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*

SUGAR COATINGS AND METHODS THEREFOR

FIELD OF THE INVENTION

The invention is directed generally to the field of pharmaceutical formulations. More specifically, the invention relates to sugar-containing compositions suitable for use in coating solid preparations such as tablets, pills, granules and grains. Methods of using such coatings are provided, as are solid dosage forms coated with the compositions. In some embodiments, the methods provide sugar coated tablets comprising conjugated estrogens, and a progestin, for example medroxyprogesterone acetate.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Sugar coating has been widely known for decades and is still utilized in the confectionary industry to a large extent. Unfortunately, sugar-coating is a multi-step and tedious process, and is highly dependent on the use of skilled manpower. Thus, the pharmaceutical industry under-utilizes this lost process for drug development. However, new processing technologies have remedied several of the aspects of sugar coating that caused reliance on the individual skill of persons involved in the coating process, and it is being utilized as another option for the pharmaceutical industry once again. Thus, compared to modern film coating procedures, sugar coating has kept until today its significance as a coating procedure despite its disadvantages, such as its longer processing times.

Classically, sugar coating was performed in solid, rotating stainless steel pans. However, during the modernization of the process, pharmaceutical sugar coating moved away from solid pans to perforated pans in order to reduce the amount of sucrose crystals adhering to tablets during the long coating cycles. The perforated coating pans have also been shown to be advantageous in allowing for more efficient air passage across the bed of tablets in the pan for more elegant tablets and slightly shorter processing times.

The sugar coating process consists of various steps such as sealing, sub-coating which is optional and is also considered as inert filling to round the edges out prior to

final coats and or color coat. In the past, a smoothing step also would have been employed to prepare the surface for color, as well as a finish stage process for a very elegant surface finish over the color stage. The first step, which is the sealing step, involves application of an alcoholic solution of a resin, such as shellac. Sufficient coating
5 is applied to the tablet bed in order to cover all surfaces of the tablet. Talc or Calcium Sulfate is used to prevent sticking of the tablet to the pan. Most of the weight gain increase occurs in the next step, which is the sub-coating step, also known as the inert filling step. If an active overcoat is desired it is possible to introduce an additional step here where an active drug is added in the coating suspension. See US Patent Nos.
10 5,547,948, 5,759,576 and 5,759,577 to R.J. Barcomb. This may be either to separate two interacting actives, one in the tablet core and one in the coating or to have an immediate release of the active ingredient from the coat. Water-soluble dyes or water insoluble lakes can be incorporated in the color-coating step in order to make the tablet aesthetically appealing. Finally, wax such as Carnauba Wax dispersed in an organic
15 solvent such as Mineral Spirit is applied over the coated tablets in polishing pans to give a final gloss to the tablets.

One of the drawbacks of traditional sugar coating is the necessity for sub-coating or the inert fill stage in order to provide a uniform and smooth surface for the overcoat. The shape of the tablet plays a very important role – while such might be less important
20 in case of nearly round tablets, it has been necessary for tablets with edges. A round, deep convex tablet is much easier to coat than an oval tablet; however, it really depends on the suspension characteristics. This procedure is often time consuming and tedious.

A further difficulty with sugar coatings is the tendency for cracking of the coating to occur. Potential reasons for cracking include low mechanical strength of coating,
25 exacerbated by inadequate plasticization or binder or excessive pigmentation; differences in thermal or moisture expansion characteristics between the core and the coating; and extended elastic recovery of core after compaction.

It can be seen that there exists a need for improved sugar coatings, and processes for their preparation that address the disadvantages of traditional sugar
30 coatings. The present invention is directed to these, as well as other, ends.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides compositions and processes for sugar coating of tablets, and the like, that remove the necessity for sub-coating or the inert fill stage in order to provide a uniform and smooth surface for the overcoat, and allow coating directly over tablet cores. Accordingly, the processes of the invention are more economical and more efficient than traditional sugar coating processes. Another advantage of the present processes is a reduction of cracking of coated tablets.

The invention further provides solid dosage forms that contain a coating in accordance with compositions described herein. Thus, according to the present invention there is provided a solid dosage form comprising a core material, and at least one coating disposed thereon, wherein the coating comprises:

- from about 30 weight % to about 95 weight % of at least one sugar;
- from about 0.3 weight % to about 0.8 weight % of at least one diluent/binder;
- from about 0.28 weight % to about 0.4 weight % of at least one surfactant;
- from about 4 weight % to about 6 weight % of at least one binder;
- optionally, at least one plasticizer in an amount of up to about 5 weight %;
- optionally, a glidant, in an amount of up to about 3 weight %; and
- optionally, a therapeutic agent in an amount of up to about 10 weight %.

In some further embodiments, the coating includes or consists of:

- from about 70 weight % to about 95 weight % of at least one sugar;
- from about 0.3 weight % to about 0.8 weight % of at least one diluent/binder;
- from about 0.28 weight % to about 0.4 weight % of at least one surfactant;
- from about 4 weight % to about 6 weight % of at least one binder;
- optionally, from about 0.5 weight % to about 1.5 weight % of at least one plasticizer;
- optionally, a glidant, in an amount of up to about 1 weight %; and

optionally, a therapeutic agent in an amount of up to about 5 weight %.

In some embodiments, the ratio of the weight percent of binder to the weight percent of diluent/binder in the coating is from about 8:1 to about 12:1; or is about 10:1.

5 In some embodiments, the ratio of the weight percent of binder to the weight percent of surfactant in the coating is from about 12:1 to about 20:1; or is from about 15:1 to about 18:1; or is from about 16:1 to about 17:1.

In some embodiments, the ratio of the weight percent of diluent/binder to the weight percent of surfactant in the coating is from about 1.2:1 to about 2:1; or is from about 1.5:1 to about 1.8:1.

10 In some embodiments, the ratio of the weight percent of binder; to the weight percent of surfactant; to the weight percent of diluent/binder in the coating is about 10:0.6:1.

In some further embodiments, the coating includes or consists of:

15 from about 87 weight % to about 94 weight % of at least one sugar;
from about 0.4 weight % to about 0.6 weight % of at least one
diluent/binder;
from about 0.28 weight % to about 0.32 weight % of at least one
surfactant;
from about 4 weight % to about 6 weight % of at least one binder;
20 from about 0.5 weight % to about 1.5 weight % of at least one plasticizer;
optionally, a glidant, in an amount of up to about 1 weight %; and
optionally, a therapeutic agent in an amount of up to about 5 weight %.

In some such embodiments, the ratio of the weight percent of binder to the weight percent of diluent/binder in the coating is from about 8:1 to about 12:1; or is about
25 10:1.

In some further such embodiments, the ratio of the weight percent of binder to the weight percent of surfactant in the coating is from about 12.5:1 to about 20:1; or is from about 15:1 to about 18:1; or is from about 16:1 to about 17:1.

30 In some further such embodiments, the ratio of the weight percent of diluent/binder to the weight percent of surfactant in the coating is from about 1.25:1 to about 2:1; or is from about 1.5:1 to about 1.8:1.

In some further such embodiments, the ratio of the weight percent of binder; to the weight percent of surfactant; to the weight percent of diluent/binder in the coating is about 10:0.6:1.

5 In some embodiments, plasticizer, the glidant, and the therapeutic agent are each present in the coating.

In some embodiments, the core material includes conjugated estrogens.

In some embodiments, the dosage forms further include one or more additional coatings, for example a color coating and/or a polish coating.

10 In some embodiments, the present invention provides aqueous compositions useful for preparing dosage forms of the invention. In some embodiments, the aqueous compositions include a solids component and water. In some embodiments, the solids component includes or consists of:

at least one sugar, in an amount of from about 30 weight % to about 95 weight % of the solids component;

15 at least one diluent/binder, in an amount of from about 0.3 weight % to about 0.8 weight % of the solids component;

at least one surfactant, in an amount of from about 0.28 weight % to about 0.4 weight % of the solids component;

20 at least one binder, in an amount of from about 4 weight % to about 6 weight % of the solids component;

optionally, at least one plasticizer, in an amount of up to about 5 weight % the solids component;

optionally, at least one glidant, in an amount of up to about 3 weight % the solids component; and

25 optionally, a therapeutic agent, in an amount of up to about 10 weight % the solids component; wherein the water is present in an amount of from about 30% to about 50% by weight of the aqueous composition.

In some further embodiments, the solids component includes or consists of:

from about 70 weight % to about 95 weight % of the sugar;

30 from about 0.3 weight % to about 0.8 weight % of the diluent/binder;

from about 0.28 weight % to about 0.4 weight % of the surfactant;

from about 4 weight % to about 6 weight % of the binder;
optionally, from about 0.5 weight % to about 1.5 weight % of the plasticizer;
optionally, up to about 1 weight % of the glidant; and
optionally, up to about 5 weight % of the therapeutic agent.

5 In some further embodiments, the solids component includes or consists of:

from about 87 weight % to about 94 weight % of the sugar;
from about 0.4 weight % to about 0.6 weight % of the diluent/binder;
from about 0.28 weight % to about 0.32 weight % of the surfactant;
from about 4 weight % to about 6 weight % of the binder;
10 from about 0.5 weight % to about 1.5 weight % of the plasticizer;
optionally, up to about 1 weight % of the glidant; and
optionally, up to about 5 weight % of the therapeutic agent.

In some embodiments of the dosage forms and solids components of the aqueous compositions of the invention, and the sugar includes or consists of sucrose;
15 the diluent/binder includes or consists of microcrystalline cellulose; the surfactant includes or consists of sodium lauryl sulfate; and the binder includes or consists of a polyvinylpyrrolidone. In some such embodiments, the plasticizer, when present, includes or consists of a polyethylene glycol; the glidant, when present, includes or consists of silica; and the therapeutic agent, when present, includes or consists of a
20 progestin, for example medroxyprogesterone acetate.

In some embodiments, in the solids components of the aqueous compositions of the invention, the ratios of the weight percents of the binder, surfactant and binder are as described above.

The present invention further provides processes for preparing a solid dosage
25 form. In some embodiments, the processes include coating a core material with an aqueous composition of the invention. In some embodiments, the processes further include applying one or more additional coats to the coated core material, such as a color coat, a polish coat, or both a color coat and a polish coat.

In some embodiments of each of the dosage forms of the invention, the core
30 material includes at least one therapeutic agent. In some embodiments, the estrogen is

conjugated estrogens. In some embodiments, the coating of the solid dosage forms includes a progestin, for example medroxyprogesterone acetate.

The invention also provides products of the processes described herein.

DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

5 Figures 1-5 show a baffle design and coating pan incorporating the baffles amenable to the preparation of dosage forms according to the invention.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

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

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

Similarly, an open ended range recited as "less than about 10 weight %" or "up to about 5 weight %" should be interpreted to include all of the values and ranges as elaborated above. Furthermore, it is understood that functional limitations may exist for
25 limits not expressly recited by an open ended range, and that such limitations are included inherently as part of the disclosure of the present application, though not expressly recited. Such an interpretation should apply regardless of the breadth of the range or the characteristics being described.

In some embodiments, the present invention provides solid dosage forms that include a core material, and at least one coating disposed thereon. In some embodiments, the coating includes or consists of:

- 5 from about 30 weight % to about 95 weight % of at least one sugar;
- from about 0.3 weight % to about 0.8 weight % of at least one diluent/binder;
- from about 0.28 weight % to about 0.4 weight % of at least one surfactant;
- from about 4 weight % to about 6 weight % of at least one binder;
- 10 optionally, at least one plasticizer in an amount of up to about 5 weight %;
- optionally, a glidant, in an amount of up to about 3 weight %; and
- optionally, a therapeutic agent in an amount of up to about 10 weight %.

In some further embodiments, the coating includes or consists of:

- 15 from about 70 weight % to about 95 weight % of at least one sugar;
- from about 0.3 weight % to about 0.8 weight % of at least one diluent/binder;
- from about 0.28 weight % to about 0.4 weight % of at least one surfactant;
- 20 from about 4 weight % to about 6 weight % of at least one binder;
- optionally, from about 0.5 weight % to about 1.5 weight % of at least one plasticizer;
- optionally, a glidant, in an amount of up to about 1 weight %; and
- optionally, a therapeutic agent in an amount of up to about 5 weight %.

- 25 In some preferred embodiments, the ratio of the weight percent of binder to the weight percent of diluent/binder in the coating is from about 8:1 to about 12:1, preferably about 10:1.

- In some further preferred embodiments, the ratio of the weight percent of binder to the weight percent of surfactant in the coating is from about 12:1 to about 20:1,
- 30 preferably from about 15:1 to about 18:1; more preferably from about 16:1 to about 17:1.

In some embodiments, the ratio of the weight percent of diluent/binder to the weight percent of surfactant in the coating is from about 1.2:1 to about 2:1; preferably from about 1.5:1 to about 1.8:1.

5 In some preferred embodiments, the ratio of the weight percent of binder; to the weight percent of surfactant; to the weight percent of diluent/binder in the coating is about 10:0.6:1.

In some further embodiments, the coating includes or consists of:

- 10 from about 87 weight % to about 94 weight % of at least one sugar;
- from about 0.4 weight % to about 0.6 weight % of at least one diluent/binder;
- from about 0.28 weight % to about 0.32 weight % of at least one surfactant;
- from about 4 weight % to about 6 weight % of at least one binder;
- 15 from about 0.5 weight % to about 1.5 weight % of at least one plasticizer;
- optionally, a glidant, in an amount of up to about 1 weight %; and
- optionally, a therapeutic agent in an amount of up to about 5 weight %.

In some such embodiments, the ratio of the weight percent of binder to the weight percent of diluent/binder in the coating is preferably from about 8:1 to about 12:1; preferably about 10:1.

20 In some further such embodiments, the ratio of the weight percent of binder to the weight percent of surfactant in the coating is preferably from about 12.5:1 to about 20:1; preferably from about 15:1 to about 18:1; preferably from about 16:1 to about 17:1.

25 In some further such embodiments, the ratio of the weight percent of diluent/binder to the weight percent of surfactant in the coating is preferably from about 1.25:1 to about 2:1; preferably from about 1.5:1 to about 1.8:1.

In some preferred embodiments of each of the foregoing dosage forms, the ratio of the weight percent of binder; to the weight percent of surfactant; to the weight percent of diluent/binder in the coating is about 10:0.6:1.

30 In some embodiments, the invention provides solid dosage forms comprising a core material and at least one coating disposed thereon, wherein the coating includes or consists of:

from about 87 weight % to about 94 weight % of at least one sugar;
from about 0.4 weight % to about 0.6 weight % of microcrystalline
cellulose;

5 from about 0.28 weight % to about 0.32 weight % of sodium lauryl sulfate;
from about 4 weight % to about 6 weight % of a polyvinylpyrrolidone;
from about 0.5 weight % to about 1.5 weight % of at least one plasticizer;
optionally, a glidant, in an amount of up to about 1 weight %; and
medroxyprogesterone acetate in an amount of up to about 5 weight %;

and wherein the core material comprises conjugated estrogens. In some such
10 embodiments, sugar includes or consists of sucrose. In further such embodiments, the
sugar includes or consists of sucrose; the plasticizer includes or consists of polyethelene
glycol; and the binder includes or consists of Povidone K25. In some further such
embodiments, the ratio of the weight percent of binder; to the weight percent of
surfactant; to the weight percent of diluent/binder is about 10:0.6:1.

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

In a preferred embodiment, the core material is present in the form of a tablet.
As used herein, the term "tablet" refers to a solid pharmaceutical dosage form containing
a therapeutic agent with or without suitable diluents and prepared by either compression
25 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
30 preferred embodiments, the core material is a tablet formed by compression methods.

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

mixture of sodium benzoate and sodium acetate, sodium chloride, leucine, and Carbowax® 4000.

A wide variety of therapeutic agents may be utilized in the core material. Specific examples of therapeutic agents include, but are not limited to: acetazolamide, acetohexamide, acrivastine, alatrofloxacin, albuterol, alclofenac, aloxiprin, alprostadi,
5 amodiaquine, amphotericin, amylobarbitol, aspirin, atorvastatin, atovaquone, baclofen, barbitol, benazepril, bezafibrate, bromfenac, bumetanide, butobarbitol, candesartan, capsaicin, captopril, cefazolin, celecoxib, cephadrine, cephalexin, 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,
10 furosemide, gabapentin, gemfibrozil, glyclazide, 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,
15 sulfamethoxazole, sulfafurazole, sulfapyridine, sulfasalazine, sulindac, sulphasalazine, sulthiame, telmisartan, teniposide, terbutaline, tetrahydrocannabinol, tirofiban, tolazamide, tolbutamide, tolcapone, tolmetin, tretinoin, troglitazone, trovafloxacin, undecenoic acid, ursodeoxycholic acid, valproic acid, valsartan, vancomycin, verteporfin, vigabatrin, vitamin K-S (II) and zafirlukast. Additional therapeutic agents include
20 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,
 5 bromocriptine, bromperidol, brompheniramine, brotizolam, bupropion, butenafine,
 butoconazole, cambendazole, camptothecin, carbinoxamine, cephradine, cephalixin,
 cetirizine, cinnarizine, chlorambucil, chlorpheniramine, chlorproguanil, chlordiazepoxide,
 chlorpromazine, chlorprothixene, chloroquine, cimetidine, ciprofloxacin, cisapride,
 citalopram, clarithromycin, clemastine, clemizole, clenbuterol, clofazimine, clomiphene,
 10 clonazepam, clopidogrel, clozapine, clotiazepam, clotrimazole, codeine, cyclizine,
 cyproheptadine, dacarbazine, darodipine, decoquinate, delavirdine, demeclo-cycline,
 dexamphetamine, dexchlorpheniramine, dexfenfluramine, diamorphine, diazepam,
 diethylpropion, dihydrocodeine, dihydroergotamine, diltiazem, dimenhydrinate,
 diphenhydramine, diphenoxylate, diphenyl-imidazole, diphenylpyraline, dipyrindamole,
 15 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,
 20 fluopromazine, fluoxetine, flupenthixol, flupenthixol decanoate, fluphenazine,
 fluphenazine decanoate, flurazepam, flurithromycin, frovatriptan, gabapentin,
 granisetron, grepafloxacin, guanabenz, halofantrine, haloperidol, hyoscyamine,
 imipenem, indinavir, irinotecan, isoxazole, isradipine, itraconazole, ketoconazole,
 ketotifen, labetalol, lamivudine, lansoprazole, leflunomide, levofloxacin, lisinopril,
 25 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,
 30 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, oxatomide, oxazepam, ox fendazole, oxiconazole, oxprenolol, oxybutynin, oxyphencyclimine, paroxetine, 5 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, 10 repaglinide, reserpine, ricobendazole, rifabutin, rifampin, rifapentine, rimantadine, risperidone, ritonavir, rizatriptan, ropinirole, rosiglitazone, roxatidine, roxithromycin, salbutamol, saquinavir, selegiline, sertraline, sibutramine, sildenafil, sparfloxacin, spiramycins, stavudine, sufentanyl, sulconazole, sulphasalazine, sulpiride, sumatriptan, tacrine, tamoxifen, tamsulosin, temazepam, terazosin, terbinafine, terbutaline, 15 terconazole, terfenadine, tetramisole, thiabendazole, thioguanine, 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, 20 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 25 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, ethebamide, acetaminophen, aminopyrine, phenacetin, butylscopolamine bromide, morphine, etomidolone, pentazocine, fenoprofen 30 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, 5 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, 10 ondansetron hydrochloride, and azacetron 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 15 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, 20 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 25 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 30 indeloxazine, idebenone, thiapride hydrochloride, bifemelane hydrochloride, 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 Pharmacopeia (USP 23), as well as other estrogens so considered by those skilled in the art. Further, "conjugated estrogens" refers to esters of such compounds, such as the sulfate esters, salts of such compounds, such as sodium salts, and esters of the salts of such compounds, such as sodium salts of a sulfate ester, as well as other derivatives known in the art. Some specific examples include: 17-alpha and beta-dihydroequilin, equilenin, 17-alpha and beta-dihydroequilenin, estrone, 17-beta-estradiol, and their sodium sulfate esters.

Although CE are typically a mixture of estrogenic components, such as estrone and equilin, the core material may be formulated to either utilize such a mixture, or to include only selected or individual estrogenic components. These CE may be of synthetic or natural origin. Examples of synthetically produced estrogens include, *inter alia*, sodium estrone sulfate, sodium equilin sulfate, sodium 17 α -dihydroequilin sulfate, sodium 17 β -dihydroequilin sulfate, sodium 17 α -estradiol sulfate, sodium 17 β -estradiol sulfate, sodium equilenin sulfate, sodium 17 α -dihydroequilenin sulfate, sodium 17 β -dihydroequilenin sulfate, estropipate and ethinyl estradiol. The alkali metal salts of 8,9-dehydroestrone and the alkali metal salts of 8,9-dehydroestrone sulfate ester, as described in U.S. Patent No. 5,210,081, which is herein incorporated by reference, also

may be used. Naturally occurring CE are usually obtained from pregnant mare urine and then are processed and may be stabilized. Examples of such processes are set forth in U.S. Pat. Nos. 2,565,115 and 2,720,483, each of which is incorporated herein by reference.

5 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
10 may vary depending on the specific treatment indicated, and on the specific CE included in the tablet. However, in general, dosages of CE included in the tablet can range from about 0.1 mg CE/dosage form to about 5.0 mg CE/dosage form, with dosages of from about 0.3 mg CE/dosage form to about 2 mg CE/dosage form preferred. In some embodiments, the dosage of CE is from about 0.3 mg CE/dosage form, about 0.45 mg
15 CE/dosage form, about 0.625 mg CE/dosage form, about 0.9 mg CE/dosage form, or about 1.25 mg CE/dosage form. Viewed alternatively, based on the total weight of the solid dosage form, on a dry weight basis, the amount of CE/dosage form may range from about 0.05 weight % to about 1.0 weight %, with amounts of from 0.1 weight % to about 0.3 weight % preferred.

20 In some embodiments, the invention is directed to compositions suitable for use in coating a core material, as described above. The compositions include a solvent, preferably water, and a solids component, that can optionally include a therapeutic agent. Preferably, the composition is in the form of an aqueous suspension, obtained by combining from about 30 weight % to about 98 weight % water, and from about 2
25 weight % to about 70 weight % of the solids component. In certain embodiments, the composition includes from about 30 weight % to about 50 weight % water and from about 50 weight % to about 70 weight % of the solids component. In one such embodiment, the composition includes about 40 weight % water, and about 60% solids component.

30 The aqueous compositions of the invention are useful, *inter alia*, to prepare dosage forms of the invention. The dosage forms can include a core material as

described above, and a coat thereon provided by coating the core with an aqueous composition of the invention. Thus, in the description herein, the composition of the solids component of the aqueous compositions of the invention reflects the composition of the coating of the core materials in the dosage forms of the invention.

5 The solids component contains, *inter alia*, one or more sugars. As used herein, the term "sugar" refers to any type of simple carbohydrate, such as a mono or disaccharide, either naturally obtained, refined from a natural source, or artificially produced, and includes, without limitation, sucrose, maltose, glucose, fructose, galactose, mannose, mannitol, lactose, trehalose, lactulose, levulose, raffinose, ribose, 10 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. 15 Accordingly, the recitation of the term "sugar" generically should be interpreted to include such specific compounds, as well as others not expressly recited. In certain embodiments, the solids component of compositions of the invention include at least one sugar that is a mono- or disaccharide, for example, sucrose, dextrose, maltose, glucose, fructose, galactose, mannose, lactose. In some such embodiments, the sugar is 20 sucrose.

Generally, the solids component contains from about 30 weight % to about 95 weight % sugar. In still other embodiments, the solids component contains from about 70 to about 95 weight % sugar. In still other embodiments, the solids component contains from about 87 to about 94 weight % sugar. In still other embodiments, the 25 solids component contains about 91 weight % sugar.

The solids component also contains a diluent/binder. As used herein, the term "diluents/binder" is intended to mean a compound that is known to function as a diluent, as a binder, or as both a diluent and a binder in pharmaceutical formulations. One preferred diluent/binder is microcrystalline cellulose. Other suitable diluent/binders 30 include other cellulose derivatives, such as hydroxyethylcellulose (HEC), hydroxyethylmethylcellulose (HEMC), powdered cellulose, carboxymethyl cellulose,

hydroxypropylcellulose (HPC), hydroxymethylpropylcellulose (HPMC), and other agents that are known to function as diluents and binders in pharmaceutical dosage forms, such as alginic acid, polyethylene oxide, sodium alginate, maltodextrin, pregelatinized starch zein, acacia gum, guar gum, carbomer, and starch. In some embodiments, the
5 diluent/binder can be a sugar, provided that it is not the same sugar employed as the sugar component of the coatings of the invention. Generally, the diluent/binder is present in the solids component in an amount of from about 0.3 weight % to about 0.8 weight %. In some embodiments, the diluent/binder is present in an amount of from about 0.4 weight % to about 0.6 weight %. In some preferred embodiments, the
10 diluent/binder is present in an amount of about 0.5 weight % of the solids component.

It will be appreciated that the diluent/binder is employed in the present coatings in relatively small amounts compared to the typical use of a diluent in pharmaceutical formulations. It has been discovered in accordance with the present invention that the presence of the diluent/binder in such amounts, in conjunction with the amounts of
15 surfactant and binder described herein, provide significant benefits to the coatings of the invention in terms of, for example, appearance, reduced cracking and dissolution characteristics.

The solids component also contains a surfactant. The surfactant can be selected from those known to be useful in the art, including for example metal alkyl sulfates such
20 as sodium lauryl sulfate, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, polyoxyethylene castor oil derivatives, docusate sodium, sugar esters of fatty acids and glycerides of fatty acids, alkali salts of fatty acids, polyethylene-propylene glycol copolymers, phosphatidylcholine, polyethylene glycol fatty acid esters, polyoxyethylene alkyl ethers, sorbitan fatty acid esters, polyethylene glycol fatty acid esters, docusate sodium,
25 sorbitan esters and emulsifying wax. In some preferred embodiments, the surfactant includes or consists of sodium lauryl sulfate.

Generally, the surfactant is present in the solids component in an amount of from about 0.28 weight % to about 0.4 weight %. In some embodiments, the surfactant is present in an amount of from about 0.28 weight % to about 0.32 weight %. In some
30 preferred embodiments, the surfactant is present in an amount of about 0.3 weight % of the solids component.

The solids component further contains at least one binder. The binder can be any of the variety of agents that are known to function as binders in pharmaceutical dosage forms, provided that the diluent/binder and the binder are not the same. Suitable binders include gelatin, polyvinylpyrrolidone (PVP),
5 hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), pregelatinized starch, plain starch, hydroxypropylcellulose (HPC) and carboxymethylcellulose (CMC). In some preferred embodiments, the binder includes or consists of a polyvinylpyrrolidone, for example Povidone K25.

Generally, the binder is present in the solids component in an amount of from
10 about 4 weight % to about 6 weight %. In some preferred embodiments, the binder is present in an amount of about 5 weight % of the solids component.

The solids component of the compositions also can optionally contain one or more plasticizers. Suitable plasticizers also are well known to those skilled in the art, and include, for example, propylene glycol, glycerin, trimethylolpropane, polyethylene
15 glycol (PEG) polymers, dibutyl sebacate, acetylated monoglycerides, diethylphthalate, triacetin, glyceryltriacetate, acetyltriethyl citrate and triethyl citrate. In certain embodiments, a PEG polymer is used. Such polymers are available commercially by grades of average molecular weight such as PEG 100 to PEG 4,000. In some preferred embodiments, the plasticizer includes or consists of PEG 400. Other suitable
20 plasticizers include dibutyl phthalate, tributyl citrate, dimethyl phthalate, pyrrolidones, DBS (dibutyl sebacate), DBP (dibutyl phthalate), DEP (diethyl phthalate), DMP (dimethyl phthalate), PVAP (polyvinyl acetate phthalate), TEC (triethyl citrate), TBC (tributyl citrate), glycerin, glycerin monostearate, sorbitol, mineral oil, triethanolamine, triacetin, stearic acid, acetyltributyl citrate, acetyltriethyl citrate, and dextrin. When present, the
25 plasticizer is generally employed in the solids component in an amount of up to about 5 weight %. In some embodiments, the plasticizer is present in an amount from about 0.5 weight % to about 1.5 weight %. In some preferred embodiments, the plasticizer is present in an amount of about 1 weight % of the solids component.

The solids component of the compositions also can optionally contain one or
30 more glidants. Suitable glidants also are well known to those skilled in the art, and include, for example, silica, dibasic calcium phosphate, magnesium carbonate,

magnesium oxide, calcium silicate, silicon dioxide, silicon dioxide aerogels, hydrous magnesium calcium silicate (Talc), magnesium trisilicate, and magnesium silicate. In some preferred embodiments, the glidant includes or consists of silica, for example Cab-O-Sil®. When present, the glidant is generally employed in the solids component in an amount of up to about 3 weight %. In some embodiments, the glidant is present in an amount of up to about 1 weight %. In some preferred embodiments, the glidant is present in an amount of about 0.5 weight % of the solids component.

The solids component of the compositions also can optionally contain one or more therapeutic agents, which can be any of those as defined previously. In one nonlimiting example, the solids component can 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, norethindone acetate, norgestrel, megestrol acetate, methyltestosterone, ethylestrenol, methandienone, oxandrolone, trimegestone, dienogest, and the like. Additionally, tissue selective progestones 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.

In addition to the coating compositions described previously, the present invention also is directed to solid dosage forms comprising a core material and one or more coatings disposed thereon, as each element has been described heretofore. In certain embodiments, the dosage form is a coated tablet. In some embodiments, the solid dosage forms comprise from about 30 weight % to about 70 weight % of the core material, and from about 30 weight % to about 70 weight % of the coating, and in still further embodiments, from about 40 weight % to about 60 weight % of the core material and from about 40 weight % to about 60 weight % of the coating. The solid dosage forms also can optionally include one or more additional coats, for example, a further

sugar coating as described herein, disposed either on top of the coating previously described, or in between the core and coating. The solid dosage form also can include one or more a color coats and/or polish coats. In some embodiments, the color coat constitutes from about 0.5 weight % to about 15 weight % of the dosage form, and/or a
5 polish coat that constitutes from about 0.01 weight % to about 5 weight % of the dosage form.

Any of the aforementioned therapeutic agents can be utilized in the core or the sugar coating. In some preferred embodiments, the invention provides coated tablets that utilize conjugated estrogens, such as the conjugated estrogens desiccation with
10 lactose, in the core material, and a progestin, for example medroxyprogesterone acetate, in the sugar coating. In certain embodiments, the conjugated estrogens are present in an amount from about 0.1 mg CE/dosage form to about 5.0 mg CE/dosage form, or from about 0.3 mg CE/dosage form to about 2 mg CE/dosage form. In some
15 embodiments, the dosage of CE is from about 0.3 mg CE/dosage form, about 0.45 mg CE/dosage form, about 0.625 mg CE/dosage form, about 0.9 mg CE/dosage form, about 1.25 mg CE/dosage form, or 2.5 mg CE/dosage form. Preferably, the CE is present in the tablet core, which can be coated with a coating composition as described herein, in an amount of from about 30 weight % to about 75 weight %, based on the total weight of the solid dosage form, to produce a coated tablet. An optional color coat and/or polish
20 coat also may be applied, as described previously.

It has been found in accordance with the present invention that control of the ratio of the amount of binder, for example polyvinylpyrrolidone, and diluent/binder, for example microcrystalline cellulose, affords significant advantages in terms of properties of the dosage forms, including processing, appearance and dissolution characteristics
25 thereof. Additional advantages, including further improvements to the aforementioned properties, are afforded by controlling the amount of surfactant employed in the coating compositions. Accordingly, in some preferred embodiments, the ratio of the weight percent of binder to the weight percent of diluent/binder in the coating is from about 8:1 to about 12:1; or is about 10:1. In some further embodiments, the ratio of the weight
30 percent of binder to the weight percent of surfactant in the coating is from about 12:1 to about 20:1; or is from about 15:1 to about 18:1; or is from about 16:1 to about 17:1. In

some further embodiments, the ratio of the weight percent of diluent/binder to the weight percent of surfactant in the coating is from about 1.2:1 to about 2:1; or is from about 1.5:1 to about 1.8:1. In some further embodiments, the ratio of the weight percent of binder; to the weight percent of surfactant; to the weight percent of diluent/binder in the coating is about 10:0.6:1.

In some embodiments, in the coating of the solid dosage form, as described in any of the preceding embodiments, or combinations thereof:

- the sugar comprises sucrose;
- the diluent/binder comprises microcrystalline cellulose;
- the surfactant comprises sodium lauryl sulfate; and
- the binder comprises a polyvinylpyrrolidone.

In some embodiments, coating of the solid dosage form, as described in any of the preceding embodiments, or combinations thereof:

- the sugar comprises sucrose;
- the diluent/binder comprises microcrystalline cellulose;
- the surfactant comprises sodium lauryl sulfate;
- the binder comprises a polyvinylpyrrolidone;
- the plasticizer, when present, comprises a polyethylene glycol;
- the glidant, when present, comprises silica; and
- the therapeutic agent, when present, comprises medroxyprogesterone acetate.

In some embodiments, the therapeutic agent of the solid dosage form comprises a progestin. In some embodiments, the therapeutic agent of the solid dosage form comprises medroxyprogesterone acetate.

In some embodiments, the plasticizer, the glidant, and the therapeutic agent are each present in the coating.

In some embodiments, the solid dosage form further comprises a color coating.

In some embodiments, in the solids component of the aqueous composition, as described in any of the preceding embodiments, or combinations thereof:

- the sugar comprises sucrose;
- the diluent/binder comprises microcrystalline cellulose;

the surfactant comprises sodium lauryl sulfate; and
the binder comprises a polyvinylpyrrolidone.

In some embodiments, in the solids component of the aqueous composition, as described in any of the preceding embodiments, or combinations thereof:

- 5 the sugar comprises sucrose;
- the doluent/binder comprises microcrystalline cellulose;
- the surfactant comprises sodium lauryl sulfate;
- the binder comprises a polyvinylpyrrolidone;
- the plasticizer, when present, comprises a polyethylene glycol;
- 10 the glidant, when present, comprises silica; and
- the therapeutic agent, when present, comprises medroxyprogesterone acetate.

In some embodiments, the therapeutic agent of the aqueous composition comprises a progestin. In some embodiments, the therapeutic agent of the aqueous composition comprises medroxyprogesterone acetate.

In some embodiments, the plasticizer, the glidant, and the therapeutic agent are each present in the solids component.

One advantage of the present invention is that a wide variety of tablet cores, prepared according to the various processes known in the art, can readily be coated with the coating compositions of the present invention to provide a coated tablet core. Thus, some embodiments, the present invention is directed to processes that include providing a tablet core and applying, e.g., by spraying, onto the core a sugar coating composition, as previously described.

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

therapeutic agent containing sugar coat being first applied, or an intervening sealing layer.

While the processes of the present invention further may include the steps of spraying a color coat and/or polish coat onto the sugar coat, such steps are optional, and all of the coating steps may be carried out in a single coating pan or sequentially. Also, the step of printing a logo, trademark, word, symbol or the like optionally may be included in the processes of the present invention. Printing may be performed by any of the methods well known to those skilled in the art.

Thus, the process of the present invention may comprise the steps of providing tablet cores, placing the tablet cores into a coating pan, such as a perforated coating pan commonly utilized in sugar coating applications such as a perforated pan with side-vents, then spraying the tablet cores with a sugar coating composition as described herein. In some embodiments, the spraying is performed using incremental shots of the coating composition, until a desired weight of coating is applied. A similar procedure can be employed to provide any desired color coats or polish coats. Spray techniques for coating tablets are well known to those of skill in the art, and are described, for example, in Stuart C. Porter, "Coating of Pharmaceutical Dosage Forms," *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Ed., Chap. 46, Alfonso R. Gennaro, ed., Philadelphia College of Pharmacy and Science, Philadelphia, PA (2000), herein incorporated by reference in its entirety.

The invention also is directed to the products of such processes, including for example, a coated tablet core, or such a coated core having one or more additional color and/or polish coats, as described above.

The processes of the present invention are much simpler, less labor intensive, and less reliant upon operator expertise than the traditional sugar-coating techniques known in the prior art. Additionally, due to the unique combination of ingredients utilized in the sugar coating composition, the coated tablets produced by the processes of the present invention are remarkably hard, durable, and resistant to cracking, even when highly hygroscopic tablet cores are utilized. In some embodiments, a plurality of tablet cores coated with the sugar coating compositions of the present invention contain cracking in less than 6 percent of the coated tablet cores. In further such embodiments,

the percentage of cracks is about 1 to about 5 percent; and in still further embodiments, less than 1 percent. Additionally, the coating provides an excellent barrier to prevent the release of odors from the tablet core, and to prevent atmospheric elements from reaching and degrading the therapeutic agent(s) in the tablet core. Thus, the coating
5 compositions and processes described herein are particularly well suited for preparing solid dosage forms that utilize therapeutic agents or other materials having strong odors, such as, sulfur-containing compounds, in the core material.

The invention will be described in greater detail by way of specific examples. The following examples are offered for illustrative purposes, and are not intended to limit the
10 invention in any manner. Those of skill in the art will readily recognize a variety of noncritical parameters which can be changed or modified to yield essentially the same results.

EXAMPLES

15

EXAMPLE 1

PREPARATION OF PREMARIN/MPA (0.45/1.5 mg) COATED TABLETS

Coated tablets were prepared by coating a tablet core material containing
20 conjugated estrogens (Premarin ®; 0.45 mg) with an aqueous coating suspension (60% solids; 40% water) containing medroxyprogesterone acetate (MPA) to provide 1.5 mg of MPA per coated tablet, according to the procedures below. The coated tablet was then coated with a color coating suspension to provide a color coating, and then further coated with a polishing suspension to provide a polish coat. The compositions of the
25 coating suspension; the color coating suspension, and the polish suspension are shown in Table 1 below:

Table 1
Composition of Coating Suspensions

Description	Amt/tablet (mg)	% of Solids
-------------	-----------------	-------------

Aqueous Coating Suspension

Medroxyprogesterone Acetate, USP Micronized @ 100% ^a	1.59	1.50
Sucrose, NF	96.672	91.2
Microcrystalline Cellulose, NF	0.53	0.50
Sodium Lauryl Sulfate, NF	0.318	0.30
Polyethylene Glycol 400, NF	1.06	1.0
Povidone K25, USP	5.3	5.0
Cab-O-Sil, NF	0.53	0.50
Water, USP, Purified ^b	70.67	--
Totals	106.0	100

Color Coating Suspension

Sucrose, NF	23.4904	94.0
Titanium Dioxide, USP	0.7692	3.1
Povidone K25, USP	0.6154	2.4
Cab-O-Sil, NF	0.1250	0.5
Water, USP, Purified ^b	13.4615	--
Totals	25.0	100

Polish Coating Suspension

Carnauba Wax, NF #120	0.222	100
Mineral Spirits, Odorless ^b	0.469	--
Totals	0.222	100

^a Indicates that the potency of Medroxyprogesterone Acetate, USP Micronized 100% may vary and the amount in the formulation must be adjusted accordingly. If the amount of the MPA is adjusted, the amount of Sucrose was adjusted accordingly. A 6% overage is included to compensate for the manufacturing loss during coating.

^b Removed during processing

Coating Equipment

Three different types of pans were used: Colton 12" pan, Compu-Lab 19" pan and Compu-Lab 24" pan. The pan speed was set at 15-20 rpm for the 12" pan, 10-12 rpm for the 19", 12-20 rpm for the 24" pan. The 12" Colton pan did not contain any baffles whereas the 19" and 24" pans had baffles, which allowed for efficient mixing of the tablets.

In a further procedure, the process was scaled up in a GCX-1000 pan (manufactured by Glatt Air Technologies - inside diameter of 40"), which is used for coating production-scale batches.

The filled tablets were then colored using the color suspension containing titanium dioxide, as shown above.

Preparation of MPA Coating Suspension

5 The MPA coating suspension was prepared using following steps:

1. Purified water was added to an appropriately sized jacketed container. While mixing with a high shear mixer, the water was heated to $65^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ and the Sucrose was added. The mixture was reheated to 65°C and mixed until all the sucrose was dissolved.

10 2. The solution was cooled to $40\text{--}45^{\circ}\text{C}$. Using a high shear mixer, the Polyethylene Glycol, Povidone K25, Microcrystalline Cellulose, and Cab-O-Sil were slowly added to the vortex. The excipients were mixed until suspension was complete. The suspension was mixed using a high shear mixer for another minute one or more times as necessary to ensure complete mixing.

15 3. While mixing with the high shear mixer, the above suspension was cooled to $35\text{--}39^{\circ}\text{C}$ and the sodium lauryl sulfate and MPA were slowly added. The suspension was mixed continuously using a low shear mixer, while maintaining the tank temperature at 35°C to 39°C during the entire application process.

20 Application of MPA Coating Suspension Using Comp-U-Lab or Colton Coaters

1. To the pre-selected size (12, 19, and 24 inches pans were utilized) perforated (solid pan in case of Colton design) coating pan, an appropriate quantity of hydrogel Premarin tablet cores were loaded.

25 2. The inlet temperature was set at 40°C and inlet airflow at 75 cfm. The tablets were preheated to about 30°C , dew point 11°C and exhaust temperature at 35°C . Colton conditions are manually set.

30 3. With the pan rotating at pre selected rpm's (pending pan size), incremental shots of MPA coating suspension were applied by a syringe (and / or measuring devise) until an average tablet weight gain of 106 mg was achieved. Each shot was followed by a tumbling jog cycle of 180-300 seconds (no air through the coating pan) followed by a drying phase of 60-180 seconds.

Color Coating Suspension Preparation

1. Purified Water was added to an appropriately sized jacketed container. While mixing with a high shear mixer, the water was heated to 65°C±5°C and the Sucrose added. The suspension was reheated to 65°C., and stirring continued until all the sucrose was dissolved.

2. The Povidone and Titanium Dioxide were added, and the suspension mixed using a high shear mixer to insure homogeneous suspension.

3. The Cab-O-Sil was added, and the suspension mixed using a high shear mixer to make a homogeneous suspension.

4. The suspension was cooled to 35 – 39°C. Mixing was performed continuously using a low shear mixer, while maintaining the tank temperature at 35°C to 39°C during the entire application process.

Color Coating Suspension Application

1. An appropriate quantity of Premarin/MPA filled tablets were loaded to a 24" perforated coating pan installed in a Comp-U-Lab coater.

2. The inlet temperature was set at 40 °C and inlet airflow at 75 cfm. The tablets were preheated to about 30°C, dew point 11°C and exhaust temperature at 35 °C.

3. With the pan rotating at about 18 rpm, incremental shots of color coating suspension were applied, until an average tablet weight gain of 25 mg was achieved. Each shot was followed by a tumbling jog cycle of 180-300 seconds (no air through the coating pan) followed by a drying phase of 60-180 seconds.

Preparation and Application of Polish Coating

1. The polish coating suspension was prepared by suspending the Carnauba Wax, NF, #120 in the Mineral Spirits, Odorless with vigorous stirring.

2. The polish suspension was applied to the rolling tablets, with rolling continued until a satisfactory gloss was obtained.

Dissolution Studies

The dissolution was determined in an apparatus having 900 mL of 0.54% Sodium Lauryl Sulfate (SLS) in water, equipped with a paddle rotating at 75 rpm. A filtered sample of the dissolution medium was taken at specified times. The release of the active was determined by reversed phase high performance liquid chromatography.

5

Weight Variation

Samples of approximately 150 tablets were taken at predetermined weight gains during the filling process. Weight variation of 1000 tablets was evaluated using Mocon Automatic Balance Analysis tester (Modern Controls, Inc., Minneapolis, MN).

10

Integrity and Solvent Permeability (Cracking)

Integrity Test

100 tablets were allowed to slide down a plexiglass tube (one inch I.D. X 36 inches at 37 deg. $\pm$ 2 deg.) into a 1 L stainless steel beaker (held at the same angle).

15 This step was repeated four additional times. The same tablets were used for the solvent permeability test.

Solvent Permeability Test

20 The 100 tablets were placed in a suitable container and sufficient amount of dye solution (D&C Green #6 dissolved in ethyl acetate) was added to cover the tablets. The container was then sealed and allowed to stand for 18-24 hours. After the specified period, the tablets were removed from the dye solution and rinsed several times with clear ethyl acetate to remove any excess dye. The tablets were allowed to dry at ambient (room) temperature. The numbers of tablets showing cracks were then

25 determined by observation.

Appearance

The appearance of 100 tablets was determined visually or under a set of magnifying glasses to observe for surface abnormalities.

30

Results

A number of experiments were conducted to examine the effect of varying the microcrystalline cellulose (MCC) level on the dissolution profile of the active. Table 2 shows the concentration of MCC in the sugar coating for each batch. The amount of silicon dioxide in the sugar coating for Batches 1 to 4 was 0%, 0.5%, 0%, and 1%, respectively. The concentration of Povidone (PVP), polyethylene glycol (PEG) and sodium lauryl sulfate (SLS) in the sugar coating for each batch was maintained at 5%, 1% and 0%, respectively. The amount of sucrose in the sugar coating was adjusted from the amount in Table 1 to maintain the desired solids level.

As can be seen in Table 2, as the amount of microcrystalline cellulose was increased from 0.8% MCC (microcrystalline cellulose) to 5.0% MCC the dissolution profile of the active decreased or slowed down. The amount of Povidone was kept constant at 5% in all of these batches.

Table 2
Influence of Various Levels of Microcrystalline Cellulose on the Dissolution of Active in the Tablets

Time (hr)	Batch			
	1 (0.8% MCC)	2 (1.2% MCC)	3 (3.0% MCC)	4 (5.0% MCC)
0	0	0	0	0
0.25	8.99	7.07	3.59	3.1
0.5	22.54	19.64	10.71	10.1
0.75	38.61	51.74	36.37	31.3
1	56.97	69.94	50.81	44.8
Infinity (30 mins at 200 rpm)	111.81	110.21	99.03	100.7

A second series of experiments was conducted to examine the effect of varying the concentration of PVP and MCC on the cracking and appearance of the coated formulations. Tables 3 and 4 show the relative concentrations of PVP and MCC in the

sugar coating. The amount of PEG in the sugar coating was 0.1% for Batch 15 and 1% for the remaining batches. The amount of silicon dioxide in the sugar coating was 0% for Batch 5 and 0.5% for the remaining batches. The amount of MPA was 1.5% for Batches 5-9, 0.75% for Batch 10, 1.1% for Batches 11-12, and 1.3% for Batches 13-15.

5 No SLS was added to any of the batches. The amount of sucrose was adjusted accordingly to maintain the desired solids level.

As can be seen in Table 3, as the amount of PVP is increased from 5% to 7%, all batches yielded 0% cracking results. The batch containing 5% PVP gave excellent looking tablets as compared to the batch containing 7% PVP in which the tablets

10 appeared to have pinholes.

Table 3
Influence of Various Levels of Povidone on the Appearance and Cracking of the Tablets

Batch #	5	6	7	8	9	10	11	12	13
%Solids	64.80%	65%	65%	65%	65%	65%	65%	60%	60%
% Povidone	8%	5%	5%	8%	8%	8%	8%	6%	7%
% MCC	0.8%	3%	7%	6%	6%	6%	6%	4%	3%
Pan Used	12"	12"	12"	12"	12"	19"	19"	19"	19
% Cracked	10	2	7	1	5	0	0	0	0

15 As seen in Table 4, the proportion of PVP and microcrystalline cellulose is significant for reducing cracking and obtaining the appropriate release characteristics of the dosage form.

20

Table 4
Influence of Various Levels of Povidone and Microcrystalline Cellulose on the Cracking of Tablets

Batch	14 W/ 5% Povidone	15 W/ 6% Povidone	16 W/ 7% Povidone
%Solids	60%	60%	60%
% Microcrystalline Cellulose	2%	1.30%	3.00%
Pan Used	24"	24"	19"
Appearance of tablets	Excellent	Rough	Pinholes
Cracking %	0	0	0

Although batches 8, 10, 11, and 12 gave low cracking results the high percentage of PVP gave problems in processing. The formulation containing 5% PVP (Kollidon K25) and 0.5% microcrystalline cellulose, which gave good results in terms of cracking, dissolution, and appearance, is preferred.

Although batch 14 in Table 4 gave good results (excellent appearance and no cracking) it did not match the dissolution characteristics of the referenced commercial product as shown in Table 5.

10

Table 5
Influence of various levels of Sodium Lauryl Sulfate
on the Dissolution of MPA in the Sugar Coat of the Tablets

Time (hr)	14 w/ 0% SLS and 2% MCC	17 w/ 0.15%SLS and 1% MCC	18 w/ 0.25%SLS and 0.5% MCC	19 w/ 0.3% SLS and 0.5% MCC	Reference
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.25	4	7	9	11	15
0.5	9	12	14	19	21
0.75	13	15	18	25	27
1	16	18	22	29	32
2	26	27	37	40	49

6	49	47	64	77	67
12	83	84	95	94	93

An additional series of experiments were conducted to examine the effect of SLS and MCC in the sugar coating. The concentration of PVP, PEG and silicon dioxide in the sugar coating for each batch were maintained at 5%, 1% and 0.5%, respectively.

5 The concentration of MPA in the sugar coating for Batches 14, 17, 18, and 19 were 1.3%, 1.5%, 1.5%, and 1.1%, respectively. The amount of sucrose was adjusted in order to maintain the desired solids level. To achieve the desired appearance and dissolution characteristics, the MCC was decreased from 2% in batch 14 to 0.5% in batches 18 and 19 in order to increase the dissolution profile. PVP remained constant

10 (5%) for batches 14, 17, 18 and 19. To further achieve the desired dissolution characteristics, sodium lauryl sulfate (SLS) was introduced to the formulation to aid in the release of MPA. Increasing the initial concentration of sodium lauryl sulfate from 0.25% in batch 18 to 0.3% in batch 19 provided the desired increase in dissolution of the active. The dissolution profile was compared to that of a commercial batch (reference)

15 containing medroxyprogesterone acetate and it was found that the batch containing 0.3% SLS gave a satisfactory result.

A formulation containing 5% PVP, 0.5% microcrystalline cellulose, 1% polyethylene glycol, 0.5% Cab-O-Sil and 0.3% SLS with 60% solid content was prepared, and gave a similar dissolution profile as the commercial product. This

20 formulation was stable under the conditions (25°C/60% RH and 40°C/75% RH) up to 6 months.

Scale-Up of Formulation in Glatt GCX-1000

To evaluate if scaling-up would have any effect on the product, the dosage form

25 was prepared using a Glatt GCX-1000 coater (40" pan size). The procedure was the same as that above for the smaller pans, except for the application of the coating suspension, which was applied according to the following procedure:

Application of MPA Coating Suspension When Scale-up to GCX-1000

1. Approximately 166,666 hydrogel Premarin® tablet cores were loaded to the GCX-1000 coater pan.
2. The inlet temperature was set at 35 °C and inlet airflow at 250 cfm. The tablets were preheated to about 30°C, dew point 12°C and exhaust temperature at 30 °C.
3. Two Graco guns (Graco; Part number 948-864) were mounted at equal distance on the boom. Hydraulic nozzles (Spraying Systems 11001-SS tips) were installed onto the Graco guns, and a Graco pump (piston pump) was connected to the suspension supply line. The suspension spray pressure was adjusted at a pressure of 80-100 psi in order to produce a fan shape spray that covered the entire tablet bed. With the pan rotating at 10 rpm, incremental shots of MPA coating suspension were sprayed until an average tablet weight gain of 106 mg was achieved. Each shot was followed by a tumbling jog cycle of 180-300 seconds (no air through the coating pan) followed by a drying phase of 60-180 seconds.

Two batches were prepared to compare the reproducibility and robustness of the process. In this study GCX-1000 pan consisted of 4 baffles and two sugar coating guns equipped with hydraulic nozzles, described in more detail below. The dissolution profiles and weight variation were compared to determine the reproducibility of the process. The dissolution testing was done on the final polished tablets. The weight variation testing was done during the filling process at predetermined weight gains. It was found that the batches gave results in terms of dissolution which were comparable to a reference product.

To determine the weight variation during the coating process, three batches were prepared, and the weight variation was tested at 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% and 100% weight gains. All three batches yielded a final weight variation of less than 3.5%.

The foregoing data show that the process is robust and reproducible.

Baffle / Coating Pan Design Used in the Present Studies

While any coating pan and baffle design can be used in accordance with the present invention, Figures 1-5 show the coating pan and baffle design use in the Comp-U-Lab Coater (Example 2) and GCX-1000 scale up studies described herein. See also U.S. Provisional Application Ser. No. 60/864,726, filed Nov. 7, 2006, entitled "Sugar
5 Coating Process and Baffles Therefor", which is hereby incorporated by reference.

Referring to Figure 1, baffles (10) were used in the equipment described above. The baffle (10) comprises a first side (20) and a second side (30). The first side (20) comprises three edges: a top edge (22), a bottom edge (24), and a lateral edge (26). The top edge (22) and bottom edge (24) of the first side (20) converge to form a first side
10 tip (28) distal to the lateral edge (26) of the first side (20). In some embodiments, the first side (20) is flat or planar and has no curvature.

Also referring to Figure 1, the second side (30) also comprises three edges: a top edge (32), a bottom edge (34), and a lateral edge (36). The top edge (32) and bottom edge (34) of the second side (30) converge to form a second side tip (38) distal to the
15 lateral edge (36) of the second side (30). In some embodiments, the second side (30) is curved in a convex manner from the lateral edge (36) to the second side tip (38).

Still referring to Figure 1, the first side (20) and second side (30) are joined at each of the respective top edges (22) and (32), thus forming a single baffle unit (10) with the first side tip (28) converging with the second side tip (38). In some embodiments, the
20 joining of the sides (20) and (30) can be accomplished by one or more fasteners (not shown) commonly used in the art. For example, the fasteners can be mechanical fasteners such as bolts, screws, hinges, rivets, and the like. In addition, the fasteners can include chemical agents such as glues, epoxys, and the like. Alternately, the joint formed by the first and second sides (20) and (30) can be seamless. Thus, in some
25 embodiments, the first and second sides (20) and (30) can be manufactured as a single integral unit.

Referring to Figure 2, the joining of the first and second sides (20) and (30) creates an internal angle (40) no less than about 45°, no less than about 50°, no less than about 55°, no less than about 60°, no less than about 65°, no less than about 70°,
30 no less than about 75°, no less than about 80°, or no less than about 85°. The internal

angle (40) formed by the first and second sides (20) and (30) is also no greater than about 120°, no greater than about 115°, no greater than about 110°, no greater than about 105°, no greater than about 100°, or no greater than about 95°. In some embodiments, the internal angle is about 90°. In this context, the term “about” means $\pm$ 1°. Referring to Figure 1, in some embodiments, the length of the baffle from first side tip (28) and/or second side tip (38) along top edges (22) and/or (32) is at least about 6 inches, at least about 8 inches, at least about 10 inches, at least about 12 inches, at least about 14 inches, at least about 16 inches, at least about 18 inches, at least about 20 inches, at least about 24 inches, or longer. In some embodiments, the length of the baffle from first side tip (28) and/or second side tip (38) along top edges (22) and/or (32) is selected such that the gap between the convergence of the first side tip (28) and the second side tip (38) and the end of the cylindrical surface (52) is as described below.

Also referring to Figure 2, the height of the baffle (10) ranges from about 1 inch to about 8 inches, or from about 5 inches to about 8 inches, or from about 7 inches to about 8 inches, or from about 2 inches to about 4 inches. As used herein, the height of the baffle is the distance between the intersection of the lateral edge (26) and the lateral edge (36), and a surface point. As used herein, a surface point refers to a point on the surface which is midway between the point at which the lateral edge (26) intersects the surface and the point at which the lateral edge (36) intersects the surface, when the baffle is placed on the surface (for example, see Figure 4). Referring to Figure 3, in some embodiments, the height of the baffle (10) is about 3 inches. In some embodiments, the height of the baffle (10) is about 6.5 inches. In addition, baffle (10) comprises a length that is no less than about 1/16 inch, no less than about 1/2 inch, or no less than about 1 inch and no greater than about 4 inches, no greater than about 3 inches, or no greater than about 2 inches shorter than the width of the cylindrical surface (52) of the coating pan (50), thus leaving a gap between the single tip of the baffle (10) and the edge of the cylindrical surface (52) of the coating pan (50). In this context, the term “about” means $\pm$ ¼ inch.

The sides (20) and (30) of baffle (10) can be perforated or non-perforated, and can be made of any material suitable for coating pharmaceutical formulations including,

but not limited to, metals such as stainless steel, plastic, fiberglass, Teflon™, and the like. In some embodiments, the surfaces of the sides (20) and (30) are smooth.

In some embodiments, the invention provides a coating pan (50). Referring to Figure 3, the coating pan (50) comprises a cylindrical surface (52) for receiving a pharmaceutical formulation, an outer wall (54) in contact with one end of the cylindrical surface (52), an inner wall (56) in contact with the other end of the cylindrical surface (52), and at least one baffle (10) as described above. Referring to Figure 4, the lateral edges (26) and (36) of the sides (20) and (30) of the baffle (10) contact the inner wall (56) or outer wall (54) of the coating pan (50). The bottom edges (24) and (34) of the sides (20) and (30) forming baffle (10) contact the cylindrical surface (52) of the coating pan (50). The coating pan (50) can comprise at least one, at least two, at least three, at least four, at least five, or at least six baffles (10). The baffles (10) can be fastened to the coating pan (50) by any means known to the skilled artisan including, for example, those means described above.

In some embodiments, the tip of at least one baffle (10) formed by the convergence of the first side tip (28) and the second side tip (38) does not extend the entire width of the cylindrical surface (52). Referring to Figure 4, this leaves a gap between the convergence of the first side tip (28) and the second side tip (38) and the end of the cylindrical surface (52). In some embodiments, the tip of all baffles (10) formed by the convergence of the first side tip (28) and the second side tip (38) does not extend the entire width of the cylindrical surface (52).

In some embodiments, the gap between the convergence of the first side tip (28) and the second side tip (38) and the end of the cylindrical surface (52) is a distance that is from about 2% to about 50% of the length of the baffle from first side tip (28) and/or second side tip (38) along top edges (22) and/or (32); or from about 2% to about 30% of such length; or from about 2% to about 20% of such length; or from about 2% to about 15% of such length; or from about 10% to about 15% of such length, or from about 12% to about 13% of such length, or from about 2% to about 10% of such length. In some embodiments, the gap is about 12.5% of such length.

Where two or more baffles (10) are present within a coating pan (50), in some embodiments, at least two of the baffles (10) are oriented in the opposite direction.

Referring to Figure 3, the two baffles (10) are oriented such that the lateral edges (26) and (36) of one baffle (10) is contacting the inner wall (56) of the coating pan (50) while the lateral edges (26) and (36) of the other baffle (10) is contacting the outer wall (54) of the coating pan (50). This orientation is also depicted in Figures 4 and 5.

5 In some embodiments, as depicted in Figure 4, the flat side (20) of the baffle (10) is aligned perpendicularly with the cylindrical surface (52) of the coating pan (50). In other embodiments, the flat side (20) of the baffle (10) can be aligned at any desired angle with the cylindrical surface (52) of the coating pan (50).

In some embodiments, the invention provides a coating apparatus (not shown) comprising a coating pan (50) described above. Coating apparatus are well known to the skilled artisan and are commercially available. Suitable coating apparatus include, but are not limited to, a 24" Comp-U-Lab coater (Thomas Engineering, Inc., Hoffman Estates, IL) and GCX-1000 coater.

The baffles can be prepared by standard methods for manufacturing a baffle. For example, a template of the baffle (10), such as a cardboard, wood or plastic template, can be created using the contour of the coating pan (50). A baffle material, such as any of the materials described above, can be cut and shaped according to the template. In some embodiments, the shaping of the baffle (10) can be accomplished using a lathe. The baffles (10) can be fastened by any means to the coating pan (50). In some
20 embodiments, the baffles (10) are screwed to the coating pan (50) through pre-existing perforated bed holes.

EXAMPLE 2

COATING COMPOSITIONS

Exemplary Coating of Pharmaceutical Formulations Using Baffles Described in Figures

25 1-5

Oval biconvex shaped hydrogel-based Premarin tablets with 0.412 inch x 0.225 inch x 0.034 inch dimension were used for the coating trials. The tablets contain 0.375% of Conjugated Estrogens, 15% Microcrystalline cellulose (Avicel PH 101), 48.51% Lactose Monohydrate Spray Dried, 27.5% HPMC K100M CR, and 0.25% Magnesium Stearate and had an average weight of 120 mg with a related standard deviation in the
30 range of 0.5 to 1.4%. The hardness of tablet cores ranged from 7 to 10 scu.

Cab-O-Sil, NF	0.1250
Water, USP, Purified (A)	13.4615

(A) Indicates removed during processing.

5

Table 8: Composition of Polishing Suspension

Description	Input/Tablet (mg)
Premarin/MPA (0.45/1.5 mg) colored Tablet	251
Carnauba Wax, NF, #120	0.222
Mineral Spirits, Odorless (A)	0.469

(A) Indicates removed during processing.

10

Manufacturing Process

MPA Filler Suspensions Preparation

The MPA filler suspensions were prepared using following steps:

1) Add water, purified in an appropriately sized jacketed container; while mixing with a high shear mixer, heat the water to 65°C±5°C and add the sucrose; reheat to 65°C; mix until all the sucrose is dissolved.

2) Cool the above solution to 40-45°C; slowly add to the vortex using a high shear mixer, the Polyethylene Glycol, Povidone K25, Microcrystalline Cellulose, and Cab-O-Sil; mix above solution for another 1 minute using a high shear mixer.

3) While mixing with the high shear mixer, cool the above suspension to 35-39°C and slowly add Sodium Lauryl Sulfate and MPA.

4) Mix continuously using a low shear mixer, while maintaining the tank temperature at 35°C to 39°C during the entire application process.

MPA Filler Suspension Application When Using Comp-U-Lab Coater

1) To the 24" perforated coating pan with the different designed baffles, load approximately 33,333 hydrogel Premarin tablet cores.

2) Set inlet temperature at 40°C and inlet airflow at 75 cfm; preheat the tablets to about 30°C, dew point 11°C and exhaust temperature at 35 °C.

3) With the pan rotating at 18 rpm, apply incremental shots of MPA filler suspension by a syringe until an average tablet weight gain of 106 mg is achieved; each shot is followed by a tumbling jog cycle of 180-300 seconds (no air through the coating pan) followed by a drying phase of 60-180 seconds.

MPA Filler Suspension Application When Scale-up to GCX-1000

1) To the GCX-1000 coater pan with the different designed baffles, load approximately 166,666 hydrogel Premarin tablet cores.

2) Set inlet temperature at 35°C and inlet airflow at 250 cfm; preheat the tablets to about 30°C, dew point 12°C and exhaust temperature at 30°C.

3) Mount two Graco guns at equal distance on the boom; install hydraulic nozzles (Spraying Systems 11001-SS tips) onto the Graco guns; connect a Graco pump (piston pump) to the suspension supply line; adjust the suspension spray pressure at a pressure of 80-100 psi in order to produce a fan shape spray that covers the entire tablet bed; with the pan rotating at 10 rpm, spray incremental shots of MPA filler suspension until an average tablet weight gain of 106 mg is achieved; each shot is followed by a tumbling jog cycle of 180-300 seconds (no air through the coating pan) followed by a drying phase of 60-180 seconds.

Color Suspensions Preparation

1) Add Water, purified in an appropriately sized jacketed container; while mixing with a high shear mixer, heat the water to 65°C±5°C and add the Sucrose; reheat to 65°C; continue stirring until all the sucrose is dissolved.

2) Add the Povidone and Titanium Dioxide; mix using a high shear mixer to insure homogeneous suspension.

- 3) Add Cab-O-Sil and mix using a high shear mixer to make a homogeneous suspension.
- 4) Cool the suspension to 35-39°C.
- 5) Mix continuously using the low shear mixer, while maintaining the tank temperature at 35°C to 39°C during the entire application process.

Color Suspension Application

- 1) To a 24" perforated coating pan installed in the Comp-U-Lab coater with the special designed baffles, load approximately 33,333 Premarin/MPA filled tablets.
- 2) Set inlet temperature at 40°C and inlet airflow at 75 cfm; preheat the tablets to about 30°C, dew point 11°C and exhaust temperature at 35 °C.
- 3) With the pan rotating at 18 rpm, apply incremental shots of color suspension until an average tablet weight gain of 25 mg is achieved; each shot is followed by a tumbling jog cycle of 180-300 seconds (no air through the coating pan) followed by a drying phase of 60-180 seconds.

Preparation and Application of Polish

- 1) Prepare the polish suspension by suspending the Carnauba Wax, NF, #120 in the Mineral Spirits, Odorless with vigorous stirring.
- 2) Apply the polish suspension to the rolling tablets; continue rolling until a satisfactory gloss is obtained.

Physical Appearance Evaluation and Tablet Cracking Percentage

- The physical appearance of tablets was examined by observing the surface of the tablets visually, or with magnifying glasses, for surface anomalies during the coating run. In most cases, sugar coating is intended to improve the appearance of the tablets. The quality of any subsequent color and polishing processes is highly dependent upon the uniformity of the substrate filler coat. Thus, it is important to ensure that filled tablets are not cracked or chipped.

5 The physical appearance and percentage of cracked tablets of the batches manufactured with the different baffles was evaluated. The results are presented in Table 9. Tablets coated using the coating of the present invention and the Baffle of Figures 1 to 5 produced tablets of elegant appearance and low percentage of cracked tablets.

10 For the tablet cracking studies, coated tablets were allowed to slide down a tube into a stainless steel beaker. This process was repeated four times. Subsequently, the sugar coatings were examined for the percent of crack. The results are reported in Table 9 above.

Table 9
Physical Appearance, Cracking Rate, and Weight Variation of
Tablets Coated at 106 mg Targeted Weight Gain

Physical Appearance	Cracking Rate (%)	Wt Variation (%)
Excellent	3	2.26

15 This application claims the benefit of priority of U.S. Provisional Appl. Ser. No. 60/864,718, filed Nov. 7, 2006, which is hereby incorporated by reference in its entirety.

20 The disclosures of each patent, patent application and publication, including books, cited or described in this document are incorporated herein by reference in their entirety. Various modifications of the invention, in addition to those described herein, will be apparent to those skilled in the art from the foregoing description. Such modifications also are intended to fall within the scope of the appended claims.

What is claimed is:

1. A solid dosage form comprising a core material and at least one coating disposed thereon, wherein the coating comprises:
 - 5 from about 30 weight % to about 95 weight % of at least one sugar;
from about 0.3 weight % to about 0.8 weight % of at least one
diluent/binder;
from about 0.28 weight % to about 0.4 weight % of at least one
surfactant;
 - 10 from about 4 weight % to about 6 weight % of at least one binder;
optionally, at least one plasticizer in an amount of up to about 5 weight
%;
 - optionally, a glidant, in an amount of up to about 3 weight %; and
optionally, a therapeutic agent in an amount of up to about 10 weight %.
- 15 2. The solid dosage form of claim 1, wherein, the diluent/binder and the
binder are not the same
3. The solid dosage form of claim 1 or 2, wherein, the coating comprises:
 - 20 from about 70 weight % to about 95 weight % of at least one sugar.
4. The solid dosage form of claim 3, wherein, the coating comprises:
 - from about 87 weight % to about 94 weight % of at least one sugar.
- 25 5. The solid dosage form of any one of claims 1 to 4, wherein, coating
comprises from about 0.4 weight % to about 0.6 weight % of at least one diluent/binder.
6. The solid dosage form of any one of claims 1 to 5, wherein, the coating
comprises from about 0.28 weight % to about 0.32 weight % of at least one surfactant.
- 30

7. The solid dosage form of any one of claims 1 to 6, wherein, the coating comprises from about 0.5 weight % to about 1.5 weight % of at least one plasticizer

8. The solid dosage form of any one of claims 1 to 7, wherein, the coating
5 comprises up to about 1 weight % of a glidant.

9. The solid dosage form of any one of claims 1 to 8, wherein, the coating comprises up to about 0.5 weight % of a glidant.

10. The solid dosage form of any one of claims 1 to 9, wherein, in the coating, the ratio of the weight percent of binder to the weight percent of diluent/binder is from about 8:1 to about 12:1.

11. The solid dosage form of claim 10, wherein, in the coating, the ratio of the
15 weight percent of binder to the weight percent of diluent/binder is about 10:1.

12. The solid dosage form of any of claims 1 to 11, wherein, in the coating, the ratio of the weight percent of binder to the weight percent of surfactant is from about 12:1 to about 20:1.

20 13. The solid dosage form of claim 12, wherein, in the coating, the ratio of the weight percent of binder to the weight percent of surfactant is from about 15:1 to about 18:1.

25 14. The solid dosage form of claim 13, wherein, in the coating, the ratio of the weight percent of binder to the weight percent of surfactant is from about 16:1 to about 17:1.

30 15. The solid dosage form of any of claims 1 to 14, wherein, in the coating, the ratio of the weight percent of diluent/binder to the weight percent of surfactant is from about 1.2:1 to about 2:1.

16. The solid dosage form of claim 15, wherein, in the coating, the ratio of the weight percent of diluent/binder to the weight percent of surfactant is from about 1.5:1 to about 1.8:1.

5

17. The solid dosage form of any of claims 1 to 16, wherein, in the coating, the ratio of the weight percent of binder; to the weight percent of surfactant; to the weight percent of diluent/binder; is about 10:0.6:1.

10

18. The solid dosage form of any of claims 1 to 17, wherein, the plasticizer, the glidant, and the therapeutic agent are each present in the coating.

19. The solid dosage form according to any of claims 1 to 18, wherein, in the coating, the sugar comprises sucrose.

15

20. The solid dosage form according to any of claims 1 to 19, wherein, in the coating, the diluent/binder comprises microcrystalline cellulose;

21. The solid dosage form according to any of claims 1 to 20, wherein, in the coating, the surfactant comprises sodium lauryl sulfate.

20

22. The solid dosage form according to any of claims 1 to 21, wherein, in the coating the binder comprises a polyvinylpyrrolidone.

23. The solid dosage form according to any of claims 1 to 22, wherein, in the coating, the plasticizer, when present, comprises a polyethylene glycol.

25

24. The solid dosage form according to any of claims 1 to 23, wherein, in the coating the glidant, when present, comprises silica.

30

25. The solid dosage form according to any of claims 1 to 24, wherein, in the coating, the therapeutic agent, when present, comprises a progestin.

26. The solid dosage form according to any of claims 1 to 24, wherein, in the coating, the therapeutic agent, when present, comprises medroxyprogesterone acetate.

27. The solid dosage form according to any of claims 1 to 25, wherein the core material comprises conjugated estrogens.

28. The solid dosage form according to any of claims 1 to 26, further comprising a color coating.

29. An aqueous composition comprising water and a solids component, wherein:

the solids component comprises:

at least one sugar, in an amount of from about 30 weight % to about 95 weight % of the solids component;

at least one diluent/binder, in an amount of from about 0.3 weight % to about 0.8 weight % of the solids component;

at least one surfactant, in an amount of from about 0.28 weight % to about 0.4 weight % of the solids component;

at least one binder, in an amount of from about 4 weight % to about 6 weight % of the solids component;

optionally, at least one plasticizer, in an amount of up to about 5 weight % the solids component;

optionally, at least one glidant, in an amount of up to about 3 weight % the solids component; and

optionally, a therapeutic agent, in an amount of up to about 10 weight % the solids component;

wherein the water comprises from about 30% to about 50% by weight of the aqueous composition.

30. The aqueous composition of claim 29, wherein the solids component comprises from about 70 weight % to about 95 weight % of the sugar.

5 31. The aqueous composition of claim 29, wherein the solids component comprises from about 87 weight % to about 94 weight % of the sugar;

32. The aqueous composition of any one of claims 29 to 31, wherein the solids component comprises from about 0.3 weight % to about 0.8 weight % of the
10 diluent/binder.

33. The aqueous composition of any one of claims 29 to 31, wherein the solids component comprises from about 0.4 weight % to about 0.6 weight % of the
15 diluent/binder.

34. The aqueous composition of any one of claims 29 to 33, wherein the solids component comprises from about 0.28 weight % to about 0.4 weight % of the surfactant.

20 35. The aqueous composition of any one of claims 29 to 33, wherein the solids component comprises from about 0.28 weight % to about 0.32 weight % of the surfactant.

36. The aqueous composition of any one of claims 29 to 35, wherein the
25 solids component comprises from about 4 weight % to about 6 weight % of the binder.

37. The aqueous composition of any one of claims 29 to 36, wherein the solids component comprises, optionally, from about 0.5 weight % to about 1.5 weight % of the plasticizer.
30

38. The aqueous composition of any one of claims 29 to 37, wherein the solids component comprises, optionally, up to about 1 weight % of the glidant.

39. The aqueous composition of any one of claims 29 to 38, wherein the solids component comprises, optionally, up to about 5 weight % of the therapeutic agent.

40. The aqueous composition of any one of claims 29 to 39, wherein the solids component comprises the sugar comprises sucrose;

41. The aqueous composition of any one of claims 29 to 40, wherein the solids component comprises the diluent/binder comprises microcrystalline cellulose.

42. The aqueous composition of any one of claims 29 to 41, wherein the solids component comprises the surfactant comprises sodium lauryl sulfate.

43. The aqueous composition of any one of claims 29 to 42, wherein the solids component comprises the binder comprises a polyvinylpyrrolidone.

44. The aqueous composition of any one of claims 29 to 43, wherein the solids component comprises the therapeutic agent comprises a progestin.

45. The aqueous composition of any one of claims 29 to 44, wherein the solids component comprises the therapeutic agent, when present, comprises medroxyprogesterone acetate.

46. The aqueous composition of any one of claims 29 to 45, wherein the solids component comprises the plasticizer, the glidant, and the therapeutic agent are each present in the solids component.

47. A method for preparing a solid dosage form, comprising coating a core material with an aqueous composition of any one of any one of claims 29 to 46.

WO 2008/058074

PCT/US2007/083632

48. A method of claim 47, further comprising the step of applying a color coat, a polish coat, or both a color coat and a polish coat to the coated core material.

5 49. A product of the method of claim 47 or 48.

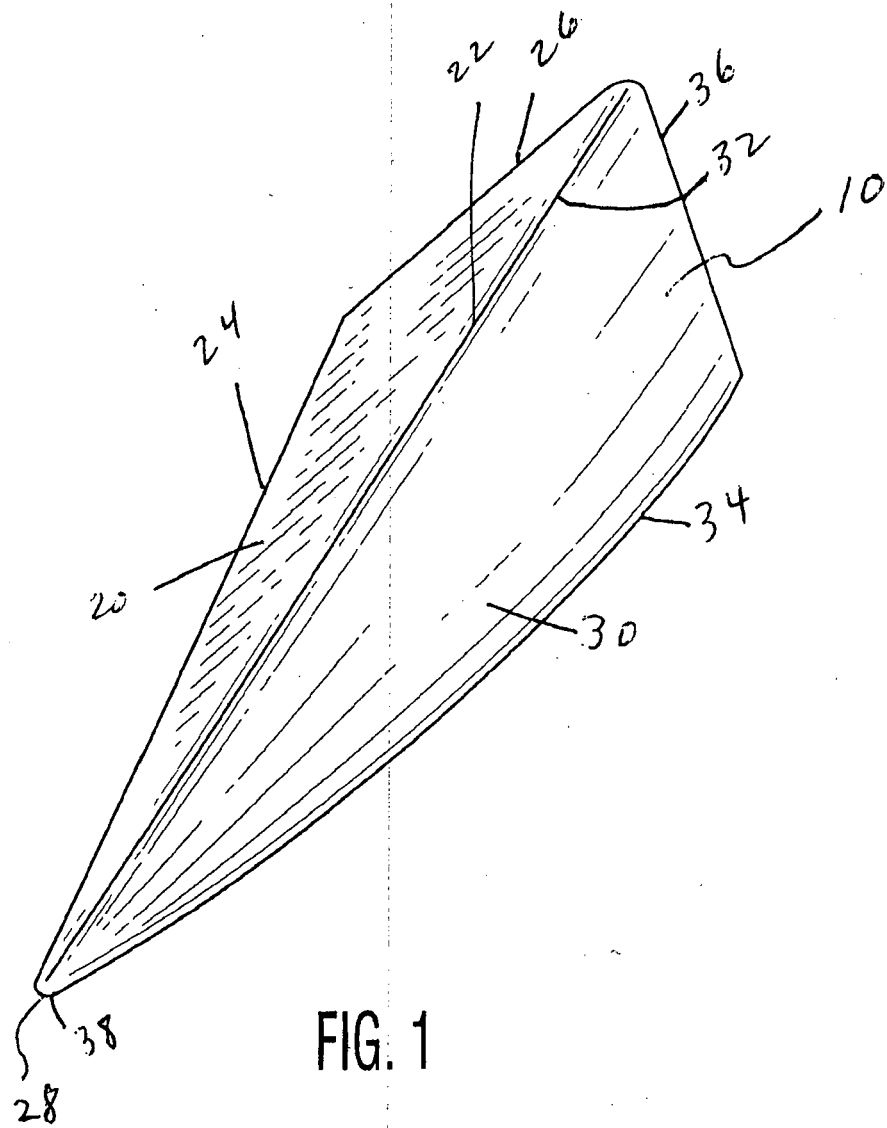


FIG. 1

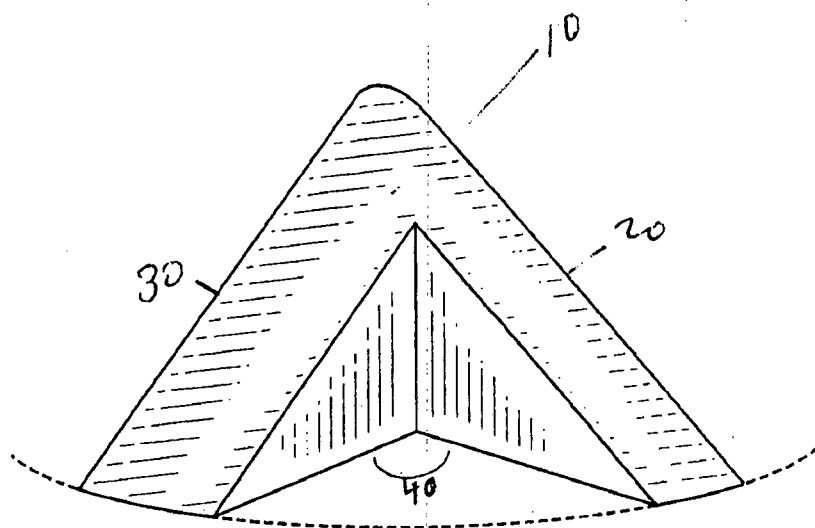


FIG. 2

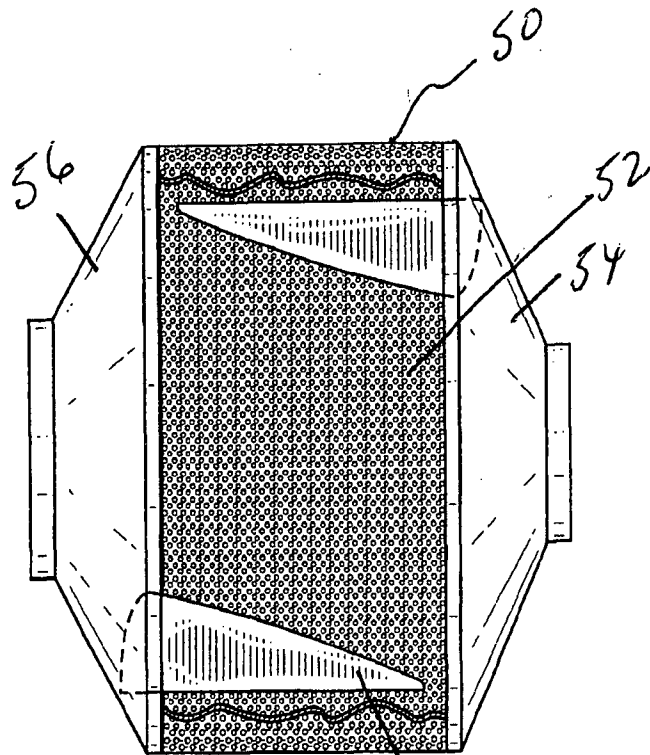


Fig. 3 10

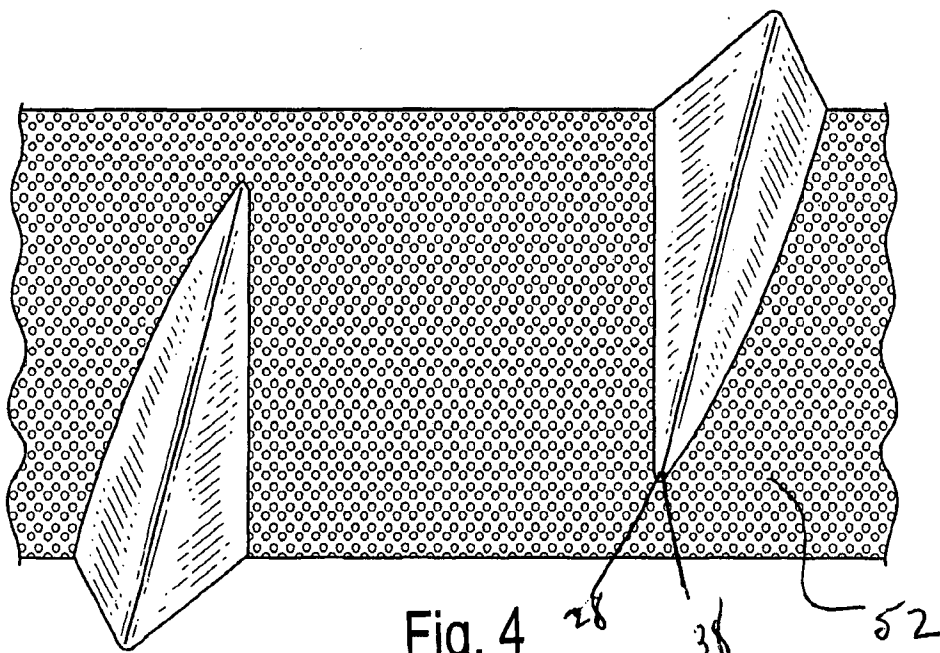
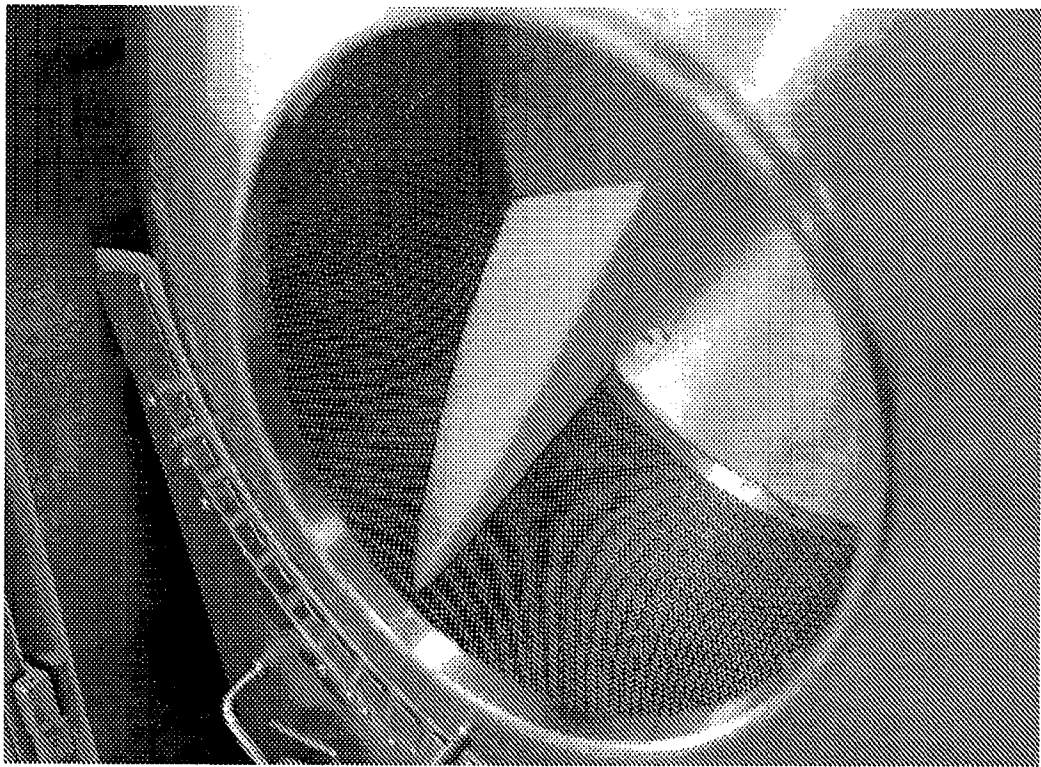


Fig. 4 28 38 52

59

Fig. 5



Baffle Installed in Pan

REVESTIMIENTOS DE AZÚCAR Y METODOS PARA LOS MISMOS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La invención está dirigida generalmente al campo de las formulaciones farmacéuticas. De manera más específica, la invención se relaciona con composiciones que contienen azúcar, adecuadas para utilizarse en el revestimiento de preparaciones sólidas, tales como tabletas, píldoras, gránulos y granos. Los métodos para utilizar tales revestimientos se

10 proporcionan como formas de dosis sólidas revestidas con las composiciones. En algunas modalidades, los métodos proporcionan tabletas revestidas con azúcar que comprenden estrógenos conjugados, y una progestina, por ejemplo, acetato de medroxiprogesterona.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

 Los revestimientos de azúcar se han conocido ampliamente durante décadas y se utilizan todavía en la industria de la confitería en gran medida. Desafortunadamente, el revestimiento de azúcar es un

20 procedimiento con múltiples pasos y tedioso, y es altamente dependiente del uso de mano de obra con experiencia. Así, la industria farmacéutica subutiliza este procedimiento perdido para el desarrollo de fármacos. Sin embargo, las nuevas tecnologías de procesamiento han remediado algunos de los aspectos

del revestimiento de azúcar que causaron la dependencia en las habilidades individuales de las personas involucradas en el procedimiento de revestimiento, y se está utilizando una vez más, como otra opción para la industria farmacéutica. Así, en comparación con los procedimientos de
5 revestimiento con película modernos, el revestimiento de azúcar ha mantenido hasta nuestros días su significancia como un procedimiento de revestimiento, a pesar de sus desventajas, tales como sus tiempos de procesamiento más largos.

De manera clásica, el revestimiento de azúcar se realizaba en
10 artesas de acero inoxidable giratorias sólidas. Sin embargo, durante la modernización del procedimiento, el revestimiento de azúcar farmacéutico se alejó de las artesas sólidas a las artesas perforadas, con el fin de reducir la cantidad de cristales de sacarosa que se adhieren a las tabletas durante los largos ciclos de revestimiento. Las artesas de revestimiento perforadas
15 también han mostrado ser ventajosas al permitir el paso del aire más eficiente a través del lecho de tabletas en la artesa, para tabletas más elegantes y tiempos de procesamiento ligeramente más cortos.

El procedimiento de revestimiento de azúcar consiste de varios pasos tales como sellado, subrevestimiento, que es opcional, y también es
20 considerado como un relleno inerte para redondear los bordes antes de los revestimientos finales y/o una capa de color. En el pasado, un paso de alisamiento también se habría empleado para preparar la superficie para el color, así como un procedimiento de etapa de acabado para un acabado de la

superficie muy elegante sobre la etapa del color. El primer paso, que es el paso de sellado, involucra la aplicación de una solución alcohólica de una resina, tal como un barniz de laca. Se aplica suficiente revestimiento al lecho de las tabletas con el fin de cubrir todas las superficies de la tableta. Se utiliza talco o sulfato de calcio para evitar la adhesión de la tableta a la artesa. La mayoría del incremento en la ganancia del peso ocurre en el siguiente paso, que es el paso de subrevestimiento, también conocido como el paso del relleno inerte. Si se desea un sobrerrevestimiento activo, es posible introducir un paso adicional aquí, en donde un fármaco activo se agrega a la suspensión del revestimiento. Véanse las Patentes de E.U.A. Nos. 5,547,948, 5,759,576 y 5,759,577 de R.J. Barcomb. Esto puede ser para separar dos ingredientes activos que interactúan, uno en el núcleo de la tableta y uno en el revestimiento, o para tener una liberación inmediata del ingrediente activo del revestimiento. Los tintes solubles en agua o las lacas insolubles en agua, pueden incorporarse en el paso de revestimiento con color, con el fin de hacer a la tableta estéticamente atractiva. Finalmente, una cera tal como cera de carnauba dispersa en un solvente orgánico, tal como alcoholes minerales, se aplica sobre las tabletas revestidas en artesas de abrillantado para proporcionar un brillo final a las tabletas.

Una de las desventajas del revestimiento de azúcar tradicional es la necesidad del subrevestimiento o la etapa del relleno inerte con el fin de proporcionar una superficie uniforme y lisa para el sobrerrevestimiento. La forma de la tableta juega un papel muy importante, aunque eso puede ser

menos importante en el caso de tabletas casi redondas, ha sido necesario para las tabletas con bordes. Una tableta redonda, convexa profunda, es mucho más fácil de revestir que una tableta ovalada; sin embargo, realmente depende de las características de la suspensión. Este procedimiento con
5 frecuencia consume tiempo y es tedioso.

Una dificultad adicional con los revestimientos de azúcar es la tendencia a que ocurra el agrietamiento del revestimiento. Las razones potenciales para el agrietamiento incluyen una baja resistencia mecánica del revestimiento, exacerbada por la plastificación o un aglutinante inadecuado o
10 pigmentación excesiva; diferencias en las características de expansión térmica o de humedad entre el núcleo y el revestimiento y una recuperación elástica extendida del núcleo después de la compactación.

Se puede ver que existe la necesidad por revestimientos de azúcar mejorados, y procedimientos para su preparación que traten las
15 desventajas de los revestimientos de azúcar tradicionales. La presente invención está dirigida a estos fines, así como otros.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

20 La presente invención proporciona composiciones y procedimientos para el revestimiento de azúcar de tabletas, y los similar, que elimina la necesidad del subrevestimiento o la etapa del relleno inerte, con el fin de proporcionar una superficie uniforme y lisa para el sobrerrevestimiento,

000 04

y permite revestir de manera directa los núcleos de la tableta. En consecuencia, los procedimientos de la invención son más económicos y más eficientes que los procedimientos de revestimiento de azúcar tradicionales. Otra ventaja de los presentes procedimientos, es una reducción en el

5 agrietamiento de las tabletas revestidas.

La invención proporciona además formas de dosis sólida que contienen un revestimiento, de acuerdo con las composiciones descritas en la presente. Así, de acuerdo con la presente invención, se proporciona una forma de dosis sólida que comprende un material de núcleo, y al menos un

10 revestimiento colocado en el mismo, en donde el revestimiento comprende:

de aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 95% en peso de al menos un azúcar;

de aproximadamente 0.3% en peso a aproximadamente 0.8% en peso de al menos un diluyente/aglutinante;

15 de aproximadamente 0.28% en peso a aproximadamente 0.4% en peso de al menos un agente tensoactivo;

de aproximadamente 4% en peso a aproximadamente 6% en peso de al menos un aglutinante;

opcionalmente, al menos un plastificante en una cantidad de

20 hasta aproximadamente 5% en peso;

opcionalmente, un resbalante, en una cantidad de hasta aproximadamente 3% en peso; y

opcionalmente, un agente terapéutico en una cantidad de hasta aproximadamente 10% en peso.

En algunas modalidades adicionales, el revestimiento incluye o consiste:

5 de aproximadamente 70% en peso a aproximadamente 95% en peso de al menos un azúcar;

de aproximadamente 0.3% en peso a aproximadamente 0.8% en peso de al menos un diluyente/aglutinante;

10 de aproximadamente 0.28% en peso a aproximadamente 0.4% en peso de al menos un agente tensoactivo;

de aproximadamente 4% en peso a aproximadamente 6% en peso de al menos un aglutinante;

opcionalmente, de aproximadamente 0.5% en peso a aproximadamente 1.5% en peso de al menos un plastificante;

15 opcionalmente, un resbalante, en una cantidad de hasta aproximadamente 1% en peso; y

opcionalmente, un agente terapéutico en una cantidad de hasta aproximadamente 5% en peso.

20 En algunas modalidades, la relación del por ciento en peso del aglutinante al por ciento en peso del diluyente/aglutinante en el revestimiento, es de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 12:1; o es de aproximadamente 10:1.

En algunas modalidades, la relación del por ciento en peso del aglutinante al por ciento en peso del agente tensoactivo en el revestimiento, es de aproximadamente 12:1 a aproximadamente 20:1; o es de aproximadamente 15:1 a aproximadamente 18:1; o es de aproximadamente 16:1 a aproximadamente 17:1.

En algunas modalidades, la relación del por ciento en peso del diluyente/aglutinante al por ciento en peso del agente tensoactivo en el revestimiento, es de aproximadamente 1.2:1 a aproximadamente 2:1; o es de aproximadamente 1.5:1 a aproximadamente 1.8:1.

10 En algunas modalidades, la relación del por ciento en peso del aglutinante; al por ciento en peso del agente tensoactivo; al por ciento en peso del diluyente/aglutinante en el revestimiento, es de aproximadamente 10:0.6:1.

En algunas modalidades adicionales, el revestimiento incluye o consiste:

15 de aproximadamente 87% en peso a aproximadamente 94% en peso de al menos un azúcar;

de aproximadamente 0.4% en peso a aproximadamente 0.6% en peso de al menos un diluyente/aglutinante;

20 de aproximadamente 0.28% en peso a aproximadamente 0.32% en peso de al menos un agente tensoactivo;

de aproximadamente 4% en peso a aproximadamente 6% en peso de al menos un aglutinante;

de aproximadamente 0.5% en peso a aproximadamente 1.5% en peso de al menos un plastificante;

opcionalmente, un resbalante, en una cantidad de hasta aproximadamente 1% en peso; y

- 5 opcionalmente, un agente terapéutico en una cantidad de hasta aproximadamente 5% en peso.

En algunas de tales modalidades, la relación del por ciento en peso del aglutinante al por ciento en peso del diluyente/aglutinante en el revestimiento, es de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 12:1; o es de
10 aproximadamente 10:1.

En algunas de tales modalidades adicionales, la relación del por ciento en peso del aglutinante al por ciento en peso del agente tensoactivo en el revestimiento, es de aproximadamente 12.5:1 a aproximadamente 20:1; o es de aproximadamente 15:1 a aproximadamente 18:1; o es de
15 aproximadamente 16:1 a aproximadamente 17:1.

En algunas de tales modalidades adicionales, la relación del por ciento en peso del diluyente/aglutinante al por ciento en peso del agente tensoactivo en el revestimiento, es de aproximadamente 1.25:1 a aproximadamente 2:1; o es de aproximadamente 1.5:1 a aproximadamente
20 1.8:1.

En algunas de tales modalidades adicionales, la relación del por ciento en peso del aglutinante; al por ciento en peso del agente tensoactivo; al

por ciento en peso del diluyente/aglutinante en el revestimiento, es de aproximadamente 10:0.6:1.

En algunas modalidades, el plastificante, el resbalante y el agente terapéutico están presentes cada uno en el revestimiento.

- 5 En algunas modalidades, el material de núcleo incluye estrógenos conjugados.

En algunas modalidades, las formas de dosis incluyen además uno o más revestimientos adicionales, por ejemplo, una capa de color y/o una capa de brillo.

- 10 En algunas modalidades, la presente invención proporciona composiciones acuosas útiles para preparar formas de dosis de la invención. En algunas modalidades, las composiciones acuosas incluyen un componente sólido y agua. En algunas modalidades, el componente sólido incluye o consiste de:

- 15 al menos un azúcar, en una cantidad de aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 95% en peso del componente sólido;

al menos un diluyente/aglutinante, en una cantidad de aproximadamente 0.3% en peso a aproximadamente 0.8% en peso del componente sólido;

- 20 al menos un agente tensoactivo, en una cantidad de aproximadamente 0.28% en peso a aproximadamente 0.4% en peso del componente sólido;

al menos un aglutinante, en una cantidad de aproximadamente 4% en peso a aproximadamente 6% en peso del componente sólido;

opcionalmente, al menos un plastificante, en una cantidad de hasta aproximadamente 5% en peso del componente sólido;

5 opcionalmente, al menos un resbalante, en una cantidad de hasta aproximadamente 3% en peso del componente sólido; y

opcionalmente, un agente terapéutico, en una cantidad de hasta aproximadamente 10% en peso del componente sólido; en donde el agua está presente en una cantidad de aproximadamente 30% a aproximadamente 50%

10 en peso de la composición acuosa.

En algunas modalidades adicionales, el componente sólido incluye o consiste:

de aproximadamente 70% en peso a aproximadamente 95% en peso del azúcar;

15 de aproximadamente 0.3% en peso a aproximadamente 0.8% en peso del diluyente/aglutinante;

de aproximadamente 0.28% en peso a aproximadamente 0.4% en peso del agente tensoactivo;

20 de aproximadamente 4% en peso a aproximadamente 6% en peso del aglutinante;

opcionalmente, de aproximadamente 0.5% en peso a aproximadamente 1.5% en peso del plastificante;

opcionalmente, hasta aproximadamente 1% en peso del resbalante; y

opcionalmente, hasta aproximadamente 5% en peso del agente terapéutico.

5 En algunas modalidades adicionales, el componente sólido incluye o consiste:

de aproximadamente 87% en peso a aproximadamente 94% en peso del azúcar;

10 de aproximadamente 0.4% en peso a aproximadamente 0.6% en peso del diluyente/aglutinante;

de aproximadamente 0.28% en peso a aproximadamente 0.32% en peso del agente tensoactivo;

de aproximadamente 4% en peso a aproximadamente 6% en peso del aglutinante;

15 de aproximadamente 0.5% en peso a aproximadamente 1.5% en peso del plastificante;

opcionalmente, hasta aproximadamente 1% en peso del resbalante; y

20 opcionalmente, hasta aproximadamente 5% en peso del agente terapéutico.

En algunas modalidades de las formas de dosis y los componentes sólidos de las composiciones acuosas de la invención, y el azúcar, incluye o consiste de sacarosa; el diluyente/aglutinante incluye o

consiste de celulosa microcristalina; el agente tensoactivo incluye o consiste de sulfato de laurilo sódico; y el aglutinante incluye o consiste de una polivinilpirrolidona. En algunas de tales modalidades, el plastificante, cuando está presente, incluye o consiste de un polietilenglicol; el resbalante, cuando
5 está presente, incluye o consiste de sílice; y el agente terapéutico, cuando está presente, incluye o consiste de una progestina, por ejemplo, acetato de medroxiprogesterona.

En algunas modalidades, en los componentes sólidos de las composiciones acuosas de la invención, las relaciones de los por cientos en
10 peso del aglutinante, el agente tensoactivo y el aglutinante son como se describió anteriormente.

La presente invención proporciona además procedimientos para preparar una forma de dosis sólida. En algunas modalidades, los procedimientos incluyen revestir un material de núcleo con una composición
15 acuosa de la invención. En algunas modalidades, los procedimientos incluyen además aplicar uno o más revestimientos adicionales al material de núcleo revestido, tales como una capa de color, una capa de brillo, o tanto una capa de color como una capa de brillo.

En algunas modalidades de cada una de las formas de dosis de
20 la invención, el material de núcleo incluye al menos un agente terapéutico. En algunas modalidades, los estrógenos son estrógenos conjugados. En algunas modalidades, el revestimiento de las formas de dosis sólida incluye una progestina, por ejemplo, acetato de medroxiprogesterona.

La invención también proporciona productos de los procedimientos descritos en la presente.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

5

Las Figuras 1-5 muestran un diseño de deflector y una artesa de revestimiento que incorpora los deflectores adecuados para la preparación de las formas de dosis de acuerdo con la invención.

10

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Las concentraciones, cantidades, porcentajes y otros datos numéricos, pueden expresarse o presentarse en la presente en un formato de intervalo. Se entenderá que tal formato de intervalo se utiliza meramente por conveniencia y brevedad, y por lo tanto, deberá interpretarse de manera flexible para incluir no únicamente los valores numéricos expuestos de manera explícita como los límites del intervalo, sino también, para incluir cada uno de los valores numéricos individuales o subintervalos abarcados dentro del intervalo, como si cada valor numérico y subintervalo se expusiera de manera explícita.

20

Como una ilustración, un intervalo de concentración de "aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 10% en peso", deberá interpretarse para incluir no únicamente la concentración expuesta de manera

explícita de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 10% en peso, sino también las concentraciones individuales de los subintervalos dentro del intervalo indicado. Así, incluidas en este intervalo numérico están las concentraciones individuales tales como 2% en peso, 5% en peso y 8% en peso, y los subintervalos tales como de 1% en peso a 3% en peso, de 5% en peso a 9% en peso, etc. El mismo principio se aplica a los intervalos que exponen sólo un valor numérico.

De manera similar, un intervalo de extremo abierto expuesto como "menos que aproximadamente 10% en peso" o "hasta aproximadamente 5% en peso", deberá interpretarse como que incluye todos los valores e intervalos detallados anteriormente. Además, se entiende que pueden existir limitaciones funcionales para los límites no expuestos de manera expresa por un intervalo de extremo abierto, y que tales limitaciones están incluidas de manera inherente como parte de la descripción de la presente solicitud, aunque no se expongan de manera expresa. Tal interpretación deberá aplicarse sin importar la amplitud del intervalo o las características que se están describiendo.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona formas de dosis sólida que incluyen un material de núcleo, y al menos un revestimiento colocado en el mismo. En algunas modalidades, el revestimiento incluye o consiste:

de aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 95% en peso de al menos un azúcar;

de aproximadamente 0.3% en peso a aproximadamente 0.8% en peso de al menos un diluyente/aglutinante;

de aproximadamente 0.28% en peso a aproximadamente 0.4% en peso de al menos un agente tensoactivo;

5 de aproximadamente 4% en peso a aproximadamente 6% en peso de al menos un aglutinante;

opcionalmente, al menos un plastificante en una cantidad de hasta aproximadamente 5% en peso;

opcionalmente, un resbalante, en una cantidad de hasta
10 aproximadamente 3% en peso; y

opcionalmente, un agente terapéutico en una cantidad de hasta aproximadamente 10% en peso.

En algunas modalidades adicionales, el revestimiento incluye o consiste:

15 de aproximadamente 70% en peso a aproximadamente 95% en peso de al menos un azúcar;

de aproximadamente 0.3% en peso a aproximadamente 0.8% en peso de al menos un diluyente/aglutinante;

de aproximadamente 0.28% en peso a aproximadamente 0.4%
20 en peso de al menos un agente tensoactivo;

de aproximadamente 4% en peso a aproximadamente 6% en peso de al menos un aglutinante;

opcionalmente, de aproximadamente 0.5% en peso a aproximadamente 1.5% en peso de al menos un plastificante;

opcionalmente, un resbalante, en una cantidad de hasta aproximadamente 1% en peso; y

- 5 opcionalmente, un agente terapéutico en una cantidad de hasta aproximadamente 5% en peso.

En algunas modalidades preferidas, la relación del por ciento en peso del aglutinante al por ciento en peso del diluyente/aglutinante en el revestimiento, es de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 12:1, de
10 manera preferida de aproximadamente 10:1.

En algunas modalidades preferidas adicionales, la relación del por ciento en peso del aglutinante al por ciento en peso del agente tensoactivo en el revestimiento, es de aproximadamente 12:1 a aproximadamente 20:1, de manera preferida de aproximadamente 15:1 a aproximadamente 18:1; de
15 manera más preferida de aproximadamente 16:1 a aproximadamente 17:1.

En algunas modalidades, la relación del por ciento en peso del diluyente/aglutinante al por ciento en peso del agente tensoactivo en el revestimiento, es de aproximadamente 1.2:1 a aproximadamente 2:1; de manera preferida de aproximadamente 1.5:1 a aproximadamente 1.8:1.

- 20 En algunas modalidades preferidas, la relación del por ciento en peso del aglutinante; al por ciento en peso del agente tensoactivo; al por ciento en peso del diluyente/aglutinante en el revestimiento, es de aproximadamente 10:0.6:1.

En algunas modalidades adicionales, el revestimiento incluye o consiste:

de aproximadamente 87% en peso a aproximadamente 94% en peso de al menos un azúcar;

5 de aproximadamente 0.4% en peso a aproximadamente 0.6% en peso de al menos un diluyente/aglutinante;

de aproximadamente 0.28% en peso a aproximadamente 0.32% en peso de al menos un agente tensoactivo;

10 de aproximadamente 4% en peso a aproximadamente 6% en peso de al menos un aglutinante;

de aproximadamente 0.5% en peso a aproximadamente 1.5% en peso de al menos un plastificante;

opcionalmente, un resbalante, en una cantidad de hasta aproximadamente 1% en peso; y

15 opcionalmente, un agente terapéutico en una cantidad de hasta aproximadamente 5% en peso.

En algunas de tales modalidades, la relación del por ciento en peso del aglutinante al por ciento en peso del diluyente/aglutinante en el revestimiento, es de manera preferida de aproximadamente 8:1 a 20 aproximadamente 12:1; de manera preferida de aproximadamente 10:1.

En algunas de tales modalidades adicionales, la relación del por ciento en peso del aglutinante al por ciento en peso del agente tensoactivo en el revestimiento, es de manera preferida de aproximadamente 12.5:1 a

aproximadamente 20:1; de manera preferida de aproximadamente 15:1 a aproximadamente 18:1; de manera preferida de aproximadamente 16:1 a aproximadamente 17:1.

En algunas de tales modalidades adicionales, la relación del por
5 ciento en peso del diluyente/aglutinante al por ciento en peso del agente tensoactivo en el revestimiento, es de manera preferida de aproximadamente 1.25:1 a aproximadamente 2:1; de manera preferida de aproximadamente 1.5:1 a aproximadamente 1.8:1.

En algunas modalidades preferidas de cada una de las formas
10 de dosis anteriores, la relación del por ciento en peso del aglutinante; al por ciento en peso del agente tensoactivo; al por ciento en peso del diluyente/aglutinante en el revestimiento, es de aproximadamente 10:0.6:1.

En algunas modalidades, la invención proporciona formas de
dosis sólida que comprenden un material de núcleo y al menos un
15 revestimiento colocado en el mismo, en donde el revestimiento incluye o consiste:

de aproximadamente 87% en peso a aproximadamente 94% en
peso de al menos un azúcar;

de aproximadamente 0.4% en peso a aproximadamente 0.6% en
20 peso de celulosa microcristalina;

de aproximadamente 0.28% en peso a aproximadamente 0.32%
en peso de sulfato de laurilo sódico;

de aproximadamente 4% en peso a aproximadamente 6% en peso de una polivinilpirrolidona;

de aproximadamente 0.5% en peso a aproximadamente 1.5% en peso de al menos un plastificante;

5 opcionalmente, un resbalante, en una cantidad de hasta aproximadamente 1% en peso; y

acetato de medroxiprogesterona en una cantidad de hasta aproximadamente 5% en peso;

 y en donde el material de núcleo comprende estrógenos
10 conjugados. En algunas de tales modalidades, el azúcar incluye o consiste de sacarosa. En tales modalidades adicionales, el azúcar incluye o consiste de sacarosa; el plastificante incluye o consiste de polietilenglicol y el aglutinante incluye o consiste de Povidona K25. En algunas de tales modalidades
15 adicionales, la relación del por ciento en peso del aglutinante; al por ciento en peso del agente tensoactivo; al por ciento en peso del diluyente/aglutinante es aproximadamente 10:0.6:1.

 Las composiciones de la presente invención son particularmente adecuadas para utilizarse en el revestimiento un material de núcleo para producir una forma de dosis sólida. El término "material de núcleo", se refiere
20 a cualquier tableta, comprimido oblongo, partícula, partícula micronizada, particulado, pelletilla, píldora, núcleo, polvo, gránulo, granulado, masa pequeña, semilla, motas, esferas, cristales, perlas, aglomerados, mezclas de los mismos y lo similar. Típicamente, el material de núcleo preferido está en

una forma suficientemente estable física y químicamente para ser revestida de manera efectiva en un sistema que involucre algún movimiento, como por ejemplo, una tableta en una artesa de revestimiento perforada.

En una modalidad preferida, el material de núcleo está presente en la forma de una tableta. Como se utiliza en la presente, el término “tableta”, se refiere a una forma de dosis farmacéutica sólida que contiene un agente terapéutico con o sin diluyentes adecuados y preparada mediante métodos de compresión o moldeo, que son bien conocidos por aquellos con experiencia ordinaria en la técnica. Los métodos adecuados para formar tabletas se describen, por ejemplo, en Edward M Rudnick, et al., “Oral Solid Dosage Forms,” en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª Ed., Cap. 45, Alfonso R. Gennaro, ed., Colegio de Farmacia y Ciencias de Filadelfia, Filadelfia, PA (2000), incorporado en la presente como referencia en su totalidad. En algunas modalidades preferidas, el material de núcleo es una tableta formada mediante métodos de compresión.

Más frecuentemente, el material de núcleo comprenderá al menos un agente terapéutico, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Como se utiliza en la presente, el término “agente terapéutico”, se refiere a una sustancia que es capaz de ejercer un efecto biológico terapéutico *in vivo*. Los agentes terapéuticos pueden ser neutros o estar cargados de manera positiva o negativa. Los ejemplos de agentes farmacéuticos adecuados incluyen, *inter alia*, agentes de diagnóstico, agentes farmacéuticos, fármacos, moléculas orgánicas sintéticas, proteínas, péptidos, vitaminas y

esteroides. El término "farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en la presente, se refiere a materiales que generalmente no son tóxicos o dañinos para un paciente cuando se utilizan en las composiciones de la presente invención, incluyendo cuando las composiciones se administran mediante ruta

5 oral. El término "paciente", como se utiliza en la presente, se refiere a animales, incluyendo mamíferos, de manera preferida, humanos. "Excipientes", como se utiliza ese término en la presente, se refiere a ingredientes que proporcionan volumen, imparten características de procesamiento y compresión satisfactorias, ayudan a controlar la velocidad de

10 disolución y/o proporcionan de otra manera características físicas deseables adicionales al material del núcleo. Incluidos dentro de ese término, por ejemplo, están los diluyentes, aglutinantes, lubricantes y desintegrantes bien conocidos por aquellos con experiencia ordinaria en la técnica, como se describió, por ejemplo, en *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Asociación

15 Farmacéutica Americana, Washington, D.C. y La Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña, Londres, Inglaterra (1986), incorporados en la presente como referencia en su totalidad. Los excipientes adecuados pueden incluir, por ejemplo, material celulósico, tal como hipromelosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), carboximetilcelulosa, celulosa

20 microcristalina, etilcelulosa, metilcelulosa, y sus derivados y sales; otros compuestos orgánicos, tales como polietilenglicol (PEG), talco, lactosa y otros azúcares (como se describió anteriormente), acacia, dextrina, ácido algínico, resina de etilcelulosa, gelatina, goma guar, metilcelulosa, almidón

pregelatinizado, alginato de sodio, almidón, zeína, polivinilpirrolidona, copolímero de vinilpirrolidina-acetato de vinilo, copolímero de acetato de vinilo-ácido crotonico y copolímero de acrilato de etilo-ácido metacrílico; plastificantes, tales como propilenglicol, glicerina, trimetilolpropano, polímeros
5 de polietilenglicol, sebacato de dibutilo, monoglicéridos acetilados, dietilftalato, triacetina, triacetato de glicerilo, citrato de acetiltriethyl y citrato de triethyl; y lubricantes, tales como talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados, sulfato de laurilo de magnesio, benzoato de sodio, una mezcla de benzoato de sodio y acetato de
10 sodio, cloruro de sodio, leucina y Carbowax® 4000.

Una amplia variedad de agentes terapéuticos puede utilizarse en el material de núcleo. Los ejemplos específicos de agentes terapéuticos incluyen, de manera no exclusiva: acetazolamida, acetohexamida, acrivastina, alatrofloxacin, albuterol, alclofenaco, aloxiprina, alprostadilo, amodiaquina,
15 anfotericina, amilobarbital, aspirina, atorvastatina, atovacuna, baclofeno, barbital, benazeprilo, bezafibrato, bromfenaco, bumetanida, butobarbital, candesartan, capsaicina, captopril, cefazolina, celecoxib, cefadrina, cefalexina, cerivastatina, cetirizina, clorambucilo, clorotiazida, clorpropamida, clortalidona, cinoxacina, ciprofloxacina, clinofibrato, cloxacilina, cromoglicato, cromolina,
20 dantroleno, diclorofeno, diclofenaco, dicloxacilina, dicumarol, diflunisal, dimenhidrinato, divalproex, docusato, dronabinol, enoximona, enalapril, enoxacina, enrofloxacin, epalrestat, eposartan, ácidos grasos esenciales, estramustina, ácido etacrínico, etotoína, etodolaco, etopósido, fenbufeno,

fenoprofeno, fexofenadina, fluconazol, flurbiprofeno, fluvastatina, fosinopril, fosfenotoína, fumagilina, furosemida, gabapentina, gemfibrozilo, gliclazida, glipizida, glibenclamida, gliburida, glimepirida, grepafloxacin, ibufenaco, ibuprofeno, imipenem, indometacina, irbesartano, isotretinoína, cetoprofeno, 5 ketorolaco, lamotrigina, levofloxacin, lisinopril, lomefloxacin, losartan, lovastatina, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, mesalamina, metotrexato, metolazona, montelukast, ácido nalidíxico, naproxeno, natamicina, nimesulida, nitrofurantoína, ácido grasos no esenciales, norfloxacin, nistatina, ofloxacin, oxacilina, oxaprozina, oxifenbutazona, 10 penicilinas, pentobarbital, perfloxacin, fenobarbital, fenitoína, pioglitazona, piroxicam, pramipexol, pranlukast, pravastatina, probenecid, probucol, propofol, propiltiouracilo, quinapril, rabeprazol, repaglinida, rifampina, rifapentina, esparfloxacin, sulfabenzamida, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfadoxina, sulfamerazina, sulfamethoxazol, sulfafurazol, sulfapiridina, 15 sulfasalazina, sulindaco, sulfasalazina, sultiame, telmisartan, tenipósido, terbutalina, tetrahydrocannabinol, tirofiban, tolazamida, tolbutamida, tolcapona, tolmetina, tretinoína, troglitazona, trovafloxacin, ácido undecenoico, ácido ursodeoxicólico, ácido valproico, valsartan, vancomicina, verteporfina, vigabatrina, vitamina K-S (II) y zafirlukast. Los agentes terapéuticos 20 adicionales incluyen abacavir, acebutolol, acrivastina, alatrofloxacin, albuterol, albendazol, alfentanilo, alprazolam, alprenolol, amantadina, amilorida, aminoglutetimida, amiodarona, amitriptilina, amlodipina, amodiaquina, amoxapina, anfetamina, anfotericina, amprenavir, amrinona,

- amsacrina, apomorfina, astemizol, atenolol, atropina, azatioprina, azelastina, azitromicina, baclofeno, benetamina, benidipina, benzhexol, benznidazol, benzotropina, biperideno, bisacodilol, bisantreno, bromazepam, bromocriptina, bromperidol, bromfeniramina, brotizolam, bupropion, butenafina, butoconazol,
- 5 cambendazol, camptotecina, carbinoxamina, cefadrina, cefalexina, cetrizina, cinarizina, clorambucilo, clorfeniramina, clorproguanilo, clordiazepóxido, clorpromazina, clorprotixeno, cloroquina, cimetidina, ciprofloxacina, cisaprida, citalopram, claritromicina, clemastina, clemizol, clenbuterol, clofazimina, clomifeno, clonazepam, clopidogrel, clozapina, clotiazepam, clotrimazol,
- 10 codeína, ciclizina, ciproheptadina, dacarbazina, darodipina, decoquinato, delavirdina, demeclo-ciclina, dexamfetamina, dexclorfeniramina, dexfenfluramina, diamorfina, diazepam, dietilpropion, dihidrocodeína, dihidroergotamina, diltiazem, dimenhidrinato, difenhidramina, difenoxilato, difenil-imidazol, difenilpiralina, dipiridamol, diritromicina, disopiramida,
- 15 dolasetron, domperidona, donepezilo, doxazosina, doxiciclina, droperidol, econazol, efavirenz, ellipticina, enalapril, enoxacina, enrofloxacin, eperisone, efedrina, ergotamina, eritromicina, etambutol, etionamida, etopropazina, etoperidona, famotidina, felodipina, fenbendazol, fenfluramina, fenoldopam, fentanilo, fexofenadina, flecainida, flucitosina, flunarizina,
- 20 flunitrazepam, fluopromazina, fluoxetina, flufentixol, decanoato de flufentixol, flufenazina, decanoato de flufenazina, flurazepam, fluritromicina, frovatriptano, gabapentina, granisetron, grepafloxacin, guanabenz, halofantrina, haloperidol, hiosciamina, imipenem, indinavir, irinotecano, isoxazol, isradipina,

itraconazol, ketoconazol, ketotifeno, labetalol, lamivudina, lanosprazol,
leflunomida, levofloxacina, lisinopriolo, lomefloxacina, loperamida, loratadina,
lorazepam, lormetazepam, lisurida, mepacrina, maprotilina, mazindol,
mebendazol, meclizina, medazepam, mefloquina, melonicam, meptazinol,
5 mercaptopurina, mesalamina, mesoridazina, metformina, metadona,
metacualona, metilfenidato, metilfenobarbital, metisergida, metoclopramida,
metoprolol, metronidazol, mianserina, miconazol, midazolam, miglitol,
minoxidilo, mitomicinas, mitoxantrona, modafinilo, molindona, montelukast,
morfinas, moxifloxacina, nadolol, nalbufina, naratriptano, natamicina,
10 nefazodona, nelfinavir, nevirapina, nicardipina, nicotina, nifedipina, nimodipina,
nimorazol, nisoldipina, nitrazepam, nitrofurazona, nizatidina, norfloxacina,
nortriptilina, nistatina, ofloxacina, olanzapina, omeprazol, ondansetron,
omidazol, oxamniquina, oxantel, oxatomida, oxazepam, oxfendazol,
oxiconazol, oxprenolol, oxibutinina, oxifenciclimina, paroxetina, pentazocina,
15 pentoxifillina, perclorperazina, perfloxacina, perfenazina, fenbenzamina,
feniramina, fenoxibenzamina, fentermina, fisostigmina, pimizida, pindolol,
pizotifeno, pramipexol, pranlukast, praziquantel, prazosina, procarbazona,
proclorperazina, proguanilo, propranolol, pseudoefedrina, pirantel,
pirimetamina, quetiapina, quinidina, quinina, raloxifena, ranitidina,
20 remifentanilo, repaglinida, reserpina, ricobendazol, rifabutina, rifampina,
rifapentina, rimantadina, risperidona, ritonavir, rizatriptano, ropinirol,
rosiglitazona, roxatidina, roxitromicina, salbutamol, saquinavir, selegilina,
sertralina, sibutramina, sildenafil, esparfloxacina, espiromicinas, estavudina,

sufentanilo, sulconazol, sulfasalazina, sulpirida, sumatriptano, tacrina, tamoxifeno, tamsulosina, temazepam, terazosina, terbinafina, terbutalina, terconazol, terfenadina, tetramisol, tiabendazol, tioguanina, tioridazina, tiagabina, ticlopidina, timolol, tinidazol, tioconazol, tirofiban, tizanidina, 5 tolterodina, topotecano, toremifeno, tramadol, trazodona, triamtereno, triazolam, trifluoperazina, trimetoprima, trimipramina, trometamina, tropicamida, trovafloxacin, vancomicina, venlafaxina, vigabatrina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vitamina K₅, vitamina K₆, vitamina K₇, zafirlukast, zolmitriptano, zolpidem y zopiclona. Por supuesto, cualquiera de los agentes 10 terapéuticos anteriores puede incluirse en la composición de revestimiento, como se discutió previamente, y cualquiera de los agentes terapéuticos discutidos con respecto a la composición de revestimiento, de manera alterna, puede incluirse en el material de núcleo.

El material de núcleo puede diseñarse para suministrar agentes 15 terapéuticos pretendidos para ser suministrados durante un periodo de tiempo sostenido. Los siguientes son representativos de tales agentes terapéuticos: antiinflamatorios, antipiréticos, antiespasmódicos o analgésicos, tales como indometacina, diclofenaco, diclofenaco sódico, codeína, ibuprofeno, fenilbutazona, oxifenbutazona, mepirizol, aspirina, etenzamida, 20 acetaminofeno, aminopirina, fenacetina, bromuro de butilscolamina, morfina, etomidol, pentazocina, fenoprofeno de calcio, naproxeno, selecoxip, valdecoxip y tolamadol, fármacos antirreumatismo tales como etodolaco, fármacos antituberculosis tales como isoniazida y clorhidrato de etambutol,

fármacos cardiovasculares tales como dinitrato de isosorbide, nitroglicerina, nifedipina, clorhidrato de barnidipina, clorhidrato de nicardipina, dipiridamol, amrinona, clorhidrato de indenolol, clorhidrato de hidralazina, metildopa, furosemida, espironolactona, nitrato de guanetidina, reserpina, clorhidrato de

5 amosulalol, lisinopriilo, metoprolol, pilocarpina y talcetina, fármacos antisicóticos tales como clorhidrato de clorpromazina, clorhidrato de amitriptilina, nemonaprida, haloperidol, clorhidrato de moperona, perfenazina, diazepam, lorazepam, clordiazepóxido, adinazolam, alprazolam, metilfenidato, mirnasipran, peroxetina, risperidona y valproato de sodio,

10 antimiméticos tales como metoclopramida, clorhidrato de lamocetron, clorhidrato de granisetron, clorhidrato de ondansetron y clorhidrato de azacetron, antihistaminas tales como maleato de clorfeniramina y clorhidrato de difenhidramina, vitaminas tales como nitrato de tiamina, acetato de tocoferol, cicotiamina, fosfato de piridoxal, cobarnamida, ácido ascórtico y

15 nicotinamida, fármacos antigota tales como alopurinol, colquicina y probenecida, fármacos antienfermedad de Parkinson tales como levodopa y selegrina, sedantes e hipnóticos tales como amobarbital, bromuralil urea, midazolam e hidrato de cloral, antineoplásicos tales como fluorouracilo, carmofur, clorhidrato de acralvidina, ciclofosfamida y tiodepa, fármacos

20 antialergia tales como pseudoefedrina y terfenadina, descongestionantes tales como fenilpropanolamina y efedorina, fármacos para la diabetes mellitus tales como acetoexamida, insulina, tolbutamida, desmopresina y glipizida, diuréticos tales como hidroclorotiazida, politiazida y triamtereno,

broncodilatadores tales como aminofilina, fumarato de formoterol y teofilina, antitusivos tales como fosfato de codeína, noscapina, fosfato de dimorfan y dextrometorfan, antiarrítmicos tales como nitrato de quinidina, digitoxina, clorhidrato de propafenona y procainamida, anestésicos tópicos tales como

5 aminobenzoato de etilo, lidocaína y clorhidrato de dibucaína, anticonvulsivos tales como fenitoína, etosuximida y primidona, glucocorticoides sintéticos tales como hidrocortisona, prednisolona, triamcinolona y betametasona, antiulcerantes tales como famotidina, clorhidrato de ranitidina, cimetidina, sucralfato, sulpirida, teprenona, plaunotol, ácido 5-aminosalicílico,

10 sulfasalazina, omeprazol y lansoprazol, fármacos para el sistema nervioso central tales como indeloxazina, idebenona, clorhidrato de tiaprida, bifemelan hidrocida y homopantotenato de calcio, antihiperlipoproteinémicos tales como pravastatina sódica, simvastatina, lovastatina y atorvastatina, antibióticos tales como clorhidrato de ampicilina, ftalilsulfacetamida, cefotetano y josamicina,

15 agentes terapéuticos BPH tales como clorhidrato de tamsulosina, mesilato de doxazosina y clorhidrato de terazosina, fármacos que afectan la motilidad uterina tales como branylcast, zafylcast, albuterol, ambroxol, budesonida y reproterol, mejoradores de la circulación periférica de derivados de prostaglandina I tales como beraprost sódico, anticoagulantes, hipotensores,

20 agentes para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, agentes utilizados para tratar las varias complicaciones de la diabetes, agentes terapéuticos para la úlcera péptica, agentes terapéuticos para las úlceras cutáneas, agentes utilizados para tratar la hiperlipemia, tocolíticos, etc. El agente terapéutico

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

En algunas modalidades, el agente terapéutico en el material de
5 núcleo incluye estrógenos conjugados. "Estrógenos conjugados" (CE), como se utiliza en la presente, incluye tanto estrógenos conjugados naturales como sintéticos, tales como los compuestos descritos en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 23), así como otros estrógenos así considerados por aquellos con experiencia en la técnica. Además, "estrógenos conjugados", se
10 refiere a ésteres de tales compuestos, tales como los ésteres de sulfato, sales de tales compuestos, tales como sales de sodio, y ésteres de las sales de tales compuestos, tales como las sales de sodio de un éster de sulfato, así como otros derivados conocidos en la técnica. Algunos ejemplos específicos incluyen: 17-alfa y beta-dihidroequilina, equilenina, 17-alfa y
15 beta-dihidroequilenina, estrona, 17-beta-estradiol, y sus ésteres de sulfato sódico.

Aunque los CE son típicamente una mezcla de componentes estrogénicos, tales como estrona y equilina, el material de núcleo puede formularse para utilizar tal mezcla, o para incluir sólo componentes
20 estrogénicos seleccionados o individuales. Estos CE pueden ser de origen sintético o natural. Los ejemplos de estrógenos producidos de manera sintética incluyen, *inter alia*, sulfato de estrona sódica, sulfato de equilina sódica, sulfato de 17 α -dihidroequilina sódica, sulfato de 17 β -dihidroequilina

sódica, sulfato de 17α -estradiol sódico, sulfato de 17β -estradiol sódico, sulfato de equilenina sódica, sulfato de 17α -dihidroequilenina sódica, sulfato de 17β -dihidroequilenina sódica, estropipato y etinil estradiol. Las sales de metales alcalinos de 8,9-deshidroestrone y las sales de metales alcalinos del éster de sulfato de 8,9-deshidroestrone, como se describe en la Patente de E.U.A. No. 5,210,081, la cual se incorpora en la presente como referencia, también pueden utilizarse. Los CE naturales se obtienen usualmente de orina de yeguas preñadas y a continuación se procesan y pueden estabilizarse. Los ejemplos de tales procedimientos se exponen en las Patentes de E.U.A. Nos. 2,565,115 y 2,720,483, cada una de las cuales se incorpora en la presente como referencia.

Muchos productos de CE están comercialmente disponibles. Los preferidos entre éstos, son el producto de CE natural conocido como Premarin® (Wyeth, Madison, NJ). Otro producto de CE comercialmente disponible preparado 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 alcanzar un efecto terapéutico específico, y puede variar dependiendo del tratamiento específico indicado, y de los CE específicos incluidos en la tableta. Sin embargo, en general, las dosis de CE incluidas en la tableta pueden variar de aproximadamente 0.1 mg de CE/forma de dosis a aproximadamente 5.0 mg de CE/forma de dosis, con las dosis de aproximadamente 0.3 mg de CE/forma de dosis a aproximadamente 2 mg de CE/forma de dosis que son preferidas.

En algunas modalidades, la dosis de CE es de aproximadamente 0.3 mg de CE/forma de dosis, aproximadamente 0.45 mg de CE/forma de dosis, aproximadamente 0.625 mg de CE/forma de dosis, aproximadamente 0.9 mg de CE/forma de dosis, o aproximadamente 1.25 mg de CE/forma de dosis.

- 5 Visto de manera alterna, basándose en el peso total de la forma de dosis sólida, en una base de peso seco, la cantidad de CE/forma de dosis puede variar de aproximadamente 0.05% en peso a aproximadamente 1.0% en peso, con las cantidades de 0.1% en peso a aproximadamente 0.3% en peso que son preferidas.

- 10 En algunas modalidades, la invención está dirigida a composiciones adecuadas para utilizarse en el revestimiento de un material de núcleo, como se describió anteriormente. Las composiciones incluyen un solvente, de manera preferida agua, y un componente sólido, que puede incluir opcionalmente un agente terapéutico. De manera preferida, la
- 15 composición está en la forma de una suspensión acuosa, obtenida combinando de aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 98% en peso de agua, y de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 70% en peso del componente sólido. En ciertas modalidades, la composición incluye de aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 50% en peso
- 20 de agua y de aproximadamente 50% en peso a aproximadamente 70% en peso del componente sólido. En una modalidad tal, la composición incluye aproximadamente 40% en peso de agua, y aproximadamente 60% del componente sólido.

Las composiciones acuosas de la invención son útiles, *inter alia*, para preparar formas de dosis de la invención. Las formas de dosis pueden incluir un material de núcleo como se describió anteriormente, y una capa en el mismo proporcionada revistiendo el núcleo con una composición acuosa de la invención. Así, en la descripción en la presente, la composición del componente sólido de las composiciones acuosas de la invención refleja la composición del revestimiento de los materiales de núcleo en las formas de dosis de la invención.

El componente sólido contiene, *inter alia*, uno o más azúcares.

10 Como se utiliza en la presente, el término "azúcar" se refiere a cualquier tipo de carbohidrato simple, tal como un mono o disacárido, ya sea obtenido naturalmente, refinado de una fuente natural o producido artificialmente, e incluye, de manera no exclusiva, sacarosa, maltosa, glucosa, fructosa, galactosa, manosa, manitol, lactosa, trehalosa, lactulosa, levulosa, rafinosa, 15 ribosa y xilosa. El término "azúcar," como se utiliza en la presente, también incluye varios "sustitutos de azúcar", conocidos ampliamente por aquellos con experiencia ordinaria en la técnica de la preparación de formas de dosis sólida, tales como alcoholes polihídricos (referidos algunas veces como "alcoholes de azúcar" o sacáridos hidrogenados), por ejemplo, sorbitol, 20 manitol, xilitol y eritritol, y los derivados de azúcar de alcoholes polihídricos, tales como maltitol, lactitol, isomalt y polialditol. En consecuencia, la exposición del término "azúcar" debería interpretarse genéricamente como que incluye tales compuestos específicos, así como otros no expuestos de

manera expresa. En ciertas modalidades, el componente sólido de las composiciones de la invención incluye al menos un azúcar que es un mono o disacárido, por ejemplo, sacarosa, dextrosa, maltosa, glucosa, fructosa, galactosa, manosa, lactosa. En algunas de tales modalidades, el azúcar es

5 sacarosa.

Generalmente, el componente sólido contiene de aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 95% en peso azúcar. En aún otras modalidades, el componente sólido contiene de aproximadamente 70 a aproximadamente 95% en peso azúcar. En aún otras modalidades, el

10 componente sólido contiene de aproximadamente 87 a aproximadamente 94% en peso azúcar. En aún otras modalidades, el componente sólido contiene aproximadamente 91% en peso azúcar.

El componente sólido también contiene un diluyente/aglutinante. Como se utiliza en la presente, el término "diluyente/aglutinante" pretende

15 significar un compuesto que es conocido por funcionar como un diluyente, como un aglutinante, o como tanto un diluyente como un aglutinante en las formulaciones farmacéuticas. Un diluyente/aglutinante preferido es la celulosa microcristalina. Otros diluyentes/aglutinantes adecuados incluyen otros derivados de celulosa, tales como hidroxietilcelulosa (HEC),

20 hidroxietilmetilcelulosa (HEMC), celulosa en polvo, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroximetilpropilcelulosa (HPMC), y otros agentes que son conocidos por funcionar como diluyentes y aglutinantes en formas de dosis farmacéuticas, tales como ácido algínico, óxido de polietileno,

alginato de sodio, maltodextrina, almidón pregelatinizado, zeína, goma de acacia, goma guar, carbómero y almidón. En algunas modalidades, el diluyente/aglutinante puede ser un azúcar, con la condición de que no sea el mismo azúcar empleado como el componente de azúcar de los revestimientos de la invención. Generalmente, el diluyente/aglutinante está presente en el componente sólido en una cantidad de aproximadamente 0.3% en peso a aproximadamente 0.8% en peso. En algunas modalidades, el diluyente/aglutinante está presente en una cantidad de aproximadamente 0.4% en peso a aproximadamente 0.6% en peso. En algunas modalidades preferidas, el diluyente/aglutinante está presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% en peso del componente sólido.

Se apreciará que el diluyente/aglutinante se emplea en los presentes revestimientos en cantidades relativamente pequeñas en comparación con el uso típico de un diluyente en las formulaciones farmacéuticas. Se ha descubierto de acuerdo con la presente invención, que la presencia del diluyente/aglutinante en tales cantidades, en conjunto con las cantidades de agente tensoactivo y aglutinante descritas en la presente, proporcionan beneficios significativos a los revestimientos de la invención en términos de, por ejemplo, apariencia, agrietamiento reducido y características de disolución.

El componente sólido también contiene un agente tensoactivo. El agente tensoactivo puede seleccionarse de aquéllos conocidos por ser útiles en la técnica, incluyendo, por ejemplo, sulfatos de alquilo metálicos tales

como sulfato de laurilo sódico, ésteres de ácido graso de polioxietilen sorbitan, derivados de polioxietileno aceite de ricino, docusato sódico, ésteres de azúcar de ácidos grasos y glicéridos de ácidos grasos, sales alcalinas de ácidos grasos, copolímeros de polietileno-propilenglicol, fosfatidilcolina, 5 ésteres de ácido graso de polietilenglicol, éteres de polioxietilentalquilo, ésteres de ácido graso de sorbitan, ésteres de ácido graso de polietilenglicol, docusato sódico, ésteres de sorbitan y ceras emulsificantes. En algunas modalidades preferidas, el agente tensoactivo incluye o consiste de sulfato de laurilo sódico.

10 Generalmente, el agente tensoactivo está presente en el componente sólido en una cantidad de aproximadamente 0.28% en peso a aproximadamente 0.4% en peso. En algunas modalidades, el agente tensoactivo está presente en una cantidad de aproximadamente 0.28% en peso a aproximadamente 0.32% en peso. En algunas modalidades 15 preferidas, el agente tensoactivo está presente en una cantidad de aproximadamente 0.3% en peso del componente sólido.

El componente sólido puede contener además al menos un aglutinante. El aglutinante puede ser cualquiera de la variedad de agentes que son conocidos por funcionar como aglutinantes en formas de dosis 20 farmacéuticas, con la condición de que el diluyente/aglutinante y el aglutinante no sean los mismos. Los aglutinantes adecuados incluyen gelatina, polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), almidón pregelatinizado, almidón sencillo, hidroxipropilcelulosa (HPC) y

carboximetilcelulosa (CMC). En algunas modalidades preferidas, el aglutinante incluye o consiste de una polivinilpirrolidona, por ejemplo, Povidona K25.

Generalmente, el aglutinante está presente en el componente sólido en una cantidad de aproximadamente 4% en peso a aproximadamente 6% en peso. En algunas modalidades preferidas, el aglutinante está presente en una cantidad de aproximadamente 5% en peso del componente sólido.

El componente sólido de las composiciones también puede contener opcionalmente uno o más plastificantes. Los plastificantes adecuados también son bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica, e incluyen, por ejemplo, propilenglicol, glicerina, trimetilolpropano, polímeros de polietilenglicol (PEG), sebacato de dibutilo, monoglicéridos acetilados, dietilftalato, triacetina, triacetato de glicerilo, citrato de acetiltriétilo y citrato de triétilo. En ciertas modalidades, se utiliza un polímero de PEG. Tales polímeros están comercialmente disponibles por grados de peso o molecular promedio tal como PEG 100 a PEG 4,000. En algunas modalidades preferidas, el plastificante incluye o consiste de PEG 400. Otros plastificantes adecuados incluyen ftalato de dibutilo, citrato de tributilo, ftalato de dimetilo, pirrolidonas, DBS (sebacato de dibutilo), DBP (ftalato de dibutilo), DEP (ftalato de dietilo), DMP (ftalato de dimetilo), PVAP (ftalato de acetato de polivinilo), TEC (citrato de triétilo), TBC (citrato de tributilo), glicerina, monoestearato de glicerina, sorbitol, aceite mineral, trietanolamina, triacetina, ácido esteárico, citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltriétilo y dextrina.

Cuando está presente, el plastificante se emplea generalmente en el componente sólido en una cantidad de hasta aproximadamente 5% en peso. En algunas modalidades, el plastificante está presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% en peso a aproximadamente 1.5% en peso. En algunas modalidades preferidas, el plastificante está presente en una cantidad de aproximadamente 1% en peso del componente sólido.

El componente sólido de las composiciones también puede contener opcionalmente uno o más resbalantes. Los resbalantes adecuados también son bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica, e incluyen, por ejemplo, sílice, fosfato de calcio dibásico, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, silicato de calcio, dióxido de silicio, aerogeles de dióxido de silicio, silicato de calcio y magnesio hidratado (talco), trisilicato de magnesio y silicato de magnesio. En algunas modalidades preferidas, el resbalante incluye o consiste de sílice, por ejemplo, Cab-O-Sil®. Cuando está presente, el resbalante se emplea generalmente en el componente sólido en una cantidad de hasta aproximadamente 3% en peso. En algunas modalidades, el resbalante está presente en una cantidad de hasta aproximadamente 1% en peso. En algunas modalidades preferidas, el resbalante está presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% en peso del componente sólido.

El componente sólido de las composiciones también puede contener opcionalmente uno o más agentes terapéuticos, que pueden ser cualquiera de aquéllos definidos previamente. En un ejemplo no limitante, el

- componente sólido puede incluir uno o más esteroides hormonales, tales como acetato de medroxiprogesterona, levonorgestrel, gestodeno, medrogestona, estradiol, estriol, etinilestradiol, mestranol, estrona, dienestrol, hexestrol, dietilstilbestrol, progesterona, desogestrel, norgestimato,
- 5 hidroxiprogesterona, noretindrona, acetato de noretindona, norgestrel, acetato de megestrol, metiltestosterona, etilestrenol, metandienona, oxandrolona, trimegestona, dionogest, y lo similar. Además, las progesteronas y/o antagonistas de la progesterona selectivos del tejido, que pueden o no tener la funcionalidad esteroideal típica, pueden estar presentes en la composición.
- 10 Estos incluyen, de manera no exclusiva: 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-dien-3,20-diona). Donde se desee, pueden utilizarse esteroides estrogénicos y esteroides progestogénicos en combinación.
- 15 Además de las composiciones de revestimiento descritas previamente, la presente invención también está dirigida a formas de dosis sólida que comprenden un material de núcleo y uno o más revestimientos colocados en el mismo, como cada elemento que se ha descrito hasta aquí. En ciertas modalidades, la forma de dosis es una tableta revestida.
- 20 algunas modalidades, las formas de dosis sólida comprenden de aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 70% en peso del material de núcleo, y de aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 70% en peso del revestimiento, y en todavía otras modalidades adicionales, de

aproximadamente 40% en peso a aproximadamente 60% en peso del material de núcleo y de aproximadamente 40% en peso a aproximadamente 60% en peso del revestimiento. Las formas de dosis sólida también pueden incluir opcionalmente una o más capas adicionales, por ejemplo, un revestimiento de

5 azúcar adicional como se describe en la presente, colocado en la parte superior del revestimiento descrito previamente o entre el núcleo y el revestimiento. La forma de dosis sólida también puede incluir una o más capas de color y/o capas de brillo. En algunas modalidades, la capa de color constituye de aproximadamente 0.5% en peso a aproximadamente 15% en

10 peso de la forma de dosis, y/o una capa de brillo que constituye de aproximadamente 0.01% en peso a aproximadamente 5% en peso de la forma de dosis.

Cualquiera de los agentes terapéuticos mencionados anteriormente puede utilizarse en el núcleo o el revestimiento de azúcar. En

15 algunas modalidades preferidas, la invención proporciona tabletas revestidas que utilizan estrógenos conjugados, tal como la desecación de los estrógenos conjugados con lactosa, en el material de núcleo, y una progestina, por ejemplo, acetato de medroxiprogesterona, en el revestimiento de azúcar. En ciertas modalidades, los estrógenos conjugados están presentes en una

20 cantidad de aproximadamente 0.1 mg de CE/forma de dosis a aproximadamente 5.0 mg de CE/forma de dosis, o de aproximadamente 0.3 mg de CE/forma de dosis a aproximadamente 2 mg de CE/forma de dosis. En algunas modalidades, la dosis de CE es de aproximadamente 0.3 mg de

CE/forma de dosis, aproximadamente 0.45 mg de CE/forma de dosis, aproximadamente 0.625 mg de CE/forma de dosis, aproximadamente 0.9 mg de CE/forma de dosis, aproximadamente 1.25 mg de CE/forma de dosis, o 2.5 mg de CE/forma de dosis. De manera preferida, los CE están presentes en el

5 núcleo de la tableta, que puede revestirse con una composición de revestimiento como se describe en la presente, en una cantidad de aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 75% en peso, basándose en el peso total de la forma de dosis sólida, para producir una tableta revestida. Una capa de color y/o una capa de brillo opcional también pueden

10 aplicarse, como se describió previamente.

Se ha encontrado de acuerdo con la presente invención que el control de la relación de la cantidad de aglutinante, por ejemplo, polivinilpirrolidona, y de diluyente/aglutinante, por ejemplo, celulosa microcristalina, proporciona ventajas significativas en términos de las

15 propiedades de las formas de dosis, incluyendo las características de procesamiento, apariencia y disolución de las mismas. Las ventajas adicionales, incluyendo las mejoras adicionales a las propiedades mencionadas anteriormente, se proporcionan controlando la cantidad del agente tensoactivo empleado en las composiciones de revestimiento. En

20 consecuencia, en algunas modalidades preferidas, la relación del por ciento en peso del aglutinante al por ciento en peso del diluyente/aglutinante en el revestimiento, es de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 12:1; o es de aproximadamente 10:1. En algunas modalidades adicionales, la relación del

por ciento en peso del aglutinante al por ciento en peso del agente tensoactivo en el revestimiento, es de aproximadamente 12:1 a aproximadamente 20:1; o es de aproximadamente 15:1 a aproximadamente 18:1; o es de aproximadamente 16:1 a aproximadamente 17:1. En algunas modalidades adicionales, la relación del por ciento en peso del diluyente/aglutinante al por ciento en peso del agente tensoactivo en el revestimiento, es de aproximadamente 1.2:1 a aproximadamente 2:1; o es de aproximadamente 1.5:1 a aproximadamente 1.8:1. En algunas modalidades adicionales, la relación del por ciento en peso del aglutinante; al por ciento en peso del agente tensoactivo; al por ciento en peso del diluyente/aglutinante en el revestimiento, es de aproximadamente 10:0.6:1.

En algunas modalidades, en el revestimiento de la forma de dosis sólida, como se describió en cualquiera de las modalidades anteriores, o combinaciones de las mismas:

- 15 el azúcar comprende sacarosa;
- el diluyente/aglutinante comprende celulosa microcristalina;
- el agente tensoactivo comprende sulfato de laurilo sódico; y
- el aglutinante comprende una polivinilpirrolidona.

En algunas modalidades, revestimiento de la forma de dosis sólida, como se describió en cualquiera de las modalidades anteriores, o combinaciones de las mismas:

- el azúcar comprende sacarosa;
- el diluyente/aglutinante comprende celulosa microcristalina;

el agente tensoactivo comprende sulfato de laurilo sódico;

el aglutinante comprende una polivinilpirrolidona;

el plastificante, cuando está presente, comprende un polietilenglicol;

5 el resbalante, cuando está presente, comprende sílice; y

el agente terapéutico, cuando está presente, comprende acetato de medroxiprogesterona.

En algunas modalidades, el agente terapéutico de la forma de dosis sólida comprende una progestina. En algunas modalidades, el agente
10 terapéutico de la forma de dosis sólida comprende acetato de medroxiprogesterona.

En algunas modalidades, el plastificante, el resbalante, y el agente terapéutico están presentes cada uno en el revestimiento.

En algunas modalidades, la forma de dosis sólida comprende
15 además una capa de color.

En algunas modalidades, en el componente sólido de la composición acuosa, como se describió en cualquiera de las modalidades anteriores, o combinaciones de las mismas:

el azúcar comprende sacarosa;

20 el diluyente/aglutinante comprende celulosa microcristalina;

el agente tensoactivo comprende sulfato de laurilo sódico; y

el aglutinante comprende una polivinilpirrolidona.

En algunas modalidades, en el componente sólido de la composición acuosa, como se describió en cualquiera de las modalidades anteriores, o combinaciones de las mismas:

- 5 el azúcar comprende sacarosa;
- el diluyente/aglutinante comprende celulosa microcristalina;
- el agente tensoactivo comprende sulfato de laurilo sódico;
- el aglutinante comprende una polivinilpirrolidona;
- el plastificante, cuando está presente, comprende un polietilenglicol;
- 10 el resbalante, cuando está presente, comprende sílice; y
- el agente terapéutico, cuando está presente, comprende acetato de medroxiprogesterona.

En algunas modalidades, el agente terapéutico de la composición acuosa comprende una progestina. En algunas modalidades, el

15 agente terapéutico de la composición acuosa comprende acetato de medroxiprogesterona.

En algunas modalidades, el plastificante, el resbalante y el agente terapéutico están cada uno presentes en el componente sólido.

Una ventaja de la presente invención es que una amplia variedad

20 de núcleos de tabletas preparados de acuerdo con los varios procedimientos conocidos en la técnica, pueden revestirse fácilmente con las composiciones de revestimiento de la presente invención, para proporcionar un núcleo de tableta revestido. Así, en algunas modalidades, la presente invención está

dirigida a procedimientos que incluyen proporcionar un núcleo de tableta y aplicar, por ejemplo, mediante rociado, en el núcleo una composición de revestimiento de azúcar, como se describió previamente.

En ciertas modalidades, la composición de revestimiento de
5 azúcar se coloca directamente en el núcleo de la tableta sin la necesidad de capas de sellado intervinientes, como se utilizan típicamente en los métodos de revestimiento con azúcar tradicionales. Si se desea, sin embargo, una capa de sellado, tal como un barniz de laca y otros agentes conocidos por aquellos en la técnica, puede aplicarse al núcleo de la tableta antes de la
10 aplicación de la composición de revestimiento de azúcar. En algunas modalidades, la composición de revestimiento de azúcar contiene un agente terapéutico, tal como acetato de medroxiprogesterona, como se describió previamente, y se coloca directamente en el núcleo de la tableta sin una capa de azúcar que contenga el agente no terapéutico que se aplique primero, o
15 una capa de sellado interviniente.

Aunque los procedimientos de la presente invención pueden incluir además los pasos de rociar una capa de color y/o una capa de brillo en la capa de azúcar, tales pasos son opcionales, y todos los pasos de revestimiento pueden llevarse a cabo en una sola artesa de revestimiento o de
20 manera secuencial. También, el paso de imprimir un logotipo, marca comercial, palabra, símbolo o lo similar, puede incluirse opcionalmente en los procedimientos de la presente invención. La impresión puede realizarse

mediante cualquiera de los métodos bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica.

Así, el procedimiento de la presente invención puede comprender los pasos de proporcionar núcleos de tabletas, colocar los
5 núcleos de tabletas en una artesa de revestimiento, tal como una artesa de revestimiento perforada utilizada comúnmente en las aplicaciones de revestimiento de azúcar, tales como una artesa perforada con ventilaciones laterales, a continuación, rociar los núcleos de las tabletas con una composición de revestimiento de azúcar como se describe en la presente. En
10 algunas modalidades, el rociado se realiza utilizando disparos progresivos de la composición de revestimiento, hasta que se aplica un peso deseado del revestimiento. Un procedimiento similar puede emplearse para proporcionar cualesquier capas de color o capas de brillo deseadas. Las técnicas de rociado para revestir tabletas son bien conocidas por aquellos con experiencia
15 en la técnica, y se describen, por ejemplo, en Stuart C. Porter, "Coating of Pharmaceutical Dosage Forms", *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª Ed., Cap. 46, Alfonso R. Gennaro, ed., Colegio de Farmacia y Ciencias de Filadelfia, Filadelfia, PA (2000), incorporados en la presente como referencia en su totalidad.

20 La invención también está dirigida a los productos de tales procedimientos, incluyendo, por ejemplo, un núcleo de tableta revestido, o un núcleo revestido tal que tiene una o más capas de color y/o de brillo adicionales, como se describió anteriormente.

Los procedimientos de la presente invención son mucho más simples, menos laboriosos, y se basan menos en la experiencia del operador que las técnicas de revestimiento de azúcar tradicionales conocidas en la técnica anterior. Además, debido a la combinación única de ingredientes utilizados en la composición de revestimiento de azúcar, las tabletas revestidas producidas mediante los procedimientos de la presente invención, son notablemente duras, durables y resistentes al agrietamiento, incluso cuando se utilizan núcleos de tabletas altamente higroscópicos. En algunas modalidades, una pluralidad de núcleos de tabletas revestidos con las composiciones de revestimiento de azúcar de la presente invención, contienen un agrietamiento menor que el 6 por ciento de los núcleos de las tabletas revestidos. En tales modalidades adicionales, el porcentaje de grietas es de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento; y en todavía otras modalidades, menor que el 1 por ciento. Además, el revestimiento proporciona una barrera excelente para evitar la liberación de olores del núcleo de la tableta, y para evitar que los elementos atmosféricos alcancen y degraden los agentes terapéuticos en el núcleo de la tableta. Así, las composiciones y procedimientos de revestimiento descritos en la presente, son particularmente bien adecuados para preparar formas de dosis sólida que utilizan agentes terapéuticos u otros materiales que tengan olores fuertes, tales como compuestos que contienen azufre, en el material de núcleo.

La invención se describirá con mayor detalle por medio de los ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen para propósitos

ilustrativos, y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Aquellos con experiencia en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse, para proporcionar esencialmente los mismos resultados.

5

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Preparación de tabletas revestidas de premarin/MPA (0.45/1.5 mg)

10

Las tabletas revestidas se prepararon revistiendo un material de núcleo de la tableta que contiene estrógenos conjugados (Premarin®; 0.45 mg) con una suspensión de revestimiento acuosa (60% de sólidos; 40% de agua), que contiene acetato de medroxiprogesterona (MPA) para proporcionar 1.5 mg de MPA por tableta revestida, de acuerdo con los procedimientos siguientes. La tableta revestida se revistió a continuación con una suspensión de revestimiento con color para proporcionar una capa de color, y a continuación se revistió además con una suspensión abrillantadora para proporcionar una capa de brillo. Las composiciones de la suspensión de revestimiento; la suspensión de revestimiento con color, y la suspensión abrillantadora se muestran en el Cuadro 1 siguiente:

20

CUADRO 1

Composición de las suspensiones de revestimiento

	Descripción	Cantidad/tableta (mg)	% de sólidos
	Suspensión de revestimiento acuosa		
5	Acetato de medroxiprogesterona, USP Micronizado @ 100% ^a	1.59	1.50
	Sacarosa, NF	96.672	91.2
	Celulosa microcristalina, NF	0.53	0.50
	Sulfato de laurilo sódico, NF	0.318	0.30
	Polietilenglicol 400, NF	1.06	1.0
	Povidona K25, USP	5.3	5.0
	Cab-O-Sil, NF	0.53	0.50
	Agua, USP, Purificada ^b	70.67	--
10	Total	106.0	100
	Suspensión de revestimiento con color		
	Sacarosa, NF	23.4904	94.0
	Dióxido de titanio, USP	0.7692	3.1
	Povidona K25, USP	0.6154	2.4
	Cab-O-Sil, NF	0.1250	0.5
	Agua, USP, Purificada ^b	13.4615	--
	Total	25.0	100
15	Suspensión de revestimiento del brillo		
	Cera de carnauba, NF #120	0.222	100
	Alcoholes minerales, Inodoros ^b	0.469	--
	Total	0.222	100

^a Indica que la potencia del Acetato de medroxiprogesterona, USP Micronizado al 100%, puede variar y la cantidad en la formulación debe ajustarse en consecuencia. Si la cantidad de MPA se ajusta, la cantidad de sacarosa se ajustó en consecuencia. Un exceso del 6% se incluye para compensar la pérdida de la fabricación durante el revestimiento.

^b Eliminada durante el procesamiento

Equipo de revestimiento

Se utilizaron tres diferentes tipos de artesas: artesa Colton de 30.48 centímetros (12"), artesa Compu-Lab de 48.26 centímetros (19") y artesa Compu-Lab de 60.96 centímetros (24"). La velocidad de la artesa se
5 ajustó a 15-20 rpm para la artesa de 30.48 centímetros (12"), 10-12 rpm para la artesa de 48.26 centímetros (19"), 12-20 rpm para la artesa de 60.96 centímetros (24"). La artesa Colton de 30.48 centímetros (12") no contenía ningún deflector, mientras que las artesas de 48.26 centímetros (19") y 60.96 centímetros (24") tenían deflectores, lo que permitió un mezclado eficiente de
10 las tabletas.

En un procedimiento adicional, el procedimiento se escaló en una artesa GCX-1000 (fabricada por Glatt Air Technologies, diámetro interno de 101.6 centímetros (40")), que se utilizó para revestir lotes a escala de producción.

15 Las tabletas rellenas se colorearon a continuación utilizando la suspensión de color que contiene dióxido de titanio, como se mostró anteriormente.

Preparación de la suspensión de revestimiento de MPA

20 La suspensión de revestimiento de MPA se preparó utilizando los siguientes pasos:

1. Se agregó agua purificada a un recipiente enchaquetado dimensionado de manera apropiada. Mientras se mezclaba con un mezclador

de alto esfuerzo cortante, el agua se calentó a $65^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ y se agregó la sacarosa. La mezcla se recalentó a 65°C y se mezcló hasta que la sacarosa se disolvió.

2. La solución se enfrió a $40-45^{\circ}\text{C}$. Utilizando un mezclador de alto esfuerzo cortante, el polietilenglicol, la Povidona K25, la celulosa microcristalina y el Cab-O-Sil se agregaron lentamente al vortex. Los excipientes se mezclaron hasta que la suspensión estuvo terminada. La suspensión se mezcló utilizando un mezclador de alto esfuerzo cortante durante otro minuto, una o más veces conforme fuera necesario, para asegurar el mezclado completo.

3. Mientras se mezclaba con el mezclador de alto esfuerzo cortante, la suspensión anterior se enfrió a $35-39^{\circ}\text{C}$ y el sulfato de laurilo sódico y el MPA se agregaron lentamente. La suspensión se mezcló de manera continua utilizando un mezclador de bajo esfuerzo cortante mientras se mantenía la temperatura del tanque de 35°C a 39°C durante todo el procedimiento de aplicación.

Aplicación de la suspensión de revestimiento de MPA utilizando revestidores Comp-U-Lab o Colton

1. A una artesa de revestimiento de tamaño preseleccionado (se utilizaron artesas de 30.48, 48.26 y 60.96 centímetros (12, 19 y 24 pulgadas)), perforada (artesa sólida en el caso del diseño Colton), se cargó una cantidad apropiada de núcleos de tabletas de Premarin en hidrogel.

2. La temperatura de entrada se ajustó a 40°C y el flujo de aire de entrada a 75 cfm. Las tabletas se precalentaron a aproximadamente 30°C, punto de rocío 11°C y una temperatura de descarga a 35°C. Las condiciones del Colton se ajustaron manualmente.

- 5 3. Con la artesa girando a las rpm preseleccionadas (tamaño de artesa pendiente), se aplicaron disparos progresivos de la suspensión de revestimiento de MPA con una jeringa (y/o un dispositivo de medición) hasta que se alcanzó una ganancia de peso de la tableta promedio de 106 mg. Cada disparo fue seguido por un ciclo de tamboreación intermitente de 180-
10 300 segundos (sin aire a través de la artesa de revestimiento), seguido por una fase de secado de 60-180 segundos.

Preparación de la suspensión de revestimiento con color

1. El agua purificada se agregó a un recipiente
15 enchaquetado dimensionado de manera apropiada. Mientras se mezclaba con un mezclador de alto esfuerzo cortante, el agua se calentó a 65°C ± 5°C y se agregó la sacarosa. La suspensión se recalentó a 65°C y la agitación continuó hasta que toda la sacarosa se disolvió.

2. La povidona y el dióxido de titanio se agregaron, y la
20 suspensión se mezcló utilizando un mezclador de alto esfuerzo cortante para asegurar la suspensión homogénea.

3. Se agregó el Cab-O-Sil, y la suspensión se mezcló utilizando un mezclador de alto esfuerzo cortante para hacer una suspensión homogénea.

4. La suspensión se enfrió a 35-39°C. El mezclado se
5 realizó de manera continua utilizando el mezclador de bajo esfuerzo cortante, mientras se mantiene la temperatura del tanque de 35°C a 39°C durante todo el procedimiento de aplicación.

Aplicación de la suspensión de revestimiento con color

10 1. Una cantidad apropiada de tabletas rellenas con Premarin/MPA se cargó a una artesa de revestimiento perforada de 60.96 centímetros (24") instalada en un revestidor Comp-U-Lab.

2. La temperatura de entrada se ajustó a 40°C y el flujo de
aire de la entrada a 75 cfm. Las tabletas se precalentaron a
15 aproximadamente 30°C, punto de rocío 11°C y una temperatura de descarga a 35°C.

3. Con la artesa girando a aproximadamente 18 rpm, se
aplicaron disparos progresivos de la suspensión de revestimiento con color hasta que se alcanzó una ganancia de peso de la tableta promedio de 25 mg.
20 Cada disparo fue seguido por un ciclo de tamboreación intermitente de 180-300 segundos (sin aire a través de la artesa de revestimiento), seguido por una fase de secado de 60-180 segundos.

Preparación y aplicación del revestimiento abrillantador

1. La suspensión del revestimiento abrillantador se preparó suspendiendo la cera de carnauba, NF, #120 en los alcoholes minerales, inodoros, con agitación vigorosa.

5 2. La suspensión abrillantadora se aplicó a las tabletas rodantes, con el rodamiento que continúa hasta que se obtuvo un brillo satisfactorio.

Estudios de disolución

10 La disolución se determinó en un aparato que tiene 900 mL de sulfato de laurilo sódico (SLS) al 0.54% en agua, equipado con una paleta que gira a 75 rpm. Una muestra filtrada del medio de disolución se tomó a tiempos especificados. La liberación del ingrediente activo se determinó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa.

15

Variación del peso

Se tomaron muestras de aproximadamente 150 tabletas a ganancias de peso predeterminadas durante el procedimiento de llenado. La variación del peso de 1000 tabletas se evaluó utilizando un probador de
20 Análisis con Balanza Automática Mocon (Modern Controls, Inc., Minneapolis, MN).

Integridad y permeabilidad del solvente (agrietamiento) - 000113Prueba de integridad

100 tabletas se dejaron deslizar hacia abajo en un tubo de plexiglás (I.D. de 2.54 centímetros (una pulgada) X 91.44 centímetros (36 pulgadas) a 37 grados $\pm$ 2 grados) hacia un vaso de precipitados de acero inoxidable de 1 L (mantenido al mismo ángulo). Este paso se repitió cuatro veces adicionales. Las mismas tabletas se utilizaron para la prueba de permeabilidad del solvente.

10

Prueba de permeabilidad del solvente

Las 100 tabletas se colocaron en un recipiente adecuado y una cantidad suficiente de solución del tinte (D&C Green #6 disuelto en acetato de etilo), se agregó para cubrir las tabletas. El recipiente se selló a continuación y se dejó reposar durante 18-24 horas. Después del periodo especificado, las tabletas se retiraron de la solución del tinte y se enjuagaron varias veces con acetato de etilo transparente para retirar cualquier tinte en exceso. Las tabletas se dejaron secar a temperatura ambiente (sala). El número de tabletas que muestran grietas se determinó a continuación mediante observación.

Apariencia

La apariencia de 100 tabletas se determinó visualmente o bajo un conjunto de lentes de aumento para observar las anomalías de la superficie.

5

Resultados

Varios experimentos se realizaron para determinar el efecto de variar el nivel de celulosa microcristalina (MCC) en el perfil de disolución del ingrediente activo. El Cuadro 2 muestra la concentración de MCC en el revestimiento de azúcar para cada lote. La cantidad de dióxido de silicio en el revestimiento de azúcar para los lotes 1 a 4 fue de 0%, 0.5%, 0% y 1%, respectivamente. La concentración de Povidona (PVP), polietilenglicol (PEG) y sulfato de laurilo sódico (SLS) en el revestimiento de azúcar para cada lote se mantuvo a 5%, 1% y 0%, respectivamente. La cantidad de sacarosa en el revestimiento de azúcar se ajustó de la cantidad en el Cuadro 1 para mantener el nivel de sólidos deseado.

Como puede observarse en el Cuadro 2, conforme la cantidad de celulosa microcristalina se incrementó de MCC (celulosa microcristalina) al 0.8% a MCC al 5.0%, el perfil de disolución del ingrediente activo disminuyó y se hizo más lento. La cantidad de Povidona se mantuvo constante a 5% en todos estos lotes.

20

CUADRO 2

Influencia de varios niveles de celulosa microcristalina en la disolución
del ingrediente activo en las tabletas

5

10

Tiempo (hora)	Lote			
	1 (MCC al 0.8%)	2 (MCC al 1.2%)	3 (MCC al 3.0%)	4 (MCC al 5.0%)
0	0	0	0	0
0.25	8.99	7.07	3.59	3.1
0.5	22.54	19.64	10.71	10.1
0.75	38.61	51.74	36.37	31.3
1	56.97	69.94	50.81	44.8
Infinito (30 minutos a 200 rpm)	111.81	110.21	99.03	100.7

Una segunda serie de experimentos se realizó para examinar el efecto de variar la concentración de la PVP y la MCC en el agrietamiento y la apariencia de las formulaciones revestidas. Los Cuadros 3 y 4 muestran las concentraciones relativas de PVP y MCC en el revestimiento de azúcar. La cantidad de PEG en el revestimiento de azúcar fue de 0.1% para el Lote 15 y de 1% para los lotes restantes. La cantidad de dióxido de silicio en el revestimiento de azúcar fue de 0% para el Lote 5 y de 0.5% para los lotes restantes. La cantidad de MPA fue de 1.5% para los Lotes 5-9, 0.75% para el Lote 10, 1.1% para los Lotes 11-12, y 1.3% para los Lotes 13-15. No se agregó SLS a ninguno de los lotes. La cantidad de sacarosa se ajustó en consecuencia para mantener el nivel de sólidos deseado.

Como puede observarse en el Cuadro 3, conforma la cantidad de PVP se incrementó de 5% a 7%, todos los lotes proporcionaron resultados de

0% de agrietamiento. El lote que contiene PVP al 5% proporcionó tabletas con una apariencia excelente en comparación con el lote que contiene PVP al 7%, en el cual las tabletas parecieron tener orificios.

5

CUADRO 3

Influencia de varios niveles de povidona en la apariencia y agrietamiento de las tabletas

10

Lote #	5	6	7	8	9	10	11	12	13
% de sólidos	64.80 %	65%	65%	65%	65%	65%	65%	60%	60%
% de povidona	8%	5%	5%	8%	8%	8%	8%	6%	7%
% de MCC	0.8%	3%	7%	6%	6%	6%	6%	4%	3%
Artesa utilizada	30.48 cm (12")	30.48 cm (12")	30.48 cm (12")	30.48 cm (12")	30.48 cm (12")	48.26 cm (19")	48.26 cm (19")	48.26 cm (19")	48.26 cm (19")
% agrietado	10	2	7	1	5	0	0	0	0

15

Como se observa en el Cuadro 4, la proporción de PVP y celulosa microcristalina es significativa para reducir el agrietamiento y obtener las características de liberación apropiadas de la forma de dosis.

CUADRO 4

Influencia de varios niveles de povidona y de celulosa microcristalina en el agrietamiento de las tabletas

5

10

Lote	14 W/Povidona al 5%	15 W/Povidona al 6%	16 W/Povidona al 7%
% de sólidos	60%	60%	60%
% de celulosa microcristalina	2%	1.30%	3.00%
Artesa utilizada	60.96 cm (24")	60.96 cm (24")	48.26 cm (19")
Apariencia de las tabletas	Excelente	Aspera	Orificios
% de agrietamiento	0	0	0

15

Aunque los lotes 8, 10, 11 y 12 proporcionaron bajos resultados de agrietamiento, el alto porcentaje de PVP dio problemas en el procesamiento. Se prefiere la formulación que contiene PVP al 5% (Kollidon K25) y celulosa microcristalina al 0.5%, que proporcionó buenos resultados en términos del agrietamiento, disolución y apariencia.

20

Aunque el lote 14 en el Cuadro 4 proporcionó buenos resultados (excelente apariencia y sin agrietamiento), no correspondió con las características de disolución del producto comercial referido, como se muestra en el Cuadro 5.

CUADRO 5

Influencia de varios niveles de sulfato de laurilo sódico en la disolución
de MPA en el revestimiento de azúcar de las tabletas

5	Tiempo (hora)	14 w/SLS al 0% y MCC al 2%	17 w/SLS al 0.15% y MCC al 1%	18 w/SLS al 0.25% y MCC al 0.5%	19 w/SLS al 0.3% y MCC al 0.5%	Referencia
	0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	0.25	4	7	9	11	15
	0.5	9	12	14	19	21
	0.75	13	15	18	25	27
	1	16	18	22	29	32
	2	26	27	37	40	49
	6	49	47	64	77	67
10	12	83	84	95	94	93

Una serie adicional de experimentos se realizó para examinar el efecto del SLS y la MCC en el revestimiento de azúcar. La concentración de PVP, PEG y de dióxido de silicio en el revestimiento de azúcar para cada lote se mantuvo a 5%, 1% y 0.5%, respectivamente. La concentración de MPA en el revestimiento de azúcar para los Lotes 14, 17, 18 y 19 fue de 1.3%, 1.5%, 1.5% y 1.1%, respectivamente. La cantidad de sacarosa se ajustó con el fin de mantener el nivel de sólidos deseado. Para lograr la apariencia y las características de disolución deseadas, la MCC se disminuyó del 2% en el lote 14 a 0.5% en los lotes 18 y 19, con el fin de incrementar el perfil de disolución. La PVP se mantuvo constante (5%) para los lotes 14, 17, 18 y 19. Para alcanzar además las características de disolución deseadas, el sulfato de laurilo sódico (SLS) se introdujo a la formulación para ayudar en la liberación

del MPA. El incrementar la concentración inicial del sulfato de laurilo sódico de 0.25% en el lote 18 a 0.3% en el lote 19, proporcionó el incremento deseado en la disolución del ingrediente activo. El perfil de disolución se comparó con aquél de un lote comercial (referencia), que contiene acetato de medroxiprogesterona, y se encontró que el lote que contiene SLS al 0.3% proporcionó un resultado satisfactorio.

Una formulación que contiene PVP al 5%, PVP, celulosa microcristalina al 0.5%, polietilenglicol al 1%, Cab-O-Sil al 0.5% y SLS al 0.3% con un contenido de sólidos del 60% se preparó, y proporcionó un perfil de disolución similar al producto comercial. Esta formulación fue estable bajo las condiciones (25°C/60% de RH y 40°C/75% RH) hasta 6 meses.

Escalamiento de la formulación en Glatt GCX-1000

Para evaluar si el escalamiento tendría algún efecto en el producto, la forma de dosis se preparó utilizando un revestidor Glatt GCX-1000 (tamaño de artesa de 101.6 centímetros (40")). El procedimiento fue el mismo que el anterior para artesas más pequeñas, excepto por la aplicación de la suspensión de revestimiento, que se aplicó de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Aplicación de la suspensión de revestimiento de MPA cuando se escala hasta GCX-1000

1. Aproximadamente 166,666 núcleos de tabletas de Premarin® de hidrogel se cargaron a la artesa del revestidor GCX-1000.
- 5 2. La temperatura de entrada se ajustó a 35°C y el flujo de aire de entrada a 250 cfm. Las tabletas se precalentaron a aproximadamente 30°C, punto de rocío 12°C y temperatura de descarga a 30°C.
3. Dos cañones Graco (Graco; Número de parte 948-864), se montaron a una distancia igual en el brazo. Las boquillas hidráulicas
10 (puntas 11001-SS de Spraying Systems) se instalaron en los cañones Graco, y una bomba Graco (bomba de pistón) se conectó a la línea de suministro de la suspensión. La presión de rocío de la suspensión se ajustó a una presión de 5.624-7.030 kgf/cm² (80-100 psi) con el fin de producir un rocío con forma de abanico que cubrió todo el lecho de las tabletas. Con la artesa girando a
15 10 rpm, se rociaron disparos progresivos de la suspensión de revestimiento de MPA hasta que se alcanzó una ganancia de peso de la tableta promedio de 106 mg. Cada disparo fue seguido por un ciclo de tamboreación intermitente de 180-300 segundos (sin aire a través de la artesa de revestimiento), seguido por una fase de secado de 60-180 segundos.
- 20 Dos lotes se prepararon para comparar la reproducibilidad y robustez del procedimiento. En este estudio, la artesa GCX-1000 consistió de 4 deflectores y dos cañones de revestimiento de azúcar equipados con boquillas hidráulicas, descritas con más detalle a continuación. Los perfiles de

disolución y la variación del peso se compararon para determinar la reproducibilidad del procedimiento. La prueba de la disolución se hizo en las tabletas abrillantadas finales. La prueba de la variación del peso se hizo durante el proceso de llenado a ganancias de peso predeterminadas. Se
5 encontró que los lotes proporcionaron resultados en términos de disolución fueron comparables con un producto de referencia.

Para determinar la variación del peso durante el procedimiento de revestimiento, se prepararon tres lotes, y la variación del peso se probó a 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% y 100% de ganancias de
10 peso. Los tres lotes proporcionaron una variación del peso final menor de 3.5%.

Los datos anteriores muestran que el procedimiento es robusto y reproducible.

15 Diseño del deflector/artesa de revestimiento utilizada en los estudios presentes

Aunque cualquier diseño de artesa de revestimiento y de deflector puede utilizarse de acuerdo con la presente invención, las Figuras 1-5 muestran el diseño de la artesa de revestimiento y el deflector utilizado en
20 el Revestidor Comp-U-Lab (Ejemplo 2) y los estudios de escalamiento a GCX-1000 descritos en la presente. Véase también la Solicitud Provisional de E.U.A. No, de Serie 60/864,726, presentada en Noviembre 7, del 2006,

titulada "Procedimiento de revestimiento de azúcar y deflectores para el mismo", que se incorpora en la presente como referencia.

Refiriéndose a la Figura 1, los deflectores (10) se utilizaron en el equipo descrito anteriormente. El deflector (10) comprende un primer lado (20) y un segundo lado (30). El primer lado (20) comprende tres bordes: un borde superior (22), un borde inferior (24), y un borde lateral (26). El borde superior (22) y el borde inferior (24) del primer lado (20) convergen para formar una punta del primer lado (28) distal al borde lateral (26) del primer lado (20). En algunas modalidades, el primer lado (20) es llano o plano y no tiene curvatura.

También refiriéndose a la Figura 1, el segundo lado (30) también comprende tres bordes: un borde superior (32), un borde inferior (34), y un borde lateral (36). El borde superior (32) y el borde inferior (34) del segundo lado (30) convergen para formar una punta del segundo lado (38) distal al borde lateral (36) del segundo lado (30). En algunas modalidades, el segundo lado (30) está curvado de una manera convexa desde el borde lateral (36) a la punta del segundo lado (38).

Todavía refiriéndose a la Figura 1, el primer lado (20) y el segundo lado (30) están unidos a cada uno de los bordes superiores (22) y (32) respectivos, formando así una sola unidad de deflector (10), con la punta del primer lado (28) que converge con la punta del segundo lado (38). En algunas modalidades, la unión de los lados (20) y (30) puede lograrse por uno o varios sujetadores (no mostrados), utilizados comúnmente en la técnica.

Por ejemplo, los sujetadores pueden ser sujetadores mecánicos tales como pernos, tornillos, bisagras, remaches y lo similar. Además, los sujetadores pueden incluir agentes químicos tales como pegamentos, epoxis y lo similar. De manera alterna, la junta formada por el primer y segundo lados (20) y (30) puede ser sin uniones. Así, en algunas modalidades, el primer y segundo lados (20) y (30) pueden fabricarse como una sola unidad integral.

Refiriéndose a la Figura 2, la unión del primer y segundo lados (20) y (30) crea un ángulo interno (40) no menor que aproximadamente 45°, no menor que aproximadamente 50°, no menor que aproximadamente 55°, no menor que aproximadamente 60°, no menor que aproximadamente 65°, no menor que aproximadamente 70°, no menor que aproximadamente 75°, no menor que aproximadamente 80°, o no menor que aproximadamente 85°. El ángulo interno (40) formado por el primer y segundo lados (20) y (30), también es no mayor que aproximadamente 120°, no mayor que aproximadamente 115°, no mayor que aproximadamente 110°, no mayor que aproximadamente 105°, no mayor que aproximadamente 100°, o no mayor que aproximadamente 95°. En algunas modalidades, el ángulo interno es aproximadamente 90°. En este contexto, el término "aproximadamente", significa $\pm 1^\circ$. Refiriéndose a la Figura 1, en algunas modalidades, la longitud del deflector de la punta del primer lado (28) y/o la punta del segundo lado (38) a lo largo de los bordes superiores (22) y/o (32), es de al menos aproximadamente 15.24 centímetros (6 pulgadas), al menos aproximadamente 20.32 centímetros (8 pulgadas), al menos

aproximadamente 25.4 centímetros (10 pulgadas), al menos
aproximadamente 30.48 centímetros (12 pulgadas), al menos
aproximadamente 35.56 centímetros (14 pulgadas), al menos
aproximadamente 15.24 centímetros (16 pulgadas), al menos
5 aproximadamente 45.72 centímetros (18 pulgadas), al menos
aproximadamente 50.8 centímetros (20 pulgadas), al menos
aproximadamente 60.96 centímetros (24 pulgadas), o más largo. En algunas
modalidades, la longitud del deflector de la punta del primer lado (28) y/o la
punta del segundo lado (38) a lo largo de los bordes superiores (22) y/o (32),
10 se selecciona de manera que el hueco entre la convergencia de la punta del
primer lado (28) y la punta del segundo lado (38) y el extremo de la superficie
cilíndrica (52) es como se describe a continuación.

También refiriéndose a la Figura 2, la altura del deflector (10)
varía de aproximadamente 2.54 centímetros (1 pulgada) a aproximadamente
15 20.32 centímetros (8 pulgadas), o de aproximadamente 12.7 centímetros (5
pulgadas) a aproximadamente 20.32 centímetros (8 pulgadas), o de
aproximadamente 17.78 centímetros (7 pulgadas) a aproximadamente 20.32
centímetros (8 pulgadas), o de aproximadamente 5.08 centímetros (2
pulgadas) a aproximadamente 10.16 centímetros (4 pulgadas). Como se
20 utiliza en la presente, la altura del deflector es la distancia entre la intersección
del borde lateral (26) y el borde lateral (36), y un punto en la superficie. Como
se utiliza en la presente, un punto en la superficie se refiere a un punto en la
superficie que está a mitad de camino entre el punto en el cual el borde lateral

(26) se intersecta con la superficie y el punto en el cual el borde lateral (36) se intersecta con la superficie, cuando el deflector se coloca en la superficie (por ejemplo, véase la Figura 4). Refiriéndose a la Figura 3, en algunas modalidades, la altura del deflector (10) es de aproximadamente 7.62 centímetros (3 pulgadas). En algunas modalidades, la altura del deflector (10) es de aproximadamente 16.51 centímetros (6.5 pulgadas). Además, el deflector (10) comprende una longitud que es no menor que aproximadamente 1.5875 milímetros (1/16 de pulgada), no menor que aproximadamente 12.7 milímetros (1/2 pulgada), o no menor que aproximadamente 2.54 centímetros (1 pulgada) y no mayor que aproximadamente 10.16 centímetros (4 pulgadas), no mayor que aproximadamente 7.62 centímetros (3 pulgadas), o no mayor que aproximadamente 5.08 centímetros (2 pulgadas) más corta que el ancho de la superficie cilíndrica (52) de la artesa de revestimiento (50), dejando así un hueco entre la única punta del deflector (10) y el borde de la superficie cilíndrica (52) de la artesa de revestimiento (50). En este contexto, el término "aproximadamente" significa ± 6.35 milímetros (1/4 de pulgada).

Los lados (20) y (30) del deflector (10) pueden estar perforados o no perforados, y pueden hacerse de cualquier material adecuado para revestir formulaciones farmacéuticas, incluyendo, de manera no exclusiva, metales tales como acero inoxidable, plástico, fibra de vidrio, Teflon™, y lo similar. En algunas modalidades, las superficies de los lados (20) y (30) son lisas.

En algunas modalidades, la invención proporciona una artesa de revestimiento (50). Refiriéndose a la Figura 3, la artesa de revestimiento (50) comprende una superficie cilíndrica (52) para recibir una formulación farmacéutica, una pared externa (54) en contacto con un extremo de la superficie cilíndrica (52), una pared interna (56) en contacto con el otro extremo de la superficie cilíndrica (52), y al menos un deflector (10) como se describió anteriormente. Refiriéndose a la Figura 4, los bordes laterales (26) y (36) de los lados (20) y (30) del deflector (10), entran en contacto con la pared interna (56) o la pared externa (54) de la artesa de revestimiento (50). Los bordes inferiores (24) y (34) de los lados (20) y (30) que forman el deflector (10), entran en contacto con la superficie cilíndrica (52) de la artesa de revestimiento (50). La artesa de revestimiento (50) puede comprender al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco o al menos seis deflectores (10). Los deflectores (10) pueden sujetarse a la artesa de revestimiento (50) mediante cualquier medio conocido por la persona con experiencia, incluyendo, por ejemplo, aquellos medios descritos anteriormente.

En algunas modalidades, la punta de al menos un deflector (10) formada por la convergencia de la punta del primer lado (28) y la punta del segundo lado (38), no se extiende todo el ancho de la superficie cilíndrica (52). Refiriéndose a la Figura 4, esto deja un hueco entre la convergencia de la punta del primer lado (28) y la punta del segundo lado (38) y el extremo de la superficie cilíndrica (52). En algunas modalidades, la punta de todos los

deflectores (10) formada por la convergencia de la punta del primer lado (28) y la punta del segundo lado (38), no se extiende todo el ancho de la superficie cilíndrica (52).

En algunas modalidades, el hueco entre la convergencia de la punta del primer lado (28) y la punta del segundo lado (38) y el extremo de la superficie cilíndrica (52), es una distancia que es de aproximadamente 2% a aproximadamente 50% de la longitud del deflector desde la punta del primer lado (28) y/o la punta del segundo lado (38) a lo largo de los bordes superiores (22) y/o (32) o de aproximadamente 2% a aproximadamente 30% de tal longitud; o de aproximadamente 2% a aproximadamente 20% de tal longitud; o de aproximadamente 2% a aproximadamente 15% de tal longitud; o de aproximadamente 10% a aproximadamente 15% de tal longitud, o de aproximadamente 12% a aproximadamente 13% de tal longitud, o de aproximadamente 2% a aproximadamente 10% de tal longitud. En algunas modalidades, el hueco es de aproximadamente 12.5% de tal longitud.

Cuando dos o más deflectores (10) están presentes dentro de una artesa de revestimiento (50), en algunas modalidades, al menos dos de los deflectores (10) están orientados en la dirección opuesta. Refiriéndose a la Figura 3, los dos deflectores (10) están orientados de manera que los bordes laterales (26) y (36) de un deflector (10) están en contacto con la pared interna (56) de la artesa de revestimiento (50), mientras que los bordes laterales (26) y (36) del otro deflector (10) están en contacto con la pared

externa (54) de la artesa de revestimiento (50). Esta orientación también se describe en las Figuras 4 y 5.

En algunas modalidades, como se describe en la Figura 4, el lado plano (20) del deflector (10) está alineado perpendicularmente con la superficie cilíndrica (52) de la artesa de revestimiento (50). En otras modalidades, el lado plano (20) del deflector (10) puede alinearse a cualquier ángulo deseado con la superficie cilíndrica (52) de la artesa de revestimiento (50).

En algunas modalidades, la invención proporciona un aparato de revestimiento (no mostrado), que comprende una artesa de revestimiento (50) descrita anteriormente. Los aparatos de revestimiento son bien conocidos para las personas con experiencia, y están comercialmente disponibles. Los aparatos de revestimiento adecuados incluyen, de manera no exclusiva, un revestidor Comp-U-Lab de 60.96 centímetros (24") (Thomas Engineering, Inc., Hoffman Estates, IL) y un revestidor GCX-1000.

Los deflectores pueden prepararse mediante métodos estándar para fabricar un deflector. Por ejemplo, una plantilla del deflector (10), tal como una plantilla de cartón, madera o plástico, puede crearse utilizando el contorno de la artesa de revestimiento (50). Un material del deflector, tal como cualquiera de los materiales descritos anteriormente, puede cortarse y formarse de acuerdo con la plantilla. En algunas modalidades, la forma del deflector (10) puede lograrse utilizando un torno. Los deflectores (10) pueden sujetarse mediante cualquier medio a la artesa de revestimiento (50). En

algunas modalidades, los deflectores (10) son atornillados a la artesa de revestimiento (50) a través de orificios en el lecho perforado preexistente.

EJEMPLO 2

5

Composiciones de revestimiento

Revestimiento ejemplar de las formulaciones farmacéuticas utilizando los deflectores descritos en las figuras 1-5

Se utilizaron tabletas de Premarin basadas en hidrogel con forma
10 oval y convexas, con dimensiones de 10.4648 milímetros x 5.715 milímetros x 0.8636 milímetros (0.412 pulgadas x 0.225 pulgadas x 0.034 pulgadas), para los ensayos de revestimiento. Las tabletas contienen 0.375% de estrógenos conjugados, 15% de celulosa microcristalina (Avicel PH 101), 48.51% de monohidrato de lactosa secado por aspersión, 27.5% de HPMC K100M CR y
15 0.25% de estearato de magnesio, y tenían un peso promedio de 120 mg, con una desviación estándar relacionada en el intervalo de 0.5 a 1.4%. La dureza de los núcleos de la tableta varía de 7 a 10 scu.

Varias características de la formulación farmacéutica revestida se observaron y verificaron, incluyendo, por ejemplo, la apariencia física, el
20 porcentaje de revestimientos de azúcar agrietados, variación del peso (a diferentes ganancias de peso), y uniformidad del contenido de MPA de las tabletas resultantes.

CUADRO 6

Composición de la suspensión de revestimiento del relleno

	Descripción	Entrada/Tableta (mg)
	Núcleo de la tableta de Premarin de 0.45 mg	120.0
5	Acetato de medroxiprogesterona, USP, micronizado @100% (A)	1.59
	Sacarosa, NF	96.672
	Celulosa microcristalina, NF	0.53
	Sulfato de laurilo sódico, NF	0.318
	Polietilenglicol 400, NF	1.06
	Povidona K25, USP	5.3
10	Cab-O-Sil, NF	0.53
	Agua, USP, Purificada (B)	70.67

(A) Indica que la potencia del acetato de medroxiprogesterona, USP, micronizado al 100% puede variar, y que la cantidad en la formulación debe ajustarse en consecuencia. Si la cantidad de MPA se ajusta, la cantidad de

15 sacarosa se ajustará de manera correspondiente. Un exceso del 6% se incluyó para compensar la pérdida de la fabricación durante el revestimiento.

(B) Indica que se elimina durante el procesamiento.

CUADRO 7

Composición de la suspensión de revestimiento con color

5

10

Descripción	Entrada/Tableta (mg)
Tableta llena de Premarin/MPA (0.45/1.5 mg)	226
Sacarosa, NF	23.4904
Dióxido de titanio, USP	0.7692
Povidona K25, USP	0.6154
Cab-O-Sil, NF	0.1250
Agua, USP, Purificada (A)	13.4615

(A) Indica eliminada durante el procesamiento.

CUADRO 8

Composición de la suspensión abrillantadora

15

Descripción	Entrada/Tableta (mg)
Tableta coloreada de Premarin/MPA (0.45/1.5 mg)	251
Cera de carnauba, NF, #120	0.222
Alcoholes minerales, inodoros (A)	0.469

20 (A) Indica eliminado durante el procesamiento.

Procedimiento de fabricación

Preparación de las suspensiones del relleno de MPA

Las suspensiones del relleno de MPA se prepararon utilizando los siguientes pasos:

- 5 1) Agregar agua purificada en un recipiente enchaquetado dimensionado de manera apropiada; mientras se mezcla con un mezclador de alto esfuerzo cortante, calentar el agua a $65^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ y agregar la sacarosa; recalentar a 65°C ; mezclar hasta que toda la sacarosa se disuelve.
- 10 2) Enfriar la solución anterior a $40\text{-}45^{\circ}\text{C}$; agregar lentamente al vortex utilizando un mezclador de alto esfuerzo cortante, el polietilenglicol, la Povidona K25, celulosa microcristalina y Cab-O-Sil; mezclar la solución anterior durante otro 1 minuto utilizando un mezclador de alto esfuerzo cortante.
- 15 3) Mientras se mezcla con el mezclador de alto esfuerzo cortante, enfriar la suspensión anterior a $35\text{-}39^{\circ}\text{C}$ y agregar lentamente sulfato de laurilo sódico y MPA.
- 20 4) Mezclar de manera continua utilizando un mezclador de bajo esfuerzo cortante, mientras se mantiene la temperatura del tanque de 35°C a 39°C durante todo el procedimiento de aplicación.

800133

Aplicación de la suspensión de relleno de MPA cuando se utiliza un revestidor Comp-U-Lab

1) En la artesa de revestimiento perforada de 60.96 centímetros (24") con los diferentes deflectores diseñados, cargar
5 aproximadamente 33,333 núcleos de tabletas de Premarin de hidrogel.

2) Ajustar la temperatura de entrada a 40°C y el flujo de aire de la entrada a 75 cfm; precalentar las tabletas a aproximadamente 30°C, punto de rocío 11°C y temperatura de descarga a 35°C.

3) Con la artesa girando a 18 rpm, aplicar disparos
10 progresivos de la suspensión de relleno de MPA con una jeringa, hasta que se alcanza una ganancia del peso de la tableta promedio de 106 mg; cada disparo es seguido por un ciclo de tamboreación intermitente de 180-300 segundos (sin aire a través de la artesa de revestimiento), seguido por una fase de secado de 60-180 segundos.

15

Aplicación de la suspensión de relleno de MPA cuando se escala a GCX-1000

1) En la artesa del revestidor GCX-1000 con los diferentes deflectores diseñados, cargar aproximadamente 166,666 núcleos de tabletas
20 de Premarin de hidrogel.

2) Ajustar la temperatura de entrada a 35°C y el flujo de aire de la entrada a 250 cfm; precalentar las tabletas a aproximadamente 30°C, punto de rocío 12°C y temperatura de descarga a 30°C.

- 3) Montar dos cañones Graco a una distancia igual en el brazo; instalar las boquillas hidráulicas (puntas 11001-SS de Spraying Systems) en los cañones Graco; conectar una bomba Graco (bomba de pistón) a la línea de suministro de la suspensión; ajustar la presión de rocío de la suspensión a una presión de 5.624-7.030 kg/cm² (80-100 psi) con el fin de producir un rocío con forma de abanico que cubre todo el lecho de las tabletas; con la artesa girando a 10 rpm, rociar disparos progresivos de la suspensión de relleno de MPA hasta que se alcanza una ganancia de peso de la tableta promedio de 106 mg; cada disparo es seguido por un ciclo de tamboreación intermitente de 180-300 segundos (sin aire a través de la artesa de revestimiento), seguido por una fase de secado de 60-180 segundos.

Preparación de las suspensiones de color

- 1) Agregar agua purificada a un recipiente enchaquetado dimensionado de manera apropiada; mientras se mezcla con un mezclador de alto esfuerzo cortante, calentar el agua a 65°C ± 5°C y agregar la sacarosa; recalentar a 65°C; continuar agitando hasta que toda la sacarosa se disuelva.
- 2) Agregar la povidona y el dióxido de titanio; mezclar utilizando un mezclador de alto esfuerzo cortante para asegurar una suspensión homogénea.
- 3) Agregar Cab-O-Sil y mezclar utilizando un mezclador de alto esfuerzo cortante para hacer una suspensión homogénea.
- 4) Enfriar la suspensión a 35-39°C.

5) Mezclar de manera continua utilizando un mezclador de bajo esfuerzo cortante, mientras se mantiene la temperatura del tanque de 35°C a 39°C durante todo el procedimiento de aplicación.

5

Aplicación de la suspensión de color

1) En una artesa de revestimiento perforada de 60.96 centímetros (24") instalada en el revestidor Comp-U-Lab con los deflectores diseñados especialmente, cargar aproximadamente 33,333 tabletas rellenas con Premarin/MPA.

10

2) Ajustar la temperatura de entrada a 40°C y el flujo de aire de entrada a 75 cfm; precalentar las tabletas a aproximadamente 30°C, punto de rocío 11°C y temperatura de descarga a 35°C.

15

3) Con la artesa girando a 18 rpm, aplicar disparos progresivos de la suspensión de color hasta que se obtiene una ganancia de peso de la tableta promedio de 25 mg; cada disparo es seguido por un ciclo de tamboreación intermitente de 180-300 segundos (sin aire a través de la artesa de revestimiento), seguido por una fase de secado de 60-180 segundos.

20

Preparación y aplicación del brillo

1) Preparar la suspensión abrillantadora suspendiendo la cera de carnauba, NF, #120 en alcoholes minerales, inodoros, con agitación vigorosa.

2) Aplicar la suspensión abrillantadora a las tabletas rodantes; continuar el rodamiento hasta que se obtiene un brillo satisfactorio.

Evaluación de la apariencia física y porcentaje de agrietamiento

5 de la tableta

La apariencia física de las tabletas se examinó observando la superficie de las tabletas visualmente, o con lentes de aumento, para las anomalías de la superficie durante la corrida del revestimiento. En la mayoría de los casos, el revestimiento de azúcar pretende mejorar la
10 apariencia de las tabletas. La calidad de cualesquier procedimientos de color y abrillatado posteriores es altamente dependiente de la uniformidad del sustrato de la capa de relleno. Así, es importante asegurar que las tabletas llenas no están agrietadas o cascadas.

La apariencia física y el porcentaje de tabletas agrietadas de los
15 lotes fabricados con los diferentes deflectores se evaluó. Los resultados se presentan en el Cuadro 9. Las tabletas revestidas utilizando el revestimiento de la presente invención y el deflector de las Figuras 1 a 5, produjeron tabletas de apariencia elegante y un bajo porcentaje de tabletas agrietadas.

Para los estudios de agrietamiento de la tableta, las tabletas
20 revestidas se dejaron deslizar hacia debajo de un tubo hacia un vaso de precipitados de acero inoxidable. Este procedimiento se repitió cuatro veces. Posteriormente, los revestimientos de azúcar se examinaron para el por ciento de agrietamiento. Los resultados se reportan en el Cuadro 9 siguiente.

CUADRO 9

Apariencia física, proporción de agrietamiento y variación del peso de las tabletas revestidas a una ganancia del peso objetivo de 106 mg

5

Apariencia física	Proporción de agrietamiento (%)	Variación del peso (%)
Excelente	3	2.26

Esta solicitud reclama el beneficio de la Solicitud Provisional de E.U.A. No, de Serie 60/864,718, presentada en Noviembre 7, del 2006, que se
10 incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

Las descripciones de cada patente, solicitud de patente y publicación, incluyendo libros, citados o descritos en este documento, se incorporan en la presente como referencia en su totalidad. Varias modificaciones de la invención, además de aquéllas descritas en la presente,
15 serán evidentes para aquellos con experiencia en la técnica a partir de la descripción anterior. Tales modificaciones también pretenden caer dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

5 1.- Una forma de dosificación sólida que comprende un material de núcleo y al menos un revestimiento colocado en el mismo, en donde el revestimiento comprende: de aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 95% en peso de al menos un azúcar; de aproximadamente 0.3% en peso a aproximadamente 0.8% en peso de al menos un diluyente/aglutinante; de aproximadamente 0.28% en peso a aproximadamente 0.4% en peso de al menos un agente tensoactivo; de aproximadamente 4% en peso a aproximadamente 6% en peso de al menos un aglutinante; opcionalmente, al menos un plastificante en una cantidad de hasta aproximadamente 5% en peso; opcionalmente, un resbalante, en una cantidad de hasta aproximadamente 3% en peso; y opcionalmente, un agente terapéutico en una cantidad de hasta aproximadamente 10% en peso.

2.- La forma de dosificación sólida de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el diluyente/aglutinante y el aglutinante no son los mismos.

20 3.- La forma de dosificación sólida de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizada además porque el revestimiento comprende: de aproximadamente 70% en peso a aproximadamente 95% en peso de al menos un azúcar.

4.- La forma de dosificación sólida de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada además porque el revestimiento comprende: de aproximadamente 87% en peso a aproximadamente 94% en peso de al menos un azúcar.

5 5.- La forma de dosificación sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada además porque el revestimiento comprende de aproximadamente 0.4% en peso a aproximadamente 0.6% en peso de al menos un diluyente/aglutinante.

10 6.- La forma de dosificación sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada además porque el revestimiento comprende de aproximadamente 0.28% en peso a aproximadamente 0.32% en peso de al menos un agente tensoactivo.

15 7.- La forma de dosificación sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada además porque el revestimiento comprende de aproximadamente 0.5% en peso a aproximadamente 1.5% en peso de al menos un plastificante.

20 8.- La forma de dosificación sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada además porque el revestimiento comprende hasta aproximadamente 1% en peso de un resbalante.

9.- La forma de dosificación sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada además porque el

revestimiento comprende hasta aproximadamente 0.5% en peso de un resbalante.

5 10.- La forma de dosificación sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada además porque en el revestimiento, la relación del por ciento en peso del aglutinante al por ciento en peso del diluyente/aglutinante es de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 12:1.

10 11.- La forma de dosificación sólida de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada además porque en el revestimiento, la relación del por ciento en peso del aglutinante al por ciento en peso del diluyente/aglutinante es aproximadamente 10:1.

15 12.- La forma de dosificación sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada además porque en el revestimiento, la relación del por ciento en peso del aglutinante al por ciento en peso del agente tensoactivo es de aproximadamente 12:1 a aproximadamente 20:1.

20 13.- La forma de dosificación sólida de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada además porque en el revestimiento, la relación del por ciento en peso del aglutinante al por ciento en peso del agente tensoactivo es de aproximadamente 15:1 a aproximadamente 18:1.

14.- La forma de dosificación sólida de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada además porque en el revestimiento, la

relación del por ciento en peso del aglutinante al por ciento en peso del agente tensoactivo es de aproximadamente 16:1 a aproximadamente 17:1.

15.- La forma de dosificación sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizada además porque en el
5 revestimiento, la relación del por ciento en peso del diluyente/aglutinante al por ciento en peso del agente tensoactivo es de aproximadamente 1.2:1 a aproximadamente 2:1.

16.- La forma de dosificación sólida de conformidad con la reivindicación 15, caracterizada además porque en el revestimiento, la
10 relación del por ciento en peso del diluyente/aglutinante al por ciento en peso del agente tensoactivo es de aproximadamente 1.5:1 a aproximadamente 1.8:1.

17.- La forma de dosificación sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizada además porque en el
15 revestimiento, la relación del por ciento en peso del aglutinante; al por ciento en peso del agente tensoactivo; al por ciento en peso del diluyente/aglutinante; es aproximadamente 10:0.6:1.

18.- La forma de dosificación sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizada además porque el
20 plastificante, el resbalante, y el agente terapéutico están presentes cada uno en el revestimiento.

19.- La forma de dosificación sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizada además porque en el revestimiento, el azúcar comprende sacarosa.

5 20.- La forma de dosificación sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizada además porque en el revestimiento, el diluyente/aglutinante comprende celulosa microcristalina.

21.- La forma de dosificación sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizada además porque en el revestimiento, el agente tensoactivo comprende sulfato de laurilo sódico.

10 22.- La forma de dosificación sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizada además porque en el revestimiento, el aglutinante comprende una polivinilpirrolidona.

15 23.- La forma de dosificación sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, caracterizada además porque en el revestimiento, el plastificante, cuando está presente, comprende un polietilenglicol.

24.- La forma de dosificación sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, caracterizada además porque en el revestimiento, el resbalante, cuando está presente, comprende sílice.

20 25.- La forma de dosificación sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, caracterizada además porque en el revestimiento, el agente terapéutico, cuando está presente, comprende una progestina.

26.- La forma de dosificación sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, caracterizada además porque en el revestimiento, el agente terapéutico, cuando está presente, comprende acetato de medroxiprogesterona.

5 27.- La forma de dosificación sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, caracterizada además porque el material de núcleo comprende estrógenos conjugados.

10 28.- La forma de dosificación sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, caracterizada además porque comprende una capa de color.

15 29.- Una composición acuosa que comprende agua y un componente sólido, en donde: el componente sólido comprende: al menos un azúcar, en una cantidad de aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 95% en peso del componente sólido; al menos un diluyente/aglutinante, en una cantidad de aproximadamente 0.3% en peso a aproximadamente 0.8% en peso del componente sólido; al menos un agente tensoactivo, en una cantidad de aproximadamente 0.28% en peso a aproximadamente 0.4% en peso del componente sólido; al menos un aglutinante, en una cantidad de aproximadamente 4% en peso a 20 aproximadamente 6% en peso del componente sólido; opcionalmente, al menos un plastificante, en una cantidad de hasta aproximadamente 5% en peso del componente sólido; opcionalmente, al menos un resbalante, en una cantidad de hasta aproximadamente 3% en peso del componente sólido; y

opcionalmente, un agente terapéutico, en una cantidad de hasta aproximadamente 10% en peso del componente sólido; en donde el agua comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 50% en peso de la composición acuosa.

5 30.- La composición acuosa de conformidad con la reivindicación 29, caracterizada además porque el componente sólido comprende de aproximadamente 70% en peso a aproximadamente 95% en peso del azúcar.

 31.- La composición acuosa de conformidad con la reivindicación 29, caracterizada además porque el componente sólido comprende de
10 aproximadamente 87% en peso a aproximadamente 94% en peso del azúcar.

 32.- La composición acuosa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 31, caracterizada además porque el componente sólido comprende de aproximadamente 0.3% en peso a aproximadamente 0.8% en peso del diluyente/aglutinante.

15 33.- La composición acuosa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 31, caracterizada además porque el componente sólido comprende de aproximadamente 0.4% en peso a aproximadamente 0.6% en peso del diluyente/aglutinante.

 34.- La composición acuosa de conformidad con cualquiera de
20 las reivindicaciones 29 a 33, caracterizada además porque el componente sólido comprende de aproximadamente 0.28% en peso a aproximadamente 0.4% en peso del agente tensoactivo.

35.- La composición acuosa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 33, caracterizada además porque el componente sólido comprende de aproximadamente 0.28% en peso a aproximadamente 0.32% en peso del agente tensoactivo.

5 36.- La composición acuosa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 35, caracterizada además porque el componente sólido comprende de aproximadamente 4% en peso a aproximadamente 6% en peso del aglutinante.

10 37.- La composición acuosa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 36, caracterizada además porque el componente sólido comprende, opcionalmente, de aproximadamente 0.5% en peso a aproximadamente 1.5% en peso del plastificante.

15 38.- La composición acuosa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 37, caracterizada además porque el componente sólido comprende, opcionalmente, hasta aproximadamente 1% en peso del resbalante.

20 39.- La composición acuosa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 38, caracterizada además porque el componente sólido comprende, opcionalmente, hasta aproximadamente 5% en peso del agente terapéutico.

40.- La composición acuosa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 39, caracterizada además porque el componente sólido comprende un azúcar que comprende sacarosa.

41.- La composición acuosa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 40, caracterizada además porque el componente sólido comprende un diluyente/aglutinante que comprende celulosa microcristalina.

5 42.- La composición acuosa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 41, caracterizada además porque el componente sólido comprende un agente tensoactivo que comprende sulfato de laurilo sódico.

10 43.- La composición acuosa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 42, caracterizada además porque el componente sólido comprende un aglutinante que comprende una polivinilpirrolidona.

44.- La composición acuosa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 43, caracterizada además porque el componente sólido comprende un agente terapéutico que comprende una progestina.

15 45.- La composición acuosa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 44, caracterizada además porque el componente sólido comprende un agente terapéutico, cuando está presente, que comprende acetato de medroxiprogesterona.

20 46.- La composición acuosa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 45, caracterizada además porque el componente sólido comprende el plastificante, el resbalante, y el agente terapéutico, que están presentes cada uno en el componente sólido.

47.- Un método para preparar una forma de dosificación sólida, que comprende un recubrir un material de núcleo con una composición acuosa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 46.

48.- El método de conformidad con la reivindicación 47, 5 caracterizado además porque comprende el paso de aplicar una capa de color, una capa de brillo, o tanto una capa de color como una capa de brillo al material de núcleo recubierto.

49.- Un producto del método de la reivindicación 47 ó 48.

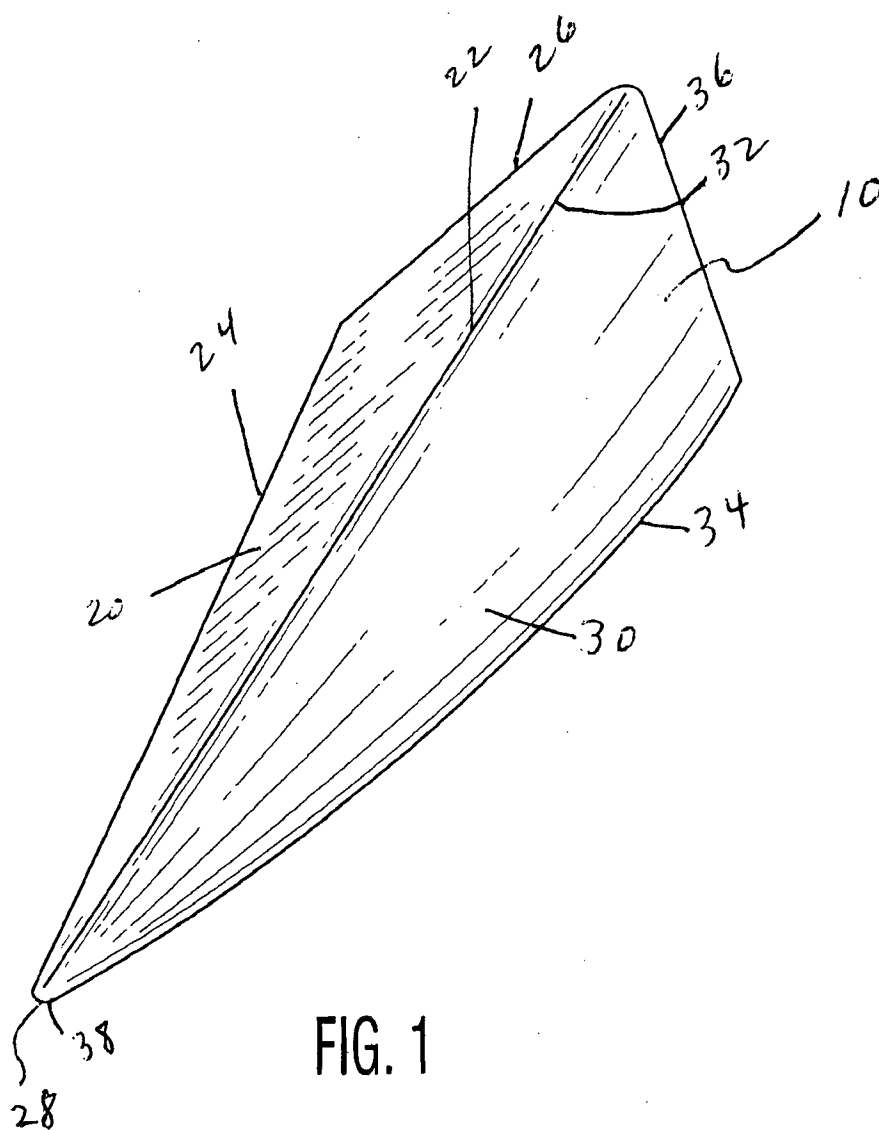
RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona composiciones que contienen azúcar adecuadas para utilizarse en preparaciones sólidas de revestimiento, tales como tabletas, píldoras, gránulos y granos; se proporcionan métodos para utilizar tales revestimientos, como formas de dosis sólida revestidas con las composiciones, en algunas modalidades, los métodos proporcionan tabletas revestidas con azúcar que comprenden estrógenos conjugados y una progestina, por ejemplo, acetato de medroxiprogesterona.

10

28B

P09-587F



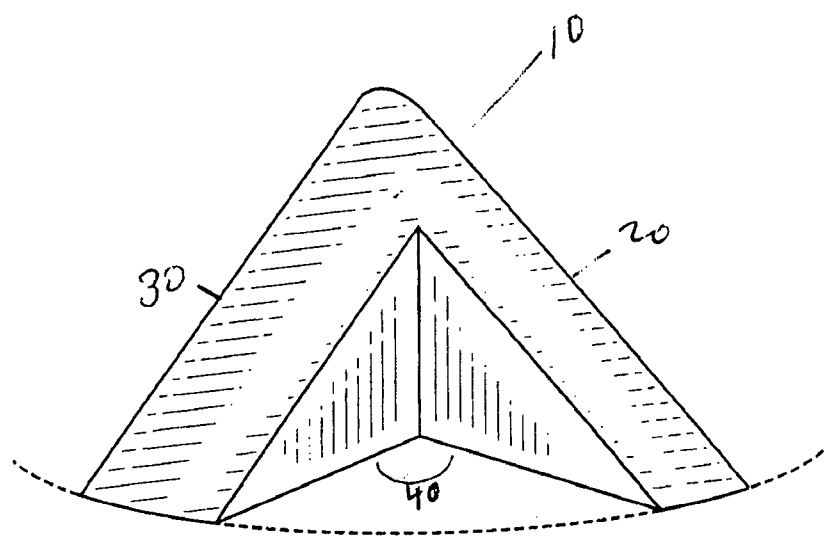


FIG. 2

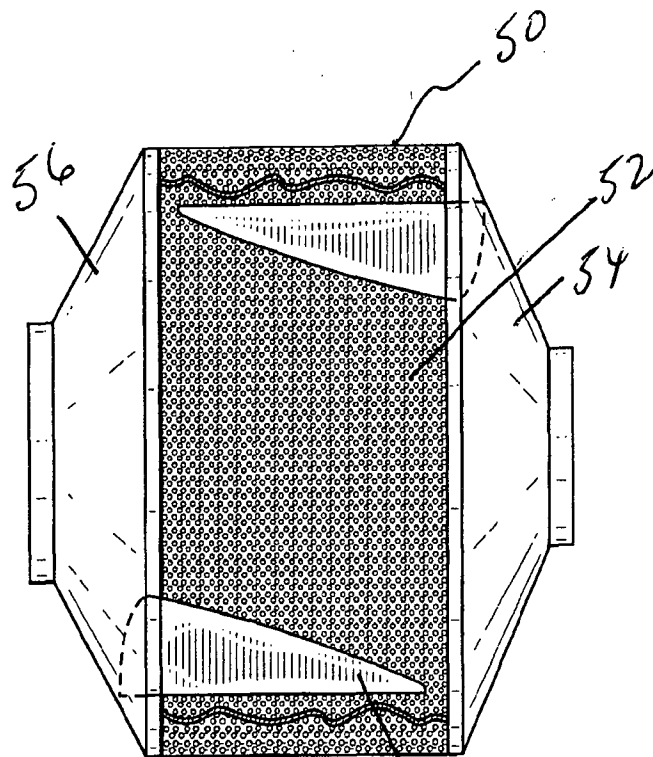


Fig. 3 10

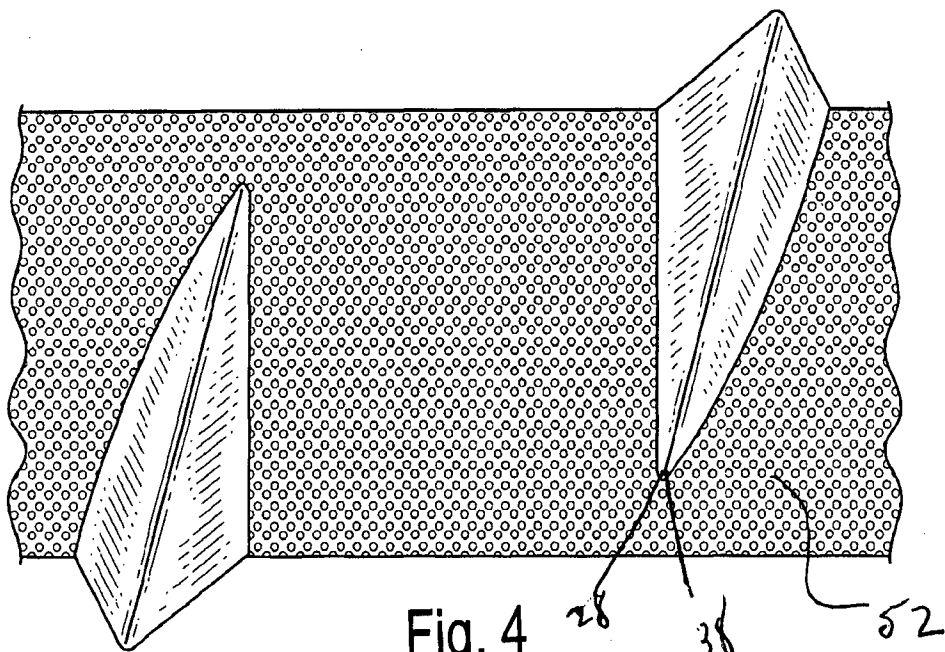
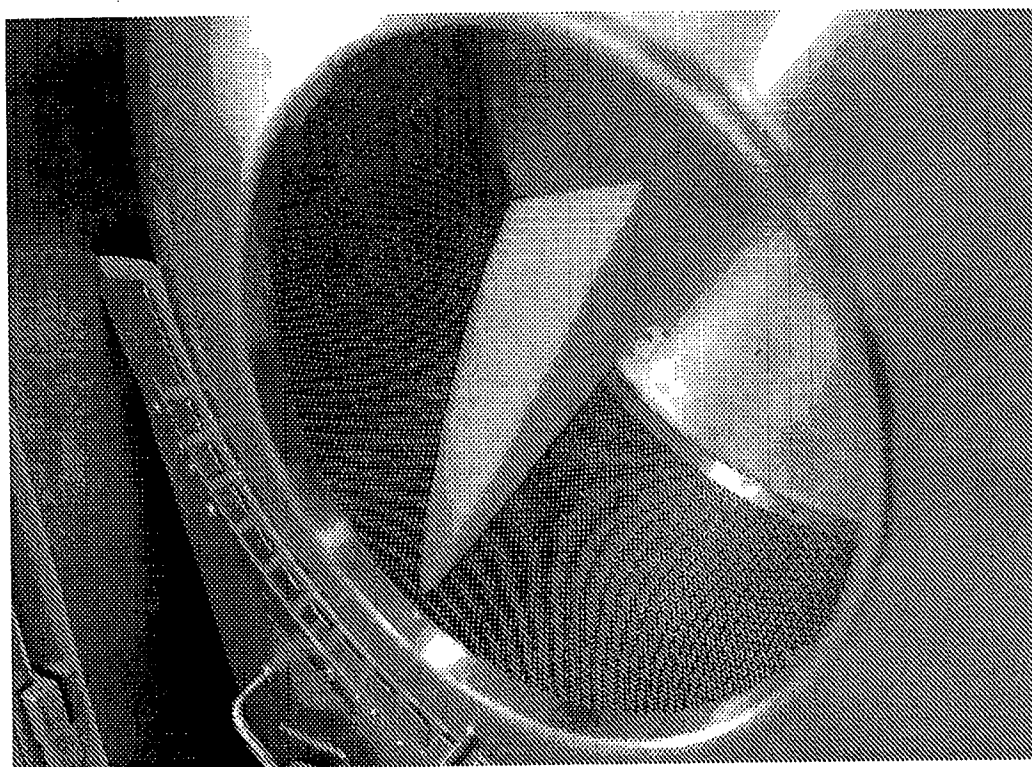


Fig. 4 28 38 52

Fig. 5



DEFLECTOR INSTALADO EN UNA ARTEZA

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:
22) Fecha de solicitud:	(71) Solicitante(s) WYETH
(30) Prioridad (31) No. 32) Fecha (33) País	(72) Inventor(es) KRESEVIC, John; KULKARNI, Sheetal Y OTROS
60/864,718 07.11.2006 US	(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 07-05-2009	(87) Publicación internacional
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 15.05.2008
Fecha de presentación de la solicitud: 05.11.2007	N° publicación: WO/2008/058074
No. de solicitud PCT/US2007/083632	
(54) Título: REVESTIMIENTOS DE AZUCAR Y METODOS PARA LOS MISMOS	

Reivindicación(es):

- 1.- Una forma de dosificación sólida que comprende un material de núcleo y al menos un revestimiento colocado en el mismo, en donde el revestimiento comprende: de aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 95% en peso de al menos un azúcar; de aproximadamente 0.3% en peso a aproximadamente 0.8% en peso de al menos un diluyente/aglutinante; de aproximadamente 0.28% en peso a aproximadamente 0.4% en peso de al menos un agente tensoactivo; de aproximadamente 4% en peso a aproximadamente 6% en peso de al menos un aglutinante; opcionalmente, al menos un plastificante en una cantidad de hasta aproximadamente 5% en peso; opcionalmente, un resbalante, en una cantidad de hasta aproximadamente 3% en peso; y opcionalmente, un agente terapéutico en una cantidad de hasta aproximadamente 10% en peso.

15A



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante(s) WYETH

(72) Inventor(es). KRESEVIC, John; KULKARNI, Sheetal; BAKSH, Nizamuddin; ENEVER, Robin

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad

32)

Fecha

(33) País

60/864,718

07.11.2006

US

(6) Fecha inicio fase nacional: 07-05-2009

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 15.05.2008

Fecha de presentación de la solicitud: 05.11.2007

N° publicación: WO/2008/058074

No. de solicitud PCT/US2007/083632

(54) Título: REVESTIMIENTOS DE AZUCAR Y METODOS PARA LOS MISMOS



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional :			
(71) Solicitante(s) WYETH			
(72) Inventor(es) KRESEVIC, John; KULKARNI, Sheetal; BAKSH, Nizamuddin; ENEVER, Robin			
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/864,718	07.11.2006	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 07-05-2009		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 15.05.2008	
Fecha de presentación de la solicitud: 05.11.2007		No. Publicación : WO/2008/058074	
No. de solicitud PCT/US2007/083632			

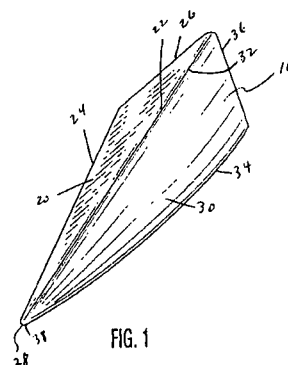


FIG. 1

(54) Título: REVESTIMIENTOS DE AZUCAR Y METODOS PARA LOS MISMOS

(57) Resumen: La invención proporciona composiciones que contienen azúcar adecuadas para utilizarse en preparaciones sólidas de revestimiento, tales como tabletas, píldoras, gránulos y granos; se proporcionan métodos para utilizar tales revestimientos, como formas de dosis sólida revestidas con las composiciones, en algunas modalidades, los métodos proporcionan tabletas revestidas con azúcar que comprenden estrógenos conjugados y una progestina, por ejemplo, acetato de medroxiprogesterona.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 18,513
FECHA : MARZO 6 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-045866- -00000-0000

Fecha: 2009-05-06 17:11:22 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 166

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14472172	06/03/2009	75,329,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

157

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

2009/004

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 18,501
FECHA : MARZO 6 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-045866- -00000-0000

Fecha: 2009-05-06 17:11:22 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 166

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	VALOR PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14472172	06/03/2009	75,329,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	452,000.00
TOTAL :			\$ 452,000.00

SON: CUATROCIENTOS CINCUENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

2009/004

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 18,502
FECHA : MARZO 6 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-045866-00000-0000

Fecha: 2009-05-06 17:11:22 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 166

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Gr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14472172	06/03/2009	75,329,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	452,000.00
TOTAL :			\$ 452,000.00

SON: CUATROCIENTOS CINCUENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

2009/004

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 18,434
FECHA : MARZO 6 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-045866- -00000-0000

Fecha: 2009-05-06 17:11:22 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 166

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14472172	06/03/2009	75,329,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-06	REGISTRO DE CESION, CAMBIO NOM	
		13 NOMBRES Y ENSENAS COMERCIALES, MAR	273,000.00
		TOTAL :	\$ 273,000.00

SON: DOSCIENTOS SETENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

NIT : 800176089-2

6-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 2,296
FECHA : ENERO 13 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-045866- -00000-0000

Fecha: 2009-05-06 17:11:22 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 166

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			2233	09/01/2009	5,904,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA A#0 ANTR
		TOTAL :	\$ 39,000.00

SON: TREINTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

16

0001023

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-045866- -00000-0000

Fecha: 2009-05-06 17:11:22 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 166

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 08 - 100,459
FECHA : DICIEMBRE 26 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	120646805	24/12/2008	46,377,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL :
			\$ 9,000.00

SDN: NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 446/08 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 4 de agosto de 2008 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

=====

Poder otorgado por WYETH para su representación en relación con asuntos de propiedad industrial en Colombia. Certificación notarial suscrita por Michelle L. McGowan, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

EL PODER Y LA CERTIFICACIÓN NOTARIAL NO SE TRADUCEN POR ENCONTRARSE EN INGLÉS Y ESPAÑOL EN EL DOCUMENTO ORIGINAL.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

(Fdo.) Michelle L. McGowan

[Sello] MICHELLE L. MCGOWAN
Notario Público, Estado de Nueva Jersey
No. 2108903
Habilitada en el Condado de Morris
La comisión expira el 9 de febrero de 2011

(Sello notarial
en relieve)

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

AUTENTICACION DE COPIA DE ORIGINAL
CORPO NOTARIO TREINTA Y OCHO DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
CERTIFICO QUE PREVIO EL COTEJO RESPECTIVO LA
PRESENTE COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL TENIDO A LA VISTA
05 MAY 2009
Eduardo Durán Gómez
NOTARIO 33 DE BOGOTA, D.C.

CERTIFICADO

- 5. en Trenton, Nueva Jersey
- 6. el día 28 de julio de 2008
- 7. por R. David Rousseau, TESORERO DE NUEVA JERSEY
- 8. No. A334737
- 9. Sello/Timbre:
- 10. Firma

(Sello del Estado
de Nueva Jersey)

(Fdo.) R. David Rousseau

=====

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

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE OCTUBRE DE 1998

Maria Teresa Lara R.

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

AUTENTICACION DE COPIA DE ORIG. X
COMO NOTARIO TREINTA Y OCHO DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
CERTIFICO QUE PREVIO EL COTEJO RESPECTIVO LA
PRESENTE COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL DEL C.A.L.A. 17.

05 MAY 2009

Eduardo Durán Gómez
NOTARIO 38 DE BOGOTA D.C.

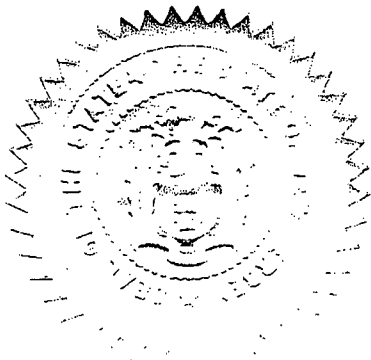
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 28TH DAY OF JULY 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A334737
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



AUTENTICACION DE COPIA DE ORIGINAL
COMO NOTARIO TREINTA Y OCHO DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
CERTIFICO QUE PREVIO EL COTEJO RESPECTIVO LA
PRESENTE COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL TENIDO A LA VISTA

05 MAY 2009

Eduardo Durán Gómez
NOTARIO 38 DE BOGOTA, D.C.

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

WYETH

with offices at

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

declares that it hereby grants to

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

all members of the law firm Baker & McKenzie Colombia S.A., with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6th floor, of Bogotá D. C., Colombia, and for so long as they remain members of the law firm, a full and sufficient Power of Attorney to obtain the protection of my (our) industrial property for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before administrative, and judicial authorities or persons, in all matters concerning the following: a) obtainment of patents, including filing of assignments, change of name or address, and at my (our) specific direction, voluntary cancellation, defending and filing of oppositions, cancellations, annulment and criminal actions, and in general the civil, criminal, and administrative processes relating to those rights.

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

Done and subscribed in

On the 25th day of July, 2008

Gale F. Matthews
Assistant Secretary

Signature of the person issuing the Power

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

WYETH

con oficinas en

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

declara por el presente que otorga a

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

todos miembros de la firma de abogados Baker & McKenzie Colombia S.A., con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, y hasta tanto ellos continúen siendo miembros de la firma, poder amplio y suficiente para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial a, cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante autoridades o personas del orden administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes, incluyendo presentación de traspasos, cambio de nombre o dirección y bajo mi (nuestra) expresa(s) instrucción(es), cancelación voluntaria, defensa y presentación de oposiciones, cancelaciones, nulidades, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos.

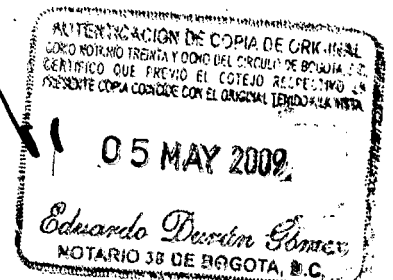
Igualmente, ratifico todo lo actuado en derecho hasta el momento en nombre de esta compañía por cualquiera de los mencionados apoderados en los casos mencionados.

Dado y firmado en

A los 25 días del mes de julio de 2008

Gale F. Matthews
Subsecretario

Firma de la persona que firma el Poder



NOTARIAL CERTIFICATION

On this 25th day of July
2008, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That Gale F. Matthews

set his hand on the foregoing document.

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

3. That the grantor has executed the foregoing document as

Assistant Secretary

of the judicial person WYETH

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

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

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

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

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

Minutes of the Board of Directors Meeting held on May 24, 2008.

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 25 días del mes de julio
de 2008, el suscrito Notario

DA FE

- 1 Que Gale F. Matthews

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

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

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

Subsecretario

de la persona jurídica WYETH

- 4 Que la persona jurídica WYETH
con sede en

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

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

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

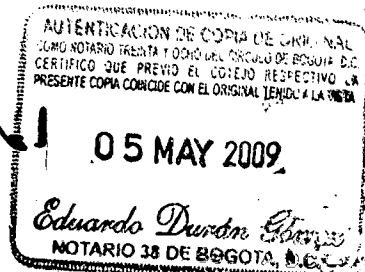
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Actas de la reunión de la Junta Directiva
celebrada el 24 de mayo de 2008.

Michelle L. McGowan
Notary Public

El Notario Público

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





No. 09-045866- -00000-0000

Fecha: 2009-05-06 17:11:22
Tra. 11 PATENTE IYI
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 166



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:

Edgar Nuñez

Fecha:

Mayo / 09