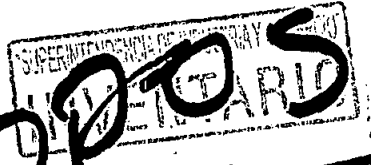




1/3

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



OPPOS

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-53058

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO COMPRESOS BICAPA DE ESTROGENO/SERM Y
ESTROGENO/PROGESTINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE WYETH

DOMICILIO ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO ALVARO CORREA ORDONIZ
C.C. 79.143.366 de Cúcuta

22. BOGOTÁ, D. C.,

608

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-053058--00000-0000

Fecha: 2009-05-22 15:34:41
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION!
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 498

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL SOLICITUD DE :

1

☒

Patente de Invención

☒

Capítulo I.

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE

(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 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.C.

NIT

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: LIU, Xiuying; KRESEVIC, John; BAKSH, Nizamuddin; ENEVER, Robin

Dirección: 209 Harding Road, Glen Rock, New Jersey 07452, Estados Unidos de América; 2613 Liberty Ridge,
New Windsor, New York 12553, 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/US2007/085773

Fecha 28.11.2007

Publicación Internacional No. WO/2008/067387

Fecha 05.06.2008

6 Título (54)

COMPRIMIDOS BICAPA DE ESTRÓGENO/SERM Y ESTRÓGENO/PROGESTINA

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/55; A61K 31/565; A61K 31/57; A61K 9/20

8

Prioridad

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

29.11.2006

(31) Número de Solicitud

60/867,715

SI

X

NO

9

Comprobante de pago No.

09-24259; 09-18437; 09-18438; 09-18415;
08-100273

Fecha

MAR-27/09; MAR 6/09; MAR 6/09; MAR
6/09; DIC 26/08

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 acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso (ver radicado No. 09.047.370 poder general Wyeth)
- ☒ 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 ORDOÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20.281

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

2009/005

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-053058- -00000-0000

Fecha: 2009-05-22 15:34:41 Dep. 2020 NUECREACION!
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 498

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 24,259
FECHA : MARZO 27 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			23790	27/03/2009	69,162,000.00

***** 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. _____

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

2009/004

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 18,437
FECHA : MARZO 6 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-053058- -00000-0000

Fecha: 2009-05-22 15:34:41
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONI
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 498

***** 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

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

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

SUN: DOSCIENTOS SETENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

2009/004

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 18,438
FECHA : MARZO 6 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-053058- -00000-0000

Fecha: 2009-05-22 15:34:41 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 498

***** 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
			TOTAL : \$ 273,000.00

SUN: DOSCIENTOS SETENTA Y TRES 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 - 18,415
FECHA : MARZO 6 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-053058- -00000-0000

Fecha: 2009-05-22 15:34:41 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 498

***** 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	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NO
			TOTAL : \$ 151,000.00

SON: CIENTO CINCUENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

7

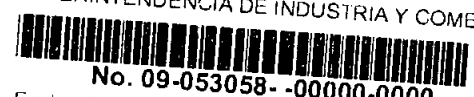
2008/023

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 08 - 100,273
FECHA : DICIEMBRE 26 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-053058- -00000-0000

Fecha: 2009-05-22 15:34:41 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 498

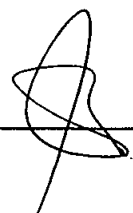
***** CONSIGNACION *****

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

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	3,000.00
		TOTAL :	\$ 3,000.00

SON: TRES 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.

8

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0319/2009 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 18 de mayo de 2009 por la señora Teresa Jiménez de Montes, con cc 41.569.149 de Bogotá, traductora oficial según Resolución N° 220 del 6 de febrero de 1978, expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

=====

AM102531 L1

DECLARACIÓN JURAMENTADA

Yo, Michelle L. McGowan, Asociada de Solicitudes Internacionales, Wyeth, por el presente certifico que he comparado la copia adjunta con la Cesión Original para la Solicitud U.S.S.N 60/867,715 y cualquier equivalente legal de la misma en un país del exterior, relativa a la invención titulada: **TABLETAS DE BI-CAPA DE ESTROGENO/MODULADORES SELECTIVOS DE RECEPTORES DE ESTROGENO (SERM) Y ESTROGENO/PROGESTINA** de fecha 13 de diciembre de 2006, de John Kresevic, Nizamuddin Baksh y Robin Enever; y de fecha diciembre 15 de 2006 de Xiuying Liu a Wyeth y que esa copia es una copia fiel de su original.

Dado hoy 23 de abril de 2009, en Madison, New Jersey, Estados Unidos de América.

Wyeth

Firmado, Michelle L. McGowan
Administradora Internacional Patentes

PARA USO EN COLOMBIA

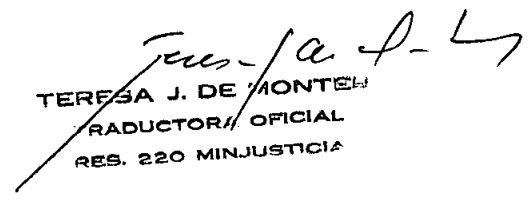
RECONOCIMIENTO

Estado de New Jersey }
Condado de Morris }

Hoy 23 de abril de 2009, ante mi compareció personalmente Michelle L. McGowan, Administradora Internacional de Patentes Wyeth, a quien conozco como la persona descrita y quien firmó el anterior documento, y reconoció ante mí que firmó el mismo.

Firmado, Julianne Decker
Notaria Pública

Sello
JULIANNE DECKER
Notaria Pública Estado de New
Jersey
No. 2306873
Mi comisión vence Octubre 22,
2013


TERESA J. DE MONTES
TRADUCTORA OFICIAL
RES. 220 MINJUSTICIA

Expediente No. WYTH00203-001/AM102531L1
Patente

Cesión de Invención

Por el pago de una contraprestación de valor y suficiente efectuado por el CESIONARIO al CEDENTE, cuyo recibo se acusa por el presente:

EL CEDENTE:

- (1) Nombre completo del inventor: Xiuying LIU
Residencia: 209 Harding Road, Glen Rock, New Jersey 07452
Nacionalidad: Estados Unidos de América
- (2) Nombre completo del inventor: John KRESEVIC
Residencia: 2613 Liberty Ridge, New Windsor, New York 12553 Nacionalidad: Estados Unidos de América
- (3) Nombre completo del inventor: Nizamuddin BAKSH
Residencia: ~~496 Jackson Avenue, Hackensack, New Jersey 07601~~
16 Williams Ave South Hackensack New Jersey, 07606
Nacionalidad: Canadiense
- (4) Nombre completo del inventor: Robin ENEVER
Residencia: 1 Leeland Court, New City, New York 10956
Nacionalidad: Estados Unidos de América

mediante el presente venden, ceden y transfieren al CESIONARIO:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940

y a los sucesores, cesionarios y representantes legales del CESIONARIO todos los derechos, propiedad y participación para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países del exterior, incluyendo todos los derechos de reivindicación de antigüedad, en y con respecto a la invención titulada:

TABLETAS DE BI-CAPA DE ESTROGENO/MODULADORES SELECTIVOS DE RECEPTORES DE ESTROGENO (SERM) Y ESTROGENO/PROGESTINA

e inventados por el CEDENTE y los siguientes inventores adicionales, si hubiere alguno:

el cual se encuentra en la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 60/867,715 presentada el 29 de noviembre de 2006.

[marcar también si se están cediendo solicitud(es) internacionales]
☒ y cualquier equivalente legal de la (s) misma(s)

la fecha de presentación y el número de la solicitud U.S. cuando se conozca para que sea insertada arriba, incluido el derecho a reclamar antigüedad, y todas y cualquiera de las mejoras allí reveladas, y con respecto a todos los Títulos de Privilegio que se obtendrán para dicha invención mediante la solicitud antes mencionada o cualquier presentación posterior, provisional, no provisional, continuación, división, renovación o sustitución de la misma, y con respecto a la re-expedición o re-examinación de cualquier Título de Privilegio relacionado con lo anterior.

Expediente No.WYTH00203-001/AM102531L1
Patente

El CEDENTE por el presente acuerda que ninguna cesión, venta, acuerdo o afectación ha sido o será hecho o celebrado que pudiese entrar en conflicto con esta cesión.

EL CEDENTE autoriza al CESIONARIO para que presente las solicitudes y recibir el registro de patente para la invención mencionada en cualquiera de esos países a su nombre, o a nombre del CESIONARIO, a su elección.

EL CEDENTE acepta y acuerda firmar o suministrar cualquier garantía adicional necesaria sobre la propiedad de dicha invención y cualquier registro de patente que pueda expedirse, en cualquier momento a solicitud y por cuenta del CESIONARIO dar testimonio en cualquier interferencia, litigio o proceso pertinente y a firmar todos los documentos que puedan ser necesarios o deseables para perfeccionar la propiedad de dicho invento o de cualquier Registro de Patentes que pueda ser otorgado al CESIONARIO, sus sucesores, sucesores a título particular u otros representantes legales, y en cualquier momento , a solicitud y por cuenta del CESIONARIO a firmar cualquier continuación, continuación en parte, división, renovación o substitución de la misma, y con respecto al Registro de Patentes y a re-expedir o re-examinar las mismas, o cualquier otra solicitud adicional de Registro de Patentes para dicha invención o cualquier parte de la misma, solicitudes y Registros de Patentes que se ceden en su totalidad al CESIONARIO, y presentará los juramentos o declaraciones y realizará los actos legales que se requieran para obtener los mismos, sin ninguna compensación adicional, sino por cuenta del CESIONARIO, sus sucesores, sucesores a título particular y otros representantes legales.

EL CEDENTE autoriza y solicita al Comisionado de Patentes para que expida los Registros de Patente de los Estados Unidos para el mencionado invento, que surjan de cualquiera de las solicitudes antes mencionadas a su CESIONARIO.

Firma ilegible

15 de diciembre de 2006

Xiuying LIU

Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de New York }

Suscrito y jurado:

Condado de Rockland }

A los 15 días de diciembre de 2006, Xiuying LIU compareció personalmente ante mí, a quien conozco como la persona descrita y quien firmó el documento que antecede y reconoció que firmó el mismo como un acto de su libre voluntad para los efectos indicados.

Firmado : Janice A. White

Notario Público

JANICE A. WHITE
NOTARIA PÚBLICA-ESTADO DE NEW YORK
NO. 01-WH6052604
CERTIFICADA EN EL CONDADO DE ROCKLAND
MI COMISIÓN vence el 12-26-2006

AssignmentNewApp-Provisional.dot-Rev 6/04

Página 2 de 4
Solicitud Provisional

Cesión de invención

TERESA J. DE MONTES
TRADUCTORA OFICIAL
RES. 220 MINJUSTICIA

Firma: Ilegible

13 diciembre 2006

Fecha

John KRESEVIC

RECONOCIMIENTO

Estado de New York }

Suscrito y jurado:

Condado Rockland }

A los 13 días de diciembre de 2006, John KRESEVIC compareció personalmente ante mí, a quien conozco como la persona descrita y quien firmó el documento que antecede y reconoció que firmó el mismo como un acto de su libre voluntad para los efectos indicados.

Janice A. White

Notario Público

JANICE A. WHITE
NOTARIA PÚBLICA-ESTADO DE NEW YORK
NO. 01-WH6052604
CERTIFICADA EN EL CONDADO DE ROCKLAND
MI COMISIÓN vence el 12-26-2006

Firmado:(ilegible)

13 de diciembre de 2006

Fecha

Nizamuddin BAKSH

RECONOCIMIENTO

Estado de New York }

Suscrito y jurado:

Condado Rockland }

A los 13 días del mes de diciembre de 2006, Nizamuddin BAKSH compareció personalmente ante mí, a quien conozco como la persona descrita y quien firmó el documento que antecede y reconoció que firmó el mismo como un acto de su libre voluntad para los efectos indicados.

Rose Ann D. Jastrow

Notario Público

SELLO
ROSEANN D. JASTROW
No. 01JA6085816
CERTIFICADO EN EL CONDADO DE ROCKLAND
MI COMISIÓN VENCE EL 01-06-2007

Expediente No.WYTH00203-001/AM102531L1
Patente

Firmado (ilegible)

12/13/06

Robin ENEVER

Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de New York }

Suscrito y jurado:

Condado Rockland }

A los 13 días de diciembre de 2006, Robin ENEVER compareció personalmente ante mí, a quien conozco como la persona descrita y quien firmó el documento que antecede y reconoció que firmó el mismo como un acto de su libre voluntad para los efectos indicados.

Firmado Janice White

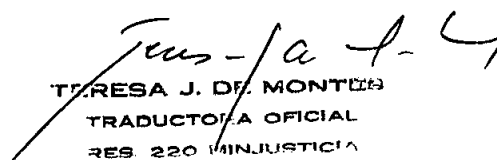
Notario Público

JANICE A. WHITE
NOTARIA PÚBLICA-ESTADO DE NEW YORK
NO. 01-WH6052604
CERTIFICADA EN EL CONDADO DE ROCKLAND
MI COMISIÓN vence el 12-26-2006

AssignmentNewApp-Provisional.dot-Rev 6/04

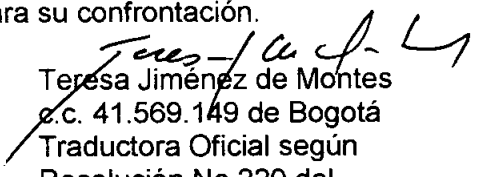
Página 4 de 4
Solicitud Provisional

Cesión de invención


TERESA J. DE MONTEN
TRADUCTORA OFICIAL
RES. 220 MINJUSTICIA

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

TERESA J. DE MONTES
TRADUCTORA OFICIAL
RES. 220 MINJUSTICIA


Teresa Jiménez de Montes
c.c. 41.569.149 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No.220 del
6 de febrero de 1978,
expedida por el Ministerio de Justicia.

7/23/09 14

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 5TH DAY OF MAY 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A362240
9. SEAL/STAMP:

10. SIGNATURE



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'R. David Rousseau', is written over a horizontal line.

Certificate Number: 114310064

Verify this certificate online at

https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

AM102531 L1

AFFIDAVIT

I, Michelle L. McGowan, International Filing Associate, Wyeth, do hereby certify that the attached copy has been compared with the original Assignment (for U.S.S.N.60/867,715, and any legal equivalent thereof in a foreign country, for the invention entitled: "ESTROGEN/SERM AND ESTROGEN PROGESTIN BI-LAYER TABLETS" dated December 13, 2006 from John Kreševic, Nizamuddin Baksh and Robin Enever; and dated December 15, 2006 from Xiuying Liu to Wyeth and that the said copy is a true copy of the original.

Dated this 23rd day of April, 2009, at Madison, New Jersey, United States of America.

1 Wyeth

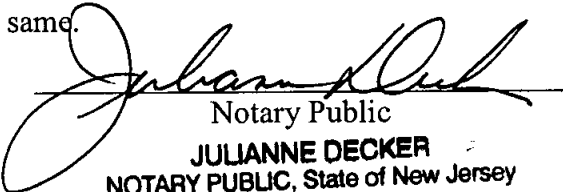

Michelle L. McGowan
International Filing Associate

TO BE USED IN COLOMBIA

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)
)
County of Morris).

On this 23rd day of April, 2009, before me personally appeared Michelle L. McGowan, International Filing Associate of Wyeth, to me known and known to me to be the individual described in and who executed the foregoing instrument, and she acknowledged to me that she executed the same.


Notary Public
JULIANNE DECKER
NOTARY PUBLIC, State of New Jersey
No. 2306873
Commission Expires Oct. 22, 2013

Assignment of Invention

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

(1) Full Name of Inventor: Xiuying LIU ✓
Residence: 209 Harding Road, Glen Rock, New Jersey 07452
Citizenship: United States of America

(2) Full Name of Inventor: John KRESEVIC ✓
Residence: 2613 Liberty Ridge, New Windsor, New York 12553
Citizenship: United States of America

(3) Full Name of Inventor: Nizamuddin BAKSH ✓
Residence: ~~496 Jackson Avenue, Hackensack, New Jersey 07601~~ 16 WILLIAMS AVE
Citizenship: Canada ~~NA~~ SOUTH HACKENSACK
NEW JERSEY 07606

(4) Full Name of Inventor: Robin ENEVER ✓
Residence: 1 Leeland Court, New City, New York 10956
Citizenship: United States of America

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940

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

ESTROGEN/SERM AND ESTROGEN PROGESTIN BI-LAYER TABLETS

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

and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/867,715 filed on: November 29, 2006

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

☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

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

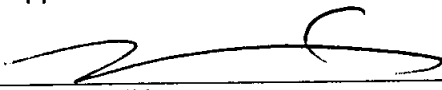
17

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

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

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

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


Xiuying LIU

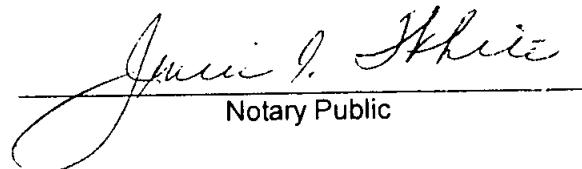
15 Dec 2006
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }
County of Rockland } ss:

On the 15 day of December 2006, Xiuying LIU personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH6052804
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-26-2006


Notary Public



John KRESEVIC

13-DEC-2006

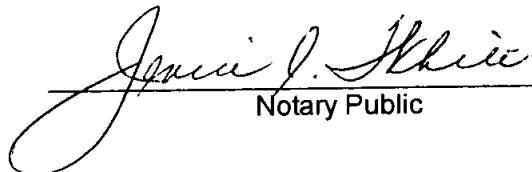
Date

ACKNOWLEDGMENT

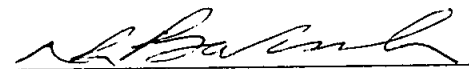
State of New York }
County of Rockland } ss:

On the 13 day of December 2006, John KRESEVIC personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH6052604
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-26-2006



Notary Public



Nizamuddin BAKSH

13 DECEMBER 2006

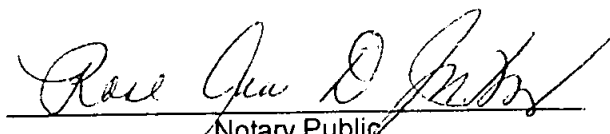
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }
County of Rockland } ss:

On the 13 day of December 2006, Nizamuddin BAKSH personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

ROSEANN D. JASTROW
NO. 01JA6085816
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 01-06-2007



Notary Public

R.P. Enever
Robin ENEVER

12/13/06
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }
County of Rockland } ss:

On the 13 day of December 2006, Robin ENEVER personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH6052604
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-26-2006

Janice A. White
Notary Public

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 June 2008 (05.06.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/067387 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(74) Agents: **SUPERKO**, Colleen et al.; Wilmer Cutler Pickering Hale And Dorr LLP, 60 State Street, Boston, MA 02109 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2007/085773

(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.

(22) International Filing Date:
28 November 2007 (28.11.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/867,715 29 November 2006 (29.11.2006) US

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, 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).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **LIU, Xiuying** [US/US]; 209 Harding Road, Glen Rock, NJ 07452 (US). **KRESEVIC, John** [US/US]; 2613 Liberty Ridge, New Windsor, NY 12553 (US). **BAKSH, Nizamuddin** [CA/US]; 16 Williams Avenue, South Hackensack, NJ 07606 (US). **ENEVER, Robin** [US/US]; 1 Leeland Court, New City, NY 10956 (US).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report



WO 2008/067387 A2

(54) Title: ESTROGEN/ SERM AND ESTROGEN/ PROGESTIN BI-LAYER TABLETS

(57) Abstract: The present invention is directed to bi-layer tablets comprising at least one estrogen in a first layer and a therapeutic agent in a second layer, and processes for their preparation.

ESTROGEN/SERM AND ESTROGEN/PROGESTIN BI-LAYER TABLETS

FIELD OF THE INVENTION

The invention is directed generally to the field of pharmaceutical formulations. More specifically, the invention relates to bi-layer compositions and methods of preparing such compositions. In some embodiments, the compositions comprises at least one estrogen in a first layer and at least one therapeutic agent in a second layer.

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

This application claims priority to provisional U.S. Application Serial No. 60/867,715, filed on November 29, 2006, which is herein incorporated by reference in its entirety.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Menopause is generally defined as the last natural menstrual period and is characterized by the cessation of ovarian function, leading to the substantial diminution of circulating estrogen in the bloodstream. Menopause is usually identified, in retrospect, after 12 months of amenorrhea. It is usually not a sudden event, but is often preceded by a time of irregular menstrual cycles prior to eventual cessation of menses. Following the cessation of menstruation, the decline in endogenous estrogen concentrations is typically rapid. There is a decrease in serum estrogens from circulating levels ranging from 40-250 pg/mL of estradiol and 40-170 pg/mL of estrone during ovulatory cycles to less than 15 pg/mL of estradiol and 30 pg/mL of estrone in postmenopausal women.

As these estrogens decline during the time preceding (perimenopause) and following the menopause (postmenopause), various physiological changes may result, including vulvar and vaginal atrophy causing vaginal dryness, pruritus and dyspareunia, and vasomotor instability manifested as hot flashes. Other menopausal disturbances may include depression, insomnia, and nervousness. The long-term physiologic effects of postmenopausal estrogen deprivation may result in significant morbidity and mortality due to increase in the risk factors for cardiovascular disease and osteoporosis. Menopausal changes in blood lipid levels, a major component of

the pathogenesis of coronary heart disease (CHD), may be precursors to increased incidence of ischemic heart disease, atherosclerosis, and other cardiovascular disease. A rapid decrease in bone mass of both cortical (spine) and trabecular (hip) bone can be seen immediately after the menopause, with a total bone mass loss of
5 1% to 5% per year, continuing for 10 to 15 years.

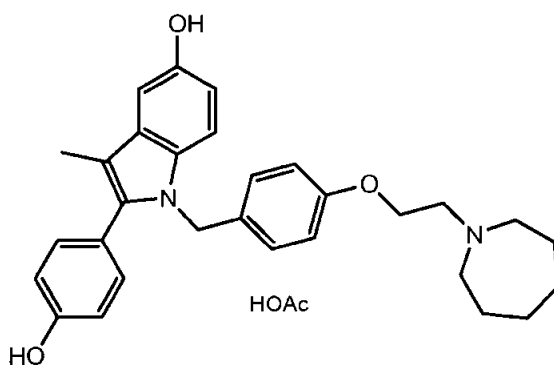
Estrogen replacement therapy (ERT) is beneficial for symptomatic relief of hot flushes and genital atrophy and for prevention of postmenopausal osteoporosis. ERT has been recognized as an advantageous treatment for relief of vasomotor symptoms. Long term ERT can prevent osteoporosis because it decreases bone
10 loss, reduces spine and hip fracture, and prevents loss of height. In addition, ERT has been shown to be effective in increasing high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) and in reducing low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), affording possible protection against CHD. ERT also can provide antioxidant protection against free radical mediated disorders or disease states. Estrogens have also been reported
15 to confer neuroprotection, and inhibit neurodegenerative disorders, such as Alzheimer's disease (see U.S. Pat. No. 5,554,601, which is hereby incorporated by reference in its entirety).

The normal protocol for ERT calls for estrogen supplementation using such formulations containing estrone, estriol, ethynyl estradiol or conjugated estrogens
20 isolated from natural sources (i.e. Premarin® conjugated estrogens from Wyeth). In some patients, therapy may be contraindicated due to the proliferative effects of unopposed estrogens have on uterine tissue. This proliferation is associated with increased risk for endometriosis and/or endometrial cancer. The effects of unopposed estrogens on breast tissue is less clear, but is of some concern.
25 Accordingly, one trend has been towards the development of low dose treatment regimen that minimize the adverse effects of ERT.

Another approach has been to administer a progestin, either sequentially or in combination, with the estrogen. There are extensive clinical data showing that the relative risk of endometrial cancer can be reduced by the addition of a progestin to
30 ERT. The addition of a progestin to estrogen therapy can help prevent estrogen-induced endometrial proliferation. With appropriate doses of daily estrogen and progestin, combined estrogen replacement therapy has been shown to be effective in relieving vaginal atrophy and vasomotor symptoms, preventing postmenopausal

osteoporosis, and reducing the risk of endometrial cancer by prevention of endometrial hyperplasia.

A third approach to minimize the adverse effects of ERT is the use of selective estrogen receptor modulators (SERMs) in conjunction with ERT. Selective
5 SERMs are a class of compounds that demonstrate an affinity for estrogen receptors (ER) but show tissue selective estrogenic effects. An example of a SERM is bazedoxifene acetate (1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-2-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol acetic acid), having the chemical formula shown below:



10

Bazedoxifene acetate has been reported to prevent bone loss and protect the cardiovascular system and reduce or eliminate the negative effects on the uterus and breast (potential risk of uterine and breast cancers). Consistent with its classification as a SERM, bazedoxifene acetate demonstrates little or no stimulation of uterine
15 response in preclinical models of uterine stimulation. Conversely, bazedoxifene acetate demonstrates an estrogen agonist-like effect in preventing bone loss and reducing cholesterol in an ovariectomized rat model of osteopenia. In an MCF-7 cell line (human breast cancer cell line), bazedoxifene acetate behaves as an estrogen antagonist. These data demonstrate that bazedoxifene acetate is estrogenic on
20 bone and cardiovascular lipid parameters and antiestrogenic on uterine and mammary tissue and thus has the potential for treating a number of different diseases or disease-like states wherein the estrogen receptor is involved.

In summary, a number of different approaches exist for minimizing the adverse side-effects of ERT, including the administration of a progestin or SERM in
25 conjunction with ERT. Given the growing trend towards progestin/estrogen and SERM/estrogen therapies, there is an interest in developing a single dosage form

which can deliver multiple drugs at different release rates. There is a particular need to develop drug delivery systems which can be tailored to give any desired treatment regimen, e.g., fast release of one drug and sustained release of another, sustained release of both drugs, sequential dosing regimens, continuous dosing regimens and the like, in order to improve clinical outcome. Additionally, there is a need to improve patient compliance by eliminating the need for separate administration of multiple drugs. This invention meets these needs and others.

SUMMARY OF THE INVENTION

10 The present invention provides bi-layer tablets comprising:

(a) a first layer comprising at least one estrogen; and

(b) a second layer comprising one or more therapeutic agents selected from the group consisting of a selective estrogen receptor modulator and a progestational agent.

15 In some embodiments, the present invention provides bi-layer tablets wherein the estrogen comprises conjugated estrogens; and the second layer comprises one or more therapeutic agents selected from the group consisting of medroxyprogesterone acetate and 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-2-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol, or pharmaceutically acceptable salt thereof.

20 In some embodiments, the present invention provides bi-layer tablets wherein the first layer and the second layer each further independently comprise a hydrophilic gel-forming polymer component. In some cases, the hydrophilic polymer is present in only one of the layers.

25 In certain embodiments, the invention relates to a bi-layer tablet having a hydrophilic gel-forming polymer component in one layer that comprises 5% to 80% by weight of the layer. In some embodiments, the bi-layer tablet has a hydrophilic gel-forming polymer component in one layer that comprises 1% to 40% by weight of the layer.

30 In some embodiments, the present invention provides bi-layer tablets wherein:

the hydrophilic gel-forming polymer component of the first layer comprises from about 5% to about 80% by weight of the first layer; and

the hydrophilic gel-forming polymer component of the second layer comprises from about 1% to about 40% by weight of the second layer.

In some embodiments, the present invention provides bi-layer tablets wherein:

- 5 (a) the first layer further comprises:
 - a filler/diluent component comprising from about 10% to about 90% by weight of the first layer;
 - a filler/binder component comprising from about 0.1% to about 30% by weight of the first layer; and
 - 10 optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 3% by weight of the first layer; and
- (b) the second layer further comprises:
 - a filler/diluent component comprising from about 10% to about 75% by weight of the second layer;
 - 15 a filler/binder component comprising up to about 60% by weight of the second layer;
 - optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 3% by weight of the second layer;
 - optionally, a disintegrant comprising up to about 4% by weight of said
 - 20 second layer; and
 - optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to about 4% by weight of said second layer.

In some embodiments, the present invention provides a tablet selected from a plurality of tablets of the invention, wherein the plurality has a mean dissolution profile wherein:

the mean of % of the estrogen released per tablet after 1, 2, 3, 4, and 5 hours under estrogen dissolution conditions is substantially equal to the sum of f , $a \cdot A$, $b \cdot B$, $c \cdot A^2$, $d \cdot B^2$, and $e \cdot A \cdot B$; and

the mean of % of the therapeutic agent per tablet released after 0.25, 0.5, 1, 2, and 6 hours under type I therapeutic agent dissolution conditions is substantially equal to the sum of m , $n \cdot A$, $o \cdot B$, $p \cdot A^2$, $q \cdot B^2$, and $r \cdot A \cdot B$;

wherein:

A is the % of hydrophilic gel-forming polymer by weight of the first layer;

B is the % of hydrophilic gel-forming polymer by weight of the second layer;

f, at 1 hour, is 84.405;

a, at 1 hour, is -1.801;

b, at 1 hour, is -3.141;

5 c, at 1 hour, is 0.0159;

d, at 1 hour, is 0.0991;

e, at 1 hour, is 0.00609;

f, at 2 hours, is 112.029;

a, at 2 hours, is -1.825;

10 b, at 2 hours, is -4.401;

c, at 2 hours, is 0.0134;

d, at 2 hours, is 0.131;

e, at 2 hours, is 0.00794;

f, at 3 hours, is 128.469;

15 a, at 3 hours, is -1.687;

b, at 3 hours, is -5.218;

c, at 3 hours, is 0.0105;

d, at 3 hours, is 0.153;

e, at 3 hours, is 0.00741;

20 f, at 4 hours, is 133.525;

a, at 4 hours, is -1.437;

b, at 4 hours, is -5.053;

c, at 4 hours, is 0.00776;

d, at 4 hours, is 0.152;

25 e, at 4 hours, is 0.000658;

f, at 5 hours, is 133.182;

a, at 5 hours, is -1.064;

b, at 5 hours, is -4.893;

c, at 5 hours, is 0.004363;

30 d, at 5 hours, is 0.1558;

e, at 5 hours, is -0.0076;

m, at 0.25 hour, is 94.7399;

n, at 0.25 hour, is -0.2561;

o, at 0.25 hour, is -10.7494;
 p, at 0.25 hour, is -0.0038874;
 q, at 0.25 hour, is 0.3088;
 r, at 0.25 hour, is 0.02228;
 5 m, at 0.5 hour, is 113.1339;
 n, at 0.5 hour, is -0.2832;
 o, at 0.5 hour, is -12.549;
 p, at 0.5 hour, is -0.00428;
 q, at 0.5 hour, is 0.35267;
 10 r, at 0.5 hour, is 0.025698;
 m, at 1 hour, is 133.966;
 n, at 1 hour, is -0.446;
 o, at 1 hour, is -14.0527;
 p, at 1 hour, is -0.0021667;
 15 q, at 1 hour, is 0.38816;
 r, at 1 hour, is 0.02607;
 m, at 2 hours, is 153.718;
 n, at 2 hours, is -0.8427;
 o, at 2 hours, is -14.196;
 20 p, at 2 hours, is 0.003872;
 q, at 2 hours, is 0.38144;
 r, at 2 hours, is 0.023435;
 m, at 6 hours, is 133.7326;
 n, at 6 hours, is -1.134;
 25 o, at 6 hours, is -4.458;
 p, at 6 hours, is 0.0115;
 q, at 6 hours, is 0.05789; and
 r, at 6 hours, is 0.0006761.

The present invention further provides processes for producing the bi-layer
 30 tablets of the invention comprising compressing together:
 a first mixture comprising at least one estrogen; and

28

a second mixture comprising one or more therapeutic agents selected from the group consisting of a selective estrogen receptor modulator and a progestational agent.

The present invention further provides products of the processes of the
5 invention.

DESCRIPTION OF THE FIGURES

Figure 1 depicts the dissolution of medroxyprogesterone acetate over time from the bi-layer tablet of Example 15A (y-axis is % of released MPA, x-axis is time in hours).

10 The data points and standard deviation for each point are shown in Table XVI for Example 15A.

Figure 2 depicts the dissolution of medroxyprogesterone acetate over time from the bi-layer tablet of Example 15G (y-axis is % of released MPA, x-axis is time in hours).

15 The data points and standard deviation for each point are shown in Table XVI for Example 15G.

Figure 3 depicts the dissolution of medroxyprogesterone acetate over time from the bi-layer tablet of Example 15C (y-axis is % of released MPA, x-axis is time in hours).

The data points and standard deviation for each point are shown in Table XVI for Example 15C.

20 **Figure 4** depicts the dissolution of medroxyprogesterone acetate over time from the bi-layer tablet of Example 15F (y-axis is % of released MPA, x-axis is time in hours).

The data points and standard deviation for each point are shown in Table XVI for Example 15F.

Figure 5 depicts the dissolution of medroxyprogesterone acetate over time from the bi-layer tablet of Example 15H (y-axis is % of released MPA, x-axis is time in hours).

25 The data points and standard deviation for each point are shown in Table XVI for Example 15H.

Figure 6 depicts the dissolution of medroxyprogesterone acetate over time from the bi-layer tablet of Example 15D (y-axis is % of released MPA, x-axis is time in hours).

30 The data points and standard deviation for each point are shown in Table XVI for Example 15D.

Figure 7 depicts the dissolution of medroxyprogesterone acetate over time from the bi-layer tablet of Example 15B (y-axis is % of released MPA, x-axis is time in hours).

The data points and standard deviation for each point are shown in Table XVI for Example 15B.

Figure 8 depicts the dissolution of medroxyprogesterone acetate over time from the bi-layer tablet of Example 15E (y-axis is % of released MPA, x-axis is time in hours).

5 The data points and standard deviation for each point are shown in Table XVI for Example 15E.

Figure 9 depicts the dissolution of conjugated estrogens over time from the bi-layer tablet of Example 15A (y-axis is % of released CE, x-axis is time in hours). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XVII for Example

10 15A.

Figure 10 depicts the dissolution of conjugated estrogens over time from the bi-layer tablet of Example 15G (y-axis is % of released CE, x-axis is time in hours). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XVII for Example 15G.

15 **Figure 11** depicts the dissolution of conjugated estrogens over time from the bi-layer tablet of Example 15C (y-axis is % of released CE, x-axis is time in hours). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XVII for Example 15C.

20 **Figure 12** depicts the dissolution of conjugated estrogens over time from the bi-layer tablet of Example 15F (y-axis is % of released CE, x-axis is time in hours). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XVII for Example 15F.

25 **Figure 13** depicts the dissolution of conjugated estrogens over time from the bi-layer tablet of Example 15H (y-axis is % of released CE, x-axis is time in hours). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XVII for Example 15H.

30 **Figure 14** depicts the dissolution of conjugated estrogens over time from the bi-layer tablet of Example 15D (y-axis is % of released CE, x-axis is time in hours). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XVII for Example 15D.

Figure 15 depicts the dissolution of conjugated estrogens over time from the bi-layer tablet of Example 15B (y-axis is % of released CE, x-axis is time in hours). The data

points and standard deviation for each point are shown in Table XVII for Example 15B.

Figure 16 depicts the dissolution of conjugated estrogens over time from the bi-layer tablet of Example 15E (y-axis is % of released CE, x-axis is time in hours). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XVII for Example 15E.

Figure 17 depicts the dissolution of medroxyprogesterone acetate over time from the bi-layer tablet of Example 20A (y-axis is % of released MPA, x-axis is time in minutes). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XXII for Example 20A.

Figure 18 depicts the dissolution of medroxyprogesterone acetate over time from the bi-layer tablet of Example 20B (y-axis is % of released MPA, x-axis is time in minutes). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XXII for Example 20B.

Figure 19 depicts the dissolution of medroxyprogesterone acetate over time from the bi-layer tablet of Example 20C (y-axis is % of released MPA, x-axis is time in minutes). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XXII for Example 20C.

Figure 20 depicts the dissolution of medroxyprogesterone acetate over time from the bi-layer tablet of Example 20D (y-axis is % of released MPA, x-axis is time in minutes). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XXII for Example 20D.

Figure 21 depicts the dissolution of medroxyprogesterone acetate over time from the bi-layer tablet of Example 20E (y-axis is % of released MPA, x-axis is time in minutes). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XXII for Example 20E.

Figure 22 depicts the dissolution of medroxyprogesterone acetate over time from the bi-layer tablet of Example 20F (y-axis is % of released MPA, x-axis is time in minutes). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XXII for Example 20F.

Figure 23 depicts the dissolution of medroxyprogesterone acetate over time from the bi-layer tablet of Example 20G (y-axis is % of released MPA, x-axis is time in

minutes). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XXII for Example 20G.

Figure 24 depicts the dissolution of medroxyprogesterone acetate over time from the bi-layer tablet of Example 20H (y-axis is % of released MPA, x-axis is time in minutes). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XXII for Example 20H.

Figure 25 depicts the dissolution of medroxyprogesterone acetate over time from the bi-layer tablet of Example 20I (y-axis is % of released MPA, x-axis is time in minutes). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XXII for Example 20I.

Figure 26 depicts the dissolution of medroxyprogesterone acetate over time from the bi-layer tablet of Example 20J (y-axis is % of released MPA, x-axis is time in hours). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XXVI for Example 20J.

Figure 27 depicts the dissolution of medroxyprogesterone acetate over time from the bi-layer tablet of Example 20K (y-axis is % of released MPA, x-axis is time in hours). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XXVI for Example 20K.

Figure 28 depicts the dissolution of medroxyprogesterone acetate over time from the bi-layer tablet of Example 20L (y-axis is % of released MPA, x-axis is time in hours). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XXVI for Example 20L.

Figure 29 depicts the dissolution of medroxyprogesterone acetate over time from the bi-layer tablet of Example 20M (y-axis is % of released MPA, x-axis is time in hours). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XXVI for Example 20M.

Figure 30 depicts the dissolution of medroxyprogesterone acetate over time from the bi-layer tablet of Example 20N (y-axis is % of released MPA, x-axis is time in hours). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XXVI for Example 20N.

Figure 31 depicts the dissolution of medroxyprogesterone acetate over time from the bi-layer tablet of Example 20O (y-axis is % of released MPA, x-axis is time in hours).

The data points and standard deviation for each point are shown in Table XXVI for Example 20O.

Figure 32 depicts the dissolution of conjugated estrogens over time from the bi-layer tablet of Example 20A (y-axis is % of released CE, x-axis is time in hours). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XXI for Example 20A.

Figure 33 depicts the dissolution of conjugated estrogens over time from the bi-layer tablet of Example 20B (y-axis is % of released CE, x-axis is time in hours). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XXI for Example 20B.

Figure 34 depicts the dissolution of conjugated estrogens over time from the bi-layer tablet of Example 20C (y-axis is % of released CE, x-axis is time in hours). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XXI for Example 20C.

Figure 35 depicts the dissolution of conjugated estrogens over time from the bi-layer tablet of Example 20D (y-axis is % of released CE, x-axis is time in hours). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XXI for Example 20D.

Figure 36 depicts the dissolution of conjugated estrogens over time from the bi-layer tablet of Example 20E (y-axis is % of released CE, x-axis is time in hours). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XXI for Example 20E.

Figure 37 depicts the dissolution of conjugated estrogens over time from the bi-layer tablet of Example 20F (y-axis is % of released CE, x-axis is time in hours). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XXI for Example 20F.

Figure 38 depicts the dissolution of conjugated estrogens over time from the bi-layer tablet of Example 20G (y-axis is % of released CE, x-axis is time in hours). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XXI for Example 20G.

Figure 39 depicts the dissolution of conjugated estrogens over time from the bi-layer tablet of Example 20H (y-axis is % of released CE, x-axis is time in hours). The data

points and standard deviation for each point are shown in Table XXI for Example 20H.

Figure 40 depicts the dissolution of conjugated estrogens over time from the bi-layer tablet of Example 20I (y-axis is % of released CE, x-axis is time in hours). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XXI for Example 20I.

Figure 41 depicts the dissolution of conjugated estrogens over time from the bi-layer tablet of Example 20J (y-axis is % of released CE, x-axis is time in hours). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XXV for Example 20J.

Figure 42 depicts the dissolution of conjugated estrogens over time from the bi-layer tablet of Example 20K (y-axis is % of released CE, x-axis is time in hours). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XXV for Example 20K.

Figure 43 depicts the dissolution of conjugated estrogens over time from the bi-layer tablet of Example 20L (y-axis is % of released CE, x-axis is time in hours). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XXV for Example 20L.

Figure 44 depicts the dissolution of conjugated estrogens over time from the bi-layer tablet of Example 20M (y-axis is % of released CE, x-axis is time in hours). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XXV for Example 20M.

Figure 45 depicts the dissolution of conjugated estrogens over time from the bi-layer tablet of Example 20N (y-axis is % of released CE, x-axis is time in hours). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XXV for Example 20N.

Figure 46 depicts the dissolution of conjugated estrogens over time from the bi-layer tablet of Example 20O (y-axis is % of released CE, x-axis is time in hours). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XXV for Example 20O.

Figure 47 depicts the dissolution of bazedoxifene acetate over time from the bi-layer tablet of Example 28A (y-axis is % of released BZA, x-axis is time in minutes). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XXXIV for Example 28A.

Figure 48 depicts the dissolution of bazedoxifene acetate over time from the bi-layer tablet of Example 28B (y-axis is % of released BZA, x-axis is time in minutes). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XXXIV for Example 28B.

- 5 **Figure 49** depicts the dissolution of bazedoxifene acetate over time from the bi-layer tablet of Example 28C (y-axis is % of released BZA, x-axis is time in minutes). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XXXIV for Example 28C.

- 10 **Figure 50** depicts the dissolution of conjugated estrogens over time from the bi-layer tablet of Example 28A (y-axis is % of released CE, x-axis is time in minutes). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XXXV for Example 28A.

- 15 **Figure 51** depicts the dissolution of conjugated estrogens over time from the bi-layer tablet of Example 28B (y-axis is % of released CE, x-axis is time in minutes). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XXXV for Example 28B.

- 20 **Figure 52** depicts the dissolution of conjugated estrogens over time from the bi-layer tablet of Example 28C (y-axis is % of released CE, x-axis is time in minutes). The data points and standard deviation for each point are shown in Table XXXV for Example 28C.

Figure 53 is a graph depicting the % of BZA released over time for Batch L34419-55 (see Table XLV, Batch L34419-55 for each data point and the associated standard deviation).

- 25 **Figure 54** is a graph depicting the % of BZA released over time for Batch L34419-56 (see Table XLV, Batch L34419-56 for each data point and the associated standard deviation).

Figure 55 is a graph depicting the % of BZA released over time for Batch L34419-57 (see Table XLV, Batch L34419-57 for each data point and the associated standard deviation).

- 30 **Figure 56** is a graph depicting the % of BZA released over time for Batch L34419-62 (see Table XLV, Batch L34419-62 for each data point and the associated standard deviation).

- Figure 57** is a graph depicting the % of BZA released over time for Batch L34419-63 (see Table XLV, Batch L34419-63 for each data point and the associated standard deviation).
- Figure 58** is a graph depicting the % of BZA released over time for Batch L34419-64 (see Table XLV, Batch L34419-64 for each data point and the associated standard deviation).
- Figure 59** is a graph depicting the % of BZA released over time for Batch L34419-65 (see Table XLV, Batch L34419-65 for each data point and the associated standard deviation).
- Figure 60** is a graph depicting the % of CE released over time for Batch L34419-55 (see Table XLVI, Batch L34419-55 for each data point and the associated standard deviation).
- Figure 61** is a graph depicting the % of CE released over time for Batch L34419-56 (see Table XLVI, Batch L34419-56 for each data point and the associated standard deviation).
- Figure 62** is a graph depicting the % of CE released over time for Batch L34419-57 (see Table XLVI, Batch L34419-57 for each data point and the associated standard deviation).
- Figure 63** is a graph depicting the % of CE released over time for Batch L34419-62 (see Table XLVI, Batch L34419-62 for each data point and the associated standard deviation).
- Figure 64** is a graph depicting the % of CE released over time for Batch L34419-63 (see Table XLVI, Batch L34419-63 for each data point and the associated standard deviation).
- Figure 65** is a graph depicting the % of CE released over time for Batch L34419-64 (see Table XLVI, Batch L34419-64 for each data point and the associated standard deviation).
- Figure 66** is a graph depicting the % of CE released over time for Batch L34419-64 (see Table XLVI, Batch L34419-64 for each data point and the associated standard deviation).

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention relates to a bi-layer tablet having improved characteristics, including content uniformity (C.U.), compared to compositions containing similar compounds such as compositions having one or more active layers coated via suspension layering or sugar coating. The invention therefore includes methods for producing and testing such tablets, e.g., a tablet that includes a layer containing an estrogen and a different layer containing a selective estrogen receptor modulator (SERM) or a progestational agent. Because of the excellent content uniformity of each layer of the bi-layer tablet, e.g., the delivery of each active pharmaceutical ingredient (API) is improved, e.g., compared to a formulation in which the estrogen and SERM or progestin are compounded together. Typically, a bi-layer tablet as described herein will, with respect to C.U., have a risk specific dose (RSD) of less than 3% RSD, at or below 2% RSD, or at or below 1% RSD. In part, because the compounds are formulated in separate layers of the bi-layer tablet, the composition of each compound in the tablet can be formulated to provide C.U. that is specific for each compound. This is an improvement over currently available compositions of an estrogen and SERM or progestin in which the compounds are formulated together and therefore the composition represents a C.U. that is not specifically titrated (e.g., optimized) separately for each compound in the composition. In addition, the disclosed bi-layer tablets can be readily manufactured, e.g., with varying dosages of each compound, therefore adapting various formulations for specific intended uses, e.g., for treating infertility, perimenopause, menopause, and postmenopausal symptoms. The estrogen/SERM and estrogen/progestin tablets described herein thus have better tablet to tablet control than compositions that are currently available and therefore can provide better treatment for patients using such compositions. Additional advantages conferred because of the finding that the compositions described herein can be formulated to make an effective composition with C.U. that is generally improved over currently available compositions include; the ease of production of a bi-layer tablet comprising an estrogen and a SERM or progestin, it is commercially practical to make such tablets, including more economical, e.g., because the manufacturing time for tableting is less than for preparing an active coating drug. Finally, the methods and compositions provided herein permit titration of the bi-layer, which is advantageous

for readily testing different *in vitro* release characteristics, which can result in different *in vivo* outcomes depending on how the excipients are titrated in the chosen composition.

5 **DEFINITIONS**

As used herein, the term "about" means plus or minus 10% of the value, unless otherwise indicated herein.

As used herein, the term "alginic acid" refers to a naturally occurring hydrophilic colloidal polysaccharide obtained from the various species of seaweed, or
10 synthetically modified polysaccharides thereof.

As used herein, the term "sodium alginate" refers to a sodium salt of alginic acid and can be formed by reaction of alginic acid with a sodium containing base such as sodium hydroxide or sodium carbonate. As used herein, the term "potassium alginate" refers to a potassium salt of alginic acid and can be formed by
15 reaction of alginic acid with a potassium containing base such as potassium hydroxide or potassium carbonate. As used herein, the term "calcium alginate" refers to a calcium salt of alginic acid and can be formed by reaction of alginic acid with a calcium containing base such as calcium hydroxide or calcium carbonate. Suitable sodium alginates, calcium alginates, and potassium alginates include, but are not
20 limited to, those described in R. C. Rowe and P. J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006), 5th ed., which is incorporated herein by reference in its entirety. Suitable sodium alginates, include, but are not limited to, Kelcosol (available from ISP), Kelfone LVCR and HVCR (available from ISP), Manucol (available from ISP), and Protanol (available from FMC Biopolymer).

25 As used herein, the phrase "apparent viscosity" refers to a viscosity measured by the USP method.

As used herein, the term "calcium phosphate" refers to monobasic calcium phosphate, dibasic calcium phosphate or tribasic calcium phosphate.

Cellulose, cellulose floc, powdered cellulose, microcrystalline cellulose, silicified microcrystalline cellulose, carboxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, and methylcellulose include, but are not limited to, those described in R. C. Rowe and P. J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006), 5th ed., which is incorporated herein by reference
30

in its entirety. As used herein, cellulose refers to natural cellulose. The term "cellulose" also refers to celluloses that have been modified with regard to molecular weight and/or branching, particularly to lower molecular weight. The term "cellulose" further refers to celluloses that have been chemically modified to attach chemical
5 functionality such as carboxy, hydroxyl, hydroxyalkylene, or carboxyalkylene groups. As used herein, the term "carboxyalkylene" refers to a group of formula -alkylene-C(O)OH , or salt thereof. As used herein, the term "hydroxyalkylene" refers to a group of formula -alkylene-OH .

Suitable powdered celluloses for use in the invention include, but are not
10 limited to Arbocel (available from JRS Pharma), Sanacel (available from CFF GmbH), and Solka-Floc (available from International Fiber Corp.).

Suitable microcrystalline celluloses include, but are not limited to, the Avicel pH series (available from FMC Biopolymer), Cellex (available from ISP), Celphere (available from Asahi Kasei), Ceolus KG (available from Asahi Kasei), and Vivapur
15 (available from JRS Pharma). In some embodiments, the microcrystalline cellulose is Avicel pH200.

As used herein, the term "carboxymethylcellulose" refers to a cellulose ether with pendant carboxymethyl groups of formula $\text{HO-C(O)-CH}_2\text{-}$, attached to the cellulose via an ether linkage. Suitable carboxymethylcellulose calcium polymers
20 include, but are not limited to, Nymel ZSC (available from Noviant).

As used herein, the term "hydroxyethylcellulose" refers to a cellulose ether with pendant hydroxyethyl groups of formula $\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, attached to the cellulose via an ether linkage. Suitable hydroxyethylcelluloses include, but are not limited to, Cellosize HEC (available from DOW), Natrosol (available from Hercules), and Tylose
25 PHA (available from Clariant).

As used herein, the term "hydroxypropylcellulose" refers to a cellulose that has pendant hydroxypropoxy groups, and includes both high- and low-substituted hydroxypropylcellulose. In some embodiments, the hydroxypropylcellulose has about 5% to about 25% hydroxypropyl groups. Suitable hydroxypropylcelluloses
30 include, but are not limited to, the Klucel series (available from Hercules), the Methocel series (available from Dow), the Nisso HPC series (available from Nisso), the Metolose series (available from Shin Etsu), and the LH series, including LHR-11, LH-21, LH-31, LH-20, LH-30, LH-22, and LH-32 (available from Shin Etsu).

As used herein, the term "methyl cellulose" refers to a cellulose that has pendant methoxy groups. Suitable methyl celluloses include, but are not limited to Culminal MC (available from Hercules).

As used herein, the term "carmellose calcium" refers to a crosslinked polymer
5 of carboxymethylcellulose calcium.

As used herein, the term "copovidone" refers to a copolymer of vinylpyrrolidone and vinyl acetate, wherein the vinyl acetate monomers may be partially hydrolyzed. Suitable copovidone polymers include, but are not limited to Kollidon VA 64 (available from BASF, Luviskol VA (available from BASF, Plasdone
10 S-630 (available from ISP), and Majasol CT (available from Cognis).

As used herein, the term "croscarmellose sodium" refers to a crosslinked polymer of carboxymethylcellulose sodium. In some embodiments, the croscarmellose sodium is Ac.Di.Sol (available from FMC Biopolymers).

As used herein, the term "crospovidone" refers to a crosslinked polymer of
15 polyvinylpyrrolidone. Suitable crospovidone polymers include, but are not limited to Polyplasdone XL-10 (available from ISP) and Kollidon CL and CL-M (available from BASF).

As used herein, the phrase "dissolution profile" refers to the percentage of the total active pharmacological agent in a tablet that dissolves under specified
20 conditions in a specified period of time.

As used herein, the term "fatty acid", employed alone or in combination with other terms, refers to an aliphatic acid that is saturated or unsaturated. In some embodiments, the fatty acid is a mixture of different fatty acids. In some
25 embodiments, the fatty acid has between about eight to about thirty carbons on average. In some embodiments, the fatty acid has about eight to about twenty-four carbons on average. In some embodiments, the fatty acid has about twelve to about eighteen carbons on average. Suitable fatty acids include, but are not limited to, stearic acid, lauric acid, myristic acid, erucic acid, palmitic acid, palmitoleic acid, capric acid, caprylic acid, oleic acid, linoleic acid, linolenic acid, hydroxystearic acid,
30 12-hydroxystearic acid, cetostearic acid, isostearic acid, sesquioleic acid, sesqui-9-octadecanoic acid, sesquiisooctadecanoic acid, benhenic acid, isobehenic acid, and arachidonic acid, or mixtures thereof.

As used herein, the term "fatty acid ester" refers to a compound formed between a fatty acid and a hydroxyl containing compound. In some embodiments, the fatty acid ester is a sugar ester of fatty acid. In some embodiments, the fatty acid ester is a glyceride of fatty acid. In some embodiments, the fatty acid ester is an ethoxylated fatty acid ester.

As used herein, the term "fatty alcohol", employed alone or in combination with other terms, refers to an aliphatic alcohol that is saturated or unsaturated. In some embodiments, the fatty alcohol is a mixture of different fatty alcohols. In some embodiments, the fatty alcohol has between about eight to about thirty carbons on average. In some embodiments, the fatty alcohol has about eight to about twenty-four carbons on average. In some embodiments, the fatty alcohol has about twelve to about eighteen carbons on average. Suitable fatty alcohols include, but are not limited to, stearyl alcohol, lauryl alcohol, palmityl alcohol, palmitolyl acid, cetyl alcohol, capryl alcohol, caprylyl alcohol, oleyl alcohol, linolenyl alcohol, arachidonic alcohol, behenyl alcohol, isobehenyl alcohol, selachyl alcohol, chimyl alcohol, and linoleyl alcohol, or mixtures thereof.

As used herein, the term "gelatin" refers to any material derived from boiling the bones, tendons, and/or skins of animals, or the material known as agar, derived from seaweed. The term "gelatin" also refers to any synthetic modifications of natural gelatin. Suitable gelatins include, but are not limited to, Byco (available from Croda Chemicals) and Cryogel and Instagel (available from Tessengerlo), and the materials described in R. C. Rowe and P. J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006), 5th ed., which is incorporated herein by reference in its entirety.

As used herein, the term "gum arabic" refers to natural, or synthetically modified, arabic gum. As used herein, the term "gum tragacanth" refers to natural, or synthetically modified, tragacanth gum. As used herein, the term "gum acacia" refers to natural, or synthetically modified, acacia gum. Suitable gum arabic, gum tragacanth, and gum acacia include, but are not limited to, those described in R. C. Rowe and P. J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006), 5th ed., which is incorporated herein by reference in its entirety.

Suitable mannitols include, but are not limited to, PharmMannidex (available from Cargill), Pearlitol (available from Roquette), and Mannogem (available from SPI Polyols).

As used herein, the phrase "mean dissolution profile" means that the percentage of each active pharmacological agent which dissolves after specified period of time under specified conditions is first measured for each tablet in a plurality. The mean percentage of active pharmacological agent released at a given
5 time for the plurality is then calculated by adding the percentages of active pharmacological agent released at a given time for each tablet and then dividing by the number of tablets in the plurality.

As used herein, the phrase "mean of % of the estrogen released per tablet" means that the percentage of estrogen which dissolves after specified period of time
10 under specified conditions is first measured for each tablet in a plurality. The mean percentage of estrogen released at a given time for the plurality is then calculated by adding the percentages of estrogen released at a given time for each tablet and then dividing by the number of tablets in the plurality.

As used herein, the phrase "mean of % of the therapeutic agent released per
15 tablet" means that the percentage of one of the therapeutic agents which dissolves after specified period of time under specified conditions is first measured for each tablet in a plurality. The mean percentage of therapeutic agent released at a given time for the plurality is then calculated by adding the percentages of the therapeutic agent released at a given time for each tablet and then dividing by the number of
20 tablets in the plurality.

As used herein, the term "metallic alkyl sulfate" refers to a metallic salt formed between inorganic base and an alkyl sulfate compound. In some embodiments, the metallic alkyl sulfate has about eight carbons to about eighteen carbons. In some
25 embodiments, metallic alkyl sulfate is a metallic lauryl sulfate. In some embodiments, the metallic alkyl sulfate is sodium lauryl sulfate.

As used herein, the term "metal carbonate" refers to any metallic carbonate, including, but not limited to sodium carbonate, calcium carbonate, and magnesium carbonate, and zinc carbonate.

As used herein, the term "metallic stearate" refers to a metal salt of stearic
30 acid. In some embodiments, the metallic stearate is calcium stearate, zinc stearate, or magnesium stearate. In some embodiments, the metallic stearate is magnesium stearate.

As used herein, the term "mineral oil" refers to both unrefined and refined

(light) mineral oil. Suitable mineral oils include, but are not limited to, the Avatech™ grades (available from Avatar Corp.), Drakeol™ grades (available from Penreco), Sirius™ grades (available from Shell), and the Citation™ grades (available from Avater Corp.).

5 As used herein, the term "plurality" refers to six or more tablets. In some embodiments, the plurality is derived from a single manufacturing batch of tablets.

As used herein, the term "polyvinyl alcohol" refers to a polymer formed by partial or complete hydrolysis of polyvinyl acetate. Suitable polyvinyl alcohols include, but are not limited to, the Airvol series (available from Air Products), the
10 Alcotex series (available from Synthomer), the Elvanol series (available from DuPont), the Gelvatol series (available from Burkard), and the Gohsenol series (available from Gohsenol).

As used herein, the term "polyvinylpyrrolidone" refers to a polymer of vinylpyrrolidone. In some embodiments, the polyvinylpyrrolidone contains one or
15 more additional polymerized monomers. In some embodiments, the additional polymerized monomer is a carboxy containing monomer. In some embodiments, the polyvinylpyrrolidone is povidone. In some embodiments, the polyvinylpyrrolidone has a molecular weight between 2500 and 3 million. In some embodiments, the polyvinylpyrrolidone is povidone K12, K17, K25, K30, K60, K90, or K120. Suitable
20 polyvinylpyrrolidone polymers include, but are not limited to, the Kollidone™ series (available from BASF) and the Plasdone™ series (available from ISP).

As used herein, the term "propylene glycol fatty acid ester" refers to an monoether or diester, or mixtures thereof, formed between propylene glycol or polypropylene glycol and a fatty acid. Fatty acids that are useful for deriving
25 propylene glycol fatty alcohol ethers include, but are not limited to, those defined herein. In some embodiments, the monoester or diester is derived from propylene glycol. In some embodiments, the monoester or diester has about 1 to about 200 oxypropylene units. In some embodiments, the polypropylene glycol portion of the molecule has about 2 to about 100 oxypropylene units. In some embodiments, the
30 monoester or diester has about 4 to about 50 oxypropylene units. In some embodiments, the monoester or diester has about 4 to about 30 oxypropylene units. Suitable propylene glycol fatty acid esters include, but are not limited to, propylene glycol laurates: Lauroglycol™ FCC and 90 (available from Gattefosse); propylene

glycol caprylates: Capryol™ PGMC and 90 (available from Gatefosse); and propylene glycol dicaprylocaprates: Labrafac™ PG (available from Gatefosse).

As used herein, the term "pharmaceutically acceptable salt" refers to a salt formed by the addition of a pharmaceutically acceptable acid or base to a compound disclosed herein. As used herein, the phrase "pharmaceutically acceptable" refers to a substance that is acceptable for use in pharmaceutical applications from a toxicological perspective and does not adversely interact with the active ingredient. Pharmaceutically acceptable salts, including mono- and bi- salts, include, but are not limited to, those derived from organic and inorganic acids such as, but not limited to, acetic, lactic, citric, cinnamic, tartaric, succinic, fumaric, maleic, malonic, mandelic, malic, oxalic, propionic, hydrochloric, hydrobromic, phosphoric, nitric, sulfuric, glycolic, pyruvic, methanesulfonic, ethanesulfonic, toluenesulfonic, salicylic, benzoic, and similarly known acceptable acids. Lists of suitable salts are found in Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 and Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), each of which is incorporated herein by reference in their entireties.

As used herein, the term "progestational agent" refers to progestagens and progestins.

As used herein, "released" means dissolved under the specified conditions.

As used herein, the term "selective estrogen receptor modulator" is a pharmacological agent with an affinity for the estrogen receptor, that in some tissues act like an estrogen but block estrogen action in other tissues.

Suitable sorbitols include, but are not limited to, PharmSorbidex E420 (available from Cargill), Liponic 70-NC and 76-NC (available from Lipo Chemical), Neosorb (available from Roquette), Partech SI (available from Merck), and Sorbogem (available from SPI Polyols).

Starch, sodium starch glycolate, and pregelatinized starch include, but are not limited to, those described in R. C. Rowe and P. J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006), 5th ed., which is incorporated herein by reference in its entirety.

As used herein, the term "starch" refers to any type of natural or modified starch including, but not limited to, maize starch (also known as corn starch or maydis amylum), potato starch (also known as solani amylum), rice starch (also

known as oryzae amylum), wheat starch (also known as tritici amylum), and tapioca starch. The term "starch" also refers to starches that have been modified with regard to molecular weight and branching. The term "starch" further refers to starches that have been chemically modified to attach chemical functionality such as carboxy, hydroxyl, hydroxyalkylene, or carboxyalkylene groups. As used herein, the term "carboxyalkylene" refers to a group of formula -alkylene-C(O)OH , or salt thereof. As used herein, the term "hydroxyalkylene" refers to a group of formula -alkylene-OH .

Suitable sodium starch glycolates include, but are not limited to, Explotab (available from JRS Pharma), Glycolys (available from Roquette), Primojel (available from DMV International), and Vivastar (available from JRS Pharma).

Suitable pregelatinized starches include, but are not limited to, Lycatab C and PGS (available from Roquette), Merigel (available from Brenntag), National 78-1551 (available from National Starch), Spress B820 (available from GPC), and Starch 1500 (available from Colorcon).

As used herein, the phrase "substantially equal to" means plus or minus 20% of the value.

As used herein, the term "substantially as shown" means that the profile is within plus or minus 2σ (twice the standard deviation) of the value for each point of the specified figure (the standard deviation, σ , for the individual points in the figures are shown in Tables XVI, XVII, XXI, XXII, XXV, XXVI, XXXIV, and XXXV). For example, in some embodiments, the profile is within plus or minus 1.9σ , 1.8σ , 1.7σ , 1.6σ , 1.5σ , 1.4σ , 1.3σ , 1.2σ , 1.1σ , or 1σ of the values at each point for a given figure.

As used herein, the phrase "under estrogen dissolution conditions" refers to subjecting a bi-layer tablet of the invention to USP Apparatus 2, at 50 rpm in 900 mL of 0.02 M sodium acetate buffer of pH 4.5, for 1, 2, 3, 4, and 5 hours, in order to measure the amount of estrogen which dissolves at each time. In some embodiments, the estrogen comprises conjugated estrogens.

As used herein, the phrase "under type I therapeutic agent conditions" refers to subjecting a bi-layer tablet of the invention to USP Apparatus 2, at 50 rpm in 900 mL of 0.54% sodium lauryl sulfate in water, for 6 hours, in order to measure the amount of therapeutic agent which dissolves at each time. In some embodiments, the therapeutic agent is medroxyprogesterone acetate.

As used herein, the phrase "under type II therapeutic agent conditions" refers to subjecting a bi-layer tablet of the invention to USP Apparatus 1 (basket), at 75 rpm in 900 mL of 10 mM acetic acid solution with 0.2% polysorbate 80 (Tween 80) at 37 °C for a period of 60 minutes, changing the speed to 250 rpm at 80 minutes, in order to measure the amount of therapeutic agent which dissolves at each time. In some
5 embodiments, the therapeutic agent comprises bazedoxifene acetate.

As used herein, the term "vegetable oil" refers to naturally occurring or synthetic oils, which may be refined, fractionated or hydrogenated, including triglycerides. Suitable vegetable oils include, but are not limited to castor oil,
10 hydrogenated castor oil, sesame oil, corn oil, peanut oil, olive oil, sunflower oil, safflower oil, soybean oil, benzyl benzoate, sesame oil, cottonseed oil, and palm oil. Other suitable vegetable oils include commercially available synthetic oils such as, but not limited to, Miglyol™ 810 and 812 (available from Dynamit Nobel Chicals, Sweden) Neobee™ M5 (available from Drew Chemical Corp.), Alofine™ (available
15 from Jarchem Industries), the Lubritab™ series (available from JRS Pharma), the Sterotex™ (available from Abitec Corp.), Softisan™ 154 (available from Sasol), Croduret™ (available from Croda), Fancol™ (available from the Fanning Corp.), Cutina™ HR (available from Cognis), Simulsol™ (available from CJ Petrow), EmCon™ CO (available from Amisol Co.), Lipvol™ CO, SES, and HS-K (available
20 from Lipo), and Sterotex™ HM (available from Abitec Corp.). Other suitable vegetable oils, including sesame, castor, corn, and cottonseed oils, include those listed in R. C. Rowe and P. J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006), 5th ed., which is incorporated herein by reference in its entirety.

The present invention is directed to a bi-layer tablet comprising:

- 25 (a) a first layer comprising at least one estrogen; and
(b) a second layer comprising one or more therapeutic agents selected from the group consisting of a selective estrogen receptor modulator and a progestational agent.

In some embodiments, the estrogen comprises one or more of estradiol,
30 estradiol benzoate, estradiol valerate, estradiol cypionate, estradiol heptanoate, estradiol decanoate, estradiol acetate, estradiol diacetate, 17.alpha.-estradiol, ethinylestradiol, ethinylestradiol 3-acetate, ethinylestradiol 3-benzoate, estriol, estriol succinate, polyestrol phosphate, estrone, estrone acetate, estrone sulfate, piperazine

estrone sulfate, quinestrol, mestranol, and conjugated equine estrogens, or other pharmaceutically acceptable ester and ether thereof. In some embodiments, the estrogen comprises conjugated estrogens. In some embodiments, the estrogen comprises combinations of estrogens.

5 As used herein, the term "conjugated estrogens" ("CE") includes both natural and synthetic conjugated estrogens, such as the compounds described in the United States Pharmacopia (USP 23), as well as other estrogens so considered by those skilled in the art. Further, "conjugated estrogens" refers to esters of such compounds, such as the sulfate esters, salts of such compounds, such as sodium
10 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
15 estrone and equilin, the first layer 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
20 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
25 herein incorporated by reference, also may be used. Naturally occurring CE are usually obtained from pregnant mare urine and then are processed and may be stabilized. Examples of such processes are set forth in U.S. Pat. Nos. 2,565,115 and 2,720,483, each of which are herein incorporated by reference.

Many CE products are commercially available. Preferred among these is the naturally occurring CE product known as Premarin[®] (Wyeth, Madison, NJ). Another
30 commercially available CE product prepared from synthetic estrogens is Cenestin[®] (Duramed Pharmaceuticals, Inc., Cincinnati, Ohio). The specific CE dose included in the first layer material may be any dosage required to achieve a specific therapeutic effect, and may vary depending on the specific treatment indicated, and on the

specific CE included in the tablet. In some embodiments, the CE is a CE dessication with a sugar material such as lactose, sucrose, and the like. In some embodiments, the CE is a CE dessication with lactose.

In some embodiments, the progestational agent is selected from
 5 acetoxypregnenolone, allylestrenol, anagestone acetate, chlormadinone acetate, cyproterone, cyproterone acetate, desogestrel, dihydrogesterone, dimethisterone, ethisterone, ethynodiol diacetate, flurogesterone acetate, gestodene, hydroxyprogesterone acetate, hydroxyprogesterone caproate, hydroxymethylprogesterone, hydroxymethylprogesterone acetate, 3-ketodesogestrel,
 10 levonorgestrel, lynestrenol, medrogestone, medroxyprogesterone acetate, megestrol, megestrol acetate, melengestrol acetate, norethindrone, norethindrone acetate, norethisterone, norethisterone acetate, norethynodrel, norgestimate, norgestrel, norgestrienone, normethisterone, progesterone, dienogest, drospirenone, nomegestrol acetate, hydroxyprogesterone, and trimegestone. In some
 15 embodiments, the progestational agent is medroxyprogesterone acetate or trimegestone. In some embodiments, the progestational agent is medroxyprogesterone acetate. In some embodiments, the progestational agent comprises combinations of progestational agents.

In some embodiments, the selective estrogen receptor modulator is TSE-424,
 20 ERA-923, raloxifene, tamoxifen, droloxifene, arzoxifene tamoxifen, raloxifene, toremifen, trioxifene, keoxifene, 4-hydroxytamoxifene, clomifene, nafoxidine, dihydroralexifene, lasofoxifene, or 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-2-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol; or pharmaceutically acceptable salt thereof. In some
 25 embodiments, the selective estrogen receptor modulator are those of U.S. Patent Nos. 5,998,402 and 6,479,535, each of which is incorporated herein by reference in their entireties. In some embodiments, the selective estrogen receptor modulator is TSE-424, ERA-923, raloxifene, tamoxifen, droloxifene, arzoxifene, or 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-2-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol; or pharmaceutically
 30 acceptable salt thereof. In some embodiments, the selective estrogen receptor modulator is raloxifene or 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-2-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol; or pharmaceutically acceptable salt thereof. In some
 35 embodiments, the selective estrogen receptor modulator is 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-2-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol, or pharmaceutically

acceptable salt thereof. In some embodiments, the selective estrogen receptor modulator is 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-2-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol, acetic acid salt. In some embodiments, the second layer comprises combinations of selective estrogen receptor modulators.

5 U.S. Patent Nos. 5,998,402 and 6,479,535 report the preparation of 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-2-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol, acetic acid salt (bazedoxifene acetate) and characterize the salt as having a melting point of 174-178 °C. The synthetic preparation of bazedoxifene acetate has also appeared in the general literature. See, for example, Miller et al., *J. Med. Chem.*, 2001, 44,
10 1654-1657, incorporated herein by reference in its entirety, which reports the salt as a crystalline solid having a melting point of 170.5-172.5 °C. Further description of the drug's biological activity has appeared in the general literature as well (e.g. Miller, et al. *Drugs of the Future*, 2002, 27(2), 117-121), incorporated herein by reference in its entirety.

15 In some embodiments:
the estrogen comprises conjugated estrogens; and
the second layer comprises one or more therapeutic agents selected from the group consisting of medroxyprogesterone acetate and 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-2-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol, or pharmaceutically
20 acceptable salt thereof.

The estrogen and therapeutic agents can also include pharmaceutically acceptable salts. In some embodiments, the estrogen comprises up to about 20%, up to about 15%, up to about 10%, up to about 9%, up to about 8%, up to about 7%, up to about 6%, up to about 5%, up to about 4%, up to about 3%, up to about 2%, up
25 to about 1%, or up to about 0.5% by weight of the first layer. In some embodiments, the estrogen comprises from about 0.01 to about 1% by weight of the first layer.

In some embodiments, the one or more therapeutic agents comprise up to about 20%, up to about 15%, up to about 10%, up to about 9%, up to about 8%, up to about 7%, up to about 6%, up to about 5%, up to about 4%, up to about 3%, up to
30 about 2%, up to about 1%, or up to about 1% by weight of the second layer. In some embodiments, the one or more therapeutic agents comprise from about 0.1% to about 1% by weight of the second layer. In some embodiments, the one or more therapeutic agents comprise from about 0.4% to about 0.8% by weight of the second

layer. In some embodiments, the one or more therapeutic agents comprises from about 7% to about 8% by weight of the second layer.

In some embodiments:

the estrogen comprises from about 0.01% to about 2% by weight of
5 the first layer; and

the one or more therapeutic agents comprise from about 0.01% to about 10% by weight of the second layer.

As used herein, the term "bi-layer tablet" refers a pharmaceutical dosage form comprising two portions that are contacted or compressed together along one
10 surface. In some embodiments, the first layer comprises from about 20% to about 90%, from about 10% to about 70%, from about 10% to about 60%, from about 20% to about 50%, from about 20% to about 45%, from about 30% to about 40%, or from about 24% to about 32% by weight of the tablet. In some embodiments, the first
15 layer comprises from about 20% to about 45% by weight of the tablet. In some embodiments, the first layer comprises about from about 28% to about 29% by weight of the tablet. In some embodiments, the first layer comprises about from about 30% to about 31% by weight of the tablet.

In some embodiments, the second layer comprises from about 20% to about 90%, from about 30% to about 90%, from about 40% to about 90%, from about 50%
20 to about 85%, from about 55% to about 80%, from about 60% to about 70%, or from about 65% to about 75%, by weight of the tablet. In some embodiments, the first layer comprises from about 55% to about 80% by weight of the tablet. In some embodiments, the second layer comprises about from about 70% to about 71% by weight of the tablet. In some embodiments, the second layer comprises about from
25 about 66% to about 67% by weight of the tablet.

In some embodiments, one or both of the first layer and the second layer each further independently comprise a hydrophilic gel-forming polymer component. As used herein, the term "hydrophilic gel-forming polymer component" refers to one
30 or more hydrophilic polymers, wherein the dry polymer is capable of swelling in the presence aqueous media to form a highly viscous gelatinous mass. In some embodiments, the hydrophilic gel-forming polymer swells in a pH independent manner. In some embodiments, the hydrophilic gel-forming polymer component comprises one or more of hydroxypropylmethylcellulose, polyethylene oxide,

hydroxypropylcellulose, hydroxyethylcellulose, methylcellulose, polyvinylpyrrolidone, xanthan gum, and guar gum. In some embodiments, the hydrophilic gel-forming polymer component is hydroxypropylmethylcellulose ("HPMC"; also known as hypromellose). Suitable HPMC polymers include, but are not limited to the

5 Methocel™ line of hydroxypropylmethylcellulose polymers such as Methocel Premium K100M CR, Methocel Premium K4M CR, and Methocel Premium K100 LV, available from Dow Chemical Company. In some embodiments, the hydrophilic gel-forming polymer component comprises HPMC K100M CR. In some embodiments, the hydrophilic gel-forming polymer component comprises HPMC K4M CR. In some

10 embodiments, the hydrophilic gel-forming polymer component comprises HPMC K100M CR and HPMC K4M CR. In some embodiments, the hydrophilic gel-forming polymer component comprises HPMC K100M CR and HPMC K100 LV. In some embodiments, the hydrophilic gel-forming polymer component comprises a 1:1 mixture by weight of HPMC K100M CR and HPMC K4M. In some embodiments, the

15 hydrophilic gel-forming polymer component comprises a 1:1 mixture by weight of HPMC K100M CR and HPMC K100 LV.

In some embodiments, the hydrophilic gel-forming polymer component comprises a hydroxypropylmethylcellulose polymer having from about 7% to about 12% by weight hydroxypropoxyl groups. In some embodiments, the hydrophilic gel-

20 forming polymer component comprises a hydroxypropylmethylcellulose polymer having from about 19% to about 24% by weight methoxyl groups.

In some embodiments, the hydrophilic gel-forming polymer component comprises a hydroxypropylmethylcellulose polymer having an apparent viscosity from about 80 cP to about 150,000 cP. In some embodiments, the hydrophilic gel-forming

25 polymer component comprises a hydroxypropylmethylcellulose polymer having an apparent viscosity from about 3000 to about 6000 cP. In some embodiments, the hydrophilic gel-forming polymer component comprises a hydroxypropylmethylcellulose polymer having an apparent viscosity from about 80 to about 120 cP. In some embodiments, the hydrophilic gel-forming polymer

30 component comprises a hydroxypropylmethylcellulose polymer having an apparent viscosity from about 80,000 to about 120,000 cP. In some embodiments, the hydrophilic gel-forming polymer component comprises a 1:1 mixture by weight of a hydroxypropylmethylcellulose polymer having an apparent viscosity from about

80,000 to about 120,000 cP and a hydroxypropylmethylcellulose polymer having an apparent viscosity from about 3000 to about 6000 cP. In some embodiments, the hydrophilic gel-forming polymer component comprises a 1:1 mixture by weight of a hydroxypropylmethylcellulose polymer having an apparent viscosity from about 80,000 to about 120,000 cP and a hydroxypropylmethylcellulose polymer having an apparent viscosity from about 80 to about 120 cP. Apparent viscosity is determined by a Ubbelohde viscometer.

In some embodiments, the hydrophilic gel-forming polymer component of the first layer comprises from about 5% to about 80%, from about 5% to about 60%, from about 5% to about 15%, from about 15% to about 30%, from about 30% to about 40%, from about 40% to about 50%, from about 50% to about 60%, from about 22% to about 33%, or from about 40% to about 60% by weight of the first layer. In some embodiments, the hydrophilic gel-forming polymer component of the first layer comprises about 10%, about 20%, about 27.5%, about 35%, about 45%, about 55% by weight of the first layer.

In some embodiments, the hydrophilic gel-forming polymer component of the second layer comprises from about 1% to about 40%, from about 1% to about 8%, from about 8% to about 15%, from about 15% to about 30%, from about 2% to about 7%, from about 15% to about 25%, or from about 30% to about 40% by weight of the second layer. In some embodiments, the hydrophilic gel-forming polymer component of the second layer comprises about 5%, about 10%, or about 20 by weight of the second layer.

In some embodiments, the first layer further comprises a filler/diluent component. As used herein, the term "filler/diluent component" refers to one or more substances that act to dilute the active pharmacological agent to the desired dosage and/or that act as a carrier for the active pharmacological agent, although the substances may have additional, unspecified benefits. In some embodiments, the first filler/diluent component comprises one or more filler substances. In some embodiments, the first filler/diluent component comprises one or more diluent substances. In some embodiments, the first filler/diluent component is one or more substances that are diluents and fillers.

In some embodiments, the filler/diluent component of the first layer comprises one or more of lactose, lactose monohydrate, mannitol, sucrose, maltodextrin,

dextrin, maltitol, sorbitol, xylitol, powdered cellulose, cellulose gum, microcrystalline cellulose, starch, calcium phosphate, and a metal carbonate. In some embodiments, the filler/diluent component of the first layer comprises one or more of lactose, lactose monohydrate, mannitol, sucrose, maltodextrin, sorbitol, and xylitol. In some
5 embodiments, the filler/diluent component of the first layer comprises one or more of lactose and lactose monohydrate. In some embodiments, the filler/diluent component of the first layer does not comprise sucrose.

In some embodiments, the second layer further optionally comprises a filler/diluent component. In some embodiments, the filler/diluent component of the
10 second layer comprises one or more of lactose, lactose monohydrate, mannitol, sucrose, maltodextrin, dextrin, maltitol, sorbitol, xylitol, powdered cellulose, cellulose gum, microcrystalline cellulose, starch, calcium phosphate, and a metal carbonate. In some embodiments, the filler/diluent component of the second layer comprises
15 one or more of lactose, lactose monohydrate, mannitol, sucrose, maltodextrin, sorbitol, and xylitol. In some embodiments, the filler/diluent component of the second layer comprises one or more of lactose and lactose monohydrate. In some embodiments, the filler/diluent component of the second layer does not comprise sucrose.

In some embodiments, the first layer further comprises a filler/binder
20 component. As used herein, the term "filler/binder component" refers to one or more substances that can act as fillers and/or binders, although the substances may have additional, unspecified benefits. In some embodiments, the term "binder" refers to a substance that increases the mechanical strength and/or compressibility of a pharmaceutical composition comprising the pharmaceutical formulations of the
25 invention. In some embodiments, the filler/binder component comprises one or more filler substances. In some embodiments, the filler/binder component comprises one or more binder substances. In some embodiments, the filler/binder comprises one or more substances that are fillers and binders. In some embodiments, filler/binder component of the first layer comprises one or more of microcrystalline cellulose,
30 polyvinylpyrrolidone, copovidone, polyvinylalcohol, starch, gelatin, gum arabic, gum acacia, and gum tragacanth. In some embodiments, the filler/binder of the first layer comprises microcrystalline cellulose.

In some embodiments, the second layer further comprises a filler/binder. In some embodiments, the filler/binder of the second layer comprises one or more of microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, copovidone, polyvinylalcohol, starch, gelatin, gum arabic, gum acacia, and gum tragacanth. In some embodiments, the
 5 filler/binder of the second layer comprises microcrystalline cellulose.

In some embodiments, the first layer further optionally comprises a lubricant component. As used herein, the term "lubricant component" refers to one or more substances that aids in preventing sticking to the equipment of the pharmaceutical formulations during processing and/or that improves powder flow of the formulation
 10 during processing. In some embodiments, the optional lubricant component of the first layer, if present, comprises one or more of stearic acid, metallic stearate, sodium stearyl fumarate, fatty acid, fatty alcohol, fatty acid ester, glyceryl behenate, mineral oil, vegetable oil, paraffin, leucine, talc, propylene glycol fatty acid ester, polyethylene glycol, polypropylene glycol, and polyalkylene glycol. In some embodiments, the
 15 optional lubricant component of the first layer, if present, comprises one or more of stearic acid, metallic stearate, sodium stearyl fumarate, glyceryl behenate, mineral oil, vegetable oil, and paraffin. In some embodiments, the optional lubricant component of the first layer, if present, comprises magnesium stearate.

In some embodiments, the second layer further optionally comprises a
 20 lubricant component. In some embodiments, the optional lubricant component of the second layer, if present, comprises one or more of stearic acid, metallic stearate, sodium stearyl fumarate, fatty acid, fatty alcohol, fatty acid ester, glyceryl behenate, mineral oil, vegetable oil, paraffin, leucine, talc, propylene glycol fatty acid ester, polyethylene glycol, polypropylene glycol, and polyalkylene glycol. In some
 25 embodiments, the optional lubricant component of the second layer, if present, comprises one or more of stearic acid, metallic stearate, sodium stearyl fumarate, glyceryl behenate, mineral oil, vegetable oil, and paraffin. In some embodiments, the optional lubricant component of the second layer, if present, comprises magnesium stearate.

30 In some embodiments, the first layer and the second layer each independently further comprise a filler/diluent component. In some embodiments the first layer and the second layer each independently further comprise a filler/binder

component. In some embodiments the first layer and the second layer each independently further comprise an optional lubricant component.

In some embodiments, the second layer optionally further comprises a disintegrant. As used herein, the term "disintegrant component" refers to one or
5 more substances that encourage disintegration in water (or water containing fluid *in vivo*) of a pharmaceutical composition comprising the pharmaceutical formulations of the invention. In some embodiments, the optional disintegrant of the second layer, if present, comprises croscarmellose sodium, carmellose calcium, crospovidone, alginic acid, sodium alginate, potassium alginate, calcium alginate, starch,
10 pregelatinized starch, sodium starch glycolate, cellulose flocc, and carboxymethylcellulose. In some embodiments, the optional disintegrant of the first layer comprises one or more of croscarmellose sodium, crospovidone, and sodium starch glycolate. In some embodiments, the optional disintegrant of the second layer comprises croscarmellose sodium.

15 In some embodiments, the second layer optionally further comprises an antioxidant component. The antioxidant component can be a single compound, such as ascorbic acid, or a mixture of antioxidants. A wide variety of antioxidant compound are known in the art, and are suitable for use in the present invention. Examples of such antioxidants that can be used in the present invention include
20 vitamin E, vitamin E acetate (for example, dry vitamin E acetate 50% DC from BASF; also known as D,L- α -tocopheryl acetate) sodium ascorbate, ascorbyl palmitate, BHT (butylated hydroxytoluene) and BHA (butylated hydroxyanisole), each optionally in conjunction with an amount of ascorbic acid.

In some embodiments, the optional antioxidant component of the second
25 layer, if present, comprises one or more of ascorbic acid, sodium ascorbate, ascorbyl palmitate, vitamin E, vitamin E acetate, butylated hydroxytoluene, and butylated hydroxyanisole. In some embodiments, the optional antioxidant component of the second layer, if present, comprises one or more of ascorbic acid, vitamin E, and vitamin E acetate. In some embodiments, the optional antioxidant component of the
30 second layer, if present, comprises one or more of ascorbic acid and vitamin E acetate.

In some embodiments, the first layer comprises from about 10% to about 90%, from about 30% to about 70%, from about 50% to about 85%, from about 10%

to about 50%, from about 45% to about 70%, or from about 40% to about 80% of a filler/diluent component by weight of the first layer. In some embodiments, the first layer comprises about 48.5%, about 56.9%, about 66%, about 74.4%, about 56%, about 64.4%, about 41%, about 49.4%, about 31%, about 39.4%, about 21%, or about 29.4% of a filler/diluent component by weight of the first layer.

In some embodiments, the second layer comprises from about 10% to about 75%, from about 25% to about 50%, from about 20% to about 60%, from about 35% to about 75%, from about 30% to about 50%, from about 35% to about 60%, from about 40% to about 70%, or from about 35% to about 70% of a filler/diluent component by weight of the second layer. In some embodiments, the second layer comprises about 39.1%, about 38.1%, about 49.1%, about 54.1%, about 46.2%, about 41.1%, about 30.9%, about 45.3%, about 40.3%, or about 30.3% of a filler/diluent component by weight of the second layer.

In some embodiments, the first layer further comprises from about 0.1% to about 30%, from about 1% to about 30%, from about 5% to about 25%, or from about 10% to about 20% of a filler/binder component by weight of the first layer. In some embodiments, the first layer further comprises about 15% of a filler/binder component by weight of the first layer.

In some embodiments, the second layer further comprises up to about 60% of a filler/binder component by weight of the second layer. In some embodiments, the second layer comprises from about 30%, from about 1% to about 30%, from about 5% to about 25%, or from about 10% to about 20% of a filler/binder component by weight of the second layer. In some embodiments, the second layer further comprises about 40% of a filler/binder component by weight of the second layer.

In some embodiments, the first layer further optionally comprises from about 0.01% to about 3%, from about 0.01% to about 2%, from about 0.01% to about 1%, or from about 0.1% to about 1% of a lubricant component by weight of the first layer. In some embodiments, the first layer further optionally comprises about 0.25% or about 0.5% of a lubricant component by weight of the first layer.

In some embodiments, the second layer further optionally comprises from about 0.01% to about 3%, 0.01% to about 2%, 0.01% to about 1%, or about 0.1% to about 1% of a lubricant component by weight of the second layer. In some

embodiments, the second layer further optionally comprises about 0.25% or about 0.5% of a lubricant component by weight of the second layer.

In some embodiments, the second layer further optionally comprises up to about 4%, up to about 3%, or up to about 2% of a disintegrant by weight of the second layer. In some embodiments, the second layer further optionally comprises about 1% of a disintegrant by weight of the second layer.

In some embodiments, the second layer further optionally comprises from about 0.01% to about 4%, from about 0.01% to about 3%, or from about 0.01% to about 2% of an antioxidant component by weight of the second layer.

10 In some embodiments:

the hydrophilic gel-forming polymer component of the first layer comprises from about 5% to about 80% by weight of the first layer; and

the hydrophilic gel-forming polymer component of the second layer comprises from about 1% to about 40% by weight of the second layer.

15 In some embodiments:

(a) the first layer further comprises:

a filler/diluent component comprising from about 10% to about 90% by weight of the first layer;

a filler/binder component comprising from about 0.1% to about 30% by weight of the first layer; and

20 optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 3% by weight of the first layer; and

(b) the second layer further comprises:

25 a filler/diluent component comprising from about 10% to about 75% by weight of the second layer;

a filler/binder component comprising up to about 60% by weight of the second layer;

optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 3% by weight of the second layer;

30 optionally, a disintegrant comprising up to about 4% by weight of the second layer; and

optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to about 4% by weight of the second layer.

In some embodiments:

the hydrophilic gel-forming polymer component of the first layer comprises from about 30% to about 40% by weight of the first layer; and

the hydrophilic gel-forming polymer component of the second layer comprises from about 15% to about 30% by weight of the second layer.

In some embodiments:

(a) the first layer further comprises:

a filler/diluent component comprising from about 30% to about 70% by weight of the first layer;

a filler/binder component comprising from about 5% to about 25% by weight of the first layer; and

optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the first layer; and

(b) the second layer further comprises:

a filler/diluent component comprising from about 25% to about 50% by weight of the second layer;

a filler/binder component comprising from about 20% to about 60% by weight of the second layer;

optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the second layer;

optionally, a disintegrant comprising up to about 4% by weight of the second layer; and

optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to about 4% by weight of the second layer.

In some embodiments of the previous two embodiments:

the estrogen comprises conjugated estrogens;

the therapeutic agent comprises medroxyprogesterone acetate;

the dissolution profile of the estrogen from the tablet is substantially as shown in Figure 32; and

the dissolution profile of the therapeutic agent from the tablet under type I therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in Figure 17.

In some embodiments:

the hydrophilic gel-forming polymer component of the first layer comprises from about 5% to about 15% by weight of the first layer; and the hydrophilic gel-forming polymer component of the second layer comprises from about 15% to about 30% by weight of the second layer.

5 In some embodiments:

(a) the first layer further comprises:

a filler/diluent component comprising from about 50% to about 85% by weight of the first layer;

10 a filler/binder component comprising from about 5% to about 25% by weight of the first layer; and

optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the first layer; and

(b) the second layer further comprises:

15 a filler/diluent component comprising from about 20% to about 60% by weight of the second layer;

a filler/binder component comprising from about 20% to about 60% by weight of the second layer;

optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the second layer;

20 optionally, a disintegrant comprising up to about 4% by weight of the second layer; and

optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to about 4% by weight of the second layer.

In some embodiments of the previous two embodiments:

25 the estrogen comprises conjugated estrogens;

the therapeutic agent comprises medroxyprogesterone acetate;

the dissolution profile of the estrogen from the tablet is substantially as shown in Figure 33; and

30 the dissolution profile of the therapeutic agent from the tablet under type I therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in Figure 18.

In some embodiments:

the hydrophilic gel-forming polymer component of the first layer comprises from about 30% to about 40% by weight of the first layer; and

the hydrophilic gel-forming polymer component of the second layer comprises from about 1% to about 8% by weight of the second layer.

In some embodiments:

(a) the first layer further comprises:

5 a filler/diluent component comprising from about 30% to about 70% by weight of the first layer;

a filler/binder component comprising from about 5% to about 25% by weight of the first layer; and

10 optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the first layer; and

(b) the second layer further comprises:

a filler/diluent component comprising from about 35% to about 75% by weight of the second layer;

15 a filler/binder component comprising from about 20% to about 60% by weight of the second layer;

optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the second layer;

optionally, a disintegrant comprising up to about 4% by weight of the second layer; and

20 optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to about 4% by weight of the second layer.

In some embodiments of the previous two embodiments:

the estrogen comprises conjugated estrogens;

the therapeutic agent comprises medroxyprogesterone acetate;

25 the dissolution profile of the estrogen from the tablet is substantially as shown in Figure 34; and

the dissolution profile of the therapeutic agent from the tablet under type I therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in Figure 19.

In some embodiments:

30 the hydrophilic gel-forming polymer component of the first layer comprises from about 5% to about 15% by weight of the first layer; and

the hydrophilic gel-forming polymer component of the second layer comprises from about 1% to about 8% by weight of the second layer.

In some embodiments:

(a) the first layer further comprises:

a filler/diluent component comprising from about 50% to about 85% by weight of the first layer;

5 a filler/binder component comprising from about 5% to about 25% by weight of the first layer; and

optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the first layer; and

(b) the second layer further comprises:

10 a filler/diluent component comprising from about 35% to about 75% by weight of the second layer;

a filler/binder component comprising from about 20% to about 60% by weight of the second layer;

15 optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the second layer;

optionally, a disintegrant comprising up to about 4% by weight of the second layer; and

optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to about 4% by weight of the second layer.

20 In some embodiments of the previous two embodiments:

the estrogen comprises conjugated estrogens;

the therapeutic agent comprises medroxyprogesterone acetate;

the dissolution profile of the estrogen from the tablet is substantially as shown in Figure 35; and

25 the dissolution profile of the therapeutic agent from the tablet under type I therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in Figure 20.

In some embodiments:

the hydrophilic gel-forming polymer component of the first layer comprises from about 30% to about 40% by weight of the first layer; and

30 the hydrophilic gel-forming polymer component of the second layer comprises from about 8% to about 15% by weight of the second layer.

In some embodiments:

(a) the first layer further comprises:

a filler/diluent component comprising from about 30% to about 70% by weight of the first layer;

a filler/binder component comprising from about 5% to about 25% by weight of the first layer; and

5 optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the first layer; and

(b) the second layer further comprises:

a filler/diluent component comprising from about 35% to about 70% by weight of the second layer;

10 a filler/binder component comprising from about 20% to about 60% by weight of the second layer;

optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the second layer;

15 optionally, a disintegrant comprising up to about 4% by weight of the second layer; and

optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to about 4% by weight of the second layer.

In some embodiments of the previous two embodiments:

the estrogen comprises conjugated estrogens;

20 the therapeutic agent comprises medroxyprogesterone acetate;

the dissolution profile of the estrogen from the tablet is substantially as shown in Figure 36; and

the dissolution profile of the therapeutic agent from the tablet under type I therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in Figure 21.

25 In some embodiments:

the hydrophilic gel-forming polymer component of the first layer comprises from about 40% to about 60% by weight of the first layer; and

the hydrophilic gel-forming polymer component of the second layer comprises from about 1% to about 8% by weight of the second layer.

30 In some embodiments:

(a) the first layer further comprises:

a filler/diluent component comprising from about 10% to about 50% by weight of the first layer;

a filler/binder component comprising from about 5% to about 25% by weight of the first layer; and

optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the first layer; and

5 (b) the second layer further comprises:

a filler/diluent component comprising from about 35% to about 75% by weight of the second layer;

a filler/binder component comprising from about 20% to about 60% by weight of the second layer;

10 optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the second layer;

optionally, a disintegrant comprising up to about 4% by weight of the second layer; and

15 optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to about 4% by weight of the second layer.

In some embodiments of the previous two embodiments:

the estrogen comprises conjugated estrogens;

the therapeutic agent comprises medroxyprogesterone acetate;

20 the dissolution profile of the estrogen from the tablet is substantially as shown in Figure 37 or 44; and

the dissolution profile of the therapeutic agent from the tablet under type I therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in Figure 22 or 29.

In some embodiments:

25 the hydrophilic gel-forming polymer component of the first layer comprises from about 40% to about 60% by weight of the first layer; and

the hydrophilic gel-forming polymer component of the second layer comprises from about 8% to about 15% by weight of the second layer.

In some embodiments:

30 (a) the first layer further comprises:

a filler/diluent component comprising from about 10% to about 50% by weight of the first layer;

a filler/binder component comprising from about 5% to about 25% by weight of the first layer; and

optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the first layer; and

5 (b) the second layer further comprises:

a filler/diluent component comprising from about 35% to about 70% by weight of the second layer;

a filler/binder component comprising from about 20% to about 60% by weight of the second layer;

10 optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the second layer;

optionally, a disintegrant comprising up to about 4% by weight of the second layer; and

15 optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to about 4% by weight of the second layer.

In some embodiments of the previous two embodiments:

the estrogen comprises conjugated estrogens;

the therapeutic agent comprises medroxyprogesterone acetate;

20 the dissolution profile of the estrogen from the tablet is substantially as shown in Figure 38 or 45; and

the dissolution profile of the therapeutic agent from the tablet under type I therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in Figure 23 or 30.

In some embodiments:

25 the hydrophilic gel-forming polymer component of the first layer comprises from about 40% to about 60% by weight of the first layer; and

the hydrophilic gel-forming polymer component of the second layer comprises from about 15% to about 30% by weight of the second layer.

In some embodiments:

30 (a) the first layer further comprises:

a filler/diluent component comprising from about 10% to about 50% by weight of the first layer;

a filler/binder component comprising from about 5% to about 25% by weight of the first layer; and

optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the first layer; and

5 (b) the second layer further comprises:

a filler/diluent component comprising from about 20% to about 60% by weight of the second layer;

a filler/binder component comprising from about 20% to about 60% by weight of the second layer;

10 optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the second layer;

optionally, a disintegrant comprising up to about 4% by weight of the second layer; and

15 optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to about 4% by weight of the second layer.

In some embodiments of the previous two embodiments:

the estrogen comprises conjugated estrogens;

the therapeutic agent comprises medroxyprogesterone acetate;

20 the dissolution profile of the estrogen from the tablet is substantially as shown in Figure 39 or 46; and

the dissolution profile of the therapeutic agent from the tablet under type I therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in Figure 24 or 31.

In some embodiments:

25 the hydrophilic gel-forming polymer component of the first layer comprises from about 5% to about 15% by weight of the first layer; and

the hydrophilic gel-forming polymer component of the second layer comprises from about 8% to about 15% by weight of the second layer.

In some embodiments:

30 (a) the first layer further comprises:

a filler/diluent component comprising from about 50% to about 85% by weight of the first layer;

a filler/binder component comprising from about 5% to about 25% by weight of the first layer; and

optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the first layer; and

5 (b) the second layer further comprises:

a filler/diluent component comprising from about 35% to about 70% by weight of the second layer;

a filler/binder component comprising from about 20% to about 60% by weight of the second layer;

10 optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the second layer;

optionally, a disintegrant comprising up to about 4% by weight of the second layer; and

15 optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to about 4% by weight of the second layer.

In some embodiments of the previous two embodiments:

the estrogen comprises conjugated estrogens;

the therapeutic agent comprises medroxyprogesterone acetate;

20 the dissolution profile of the estrogen from the tablet is substantially as shown in Figure 40; and

the dissolution profile of the therapeutic agent from the tablet under type I therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in Figure 25.

In some embodiments:

25 the hydrophilic gel-forming polymer component of the first layer comprises from about 15% to about 30% by weight of the first layer; and

the hydrophilic gel-forming polymer component of the second layer comprises from about 15% to about 30% by weight of the second layer.

In some embodiments:

30 (a) the first layer further comprises:

a filler/diluent component comprising from about 40% to about 80% by weight of the first layer;

a filler/binder component comprising from about 5% to about 25% by weight of the first layer; and

optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the first layer; and

(b) the second layer further comprises:

5 a filler/diluent component comprising from about 0.0% to about 60% (e.g., about 0.5% to about 60% or about 10% to about 60%) by weight of the second layer;

a filler/binder component comprising from about 20% to about 60% by weight of the second layer; and

10 optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the second layer;

optionally, a disintegrant comprising up to about 4% by weight of the second layer; and

optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to about 4% by weight of the second layer.

15 In some embodiments of the previous two embodiments:

the estrogen comprises conjugated estrogens;

the therapeutic agent comprises medroxyprogesterone acetate;

the dissolution profile of the estrogen from the tablet is substantially as shown in Figure 41; and

20 the dissolution profile of the therapeutic agent from the tablet under type I therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in Figure 26; or

the estrogen comprises conjugated estrogens;

the therapeutic agent comprises bazedoxifene acetate;

25 the dissolution profile of the estrogen from the tablet is substantially as shown in Figure 52; and

the dissolution profile of the therapeutic agent from the tablet under type II therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in Figure 49.

In some embodiments:

30 the hydrophilic gel-forming polymer component of the first layer comprises from about 15% to about 30% by weight of the first layer; and

the hydrophilic gel-forming polymer component of the second layer comprises from about 1% to about 8% by weight of the second layer.

In some embodiments:

(a) the first layer further comprises:

a filler/diluent component comprising from about 40% to about 80% by weight of the first layer;

5 a filler/binder component comprising from about 5% to about 25% by weight of the first layer; and

optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the first layer; and

(b) the second layer further comprises:

10 a filler/diluent component comprising from about 35% to about 75% by weight of the second layer;

a filler/binder component comprising from about 20% to about 60% by weight of the second layer;

15 optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the second layer;

optionally, a disintegrant comprising up to about 4% by weight of the second layer; and

optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to about 4% by weight of the second layer.

20 In some embodiments of the previous two embodiments:

the estrogen comprises conjugated estrogens;

the therapeutic agent comprises medroxyprogesterone acetate;

the dissolution profile of the estrogen from the tablet is substantially as shown in Figure 42; and

25 the dissolution profile of the therapeutic agent from the tablet under type I therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in Figure 27; or

the estrogen comprises conjugated estrogens;

the therapeutic agent comprises bazedoxifene acetate;

30 the dissolution profile of the estrogen from the tablet is substantially as shown in Figure 50; and

the dissolution profile of the therapeutic agent from the tablet under type II therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in Figure 47.

In some embodiments:

the hydrophilic gel-forming polymer component of the first layer
comprises from about 15% to about 30% by weight of the first layer; and

the hydrophilic gel-forming polymer component of the second layer
5 comprises from about 8% to about 15% by weight of the second layer.

In some embodiments:

(a) the first layer further comprises:

a filler/diluent component comprising from about 40% to about 80% by
weight of the first layer;

10 a filler/binder component comprising from about 5% to about 25% by
weight of the first layer; and

optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to
about 2% by weight of the first layer; and

(b) the second layer further comprises:

15 a filler/diluent component comprising from about 35% to about 70% by
weight of the second layer;

a filler/binder component comprising from about 20% to about 60% by
weight of the second layer;

20 optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to
about 2% by weight of the second layer;

optionally, a disintegrant comprising up to about 4% by weight of the
second layer; and

optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to
about 4% by weight of the second layer.

25 In some embodiments of the previous two embodiments:

the estrogen comprises conjugated estrogens;

the therapeutic agent comprises medroxyprogesterone acetate;

the dissolution profile of the estrogen from the tablet is substantially as
shown in Figure 43; and

30 the dissolution profile of the therapeutic agent from the tablet under
type I therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in Figure 28;
or

the estrogen comprises conjugated estrogens;

the therapeutic agent comprises bazedoxifene acetate;
the dissolution profile of the estrogen from the tablet is substantially as
shown in Figure 51; and

the dissolution profile of the therapeutic agent from the tablet under
5 type II therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in Figure 48.

In some embodiments:

the hydrophilic gel-forming polymer component of the first layer
comprises from about 50% to about 60% by weight of the first layer; and

the hydrophilic gel-forming polymer component of the second layer
10 comprises from about 1% to about 8% by weight of the second layer.

In some embodiments:

the hydrophilic gel-forming polymer component of the first layer
comprises from about 50% to about 60% by weight of the first layer; and

the hydrophilic gel-forming polymer component of the second layer
15 comprises from about 8% to about 15% by weight of the second layer.

In some embodiments:

the hydrophilic gel-forming polymer component of the first layer
comprises from about 50% to about 60% by weight of the first layer; and

the hydrophilic gel-forming polymer component of the second layer
20 comprises from about 15% to about 30% by weight of the second layer.

In some embodiments:

the hydrophilic gel-forming polymer component of the first layer
comprises from about 22% to about 33% by weight of the first layer; and

the hydrophilic gel-forming polymer component of the second layer
25 comprises from about 15% to about 25% by weight of the second layer.

In some embodiments:

the hydrophilic gel-forming polymer component of the first layer
comprises from about 22% to about 33% by weight of the first layer;

the hydrophilic gel-forming polymer component of the second layer
30 comprises from about 15% to about 25% by weight of the second layer.

In some embodiments:

the hydrophilic gel-forming polymer component of the first layer
comprises from about 22% to about 33% by weight of the first layer; and

the hydrophilic gel-forming polymer component of the second layer comprises from about 8% to about 15% by weight of the second layer.

In some embodiments:

the hydrophilic gel-forming polymer component of the first layer
5 comprises from about 22% to about 33% by weight of the first layer; and

the hydrophilic gel-forming polymer component of the second layer comprises from about 2% to about 7% by weight of the second layer.

In some embodiments:

the hydrophilic gel-forming polymer component of the first layer
10 comprises from about 22% to about 33% by weight of the first layer; and

the hydrophilic gel-forming polymer component of the second layer comprises from about 5% to about 15% of a first hydroxypropylmethylcellulose polymer by weight of the second layer and from about 5% to about 15% of a second hydroxypropylmethylcellulose polymer by weight of the second layer;

15 the first hydroxypropylmethylcellulose polymer has an apparent viscosity from about 3000 to about 6000 cP;

the second hydroxypropylmethylcellulose polymer has an apparent viscosity from about 80,000 to about 100,000 cP;

the estrogen comprises conjugated estrogens;

20 the therapeutic agent comprises medroxyprogesterone acetate;

the dissolution profile of the estrogen from the tablet is substantially as shown in Figure 15; and

the dissolution profile of the therapeutic agent from the tablet under type I therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in Figure 7.

25 In some embodiments:

the hydrophilic gel-forming polymer component of the first layer comprises from about 22% to about 33% by weight of the first layer; and

the hydrophilic gel-forming polymer component of the second layer comprises from about 5% to about 15% of a first hydroxypropylmethylcellulose
30 polymer by weight of the second layer and from about 5% to about 15% of a second hydroxypropylmethylcellulose polymer by weight of the second layer;

the first hydroxypropylmethylcellulose polymer has an apparent viscosity from about 80 to about 120 cP;

the second hydroxypropylmethylcellulose polymer has an apparent viscosity from about 80,000 to about 100,000 cP;
the estrogen comprises conjugated estrogens;
the therapeutic agent comprises medroxyprogesterone acetate;
5 the dissolution profile of the estrogen from the tablet is substantially as shown in Figure 16; and
the dissolution profile of the therapeutic agent from the tablet under type I therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in Figure 8.
In some embodiments:
10 the hydrophilic gel-forming polymer component of the first layer comprises from about 22% to about 33% by weight of the first layer; and
the hydrophilic gel-forming polymer component of the second layer comprises from about 15% to about 25% by weight of the second layer;
the estrogen comprises conjugated estrogens;
15 the therapeutic agent comprises medroxyprogesterone acetate;
the dissolution profile of the estrogen from the tablet is substantially as shown in Figure 9; and
the dissolution profile of the therapeutic agent from the tablet under type I therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in Figure 1.
20 In some embodiments:
the hydrophilic gel-forming polymer component of the first layer comprises from about 22% to about 33% by weight of the first layer; and
the hydrophilic gel-forming polymer component of the second layer comprises from about 15% to about 25% by weight of the second layer;
25 the estrogen comprises conjugated estrogens;
the therapeutic agent comprises medroxyprogesterone acetate;
the dissolution profile of the estrogen from the tablet is substantially as shown in Figure 11; and
the dissolution profile of the therapeutic agent from the tablet under
30 type I therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in Figure 3.
In some embodiments:
the hydrophilic gel-forming polymer component of the first layer comprises from about 22% to about 33% by weight of the first layer; and

the hydrophilic gel-forming polymer component of the second layer comprises from about 15% to about 25% by weight of the second layer;

the estrogen comprises conjugated estrogens;

the therapeutic agent comprises medroxyprogesterone acetate;

5 the dissolution profile of the estrogen from the tablet is substantially as shown in Figure 14; and

the dissolution profile of the therapeutic agent from the tablet under type I therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in Figure 6.

In some embodiments:

10 the hydrophilic gel-forming polymer component of the first layer comprises from about 22% to about 33% by weight of the first layer; and

the hydrophilic gel-forming polymer component of the second layer comprises from about 5% to about 15% by weight of the second layer;

the estrogen comprises conjugated estrogens;

15 the therapeutic agent comprises medroxyprogesterone acetate;

the dissolution profile of the estrogen from the tablet is substantially as shown in Figure 12; and

the dissolution profile of the therapeutic agent from the tablet under type I therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in Figure 4.

20 In some embodiments:

the hydrophilic gel-forming polymer component of the first layer comprises from about 22% to about 33% by weight of the first layer; and

the hydrophilic gel-forming polymer component of the second layer comprises from about 1% to about 10% by weight of the second layer;

25 the estrogen comprises conjugated estrogens;

the therapeutic agent comprises medroxyprogesterone acetate;

the dissolution profile of the estrogen from the tablet is substantially as shown in Figure 10; and

30 the dissolution profile of the therapeutic agent from the tablet under type I therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in Figure 2.

In some embodiments:

the hydrophilic gel-forming polymer component of the first layer comprises from about 22% to about 33% by weight of the first layer; and

- the hydrophilic gel-forming polymer component of the second layer comprises from about 1% to about 10% by weight of the second layer;
- the estrogen comprises conjugated estrogens;
- the therapeutic agent comprises medroxyprogesterone acetate;
- 5 the dissolution profile of the estrogen from the tablet is substantially as shown in Figure 13; and
- the dissolution profile of the therapeutic agent from the tablet under type I therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in Figure 5.
- In some embodiments:
- 10 the filler/diluent component of the first layer comprises one or more of lactose, lactose monohydrate, mannitol, sucrose, maltodextrin, dextrin, maltitol, sorbitol, xylitol, powdered cellulose, cellulose gum, microcrystalline cellulose, starch, calcium phosphate, and a metal carbonate;
- the filler/binder component of the first layer comprises one or more of
- 15 microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, copovidone, polyvinylalcohol, starch, gelatin, gum arabic, gum acacia, and gum tragacanth;
- the hydrophilic gel-forming polymer component of the first layer comprises one or more of hydroxypropylmethylcellulose, polyethylene oxide, hydroxypropylcellulose, hydroxyethylcellulose, methylcellulose, polyvinylpyrrolidone,
- 20 xanthan gum, and guar gum;
- the optional lubricant component of the first layer, if present, comprises one or more of stearic acid, metallic stearate, sodium stearyl fumarate, fatty acid, fatty alcohol, fatty acid ester, glyceryl behenate, mineral oil, vegetable oil, paraffin, leucine, talc, propylene glycol fatty acid ester, polyethylene glycol,
- 25 polypropylene glycol, and polyalkylene glycol;
- the filler/diluent component of the second layer comprises one or more of lactose, lactose monohydrate, mannitol, sucrose, maltodextrin, dextrin, maltitol, sorbitol, xylitol, powdered cellulose, cellulose gum, microcrystalline cellulose, starch, calcium phosphate, and a metal carbonate;
- 30 the filler/binder component of the second layer comprises one or more of microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, copovidone, polyvinylalcohol, starch, gelatin, gum arabic, gum acacia, and gum tragacanth;

the hydrophilic gel-forming polymer of the second layer comprises one or more of hydroxypropylmethylcellulose, polyethylene oxide, hydroxypropylcellulose, hydroxyethylcellulose, methylcellulose, polyvinylpyrrolidone, xanthan gum, and guar gum;

5 the optional lubricant component of the second layer, if present, comprises one or more of stearic acid, metallic stearate, sodium stearyl fumarate, fatty acid, fatty alcohol, fatty acid ester, glyceryl behenate, mineral oil, vegetable oil, paraffin, leucine, talc, propylene glycol fatty acid ester, polyethylene glycol, polypropylene glycol, and polyalkylene glycol;

10 the optional disintegrant of the second layer, if present, comprises croscarmellose sodium, carmellose calcium, crospovidone, alginic acid, sodium alginate, potassium alginate, calcium alginate, starch, pregelatinized starch, sodium starch glycolate, cellulose floc, and carboxymethylcellulose; and

the optional antioxidant component of the second layer, if present,
15 comprises one or more of ascorbic acid, sodium ascorbate, ascorbyl palmitate, vitamin E, vitamin E acetate, butylated hydroxytoluene, and butylated hydroxyanisole.

In some embodiments:

the filler/diluent component of the first layer comprises one or more of
20 lactose, lactose monohydrate, mannitol, sucrose, maltodextrin, dextrin, maltitol, sorbitol, xylitol, powdered cellulose, cellulose gum, microcrystalline cellulose, starch, calcium phosphate, and a metal carbonate;

the filler/binder component of the first layer comprises one or more of microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, copovidone, polyvinylalcohol, starch,
25 gelatin, gum arabic, gum acacia, and gum tragacanth;

the hydrophilic gel-forming polymer component of the first layer comprises one or more of hydroxypropylmethylcellulose, polyethylene oxide, hydroxypropylcellulose, hydroxyethylcellulose, methylcellulose, polyvinylpyrrolidone, xanthan gum, and guar gum;

30 the optional lubricant component of the first layer, if present, comprises one or more of stearic acid, metallic stearate, sodium stearyl fumarate, fatty acid, fatty alcohol, fatty acid ester, glyceryl behenate, mineral oil, vegetable oil,

paraffin, leucine, talc, propylene glycol fatty acid ester, polyethylene glycol, polypropylene glycol, and polyalkylene glycol;

the filler/diluent component of the second layer comprises one or more of lactose, lactose monohydrate, mannitol, sucrose, maltodextrin, dextrin, maltitol, sorbitol, xylitol, powdered cellulose, cellulose gum, microcrystalline cellulose, starch, calcium phosphate, and a metal carbonate;

the filler/binder component of the second layer comprises one or more of microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, copovidone, polyvinylalcohol, starch, gelatin, gum arabic, gum acacia, and gum tragacanth;

the hydrophilic gel-forming polymer of the second layer comprises one or more of hydroxypropylmethylcellulose, polyethylene oxide, hydroxypropylcellulose, hydroxyethylcellulose, methylcellulose, polyvinylpyrrolidone, xanthan gum, and guar gum;

the optional lubricant component of the second layer, if present, comprises one or more of stearic acid, metallic stearate, sodium stearyl fumarate, fatty acid, fatty alcohol, fatty acid ester, glyceryl behenate, mineral oil, vegetable oil, paraffin, leucine, talc, propylene glycol fatty acid ester, polyethylene glycol, polypropylene glycol, and polyalkylene glycol;

the optional disintegrant of the second layer, if present, comprises croscarmellose sodium, carmellose calcium, crospovidone, alginic acid, sodium alginate, potassium alginate, calcium alginate, starch, pregelatinized starch, sodium starch glycolate, cellulose floc, and carboxymethylcellulose;

the optional antioxidant component of the second layer, if present, comprises one or more of ascorbic acid, sodium ascorbate, ascorbyl palmitate, vitamin E, vitamin E acetate, butylated hydroxytoluene, and butylated hydroxyanisole;

the estrogen comprises conjugated estrogens; and

the one or more therapeutic agents are selected from the group consisting of medroxyprogesterone acetate and 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-2-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol, or pharmaceutically acceptable salt thereof.

In some embodiments:

the filler/diluent component of the first layer comprises one or more of
lactose or lactose monohydrate;
the filler/binder component of the first layer comprises microcrystalline
cellulose;
5 the hydrophilic gel-forming polymer component of the first layer
comprises hydroxypropylmethylcellulose;
the optional lubricant component of the first layer, if present,
comprises magnesium stearate;
the filler/diluent component of the second layer comprises one or more
10 of lactose or lactose monohydrate;
the filler/binder component of the second layer comprises
microcrystalline cellulose;
the hydrophilic gel-forming polymer component of the second layer
comprises hydroxypropylmethylcellulose;
15 the optional lubricant component of the second layer, if present,
comprises magnesium stearate;
the optional disintegrant of the second layer, if present, comprises
croscarmellose sodium; and
the optional antioxidant component of the second layer, if present,
20 comprises one or more of ascorbic acid and vitamin E acetate.
In some embodiments:
the filler/diluent component of the first layer comprises one or more of
lactose or lactose monohydrate;
the filler/binder component of the first layer comprises microcrystalline
25 cellulose;
the hydrophilic gel-forming polymer component of the first layer
comprises hydroxypropylmethylcellulose;
the optional lubricant component of the first layer, if present,
comprises magnesium stearate;
30 the filler/diluent component of the second layer comprises one or more
of lactose or lactose monohydrate;
the filler/binder component of the second layer comprises
microcrystalline cellulose;

the hydrophilic gel-forming polymer component of the second layer comprises hydroxypropylmethylcellulose;

the optional lubricant component of the second layer, if present, comprises magnesium stearate;

5 the optional disintegrant of the second layer, if present, comprises croscarmellose sodium;

the optional antioxidant component of the second layer, if present, comprises one or more of ascorbic acid and vitamin E acetate;

the estrogen comprises conjugated estrogens; and

10 the one or more therapeutic agents are selected from the group consisting of medroxyprogesterone acetate and 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-2-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol, or pharmaceutically acceptable salt thereof.

In some embodiments, the present invention provides a tablet selected from a plurality of tablets of the invention, wherein the plurality has a mean dissolution profile wherein:

the mean of % of the estrogen released per tablet after 1, 2, 3, 4, and 5 hours under estrogen dissolution conditions is substantially equal to the sum of f , $a \cdot A$, $b \cdot B$, $c \cdot A^2$, $d \cdot B^2$, and $e \cdot A \cdot B$; and

20 the mean of % of the therapeutic agent per tablet released after 0.25, 0.5, 1, 2, and 6 hours under type I therapeutic agent dissolution conditions is substantially equal to the sum of m , $n \cdot A$, $o \cdot B$, $p \cdot A^2$, $q \cdot B^2$, and $r \cdot A \cdot B$;

wherein:

A is the % of hydrophilic gel-forming polymer by weight of the first layer;

25 B is the % of hydrophilic gel-forming polymer by weight of the second layer;

f , at 1 hour, is 84.405;

a , at 1 hour, is -1.801;

b , at 1 hour, is -3.141;

c , at 1 hour, is 0.0159;

30 d , at 1 hour, is 0.0991;

e , at 1 hour, is 0.00609;

f , at 2 hours, is 112.029;

a , at 2 hours, is -1.825;

WO 2008/067387

PCT/US2007/085773

b, at 2 hours, is -4.401;
 c, at 2 hours, is 0.0134;
 d, at 2 hours, is 0.131;
 e, at 2 hours, is 0.00794;
 5 f, at 3 hours, is 128.469;
 a, at 3 hours, is -1.687;
 b, at 3 hours, is -5.218;
 c, at 3 hours, is 0.0105;
 d, at 3 hours, is 0.153;
 10 e, at 3 hours, is 0.00741;
 f, at 4 hours, is 133.525;
 a, at 4 hours, is -1.437;
 b, at 4 hours, is -5.053;
 c, at 4 hours, is 0.00776;
 15 d, at 4 hours, is 0.152;
 e, at 4 hours, is 0.000658;
 f, at 5 hours, is 133.182;
 a, at 5 hours, is -1.064;
 b, at 5 hours, is -4.893;
 20 c, at 5 hours, is 0.004363;
 d, at 5 hours, is 0.1558;
 e, at 5 hours, is -0.0076;
 m, at 0.25 hour, is 94.7399;
 n, at 0.25 hour, is -0.2561;
 25 o, at 0.25 hour, is -10.7494;
 p, at 0.25 hour, is -0.0038874;
 q, at 0.25 hour, is 0.3088;
 r, at 0.25 hour, is 0.02228;
 m, at 0.5 hour, is 113.1339;
 30 n, at 0.5 hour, is -0.2832;
 o, at 0.5 hour, is -12.549;
 p, at 0.5 hour, is -0.00428;
 q, at 0.5 hour, is 0.35267;

- r, at 0.5 hour, is 0.025698;
 m, at 1 hour, is 133.966;
 n, at 1 hour, is -0.446;
 o, at 1 hour, is -14.0527;
 5 p, at 1 hour, is -0.0021667;
 q, at 1 hour, is 0.38816;
 r, at 1 hour, is 0.02607;
 m, at 2 hours, is 153.718;
 n, at 2 hours, is -0.8427;
 10 o, at 2 hours, is -14.196;
 p, at 2 hours, is 0.003872;
 q, at 2 hours, is 0.38144;
 r, at 2 hours, is 0.023435;
 m, at 6 hours, is 133.7326;
 15 n, at 6 hours, is -1.134;
 o, at 6 hours, is -4.458;
 p, at 6 hours, is 0.0115;
 q, at 6 hours, is 0.05789; and
 r, at 6 hours, is 0.0006761.
- 20 In some embodiments, the present invention provides a tablet selected from a plurality of tablets of the invention, wherein the plurality has a mean dissolution profile wherein:
- the mean of % of the estrogen released per tablet after 1, 2, 3, 4, and 5 hours under estrogen dissolution conditions is substantially equal to the sum of f , $a \cdot A$, $b \cdot B$,
 25 $c \cdot A^2$, $d \cdot B^2$, and $e \cdot A \cdot B$; and
- A is the % of hydrophilic gel-forming polymer by weight of the first layer;
 B is the % of hydrophilic gel-forming polymer by weight of the second layer;
 f, at 1 hour, is 84.405;
 a, at 1 hour, is -1.801;
 30 b, at 1 hour, is -3.141;
 c, at 1 hour, is 0.0159;
 d, at 1 hour, is 0.0991;
 e, at 1 hour, is 0.00609;

- f, at 2 hours, is 112.029;
 a, at 2 hours, is -1.825;
 b, at 2 hours, is -4.401;
 c, at 2 hours, is 0.0134;
 5 d, at 2 hours, is 0.131;
 e, at 2 hours, is 0.00794;
 f, at 3 hours, is 128.469;
 a, at 3 hours, is -1.687;
 b, at 3 hours, is -5.218;
 10 c, at 3 hours, is 0.0105;
 d, at 3 hours, is 0.153;
 e, at 3 hours, is 0.00741;
 f, at 4 hours, is 133.525;
 a, at 4 hours, is -1.437;
 15 b, at 4 hours, is -5.053;
 c, at 4 hours, is 0.00776;
 d, at 4 hours, is 0.152;
 e, at 4 hours, is 0.000658;
 f, at 5 hours, is 133.182;
 20 a, at 5 hours, is -1.064;
 b, at 5 hours, is -4.893;
 c, at 5 hours, is 0.004363;
 d, at 5 hours, is 0.1558; and
 e, at 5 hours, is -0.0076.
- 25 In some embodiments, the present invention provides a tablet selected from a plurality of tablets of the invention, wherein the plurality has a mean dissolution profile wherein:
- the mean of % of the therapeutic agent per tablet released after 0.25, 0.5, 1, 2, and 6 hours under type I therapeutic agent dissolution conditions is substantially
- 30 equal to the sum of m , $n \cdot A$, $o \cdot B$, $p \cdot A^2$, $q \cdot B^2$, and $r \cdot A \cdot B$; and
- A is the % of hydrophilic gel-forming polymer by weight of the first layer;
 B is the % of hydrophilic gel-forming polymer by weight of the second layer;
 m, at 0.25 hour, is 94.7399;

n, at 0.25 hour, is -0.2561;
o, at 0.25 hour, is -10.7494;
p, at 0.25 hour, is -0.0038874;
q, at 0.25 hour, is 0.3088;
5 r, at 0.25 hour, is 0.02228;
m, at 0.5 hour, is 113.1339;
n, at 0.5 hour, is -0.2832;
o, at 0.5 hour, is -12.549;
p, at 0.5 hour, is -0.00428;
10 q, at 0.5 hour, is 0.35267;
r, at 0.5 hour, is 0.025698;
m, at 1 hour, is 133.966;
n, at 1 hour, is -0.446;
o, at 1 hour, is -14.0527;
15 p, at 1 hour, is -0.0021667;
q, at 1 hour, is 0.38816;
r, at 1 hour, is 0.02607;
m, at 2 hours, is 153.718;
n, at 2 hours, is -0.8427;
20 o, at 2 hours, is -14.196;
p, at 2 hours, is 0.003872;
q, at 2 hours, is 0.38144;
r, at 2 hours, is 0.023435;
m, at 6 hours, is 133.7326;
25 n, at 6 hours, is -1.134;
o, at 6 hours, is -4.458;
p, at 6 hours, is 0.0115;
q, at 6 hours, is 0.05789; and
r, at 6 hours, is 0.0006761.
30 In some embodiments:
the estrogen comprises conjugated estrogens; and

the dissolution profile of the estrogen from the tablet under estrogen dissolution conditions is substantially as shown in any one of Figures 9 to 16, 32 to 46, and 50 to 52.

In some embodiments:

5 the therapeutic agent comprises medroxyprogesterone acetate; and
 the dissolution profile of the therapeutic agent from the tablet under type I therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in any one of Figures 1 to 8 and 17 to 31.

In some embodiments:

10 the therapeutic agent comprises 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-
 2-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol, acetic acid salt; and
 the dissolution profile of the therapeutic agent from the tablet under type II therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in any one of Figures 47 to 49.

15 In some embodiments:

 said estrogen comprises conjugated estrogens;
 said therapeutic agent comprises medroxyprogesterone acetate;
 said dissolution profile of said estrogen from said tablet under
estrogen dissolution conditions is substantially as shown in any one of Figures 9 to
20 16 and 32 to 46; and
 said dissolution profile of said therapeutic agent from said tablet under type I therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in any one of Figures 1 to 8 and 17 to 31.

In some embodiments:

25 said estrogen comprises conjugated estrogens;
 said therapeutic agent comprises 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-
 2-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol, acetic acid salt;
 said dissolution profile of said estrogen from said tablet under estrogen dissolution conditions is substantially as shown in any one of Figures 50 to
30 52; and
 said dissolution profile of said therapeutic agent from said tablet under type II therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in any one of Figures 47 to 49.

In some embodiments:

said dissolution profile of said estrogen from said tablet under estrogen dissolution conditions is substantially as shown in any one of Figures 9 to 16 and 32 to 46; and

5 said dissolution profile of said therapeutic agent from said tablet under type I therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in any one of Figures 1 to 8 and 17 to 31.

In some embodiments:

10 said dissolution profile of said estrogen from said tablet under estrogen dissolution conditions is substantially as shown in any one of Figures 50 to 52; and

said dissolution profile of said therapeutic agent from said tablet under type II therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in any one of Figures 47 to 49.

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

20

Processes

The present invention is also directed to processes for producing the bi-layer tablets of the invention. Accordingly, in some embodiments, the present invention provides a process for producing a bi-layer tablet of the invention comprising
25 compressing together:

a first mixture comprising at least one estrogen; and

a second mixture comprising a therapeutic agent selected from a selective estrogen receptor modulator and a progestational agent, or mixture thereof.

In some embodiments, the process further comprises:

30 filling the dies of a compression machine with the second mixture; and
 filling the first mixture onto the top of the second mixture.

In some embodiments, the process further comprises:

filling the dies of a compression machine with the first mixture; and

filling the second mixture onto the top of the first mixture.

In some embodiments, the bi-layer tablet produced by the compressing has a hardness from about 8 kp to about 15 kp. In some embodiments, the bi-layer tablet produced by the compressing has a hardness from about 15 kp to about 19 kp.

5 The first and second mixtures can be prepared by a variety of techniques known to one of ordinary skill in the art. In one aspect, the first or second mixture is prepared by direct blend techniques. In another aspect, the first or second mixture is prepared by wet granulation techniques. In a further aspect, the first or second mixture is prepared by dry granulation processes. Granulation of the mixture can be
10 accomplished by any of the granulation techniques known to one of skill in the art. For example, dry granulation techniques include, but are not limited to, compression of the mixed powder under high pressure, either by roller compaction or "slugging" in a heavy-duty tablet press. Wet granulation techniques include, but are not limited to, high shear granulation, single-pot processing, top-spray granulation, bottom-spray
15 granulation, fluidized spray granulation, extrusion/spheronization, and rotor granulation.

In some embodiments, the process further comprises granulating the first mixture before the compressing.

20 In some embodiments, the first mixture is prepared by a process comprising the steps of:

- (i) mixing the estrogen and a hydrophilic gel-forming polymer component to form an initial mixture;
- (ii) granulating the initial mixture to form a first granulated mixture; and
- (iii) milling the first granulated mixture.

25 In some embodiments, step (i) further comprises mixing the estrogen and the hydrophilic gel-forming polymer component with a filler/diluent component and a filler/binder component.

In some embodiments, step (ii) further comprises the steps of:

- (x) adding water to the initial mixture during the granulating; and
- 30 (y) drying the first granulated mixture before the milling.

In some embodiments, the drying comprises drying the first granulated mixture to a loss on drying (LOD) from about 1.0% to about 3.0%. In some embodiments, the drying comprises drying the first granulated mixture to a loss on

drying (LOD) from about 1.5% to about 2.5%. In some embodiments, the drying comprises drying the first granulated mixture to loss on drying (LOD) of about 2%.

In some embodiments, the second mixture is prepared by a process comprising blending the therapeutic agent and a hydrophilic gel-forming polymer component. In some embodiments, the blending of the therapeutic agent and the hydrophilic gel-forming polymer further comprises blending with a filler/diluent component, a filler/binder component, optionally, an antioxidant component and, optionally, a disintegrant. In some embodiments, the process further comprises granulating the second mixture after the blending of the therapeutic agent, the hydrophilic gel-forming polymer filler/diluent component, the filler/binder component, the optional antioxidant component and the optional disintegrant.

In some embodiments, the process further comprises:

blending the first mixture with a lubricant after the milling in step (iii);

and

blending the second mixture with a lubricant after the blending of the therapeutic agent, the filler/diluent component, the filler/binder component, the hydrophilic gel-forming polymer component, the optional antioxidant component, if present, and the optional disintegrant component, if present.

The processes described herein can be used to prepare any of the bi-tablets described herein, or combinations or subcombinations thereof.

In some embodiments:

the estrogen comprises conjugated estrogens; and

the second layer comprises one or more therapeutic agents selected from the group consisting of medroxyprogesterone acetate and 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-2-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol, or pharmaceutically acceptable salt thereof.

In some embodiments:

(a) the first mixture further comprises:

a filler/diluent component comprising from about 10% to about 90% by weight of the first mixture;

a filler/binder component comprising from about 0.1% to about 30% by weight of the first mixture;

a hydrophilic gel-forming polymer component comprising from about 5% to about 80% by weight of the first mixture; and

optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 3% by weight of the first mixture; and

5 (b) the second mixture further comprises:

a filler/diluent component comprising from about 10% to about 75% by weight of the second mixture;

a filler/binder component comprising up to about 60% by weight of the second mixture;

10 a hydrophilic gel-forming polymer component comprising from about 1% to about 40% by weight of the second mixture;

optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 3% by weight of the second mixture;

15 optionally, a disintegrant comprising up to about 4% by weight of the second mixture; and

optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to about 4% by weight of the second mixture.

In some embodiments:

20 the filler/diluent component of the first mixture comprises one or more of lactose, lactose monohydrate, mannitol, sucrose, maltodextrin, dextrin, maltitol, sorbitol, xylitol, powdered cellulose, cellulose gum, microcrystalline cellulose, starch, calcium phosphate, and a metal carbonate;

25 the filler/binder component of the first mixture comprises one or more of microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, copovidone, polyvinylalcohol, starch, gelatin, gum arabic, gum acacia, and gum tragacanth;

the hydrophilic gel-forming polymer component of the first mixture comprises one or more of hydroxypropylmethylcellulose, polyethylene oxide, hydroxypropylcellulose, hydroxyethylcellulose, methylcellulose, polyvinylpyrrolidone, xanthan gum, and guar gum;

30 the optional lubricant component of the first mixture, if present comprises one or more of stearic acid, metallic stearate, sodium stearyl fumarate, fatty acid, fatty alcohol, fatty acid ester, glyceryl behenate, mineral oil, vegetable oil,

paraffin, leucine, talc, propylene glycol fatty acid ester, polyethylene glycol, polypropylene glycol, and polyalkylene glycol;

the filler/diluent component of the second mixture comprises one or more of lactose, lactose monohydrate, mannitol, sucrose, maltodextrin, dextrin, maltitol, sorbitol, xylitol, powdered cellulose, cellulose gum, microcrystalline cellulose, starch, calcium phosphate, and a metal carbonate;

the filler/binder component of the second mixture comprises one or more of microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, copovidone, polyvinylalcohol, starch, gelatin, gum arabic, gum acacia, and gum tragacanth;

the hydrophilic gel-forming polymer of the second mixture comprises one or more of hydroxypropylmethylcellulose, polyethylene oxide, hydroxypropylcellulose, hydroxyethylcellulose, methylcellulose, polyvinylpyrrolidone, xanthan gum, and guar gum;

the optional lubricant component of the second mixture, if present, comprises one or more of stearic acid, metallic stearate, sodium stearyl fumarate, fatty acid, fatty alcohol, fatty acid ester, glyceryl behenate, mineral oil, vegetable oil, paraffin, leucine, talc, propylene glycol fatty acid ester, polyethylene glycol, polypropylene glycol, and polyalkylene glycol;

the optional disintegrant of the second mixture, if present, comprises croscarmellose sodium, carmellose calcium, crospovidone, alginic acid, sodium alginate, potassium alginate, calcium alginate, starch, pregelatinized starch, sodium starch glycolate, cellulose floc, and carboxymethylcellulose; and

the optional antioxidant component of the second mixture, if present, comprises one or more of ascorbic acid, sodium ascorbate, ascorbyl palmitate, butylated hydroxytoluene, and butylated hydroxyanisole.

In some embodiments:

the filler/diluent component of the first mixture comprises one or more of lactose or lactose monohydrate;

the filler/binder component of the first mixture comprises microcrystalline cellulose;

the hydrophilic gel-forming polymer component of the first mixture comprises hydroxypropylmethylcellulose;

the optional lubricant component of the first mixture, if present, comprises magnesium stearate;

the filler/diluent component of the second mixture comprises one or more of lactose or lactose monohydrate;

5 the filler/binder component of the second mixture comprises microcrystalline cellulose;

the hydrophilic gel-forming polymer component of the second mixture comprises hydroxypropylmethylcellulose;

10 the optional lubricant component of the second mixture, if present, comprises magnesium stearate;

the optional disintegrant of the second mixture, if present, comprises croscarmellose sodium; and

the optional antioxidant component of the second mixture, if present, comprises one or more of ascorbic acid and vitamin E acetate.

15 In some embodiments, the filler/diluent component, the filler/binder component, the hydrophilic gel-forming polymer component, or the optional lubricant component of the first mixture are selected from those listed above for the first layer of the bi-layer tablets. In some embodiments, the filler/diluent component, the filler/binder component, the hydrophilic gel-forming polymer component, the optional
20 lubricant component, the optional disintegrant, or the optional antioxidant component of the second mixture are selected from those listed above for the second layer of the bi-layer tablets.

The present invention further provides products produced by the processes of the invention. Any of the embodiments of the processes described herein, or
25 subembodiments or subcombinations thereof, can be used to produce the products of the invention.

In general, the estrogens and therapeutic agents in the bi-layer tablets and mixtures described herein are present in a pharmaceutically effective amount. The phrase "pharmaceutically effective amount" refers to the amount of the active
30 pharmacological agent that elicits the biological or medicinal response in a tissue, system, animal, individual, patient, or human that is being sought by a researcher, veterinarian, medical doctor or other clinician. The desired biological or medicinal response may include preventing the disorder in a patient (e.g., preventing the

disorder in a patient that may be predisposed to the disorder, but does not yet experience or display the pathology or symptomatology of the disease). The desired biological or medicinal response may also include inhibiting the disorder in a patient that is experiencing or displaying the pathology or symptomatology of the disorder
5 (i.e., arresting or slowing further development of the pathology and/or symptomatology). The desired biological or medicinal response may also include ameliorating the disorder in a patient that is experiencing or displaying the pathology or symptomatology of the disease (i.e., reversing the pathology or symptomatology).

The pharmaceutically effective amount provided in the prophylaxis or treatment
10 of a specific disorder may vary according to the specific condition(s) being treated, the size, age and response pattern of the patient, the severity of the disorder, the judgment of the attending physician or the like. In general, effective amounts for daily oral administration may be about 0.01 mg/kg to 1,000 mg/kg, for example, about 0.5 mg/kg to 500 mg/kg and effective amounts for parenteral administration
15 may be about 0.1 to 100 mg/kg, for example, about 0.5 mg/kg to 50 mg/kg.

In general, the pharmaceutical formulations, and compositions thereof, can be administered by any appropriate route, for example, orally. The excipients of the bi-layer tablets and mixtures can also be combined with mixtures of other active compounds or inert fillers and/or diluents. Additional numerous various excipients,
20 dosage forms, dispersing agents and the like that are suitable for use in connection with the tablets of the invention are known in the art and described in, for example, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, which is incorporated herein by reference in its entirety.

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

Certain features of the invention are described herein in embodiments. It is emphasized that certain features of the invention, which are, for clarity, described herein in the context of separate embodiments, can also be provided in combination

in a single embodiment, unless otherwise specified. Conversely, various features of the invention which are, for brevity, described in the context of a single embodiment, can also be provided separately or in any suitable subcombination, unless otherwise specified. For example, some of the embodiments herein describe individual weight percentages for each excipient, estrogen, or therapeutic agent in a given layer or mixture, while other embodiments herein describe the chemical composition of the excipients, estrogens, or therapeutic agents; these embodiments can also be provided in any suitable combination or subcombination, as well as being provided separately in a single embodiment, unless otherwise specified.

In order that the invention disclosed herein may be more efficiently understood, examples are provided below. It should be understood that these examples are for illustrative purposes only and are not to be construed as limiting the invention in any manner.

EXAMPLES

EXAMPLE 1: GRANULATION COMPRISING CONJUGATED ESTROGENS AND 27.5% HPMC K100M PREMIUM CR

Using the ingredients in the amounts shown in Table I, a conjugated estrogens desiccation with lactose (CEDL) at 42.9 mg/g mixture was granulated with the other ingredients using water in a high shear granulator using the procedure below for a batch size of 1.5 kg.

1. CEDL was mixed with Lactose Spray Dried, Avicel®, and HPMC in a Collette shear mixer for approximately 5 minutes with plows at approximately 430 rpm.
2. The blend of step 1 was granulated by initiating the addition of water with plows and choppers set at approximately 430 and 1800 rpm, respectively. Add all the water within approximately 4 minutes.
3. Granulation was continued for total of approximately 7 minutes.
4. The wet granulation was dried in a fluid bed dryer at an inlet temperature set point of 60°C to achieve a target granulation LOD of 2%. A variation of $\pm 0.5\%$ moisture content is acceptable.
5. The dried granulation was passed through a Model "M" Fitzmill equipped with a # 2A plate, set at a high speed (4500 – 4600 rpm), and impact set forward.

6. The granulation of step 5 was mixed in a V-Blender for approximately 10 minutes at approximately 22 rpm.
7. About 100 g of the blend of step 6 was removed for use in Step 8.
8. Magnesium stearate (MS) was added through a # 20 screen, in approximately equal portions, to each side of the V-blender. After the magnesium stearate addition, the step 7 blend was added in approximately equal portions, to each side of V-Blender. This mixture was blended for approximately 3 minutes. The quantity of magnesium stearate added was adjusted on a per tablet basis based on the quantity of granulation to be blended.
9. The step 8 lubricated granulation was discharged into a double-bagged polyethylene bag with a desiccant bag in between the bags.

Table I

Description	Input/Tablet (mg)	% W/W
CE Desiccation with Lactose at 42.9 mg/g	10.4895	8.74
Lactose Monohydrate Spray Dried	58.2105	48.51
Microcrystalline Cellulose (Avicel PH 101, NF)	18	15.00
Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC K100M Premium CR)	33	27.50
Magnesium Stearate, NF	0.3	0.25
Purified Water, USP (A)	30	

Note: (A) Indicates removed during processing.

EXAMPLE 2: GRANUATION COMPRISING CONJUGATED ESTROGENS AND 10% HPMC K100M PREMIUM CR

Using the ingredients in the amounts shown in Table II, a conjugated estrogens desiccation with lactose (CEDL) at 42.9 mg/g mixture was granulated with the other ingredients by following the procedure of Example 1.

Table II

Description	Input/Tablet (mg)	% W/W
-------------	-------------------	-------

CE Desiccation with Lactose at 42.9 mg/g	10.4895	8.74
Lactose Monohydrate Spray Dried	79.21	66.01
Microcrystalline Cellulose (Avicel PH 101, NF)	18	15.00
Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC K100M Premium CR)	12	10.00
Magnesium Stearate, NF	0.3	0.25
Purified Water, USP (A)	30	

Note: (A) Indicates removed during processing.

EXAMPLE 3: GRANUATION COMPRISING CONJUGATED ESTROGENS AND 20% HPMC K100M PREMIUM CR

5 Using the ingredients in the amounts shown in Table III, a conjugated estrogens desiccation with lactose (CEDL) at 42.9 mg/g mixture was granulated with the other ingredients by following the procedure of Example 1.

Table III

Description	Input/Tablet (mg)	% W/W
CE Desiccation with Lactose at 42.9 mg/g	10.4895	8.74
Lactose Monohydrate Spray Dried	67.21	56.01
Microcrystalline Cellulose (Avicel PH 101, NF)	18	15.00
Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC K100M Premium CR)	24	20.00
Magnesium Stearate, NF	0.3	0.25
Purified Water, USP (A)	30	

10 Note: (A) Indicates removed during processing.

EXAMPLE 4: GRANUATION COMPRISING CONJUGATED ESTROGENS AND 35% HPMC K100M PREMIUM CR

93

Using the ingredients in the amounts shown in Table IV, a conjugated estrogens desiccation with lactose (CEDL) at 42.9 mg/g mixture was granulated with the other ingredients by following the procedure of Example 1.

5 Table IV

Description	Input/Tablet (mg)	% W/W
CE Desiccation with Lactose at 42.9 mg/g	10.4895	8.74
Lactose Monohydrate Spray Dried	49.212	41.01
Microcrystalline Cellulose (Avicel PH 101, NF)	18	15.00
Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC K100M Premium CR)	42	35.00
Magnesium Stearate, NF	0.3	0.25
Purified Water, USP (A)	30	

Note: (A) Indicates removed during processing.

EXAMPLE 5: GRANUATION COMPRISING CONJUGATED ESTROGENS AND 45% HPMC K100M PREMIUM CR

- 10 For formulations of CE with 45 and 55% HPMC K100M CR, since the wet granulation process produced very hard granules due to the high levels of HPMC K100M in these two formulations, it was difficult to dry the wet granulations to the desired moisture level. Therefore, a dry granulation method was employed. Accordingly, using the ingredients in the amounts shown in Table V, a conjugated
- 15 estrogens desiccation with lactose (CEDL) at 42.9 mg/g mixture was granulated with the other ingredients by following the procedure below for a batch size of 1 kg.
1. The intra-granular excipients, except for magnesium stearate, were screened through a #30 mesh screen and then blended in a 4 quart V-blender for approximately 15 minutes at about 22 rpm.
 - 20 2. The intra-granular magnesium stearate was added to the blender and blended for approximately 3 minutes at about 22 rpm.
 3. The step 2 blend was granulated using Fitzpatrick Chilsonator IR 220 at following parameters:

- Roll Pressure: approximately 309 psi
Roll Force: approximately 2556 lb/in
Roll Speed: approximately 7 rpm
VFS: approximately 180 rpm
HFS: approximately 25 rpm
- 5 4. The ribbon was milled using a Quadro Comil 197S at about 20% motor speed using screen with about 1.575 mm opening.
5. The milled material were then weighed.
6. The milled materials were blended in the 4 Qt V-blender for approximately 5
- 10 minutes at about 22 rpm.
7. The quantity of extra-granular magnesium stearate needed was calculated based on the yield.
8. The magnesium stearate was weighed and added to the blender and then blended for approximately 3 minutes at about 22 rpm.

15

Table V

Description	Input/Tablet (mg)	% W/W
Intra-Granular		
CE Desiccation with Lactose at 42.9 mg/g	10.4895	8.74
Lactose Monohydrate Spray Dried	37.2105	31.01
Microcrystalline Cellulose (Avicel PH 101, NF)	18	15.00
Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC K100M Premium CR)	54	45.00
Magnesium Stearate, NF	0.12	0.10
Extra-Granular		
Magnesium Stearate, NF	0.18	0.15

95

EXAMPLE 6: GRANUATION COMPRISING CONJUGATED ESTROGENS AND 55% HPMC K100M PREMIUM CR

Using the ingredients in the amounts shown in Table VI, a conjugated estrogens desiccation with lactose (CEDL) at 42.9 mg/g mixture was granulated with the other ingredients by following the procedure of Example 5.

Table VI

Description	Input/Tablet (mg)	% W/W
Intra-Granular		
CE Desiccation with Lactose at 42.9 mg/g	10.4895	8.74
Lactose Monohydrate Spray Dried	25.2105	21.01
Microcrystalline Cellulose (Avicel PH 101, NF)	18	15.00
Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC K100M Premium CR)	66	55.00
Magnesium Stearate, NF	0.12	0.10
Extra-Granular		
Magnesium Stearate, NF	0.18	0.15

EXAMPLE 7: BLEND COMPRISING MEDROXYPROGESTERONE ACETATE AND 20% HPMC K4M PREMIUM CR

Using the ingredients in the amounts shown in Table VII, medroxyprogesterone acetate (MPA) was blended with the rest of ingredients utilizing the following procedure.

- MPA was screen together with Avicel® PH 200 through a #20 mesh screen.
- The step 1 mixture was blended in a V-blender for approximately 110 revolutions.
- Lactose monohydrate, HPMC, and the other excipients except magnesium stearate were screened through the same screen and add to the blender.
- The mixture of step 3 was blended for approximately 330 revolutions.

96

5. The magnesium stearate was screened together with about 100 g of blend from step 4 through the same screen and add to the blender. This mixture was then blended for approximately 66 revolutions.

5 Table VII

Description	Input/Tablet (mg)	% W/W
Medroxyprogesterone Acetate, USP, Micronized @100%	1.5	0.63
Lactose Monohydrate Spray Dried, NF	93.9	39.13
Microcrystalline Cellulose, NF (Avicel PH 200)	96	40.00
Hydroxypropylmethylcellulose, HPMC K4M Premium CR	48	20.00
Magnesium Stearate, NF	0.6	0.25

EXAMPLE 8: BLEND COMPRISING MEDROXYPROGESTERONE ACETATE, 10% HPMC K4M PREMIUM CR, AND 10% HPMC K100M PREMIUM CR

10 Using the ingredients in the amounts shown in Table VIII, medroxyprogesterone acetate (MPA) was blended with the rest of ingredients utilizing the procedure of Example 7.

Table VIII

Description	Input/Tablet (mg)	% W/W
Medroxyprogesterone Acetate, USP, Micronized @100%	1.5	0.63
Lactose Monohydrate Spray Dried, NF	93.9	39.13
Microcrystalline Cellulose, NF (Avicel PH 200)	96	40.00
Hydroxypropylmethylcellulose, HPMC K4M Premium CR	24	10.00
Hydroxypropylmethylcellulose, HPMC K100M	24	10.00

Description	Input/Tablet (mg)	% W/W
Premium CR		
Magnesium Stearate, NF	0.6	0.25

**EXAMPLE 9: BLEND COMPRISING MEDROXYPROGESTERONE ACETATE
AND 20% HPMC K100M PREMIUM CR**

Using the ingredients in the amounts shown in Table IX medroxyprogesterone
5 acetate (MPA) was blended with the rest of ingredients utilizing the procedure of
Example 7.

Table IX

Description	Input/Tablet (mg)	% W/W
Medroxyprogesterone Acetate, USP, Micronized @100%	1.5	0.63
Lactose Monohydrate Spray Dried, NF	93.9	39.13
Microcrystalline Cellulose, NF (Avicel PH 200)	96	40.00
Hydroxypropylmethylcellulose, HPMC K100M Premium CR	48	20.00
Magnesium Stearate, NF	0.6	0.25

**EXAMPLE 10: BLEND COMPRISING MEDROXYPROGESTERONE ACETATE,
10 20% HPMC K100M PREMIUM CR, AND CROSCARMELLOSE SODIUM**

Using the ingredients in the amounts shown in Table X, medroxyprogesterone
acetate (MPA) was blended with the rest of ingredients utilizing the procedure of
Example 7.

15 Table X

Description	Input/Tablet (mg)	% W/W
Medroxyprogesterone Acetate, USP,	1.5	0.63

Description	Input/Tablet (mg)	% W/W
Micronized @100%		
Lactose monohydrate spray dried	91.5	38.13
Microcrystalline Cellulose, NF (Avicel PH 200)	96	40.00
Hydroxypropylmethylcellulose, HPMC K100M Premium CR	48	20.00
Croscarmellose Sodium (Ac-Di-Sol, NF)	2.4	1.00
Magnesium Stearate, NF	0.6	0.25

**EXAMPLE 11: BLEND COMPRISING MEDROXYPROGESTERONE ACETATE,
10% HPMC 100M PREMIUM CR, AND 10% HPMC LV100**

Using the ingredients in the amounts shown in Table XI,
5 medroxyprogesterone acetate (MPA) was blended with the rest of ingredients
utilizing the procedure of Example 7.

Table XI

Description	Input/Tablet (mg)	% W/W
Medroxyprogesterone Acetate, USP, Micronized @100%	1.5	0.63
Lactose monohydrate spray dried	93.9	39.13
Microcrystalline Cellulose, NF (Avicel PH 200)	96	40.00
Hydroxypropylmethylcellulose, HPMC K100M Premium CR	24	10.00
Hydroxypropylmethylcellulose, HPMC LV100	24	10.00
Magnesium Stearate, NF	0.6	0.25

**EXAMPLE 12: BLEND COMPRISING MEDROXYPROGESTERONE ACETATE
AND 10% HPMC 100M PREMIUM CR**

Using the ingredients in the amounts shown in Table XII,
medroxyprogesterone acetate (MPA) was blended with the rest of ingredients
5 utilizing the procedure of Example 7.

Table XII

Description	Input/Tablet (mg)	% W/W
Medroxyprogesterone Acetate, USP, Micronized @100%	1.5	0.63
Lactose monohydrate spray dried	117.9	49.13
Microcrystalline Cellulose, NF (Avicel PH 200)	96	40.00
Hydroxypropylmethylcellulose, HPMC K100M Premium CR	24	10.00
Magnesium Stearate, NF	0.6	0.25

10

**EXAMPLE 13: BLEND COMPRISING MEDROXYPROGESTERONE ACETATE
AND 5% HPMC 4M PREMIUM CR**

Using the ingredients in the amounts shown in Table XIII,
medroxyprogesterone acetate (MPA) was blended with the rest of ingredients
15 utilizing the procedure of Example 7.

Table XIII

Description	Input/Tablet (mg)	% W/W
Medroxyprogesterone Acetate, USP, Micronized @100%	1.5	0.63
Lactose monohydrate spray dried	129.9	54.13
Microcrystalline Cellulose, NF (Avicel PH 200)	96	40.00

Description	Input/Tablet (mg)	% W/W
Hydroxypropylmethylcellulose, HPMC K4M Premium CR	12	5.00
Magnesium Stearate, NF	0.6	0.25

**EXAMPLE 14: BLEND COMPRISING MEDROXYPROGESTERONE ACETATE
AND 5% HPMC 100M PREMIUM CR**

Using the ingredients in the amounts shown in Table XIV,
5 medroxyprogesterone acetate (MPA) was blended with the rest of ingredients
utilizing the procedure of Example 7.

Table IV

Description	Input/Tablet (mg)	% W/W
Medroxyprogesterone Acetate, USP, Micronized @100%	1.5	0.63
Lactose monohydrate spray dried	129.9	54.13
Microcrystalline Cellulose, NF (Avicel PH 200)	96	40.00
Hydroxypropylmethylcellulose, HPMC K100M Premium CR	12	5.00
Magnesium Stearate, NF	0.6	0.25

10 **EXAMPLE 15A: COMPRESSION OF BI-LAYER TABLETS USING CE
GRANULATION AND MPA BLENDS**

Using the CE granulation of Example 1 and the MPA blend of Example 7, a
CE/MPA bi-layer tablet was compressed using a Kilian RUD compression machine
with 11 mm round convex tooling. The targeted total bi-layer tablet weight was 360
15 mg with 240 mg and 120 mg for the MPA and CE sub-layer portion, respectively.
The compression force was adjusted in order to get bi-layer tablets within the
targeted hardness range of 8 – 15 kp. Under this compression force the bi-layer
tablet had a friability of zero percent.

The compression machine was setup with MPA blend filling into the dies first then CE granulation on the top of MPA layer. During the compression, vacuum was applied between fill cams of MPA blend and CE granulation in order to prevent MPA blend from being filled into the CE layer and CE granulation being filled into the MPA layer.

For stability evaluations, the tablets were coated with Opadry® White to approximately 5% weight gain using the Vector Coater LDCS 3 with a 1.3 Liter pan insert.

EXAMPLE 15B: COMPRESSION OF BI-LAYER TABLETS USING CE GRANULATION AND MPA BLENDS

Using the CE granulation of Example 1 and the MPA blend of Example 8, a CE/MPA bi-layer tablet was prepared by following the procedure of Example 15A.

EXAMPLE 15C: COMPRESSION OF BI-LAYER TABLETS USING CE GRANULATION AND MPA BLENDS

Using the CE granulation of Example 1 and the MPA blend of Example 9, a CE/MPA bi-layer tablet was prepared by following the procedure of Example 15A.

**EXAMPLE 15D
COMPRESSION OF BI-LAYER TABLETS USING CE GRANULATION AND MPA BLENDS**

Using the CE granulation of Example 1 and the MPA blend of Example 10, a CE/MPA bi-layer tablet was prepared by compression using a Kilian RUD compression machine with 11 mm round convex tooling. The machine was filled with CE granulation first then MPA blend. The targeted total bi-layer tablet weight was 360 mg with 240 mg and 120 mg for the MPA and CE sub-layer portion, respectively. The compression force was adjusted in order to get bi-layer tablets within the targeted hardness range of 8 – 15 kp. Under this compression force the bi-layer tablet had a friability of zero percent.

**EXAMPLE 15E: COMPRESSION OF BI-LAYER TABLETS USING CE
GRANULATION AND MPA BLENDS**

Using the CE granulation of Example 1 and the MPA blend of Example 11, a
CE/MPA bi-layer tablet was prepared by following the procedure of Example 15D.

5

**EXAMPLE 15F: COMPRESSION OF BI-LAYER TABLETS USING CE
GRANULATION AND MPA BLENDS**

Using the CE granulation of Example 1 and the MPA blend of Example 12, a
CE/MPA bi-layer tablet was prepared by following the procedure of Example 15D.

10

**EXAMPLE 15G: COMPRESSION OF BI-LAYER TABLETS USING CE
GRANULATION AND MPA BLENDS**

Using the CE granulation of Example 1 and the MPA blend of Example 13, a
CE/MPA bi-layer tablet was prepared by following the procedure of Example 15D.

15

**EXAMPLE 15H: COMPRESSION OF BI-LAYER TABLETS USING CE
GRANULATION AND MPA BLENDS**

Using the CE granulation of Example 1 and the MPA blend of Example 14, a
CE/MPA bi-layer tablet was prepared by following the procedure of Example 15D.

20

**EXAMPLE 16: COMPRESSION OF BI-LAYER TABLETS USING CE
GRANULATION AND MPA BLENDS**

Using the CE granulation of Example 1 and the MPA blend of Example 12, a
CE/MPA bi-layer tablet was prepared by following the procedure of Example 15D.

25 The tablets were coated with Opadry® White to approximately 5% weight gain using
the Vector Coater LDCS 3 with a 1.3 Liter pan insert.

**EXAMPLE 17: CONTENT UNIFORMITY AND WEIGHT VARIATION OF MPA AND
CE OF BI-LAYER TABLETS**

30 Content uniformity of MPA and CE was determined on a sample size of 10
tablets. Weight variation of 100 tablets was evaluated using the Mocon Automatic
Balance Analysis tester. The results are shown in Table XV.

Table XV

EXAMPLE #	Content Uniformity (%)		Weight Variation (%)
	MPA	CE	
EXAMPLE 15A	0.77	4.75	1.22
EXAMPLE 15B	1.34	6.50	1.39
EXAMPLE 15C	0.94	7.20	1.85
EXAMPLE 15D	1.65	2.66	2.18
EXAMPLE 15E	2.94	2.48	1.04
EXAMPLE 15F	1.07	2.47	0.72
EXAMPLE 15G	1.99	4.32	1.43
EXAMPLE 15H	1.15	1.98	0.98
EXAMPLE 16	0.81	2.41	0.90

5 **EXAMPLE 18: DISSOLUTION OF MPA FROM THE BI-LAYER TABLETS**

10 The dissolution of MPA for Examples 15A – 15H was determined using USP Apparatus 2, at 50 rpm in 900 mL with 0.54% Sodium Lauryl Sulfate (SLS) in water for a period of 12 hours. A filtered sample of the dissolution medium was taken at specified time intervals. The release of the active was determined by reversed phase high performance liquid chromatography (HPLC). The results are shown in Table XVI and Figures 1 to 8.

Table XVI

Example #	Percent Released at Different Time Intervals (%±sd, n=6)							
	0 min	15 min	30 min	45 min	60 min	120 min	360 min	720 min
15A	0	5±1.7	7±2.3	9±2.7	12±3.0	21±4.1	54±4.8	91±4.2
15B	0	2±0.5	4±0.8	6±1.3	8±1.7	16±3.5	49±8.6	87±7.0
15C	0	2±0.2	3±0.3	5±0.4	6±0.5	12±1.4	40±2.7	81±5.7
15D	0	2±0.6	4±0.9	5±1.1	7±1.4	14±2.4	43±4.5	78±2.2

Example #	Percent Released at Different Time Intervals (%±sd, n=6)							
	0 min	15 min	30 min	45 min	60 min	120 min	360 min	720 min
15E	0	2±0.3	3±0.5	5±0.8	7±1.0	15±2.2	49±4.9	92±3.8
15F	0	13±7.1	19±8.5	24±9.4	28±9.8	40±10.6	79±8.9	99±1.2
15G	0	44±5.0	56±7.0	64±7.9	69±9.1	83±10.9	95±4.5	98±3.2
15H	0	35±13.8	46±15.8	54±16.7	60±16.7	72±15.2	93±6.7	98±0.91

EXAMPLE 19: DISSOLUTION OF CE FROM THE BI-LAYER TABLETS

5 The dissolution of CE for Examples 15A – 15H was determined using USP Apparatus 2, at 50 rpm in 900 mL of 0.02M Sodium Acetate Buffer, pH 4.5 for a period of 8 hours. Filtered samples of the dissolution medium were taken at specified time intervals. The release of the active was determined on a reversed phase high performance liquid chromatography (HPLC). The results are shown in Table XVII and Figures 9 to 16.

10

Table XVII

Formulation	Percent Released at Different Time Intervals (%±sd, n=6)			
	0 (hr)	2 (hr)	5 (hr)	8 (hr)
EXAMPLE 15A	0	43±4.5	73±4.2	90±5.1
EXAMPLE 15B	0	42±4.1	70±5.7	86±5.7
EXAMPLE 15C	0	41±4.8	68±5.7	84±3.9
EXAMPLE 15D	0	37±4.7	66±5.1	83±2.9
EXAMPLE 15E	0	40±5.3	67±4.8	83±3.6
EXAMPLE 15F	0	47±3.0	76±2.8	91±3.6
EXAMPLE 15G	0	65±4.2	97±3.9	103±4.5
EXAMPLE 15H	0	52±6.3	87±3.9	97±2.7

EXAMPLE 20A: BI-LAYER TABLET PREPARED FROM CE GRANULATION AND MPA BLEND

Using the CE granulation of Example 4 and MPA blend of Example 9, bi-layer tablets were prepared according to the procedure of Example 15D. Table XVIII shows the composition of the bi-layer tablet.

EXAMPLE 20B: BI-LAYER TABLET PREPARED FROM CE GRANULATION AND MPA BLEND

Using the CE granulation of Example 2 and MPA blend of Example 9, bi-layer tablets were prepared according to the procedure of Example 15D. Table XVIII shows the composition of the bi-layer tablet.

EXAMPLE 20C: BI-LAYER TABLET PREPARED FROM CE GRANULATION AND MPA BLEND

Using the CE granulation of Example 4 and MPA blend of Example 14, bi-layer tablets were prepared according to the procedure of Example 15D. Table XVIII shows the composition of the bi-layer tablet.

EXAMPLE 20D: BI-LAYER TABLET PREPARED FROM CE GRANULATION AND MPA BLEND

Using the CE granulation of Example 2 and MPA blend of Example 14, bi-layer tablets were prepared according to the procedure of Example 15D. Table XVIII shows the composition of the bi-layer tablet.

EXAMPLE 20E: BI-LAYER TABLET PREPARED FROM CE GRANULATION AND MPA BLEND

Using the CE granulation of Example 4 and MPA blend of Example 12, bi-layer tablets were prepared according to the procedure of Example 15D. Table XVIII shows the composition of the bi-layer tablet.

EXAMPLE 20F: BI-LAYER TABLET PREPARED FROM CE GRANULATION AND MPA BLEND

Using the CE granulation of Example 6 and MPA blend of Example 14, bi-layer tablets were prepared according to the procedure of Example 15D. Table XIX shows the composition of the bi-layer tablet.

5 **EXAMPLE 20G: BI-LAYER TABLET PREPARED FROM CE GRANULATION AND MPA BLEND**

Using the CE granulation of Example 6 and MPA blend of Example 12, bi-layer tablets were prepared according to the procedure of Example 15D. Table XIX shows the composition of the bi-layer tablet.

10

EXAMPLE 20H: BI-LAYER TABLET PREPARED FROM CE GRANULATION AND MPA BLEND

Using the CE granulation of Example 6 and MPA blend of Example 9, bi-layer tablets were prepared according to the procedure of Example 15D. Table XIX shows the composition of the bi-layer tablet.

15

EXAMPLE 20I: BI-LAYER TABLET PREPARED FROM CE GRANULATION AND MPA BLEND

Using the CE granulation of Example 2 and MPA blend of Example 12, bi-layer tablets were prepared according to the procedure of Example 15D. Table XIX shows the composition of the bi-layer tablet.

20

EXAMPLE 20J: BI-LAYER TABLET PREPARED FROM CE GRANULATION AND MPA BLEND

Using the CE granulation of Example 3 and MPA blend of Example 9, bi-layer tablets were prepared according to the procedure of Example 15D. Table XIX shows the composition of the bi-layer tablet.

25

EXAMPLE 20K: BI-LAYER TABLET PREPARED FROM CE GRANULATION AND MPA BLEND

Using the CE granulation of Example 3 and MPA blend of Example 14, bi-layer tablets were prepared according to the procedure of Example 15D. Table XX shows the composition of the bi-layer tablet.

30

EXAMPLE 20L: BI-LAYER TABLET PREPARED FROM CE GRANULATION AND MPA BLEND

Using the CE granulation of Example 3 and MPA blend of Example 12, bi-layer tablets were prepared according to the procedure of Example 15D. Table XX shows the composition of the bi-layer tablet.

EXAMPLE 20M: BI-LAYER TABLET PREPARED FROM CE GRANULATION AND MPA BLEND

Using the CE granulation of Example 5 and MPA blend of Example 14, bi-layer tablets were prepared according to the procedure of Example 15D. Table XX shows the composition of the bi-layer tablet.

EXAMPLE 20N: BI-LAYER TABLET PREPARED FROM CE GRANULATION AND MPA BLEND

Using the CE granulation of Example 5 and MPA blend of Example 12, bi-layer tablets were prepared according to the procedure of Example 15D. Table XX shows the composition of the bi-layer tablet.

EXAMPLE 20O: BI-LAYER TABLET PREPARED FROM CE GRANULATION AND MPA BLEND

Using the CE granulation of Example 5 and MPA blend of Example 9, bi-layer tablets were prepared according to the procedure of Example 15D. Table XX shows the composition of the bi-layer tablet.

Table XVIII

Ingredients	Input/Tablet (mg) (% W/W)				
	Example 20A	Example 20B	Example 20C	Example 20D	Example 20E
CE Layer					
CE Desiccation w/ Lactose	10.49 (8.74%)	10.49 (8.74%)	10.49 (8.74%)	10.49 (8.74%)	10.49 (8.74%)
Lactose Monohydrate, Spray Dried, NF	49.21 (41.01%)	79.21 (66.01%)	49.21 (41.01%)	79.21 (66.01%)	49.21 (41.01%)

Ingredients	Input/Tablet (mg) (% W/W)				
	Example 20A	Example 20B	Example 20C	Example 20D	Example 20E
Microcrystalline Cellulose, NF, (Avicel PH 101)	18 (15%)	18 (15%)	18 (15%)	18 (15%)	18 (15%)
HPMC K100M Premium CR	42 (35%)	12 (10%)	42 (35%)	12 (10%)	42 (35%)
Magnesium Stearate, NF	0.3 (0.25%)	0.3 (0.25%)	0.3 (0.25%)	0.3 (0.25%)	0.3 (0.25%)
MPA Layer					
MPA, USP, Micronized, 100%	1.5 (0.63%)	1.5 (0.63%)	1.5 (0.63%)	1.5 (0.63%)	1.5 (0.63%)
Lactose Monohydrate, Spray Dried, NF	93.9 (39.13%)	93.9 (39.13)	129.9 (54.13)	129.9 (54.13)	117.9 (49.13%)
Microcrystalline Cellulose, NF, (Avicel PH 200)	96 (40%)	96 (40%)	96 (40%)	96 (40%)	96 (40%)
HPMC K100M Premium CR	48 (20%)	48 (20%)	12 (5%)	12 (5%)	24 (10%)
Magnesium Stearate, NF	0.6 (0.25%)	0.6 (0.25%)	0.6 (0.25%)	0.6 (0.25%)	0.6 (0.25%)

Table XIX

Ingredients	Input/Tablet (mg) (% W/W)				
	Example 20F	Example 20G	Example 20H	Example 20I	Example 20J
CE Layer					
CE Desiccation w/ Lactose	10.49 (8.74%)	10.49 (8.74%)	10.49 (8.74%)	10.49 (8.74%)	10.4895 (8.74%)
Lactose Monohydrate, Spray Dried, NF	25.21 (21.01%)	25.21 (21.01%)	25.21 (21.01%)	79.21 (66.01%)	67.2105 (56.01%)
Microcrystalline Cellulose, NF, (Avicel PH 101)	18 (15%)	18 (15%)	18 (15%)	18 (15%)	18 (15%)
HPMC K100M Premium CR	66 (55%)	66 (55%)	66 (55%)	12 (10%)	24 (20%)
Magnesium Stearate, NF	0.3 (0.25%)	0.3 (0.25%)	0.3 (0.25%)	0.3 (0.25%)	0.3 (0.25)

Ingredients	Input/Tablet (mg) (% W/W)				
	Example 20F	Example 20G	Example 20H	Example 20I	Example 20J
MPA Layer					
MPA, USP, Micronized, 100%	1.5 (0.63%)	1.5 (0.63%)	1.5 (0.63%)	1.5 (0.63%)	1.5 (0.625%)
Lactose Monohydrate, Spray Dried, NF	129.9 (54.13)	117.9 (49.13%)	93.9 (39.13)	117.9 (49.13%)	93.9 (39.125%)
Microcrystalline Cellulose, NF, (Avicel PH 200)	96 (40%)	96 (40%)	96 (40%)	96 (40%)	96 (40%)
HPMC K100M Premium CR	12 (5%)	24 (10%)	48 (20%)	24 (10%)	48 (20%)
Magnesium Stearate, NF	0.6 (0.25%)	0.6 (0.25%)	0.6 (0.25%)	0.6 (0.25%)	0.6 (0.25%)

Table XX

Ingredients	Input/Tablet (mg) (% W/W)				
	Example 20K	Example 20L	Example 20M	Example 20N	Example 20O
CE Layer					
CE Desiccation w/ Lactose	10.4895 (8.74%)	10.4895 (8.74%)	10.4895 (8.74%)	10.4895 (8.74%)	10.4895 (8.74%)
Lactose Monohydrate, Spray Dried, NF	67.2105 (56.01%)	67.2105 (56.01%)	37.2105 (31.01%)	37.2105 (31.01%)	37.2105 (31.01%)
Microcrystalline Cellulose, NF, (Avicel PH 101)	18 (15%)	18 (15%)	18 (15%)	18 (15%)	18 (15%)
HPMC K100M Premium CR	24 (20%)	24 (20%)	54 (45%)	54 (45%)	54 (45%)
Magnesium Stearate, NF	0.3 (0.25)	0.3 (0.25)	0.3 (0.25%)	0.3 (0.25%)	0.3 (0.25%)
MPA Layer					
MPA, USP, Micronized, 100%	1.5 (0.625%)	1.5 (0.625%)	1.5 (0.625%)	1.5 (0.625%)	1.5 (0.625%)
Lactose Monohydrate, Spray Dried, NF	129.9 (54.125%)	117.9 (49.125%)	129.9 (54.125%)	117.9 (49.125%)	93.9 (39.125%)

Ingredients	Input/Tablet (mg) (% W/W)				
	Example 20K	Example 20L	Example 20M	Example 20N	Example 20O
Microcrystalline Cellulose, NF, (Avicel PH 200)	96 (40%)	96 (40%)	96 (40%)	96 (40%)	96 (40%)
HPMC K100M Premium CR	12 (5%)	24 (10%)	12 (5%)	24 (10%)	48 (20%)
Magnesium Stearate, NF	0.6 (0.25%)	0.6 (0.25%)	0.6 (0.25%)	0.6 (0.25%)	0.6 (0.25%)

EXAMPLE 21: DISSOLUTION PROFILES OF BI-LAYER TABLETS AND MODELS THEREOF

To evaluate of the influence of HPMC levels in CE and MPA layers on the dissolution of MPA and CE, a modified distance response surface experimental design was employed to prepare model formulations. Nine model formulations were randomly generated by Design Expert® 6.0.9 software, corresponding to Examples 20A – 20I.

The dissolution of CE for Examples 20A – 20I was determined using USP Apparatus 2, at 50 rpm in 900 mL of 0.02M Sodium Acetate Buffer, pH 4.5 for a period of 8 hours. Filtered samples of the dissolution medium were taken at 1, 2, 3, 4 and 5 hr. The release of the active was determined on a reversed phase high performance liquid chromatography (HPLC). The results are shown in Table XXI and Figures 32 to 40.

The dissolution of MPA for Examples 20A – 20I was determined using USP Apparatus 2, at 50 rpm in 900 mL with 0.54% sodium lauryl sulfate (SLS) in water for a period of 12 hours. A filtered sample of the dissolution medium was taken at 15, 30, 60, 120, and 360 minutes. The release of the active was determined by reversed phase high performance liquid chromatography (HPLC). The results are shown in Table XXII and Figures 17 to 25.

The CE released percentage at 1, 2, 3, 4 and 5 hr and the MPA released percentage at 15, 30, 60, 120, and 360 minutes were treated by Design Expert® 6.0.9 software and were fit using a quadratic model:

Quadratic model: $Y = f + aA + bB + cA^2 + dB^2 + eAB$

Note: A: HPMC level in CE layer

B: HPMC level in MPA layer

Table XXIII lists all the coefficients for optimal regression equation for CE dissolution, while Table XXIV displays the statistical parameters for MPA release rate.

Several batches with different levels of HPMC K100M CR in CE and MPA layers were manufactured (Examples 20J – 20O). Dissolution rates of CE as well as MPA of these batches were determined. The actual values from these dissolution tests were compared with the predicted values from the experimental design. The results are shown in Table XXV and XXVI. The data indicate that the actual values are fairly close to the predicted values. Figures 26 to 31 show the dissolution profiles for MPA for Examples 20J to 20O, respectively. Figures 41 to 46 shown the dissolution profiles for CE for Examples 20J to 20O, respectively.

Table XXI

Run	HPMC in CE/MPA Layer	Percent CE Released at Different Time Intervals (%±sd, n=6)						
		0 hr	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	5 hr	8 hr
Example 20A	35/20	0	22±2.5	33.4±2.5	43±2.1	50±2.6	57±2.5	73±2.9
Example 20B	10/20	0	47±3.5	62±4.9	73±3.8	81±3.8	87±3.8	95±3.0
Example 20C	35/5	0	28±1.9	48±3.6	64±4.1	75±4.8	85±4.3	97±3.3
Example 20D	10/5	0	57±9.6	78±11.3	91±9.7	97±7.0	99±4.6	101±2.6
Example 20E	35/10	0	22±2.3	36±2.7	47±2.9	56±3.1	63±3.8	79±4.1
Example 20F	55/5	0	20±2.1	34±3.1	45±3.7	54±4.1	53±4.3	81±4.0
Example 20G	55/10	0	17±0.8	28±1.2	37±1.1	44±0.9	51±1.0	66±0.9
Example 20H	55/20	0	16±0.6	25±0.6	33±0.7	40±1.1	46±1.1	61±0.9
Example 20I	10/10	0	44±4.8	63±6.0	75±6.1	85±6.8	91±7.1	98±4.7

15

20

Table XXII

Example #	HPMC in CE/MPA Layer	Percent MPA Released at Different Time Intervals (%±sd, n=6)							
		0 min	15 min	30 min	45 min	60 min	120 min	360 min	720 min
20A	35/20	0	3±0.3	4±0.7	6±0.9	7±1.2	14±2.8	43±6.2	81±7.6
20B	10/20	0	7±0.5	7±0.4	8±0.6	10±1.0	20±2.4	55±4.0	100±4.2
20C	35/5	0	42±21.7	52±21.3	57±20.2	62±19.1	72±17.2	89±8.6	95±5.0
20D	10/5	0	48±13.2	58±13.3	66±13.4	71±12.8	86±10.7	101±4.8	104±3.0
20E	35/10	0	11±3.6	16±4.6	19±4.9	22±5.6	33±6.8	68±11.0	98±4.1
20F	55/5	0	25±7.2	34±9.9	41±11.4	47±13.2	63±17.6	86±12.0	97±1.1
20G	55/10	0	9±0.5	13±0.6	16±1.0	19±1.3	30±3.0	67±9.2	93±6.2
20H	55/20	0	2±0.4	3±0.5	4±0.8	6±1.1	13±2.6	41±6.5	75±6.1
Example 20I	10/10	0	12±1.9	19±2.4	24±3.1	28±3.8	43±5.1	88±5.2	106±1.4

Table XXIII

Coefficient	Y _{CE 1h}	Y _{CE 2h}	Y _{CE 3h}	Y _{CE 4h}	Y _{CE 5h}
f	84.405	112.029	128.469	133.525	133.182
a*A	-1.801	-1.825	-1.687	-1.437	-1.064
b*B	-3.141	-4.401	-5.218	-5.053	-4.893
c*A ²	0.0159	0.0134	0.0105	0.00776	0.004363
d*B ²	0.0991	0.131	0.153	0.152	0.1558
e*A*B	0.00609	0.00794	0.00741	0.000658	-0.0076

5

Table XXIV

Coefficient	Y _{MPA 15min}	Y _{MPA 30min}	Y _{MPA 60min}	Y _{MPA 120min}	Y _{MPA 360min}
f	94.7399	113.1339	133.966	153.718	133.7326
a*A	-0.2561	-0.2832	-0.446	-0.8427	-1.134
b*B	-10.7494	-12.549	-14.0527	-14.196	-4.458

Coefficient	Y _{MPA 15min}	Y _{MPA 30min}	Y _{MPA 60min}	Y _{MPA 120min}	Y _{MPA 360min}
c*A ²	-0.0038874	-0.00428	-0.0021667	0.003872	0.0115
d*B ²	0.3088	0.35267	0.38816	0.38144	0.05789
e*A*B	0.02228	0.025698	0.02607	0.023435	0.0006761

Table XXV

Batch #	HPMC% in CE Layer	HPMC% in MPA Layer		Y _{CE 1h}	Y _{CE 2h}	Y _{CE 3h}	Y _{CE 4h}	Y _{CE 5h}
Example 20J	20	20	Actual	29±2.4	43±1.5	55±2.4	65±2.1	72±2.4
			Predict	34	48	59	68	75
Example 20K	20	5	Actual	42±6.9	63±4.9	77±3.6	88±2.5	94±1.9
			Predict	42	63	77	87	92
Example 20L	20	10	Actual	34±9.6	50±11.0	63±12.1	73±12.0	80±13.0
			Predict	35	52	64	73	79
Example 20M	45	5	Actual	22±1.8	36±2.9	47±3.8	56±4.6	65±5.3
			Predict	24	40	53	63	72
Example 20N	45	10	Actual	21±1.4	33±2.3	43±3.1	52±3.7	59±4.2
			Predict	17	30	40	50	57
Example 20O	45	20	Actual	19±2.2	30±2.0	39±1.8	45±2.2	52±2.8
			Predict	18	29	37	45	52

Note: the Actual displayed is the percent released (%) ± sd, n=6

5

Table XXVI

Batch #	HPMC% in CE Layer	HPMC% in MPA Layer		Y _{15 min}	Y _{30 min}	Y _{60 min}	Y _{120 min}	Y _{360 min}
Example 20J	20	20	Actual	2±0.4	3±0.7	6±1.6	13±3.0	43±6.6
			Predict	6	6	9	16	50
Example 20K	20	5	Actual	40±14.0	52±14.4	67±14.8	81±15.3	95±3.4
			Predict	44	54	66	79	95
Example 20L	20	10	Actual	13±1.7	18±2.3	24±3.2	36±3.4	77±4.4
			Predict	16	21	28	39	77
Example 20M	45	5	Actual	31±12.5	40±13.3	52±13.0	67±10.8	93±3.0
			Predict	34	44	55	68	85
Example 20N	45	10	Actual	8±1.5	12±1.9	17±2.4	27±3.7	64±11.1
			Predict	9	13	20	30	68

Batch #	HPMC% in CE Layer	HPMC% in MPA Layer		Y _{15 min}	Y _{30 min}	Y _{60 min}	Y _{120 min}	Y _{360 min}
Example 200	45	20	Actual	2±0.2	3±0.4	6±0.9	14±2.2	44±6.0
			Predict	4	5	7	13	41

Note: the Actual displayed is the percent released (%) ± sd, n=6

EXAMPLE 22: BAZEDOXIFENE ACETATE GRANULATION CONTAINING 5.1% HYPOMELLOSE

- 5
- Using the ingredients in the amounts shown in Table XXVII, bazedoxifene acetate ("BZA") was granulated with the other ingredients using the procedure below for a batch size of 1 kg.
1. Avicel PH200 and BZA were passed through a #30 mesh screen.
2. These ingredient were blended together in a 4 Qt V-blender for approximately
- 10 5 minutes at about 22 rpm.
3. Lactose monohydrate and hypromellose were added into the blender and blended for approximately 15 minutes at about 22 rpm.
4. The magnesium stearate was screened with about 100 g of the blended material through the #30 mesh screen.
- 15 5. The mixture of step 4 was added into the blender and blend for approximately 3 minutes at about 22 rpm.
6. The blend of step 5 was granulated using Alexanderwerk WP 120 x 40 Roller Compactor at following parameters:
- Screen Feeder Speed: 55 rpm
- 20 Roller Speed: 7 rpm
- Fine Granulator Speed: 60 rpm
- Hydraulic Pressure: 40 bar
- Roller Gap: 1.5 mm
- Vaccum: on
- 25

Table XXVII

Ingredients	mg/tab	w/w%
Bazedoxifene acetate, Micronized (A)	22.58	7.53
Lactose monohydrate spray dried	138.85	46.28
Microcrystalline cellulose, Avicel PH 200	122.49	40.83
Hypromellose K100M Prem CR	15.31	5.10
Magnesium Stearate	0.77	0.26

Note: (A) dosed as free base. Quantity is adjusted based on the actual potency.

**EXAMPLE 23: BAZEDOXIFENE ACETATE GRANULATION CONTAINING
5 10.21% HYPOMELLOSE**

Using the ingredients in the amounts shown in Table XXVIII, bazedoxifene acetate was granulated with the other ingredients by following the procedure of Example 22.

Table XXVIII

Ingredients	mg/tab	w/w%
Bazedoxifene acetate, Micronized (A)	22.58	7.53
Lactose monohydrate spray dried	123.54	41.18
Microcrystalline cellulose, Avicel PH 200	122.49	40.83
Hypromellose K100M Prem CR	30.62	10.21
Magnesium stearate	0.77	0.26

Note: (A) dosed as free base. Quantity is adjusted based on the actual potency.

**EXAMPLE 24: BAZEDOXIFENE ACETATE GRANULATION CONTAINING
15 20.41% HYPOMELLOSE**

Using the ingredients in the amounts shown in Table XXIX, bazedoxifene acetate was granulated with the other ingredients by following the procedure of Example 22.

Table XXIX

Ingredients	mg/tab	w/w%
Bazedoxifene acetate, Micronized (A)	22.58	7.53
Lactose monohydrate spray dried	92.92	30.97
Microcrystalline cellulose, Avicel PH 200	122.49	40.83
Hypromellose K100M Prem CR	61.24	20.41
Magnesium Stearate	0.77	0.26

Note: (A) dosed as free base. Quantity is adjusted based on the actual potency.

**EXAMPLE 25: BAZEDOXIFENE ACETATE GRANULATION CONTAINING 5%
HYPOMELLOSE AND ANTIOXIDANTS**

- 5
- Using the ingredients in the amounts shown in Table XXX, bazedoxifene acetate was granulated with the other ingredients using the procedure below for a batch size of 1 kg:
1. Avicel PH200 and BZA were passed through a #30 mesh screen.
2. The ingredients were blended together in a 4 Qt V-blender for approximately
- 10 5 minutes at about 22 rpm.
3. The lactose and hypromellose were added into the blender and blend for approximately 15 minutes at about 22 rpm.
4. The intra-granular magnesium stearate was screened with about 100 g of the blended material through the #30 mesh screen.
- 15 5. The mixture in Step 4 was added into the blender and blend for approximately 3 minutes at about 22 rpm.
6. The step 2 blend was granulated using Fitzpatrick Chilsonator IR 220 at following parameters:
- 20 Roll Pressure: approximately 90-210 psi
- Roll Force: approximately 500 - 700 lb/in
- Roll Speed: approximately 9 rpm
- VFS: approximately 150 - 200 rpm
- HFS: approximately 50 - 60 rpm
7. The ribbon was milled using a Quadro Comil 197S at about 20% motor speed
- 25 using screen with about 1.575 mm opening.
8. The milled materials were then weighed.

9. The milled materials were blended in the 4 Qt V-blender for approximately 10 minutes at about 22 rpm.
10. The quantity of extra-granular magnesium stearate needed was calculated based on the yield was then calculated.
- 5 11. The magnesium stearate was weighed and add to the blender and blend for approximately 3 minutes at about 22 rpm.

Table XXX

Ingredients	mg/tab	w/w%
Bazedoxifene acetate, Micronized (A)	22.58	7.53
Lactose monohydrate spray dried	135.97	45.32
Microcrystalline cellulose, Avicel PH 200	120	40.00
Hypromellose K100M Prem CR	15	5.00
Ascorbic Acid Fine Powder	4.5	1.50
Dry Vitamin E-Acetate 50% DC	0.45	0.15
Intra-granular Magnesium Stearate	0.75	0.25
Extra-granular Magnesium Stearate	0.75	0.25

Note: (A) dosed as free base. Quantity is adjusted based on the actual potency.

10

EXAMPLE 26: BAZEDOXIFENE ACETATE GRANULATION CONTAINING 10% HYPOMELLOSE AND ANTIOXIDANTS

Using the ingredients in the amounts shown in Table XXXI, bazedoxifene acetate was granulated with the other ingredients by following the procedure of

15 Example 25.

20

Table XXXI

Ingredients	mg/tab	w/w%
Bazedoxifene acetate, Micronized (A)	22.58	7.53

178

Lactose monohydrate spray dried	120.97	40.32
Microcrystalline cellulose, Avicel PH 200	120	40.00
Hypromellose K100M Prem CR	30	10.00
Ascorbic Acid Fine Powder	4.5	1.50
Dry Vitamin E-Acetate 50% DC	0.45	0.15
Intra-granular Magnesium Stearate	0.75	0.25
Extra-granular Magnesium Stearate	0.75	0.25
total	300.00	100.0

Note: (A) dosed as free base. Quantity is adjusted based on the actual potency.

- 5

EXAMPLE 27: BAZEDOXIFENE ACETATE GRANULATION CONTAINING 20% HYPOMELLOSE AND ANTIOXIDANTS

Using the ingredients in the amounts shown in Table XXXII, bazedoxifene acetate was granulated with the other ingredients by following the procedure of Example 25.

Table XXXII

Ingredients	mg/tab	w/w%
Bazedoxifene acetate, Micronized (A)	22.58	7.53
Lactose monohydrate spray dried	90.97	30.32
Microcrystalline cellulose, Avicel PH 200	120	40.00
Hypromellose K100M Prem CR	60	20.00
Ascorbic Acid Fine Powder	4.5	1.50
Dry Vitamin E-Acetate 50% DC	0.45	0.15
Intra-granular Magnesium Stearate	0.75	0.25
Extra-granular Magnesium Stearate	0.75	0.25

- 10

Note: (A) dosed as free base. Quantity is adjusted based on the actual potency.

EXAMPLE 28A: BI-LAYER TABLET PREPARED FROM CE GRANULATION AND BZA GRANULATION

Using the CE granulation of Example 1 and the BZ granulation of Example 22, a CE/BZA bi-layer tablet was compressed using a Kilian RUD compression machine with 11 mm round convex tooling. The targeted total bi-layer tablet weight was 420 mg with 300 mg and 120 mg for the BZA and CE sub-layer portion, respectively. The compression force was adjusted in order to get bi-layer tablets within the targeted hardness range of 15 -19 kp. Under this compression force the bi-layer tablet had a friability of zero percent.

EXAMPLE 28B: BI-LAYER TABLET PREPARED FROM CE GRANULATION AND BZA GRANULATION

Using the CE granulation of Example 1 and the BZ granulation of Example 23, bi-layer tablets were prepared according to the procedure of Example 28A.

EXAMPLE 28C: BI-LAYER TABLET PREPARED FROM CE GRANULATION AND BZA GRANULATION

Using the CE granulation of Example 1 and the BZ granulation of Example 24, bi-layer tablets were prepared according to the procedure of Example 28A.

EXAMPLE 29: WEIGHT VARIATION OF CE / BZA BI-LAYER TABLETS

Weight variation of 100 tablets was evaluated using the Mocon Automatic Balance Analysis testers. The results are shown in Table XXXIII.

Table XXXIII

Batch #	Weight Variation (%)
Example 28A (5% HPMC K100M CR in BZA Layer; 27.5% HPMC K100M CR in CE layer)	0.72
Example 28B (10% HPMC K100M CR in BZA Layer; 27.5% HPMC K100M CR in	1.15

CE layer)	
Example 28C (20% HPMC K100M CR in BZA Layer; 27.5% HPMC K100M CR in CE layer)	1.18

EXAMPLE 30: DISSOLUTION OF BAZEDOXIFENE ACETATE FROM BI-LAYER TABLETS

5 The dissolution of BZA from the bi-layer tablets of Examples 28A – 28C was determined using USP Apparatus 1 (basket), at 75 rpm in 900 mL of 10 mM acetate acid solution with 0.2% polysorbate 80 (Tween 80) at 37 °C ± 0.5 °C for a period of 60 minutes. Then the speed changed to 250 rpm for data point at 80 minutes. A filtered sample of the dissolution medium was taken at specified time intervals. The release of the active was determined by reversed phase high performance liquid chromatography (HPLC). The results are shown in Table XXXIV and Figures 47 to 49 for Examples 28A to 28C, respectively.

Table XXXIV

Time (minute)	Percent Dissolved (%±sd, n=3)		
	Example 28A	Example 28B	Example 28C
0	0	0	0
20	14±3.5	4±0.2	3±0.3
40	20±3.5	6±0.3	5±0.3
60	25±3.4	8±0.5	6±0.3
80	37±3.9	11±0.6	8±0.1

15 **EXAMPLE 31: DISSOLUTION OF CONJUGATED ESTROGENS FROM BI-LAYER TABLETS**

20 The dissolution of CE for Examples 28A – 28C was determined using USP Apparatus 2, at 50 rpm in 900 mL of 0.02M Sodium Acetate Buffer, pH 4.5 for a period of 8 hours. Filtered samples of the dissolution medium were taken at specified time intervals. The release of the active was determined on a reversed phase high performance liquid chromatography (HPLC). The results are shown in Table XXXV and Figures 50 to 52 for Examples 28A to 28C, respectively.

Table XXXV

Time (hr)	Percent Dissolved (%±sd, n=6)		
	Example 28A	Example 28B	Example 28C
0	0	0	0
1	31.06±3.2	23.48±2.4	23.23±2.1
2	51.45±4.6	37.43±2.3	35.73±1.4
3	66.42±5.2	46.52±2.1	45.31±2.0
5	83.55±6.8	60.21±2.4	58.54±1.9
8	94.75±6.7	72.23±2.4	70.82±1.9

EXAMPLE 32: CONJUGATED ESTROGENS/ BAZEDOXIFENE (BZA) (0.45 MG/20 MG) MODIFIED RELEASE BI-LAYER FORMULATION

This Example illustrates a CE/bazedoxifene (BZA) (0.45 mg/20 mg) bi-layer formulations.

1. Materials and Methods

A. Formulation and Manufacturing Procedures for BZA with Different Levels/Viscosity Grades of HPMC and Antioxidants Dry Granulation
The compositions of BZA with different levels/viscosity grades of HPMC and antioxidants, ascorbic acid and dl-α-tocopheryl acetate, granulation are listed in Tables XXXVI-XLII (1-7).

Table XXXVI (1). Composition of BZA Granulation with 5% HPMC K100M CR and Antioxidants Formulation D

Ingredients	mg/tab	w/w%
BZA Micronized (A)	22.58	7.53
Lactose monohydrate spray dried	135.97	45.32
Avicel PH 200	120	40.00
Hypromellose K100M Prem CR	15	5.00
Ascorbic Acid Fine Powder	4.5	1.50
Dry Vitamin E-Acetate 50% DC	0.45	0.15

122

Intra-granular Magnesium Stearate	0.75	0.25
Extra-granular Magnesium Stearate	0.75	0.25
total	300.00	100.0

Note: (A) dosed as free base. Quantity is adjusted based on the actual potency.

Table XXXVII 2. Composition of BZA Granulation with 10% HPMC K100M CR and Antioxidants (Formulation E)

Ingredients	mg/tab	w/w%
BZA Micronized (A)	22.58	7.53
Lactose monohydrate spray dried	120.97	40.32
Avicel PH 200	120	40.00
Hypromellose K100M Prem CR	30	10.00
Ascorbic Acid Fine Powder	4.5	1.50
Dry Vitamin E-Acetate 50% DC	0.45	0.15
Intra-granular Magnesium Stearate	0.75	0.25
Extra-granular Magnesium Stearate	0.75	0.25
total	300.00	100.0

5 Note: (A) dosed as free base. Quantity is adjusted based on the actual potency.

Table XXXVIII 3. Composition of BZA Granulation with 20% HPMC K100M CR and Antioxidants (Formulation F)

Ingredients	mg/tab	w/w%
BZA Micronized (A)	22.58	7.53
Lactose monohydrate spray dried	90.97	30.32
Avicel PH 200	120	40.00
Hypromellose K100M Prem CR	60	20.00
Ascorbic Acid Fine Powder	4.5	1.50
Dry Vitamin E-Acetate 50% DC	0.45	0.15

123

Intra-granular Magnesium Stearate	0.75	0.25
Extra-granular Magnesium Stearate	0.75	0.25
total	300.00	100.0

Note: (A) dosed as free base. Quantity is adjusted based on the actual potency.

Table XXXIX 4. Composition of BZA Granulation with 5% HPMC K100 LV and Antioxidants

5 (Formulation G)

Ingredients	mg/tab	w/w%
BZA Micronized (A)	22.58	7.53
Lactose monohydrate spray dried	135.97	45.32
Avicel PH 200	120	40.00
Hypromellose K100 LV	15	5.00
Ascorbic Acid Fine Powder	4.5	1.50
Dry Vitamin E-Acetate 50% DC	0.45	0.15
Intra-granular Magnesium Stearate	0.75	0.25
Extra-granular Magnesium Stearate	0.75	0.25
total	300.00	100.0

Note: (A) dosed as free base. Quantity is adjusted based on the actual potency.

Table XL 5. Composition of BZA Granulation with 20% HPMC K100 LV and Antioxidants

10 (Formulation H)

Ingredients	mg/tab	w/w%
BZA Micronized (A)	22.58	7.53
Lactose monohydrate spray dried	90.97	30.32
Avicel PH 200	120	40.00
Hypromellose K100 LV	60	20.00
Ascorbic Acid Fine Powder	4.5	1.50

Dry Vitamin E-Acetate 50% DC	0.45	0.15
Intra-granular Magnesium Stearate	0.75	0.25
Extra-granular Magnesium Stearate	0.75	0.25
total	300.00	100.0

Note: (A) dosed as free base. Quantity is adjusted based on the actual potency.

Table XL1 6. Composition of BZA Granulation with 5% HPMC K4M CR and Antioxidants

5 (Formulation I)

Ingredients	mg/tab	w/w%
BZA Micronized (A)	22.58	7.53
Lactose monohydrate spray dried	135.97	45.32
Avicel PH 200	120	40.00
Hypromellose K4M Prem CR	15	5.00
Ascorbic Acid Fine Powder	4.5	1.50
Dry Vitamin E-Acetate 50% DC	0.45	0.15
Intra-granular Magnesium Stearate	0.75	0.25
Extra-granular Magnesium Stearate	0.75	0.25
total	300.00	100.0

Note: (A) dosed as free base. Quantity is adjusted based on the actual potency.

Table XLII 7. Composition of BZA Granulation with 20% HPMC K4M CR and Antioxidants (Formulation J)

Ingredients	mg/tab	w/w%
BZA Micronized (A)	22.58	7.53
Lactose monohydrate spray dried	90.97	30.32
Avicel PH 200	120	40.00
Hypromellose K4M Prem CR	60	20.00
Ascorbic Acid Fine Powder	4.5	1.50

125

Dry Vitamin E-Acetate 50% DC	0.45	0.15
Intra-granular Magnesium Stearate	0.75	0.25
Extra-granular Magnesium Stearate	0.75	0.25
total	300.00	100.0

Note: (A) dosed as free base. Quantity is adjusted based on the actual potency.

The dry granulation was completed using a Fitzpatrick Chilsonator IR 220 using the procedures below for a batch size of 1 kg:

- 5
1. Pass Avicel PH200 and BZA through a #30 mesh screen.
2. Blend them together in a 4 Qt V-blender for approximately 5 minutes at about 22 rpm.
3. Add lactose and hypromellose into the blender and blend for approximately 15 minutes at about 22 rpm.
- 10
4. Screen the intra-granular magnesium stearate with about 100 g of the blended material through the #30 mesh screen.
5. Add the mixture in Step 4 into the blender and blend for approximately 3 minutes at about 22 rpm.
6. Granulate step 2 blend using Fitzpatrick Chilsonator IR 220 at following
- 15
- parameters:
- Roll Pressure: approximately 90-210 psi
- Roll Force: approximately 500 - 2500 lb/in
- Roll Speed: approximately 9 rpm
- VFS: approximately 150 - 200 rpm
- 20
- HFS: approximately 50 - 60 rpm
7. Mill the ribbon using a Quadro Comil 197S at about 20% motor speed using screen with about 1.575 mm opening.

126

8. Weigh the milled materials.
9. Blend the milled materials in the 4 Qt V-blender for approximately 10 minutes at about 22 rpm.
10. Calculate the quantity of extra-granular MS needed based on the yield.
- 5 11. Weigh the MS and add to the blender and blend for approximately 3 minutes at about 22 rpm.

B. Formulation and Manufacturing Procedures for CE Layer Granulation
The composition of CE with 27.5% HPMC K100M granulation is listed in Table XLIII.

- 10 A CEDL at 42.9mg/g mixture was granulated with all other ingredients using water in a high shear granulator followed by the procedures below for a batch size of 1.5 kg:
 1. Mix CEDL with Lactose Spray Dried, Avicel®, and HPMC in a Collette shear mixer for approximately 5 minutes with plows at approximately 430 rpm.
 2. Granulate the Step #1 blend by initiating the addition of water with plows and
 - 15 choppers set at approximately 430 and 1800 rpm, respectively. Add all the water within approximately 4 minutes.
 3. Continue granulation for total of approximately 7 minutes.
 4. Dry the wet granulation in a fluid bed dryer at an inlet temperature set point of 60°C to achieve a target granulation LOD of 2%. A variation of $\pm 0.5\%$ moisture
 - 20 content is acceptable.
 5. Pass the dried granulation through a Model "M" Fitzmill equipped with a # 2A plate, set at a high speed (4500 – 4600 rpm), and impact set forward.
 6. Mix the granulation of Step 5 in a V-Blender for approximately 10 minutes at approximately 22 rpm.
 - 25 7. Remove about 100 g of Step 6 blend for use in Step 8.

127

8. Add the Magnesium Stearate (MS) through a # 20 screen, in approximately equal portions, to each side of the V-blender. After the MS addition, add the Step 7 blend, in approximately equal portions, to each side of V-Blender. Blend for approximately 3 minutes. The quantity of MS added must be adjusted on a per tablet basis based on
- 5 the quantity of granulation to be blended.
9. Discharge the Step 8 lubricated granulation into a double-bagged polyethylene bag with a desiccant bag in between the bags.

Table XLIII. Composition of Conjugated Estrogens Internal Tablet Portion
with 27.5% HPMC K100M CR

Description	Input/Tablet (mg)	% W/W
CE Desiccation with Lactose at 42.9 mg/g	10.4895	8.74
Lactose Monohydrate Spray Dried	58.2105	48.51
Avicel PH 101, NF	18	15.00
HPMC K100M Premium CR	33	27.5
Magnesium Stearate, NF	0.3	0.25
Purified Water, USP (A)	30	

10 Note: (A) Indicates removed during processing.

- C. Compression of CE/BZA Bi-layer Tablets
- The CE/BZA bi-layer tablet was compressed using a Kilian RUD compression
- 15 machine with 11 mm round convex tooling. The targeted total bi-layer tablet weight was 420 mg with 300 mg and 120 mg for the BZA and CE sub-layer portion, respectively. The compression force was adjusted in order to get bi-layer tablets within the targeted hardness range of 15 -19 kp. Under this compression force the bi-layer tablet had a friability of zero percent. The correspondent batch numbers of
- 20 these bi-layer tablets are as following:

128

Table XLIV. Correspondent Batch Numbers of Bi-layer Tablet Versus Granulation

Granulation Batch Number	Bi-layer Tablet Batch Number
L34419-52	L34419-55
L34419-53	L34419-56
L34419-54	L34419-67
L34419-58	L34419-62
L34419-59	L34419-63
L34419-60	L34419-64
L34419-61	L34419-65

2. Results and Discussion

A. Dissolution Profiles of CE and BZA from Bi-layer Tablet Formulations D to J

5 The dissolution profiles of BZA and CE from formulation D to J are listed in Tables XLV,XLVI, and Figures 53 to 66. From the results, it can be seen that a high level of polymer in one layer will slow down the dissolution rates of both layers. In addition, at same level, a higher viscosity grade of polymer in one layer will retard the dissolution

10 rate of both layers.

Table XLV. Dissolution of BZA from CE/BZA Bi-layer Tablets

Time (min)	Percent Dissolved (% ± sd, n=3)						
	L34419- 55	L34419- 56	L34419- 57	L34419- 62	L34419- 63	L34419- 64	L34419- 65
0	0	0	0	0	0	0	0
20	11±2.6	4±2.1	4±0.6	68±22.7	0	50±5.8	0
40	18±3.7	6±2.7	5±0.7	80±15.0	7±1.2	62±8.2	0
60	21±2.6	7±2.8	7±0.8	87±8.7	10±1.7	88±8.0	7±0.5
80	35±4.6	11±2.1	10±0.7	93±1.3	18±3.1	101±0.3	10±0.5

Table XLVI. Dissolution of CE from CE/BZA Tablet-in-tablets

Time (hr)	Percent Dissolved (% $\pm$ sd, n=6)						
	L34419- 55	L34419- 56	L34419- 57	L34419- 62	L34419- 63	L34419- 64	L34419- 65
0	0	0	0	0	0	0	0
1	32 $\pm$ 1.8	28 $\pm$ 2.4	26 $\pm$ 2.0	38 $\pm$ 8.1	24 $\pm$ 2.3	35 $\pm$ 5.6	24 $\pm$ 3.3
2	56 $\pm$ 2.5	43 $\pm$ 3.7	38 $\pm$ 2.3	64 $\pm$ 11.4	37 $\pm$ 2.4	62 $\pm$ 8.2	37 $\pm$ 3.2
3	71 $\pm$ 1.5	53 $\pm$ 4.0	46 $\pm$ 2.4	79 $\pm$ 11.7	47 $\pm$ 2.8	78 $\pm$ 8.7	46 $\pm$ 3.1
5	87 $\pm$ 3.7	64 $\pm$ 4.1	58 $\pm$ 2.3	91 $\pm$ 9.6	62 $\pm$ 2.6	93 $\pm$ 6.3	59 $\pm$ 3.0
8	95 $\pm$ 5.1	70 $\pm$ 3.0	69 $\pm$ 2.1	96 $\pm$ 5.6	79 $\pm$ 3.1	99 $\pm$ 3.3	72 $\pm$ 3.7

5

Various modifications of the invention, in addition to those described herein, will be apparent to those skill in the art from the foregoing description. Such modifications are also intended to fall into the scope of the claims. Each reference cited in the present application, including patents, published applications, and journal

10

articles, is incorporated herein by reference in its entirety.

130

What is claimed:

1. A bi-layer tablet comprising:
 - (a) a first layer comprising at least one estrogen; and
 - 5 (b) a second layer comprising one or more therapeutic agents selected from the group consisting of a selective estrogen receptor modulator and a progestational agent.
2. A tablet as claimed in claim 1 wherein:
 - 10 said first layer comprises from about 20% to about 45% by weight of said tablet; and
 - said second layer comprises from about 55% to about 80% by weight of said tablet.
- 15 3. A tablet as claimed in claim 1 or claim 2 wherein said estrogen comprises conjugated estrogens.
4. A tablet as claimed in any one of the preceding claims wherein said second layer comprises one or more therapeutic agents selected from the group consisting of medroxyprogesterone acetate and 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-2-(4-
20 hydroxy-phenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol, or pharmaceutically acceptable salt thereof.
5. A tablet as claimed in claim 4 wherein said therapeutic agent is 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-2-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol, acetic acid
25 salt.
6. A tablet as claimed in any preceding claim wherein said first layer and said second layer each further independently comprise a hydrophilic gel-forming polymer component.
- 30 7. A tablet as claimed in claim 6 wherein said hydrophilic gel-forming polymer component of said first layer and said hydrophilic gel-forming polymer component of said second layer each independently comprises one or more of

hydroxypropylmethylcellulose, polyethylene oxide, hydroxypropylcellulose, hydroxyethylcellulose, methylcellulose, polyvinylpyrrolidone, xanthan gum, and guar gum.

- 5 8. A tablet as claimed in claim 7 wherein said hydrophilic gel-forming polymer component of said first layer and said hydrophilic gel-forming polymer component of said second layer each comprise hydroxypropylmethylcellulose.
9. A tablet as claimed in any one of claims 6 to 8 wherein:
- 10 said hydrophilic gel-forming polymer component of said first layer comprises from about 5% to about 80% by weight of said first layer; and
- said hydrophilic gel-forming polymer component of said second layer comprises from about 1% to about 40% by weight of said second layer.
- 15 10. A tablet as claimed in claim 9 wherein:
- (a) said first layer further comprises:
- a filler/diluent component comprising from about 10% to about 90% by weight of said first layer;
- a filler/binder component comprising from about 0.1% to about 30% by weight of said first layer; and
- 20 optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 3% by weight of said first layer; and
- (b) said second layer further comprises:
- a filler/diluent component comprising from about 10% to about 75% by weight of said second layer;
- 25 a filler/binder component comprising up to about 60% by weight of said second layer;
- optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 3% by weight of said second layer;
- 30 optionally, a disintegrant comprising up to about 4% by weight of said second layer; and
- optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to about 4% by weight of said second layer.

11. A tablet as claimed in claim 10 wherein:

said filler/diluent component of said first layer comprises one or more of lactose, lactose monohydrate, mannitol, sucrose, maltodextrin, dextrin, maltitol, sorbitol, xylitol, powdered cellulose, cellulose gum, microcrystalline cellulose, starch, calcium phosphate, and a metal carbonate;

said filler/binder component of said first layer comprises one or more of microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, copovidone, polyvinylalcohol, starch, gelatin, gum arabic, gum acacia, and gum tragacanth;

said hydrophilic gel-forming polymer component of said first layer comprises one or more of hydroxypropylmethylcellulose, polyethylene oxide, hydroxypropylcellulose, hydroxyethylcellulose, methylcellulose, polyvinylpyrrolidone, xanthan gum, and guar gum;

said optional lubricant component of said first layer, if present, comprises one or more of stearic acid, metallic stearate, sodium stearyl fumarate, fatty acid, fatty alcohol, fatty acid ester, glyceryl behenate, mineral oil, vegetable oil, paraffin, leucine, talc, propylene glycol fatty acid ester, polyethylene glycol, polypropylene glycol, and polyalkylene glycol;

said filler/diluent component of said second layer comprises one or more of lactose, lactose monohydrate, mannitol, sucrose, maltodextrin, dextrin, maltitol, sorbitol, xylitol, powdered cellulose, cellulose gum, microcrystalline cellulose, starch, calcium phosphate, and a metal carbonate;

said filler/binder component of said second layer comprises one or more of microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, copovidone, polyvinylalcohol, starch, gelatin, gum arabic, gum acacia, and gum tragacanth;

said hydrophilic gel-forming polymer of said second layer comprises one or more of hydroxypropylmethylcellulose, polyethylene oxide, hydroxypropylcellulose, hydroxyethylcellulose, methylcellulose, polyvinylpyrrolidone, xanthan gum, and guar gum;

said optional lubricant component of said second layer, if present, comprises one or more of stearic acid, metallic stearate, sodium stearyl fumarate, fatty acid, fatty alcohol, fatty acid ester, glyceryl behenate, mineral oil, vegetable oil, paraffin,

leucine, talc, propylene glycol fatty acid ester, polyethylene glycol, polypropylene glycol, and polyalkylene glycol;

said optional disintegrant of said second layer, if present, comprises croscarmellose sodium, carmellose calcium, crospovidone, alginic acid, sodium
 5 alginate, potassium alginate, calcium alginate, starch, pregelatinized starch, sodium starch glycolate, cellulose floc, and carboxymethylcellulose; and

said optional antioxidant component of said second layer, if present, comprises one or more of ascorbic acid, sodium ascorbate, ascorbyl palmitate, vitamin E, vitamin E acetate, butylated hydroxytoluene, and butylated
 10 hydroxyanisole.

12. A tablet as claimed in claim 10 wherein

said filler/diluent component of said first layer comprises one or more of lactose or lactose monohydrate;

15 said filler/binder component of said first layer comprises microcrystalline cellulose;

said hydrophilic gel-forming polymer component of said first layer comprises hydroxypropylmethylcellulose;

said optional lubricant component of said second layer, if present, comprises
 20 magnesium stearate;

said filler/diluent component of said second layer comprises one or more of lactose or lactose monohydrate;

said filler/binder component of said second layer comprises microcrystalline cellulose;

25 said hydrophilic gel-forming polymer component of said second layer comprises hydroxypropylmethylcellulose;

said optional lubricant component of said second layer, if present, comprises magnesium stearate;

said optional disintegrant of said second layer, if present, comprises
 30 croscarmellose sodium; and

said optional antioxidant component of said second layer, if present, comprises one or more of ascorbic acid and vitamin E acetate.

13. A tablet as claimed in any one of claims 6-12 wherein:
said hydrophilic gel-forming polymer component of said first layer comprises
from about 30% to about 40% by weight of said first layer; and
said hydrophilic gel-forming polymer component of said second layer
5 comprises from about 15% to about 30% by weight of said second layer.
14. A tablet as claimed in claim 13 wherein:
(a) said first layer further comprises:
a filler/diluent component comprising from about 30% to about 70% by
10 weight of said first layer;
a filler/binder component comprising from about 5% to about 25% by
weight of said first layer; and
optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to
about 2% by weight of said first layer; and
15 (b) said second layer further comprises:
a filler/diluent component comprising from about 25% to about 50% by
weight of said second layer;
a filler/binder component comprising from about 20% to about 60% by
weight of said second layer;
20 optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to
about 2% by weight of said second layer;
optionally, a disintegrant comprising up to about 4% by weight of said
second layer; and
optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to
25 about 4% by weight of said second layer.
15. A tablet as claimed in any one of claims 6-12 wherein:
said hydrophilic gel-forming polymer component of said first layer comprises
30 from about 5% to about 15% by weight of said first layer; and
said hydrophilic gel-forming polymer component of said second layer
comprises from about 15% to about 30% by weight of said second layer.

16. A tablet as claimed in claim 15 wherein:
- (a) said first layer further comprises:
- a filler/diluent component comprising from about 50% to about 85% by weight of said first layer;
- 5 a filler/binder component comprising from about 5% to about 25% by weight of said first layer; and
- optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of said first layer; and
- (b) said second layer further comprises:
- 10 a filler/diluent component comprising from about 20% to about 60% by weight of said second layer;
- a filler/binder component comprising from about 20% to about 60% by weight of said second layer;
- optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of said second layer;
- 15 optionally, a disintegrant comprising up to about 4% by weight of said second layer; and
- optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to about 4% by weight of said second layer.
- 20
17. A tablet as claimed in any one of claims 6-12 wherein:
- said hydrophilic gel-forming polymer component of said first layer comprises from about 30% to about 40% by weight of said first layer; and
- 25 said hydrophilic gel-forming polymer component of said second layer comprises from about 1% to about 8% by weight of said second layer.
18. A tablet as claimed in claim 17 wherein:
- (a) said first layer further comprises:
- 30 a filler/diluent component comprising from about 30% to about 70% by weight of said first layer;
- a filler/binder component comprising from about 5% to about 25% by weight of said first layer; and

136

optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of said first layer; and

(b) said second layer further comprises:

5 a filler/diluent component comprising from about 35% to about 75% by weight of said second layer;

a filler/binder component comprising from about 20% to about 60% by weight of said second layer;

optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of said second layer;

10 optionally, a disintegrant comprising up to about 4% by weight of said second layer; and

optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to about 4% by weight of said second layer.

15

19. A tablet as claimed in any one of claims 1 to 18 wherein:

said hydrophilic gel-forming polymer component of said first layer comprises from about 5% to about 15% by weight of said first layer; and

20 said hydrophilic gel-forming polymer component of said second layer comprises from about 1% to about 8% by weight of said second layer.

20. A tablet as claimed in claim 19 wherein:

(a) said first layer further comprises:

25 a filler/diluent component comprising from about 50% to about 85% by weight of said first layer;

a filler/binder component comprising from about 5% to about 25% by weight of said first layer; and

optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of said first layer; and

30 (b) said second layer further comprises:

a filler/diluent component comprising from about 35% to about 75% by weight of said second layer;

- a filler/binder component comprising from about 20% to about 60% by weight of said second layer;
- optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of said second layer;
- 5 optionally, a disintegrant comprising up to about 4% by weight of said second layer; and
- optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to about 4% by weight of said second layer.
- 10
21. A tablet as claimed in any one of claims 6-12 wherein:
- said hydrophilic gel-forming polymer component of said first layer comprises from about 30% to about 40% by weight of said first layer; and
- said hydrophilic gel-forming polymer component of said second layer
- 15 comprises from about 8% to about 15% by weight of said second layer.
22. A tablet as claimed in claim 21 wherein:
- (a) said first layer further comprises:
- a filler/diluent component comprising from about 30% to about 70% by
- 20 weight of said first layer;
- a filler/binder component comprising from about 5% to about 25% by weight of said first layer; and
- optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of said first layer; and
- 25 (b) said second layer further comprises:
- a filler/diluent component comprising from about 35% to about 70% by weight of said second layer;
- a filler/binder component comprising from about 20% to about 60% by weight of said second layer;
- 30 optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of said second layer;
- optionally, a disintegrant comprising up to about 4% by weight of said second layer; and

optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to about 4% by weight of said second layer.

- 5 23. A tablet as claimed in any one of claims 6-12 wherein:
said hydrophilic gel-forming polymer component of said first layer comprises
from about 40% to about 60% by weight of said first layer; and
said hydrophilic gel-forming polymer component of said second layer
comprises from about 1% to about 8% by weight of said second layer.
- 10 24. A tablet as claimed in claim 23 wherein:
(a) said first layer further comprises:
a filler/diluent component comprising from about 10% to about 50% by
weight of said first layer;
15 a filler/binder component comprising from about 5% to about 25% by
weight of said first layer; and
optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to
about 2% by weight of said first layer; and
(b) said second layer further comprises:
20 a filler/diluent component comprising from about 35% to about 75% by
weight of said second layer;
a filler/binder component comprising from about 20% to about 60% by
weight of said second layer;
optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to
25 about 2% by weight of said second layer;
optionally, a disintegrant comprising up to about 4% by weight of said
second layer; and
optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to
about 4% by weight of said second layer.
- 30

25. A tablet as claimed in any one of claims 6-12 wherein:

said hydrophilic gel-forming polymer component of said first layer comprises from about 40% to about 60% by weight of said first layer; and

said hydrophilic gel-forming polymer component of said second layer comprises from about 8% to about 15% by weight of said second layer.

5

26. A tablet as claimed in claim 25 wherein:

(a) said first layer further comprises:

a filler/diluent component comprising from about 10% to about 50% by weight of said first layer;

10

a filler/binder component comprising from about 5% to about 25% by weight of said first layer; and

optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of said first layer; and

(b) said second layer further comprises:

15

a filler/diluent component comprising from about 35% to about 70% by weight of said second layer;

a filler/binder component comprising from about 20% to about 60% by weight of said second layer;

20

optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of said second layer;

optionally, a disintegrant comprising up to about 4% by weight of said second layer; and

optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to about 4% by weight of said second layer.

25

27. A tablet as claimed in any one of claims 6 to 12 wherein:

said hydrophilic gel-forming polymer component of said first layer comprises from about 40% to about 60% by weight of said first layer; and

30

said hydrophilic gel-forming polymer component of said second layer comprises from about 15% to about 30% by weight of said second layer.

28. A tablet as claimed in claim 27 wherein:

(a) said first layer further comprises:

140

- a filler/diluent component comprising from about 10% to about 50% by weight of said first layer;
- a filler/binder component comprising from about 5% to about 25% by weight of said first layer; and
- 5 optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of said first layer; and
- (b) said second layer further comprises:
- a filler/diluent component comprising from about 20% to about 60% by weight of said second layer;
- 10 a filler/binder component comprising from about 20% to about 60% by weight of said second layer;
- optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of said second layer;
- optionally, a disintegrant comprising up to about 4% by weight of said
- 15 second layer; and
- optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to about 4% by weight of said second layer.
- 20 29. A tablet as claimed in any one of claims 6-12 wherein:
- said hydrophilic gel-forming polymer component of said first layer comprises from about 5% to about 15% by weight of said first layer; and
- said hydrophilic gel-forming polymer component of said second layer comprises from about 8% to about 15% by weight of said second layer.
- 25 30. A tablet as claimed in claim 29 wherein:
- (a) said first layer further comprises:
- a filler/diluent component comprising from about 50% to about 85% by weight of said first layer;
- 30 a filler/binder component comprising from about 5% to about 25% by weight of said first layer; and
- optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of said first layer; and

- (b) said second layer further comprises:
a filler/diluent component comprising from about 35% to about 70% by weight of said second layer;
a filler/binder component comprising from about 20% to about 60% by weight of said second layer;
optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of said second layer;
optionally, a disintegrant comprising up to about 4% by weight of said second layer; and
optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to about 4% by weight of said second layer.

31. A tablet as claimed in any one of claims 6-12 wherein:
said hydrophilic gel-forming polymer component of said first layer comprises from about 15% to about 30% by weight of said first layer; and
said hydrophilic gel-forming polymer component of said second layer comprises from about 15% to about 30% by weight of said second layer.

32. A tablet as claimed in claim 31 wherein:
(a) said first layer further comprises:
a filler/diluent component comprising from about 40% to about 80% by weight of said first layer;
a filler/binder component comprising from about 5% to about 25% by weight of said first layer; and
optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of said first layer; and
(b) said second layer further comprises:
a filler/diluent component comprising from about 00% to about 60% by weight of said second layer;
a filler/binder component comprising from about 20% to about 60% by weight of said second layer; and

optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of said second layer;

optionally, a disintegrant comprising up to about 4% by weight of said second layer; and

5 optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to about 4% by weight of said second layer.

33. A tablet as claimed in any one of claims 6-12 wherein:

10 said hydrophilic gel-forming polymer component of said first layer comprises from about 15% to about 30% by weight of said first layer; and

said hydrophilic gel-forming polymer component of said second layer comprises from about 1% to about 8% by weight of said second layer.

34. A tablet as claimed in claim 33 wherein:

15 (a) said first layer further comprises:

a filler/diluent component comprising from about 40% to about 80% by weight of said first layer;

a filler/binder component comprising from about 5% to about 25% by weight of said first layer; and

20 optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of said first layer; and

(b) said second layer further comprises:

a filler/diluent component comprising from about 35% to about 75% by weight of said second layer;

25 a filler/binder component comprising from about 20% to about 60% by weight of said second layer;

optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of said second layer;

30 optionally, a disintegrant comprising up to about 4% by weight of said second layer; and

optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to about 4% by weight of said second layer.

35. A tablet as claimed in any one of claims 6-12 wherein:
said hydrophilic gel-forming polymer component of said first layer comprises
from about 15% to about 30% by weight of said first layer; and
5 said hydrophilic gel-forming polymer component of said second layer
comprises from about 8% to about 15% by weight of said second layer.
36. A tablet as claimed in claim 35 wherein
(a) said first layer further comprises:
10 a filler/diluent component comprising from about 40% to about 80% by
weight of said first layer;
a filler/binder component comprising from about 5% to about 25% by
weight of said first layer; and
optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to
15 about 2% by weight of said first layer; and
(b) said second layer further comprises:
a filler/diluent component comprising from about 35% to about 70% by
weight of said second layer;
a filler/binder component comprising from about 20% to about 60% by
20 weight of said second layer;
optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to
about 2% by weight of said second layer;
optionally, a disintegrant comprising up to about 4% by weight of said
second layer; and
25 optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to
about 4% by weight of said second layer.
37. A tablet selected from a plurality of tablets as claimed in any one of claims 6
to 36, wherein the plurality has a mean dissolution profile wherein:
30 the mean of % of the estrogen released per tablet after 1, 2, 3, 4, and 5 hours
under estrogen dissolution conditions is substantially equal to the sum of f , $a \cdot A$, $b \cdot B$,
 $c \cdot A^2$, $d \cdot B^2$, and $e \cdot A \cdot B$; and

the mean of % of the therapeutic agent per tablet released after 0.25, 0.5, 1, 2, and 6 hours under type I therapeutic agent dissolution conditions is substantially equal to the sum of m , $n \cdot A$, $o \cdot B$, $p \cdot A^2$, $q \cdot B^2$, and $r \cdot A \cdot B$;

wherein:

- 5 A is the % of hydrophilic gel-forming polymer by weight of said first layer;
 B is the % of hydrophilic gel-forming polymer by weight of said second layer;
 f, at 1 hour, is 84.405;
 a, at 1 hour, is -1.801;
 b, at 1 hour, is -3.141;
- 10 c, at 1 hour, is 0.0159;
 d, at 1 hour, is 0.0991;
 e, at 1 hour, is 0.00609;
 f, at 2 hours, is 112.029;
 a, at 2 hours, is -1.825;
- 15 b, at 2 hours, is -4.401;
 c, at 2 hours, is 0.0134;
 d, at 2 hours, is 0.131;
 e, at 2 hours, is 0.00794;
 f, at 3 hours, is 128.469;
- 20 a, at 3 hours, is -1.687;
 b, at 3 hours, is -5.218;
 c, at 3 hours, is 0.0105;
 d, at 3 hours, is 0.153;
 e, at 3 hours, is 0.00741;
- 25 f, at 4 hours, is 133.525;
 a, at 4 hours, is -1.437;
 b, at 4 hours, is -5.053;
 c, at 4 hours, is 0.00776;
 d, at 4 hours, is 0.152;
- 30 e, at 4 hours, is 0.000658;
 f, at 5 hours, is 133.182;
 a, at 5 hours, is -1.064;
 b, at 5 hours, is -4.893;

c, at 5 hours, is 0.004363;
d, at 5 hours, is 0.1558;
e, at 5 hours, is -0.0076;
m, at 0.25 hour, is 94.7399;
5 n, at 0.25 hour, is -0.2561;
o, at 0.25 hour, is -10.7494;
p, at 0.25 hour, is -0.0038874;
q, at 0.25 hour, is 0.3088;
r, at 0.25 hour, is 0.02228;
10 m, at 0.5 hour, is 113.1339;
n, at 0.5 hour, is -0.2832;
o, at 0.5 hour, is -12.549;
p, at 0.5 hour, is -0.00428;
q, at 0.5 hour, is 0.35267;
15 r, at 0.5 hour, is 0.025698;
m, at 1 hour, is 133.966;
n, at 1 hour, is -0.446;
o, at 1 hour, is -14.0527;
p, at 1 hour, is -0.0021667;
20 q, at 1 hour, is 0.38816;
r, at 1 hour, is 0.02607;
m, at 2 hours, is 153.718;
n, at 2 hours, is -0.8427;
o, at 2 hours, is -14.196;
25 p, at 2 hours, is 0.003872;
q, at 2 hours, is 0.38144;
r, at 2 hours, is 0.023435;
m, at 6 hours, is 133.7326;
n, at 6 hours, is -1.134;
30 o, at 6 hours, is -4.458;
p, at 6 hours, is 0.0115;
q, at 6 hours, is 0.05789; and
r, at 6 hours, is 0.0006761.

38. The tablet according to claim 37 wherein:
said hydrophilic gel-forming polymer component of said first layer comprises
from about 5% to about 80% by weight of said first layer; and
5 said hydrophilic gel-forming polymer component of said second layer
comprises from about 1% to about 40% by weight of said second layer.
39. A tablet as claimed in claim 1 wherein:
said estrogen comprises conjugated estrogens;
10 said therapeutic agent comprises medroxyprogesterone acetate;
said dissolution profile of said estrogen from said tablet under estrogen
dissolution conditions is substantially as shown in any one of Figures 9 to 16 and 32
to 46; and
said dissolution profile of said therapeutic agent from said tablet under type I
15 therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in any one of
Figures 1 to 8 and 17 to 31.
40. A tablet as claimed in claim 1 wherein:
said estrogen comprises conjugated estrogens;
20 said therapeutic agent comprises 1-[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-benzyl]-2-(4-
hydroxy-phenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol, acetic acid salt;
said dissolution profile of said estrogen from said tablet under estrogen
dissolution conditions is substantially as shown in any one of Figures 50 to 52; and
said dissolution profile of said therapeutic agent from said tablet under type II
25 therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in any one of
Figures 47 to 49.
41. A process for producing a bi-layer tablet as claimed in any one of the
preceding claims, comprising compressing together:
30 a first mixture comprising at least one estrogen; and
a second mixture comprising one or more therapeutic agents selected from
the group consisting of a selective estrogen receptor modulator and a progestational
agent.

42. The process of claim 41 wherein said first mixture is prepared by a process comprising the steps of:
- (i) mixing said estrogen and a hydrophilic gel-forming polymer component to form an initial mixture;
 - (ii) granulating said initial mixture to form a first granulated mixture; and
 - (iii) milling said first granulated mixture.
43. The process of claim 42 wherein step (i) further comprises mixing said estrogen and said hydrophilic gel-forming polymer component with a filler/diluent component and a filler/binder component.
44. The process of claim 43 wherein step (ii) further comprises the steps of:
- (x) adding water to said initial mixture during said granulating; and
 - (y) drying said first granulated mixture before said milling.
45. The process of claim 44 wherein said drying comprises drying said first granulated mixture to loss on drying (LOD) of from about 1% to about 3%.
46. The process of claim 43 wherein said second mixture is prepared by a process comprising blending said therapeutic agent and a hydrophilic gel-forming polymer component.
47. The process of claim 46 wherein said blending of said therapeutic agent and said hydrophilic gel-forming polymer further comprises blending with a filler/diluent component, a filler/binder component, optionally, an antioxidant component and, optionally, a disintegrant.
48. The process of claim 47 further comprising granulating said second mixture after said blending of said therapeutic agent, said hydrophilic gel-forming polymer filler/diluent component, said filler/binder component, said optional antioxidant component and said optional disintegrant.

49. The process of claim 48 further comprising:
blending said first mixture with a lubricant after said milling; and
blending said second mixture with a lubricant after said blending of said
therapeutic agent, said filler/diluent component, said filler/binder component, said
5 hydrophilic gel-forming polymer component, said optional antioxidant component, if
present, and said optional disintegrant component, if present.
50. A process as claimed in any one of claims 41 to 49 wherein:
(a) said first mixture further comprises:
10 a filler/diluent component comprising from about 10% to about 90% by
weight of said first mixture;
a filler/binder component comprising from about 0.1% to about 30% by
weight of said first mixture;
a hydrophilic gel-forming polymer component comprising from about
15 5% to about 80% by weight of said first mixture; and
optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to
about 3% by weight of said first mixture; and
(b) said second mixture further comprises:
a filler/diluent component comprising from about 10% to about 75% by
20 weight of said second mixture;
a filler/binder component comprising up to about 60% by weight of
said second mixture;
a hydrophilic gel-forming polymer component comprising from about
1% to about 40% by weight of said second mixture;
25 optionally, a lubricant component comprising from about 0.01% to
about 3% by weight of said second mixture;
optionally, a disintegrant comprising up to about 4% by weight of said
second mixture; and
optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to
30 about 4% by weight of said second mixture.

51. The process of claim 50 wherein:

said filler/diluent component of said first mixture comprises one or more of lactose, lactose monohydrate, mannitol, sucrose, maltodextrin, dextrin, maltitol, sorbitol, xylitol, powdered cellulose, cellulose gum, microcrystalline cellulose, starch, calcium phosphate, and a metal carbonate;

5 said filler/binder component of said first mixture comprises one or more of microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, copovidone, polyvinylalcohol, starch, gelatin, gum arabic, gum acacia, and gum tragacanth;

 said hydrophilic gel-forming polymer component of said first mixture comprises one or more of hydroxypropylmethylcellulose, polyethylene oxide,
10 hydroxypropylcellulose, hydroxyethylcellulose, methylcellulose, polyvinylpyrrolidone, xanthan gum, and guar gum;

 said optional lubricant component of said first mixture, if present comprises one or more of stearic acid, metallic stearate, sodium stearyl fumarate, fatty acid, fatty alcohol, fatty acid ester, glyceryl behenate, mineral oil, vegetable oil, paraffin,
15 leucine, talc, propylene glycol fatty acid ester, polyethylene glycol, polypropylene glycol, and polyalkylene glycol;

 said filler/diluent component of said second mixture comprises one or more of lactose, lactose monohydrate, mannitol, sucrose, maltodextrin, dextrin, maltitol, sorbitol, xylitol, powdered cellulose, cellulose gum, microcrystalline cellulose, starch,
20 calcium phosphate, and a metal carbonate;

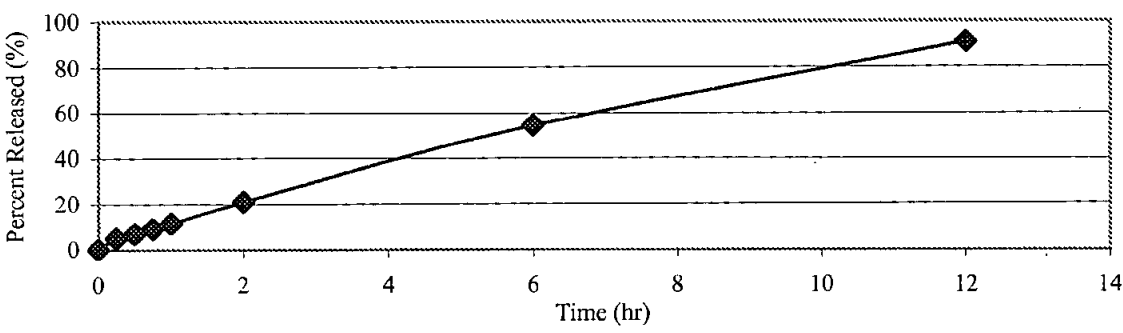
 said filler/binder component of said second mixture comprises one or more of microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, copovidone, polyvinylalcohol, starch, gelatin, gum arabic, gum acacia, and gum tragacanth;

 said hydrophilic gel-forming polymer of said second mixture comprises one or
25 more of hydroxypropylmethylcellulose, polyethylene oxide, hydroxypropylcellulose, hydroxyethylcellulose, methylcellulose, polyvinylpyrrolidone, xanthan gum, and guar gum;

 said optional lubricant component of said second mixture, if present, comprises one or more of stearic acid, metallic stearate, sodium stearyl fumarate,
30 fatty acid, fatty alcohol, fatty acid ester, glyceryl behenate, mineral oil, vegetable oil, paraffin, leucine, talc, propylene glycol fatty acid ester, polyethylene glycol, polypropylene glycol, and polyalkylene glycol;

- said optional disintegrant of said second mixture, if present, comprises croscarmellose sodium, carmellose calcium, crospovidone, alginic acid, sodium alginate, potassium alginate, calcium alginate, starch, pregelatinized starch, sodium starch glycolate, cellulose floc, and carboxymethylcellulose; and
- 5 said optional antioxidant component of said second mixture, if present, comprises one or more of ascorbic acid, sodium ascorbate, ascorbyl palmitate, vitamin E, vitamin E acetate, butylated hydroxytoluene, and butylated hydroxyanisole.
- 10 52. A process as claimed in claim 50 or 51 wherein
- said filler/diluent component of said first mixture comprises one or more of lactose or lactose monohydrate;
- said filler/binder component of said first mixture comprises microcrystalline cellulose;
- 15 said hydrophilic gel-forming polymer component of said first mixture comprises hydroxypropylmethylcellulose;
- said optional lubricant component of said first mixture, if present, comprises magnesium stearate;
- said filler/diluent component of said second mixture comprises one or more of
- 20 lactose or lactose monohydrate;
- said filler/binder component of said second mixture comprises microcrystalline cellulose;
- said hydrophilic gel-forming polymer component of said second mixture comprises hydroxypropylmethylcellulose;
- 25 said optional lubricant component of said second mixture, if present, comprises magnesium stearate;
- said optional disintegrant of said second mixture, if present, comprises croscarmellose sodium; and
- said optional antioxidant component of said second mixture, if present,
- 30 comprises one or more of ascorbic acid and vitamin E acetate.
53. A product of the process of any one of claims 41 to 52.

Figure 1



152

Figure 2

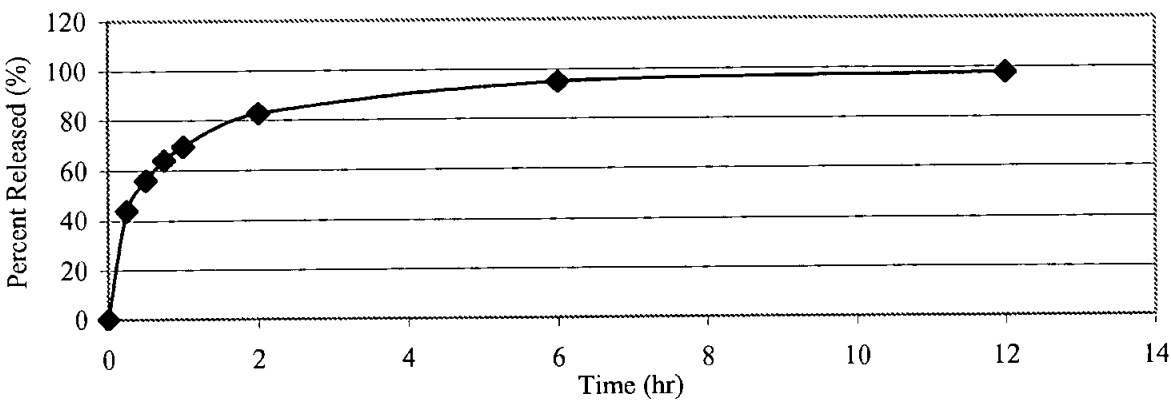
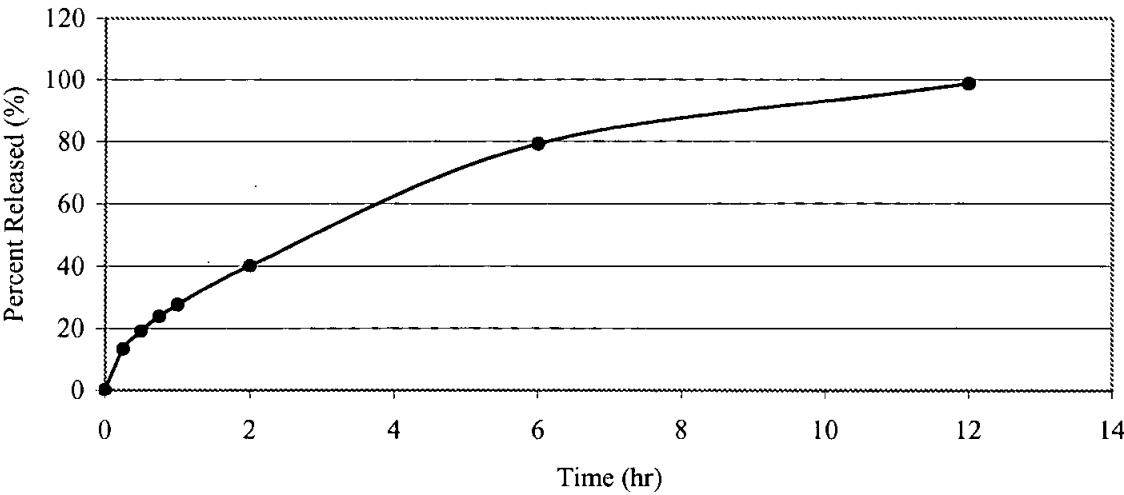


Figure 4



155

Figure 5

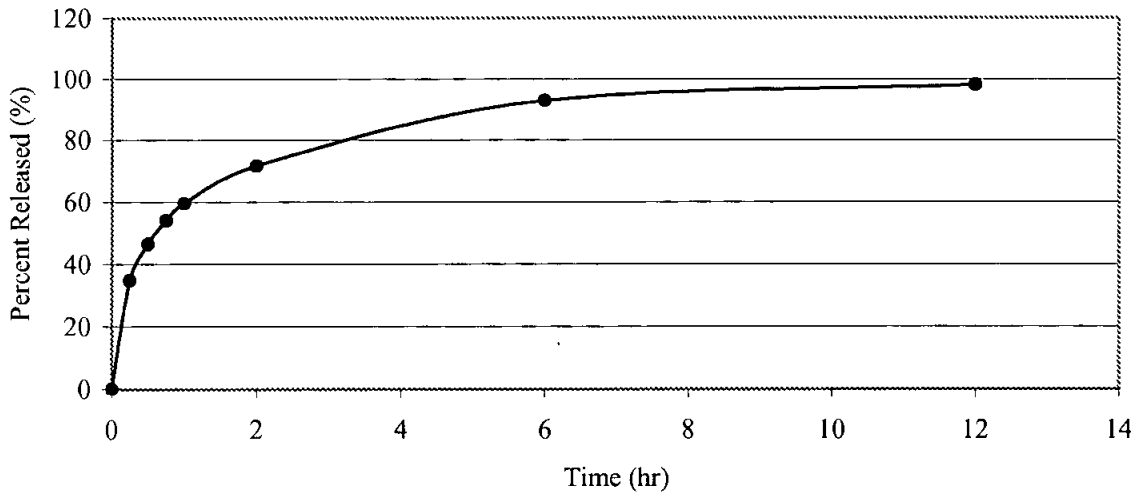
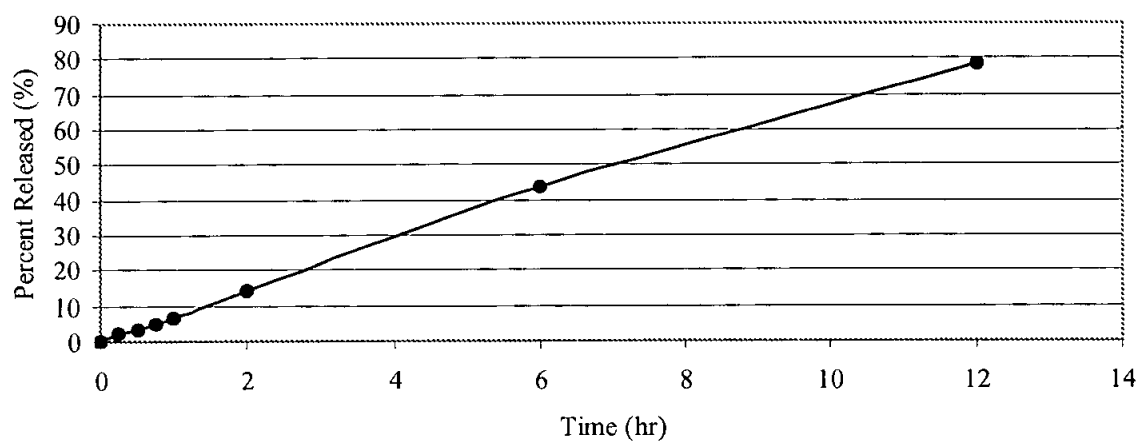
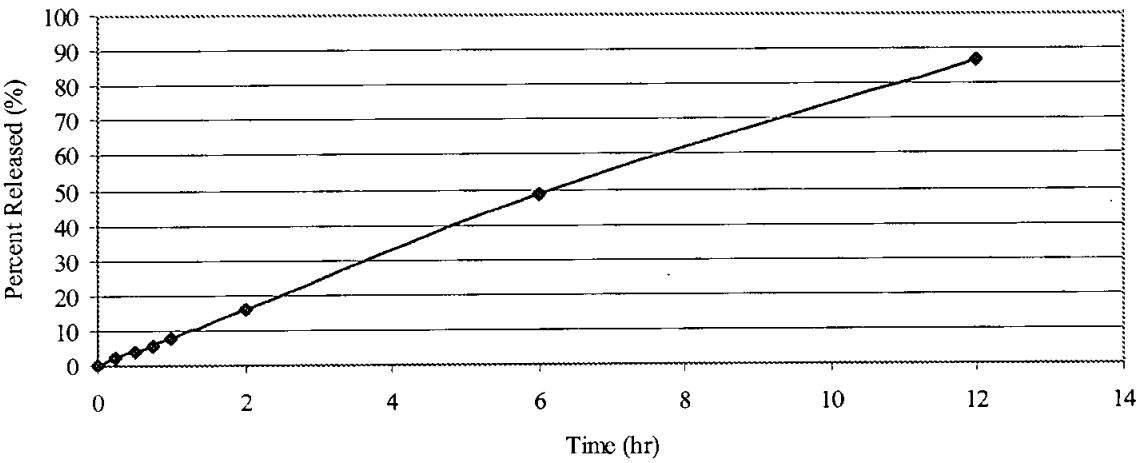


Figure 6



157

Figure 7



158

Figure 8

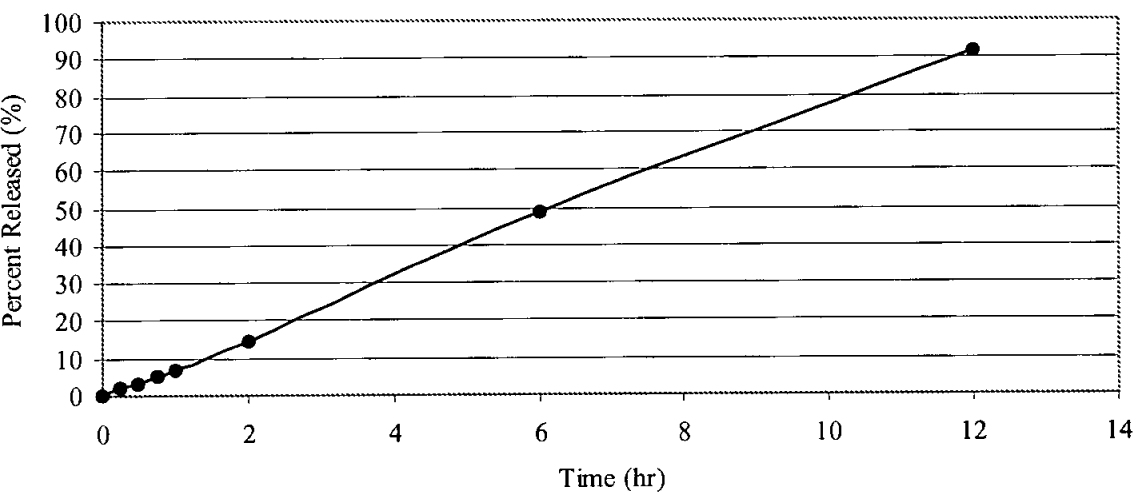


Figure 9

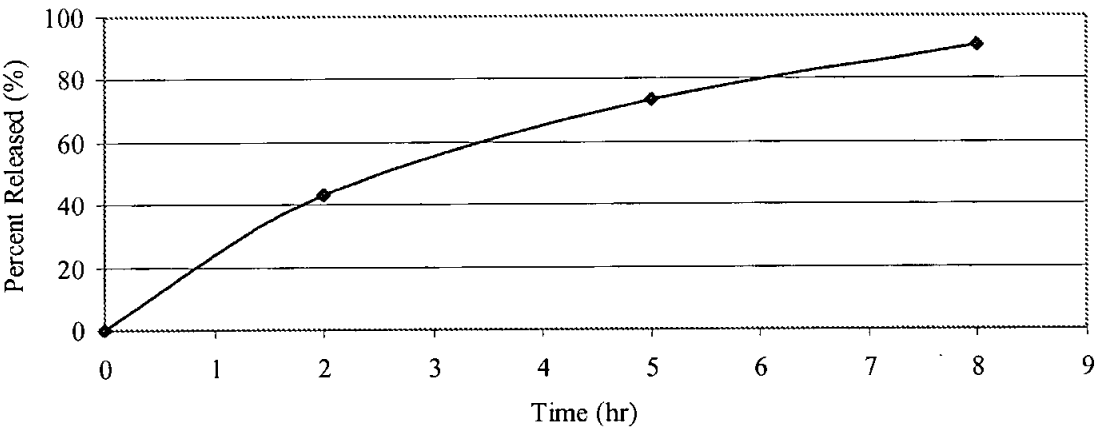


Figure 10

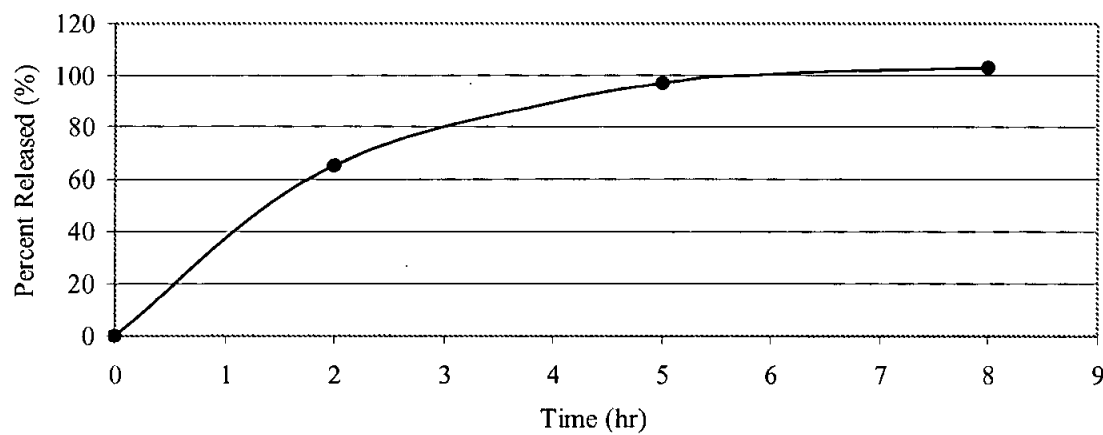


Figure 11

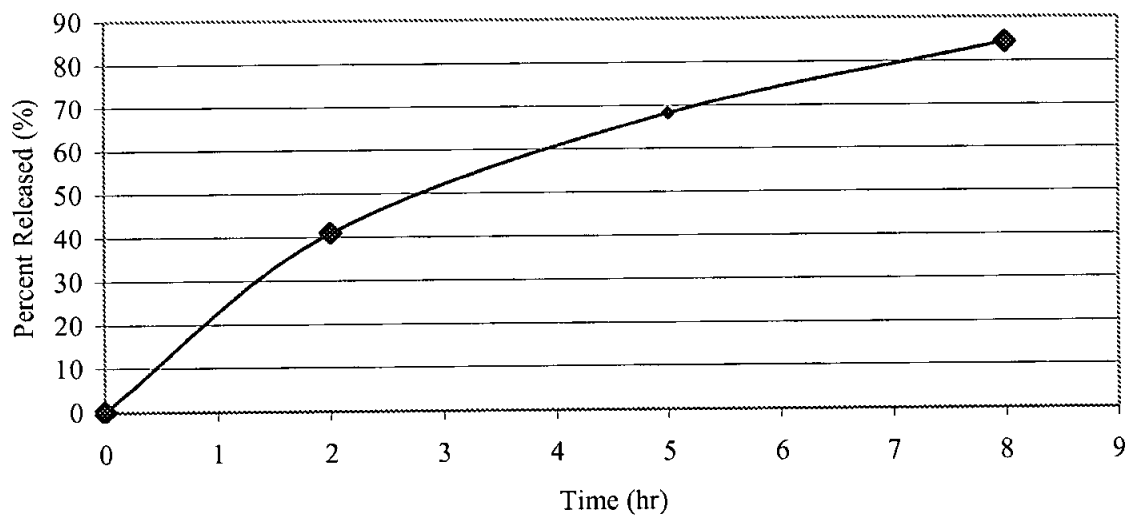


Figure 12

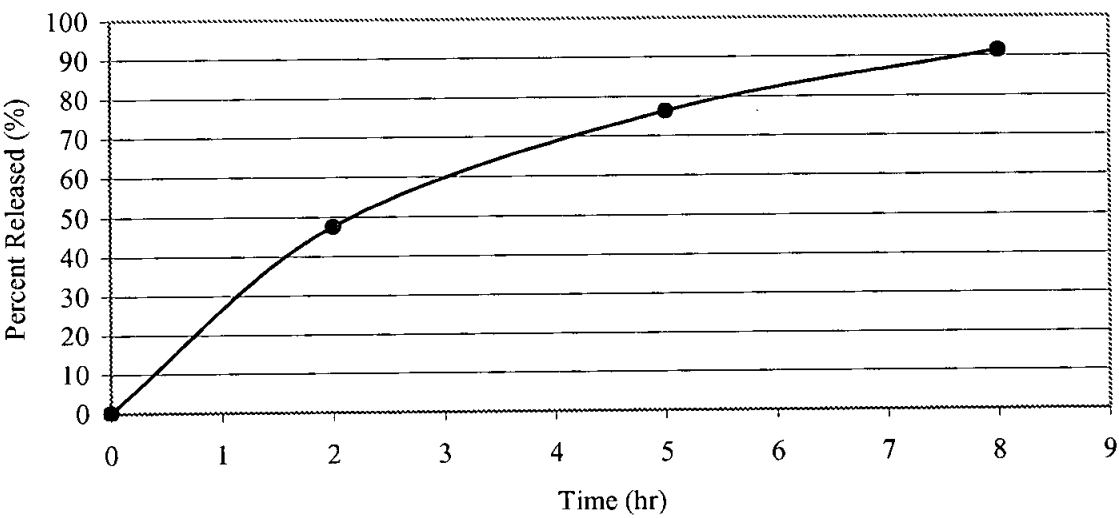


Figure 13

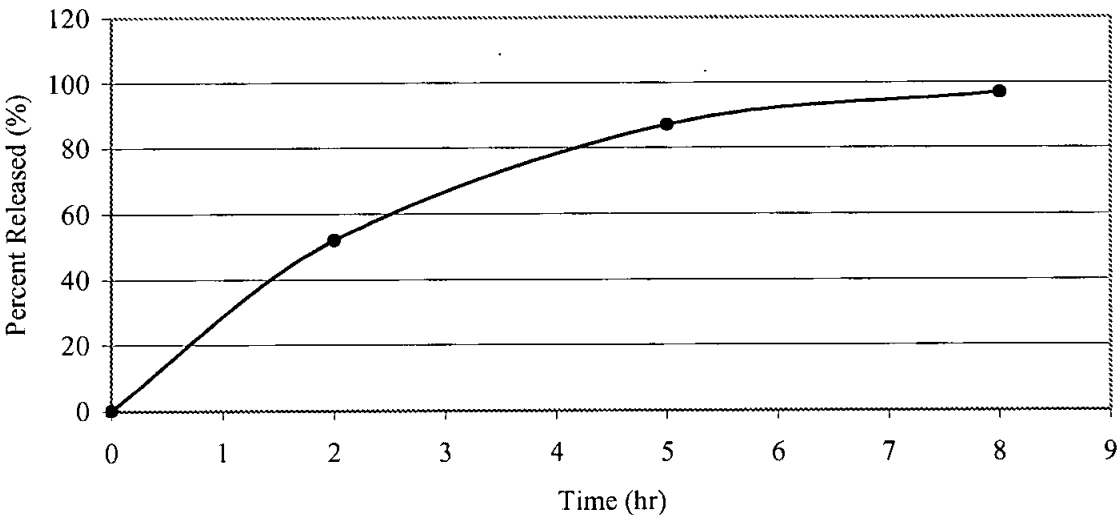
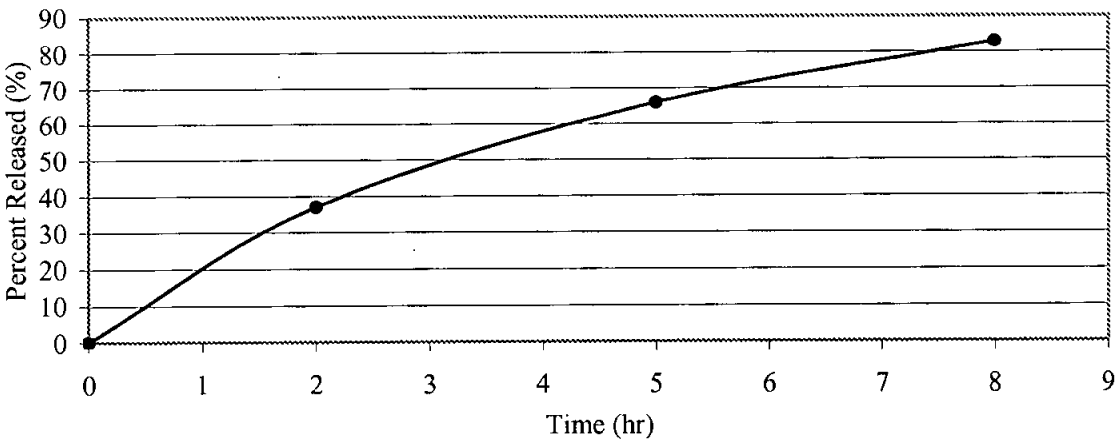


Figure 14



165

Figure 15

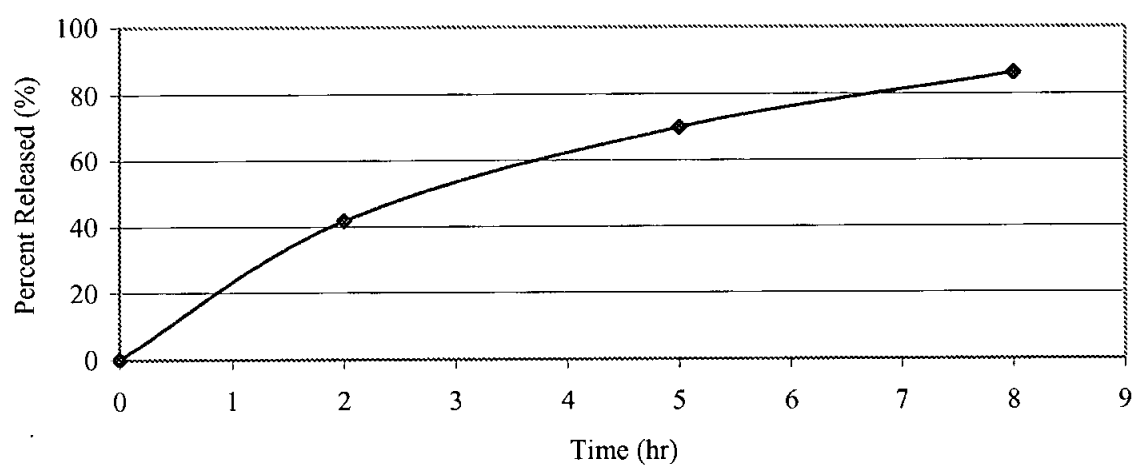


Figure 16

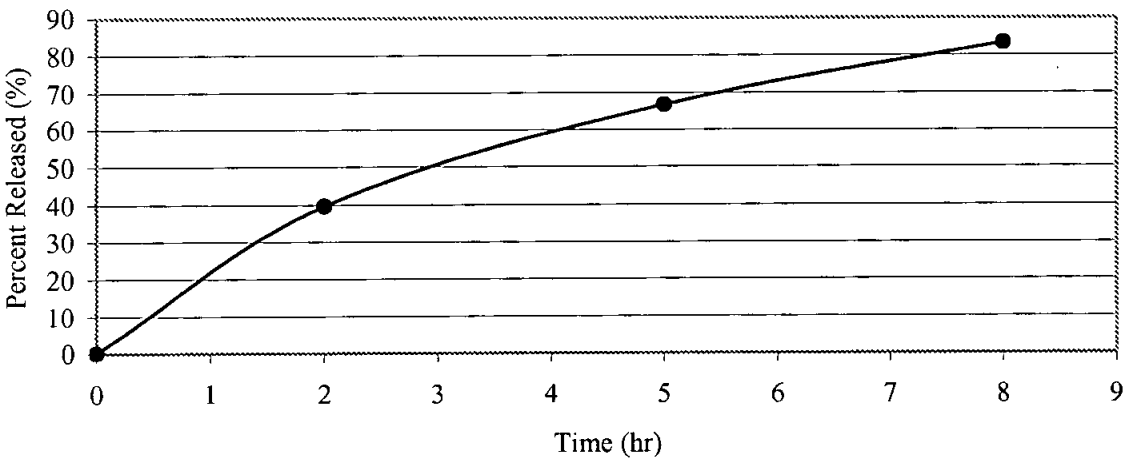


Figure 17

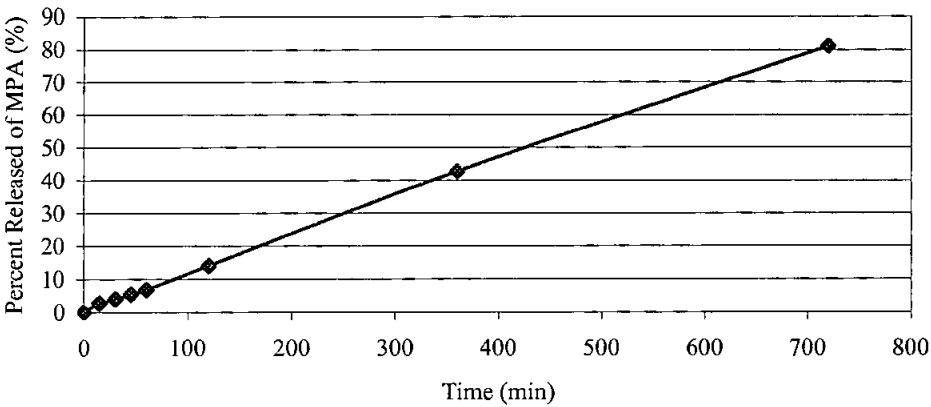


Figure 18

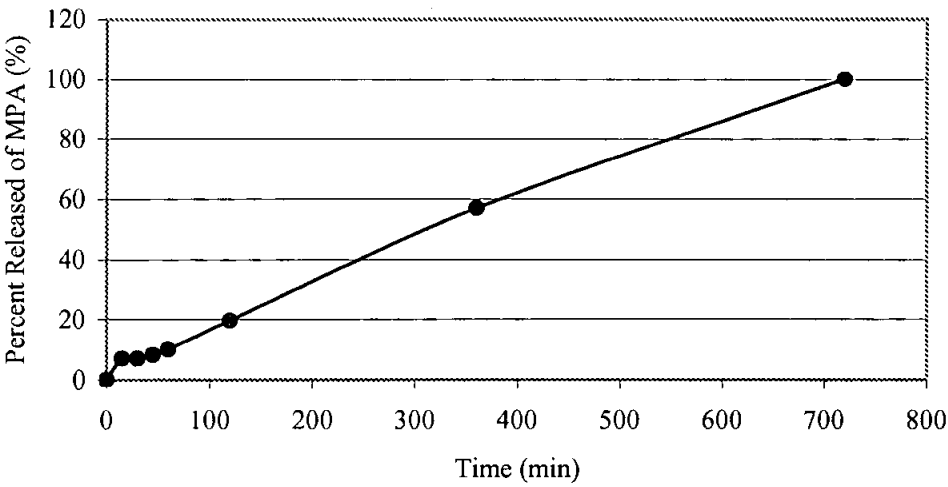
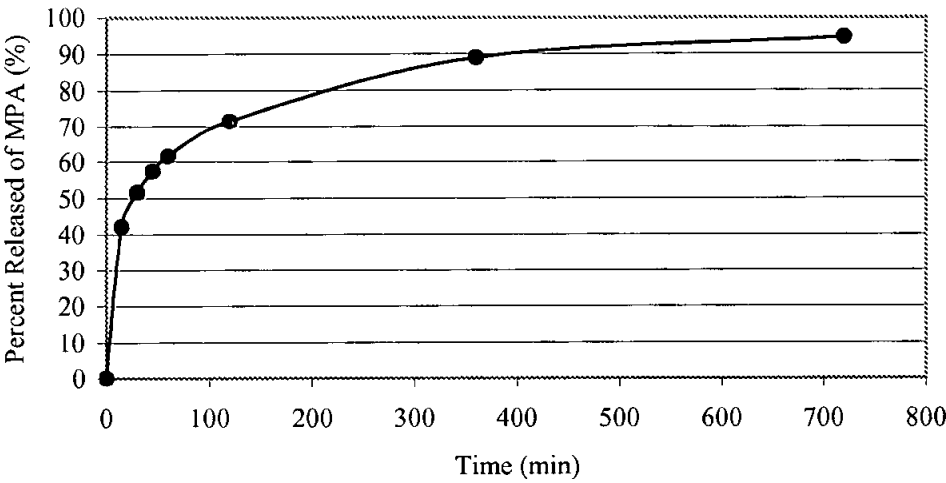


Figure 19



170

Figure 20

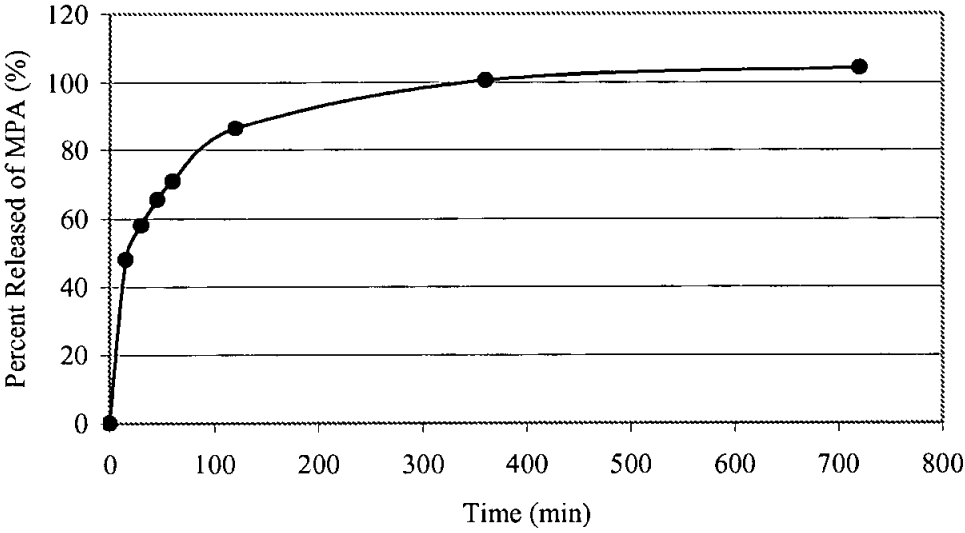


Figure 21

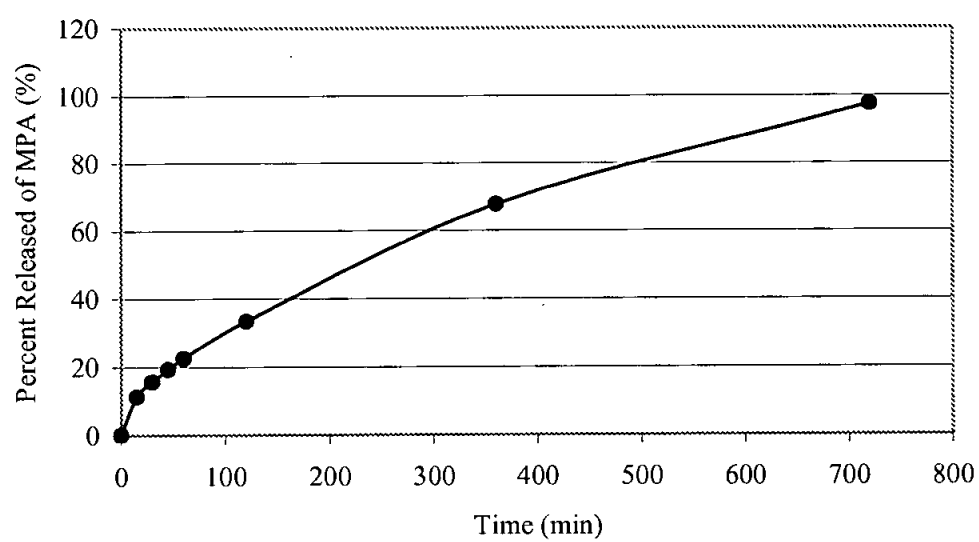


Figure 22

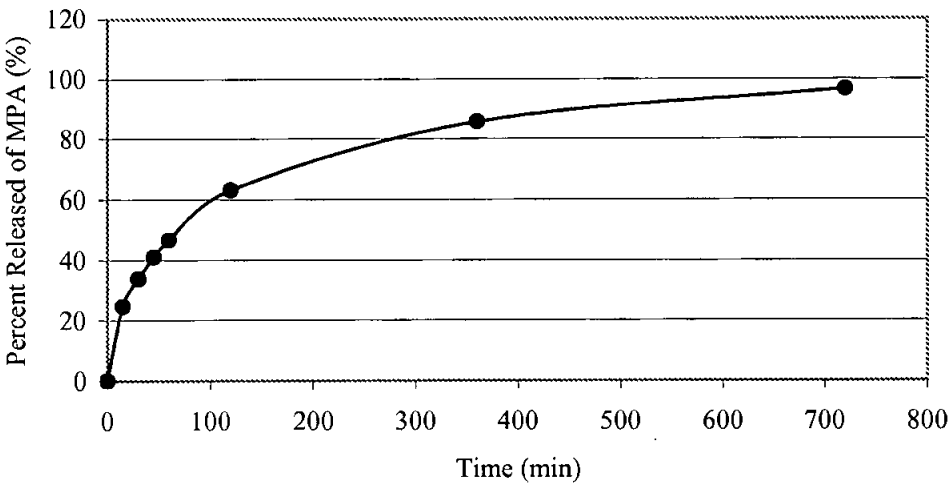


Figure 23

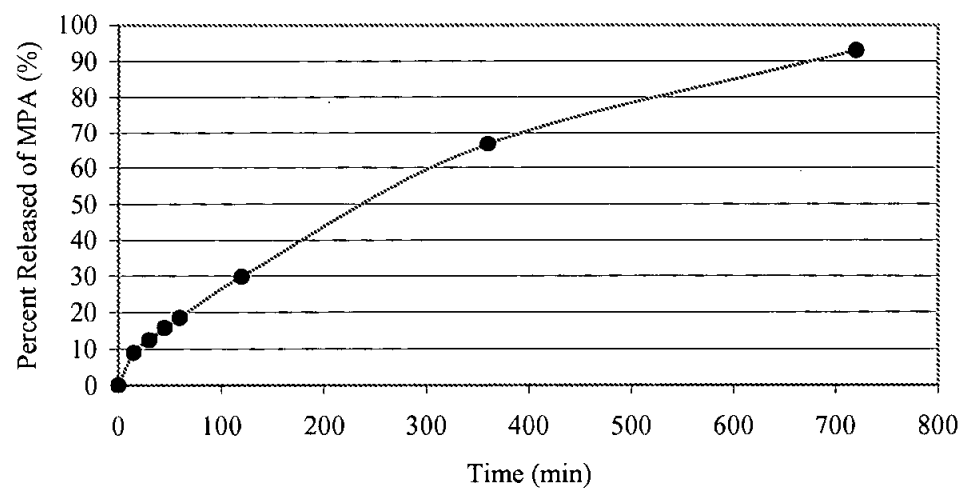
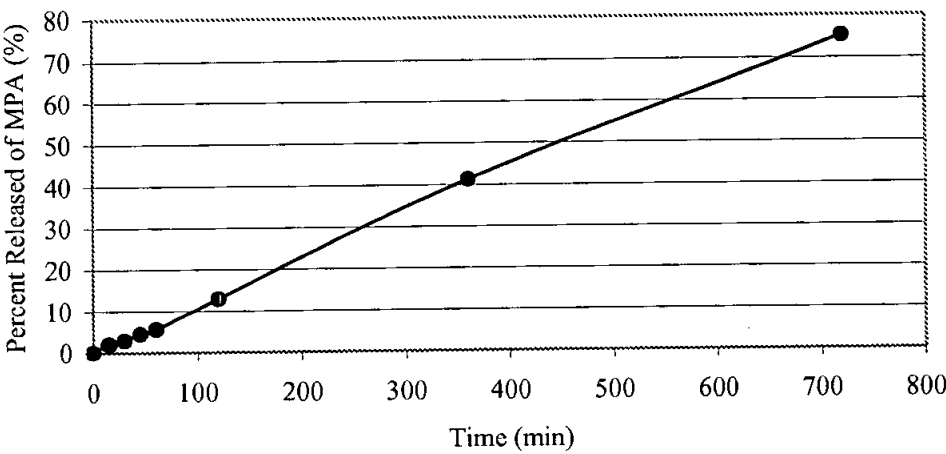
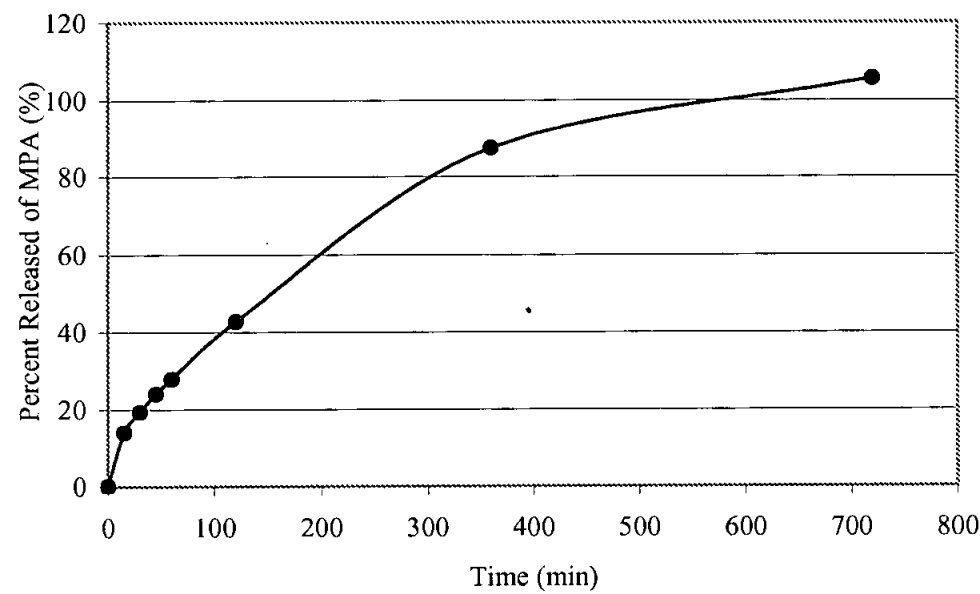


Figure 24



175

Figure 25



176

Figure 26

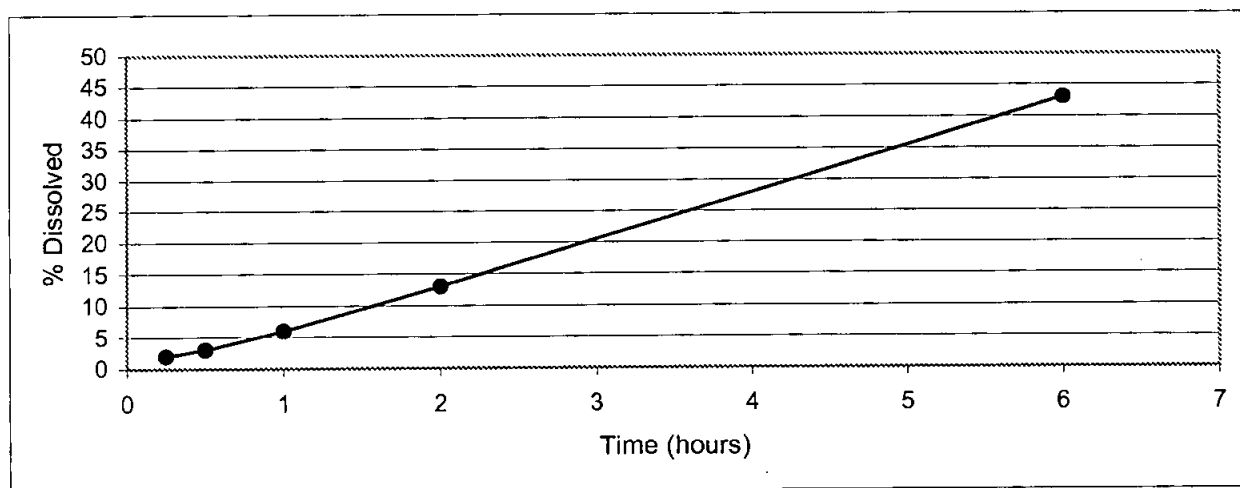


Figure 27

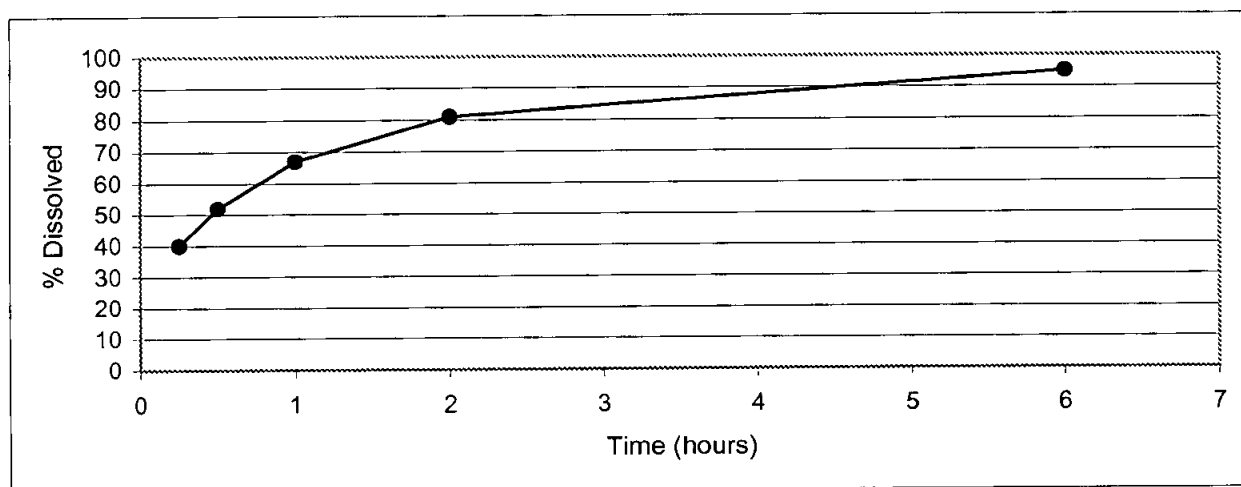


Figure 28

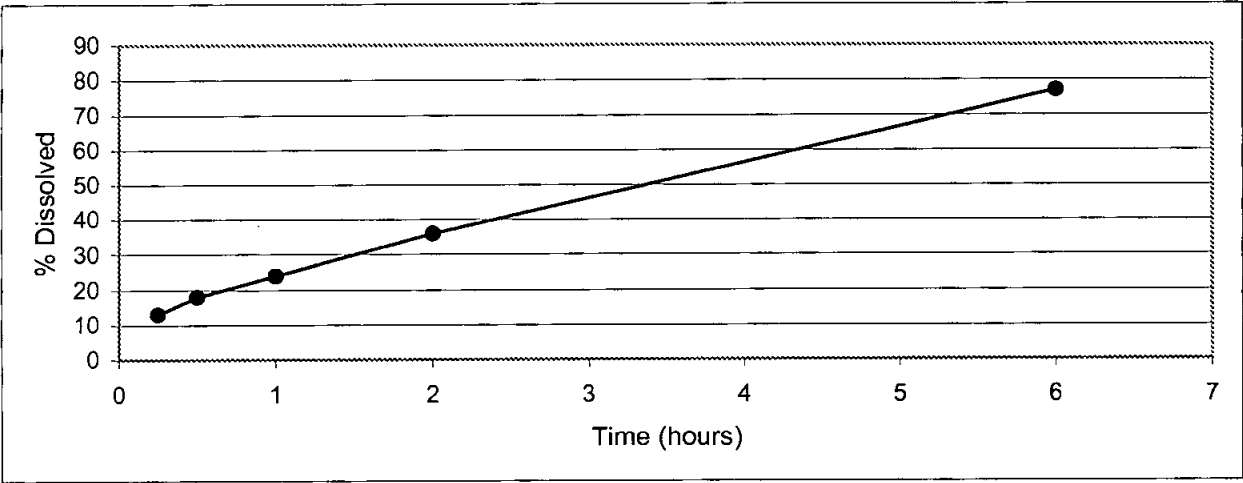


Figure 29

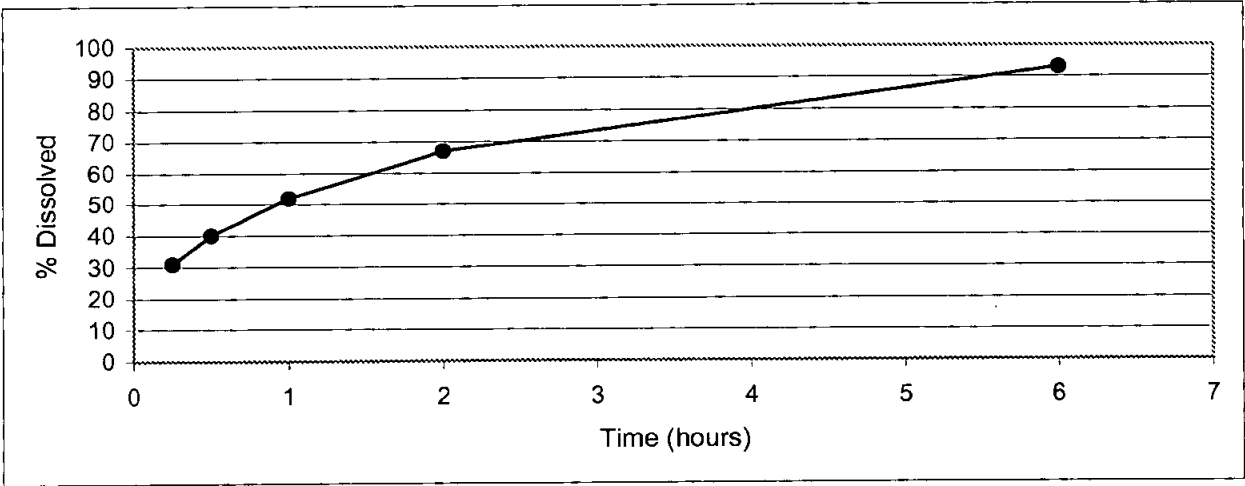


Figure 30

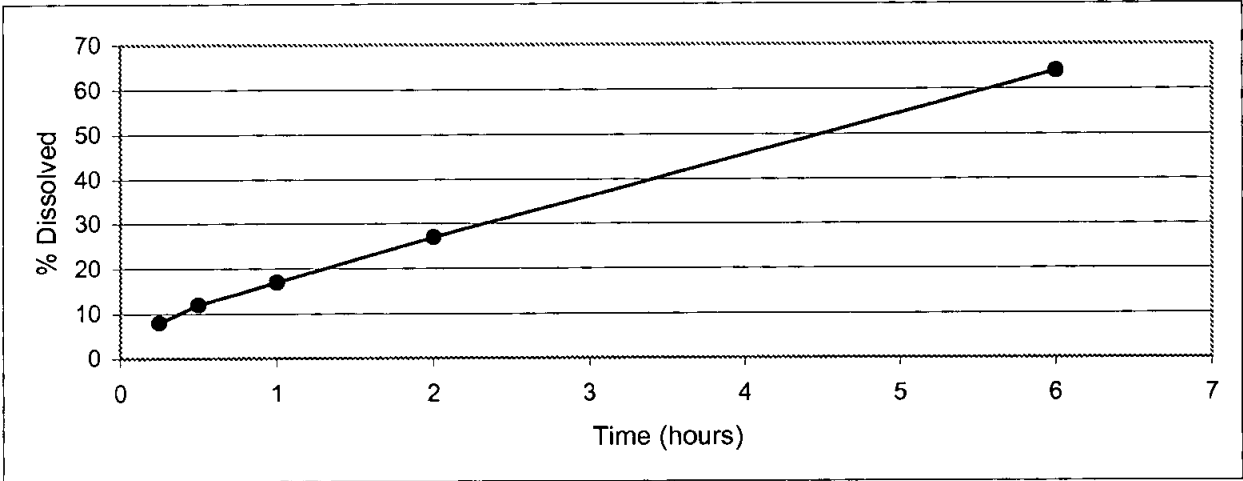


Figure 31

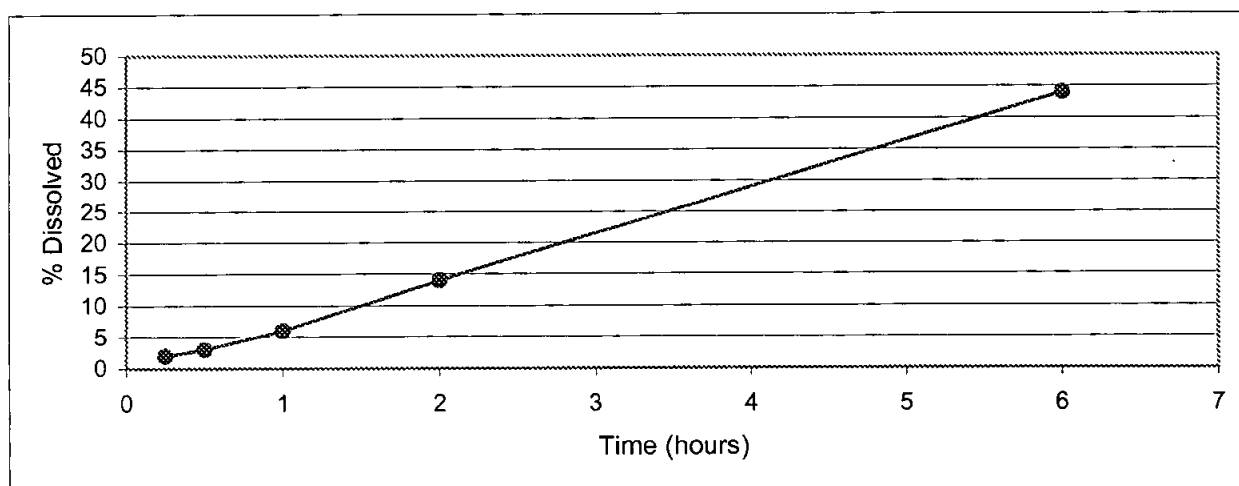


Figure 32

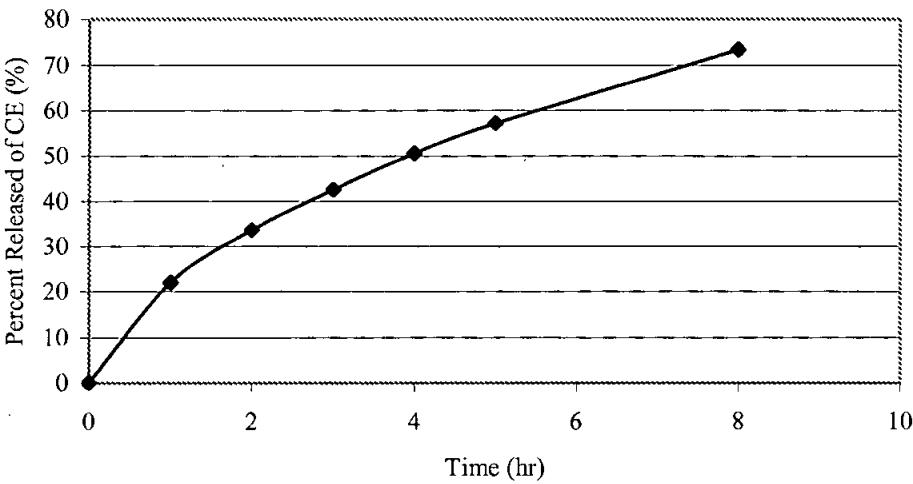


Figure 33

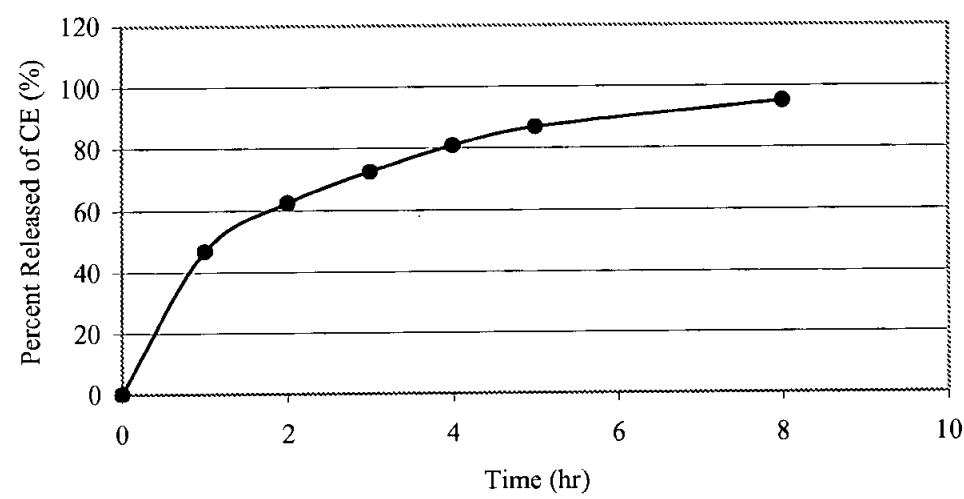
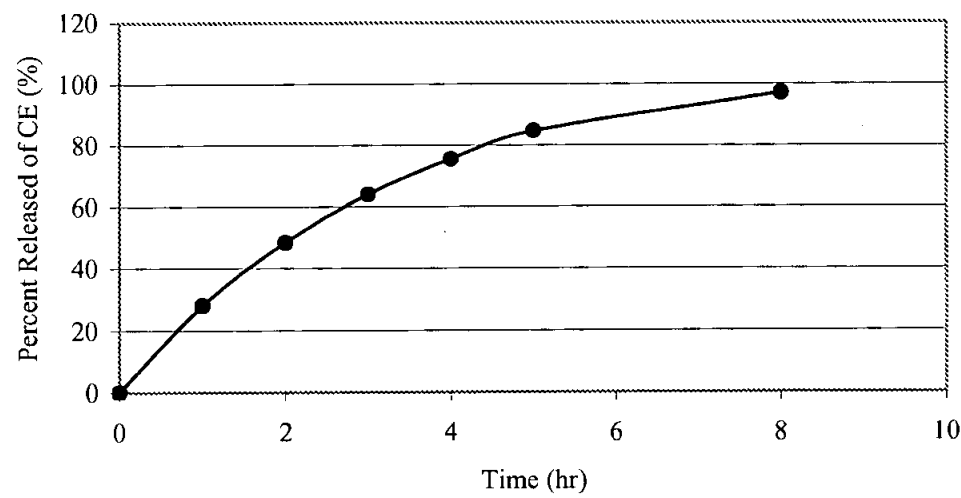


Figure 34



185

Figure 35

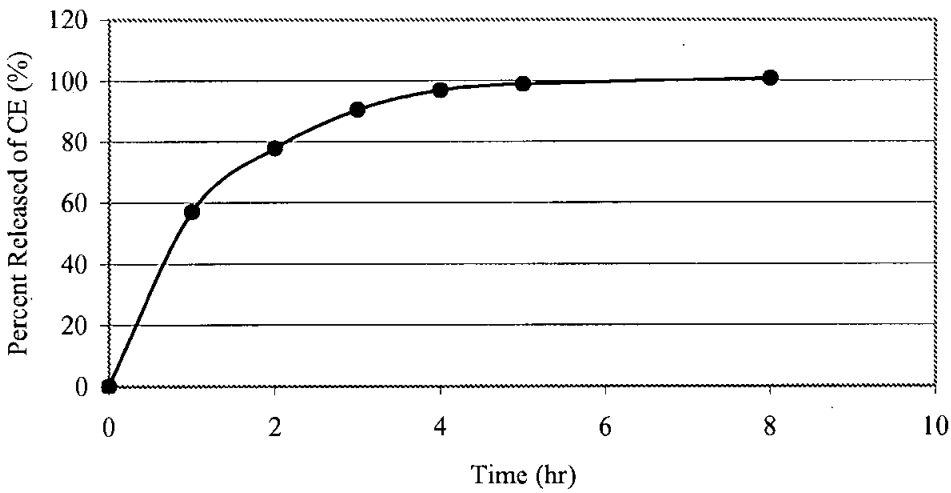


Figure 36

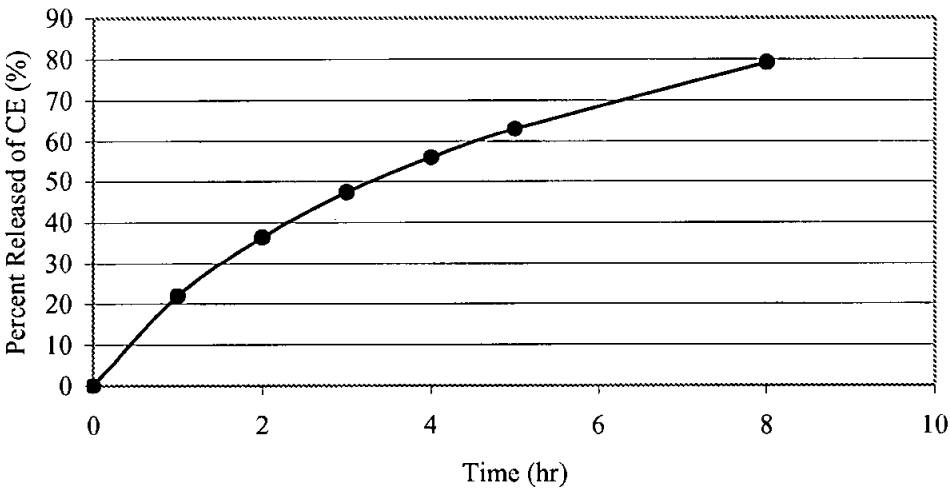


Figure 37

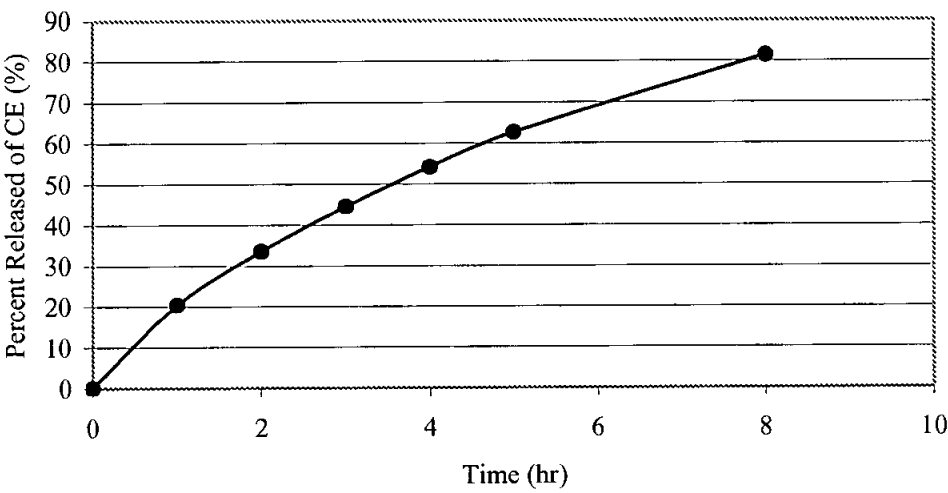


Figure 38

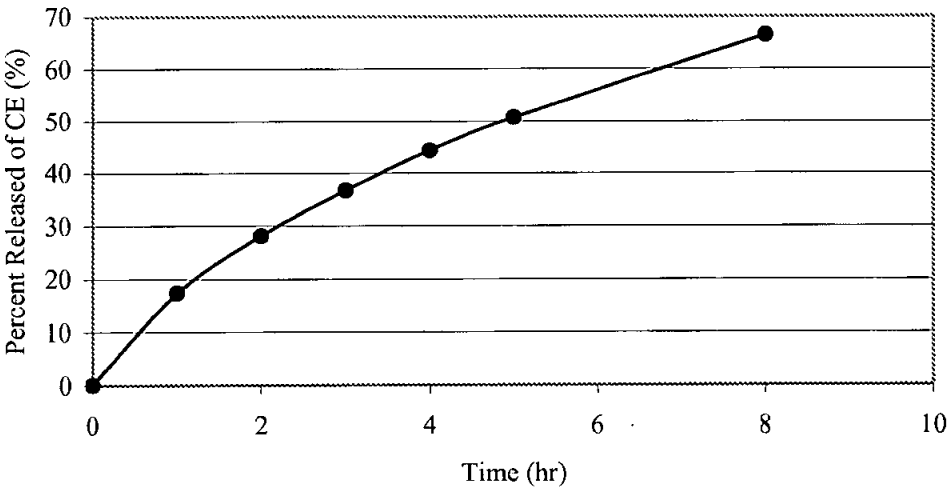


Figure 39

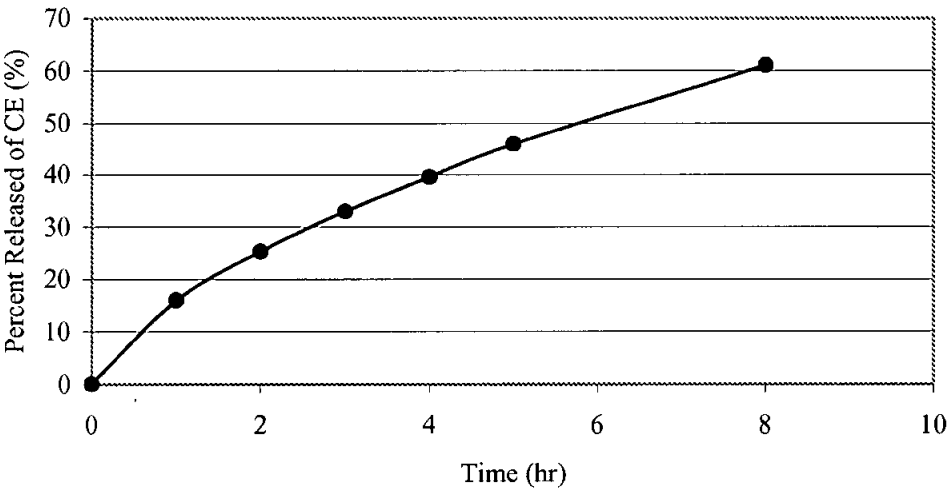


Figure 41

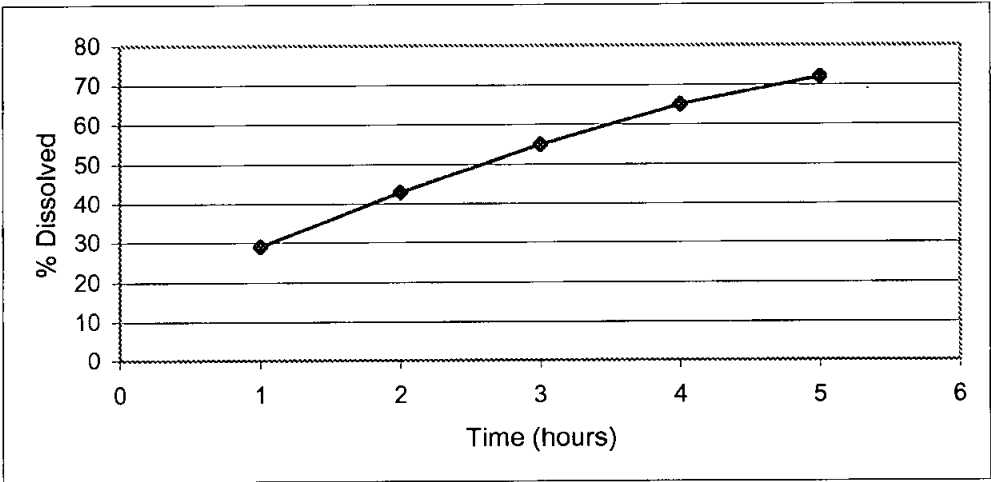


Figure 42

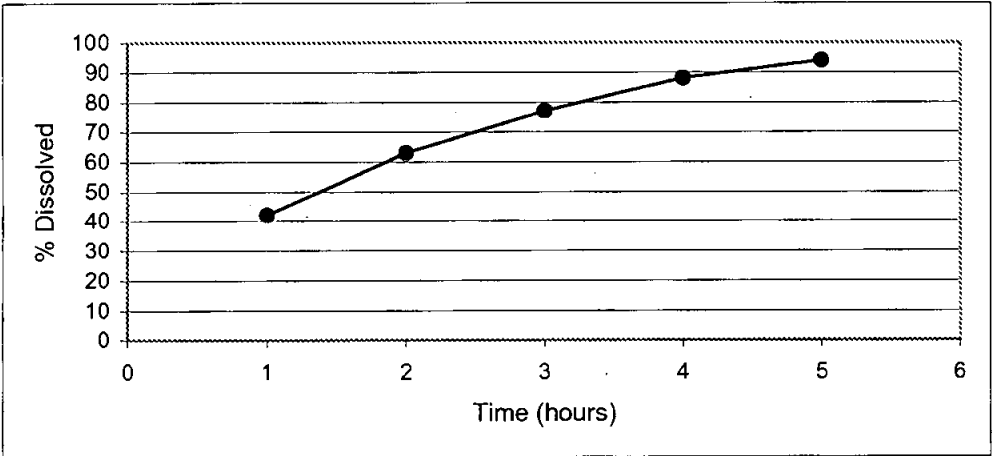


Figure 43

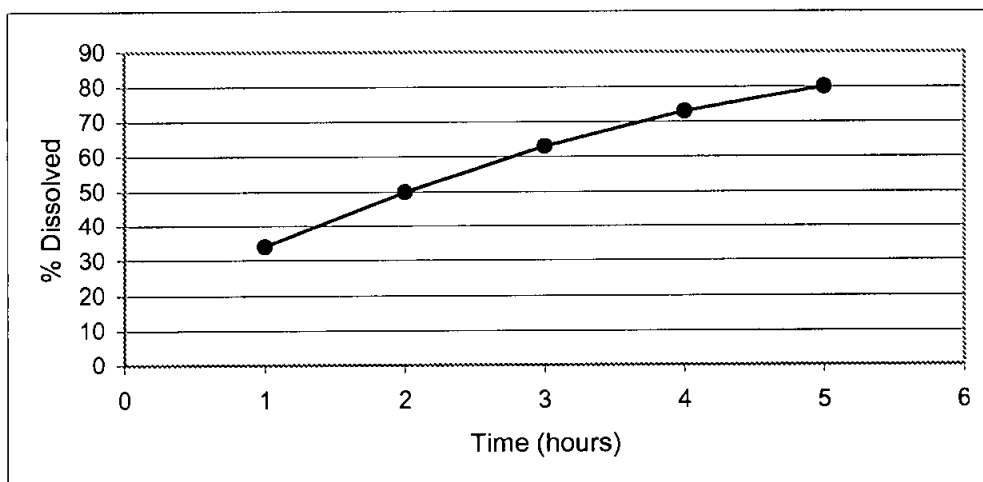
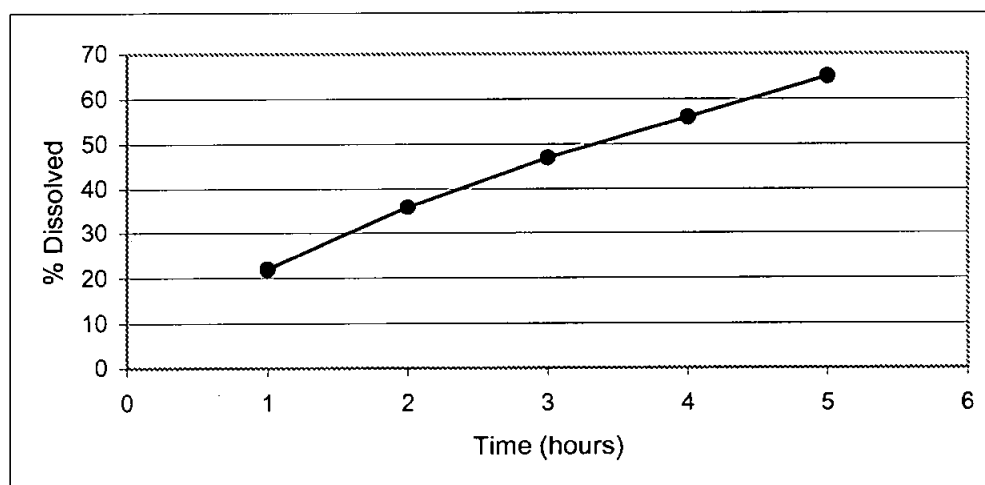


Figure 44



195

Figure 45

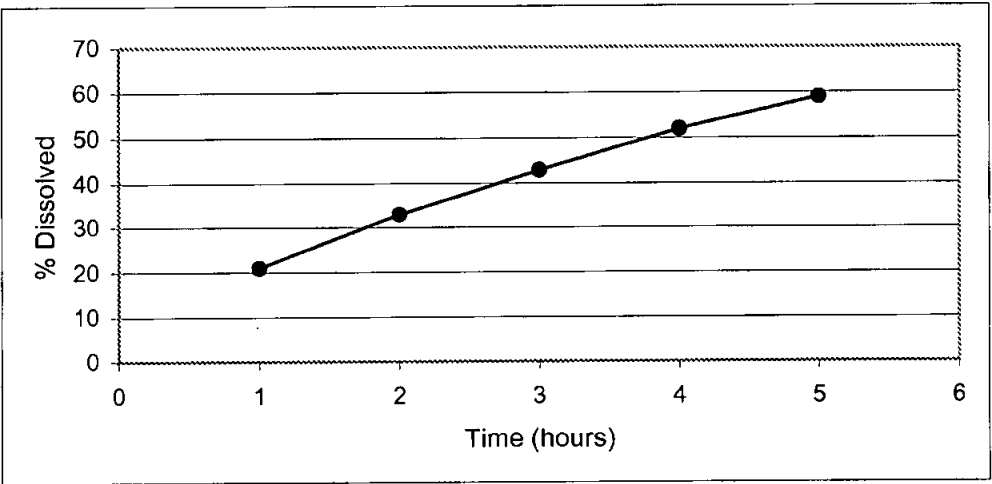


Figure 46

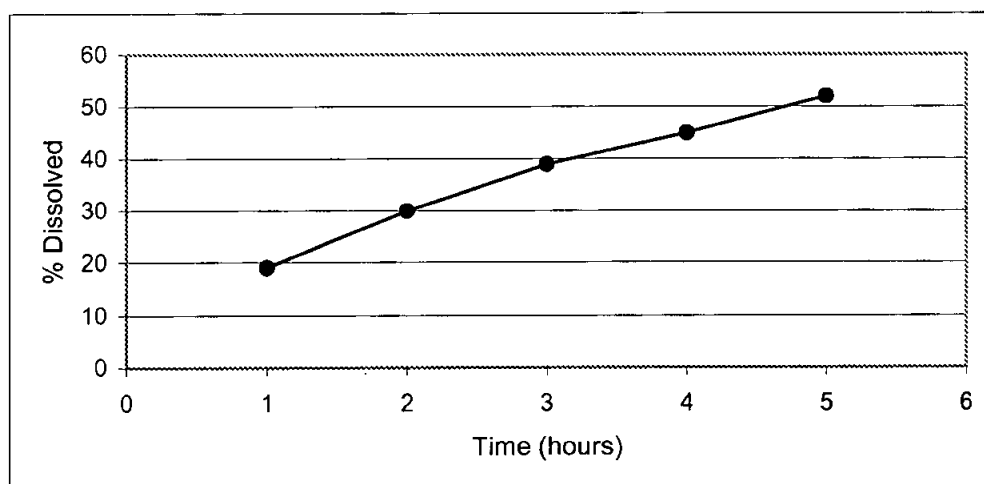
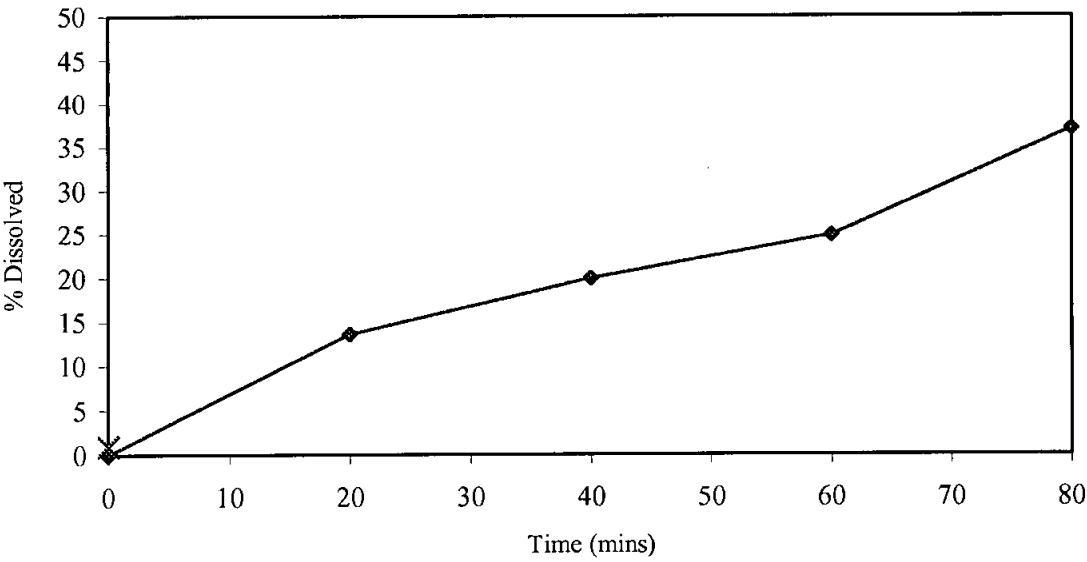
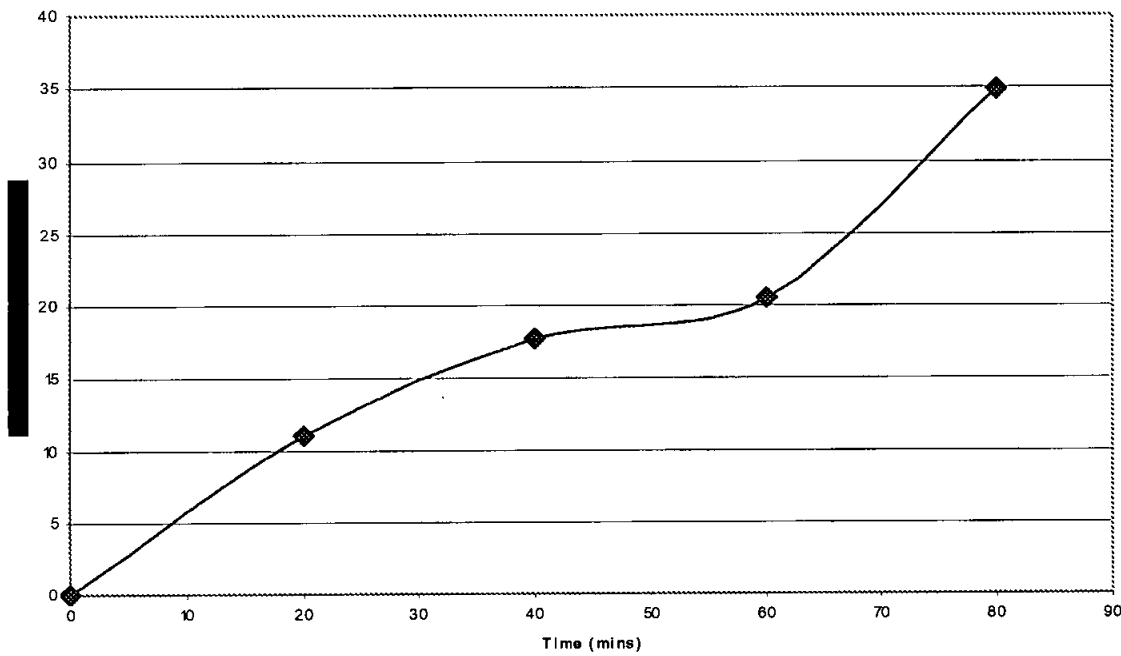


Figure 47



203

Figure 53



204

Figure 54

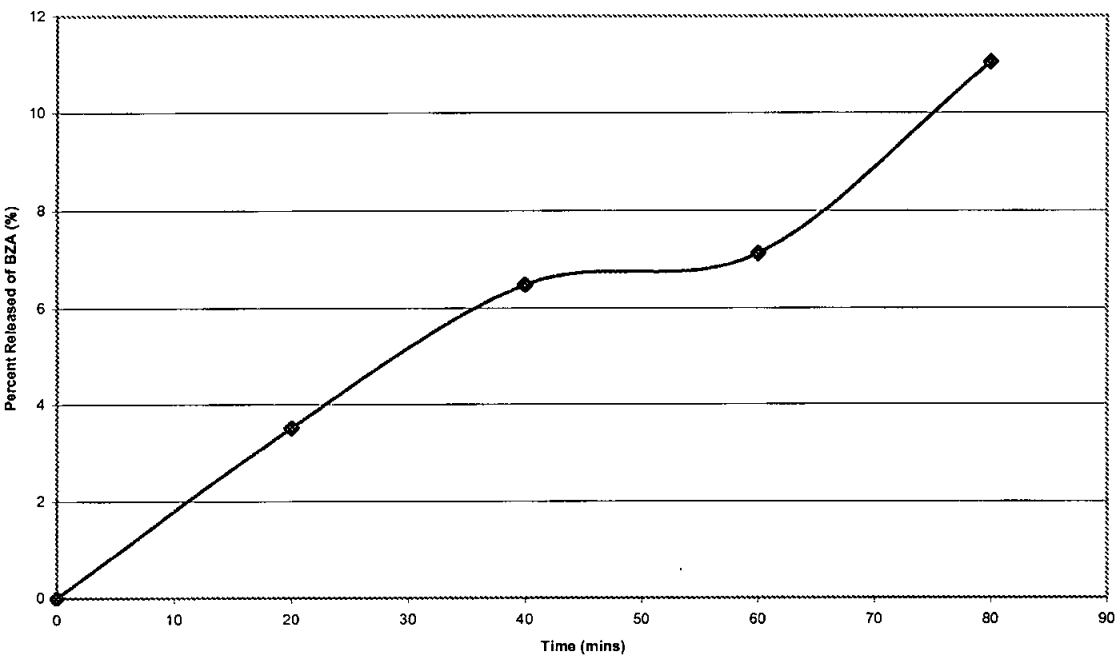
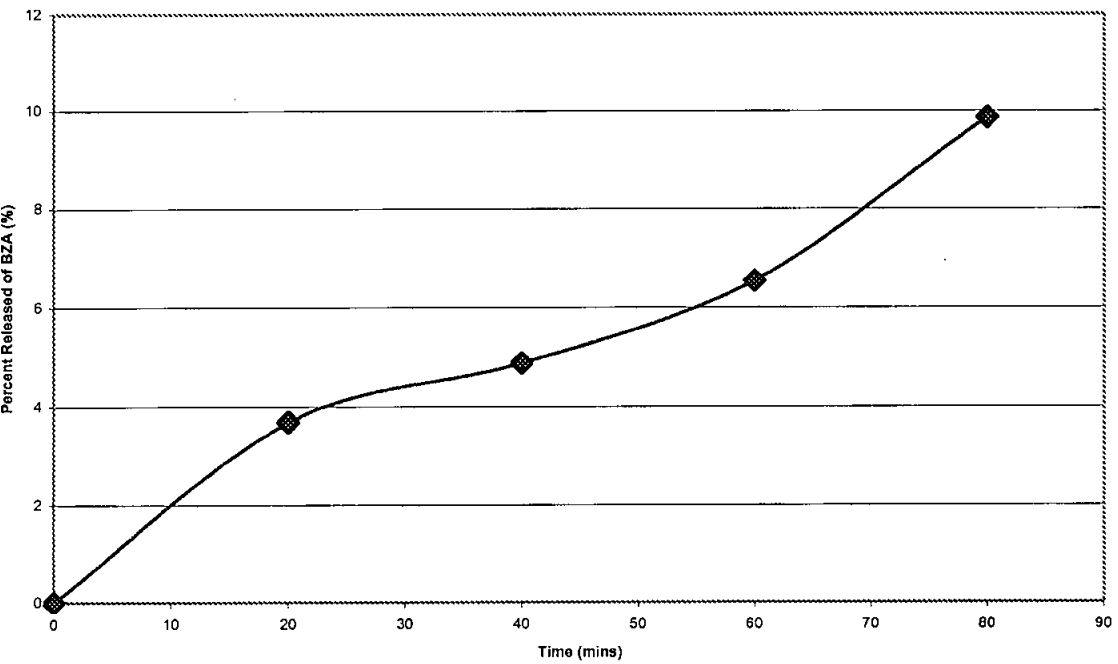


Figure 55



205

Figure 56

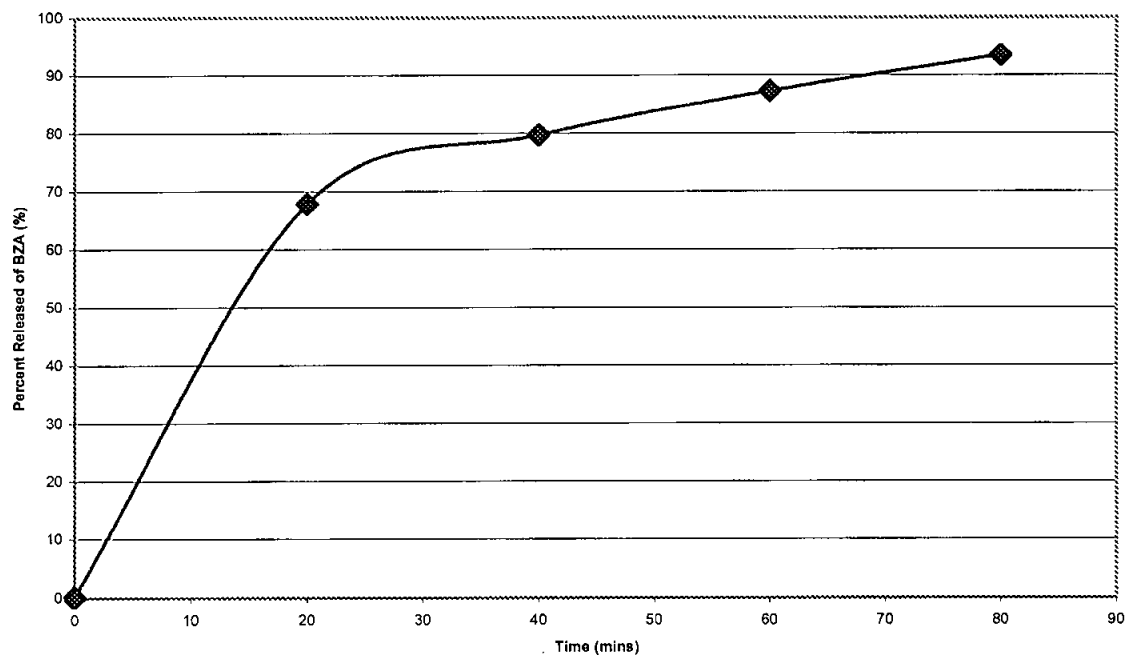
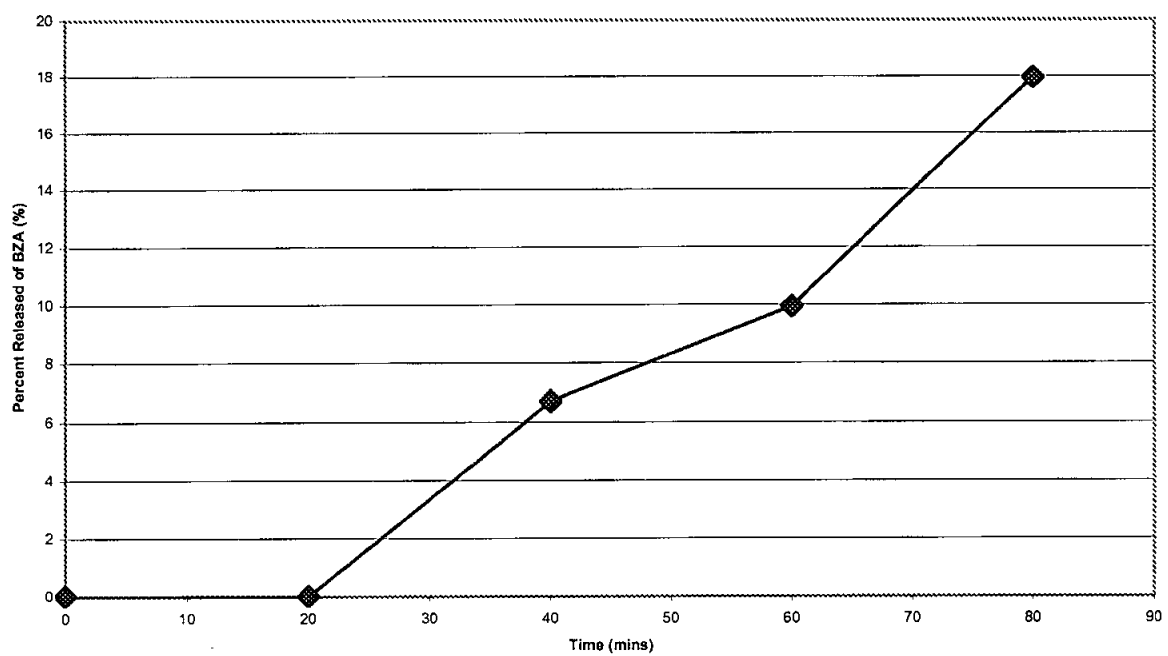


Figure 57



206

Figure 58

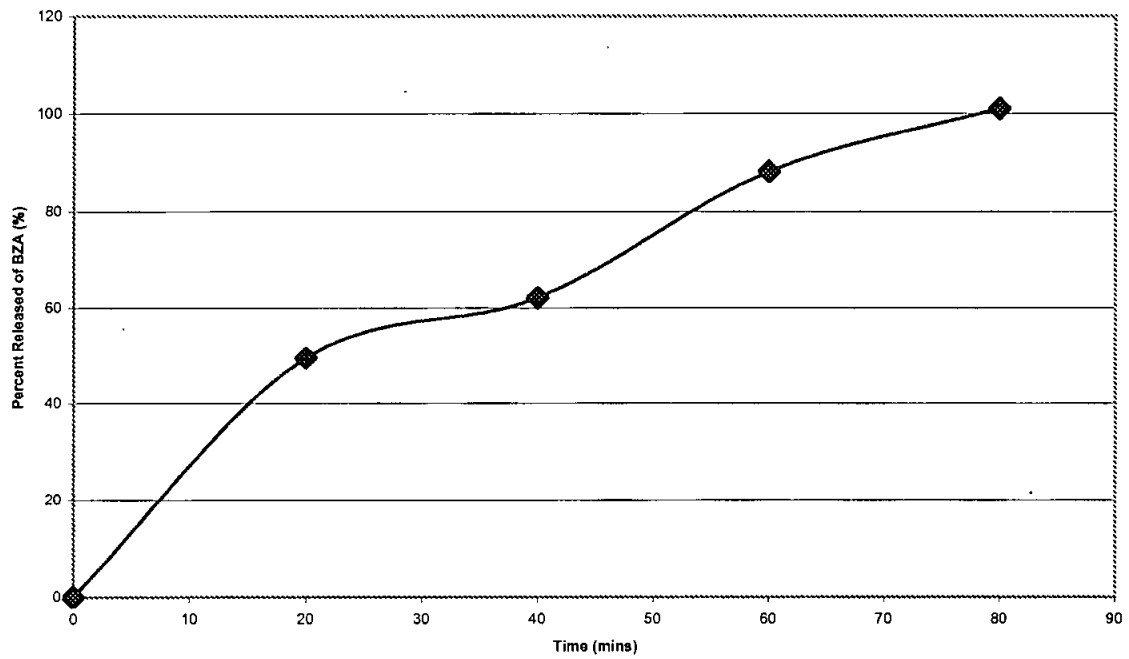
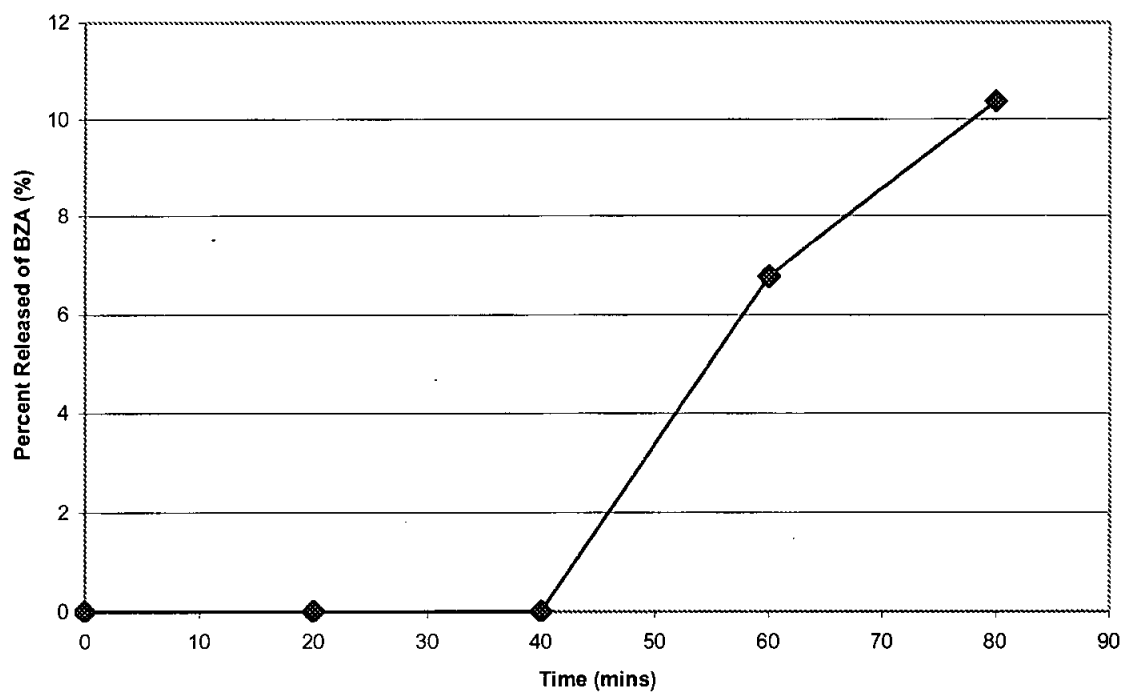


Figure 59



207

Figure 60

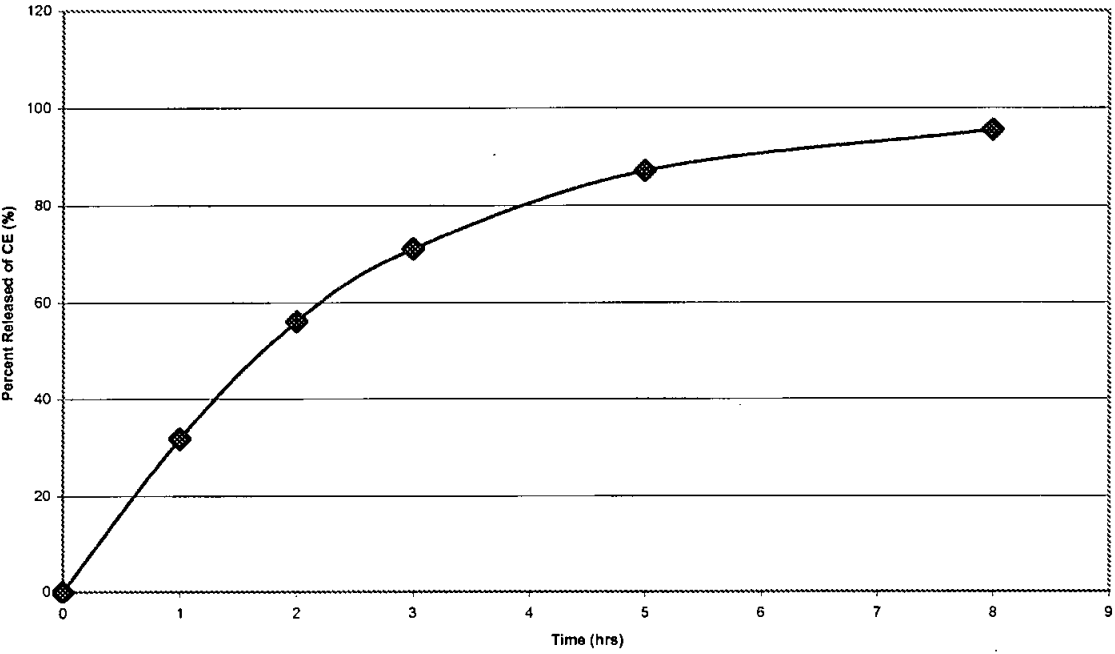
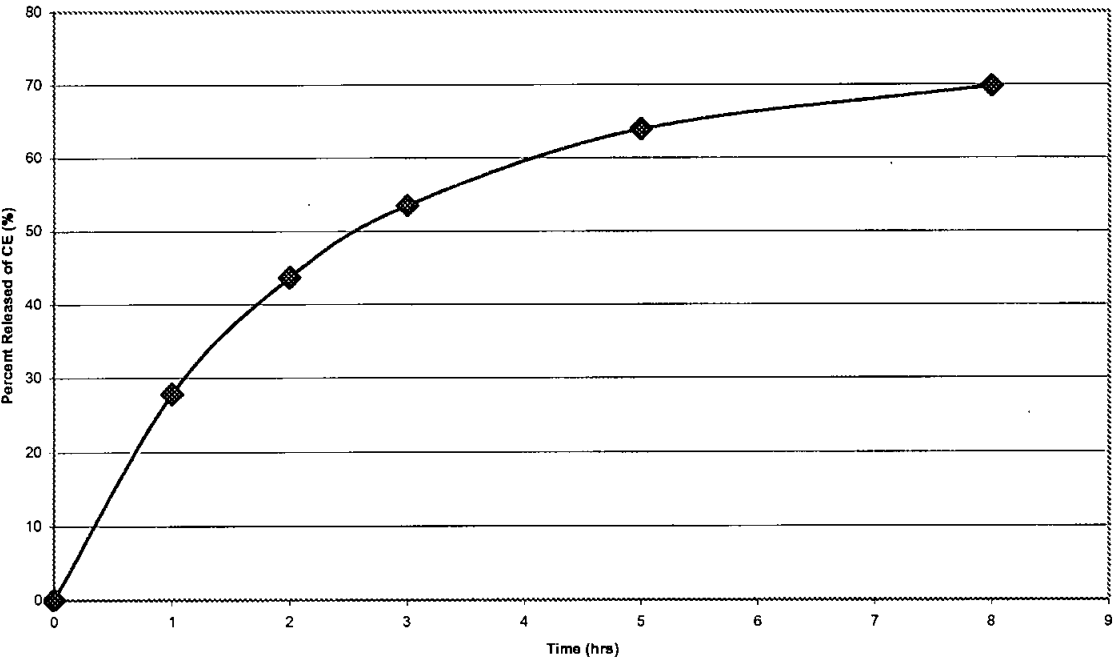


Figure 61



208

Figure 62

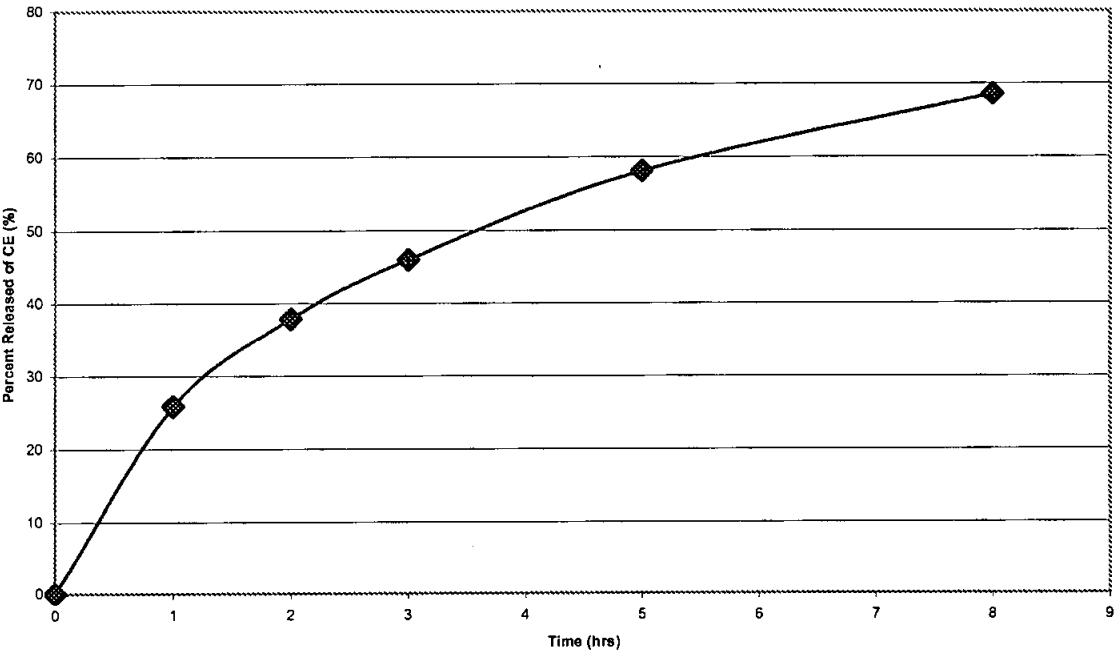
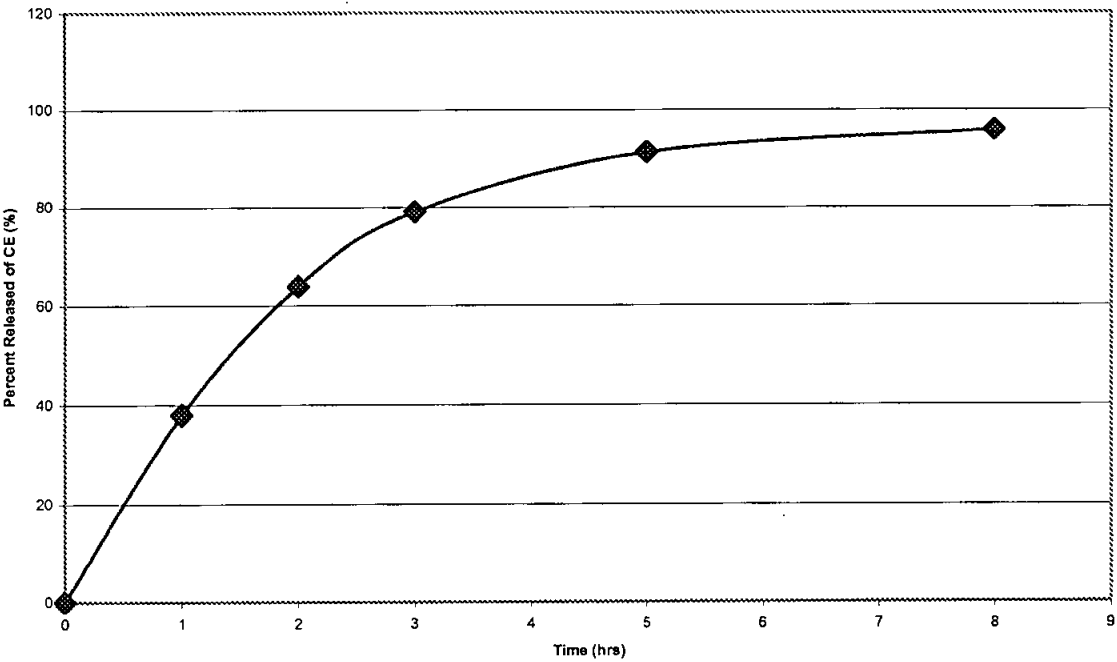


Figure 63



209

Figure 64

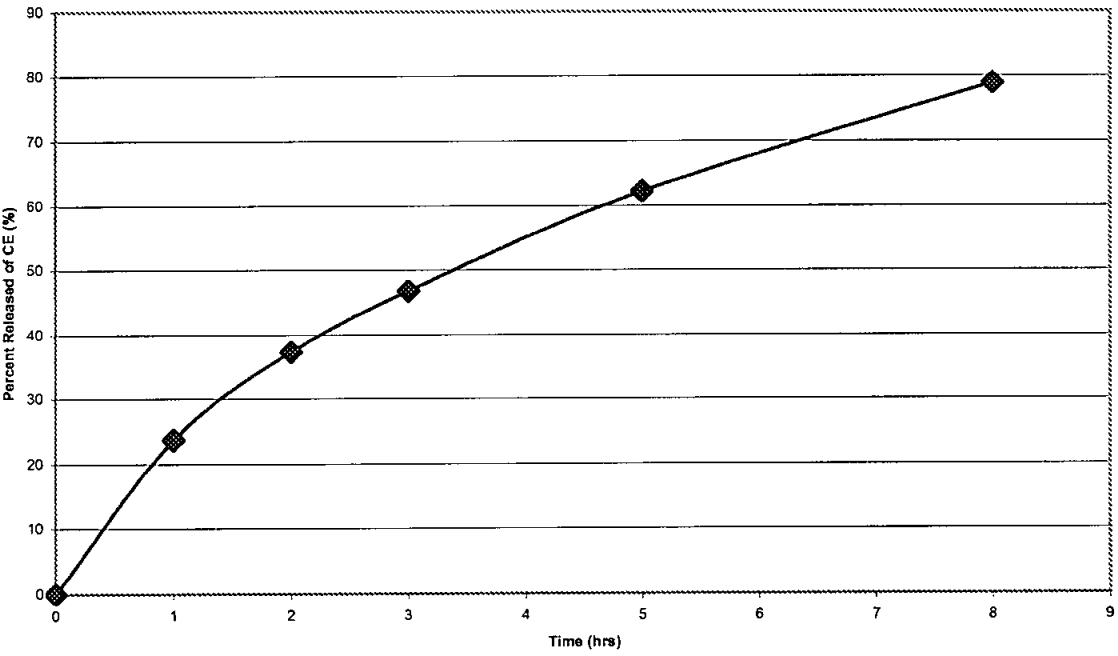
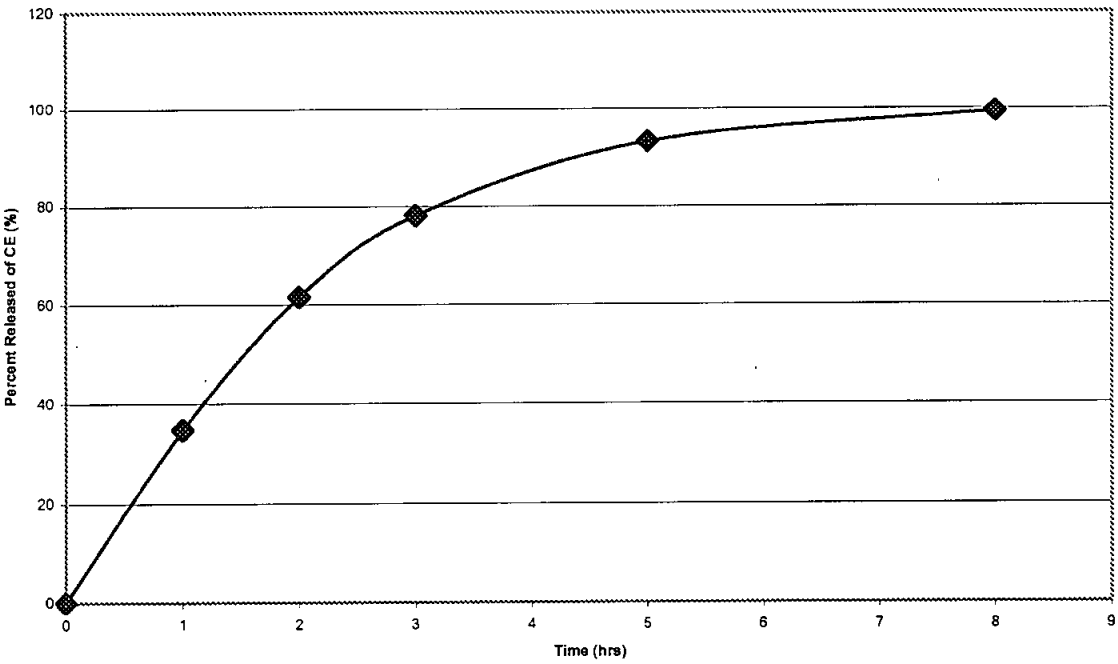


Figure 65



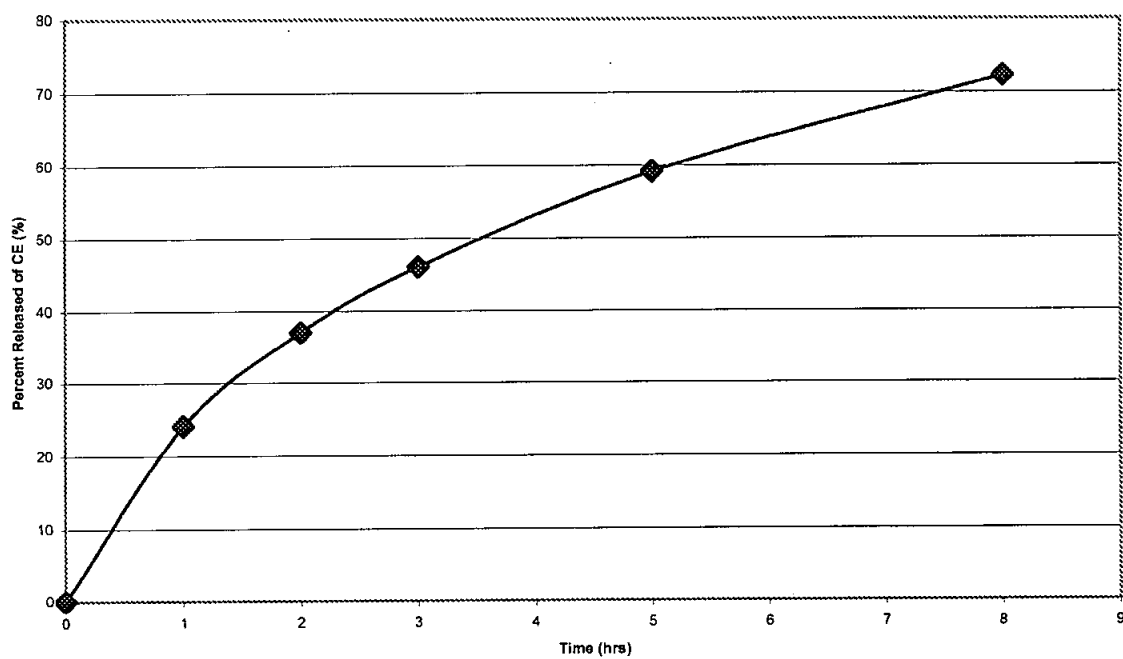
210

WO 2008/067387

PCT/US2007/085773

60/60

Figure 66



COMPRIMIDOS BICAPA DE ESTRÓGENO/SERM Y ESTRÓGENO/PROGESTINA

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se dirige generalmente con el campo de formulaciones farmacéuticas. Más específicamente, la invención se relaciona con composiciones bicapa y métodos para preparar tales composiciones. En algunas modalidades, las composiciones comprenden por lo menos un estrógeno en una primera capa y por lo menos un agente terapéutico en una segunda capa.

REFERENCIA CRUZADA A LAS SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud U.S. Provisional No. Serie No. 60/867,715, presentada en Noviembre 29, 2006, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

ANTECEDENTE DE LA INVENCION

Se define generalmente la menopausia como el último periodo menstrual natural y se caracteriza por el cese de la función del ovario, que lleva a la disminución sustancial del estrógeno que circula en el torrente circulatorio. Se identifica usualmente la menopausia, en retrospectiva, después de 12 meses de amenorrea. Este no es usualmente un evento repentino, pero es frecuentemente precedido por un tiempo de ciclos menstruales irregulares antes del cese eventual del menstuo. Luego del cese de la menstruación, el descenso en las concentraciones de estrógeno

estrógenos de los niveles que circulan que varían de 40-250 pg/mL de estradiol y 40-170 pg/mL de estrona durante los ciclos de ovulación a menos de 15 pg/mL de estradiol y 30 pg/mL de estrona en una mujer posmenopáusica.

Como estos estrógenos descienden durante el tiempo precedente (perimenopausia) y luego de la menopausia (posmenopausia), pueden resultar varios cambios fisiológicos, que incluyen atrofia de la vulva y vaginal originando resequedad vaginal, prurito y dispareunia, e inestabilidad vasomotriz como sofocos. Otras alteraciones menopáusicas pueden incluir depresión, insomnio, y nerviosismo. Los efectos fisiológicos a largo plazo de la carencia de estrógeno en la posmenopausia puede resultar en morbilidad y mortalidad debido al incremento en los factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular y la osteoporosis. Los cambios menopáusicos en los niveles de lípido en la sangre, un componente principal de la patogenia de la cardiopatía coronaria (CHD), pueden ser precursores para incrementar la incidencia de la cardiopatía isquémica, aterosclerosis, y otra enfermedad cardiovascular. Se puede ver una rápida disminución en la masa ósea del hueso cortical (columna) y el hueso trabecular (cadera) inmediatamente después de la menopausia, con una pérdida de masa ósea total de 1% a 5% por año, que continúa durante 10 a 15 años.

La terapia de reemplazo de estrógeno (ERT) es benéfica para el alivio sintomático de sofocos y atrofia genital y para la prevención de osteoporosis posmenopáusica. Se ha reconocido la ERT como un tratamiento ventajoso para el alivio de los síntomas

vasomotrices. La ERT a largo plazo puede evitar la osteoporosis porque esta disminuye la pérdida ósea, reduce la fractura de columna, y cadera, y previene la pérdida de estatura. En adición, se ha mostrado la ERT por ser efectiva en incrementar el

5 colesterol-lipoproteína de alta densidad (HDL-C) y en reducir el colesterol lipoproteína de baja densidad (LDL-C), proporcionando posible protección contra CHD. La ERT también puede proporcionar protección antioxidante contra trastornos o estados de enfermedad mediados por radicales libres. También han sido reportados los

10 estrógenos por conferir neuroprotección, e inhibir trastornos neurodegenerativos, tales como enfermedad de Alzheimer (ver Patente U.S: No. 5,554,601, que se incorpora por lo tanto como referencia en su totalidad).

15 El protocolo normal para ERT llamadas para complemento de estrógeno utilizando tales formulaciones que contienen estrona, estriol, etinil estradiol o estrógenos conjugados aislados de las fuentes naturales (es decir estrógenos conjugados Premarin® de Wyeth). En algunos pacientes, se puede contraindicar la terapia

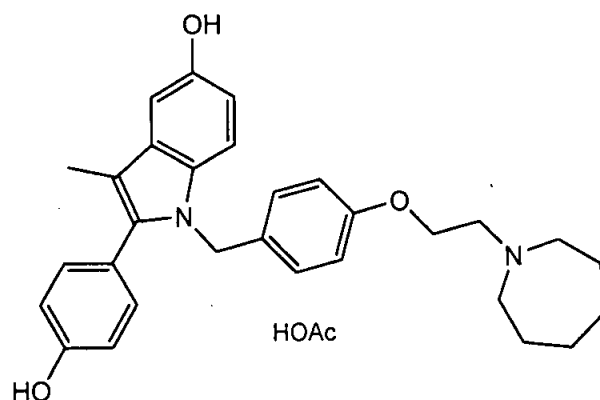
20 debido a los efectos proliferativos de estrógenos no opuestos que tienen en el tejido uterino. Se asocia esta proliferación con riesgo incrementado para endometriosis y/o cáncer endométrico. Los efectos de los estrógenos no opuestos en tejido de mama son menos claros, pero son de alguna incumbencia. De acuerdo con lo

25 anterior, una tendencia ha sido hacia el desarrollo de régimen de tratamiento de dosis baja que minimiza los efectos adversos de la ERT.

Otro método ha sido administrar una progestina,

secuencialmente o en mezcla, con el estrógeno. Existen datos clínicos extensos que muestran que el riesgo relativo del cáncer endométrico se puede reducir mediante la adición de una progestina a ERT. La adición de una progestina a la terapia de estrógeno puede ayudar a evitar proliferación endométrica inducida por estrógeno. Con la dosis apropiada de estrógeno y progestina diaria, la terapia de reemplazo de estrógeno mezclada ha mostrado ser efectiva en aliviar la atrofia vaginal y síntomas vasomotrizes, evitar osteoporosis posmenopáusica, y reducir el riesgo de cáncer endométrico mediante la prevención de hiperplasia endométrica.

Un tercer método para minimizar los efectos adversos de la ERT es el uso de moduladores de receptor de estrógeno selectivos (SERM) en conjunto con ERT. Los SERM selectivos son una clase de compuestos que demuestran una afinidad para receptores de estrógeno (ER) pero muestran efectos estrogénicos selectivos en tejido. Un ejemplo de un SERM es acetato de bazedoxifeno (1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-bencil]-2-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1H-indol-5-ol ácido acético), que tiene la fórmula química mostrada adelante:



Se ha reportado el acetato de bazedoxifeno por evitar la pérdida

ósea y proteger el sistema cardiovascular y reducir o eliminar los efectos negativos en el útero y mama (riesgo potencial de cánceres de útero y de mama). Consistente con su clasificación como un SERM, el acetato de bazedoxifeno demuestra poca o ninguna estimulación de respuesta uterina en modelos preclínicos de estimulación uterina. Por el contrario, el acetato de bazedoxifeno demuestra un efecto similar a agonista de estrógeno en la prevención de pérdida ósea y la reducción del colesterol en un modelo de rata ovariectomizada de osteopenia. En una estirpe celular MCF-7 (estirpe celular de cáncer de mama humano), el acetato de bazedoxifeno se comporta como un antagonista de estrógeno. Estos datos demuestran que el acetato de bazedoxifeno es estrogénico en huesos y parámetros lípidos cardiovasculares y antiestrogénico en útero y tejido mamario y así tiene el potencial para tratar un número de enfermedades diferentes o estados similares a enfermedad en donde está involucrado el receptor de estrógeno.

En resumen, existe un número de diferentes métodos para minimizar los efectos colaterales adversos de ERT, que incluyen la administración de una progestina o SERM en conjunto con ERT. Dado a la creciente tendencia hacia las terapias de progestina/estrógeno y SERM/estrógeno, existe un interés en desarrollar una forma de dosificación única que pueda suministrar fármacos múltiples en diferentes velocidades de liberación. Existe una necesidad particular para desarrollar sistemas de suministro de fármaco que pueden adaptar para dar cualquier régimen de tratamiento deseado, por ejemplo, liberación rápida de un fármaco y liberación sostenida de otro, liberación sostenida

de ambos fármacos, regímenes de dosificación secuencial, regímenes de dosificación continua y similares, con el fin de mejorar los resultados clínicos. Adicionalmente, existe una necesidad de mejorar el cumplimiento del paciente para eliminar la necesidad de administración separada de fármacos múltiples. Esta invención cumple estas y otras necesidades.

RESUMEN DE LA INVENCION

10 La presente invención proporciona comprimidos bicapa que comprenden:

(a) una primera capa que comprende por lo menos un estrógeno; y

15

(b) una segunda capa que comprende uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste de un modulador del receptor de estrógeno selectivo y un gestágeno.

20 En algunas modalidades, la presente invención proporciona comprimidos bicapa en donde el estrógeno comprende estrógenos conjugados; y

la segunda capa comprende uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste de acetato de medroxiprogesterona y 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-bencil]-2-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1H-indol-5-ol, o su sal farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona comprimidos bicapa en donde la primera capa y la segunda capa cada una comprenden adicional e independientemente un componente de polímero que forma gel hidrófilo. En algunos casos, el polímero hidrófilo está presente en solo una de las capas.

En ciertas modalidades, la invención se relaciona con un comprimido bicapa que tiene un componente de polímero que forma gel hidrófilo en una capa que comprende 5% a 80% en peso de la capa. En algunas modalidades, el comprimido bicapa tiene un componente de polímero que forma gel hidrófilo en una capa que comprende 1% a 40% en peso de la capa.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona comprimidos bicapa en donde:

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la primera capa comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 80% en peso de la primera capa; y

20

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la segunda capa comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 40% en peso de la segunda capa.

25 En algunas modalidades, la presente invención proporciona comprimidos bicapa en donde:

(a) la primera capa comprende adicionalmente:

un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% en peso de la primera capa;

5 un componente de relleno/aglutinante que comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 30% en peso de la primera capa; y

10 opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 3% en peso de la primera capa; y

(b) la segunda capa comprende adicionalmente:

15 un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 75% en peso de la segunda capa;

20 un componente de relleno/aglutinante que comprende hasta aproximadamente 60% en peso de la segunda capa;

opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 3% en peso de la segunda capa;

25

opcionalmente, un desintegrante que comprende hasta aproximadamente 4% en peso de dicha segunda capa; y

opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de

aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de dicha segunda capa.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un comprimido seleccionado de una pluralidad de comprimidos de la invención, en donde la pluralidad tiene una característica de disolución media en donde:

la media del % de estrógeno liberado por comprimido después de 1, 2, 3, 4, y 5 horas bajo condiciones de disolución de estrógeno es sustancialmente igual a la suma de f , $a \cdot A$, $b \cdot B$, $c \cdot A^2$, $d \cdot B^2$, y $e \cdot A \cdot B$; y

la media del % de agente terapéutico por comprimido liberado después de 0.25, 0.5, 1, 2, y 6 horas bajo condiciones de disolución del agente terapéutico tipo I es sustancialmente igual a la suma de m , $n \cdot A$, $o \cdot B$, $p \cdot A^2$, $q \cdot B^2$, y $r \cdot A \cdot B$; en donde:

A es el % de polímero que forma gel hidrófilo en peso de la primera capa;

B es el % de polímero que forma gel hidrófilo en peso de la segunda capa;

f , en 1 hora, es 84.405;

a , en 1 hora, es -1.801;

b , en 1 hora, es -3.141;

c , en 1 hora, es 0.0159;

d, en 1 hora, es 0.0991;
e, en 1 hora, es 0.00609;
f, en 2 horas, es 112.029;
a, en 2 horas, es -1.825;
5 b, en 2 horas, es -4.401;
c, en 2 horas, es 0.0134;
d, en 2 horas, es 0.131;
e, en 2 horas, es 0.00794;
f, en 3 horas, es 128.469;
10 a, en 3 horas, es -1.687;
b, en 3 horas, es -5.218;
c, en 3 horas, es 0.0105;
d, en 3 horas, es 0.153;
e, en 3 horas, es 0.00741;
15 f, en 4 horas, es 133.525;
a, en 4 horas, es -1.437;
b, en 4 horas, es -5.053;
c, en 4 horas, es 0.00776;
d, en 4 horas, es 0.152;
20 e, en 4 horas, es 0.000658;
f, en 5 horas, es 133.182;
a, en 5 horas, es -1.064;
b, en 5 horas, es -4.893;
c, en 5 horas, es 0.004363;
25 d, en 5 horas, es 0.1558;
e, en 5 horas, es -0.0076;
m, en 0.25 hora, es 94.7399;
n, en 0.25 hora, es -0.2561;
o, en 0.25 hora, es -10.7494;

p, en 0.25 hora, es -0.0038874;
q, en 0.25 hora, es 0.3088;
r, en 0.25 hora, es 0.02228;
m, en 0.5 hora, es 113.1339;
5 n, en 0.5 hora, es -0.2832;
o, en 0.5 hora, es -12.549;
p, en 0.5 hora, es -0.00428;
q, en 0.5 hora, es 0.35267;
r, en 0.5 hora, es 0.025698;
10 m, en 1 hora, es 133.966;
n, en 1 hora, es -0.446;
o, en 1 hora, es -14.0527;
p, en 1 hora, es -0.0021667;
q, en 1 hora, es 0.38816;
15 r, en 1 hora, es 0.02607;
m, en 2 horas, es 153.718;
n, en 2 horas, es -0.8427;
o, en 2 horas, es -14.196;
p, en 2 horas, es 0.003872;
20 q, en 2 horas, es 0.38144;
r, en 2 horas, es 0.023435;
m, en 6 horas, es 133.7326;
n, en 6 horas, es -1.134;
o, en 6 horas, es -4.458;
25 p, en 6 horas, es 0.0115;
q, en 6 horas, es 0.05789; y
r, en 6 horas, es 0.0006761.

La presente invención proporciona adicionalmente procesos

222

para producir los comprimidos bicapa de la invención que comprende hacer comprimir:

una primera mezcla que comprende por lo menos un estrógeno;

5 y

una segunda mezcla que comprende uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste de un modulador del receptor de estrógeno selectivo y un gestágeno.

10

La presente invención proporciona adicionalmente los productos de los procesos de la invención.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

15

La Figura 1 representa la disolución de acetato de medroxiprogesterona durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 15A (el eje y es el % de MPA liberado, el eje x es el tiempo en horas). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XVI para el Ejemplo 15A.

20

La Figura 2 representa la disolución de acetato de medroxiprogesterona durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 15G (el eje y es el % de MPA liberado, el eje x es el tiempo en horas). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XVI para el Ejemplo 15G.

25

223

La **Figura 3** representa la disolución de acetato de medroxiprogesterona durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 15C (el eje y es el % de MPA liberado, el eje x es el tiempo en horas). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XVI para el Ejemplo 15C.

La **Figura 4** representa la disolución de acetato de medroxiprogesterona durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 15F (el eje y es el % de MPA liberado, el eje x es el tiempo en horas). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XVI para el Ejemplo 15F.

La **Figura 5** representa la disolución de acetato de medroxiprogesterona durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 15H (el eje y es el % de MPA liberado, el eje x es el tiempo en horas). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XVI para el Ejemplo 15H.

La **Figura 6** representa la disolución de acetato de medroxiprogesterona durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 15D (el eje y es el % de MPA liberado, el eje x es el tiempo en horas). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XVI para el Ejemplo 15D.

La **Figura 7** representa la disolución de acetato de

medroxiprogesterona durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 15B (el eje y es el % de MPA liberado, el eje x es el tiempo en horas). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XVI para el Ejemplo 5 15B.

La Figura 8 representa la disolución de acetato de medroxiprogesterona durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 15E (el eje y es el % de MPA liberado, el eje x es el tiempo en horas). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XVI para el Ejemplo 10 15E.

La Figura 9 representa la disolución de estrógenos conjugados durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 15A (el eje y es el % de CE liberado, el eje x es el tiempo en horas). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XVII para el Ejemplo 15A.

20 La Figura 10 representa la disolución de estrógenos conjugados durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 15G (el eje y es el % de CE liberado, el eje x es el tiempo en horas). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XVII para el Ejemplo 15G.

25

La Figura 11 representa la disolución de estrógenos conjugados durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 15C (el eje y es el % de CE liberado, el eje x es el tiempo en horas). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se

muestran en la Tabla XVII para el Ejemplo 15C.

La Figura 12 representa la disolución de estrógenos conjugados durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 15F (el eje y es el % de CE liberado, el eje x es el tiempo en horas). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XVII para el Ejemplo 15F.

La Figura 13 representa la disolución de estrógenos conjugados durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 15H (el eje y es el % de CE liberado, el eje x es el tiempo en horas). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XVII para el Ejemplo 15H.

La Figura 14 representa la disolución de estrógenos conjugados durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 15D (el eje y es el % de CE liberado, el eje x es el tiempo en horas). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XVII para el Ejemplo 15D.

La Figura 15 representa la disolución de estrógenos conjugados durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 15B (el eje y es el % de CE liberado, el eje x es el tiempo en horas). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XVII para el Ejemplo 15B.

La Figura 16 representa la disolución de estrógenos conjugados durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 15E (el eje y es el % de CE liberado, el eje x es el tiempo en horas). Los

puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XVII para el Ejemplo 15E.

La Figura 17 representa la disolución de acetato de medroxiprogesterona durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 20A (el eje y es el % de MPA liberado, el eje x es el tiempo en minutos). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XXII para el Ejemplo 20A.

10

La Figura 18 representa la disolución de acetato de medroxiprogesterona durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 20B (el eje y es el % de MPA liberado, el eje x es el tiempo en minutos). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XXII para el Ejemplo 20B.

La Figura 19 representa la disolución de acetato de medroxiprogesterona durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 20C (el eje y es el % de MPA liberado, el eje x es el tiempo en minutos). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XXII para el Ejemplo 20C.

25 La Figura 20 representa la disolución de acetato de medroxiprogesterona durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 20D (el eje y es el % de MPA liberado, el eje x es el tiempo en minutos). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XXII para el Ejemplo

20D.

La Figura 21 representa la disolución de acetato de medroxiprogesterona durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 20E (el eje y es el % de MPA liberado, el eje x es el tiempo en minutos). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XXII para el Ejemplo 20E.

La Figura 22 representa la disolución de acetato de medroxiprogesterona durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 20F (el eje y es el % de MPA liberado, el eje x es el tiempo en minutos). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XXII para el Ejemplo 20F.

La Figura 23 representa la disolución de acetato de medroxiprogesterona durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 20G (el eje y es el % de MPA liberado, el eje x es el tiempo en minutos). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XXII para el Ejemplo 20G.

La Figura 24 representa la disolución de acetato de medroxiprogesterona durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 20H (el eje y es el % de MPA liberado, el eje x es el tiempo en minutos). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XXII para el Ejemplo 20H.

La Figura 25 representa la disolución de acetato de medroxiprogesterona durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 20I (el eje y es el % de MPA liberado, el eje x es el tiempo en minutos). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XXII para el Ejemplo 20I.

La Figura 26 representa la disolución de acetato de medroxiprogesterona durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 20J (el eje y es el % de MPA liberado, el eje x es el tiempo en horas). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XXVI para el Ejemplo 20J.

La Figura 27 representa la disolución de acetato de medroxiprogesterona durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 20K (el eje y es el % de MPA liberado, el eje x es el tiempo en horas). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XXVI para el Ejemplo 20K.

La Figura 28 representa la disolución de acetato de medroxiprogesterona durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 20L (el eje y es el % de MPA liberado, el eje x es el tiempo en horas). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XXVI para el Ejemplo 20L.

La Figura 29 representa la disolución de acetato de medroxiprogesterona durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 20M (el eje y es el % de MPA liberado, el eje x es el tiempo en horas). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XXVI para el Ejemplo 20M.

La Figura 30 representa la disolución de acetato de medroxiprogesterona durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 20N (el eje y es el % de MPA liberado, el eje x es el tiempo en horas). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XXVI para el Ejemplo 20N.

La Figura 31 representa la disolución de acetato de medroxiprogesterona durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 20O (el eje y es el % de MPA liberado, el eje x es el tiempo en horas). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XXVI para el Ejemplo 20O.

La Figura 32 representa la disolución de estrógenos conjugados durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 20A (el eje y es el % de CE liberado, el eje x es el tiempo en horas). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XXI para el Ejemplo 20A.

La Figura 33 representa la disolución de estrógenos conjugados durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 20B (el eje y

es el % de CE liberado, el eje x es el tiempo en horas). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XXI para el Ejemplo 20B.

5 **La Figura 34** representa la disolución de estrógenos conjugados durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 20C (el eje y es el % de CE liberado, el eje x es el tiempo en horas). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XXI para el Ejemplo 20C.

10

La Figura 35 representa la disolución de estrógenos conjugados durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 20D (el eje y es el % de CE liberado, el eje x es el tiempo en horas). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se
15 muestran en la Tabla XXI para el Ejemplo 20D.

La Figura 36 representa la disolución de estrógenos conjugados durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 20E (el eje y es el % de CE liberado, el eje x es el tiempo en horas). Los
20 puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XXI para el Ejemplo 20E.

La Figura 37 representa la disolución de estrógenos conjugados durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 20F (el eje y
25 es el % de CE liberado, el eje x es el tiempo en horas). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XXI para el Ejemplo 20F.

La Figura 38 representa la disolución de estrógenos conjugados

durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 20G (el eje y es el % de CE liberado, el eje x es el tiempo en horas). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XXI para el Ejemplo 20G

5

La Figura 39 representa la disolución de estrógenos conjugados durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 20H (el eje y es el % de CE liberado, el eje x es el tiempo en horas). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XXI para el Ejemplo 20H.

10

La Figura 40 representa la disolución de estrógenos conjugados durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 20I (el eje y es el % de CE liberado, el eje x es el tiempo en horas). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XXI para el Ejemplo 20I.

15

La Figura 41 representa la disolución de estrógenos conjugados durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 20J (el eje y es el % de CE liberado, el eje x es el tiempo en horas). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XXV para el Ejemplo 20J.

20

La Figura 42 representa la disolución de estrógenos conjugados durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 20K (el eje y es el % de CE liberado, el eje x es el tiempo en horas). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XXV para el Ejemplo 20K.

25

La Figura 43 representa la disolución de estrógenos conjugados durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 20L (el eje y es el % de CE liberado, el eje x es el tiempo en horas). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XXV para el Ejemplo 20L.

La Figura 44 representa la disolución de estrógenos conjugados durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 20M (el eje y es el % de CE liberado, el eje x es el tiempo en horas). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XXV para el Ejemplo 20M.

La Figura 45 representa la disolución de estrógenos conjugados durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 20N (el eje y es el % de CE liberado, el eje x es el tiempo en horas). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XXV para el Ejemplo 20N.

La Figura 46 representa la disolución de estrógenos conjugados durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 20O (el eje y es el % de CE liberado, el eje x es el tiempo en horas). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XXV para el Ejemplo 20O.

La Figura 47 representa la disolución de acetato de bazedoxifeno durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 28A (el eje y es el % de BZA liberado, el eje x es el tiempo en minutos). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XXXIV para el Ejemplo 28A.

La Figura 48 representa la disolución de acetato de bazedoxifeno durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 28B (el eje y es el % de BZA liberado, el eje x es el tiempo en minutos). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XXXIV para el Ejemplo 28B.

La Figura 49 representa la disolución de acetato de bazedoxifeno durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 28C (el eje y es el % de BZA liberado, el eje x es el tiempo en minutos). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XXXIV para el Ejemplo 28C.

La Figura 50 representa la disolución de estrógenos conjugados durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 28A (el eje y es el % de CE liberado, el eje x es el tiempo en minutos). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XXXV para el Ejemplo 28A.

La Figura 51 representa la disolución de estrógenos conjugados durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 28B (el eje y es el % de CE liberado, el eje x es el tiempo en minutos). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se muestran en la Tabla XXXV para el Ejemplo 28B.

25

La Figura 52 representa la disolución de estrógenos conjugados durante el tiempo del comprimido bicapa del Ejemplo 28C (el eje y es el % de CE liberado, el eje x es el tiempo en minutos). Los puntos de datos y desviación estándar durante cada punto se

muestran en la Tabla XXXV para el Ejemplo 28C.

La Figura 53 es una gráfica que representa el % de BZA liberado durante el tiempo para la Tanda L34419-55 (ver la Tabla XLV, 5 Tanda L34419-55 para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 54 es una gráfica que representa el % de BZA liberado durante el tiempo para la Tanda L34419-56 (ver la Tabla XLV, 10 Tanda L34419-56 para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 55 es una gráfica que representa el % de BZA liberado durante el tiempo para la Tanda L34419-57 (ver la Tabla XLV, 15 Tanda L34419-57 para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 56 es una gráfica que representa el % de BZA liberado durante el tiempo para la Tanda L34419-62 (ver la Tabla XLV, 20 Tanda L34419-62 para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 57 es una gráfica que representa el % de BZA liberado durante el tiempo para la Tanda L34419-63 (ver la Tabla XLV, 25 Tanda L34419-63 para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 58 es una gráfica que representa el % de BZA liberado durante el tiempo para la Tanda L34419-64 (ver la Tabla XLV,

Tanda L34419-64 para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 59 es una gráfica que representa el % de BZA liberado durante el tiempo para la Tanda L34419-65 (ver la Tabla XLV, Tanda L34419-65 para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 60 es una gráfica que representa el % de CE liberado durante el tiempo para la Tanda L34419-55 (ver la Tabla XLVI, Tanda L34419-55 para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 61 es una gráfica que representa el % de CE liberado durante el tiempo para la Tanda L34419-56 (ver la Tabla XLVI, Tanda L34419-56 para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 62 es una gráfica que representa el % de CE liberado durante el tiempo para la Tanda L34419-57 (ver la Tabla XLVI, Tanda L34419-57 para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 63 es una gráfica que representa el % de CE liberado durante el tiempo para la Tanda L34419-62 (ver la Tabla XLVI, Tanda L34419-62 para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 64 es una gráfica que representa el % de CE liberado

23C

durante el tiempo para la Tanda L34419-63 (ver la Tabla XLVI, Tanda L34419-63 para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

- 5 **La Figura 65** es una gráfica que representa el % de CE liberado durante el tiempo para la Tanda L34419-64 (ver la Tabla XLVI, Tanda L34419-64 para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).
- 10 **La Figura 66** es una gráfica que representa el % de CE liberado durante el tiempo para la Tanda L34419-64 (ver la Tabla XLVI, Tanda L34419-64 para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).
- 15 **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

La presente invención se relaciona con un comprimido bicapa que tiene características mejoradas, que incluyen uniformidad de contenido (C.U.), comparada con composiciones que contienen

20 compuestos similares tales como composiciones que tienen una o más capas activas recubiertas por vía de recubrimiento de suspensión o recubrimiento de azúcar. La invención incluye por lo tanto métodos para producir y probar tales comprimidos, por ejemplo, un comprimido que incluye una capa que contiene un

25 estrógeno y una capa diferente que contiene un modulador del receptor de estrógeno selectivo (SERM) o un gestágeno. Debido a la uniformidad de contenido excelente de cada capa del comprimido bicapa, por ejemplo, se mejora el suministro de cada ingrediente farmacéutico activo (API), por ejemplo, comparado con una

formulación en la que el estrógeno y SERM o progestina se componen. Típicamente, un comprimido bicapa como se describirá aquí, con respecto a C.U., tiene una dosis específica de riesgo (RSD) de menos de 3% de RSD, en o por debajo de 2% de RSD, o en o por debajo de 1% de RSD. En parte, porque se formulan los compuestos en las capas separadas del comprimido bicapa, la composición de cada compuesto en el comprimido se puede formular para proporcionar C.U. que es específico para cada compuesto. Esto es una mejora sobre las composiciones actualmente disponibles de un estrógeno y SERM o progestina en los que los compuestos se formulan juntos y por lo tanto la composición representa un C.U. que no se titula específicamente (por ejemplo, optimizado) de forma separada para cada compuesto en la composición. Adicionalmente, se pueden fabricar fácilmente los comprimidos bicapa descritos, por ejemplo, con dosificaciones variadas de cada compuesto, adaptando por lo tanto varias formulaciones para usos destinados específicos, por ejemplo, para tratar infertilidad, perimenopausia, menopausia, y síntomas posmenopáusicos. Los comprimidos de estrógeno/SERM y estrógeno/progestina descritos aquí así tienen mejor comprimido para el control de comprimido que las composiciones que están actualmente disponibles y por lo tanto pueden proporcionar mejor tratamiento para los pacientes que utilizan tales composiciones. Las ventajas adicionales conferidas a causa del hallazgo de las composiciones descritas aquí se pueden formular para fabricar una composición efectiva con C.U. que es generalmente mejorada sobre las composiciones actualmente disponibles que incluyen; la fácil producción de un comprimido bicapa que comprende un estrógeno y un SERM o progestina, este es comercialmente práctico para

5 fabricar tales comprimidos, incluyendo más económicos, por ejemplo, porque el tiempo de fabricación para la formación de comprimido es menor que para preparar un fármaco de recubrimiento activo. Finalmente, los métodos y composiciones proporcionadas aquí permiten titulación de la bicapa, lo cual es ventajoso para probar fácilmente diferentes características de liberación *in Vitro*, que pueden producir diferentes resultados *in vivo* que dependen de cómo se titulan los excipientes en la composición escogida

10

DEFINICIONES

15 Como se utiliza aquí, el término "aproximadamente" significa más o menos de 10% del valor, a menos que se indique de otra forma aquí.

20 Como se utiliza aquí, el término "ácido algínico" se refiere a un polisacárido coloidal hidrófilo de ocurrencia natural obtenido a partir de las varias especies de algas, o polisacáridos modificados sintéticamente se estas.

25 Como se utiliza aquí, el término "alginato de sodio" se refiere a una sal de sodio de ácido algínico y se puede formar mediante reacción de ácido algínico con una base que contiene sodio tal como un hidróxido de sodio o carbonato de sodio. Como se utiliza aquí, el término "alginato de potasio" se refiere a una sal de potasio de ácido algínico y se puede formar mediante reacción de ácido algínico con una base que contiene potasio tal como un hidróxido de potasio o carbonato de potasio. Como se

utiliza aquí, el término "alginato de calcio" se refiere a una sal de calcio de ácido algínico y se puede formar mediante reacción de ácido algínico con una base que contiene calcio tal como hidróxido de calcio o carbonato de calcio. Los alginatos de sodio, alginatos de calcio, y alginatos de potasio incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en R. C. Rowe and P. J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006), 5th ed., que se incorpora aquí como referencia en su totalidad. Los alginatos de sodio adecuados, incluyen, pero no se limitan a, Kelcosol (disponible de ISP), Kelfone LVCR y HVCR (disponible de ISP), Manucol (disponible de ISP), y Protanol (disponible de FMC Biopolimer).

Como se utiliza aquí, la frase "viscosidad evidente" se refiere a una viscosidad medida por el método USP.

Como se utiliza aquí, el término "fosfato de calcio" se refiere a un fosfato de calcio monobásico, fosfato de calcio dibásico o fosfato de calcio tribásico.

20

Celulosa, flóculo de celulosa, celulosa en polvo, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silificada, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y metilcelulosa incluyen, pero no se limitan a, aquellas descritas en R. C. Rowe and P. J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006), 5th ed., que se incorpora aquí como referencia en su totalidad. Como se utiliza aquí, celulosa se refiere a celulosa natural. El término "celulosa" también se refiere a celulosas que han sido

modificadas con respecto al peso molecular y/o ramificación, particularmente a bajo peso molecular. El término "celulosa" adicionalmente se refiere a celulosas que han sido químicamente modificadas para adherir funcionalidades químicas tales como

5. grupos carboxi, hidroxilo, hidroxialquileno, o carboxialquileno. Como se utiliza aquí, el término "carboxialquileno" se refiere a un grupo de fórmula $-\text{alquileno}-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, o su sal. Como se utiliza aquí, el término "hidroxialquileno" se refiere a un grupo de fórmula $-\text{alquileno}-\text{OH}$.

10

Celulosas en polvo adecuadas para uso en la invención incluyen, pero no se limitan a Arbocel (disponible de JRS Pharma), Sanacel (disponible de CFF GmbH), y Solka-Floc (disponible de International Fiber Corp.).

15

Celulosas microcristalinas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, las series Avicel pH (disponible de FMC Biopolimer), Celex (disponible de ISP), Celphere (disponible de Asahi Kasei), Ceolus KG (disponible de Asahi Kasei), y Vivapur (disponible de

20 JRS Pharma). En algunas modalidades, la celulosa microcristalina es Avicel pH200.

Como se utiliza aquí, el término "carboximetilcelulosa" se refiere a un éter de celulosa con grupos carboximetilo pendientes

25 de fórmula $\text{HO}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$, adheridos a la celulosa por vía de un enlace éter. Los polímeros de carboximetilcelulosa de calcio adecuados incluyen, pero no se limitan a, Nymel ZSC (disponible de Noviant).

Como se utiliza aquí, el término "hidroxiethylcelulosa" se refiere a un éter de celulosa con grupos hidroxietilo pendientes de fórmula $\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, adheridos a la celulosa por vía de un enlace éter. Hidroxiethylcelulosas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, Cellosize HEC (disponible de DOW), Natrosol (disponible de Hercules), y Tylose PHA (disponible de Clariant).

Como se utiliza aquí, el término "hidroxipropilcelulosa" se refiere a una celulosa que tiene grupos hidroxipropoxi pendientes, e incluye alta y baja-hidroxipropilcelulosa sustituida. En algunas modalidades, la hidroxipropilcelulosa tiene aproximadamente 5% a aproximadamente 25% de grupos hidroxipropilo. Las hidroxipropilcelulosas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, las series Klucel (disponible de Hercules), las series Methocel (disponible de Dow), las series Nisso HPC (disponible de Nisso), las series Metolose (disponible de Shin Etsu), y las series LH, que incluye LHR-11, LH-21, LH-31, LH-20, LH-30, LH-22, y LH-32 (disponible de Shin Etsu).

Como se utiliza aquí, el término "metilcelulosa" se refiere a una celulosa que tiene grupos metoxi pendientes. Las metilcelulosas adecuadas incluyen, pero no se limitan a Culminal MC (disponible de Hercules).

Como se utiliza aquí, el término "carmelosa de calcio" se refiere a un polímero reticulado de carboximetilcelulosa de calcio.

Como se utiliza aquí, el término "copovidona" se refiere a

un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, en donde los monómeros de acetato de vinilo pueden ser parcialmente hidrolizados. Los polímeros de copovidona adecuados incluyen, pero no se limitan a Kollidon VA 64 (disponible de BASF, Luviskol VA (disponible de BASF, Plasdone S-630 (disponible de ISP), y 5 Majasol CT (disponible de Cognis).

Como se utiliza aquí, el término "croscarmelosa de sodio" se refiere a un polímero reticulado de carboximetilcelulosa de 10 sodio. En algunas modalidades, la croscarmelosa de sodio es Ac.Dl.Sol (disponible de FMC Biopolimers).

Como se utiliza aquí, el término "crospovidona" se refiere a un polímero reticulado de polivinilpirrolidona. Los polímeros de 15 crospovidona adecuados incluyen, pero no se limitan a Poliplasdone XL-10 (disponible de ISP) y Kollidon CL y CL-M (disponible de BASF).

Como se utiliza aquí, la frase "característica de 20 disolución" se refiere al porcentaje del agente farmacológico activo total que es un comprimido que se disuelve bajo condiciones especificadas en un periodo específico.

Como se utiliza aquí, el término "ácido graso", empleado 25 solo o en mezcla con otros términos, se refiere a un ácido alifático que es saturado o insaturado. En algunas modalidades, el ácido graso es una mezcla de ácidos grasos diferentes. En algunas modalidades, el ácido graso tiene entre aproximadamente ocho a aproximadamente treinta carbonos en promedio. En algunas

modalidades, el ácido graso tiene aproximadamente ocho a aproximadamente veinticuatro carbonos en promedio. En algunas modalidades, el ácido graso tiene aproximadamente doce a aproximadamente dieciocho carbonos en promedio. Ácidos grasos
5 adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido esteárico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido erúcico, ácido palmítico, ácido palmitoléico, ácido cáprico, ácido caprílico, ácido oléico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido hidroxisteárico, ácido 12-hidroxisteárico, ácido cetoesteárico, ácido isoesteárico, ácido
10 sesquioleico, ácido de sesqui-9-octadecanoico, ácido sesquiisooctadecanoico, ácido behénico, ácido isobehénico, y ácido araquidónico, o sus mezclas.

Como se utiliza aquí, el término "éster de ácido graso" se
15 refiere a un compuesto formado entre un ácido graso y un compuesto que contiene hidroxilo. En algunas modalidades, el éster de ácido graso es un éster de azúcar de ácido graso. En algunas modalidades, el éster de ácido graso es un glicérido de ácido graso. En algunas modalidades, el éster de ácido graso es
20 un éster de ácido graso etoxilado.

Como se utiliza aquí, el término "alcohol graso", empleado solo o en mezcla con otros términos, se refiere a un alcohol alifático que es saturado o no saturado. En algunas modalidades,
25 el alcohol graso es una mezcla de diferentes alcoholes grasos. En algunas modalidades, el alcohol graso tiene entre aproximadamente ocho a aproximadamente treinta carbonos en promedio. En algunas modalidades, el alcohol graso tiene aproximadamente ocho a aproximadamente veinticuatro carbonos en promedio. En algunas

modalidades, el alcohol graso tiene aproximadamente doce a aproximadamente dieciocho carbonos en promedio. Alcoholes grasos incluyen, pero no se limitan a, alcohol estearilo, alcohol laurilo, alcohol palmitilo, ácido palmitólico, alcohol cetilo, alcohol caprilo, alcohol caprililo, alcohol oleilo, alcohol linolenilo, alcohol araquidónico, alcohol behenilo, alcohol isobehenilo, alcohol selaquilo, alcohol químilo, alcohol y linoleilo, alcohol o sus mezclas.

10 Como se utiliza aquí, el término "gelatina" se refiere a cualquier material derivado de la ebullición de los huesos, tendones y/o la piel de animales, o el material conocido como agar, se deriva de alga. El término "gelatina" también se refiere a cualesquier modificaciones sintéticas de la gelatina natural.

15 Gelatinas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, Byco (disponible de Croda Chemicals) y Cryogel and Instagel (disponible de Tessengerlo), y los materiales descritos en R. C. Rowe and P. J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006), 5th ed., que se incorpora aquí como referencia en su

20 totalidad.

Como se utiliza aquí, el término "goma arábica" se refiere a goma arábica natural, o modificada sintéticamente. Como se utiliza aquí, el término "goma tragacanto" se refiere a goma tragacanto natural, o modificada sintéticamente. Como se utiliza aquí, el término "goma acacia" se refiere a goma acacia natural, o modificada sintéticamente. La goma arábica, goma tragacanto, y goma acacia adecuadas incluyen, pero no se limitan a, aquellas descritas R. C. Rowe and P. J. Shesky, Handbook of pharmaceutical

excipients, (2006), 5th ed., que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

Manitoles adecuados incluyen, pero no se limitan a, PharmMannidex (disponible de Cargill), Pearlitol (disponible de Roquette), y Mannogem (disponible de SPI Poliolis).

Como se utiliza aquí, la frase "característica de disolución media" significa que el porcentaje de cada agente farmacológico activo que se disuelve después del periodo especificado bajo condiciones especificadas se mide primero para cada comprimido en una pluralidad. Luego se calcula el porcentaje medio de agente farmacológico activo liberado en un tiempo dado para la pluralidad al agregar el porcentaje de agente farmacológico activo liberado en un tiempo dado para cada comprimido y luego dividir el número de comprimidos en la pluralidad.

Como se utiliza aquí, la frase "media de % del estrógeno liberado por comprimido" significa que se mide primero el porcentaje de estrógeno disuelto después del periodo especificado bajo condiciones especificadas para cada comprimido en una pluralidad. Luego se calcula el porcentaje medio de estrógeno liberado en un tiempo dado para la pluralidad a agregar el porcentaje de estrógeno liberado en un tiempo dado para cada comprimido y luego dividir por el número de comprimidos en la pluralidad.

Como se utiliza aquí, la frase "media de % del agente terapéutico liberado por comprimido" significa que el porcentaje

de uno de los agentes terapéuticos que se disuelve después de un periodo especificado bajo condiciones especificadas se mide primero para cada comprimido en una pluralidad. El porcentaje medio de agente terapéutico liberado en un tiempo dado para la pluralidad luego se calcula al agregar el porcentaje del agente terapéutico liberado en un tiempo dado para cada comprimido y luego dividir el número de comprimidos en la pluralidad.

Como se utiliza aquí, el término "sulfato de alquilo metálico" se refiere a una sal metálica formada entre una base inorgánica y un compuesto de sulfato de alquilo. En algunas modalidades, el sulfato de alquilo metálico tiene aproximadamente ocho carbonos a aproximadamente dieciocho carbonos. En algunas modalidades, el sulfato de alquilo metálico es un lauril sulfato metálico. En algunas modalidades, el sulfato de alquilo metálico es lauril sulfato de sodio.

Como se utiliza aquí, el término "carbonato de metal" se refiere a cualquier carbonato metálico, que incluye, pero no se limita a carbonato de sodio, carbonato de calcio, y carbonato de magnesio, y carbonato de zinc.

Como se utiliza aquí, el término "estearato metálico" se refiere a una sal de metal de ácido esteárico. En algunas modalidades, el estearato metálico es estearato de calcio, estearato de zinc, o estearato de magnesio. En algunas modalidades, el estearato metálico es estearato de magnesio.

Como se utiliza aquí, el término "aceite mineral" se refiere

a aceite mineral no refinado y refinado (claro). Aceites minerales adecuados incluyen, pero no se limitan a, las clases Avatech™ (disponible de Avatar Corp.), clases Drakeol™ (disponible de Penreco), clases Sirius™ (disponible de Shell), y
5 las clases Citation™ (disponible de Avater Corp.).

Como se utiliza aquí, el término "pluralidad" se refiere a seis o más comprimidos. En algunas modalidades, la pluralidad se deriva de una tanda de fabricación única de comprimidos.

10

Como se utiliza aquí, el término "alcohol polivinílico" se refiere a un polímero formado por hidrólisis parcial o completa de acetato de polivinilo. Alcoholes polivinílicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, las series Airvol (disponible de
15 Air Products), las series Alcotex (disponible de Synthomer), las series Elvanol (disponible de DuPont), las series Gelvatol (disponible de Burkard), y las series Gohsenol (disponible de Gohsenol).

?

20 Como se utiliza aquí, el término "polivinilpirrolidona" se refiere a un polímero de vinilpirrolidona. En algunas modalidades, la polivinilpirrolidona contiene uno o más monómeros polimerizados adicionales. En algunas modalidades, el monómero polimerizado adicional es un monómero que contiene carboxi. En
25 algunas modalidades, la polivinilpirrolidona es povidona. En algunas modalidades, la polivinilpirrolidona tiene un peso molecular entre 2500 y 3 millones. En algunas modalidades, la polivinilpirrolidona es povidona K12, K17, K25, K30, K60, K90, o K120. Los polímeros de polivinilpirrolidona adecuados incluyen,

pero no se limitan a, las series Kollidone™ (disponible de BASF) y las series Plasdane™ (disponible de ISP).

Como se utiliza aquí, el término "éster de ácido graso de propilenglicol" se refiere a un monoéster o diéster, o sus mezclas, formado entre propilenglicol o polipropilenglicol y un ácido graso. Los ácidos grasos que son útiles para derivar propilenglicol a éteres de alcohol graso incluyen, pero no se limitan a, aquellos definidos aquí. En algunas modalidades, el monoéster o diéster se deriva de propilenglicol. En algunas modalidades, el monoéster o diéster tiene aproximadamente 1 a aproximadamente 200 unidades de oxipropileno. En algunas modalidades, la porción de polipropilenglicol de la molécula tiene aproximadamente 2 a aproximadamente 100 unidades de oxipropileno. En algunas modalidades, el monoéster o diéster tiene aproximadamente 4 a aproximadamente 50 unidades de oxipropileno. En algunas modalidades, el monoéster o diéster tiene aproximadamente 4 a aproximadamente 30 unidades de oxipropileno. Éster de ácido graso de propilenglicoles adecuados incluyen, pero no se limitan a, lauratos de propilenglicol: Lauroglycol™ FCC y 90 (disponible de Gattefosse); caprilatos de propilenglicol: Capryol™ PGMC y 90 (disponible de Gattefosse); y dicaprillocapratos de propilenglicol: Labrafac™ PG (disponible de Gattefosse).

25

Como se utiliza aquí, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal formada mediante la adición de un ácido o base farmacéuticamente aceptable a un compuesto descrito aquí. Como se utiliza aquí, la frase "farmacéuticamente

aceptable" se refiere a una sustancia que es aceptable para uso en aplicaciones farmacéuticas desde una perspectiva toxicológica y no interactúa adversamente con el ingrediente activo. Las sales farmacéuticamente aceptables, que incluyen mono- y bi-sales, 5 incluyen, pero no se limitan a, aquellas derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos tales como, pero no limitados a, acético, láctico, cítrico, cinámico tartárico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, oxálico, propiónico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, 10 glucólico, pirúvico, metanosulfónico, etanosulfónico, toluenosulfónico, salicílico, benzoico, y ácidos aceptables similarmente conocidos. Se encuentran las listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 and Journal of 15 Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), cada una de las cuales se incorporan aquí como referencia en sus totalidad.

Como se utiliza aquí, el término "gestágeno" se refiere a progestágenos y progestinas.

20

Como se utiliza aquí, "liberado" significa disuelto bajo las condiciones especificadas.

Como se utiliza aquí, el término "modulador del receptor de 25 estrógeno selectivo" es un agente farmacológico con una afinidad para el receptor de estrógeno, que en algunos tejidos actúa como un estrógeno pero bloquea la acción del estrógeno en otros tejidos.

Sorbitoles adecuados incluyen, pero no se limitan a, PharmSorbidex E420 (disponible de Cargill), Liponic 70-NC y 76-NC (disponible de Lipo Chemical), Neosorb (disponible de Roquette), Partech SI (disponible de Merck), y Sorbogem (disponible de SPI
5 Polyols).

Almidón, glicolato de almidón de sodio, y almidón pregelatinizado incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en R. C. Rowe and P. J. Shesky, Handbook of
10 pharmaceutical excipients, (2006), 5th ed., que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

Como se utiliza aquí, el término "almidón" se refiere a cualquier tipo de almidón natural o modificado que incluye, pero
15 no se limita a, almidón de maíz (también conocido como almidón de maíz o maydis amylum), almidón de papa (también conocido como solani amylum), almidón de arroz (también conocido como oryzae amylum), almidón de trigo (también conocido como tritici amylum), y almidón de tapioca. El término "almidón" también se refiere a
20 almidones que han sido modificados con respecto al peso molecular y ramificación. El término "almidón" adicionalmente se refiere a almidones que han sido modificados químicamente para adherir la funcionalidad química tal como grupos carboxi, hidroxilo, hidroxialquilenos, o carboxialquilenos. Como se utiliza aquí, el
25 término "carboxialquileno" se refiere a un grupo de fórmula -alquilenos-C(O)OH, o su sal. Como se utiliza aquí, el término "hidroxialquileno" se refiere a un grupo de fórmula -alquilenos-OH.

Glicolatos de almidón de sodio adecuados incluyen, pero no se limitan a, Explotab (disponible de JRS Pharma), Glycolys (disponible de Roquette), Primojel (disponible de DMV International), y Vivastar (disponible de JRS Pharma).

5

Almidones pregelatinizados incluyen, pero no se limitan a, Lycatab C y PGS (disponible de Roquette), Merigel (disponible de Brenntag), National 78-1551 (disponible de National Starch), Spres B820 (disponible de GPC), y almidón 1500 (disponible de
10 Colorcon).

Como se utiliza aquí, la frase "sustancialmente igual a" significa más o menos 20% del valor.

15 Como se utiliza aquí, el término "sustancialmente como se muestra" significa que la característica está entre más o menos 2σ (dos veces la desviación estándar) del valor durante cada punto de la figura especificada (la desviación estándar, σ , para
los puntos individuales en las figuras se muestran en las Tablas
20 XVI, XVII, XXI, XXII, XXV, XXVI, XXXIV, y XXXV). Por ejemplo, en algunas modalidades, la característica está dentro de más o menos de los valores 1.9σ , 1.8σ , 1.7σ , 1.6σ , 1.5σ , 1.4σ , 1.3σ , 1.2σ , 1.1σ , o 1σ en cada punto para una figura dada.

25 Como se utiliza aquí, la frase "bajo condiciones de disolución de estrógeno" se refiere a un comprimido bicapa de la invención sometido al Aparato USP 2, a 50 rpm en 900 mL de amortiguador de acetato de sodio 0.02 M de pH 4.5, durante 1, 2, 3, 4, y 5 horas, con el fin de medir la cantidad de estrógeno que

se disuelve en cada momento. En algunas modalidades, el estrógeno comprende estrógenos conjugados.

Como se utiliza aquí, la frase "bajo condiciones de agente
5 terapéutico tipo I" se refiere un comprimido bicapa de la invención sometido un Aparato USP 2, a 50 rpm en 900 mL de 0.54% de lauril sulfato de sodio en agua, durante 6 horas, con el fin de medir la cantidad de agente terapéutico que se disuelve en cada momento. En algunas modalidades, el agente terapéutico es
10 acetato de medroxiprogesterona.

Como se utiliza aquí, la frase "condiciones de agente terapéutico tipo II" se refiere un comprimido bicapa de la invención sometido un Aparato USP 1 (canasta), a 75 rpm en 900 mL
15 de 10 mM de solución de ácido acético con 0.2% de polisorbato 80 (Tween 80) a 37° C durante un periodo de 60 minutos, cambiar la velocidad a 250 rpm a 80 minutos, con el fin de medir la cantidad de agente terapéutico que se disuelve en cada momento. En algunas modalidades, el agente terapéutico comprende acetato de
20 bazedoxifeno.

Como se utiliza aquí, el término "aceite vegetal" se refiere a aceites sintéticos o de ocurrencia natural, que pueden ser refinados, fraccionados, o hidrogenados. Que incluyen
25 triglicéridos. Aceites vegetales adecuados incluyen, pero no se limitan a aceite de ricino, aceite de ricino hidrogenado, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de maní, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceite de soya, benzoato de bencilo, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, y aceite

de palma. Otros aceites vegetales adecuados incluyen aceites sintéticos comercialmente disponibles tales como, pero no limitados a, Miglyol™ 810 y 812 (disponible de Dynamit Nobel Chicals, Sweden) Neobee™ M5 (disponible de Drew Chemical Corp.),
5 Alofine™ (disponible de Jarchem Industries), las series Lubritab™ (disponible de JRS Pharma), el Sterotex™ (disponible de Abitec Corp.), Softisan™ 154 (disponible de Sasol), Croduret™ (disponible de Croda), Fancol™ (disponible de the Fanning Corp.), Cutina™ HR (disponible de Cognis), Simulsol™ (disponible de CJ
10 Petrow), EmCon™ CO (disponible de Amisol Co.), Lipvol™ CO, SES, y HS-K (disponible de Lipo), y Sterotex™ HM (disponible de Abitec Corp.). Otros aceites vegetales adecuados, que incluyen aceites de sésamo, ricino, maíz y semilla de algodón, incluyen aquellos listados en R. C. Rowe and P. J. Shesky, Handbook of
15 pharmaceutical excipients, (2006), 5th ed., que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

La presente invención se dirige a un comprimido bicapa que comprende:

20

(a) una primera capa que comprende por lo menos un estrógeno; y

(b) una segunda capa que comprende uno o más agentes
25 terapéuticos seleccionados del grupo que consiste de un modulador del receptor de estrógeno selectivo y un gestágeno.

En algunas modalidades, el estrógeno comprende uno o más de estradiol, benzoato de estradiol, valerato de estradiol,

cipionato de estriadiol, heptanoato de estradiol, decanoato de estradiol, acetato de estradiol, diacetato de estradiol, 17.alfa.-estradiol, etinilestradiol, 3-acetato de etinilestradiol, 3-benzoato de etinilestradiol, estriol, 5 succinato de estriol, fosfato de poliestrol, estrona, acetato de estrona, sulfato de estrona, sulfato de piperazina estrona, quineestrol, mestranol, y estrógenos de equino conjugados , otro éster farmacéuticamente aceptable y su éter. En algunas modalidades, el estrógeno comprende estrógenos conjugados. En 10 algunas modalidades, el estrógeno comprende mezclas de estrógenos.

Como se utiliza aquí, el término "estrógenos conjugados" ("CE") incluye estrógenos conjugados naturales y sintéticos, 15 tales como los compuestos descritos en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 23), así como también otros estrógenos son considerados por aquellos expertos en la técnica. Adicionalmente, los "estrógenos conjugados" se refiere a ésteres de tales compuestos, tales como los ésteres de sulfato, sales de tales 20 compuestos, tales como sales de sodio, y ésteres de las sales de tales compuestos, tales como sales de sodio de un éster de sulfato, así como también otros derivados conocidos en la técnica. Algunos ejemplos específicos incluyen: 17-alfa y beta-dihidroequilin, equilenin, 17-alfa y beta-dihidroequilenin, 25 estrona, 17-beta-estradiol, y sus ésteres de sulfato de sodio.

Aunque los CE son típicamente una mezcla de componentes estrogénicos, tales como estrona y equilin, el primer material de capa se puede formular para utilizar tal una mezcla, o para solo

incluir componentes estrogénicos seleccionados o individuales. Estos CE pueden ser de origen natural o sintético. Ejemplos de estrógenos producidos sintéticamente incluyen, *inter alia*, sulfato estrona sodio, sulfato equilin sodio, sulfato 17 α -
5 dihidroequilin sodio, sulfato 17 β -dihidroequilin sodio, sulfato 17 α -estradiol sodio, sulfato 17 β -estradiol sodio, sulfato equilenin sodio, sulfato 17 α -dihidroequilenin sodio, sulfato 17 β -dihidroequilenin sulfato, estropipato y etinil estradiol. Las sales de metal álcali de 8,9-dehidroestrona y las sales de metal
10 álcali de éster de sulfato de 8,9-dehidroestrona, como se describen en la Patente U.S. No. 5,210,081, que se incorpora aquí como referencia, también se puede utilizar. Los CE de ocurrencia natural se obtienen usualmente de la orina de una yegua preñada y luego se procesan y se pueden estabilizar. Ejemplos de tales
15 procesos se establecen en la Patente U.S. Nos. 2,565,115 y 2,720,483, cada una de las cuales se incorporan aquí como referencia.

Muchos productos CE están disponibles comercialmente.
20 Preferido entre estos es el producto CE de ocurrencia natural conocido como Premarin® (Wyeth, Madison, NJ). Otro producto CE disponible comercialmente preparado de estrógenos sintéticos es Cenestin® (Duramed Pharmaceuticals, Inc., Cincinnati, Ohio). La dosis de CE específica incluida en el primer material de capa
25 puede ser cualquier dosificación requerida para alcanzar un efecto terapéutico específico, y puede variar dependiendo del tratamiento específico indicado, y en el CE específico incluido en el comprimido. En algunas modalidades, el CE es una desecación CE con un material de azúcar tal como lactosa, sacarosa, y

similares. En algunas modalidades, el CE es una desecación CE con lactosa.

En algunas modalidades, el gestágeno se selecciona de
5 acetoxipregnenolona, alilestrenol, acetato de anagestona, acetato
de clormadinona, ciproterona, acetato de ciproterona,
desogestrel, dihidrogesterona, dimetisterona, etisterona,
diacetato de etinodiol, acetato de flurogestona, gestodeno,
acetato de hidroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona,
10 hidroximetilprogesterona, acetato de hidroximetilprogesterona, 3-
cetodesogestrel, levonorgestrel, linestrenol, medrogestona,
acetato de medroxiprogesterona, megestrol, acetato de megestrol,
acetato de melengestrol, noretindrona, acetato de noretindrona,
noretisterona, acetato de noretisterona, noretinodrel,
15 norgestimato, norgestrel, norgestrienona, normetisterona,
progesterona, dienogest, drospirenona, acetato de nomegestrol,
hidroxiprogesterona, y trimegestona. En algunas modalidades, el
gestágeno es acetato de medroxiprogesterona o trimegestona. En
algunas modalidades, el gestágeno es acetato de
20 medroxiprogesterona. En algunas modalidades, el gestágeno
comprende mezclas de gestágenos.

En algunas modalidades, el modulador del receptor de
estrógeno selectivo es TSE-424, ERA-923, raloxifen, tamoxifen,
25 droloxifen, arzoxifen tamoxifen, raloxifen, toremifen, trioxifen,
keoxifen, 4-hidroxitamoxifen, clomifen, nafoxidina,
dihidroraloxifen, lasofoxifen, o 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-
bencil]-2-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1H-indol-5-ol; o su sal
farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, el modulador

del receptor de estrógeno selectivo son aquellos de las Patentes U.S. Nos. 5,998,402 y 6,479,535, cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia en sus totalidades. En algunas modalidades, el modulador del receptor de estrógeno selectivo es TSE-424, ERA-923, raloxifen, tamoxifen, droloxifen, arzoxifen, o 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-bencil]-2-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1H-indol-5-ol; o su sal farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, el modulador del receptor de estrógeno selectivo es raloxifen o 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-bencil]-2-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1H-indol-5-ol; o su sal farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, el modulador del receptor de estrógeno selectivo es 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-bencil]-2-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1H-indol-5-ol, o su sal farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, el modulador del receptor de estrógeno selectivo es 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-bencil]-2-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1H-indol-5-ol, sal de ácido acético. En algunas modalidades, la segunda capa comprende mezclas del modulador del receptor de estrógeno selectivos.

Las Patentes U.S. Nos. 5,998,402 y 6,479,535 reportan la preparación de 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-bencil]-2-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1H-indol-5-ol, sal de ácido acético (acetato de bazedoxifeno) y caracterizan la sal por tener un punto de fusión de 174-178° C. La preparación sintética de acetato de bazedoxifeno también ha aparecido en la literatura general. Ver, por ejemplo, Miller et al., *J. Med. Chem.*, 2001, 44, 1654-1657, incorporada aquí como referencia en su totalidad, que reporta la sal como sólido cristalino que tiene un punto de fusión de 170.5-172.5° C. Adicionalmente la descripción de la actividad biológica

del fármaco ha aparecido en la literatura general como también (por ejemplo Miller, et al. *Drugs of the Future*, 2002, 27(2), 117-121), incorporada aquí como referencia en su totalidad.

5 En algunas modalidades:

el estrógeno comprende estrógenos conjugados; y

10 la segunda capa comprende uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste de acetato de medroxiprogesterona y 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-bencil]-2-(4-hidroxifenil)-3-metil-1H-indol-5-ol, o su sal farmacéuticamente aceptable.

15 El estrógeno y agente terapéuticos pueden también incluir sales farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, el estrógeno comprende hasta aproximadamente 20%, hasta aproximadamente 15%, hasta aproximadamente 10%, hasta aproximadamente 9%, hasta aproximadamente 8%, hasta
20 aproximadamente 7%, hasta aproximadamente 6%, hasta aproximadamente 5%, hasta aproximadamente 4%, hasta aproximadamente 3%, hasta aproximadamente 2%, hasta aproximadamente 1%, o hasta aproximadamente 0.5% en peso de la primera capa. En algunas modalidades, el estrógeno comprende de
25 aproximadamente 0.01 a aproximadamente 1% en peso de la primera capa.

En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos comprenden hasta aproximadamente 20%, hasta aproximadamente 15%,

hasta aproximadamente 10%, hasta aproximadamente 9%, hasta
aproximadamente 8%, hasta aproximadamente 7%, hasta
aproximadamente 6%, hasta aproximadamente 5%, hasta
aproximadamente 4%, hasta aproximadamente 3%, hasta
5 aproximadamente 2%, hasta aproximadamente 1%, o hasta
aproximadamente 1% en peso de la segunda capa. En algunas
modalidades, el uno o más agentes terapéuticos comprenden de
aproximadamente 0.1% a aproximadamente 1% en peso de la segunda
capa. En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos
10 comprenden de aproximadamente 0.4% a aproximadamente 0.8% en peso
de la segunda capa. En algunas modalidades, el uno o más agentes
terapéuticos comprenden de aproximadamente 7% a aproximadamente
8% en peso de la segunda capa.

15 En algunas modalidades:

el estrógeno comprende de aproximadamente 0.01% a
aproximadamente 2% en peso de la primera capa; y

20 el uno o más agentes terapéuticos comprenden de
aproximadamente 0.01% a aproximadamente 10% en peso de la segunda
capa.

Como se utiliza aquí, el término "comprimido bicapa" se
25 refiere a una forma de dosificación farmacéutica que comprende
dos porciones que están en contacto o comprimidas juntas por una
superficie. En algunas modalidades, la primera capa comprende de
aproximadamente 20% a aproximadamente 90%, de aproximadamente 10%
a aproximadamente 70%, de aproximadamente 10% a aproximadamente

60%, de aproximadamente 20% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 20% a aproximadamente 45%, de aproximadamente 30% a aproximadamente 40%, o de aproximadamente 24% a aproximadamente 32% en peso del comprimido. En algunas modalidades, la primera
5 capa comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 45% en peso del comprimido. En algunas modalidades, la primera capa comprende aproximadamente de aproximadamente 28% a aproximadamente 29% en peso del comprimido. En algunas modalidades, la primera capa comprende aproximadamente de
10 aproximadamente 30% a aproximadamente 31% en peso del comprimido.

En algunas modalidades, la segunda capa comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 90%, de aproximadamente 30% a aproximadamente 90%, de aproximadamente 40% a aproximadamente
15 90%, de aproximadamente 50% a aproximadamente 85%, de aproximadamente 55% a aproximadamente 80%, de aproximadamente 60% a aproximadamente 70%, o de aproximadamente 65% a aproximadamente 75%, en peso del comprimido. En algunas modalidades, la primera capa comprende de aproximadamente 55% a aproximadamente 80% en
20 peso del comprimido. En algunas modalidades, la segunda capa comprende aproximadamente de aproximadamente 70% a aproximadamente 71% en peso del comprimido. En algunas modalidades, la segunda capa comprende aproximadamente de aproximadamente 66% a aproximadamente 67% en peso del comprimido.

25

En algunas modalidades, una o ambas de la primera capa y la segunda capa cada una comprenden adicional e independientemente un componente de polímero que forma gel hidrófilo. Como se utiliza aquí, el término "componente de polímero que forma gel

hidrófilo" se refiere a uno o más polímeros hidrófilos, en donde el polímero seco es capaz de crecer en la presencia de medios acuosos para formar una masa gelatinosa altamente viscosa. En algunas modalidades, el polímero que forma gel hidrófilo crece en una forma independiente de pH. En algunas modalidades, el componente de polímero que forma gel hidrófilo comprende una o más de hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma xantano, y goma guar. En algunas modalidades, el componente de polímero que forma gel hidrófilo es hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"; también conocida como hipromelosa). Los polímeros de HPMC adecuados incluyen, pero no se limitan a la línea Methocel™ de polímeros de hidroxipropilmetilcelulosa tales como Methocel Premium K100M CR, Methocel Premium K4M CR, y Methocel Premium K100 LV, disponibles de Dow Chemical Company. En algunas modalidades, el componente de polímero que forma gel hidrófilo comprende HPMC K100M CR. En algunas modalidades, el componente de polímero que forma gel hidrófilo comprende HPMC K4M CR. En algunas modalidades, el componente de polímero que forma gel hidrófilo comprende HPMC K100M CR y HPMC K4M CR. En algunas modalidades, el componente de polímero que forma gel hidrófilo comprende HPMC K100M CR y HPMC K100 LV. En algunas modalidades, el componente de polímero que forma gel hidrófilo comprende una mezcla 1:1 en peso de HPMC K100M CR y HPMC K4M. En algunas modalidades, el componente de polímero que forma gel hidrófilo comprende una mezcla 1:1 en peso de HPMC K100M CR y HPMC K100 LV.

En algunas modalidades, el componente de polímero que forma

gel hidrófilo comprende un polímero hidroxipropilmetilcelulosa que tiene de aproximadamente 7% a aproximadamente 12% en peso de grupos hidroxipropoxilo. En algunas modalidades, el componente de polímero que forma gel hidrófilo comprende un polímero de hidroxipropilmetilcelulosa que tiene de aproximadamente 19% a aproximadamente 24% en peso de grupos metoxilo.

En algunas modalidades, el componente de polímero que forma gel hidrófilo comprende un polímero de hidroxipropilmetilcelulosa que tiene una viscosidad evidente de aproximadamente 80 cP a aproximadamente 150,000 cP. En algunas modalidades, el componente de polímero que forma gel hidrófilo comprende un polímero de hidroxipropilmetilcelulosa que tiene una viscosidad evidente de aproximadamente 3000 a aproximadamente 6000 cP. En algunas modalidades, el componente de polímero que forma gel hidrófilo comprende un polímero de hidroxipropilmetilcelulosa que tiene una viscosidad evidente de aproximadamente 80 a aproximadamente 120 cP. En algunas modalidades, el componente de polímero que forma gel hidrófilo comprende un polímero de hidroxipropilmetilcelulosa que tiene una viscosidad evidente de aproximadamente 80,000 a aproximadamente 120,000 cP. En algunas modalidades, el componente de polímero que forma gel hidrófilo comprende una mezcla 1:1 en peso de un polímero de hidroxipropilmetilcelulosa que tiene una viscosidad evidente de aproximadamente 80,000 a aproximadamente 120,000 cP y un polímero de hidroxipropilmetilcelulosa que tiene una viscosidad evidente de aproximadamente 3000 a aproximadamente 6000 cP. En algunas modalidades, el componente de polímero que forma gel hidrófilo comprende una mezcla 1:1 en peso de un polímero de hidroxipropilmetilcelulosa que tiene una viscosidad

evidente de aproximadamente 80,000 a aproximadamente 120,000 cP y un polímero de hidroxipropilmetilcelulosa que tiene una viscosidad evidente de aproximadamente 80 a aproximadamente 120 cP. Se determina la viscosidad evidente mediante un viscómetro
5 Ubbelohde.

En algunas modalidades, el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la primera capa comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 80%, de aproximadamente 5% a aproximadamente
10 60%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 15% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 30% a aproximadamente 40%, de aproximadamente 40% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 50% a aproximadamente 60%, de aproximadamente 22% a aproximadamente 33%, o de aproximadamente
15 40% a aproximadamente 60% en peso de la primera capa. En algunas modalidades, el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la primera capa comprende aproximadamente 10%, aproximadamente 20%, aproximadamente 27.5%, aproximadamente 35%, aproximadamente 45%, aproximadamente 55% en peso de la primera capa.

20

En algunas modalidades, el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la segunda capa comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 40%, de aproximadamente 1% a aproximadamente
8%, de aproximadamente 8% a aproximadamente 15%, de
25 aproximadamente 15% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 2% a aproximadamente 7%, de aproximadamente 15% a aproximadamente 25%, o de aproximadamente 30% a aproximadamente 40% en peso de la segunda capa. En algunas modalidades, el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la segunda capa comprende

aproximadamente 5%, aproximadamente 10%, o aproximadamente 20 en peso de la segunda capa.

En algunas modalidades, la primera capa comprende
5 adicionalmente un componente de relleno/diluyente. Como se utiliza aquí, el término "componente de relleno/diluyente" se refiere a una o más sustancias que actúan para diluir el agente farmacológico activo a la dosificación deseada y/o que actúan como un portador para el agente farmacológico activo, aunque las
10 sustancias pueden tener beneficios adicionales, no específicos. En algunas modalidades, el primer componente de relleno/diluyente comprende una o más sustancias de relleno. En algunas modalidades, el primer componente de relleno/diluyente comprende una o más sustancias diluyentes. En algunas modalidades, el
15 primer componente de relleno/diluyente es una o más sustancias que son diluyentes y rellenos.

En algunas modalidades, el componente de relleno/diluyente de la primera capa comprende uno o más de lactosa, monohidrato de
20 lactosa, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio, y un carbonato de metal. En algunas modalidades, el componente de relleno/diluyente de la primera capa comprende uno o más de lactosa, monohidrato de
25 lactosa, manitol, sacarosa, maltodextrina, sorbitol, y xilitol. En algunas modalidades, el componente de relleno/diluyente de la primera capa comprende uno o más de lactosa y monohidrato de lactosa. En algunas modalidades, el componente de relleno/diluyente de la primera capa no comprende sacarosa.

En algunas modalidades, la segunda capa adicionalmente opcionalmente comprende un componente de relleno/diluyente. En algunas modalidades, el componente de relleno/diluyente de la segunda capa comprende uno o más de lactosa, monohidrato de lactosa, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio, y un carbonato de metal. En algunas modalidades, el componente de relleno/diluyente de la segunda capa comprende uno o más de lactosa, monohidrato de lactosa, manitol, sacarosa, maltodextrina, sorbitol, y xilitol. En algunas modalidades, el componente de relleno/diluyente de la segunda capa comprende uno o más de lactosa y monohidrato de lactosa. En algunas modalidades, el componente de relleno/diluyente de la segunda capa no comprende sacarosa.

En algunas modalidades, la primera capa comprende adicionalmente un componente de relleno/aglutinante. Como se utiliza aquí, el término "componente de relleno/aglutinante" se refiere a una o más sustancias que pueden actuar como rellenos y/o aglutinantes, aunque las sustancias pueden tener beneficios no específicos, adicionales. En algunas modalidades, el término "aglutinante" se refiere a una sustancia que incrementa la resistencia mecánica y/o compresibilidad de una composición farmacéutica que comprenden las formulaciones farmacéuticas de la invención. En algunas modalidades, el componente de relleno/aglutinante comprende una o más sustancias de relleno. En algunas modalidades, el componente de relleno/aglutinante comprende uno o más sustancias aglutinantes. En algunas

modalidades, el relleno/aglutinante comprende una o más sustancias que son rellenos y aglutinantes. En algunas modalidades, el componente de relleno/aglutinante de la primera capa comprende una o más de celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, copovidona, polivinilalcohol, almidón, 5 gelatina, goma arábica, goma acacia, y goma tragacanto. En algunas modalidades, el relleno/aglutinante de la primera capa comprende celulosa microcristalina.

10 En algunas modalidades, la segunda capa comprende adicionalmente un relleno /aglutinante. En algunas modalidades, el relleno/aglutinante de la segunda capa comprende una o más de celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, copovidona, polivinilalcohol, almidón, gelatina, goma arábica, goma acacia, y 15 goma tragacanto. En algunas modalidades, el relleno/aglutinante de la segunda capa comprende celulosa microcristalina.

En algunas modalidades, la primera capa adicionalmente opcionalmente comprende un componente lubricante. Como se utiliza 20 aquí, el término "componente lubricante" se refiere a una o más sustancias que ayudan en la prevención de la adhesión al equipo de las formulaciones farmacéuticas durante el procesamiento y/o que mejora el flujo de polvo de la formulación durante el procesamiento. En algunas modalidades, el componente lubricante 25 opcional de la primera capa, si está presente, comprende uno o más de ácido esteárico, estearato metálico, estearil fumarato de sodio, ácido graso, alcohol graso, éster de ácido graso, behenato de glicerilo, aceite mineral, aceite vegetal, parafina, leucina, talco, éster de ácido graso de propilenglicol, polietilenglicol,

polipropilenglicol, y polialquilenglicol. En algunas modalidades, el componente lubricante opcional de la primera capa, si está presente, comprende uno o más de ácido esteárico, estearato metálico, estearil fumarato de sodio, behenato de glicerilo, 5 aceite mineral, aceite vegetal, y parafina. En algunas modalidades, el componente lubricante opcional de la primera capa, si está presente, comprende estearato de magnesio.

En algunas modalidades, la segunda capa adicionalmente 10 opcionalmente comprende un componente lubricante. En algunas modalidades, el componente lubricante opcional de la segunda capa, si está presente, comprende uno o más de ácido esteárico, estearato metálico, estearil fumarato de sodio, ácido graso, alcohol graso, éster de ácido graso, behenato de glicerilo, 15 aceite mineral, aceite vegetal, parafina, leucina, talco, éster de ácido graso de propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, y polialquilenglicol. En algunas modalidades, el componente lubricante opcional de la segunda capa, si está presente, comprende uno o más de ácido esteárico, estearato 20 metálico, estearil fumarato de sodio, behenato de glicerilo, aceite mineral, aceite vegetal, y parafina. En algunas modalidades, el componente lubricante opcional de la segunda capa, si está presente, comprende estearato de magnesio.

25 En algunas modalidades, la primera capa y la segunda capa cada una independiente y adicionalmente comprenden un componente de relleno/diluyente. En algunas modalidades la primera capa y la segunda capa cada una independiente y adicionalmente comprenden un componente de relleno/aglutinante. En algunas modalidades la

primera capa y la segunda capa cada una independiente y adicionalmente comprenden un componente lubricante adicional.

En algunas modalidades, la segunda capa opcionalmente
5 comprende adicionalmente un desintegrante. Como se utiliza aquí, el término "componente desintegrante" seque estimula la desintegración en agua (o fluido que contiene agua *in vivo*) de una composición farmacéutica que comprende las formulaciones farmacéuticas de la invención. En algunas modalidades, el
10 desintegrante opcional de la segunda capa, si está presente, comprende croscarmelosa de sodio, carmelosa de calcio, crospovidona, ácido algínico, alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de calcio, almidón, almidón pregelatinizado, glicolato de almidón de sodio, flóculo de celulosa, y
15 carboximetilcelulosa. En algunas modalidades, el desintegrante opcional de la primera capa comprende uno o más de croscarmelosa de sodio, crospovidona, y glicolato de almidón de sodio. En algunas modalidades, el desintegrante opcional de la segunda capa comprende croscarmelosa de sodio.

20

En algunas modalidades, la segunda capa opcionalmente comprende adicionalmente un componente antioxidante. El componente antioxidante puede ser un compuesto único, tal como ácido ascórbico, o una mezcla de antioxidantes. Una amplia
25 variedad de compuesto antioxidante se conoce en la técnica, y son adecuados para uso en la presente invención. Ejemplos de tales antioxidantes que se pueden utilizar en la presente invención incluyen vitamina E, acetato de vitamina E (por ejemplo, acetato de vitamina E seco 50% DC de BASF; también conocido como acetato

de D,L- α -tocoferil) ascorbato de sodio, palmitato de ascorbilo, BHT (hidroxitolueno butilado) y BHA (hidroxianisol butilado), cada uno opcionalmente en conjunto con una cantidad de ácido ascórbico.

5

En algunas modalidades, el componente antioxidante opcional de la segunda capa, si está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico, ascorbato de sodio, palmitato de ascorbilo, vitamina E, acetato de vitamina E, hidroxitolueno butilado, y
10 hidroxianisol butilado. En algunas modalidades, el componente antioxidante opcional de la segunda capa, si está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico, vitamina E, y acetato de vitamina E. En algunas modalidades, el componente antioxidante opcional de la segunda capa, si está presente, comprende uno o
15 más de ácido ascórbico y acetato de vitamina E.

En algunas modalidades, la primera capa comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 90%, de aproximadamente 30% a aproximadamente 70%, de aproximadamente 50% a aproximadamente
20 85%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 45% a aproximadamente 70%, o de aproximadamente 40% a aproximadamente 80% de un componente de relleno/diluyente en peso de la primera capa. En algunas modalidades, la primera capa comprende aproximadamente 48.5%, aproximadamente 56.9%,
25 aproximadamente 66%, aproximadamente 74.4%, aproximadamente 56%, aproximadamente 64.4%, aproximadamente 41%, aproximadamente 49.4%, aproximadamente 31%, aproximadamente 39.4%, aproximadamente 21%, o aproximadamente 29.4% de un componente de relleno/diluyente en peso de la primera capa.

En algunas modalidades, la segunda capa comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 75%, de aproximadamente 25% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 20% a aproximadamente 60%, de aproximadamente 35% a aproximadamente 75%, de aproximadamente 30% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 35% a aproximadamente 60%, de aproximadamente 40% a aproximadamente 70%, o de aproximadamente 35% a aproximadamente 70% de un componente de relleno/diluyente en peso de la segunda capa. En algunas modalidades, la segunda capa comprende aproximadamente 39.1%, aproximadamente 38.1%, aproximadamente 49.1%, aproximadamente 54.1%, aproximadamente 46.2%, aproximadamente 41.1%, aproximadamente 30.9%, aproximadamente 45.3%, aproximadamente 40.3%, o aproximadamente 30.3% de un componente de relleno/diluyente en peso de la segunda capa.

En algunas modalidades, la primera capa comprende adicionalmente de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 25%, o de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% de un componente de relleno/aglutinante en peso de la primera capa. En algunas modalidades, la primera capa comprende adicionalmente aproximadamente 15% de un componente de relleno/aglutinante en peso de la primera capa.

25

En algunas modalidades, la segunda capa comprende adicionalmente hasta aproximadamente 60% de un componente de relleno/aglutinante en peso de la segunda capa. En algunas modalidades, la segunda capa comprende de aproximadamente 30%, de

aproximadamente 1% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 25%, o de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% de un componente de relleno/aglutinante en peso de la segunda capa. En algunas modalidades, la segunda capa comprende
5 adicionalmente aproximadamente 40% de un componente de relleno/aglutinante en peso de la segunda capa.

En algunas modalidades, la primera capa adicionalmente opcionalmente comprende de aproximadamente 0.01% a
10 aproximadamente 3%, de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2%, de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 1%, o de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 1% de un componente lubricante en peso de la primera capa. En algunas modalidades, la primera capa adicionalmente opcionalmente comprende
15 aproximadamente 0.25% o aproximadamente 0.5% de un componente lubricante en peso de la primera capa.

En algunas modalidades, la segunda capa adicionalmente opcionalmente comprende de aproximadamente 0.01% a
20 aproximadamente 3%, 0.01% a aproximadamente 2%, 0.01% a aproximadamente 1%, o aproximadamente 0.1% a aproximadamente 1% de un componente lubricante en peso de la segunda capa. En algunas modalidades, la segunda capa adicionalmente opcionalmente comprende aproximadamente 0.25% o aproximadamente 0.5% de un
25 componente lubricante en peso de la segunda capa.

En algunas modalidades, la segunda capa adicionalmente opcionalmente comprende hasta aproximadamente 4%, hasta aproximadamente 3%, o hasta aproximadamente 2% de un

desintegrante en peso de la segunda capa. En algunas modalidades, la segunda capa adicionalmente opcionalmente comprende aproximadamente 1% de un desintegrante en peso de la segunda capa.

5

En algunas modalidades, la segunda capa adicionalmente opcionalmente comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4%, de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 3%, o de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% de un
10 componente antioxidante en peso de la segunda capa.

En algunas modalidades:

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la
15 primera capa comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 80% en peso de la primera capa; y

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la segunda capa comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente
20 40% en peso de la segunda capa.

En algunas modalidades:

(a) la primera capa comprende adicionalmente:

25

un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% en peso de la primera capa;

un componente de relleno/aglutinante que comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 30% en peso de la primera capa; y

5 opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 3% en peso de la primera capa; y

(b) la segunda capa comprende adicionalmente:

10

un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 75% en peso de la segunda capa;

15 un componente de relleno/aglutinante que comprende hasta aproximadamente 60% en peso de la segunda capa;

 opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 3% en peso de la
20 segunda capa;

 opcionalmente, un desintegrante que comprende hasta aproximadamente 4% en peso de la segunda capa; y

25 opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de la segunda capa.

En algunas modalidades:

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la primera capa comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 40% en peso de la primera capa; y

5

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la segunda capa comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% en peso de la segunda capa.

10 En algunas modalidades:

(a) la primera capa comprende adicionalmente:

15 un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 70% en peso de la primera capa;

20 un componente de relleno/aglutinante que comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso de la primera capa; y

opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la primera capa; y

25

(b) la segunda capa comprende adicionalmente:

un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 25% a aproximadamente 50% en peso de la segunda

capa;

un componente de relleno/aglutinante que comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 60% en peso de la segunda

5 capa;

opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la segunda capa;

10

opcionalmente, un desintegrante que comprende hasta aproximadamente 4% en peso de la segunda capa; y

opcionalmente, un componente antioxidante que comprende
15 de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de la segunda capa.

En algunas modalidades de las dos modalidades previas:

20 el estrógeno comprende estrógenos conjugados;

el agente terapéutico comprende acetato de medroxiprogesterona;

25 la característica de disolución del estrógeno del comprimido es sustancialmente como se muestra en la Figura 32; y

la característica de disolución del agente terapéutico del comprimido bajo condiciones de disolución del agente

terapéutico tipo I es sustancialmente como se muestra en la Figura 17.

En algunas modalidades:

5

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la primera capa comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso de la primera capa; y

10

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la segunda capa comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% en peso de la segunda capa.

En algunas modalidades:

15

(a) la primera capa comprende adicionalmente:

20

un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la primera capa;

25

un componente de relleno/aglutinante que comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso de la primera capa; y

opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la primera capa; y

(b) la segunda capa comprende adicionalmente:

un componente de relleno/diluyente que comprende de
aproximadamente 20% a aproximadamente 60% en peso de la segunda
5 capa;

un componente de relleno/aglutinante que comprende de
aproximadamente 20% a aproximadamente 60% en peso de la segunda
capa;

10

opcionalmente, un componente lubricante que comprende
de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la
segunda capa;

15

opcionalmente, un desintegrante que comprende hasta
aproximadamente 4% en peso de la segunda capa; y

opcionalmente, un componente antioxidante que comprende
de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de la
20 segunda capa.

En algunas modalidades de las dos modalidades previas:

el estrógeno comprende estrógenos conjugados;

25

el agente terapéutico comprende acetato de
medroxiprogesterona;

la característica de disolución del estrógeno del

comprimido es sustancialmente como se muestra en la Figura 33; y

la característica de disolución del agente terapéutico del comprimido bajo condiciones de disolución del agente terapéutico tipo I es sustancialmente como se muestra en la Figura 18.

En algunas modalidades:

10 el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la primera capa comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 40% en peso de la primera capa; y

15 el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la segunda capa comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 8% en peso de la segunda capa.

En algunas modalidades:

20 (a) la primera capa comprende adicionalmente:

un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 70% en peso de la primera capa;

25 un componente de relleno/aglutinante que comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso de la primera capa; y

opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la primera capa; y

5 (b) la segunda capa comprende adicionalmente:

un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 35% a aproximadamente 75% en peso de la segunda capa;

10

un componente de relleno/aglutinante que comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 60% en peso de la segunda capa;

15 opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la segunda capa;

20 opcionalmente, un desintegrante que comprende hasta aproximadamente 4% en peso de la segunda capa; y

opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de la segunda capa.

25

En algunas modalidades de las dos modalidades previas:

el estrógeno comprende estrógenos conjugados;

el agente terapéutico comprende acetato de medroxiprogesterona;

la característica de disolución del estrógeno del comprimido es sustancialmente como se muestra en la Figura 34; y

la característica de disolución del agente terapéutico del comprimido bajo condiciones de disolución del agente terapéutico tipo I es sustancialmente como se muestra en la Figura 19.

En algunas modalidades:

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la primera capa comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso de la primera capa; y

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la segunda capa comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 8% en peso de la segunda capa.

En algunas modalidades:

(a) la primera capa comprende adicionalmente:

un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la primera capa;

un componente de relleno/aglutinante que comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso de la primera capa; y

5 opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la primera capa; y

(b) la segunda capa comprende adicionalmente:

10

un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 35% a aproximadamente 75% en peso de la segunda capa;

15 un componente de relleno/aglutinante que comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 60% en peso de la segunda capa;

20 opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la segunda capa;

opcionalmente, un desintegrante que comprende hasta aproximadamente 4% en peso de la segunda capa; y

25

opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de la segunda capa.

En algunas modalidades de las dos modalidades previas:

el estrógeno comprende estrógenos conjugados;

5 el agente terapéutico comprende acetato de medroxiprogesterona;

la característica de disolución del estrógeno del comprimido es sustancialmente como se muestra en la Figura 35; y

10

la característica de disolución del agente terapéutico del comprimido bajo condiciones de disolución del agente terapéutico tipo I es sustancialmente como se muestra en la Figura 20.

15

En algunas modalidades:

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la primera capa comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente
20 40% en peso de la primera capa; y

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la segunda capa comprende de aproximadamente 8% a aproximadamente
15% en peso de la segunda capa.

25

En algunas modalidades:

(a) la primera capa comprende adicionalmente:

un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 70% en peso de la primera capa;

5 un componente de relleno/aglutinante que comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso de la primera capa; y

opcionalmente, un componente lubricante que comprende
10 de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la primera capa; y

(b) la segunda capa comprende adicionalmente:

15 un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 35% a aproximadamente 70% en peso de la segunda capa;

un componente de relleno/aglutinante que comprende de
20 aproximadamente 20% a aproximadamente 60% en peso de la segunda capa;

opcionalmente, un componente lubricante que comprende
de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la
25 segunda capa;

opcionalmente, un desintegrante que comprende hasta aproximadamente 4% en peso de la segunda capa; y

opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de la segunda capa.

5 En algunas modalidades de las dos modalidades previas:

el estrógeno comprende estrógenos conjugados;

10 el agente terapéutico comprende acetato de medroxiprogesterona;

la característica de disolución del estrógeno del comprimido es sustancialmente como se muestra en la Figura 36; y

15 la característica de disolución del agente terapéutico del comprimido bajo condiciones de disolución del agente terapéutico tipo I es sustancialmente como se muestra en la Figura 21.

20 En algunas modalidades:

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la primera capa comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 60% en peso de la primera capa; y

25 el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la segunda capa comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 8% en peso de la segunda capa.

En algunas modalidades:

(a) la primera capa comprende adicionalmente:

5 un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% en peso de la primera capa;

un componente de relleno/aglutinante que comprende de
10 aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso de la primera capa; y

opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la
15 primera capa; y

(b) la segunda capa comprende adicionalmente:

un componente de relleno/diluyente que comprende de
20 aproximadamente 35% a aproximadamente 75% en peso de la segunda capa;

un componente de relleno/aglutinante que comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 60% en peso de la segunda
25 capa;

opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la segunda capa;

opcionalmente, un desintegrante que comprende hasta aproximadamente 4% en peso de la segunda capa; y

- 5 opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de la segunda capa.

En algunas modalidades de las dos modalidades previas:

10

el estrógeno comprende estrógenos conjugados;

el agente terapéutico comprende acetato de medroxiprogesterona;

15

la característica de disolución del estrógeno del comprimido es sustancialmente como se muestra en la Figura 37 o 44; y

20

la característica de disolución del agente terapéutico del comprimido bajo condiciones de disolución del agente terapéutico tipo I es sustancialmente como se muestra en la Figura 22 o 29.

25

En algunas modalidades:

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la primera capa comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 60% en peso de la primera capa; y

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la segunda capa comprende de aproximadamente 8% a aproximadamente 15% en peso de la segunda capa.

5

En algunas modalidades:

(a) la primera capa comprende adicionalmente:

10 un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% en peso de la primera capa;

un componente de relleno/aglutinante que comprende de
15 aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso de la primera capa; y

opcionalmente, un componente lubricante que comprende
de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la
20 primera capa; y

(b) la segunda capa comprende adicionalmente:

un componente de relleno/diluyente que comprende de
25 aproximadamente 35% a aproximadamente 70% en peso de la segunda capa;

un componente de relleno/aglutinante que comprende de
aproximadamente 20% a aproximadamente 60% en peso de la segunda

capa;

opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la
5 segunda capa;

opcionalmente, un desintegrante que comprende hasta aproximadamente 4% en peso de la segunda capa; y

10 opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de la segunda capa.

En algunas modalidades de las dos modalidades previas:

15 el estrógeno comprende estrógenos conjugados;

el agente terapéutico comprende acetato de medroxiprogesterona;

20 la característica de disolución del estrógeno del comprimido es sustancialmente como se muestra en la Figura 38 o 45; y

25 la característica de disolución del agente terapéutico del comprimido bajo condiciones de disolución del agente terapéutico tipo I es sustancialmente como se muestra en la Figura 23 o 30.

En algunas modalidades:

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la primera capa comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente
5 60% en peso de la primera capa; y

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la segunda capa comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente
10 30% en peso de la segunda capa.

En algunas modalidades:

(a) la primera capa comprende adicionalmente:

15 un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% en peso de la primera capa;

20 un componente de relleno/aglutinante que comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso de la primera capa; y

opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la
25 primera capa; y

(b) la segunda capa comprende adicionalmente:

un componente de relleno/diluyente que comprende de

aproximadamente 20% a aproximadamente 60% en peso de la segunda capa;

un componente de relleno/aglutinante que comprende de
5 aproximadamente 20% a aproximadamente 60% en peso de la segunda capa;

opcionalmente, un componente lubricante que comprende
de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la
10 segunda capa;

opcionalmente, un desintegrante que comprende hasta
aproximadamente 4% en peso de la segunda capa; y

15 opcionalmente, un componente antioxidante que comprende
de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de la
segunda capa.

En algunas modalidades de las dos modalidades previas:

20 el estrógeno comprende estrógenos conjugados;

el agente terapéutico comprende acetato de
medroxiprogesterona;

25 la característica de disolución del estrógeno del
comprimido es sustancialmente como se muestra en la Figura 39 o
46; y

la característica de disolución del agente terapéutico del comprimido bajo condiciones de disolución del agente terapéutico tipo I es sustancialmente como se muestra en la Figura 24 o 31.

5

En algunas modalidades:

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la primera capa comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 10 15% en peso de la primera capa; y

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la segunda capa comprende de aproximadamente 8% a aproximadamente 15% en peso de la segunda capa.

15

En algunas modalidades:

(a) la primera capa comprende adicionalmente:

20 un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la primera capa;

un componente de relleno/aglutinante que comprende de 25 aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso de la primera capa; y

opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la

primera capa; y

(b) la segunda capa comprende adicionalmente:

5 un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 35% a aproximadamente 70% en peso de la segunda capa;

10 un componente de relleno/aglutinante que comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 60% en peso de la segunda capa;

15 opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la segunda capa;

opcionalmente, un desintegrante que comprende hasta aproximadamente 4% en peso de la segunda capa; y

20 opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de la segunda capa.

En algunas modalidades de las dos modalidades previas:

25 el estrógeno comprende estrógenos conjugados;

el agente terapéutico comprende acetato de medroxiprogesterona;

la característica de disolución del estrógeno del comprimido es sustancialmente como se muestra en la Figura 40; y

5 la característica de disolución del agente terapéutico del comprimido bajo condiciones de disolución del agente terapéutico tipo I es sustancialmente como se muestra en la Figura 25.

10 En algunas modalidades:

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la primera capa comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% en peso de la primera capa; y

15 el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la segunda capa comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% en peso de la segunda capa.

20 En algunas modalidades:

(a) la primera capa comprende adicionalmente:

25 un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 80% en peso de la primera capa;

un componente de relleno/aglutinante que comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso de la primera

capa; y

opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la primera capa; y

(b) la segunda capa comprende adicionalmente:

un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 0.0% a aproximadamente 60% (por ejemplo, aproximadamente 0.5% a aproximadamente 60% o aproximadamente 10% a aproximadamente 60%) en peso de la segunda capa;

un componente de relleno/aglutinante que comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 60% en peso de la segunda capa; y

opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la segunda capa;

opcionalmente, un desintegrante que comprende hasta aproximadamente 4% en peso de la segunda capa; y

opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de la segunda capa.

En algunas modalidades de las dos modalidades previas:

el estrógeno comprende estrógenos conjugados;

5 el agente terapéutico comprende acetato de
medroxiprogesterona;

la característica de disolución del estrógeno del
comprimido es sustancialmente como se muestra en la Figura 41; y

10 la característica de disolución del agente terapéutico
del comprimido bajo condiciones de disolución del agente
terapéutico tipo I es sustancialmente como se muestra en la
Figura 26; o

15 el estrógeno comprende estrógenos conjugados;

el agente terapéutico comprende acetato de
bazedoxifeno;

20 la característica de disolución del estrógeno del
comprimido es sustancialmente como se muestra en la Figura 52; y

la característica de disolución del agente terapéutico
del comprimido bajo condiciones de disolución del agente
25 terapéutico tipo II es sustancialmente como se muestra en la
Figura 49.

En algunas modalidades:

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la primera capa comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% en peso de la primera capa; y

5 el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la segunda capa comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 8% en peso de la segunda capa.

En algunas modalidades:

10

(a) la primera capa comprende adicionalmente:

15

un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 80% en peso de la primera capa;

20

un componente de relleno/aglutinante que comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso de la primera capa; y

25

(b) la segunda capa comprende adicionalmente:

un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 35% a aproximadamente 75% en peso de la segunda capa;

un componente de relleno/aglutinante que comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 60% en peso de la segunda capa;

5

opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la segunda capa;

10

opcionalmente, un desintegrante que comprende hasta aproximadamente 4% en peso de la segunda capa; y

15

opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de la segunda capa.

En algunas modalidades de las dos modalidades previas:

20

el estrógeno comprende estrógenos conjugados;

el agente terapéutico comprende acetato de medroxiprogesterona;

25

la característica de disolución del estrógeno del comprimido es sustancialmente como se muestra en la Figura 42; y

la característica de disolución del agente terapéutico del comprimido bajo condiciones de disolución del agente terapéutico tipo I es sustancialmente como se muestra en la

Figura 27; o

el estrógeno comprende estrógenos conjugados;

5 el agente terapéutico comprende acetato de
bazedoxifeno;

la característica de disolución del estrógeno del
comprimido es sustancialmente como se muestra en la Figura 50; y

10

la característica de disolución del agente terapéutico
del comprimido bajo condiciones de disolución del agente
terapéutico tipo II es sustancialmente como se muestra en la
Figura 47.

15

En algunas modalidades:

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la
primera capa comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente
20 30% en peso de la primera capa; y

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la
segunda capa comprende de aproximadamente 8% a aproximadamente
15% en peso de la segunda capa.

25

En algunas modalidades:

(a) la primera capa comprende adicionalmente:

un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 80% en peso de la primera capa;

5 un componente de relleno/aglutinante que comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso de la primera capa; y

opcionalmente, un componente lubricante que comprende
10 de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la primera capa; y

(b) la segunda capa comprende adicionalmente:

15 un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 35% a aproximadamente 70% en peso de la segunda capa;

un componente de relleno/aglutinante que comprende de
20 aproximadamente 20% a aproximadamente 60% en peso de la segunda capa;

opcionalmente, un componente lubricante que comprende
de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la
25 segunda capa;

opcionalmente, un desintegrante que comprende hasta aproximadamente 4% en peso de la segunda capa; y

opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de la segunda capa.

5 En algunas modalidades de las dos modalidades previas:

el estrógeno comprende estrógenos conjugados;

10 el agente terapéutico comprende acetato de medroxiprogesterona;

la característica de disolución del estrógeno del comprimido es sustancialmente como se muestra en la Figura 43; y

15 la característica de disolución del agente terapéutico del comprimido bajo condiciones de disolución del agente terapéutico tipo I es sustancialmente como se muestra en la Figura 28; o

20 el estrógeno comprende estrógenos conjugados;

el agente terapéutico comprende acetato de bazedoxifeno;

25 la característica de disolución del estrógeno del comprimido es sustancialmente como se muestra en la Figura 51; y

la característica de disolución del agente terapéutico del comprimido bajo condiciones de disolución del agente

terapéutico tipo II es sustancialmente como se muestra en la Figura 48.

En algunas modalidades:

5

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la primera capa comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 60% en peso de la primera capa; y

10

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la segunda capa comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 8% en peso de la segunda capa.

En algunas modalidades:

15

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la primera capa comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 60% en peso de la primera capa; y

20

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la segunda capa comprende de aproximadamente 8% a aproximadamente 15% en peso de la segunda capa.

En algunas modalidades:

25

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la primera capa comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 60% en peso de la primera capa; y

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la segunda capa comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% en peso de la segunda capa.

5 En algunas modalidades:

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la primera capa comprende de aproximadamente 22% a aproximadamente 33% en peso de la primera capa; y

10

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la segunda capa comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 25% en peso de la segunda capa.

15 En algunas modalidades:

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la primera capa comprende de aproximadamente 22% a aproximadamente 33% en peso de la primera capa;

20

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la segunda capa comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 25% en peso de la segunda capa.

25 En algunas modalidades:

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la primera capa comprende de aproximadamente 22% a aproximadamente 33% en peso de la primera capa; y

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la segunda capa comprende de aproximadamente 8% a aproximadamente 15% en peso de la segunda capa.

5

En algunas modalidades:

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la primera capa comprende de aproximadamente 22% a aproximadamente 33% en peso de la primera capa; y

10

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la segunda capa comprende de aproximadamente 2% a aproximadamente 7% en peso de la segunda capa.

15

En algunas modalidades:

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la primera capa comprende de aproximadamente 22% a aproximadamente 33% en peso de la primera capa; y

20

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la segunda capa comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% de un primer polímero de hidroxipropilmetilcelulosa en peso de la segunda capa y de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% de un segundo polímero de hidroxipropilmetilcelulosa en peso de la segunda capa;

25

el primer polímero de hidroxipropilmetilcelulosa tiene

una viscosidad evidente de aproximadamente 3000 a aproximadamente 6000 cP;

5 el segundo polímero de hidroxipropilmetilcelulosa tiene una viscosidad evidente de aproximadamente 80,000 a aproximadamente 100,000 cP;

el estrógeno comprende estrógenos conjugados;

10 el agente terapéutico comprende acetato de medroxiprogesterona;

la característica de disolución del estrógeno del comprimido es sustancialmente como se muestra en la Figura 15; y

15

la característica de disolución del agente terapéutico del comprimido bajo condiciones de disolución del agente terapéutico tipo I es sustancialmente como se muestra en la Figura 7.

20

En algunas modalidades:

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la primera capa comprende de aproximadamente 22% a aproximadamente 25 33% en peso de la primera capa; y

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la segunda capa comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% de un primer polímero de hidroxipropilmetilcelulosa en peso

de la segunda capa y de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% de un segundo polímero de hidroxipropilmetilcelulosa en peso de la segunda capa;

5 el primer polímero de hidroxipropilmetilcelulosa tiene una viscosidad evidente de aproximadamente 80 a aproximadamente 120 cP;

10 el segundo polímero de hidroxipropilmetilcelulosa tiene una viscosidad evidente de aproximadamente 80,000 a aproximadamente 100,000 cP;

el estrógeno comprende estrógenos conjugados;

15 el agente terapéutico comprende acetato de medroxiprogesterona;

la característica de disolución del estrógeno del comprimido es sustancialmente como se muestra en la Figura 16; y

20 la característica de disolución del agente terapéutico del comprimido bajo condiciones de disolución del agente terapéutico tipo I es sustancialmente como se muestra en la Figura 8.

25

En algunas modalidades:

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la primera capa comprende de aproximadamente 22% a aproximadamente

33% en peso de la primera capa; y

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la
segunda capa comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente
5 25% en peso de la segunda capa;

el estrógeno comprende estrógenos conjugados;

el agente terapéutico comprende acetato de
10 medroxiprogesterona;

la característica de disolución del estrógeno del
comprimido es sustancialmente como se muestra en la Figura 9; y

15 la característica de disolución del agente terapéutico
del comprimido bajo condiciones de disolución del agente
terapéutico tipo I es sustancialmente como se muestra en la
Figura 1.

20 En algunas modalidades:

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la
primera capa comprende de aproximadamente 22% a aproximadamente
33% en peso de la primera capa; y

25

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la
segunda capa comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente
25% en peso de la segunda capa;

el estrógeno comprende estrógenos conjugados;

el agente terapéutico comprende acetato de medroxiprogesterona;

5

la característica de disolución del estrógeno del comprimido es sustancialmente como se muestra en la Figura 11; y

la característica de disolución del agente terapéutico
10 del comprimido bajo condiciones de disolución del agente terapéutico tipo I es sustancialmente como se muestra en la Figura 3.

En algunas modalidades:

15

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la primera capa comprende de aproximadamente 22% a aproximadamente 33% en peso de la primera capa; y

20

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la segunda capa comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 25% en peso de la segunda capa;

el estrógeno comprende estrógenos conjugados;

25

el agente terapéutico comprende acetato de medroxiprogesterona;

la característica de disolución del estrógeno del

comprimido es sustancialmente como se muestra en la Figura 14; y

la característica de disolución del agente terapéutico del comprimido bajo condiciones de disolución del agente terapéutico tipo I es sustancialmente como se muestra en la Figura 6.

En algunas modalidades:

10 el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la primera capa comprende de aproximadamente 22% a aproximadamente 33% en peso de la primera capa; y

15 el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la segunda capa comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso de la segunda capa;

el estrógeno comprende estrógenos conjugados;

20 el agente terapéutico comprende acetato de medroxiprogesterona;

la característica de disolución del estrógeno del comprimido es sustancialmente como se muestra en la Figura 12; y

25

la característica de disolución del agente terapéutico del comprimido bajo condiciones de disolución del agente terapéutico tipo I es sustancialmente como se muestra en la Figura 4.

En algunas modalidades:

5 el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la primera capa comprende de aproximadamente 22% a aproximadamente 33% en peso de la primera capa; y

10 el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la segunda capa comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en peso de la segunda capa;

el estrógeno comprende estrógenos conjugados;

15 el agente terapéutico comprende acetato de medroxiprogesterona;

la característica de disolución del estrógeno del comprimido es sustancialmente como se muestra en la Figura 10; y

20 la característica de disolución del agente terapéutico del comprimido bajo condiciones de disolución del agente terapéutico tipo I es sustancialmente como se muestra en la Figura 2.

25 En algunas modalidades:

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la primera capa comprende de aproximadamente 22% a aproximadamente 33% en peso de la primera capa; y

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la segunda capa comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en peso de la segunda capa;

5

el estrógeno comprende estrógenos conjugados;

el agente terapéutico comprende acetato de medroxiprogesterona;

10

la característica de disolución del estrógeno del comprimido es sustancialmente como se muestra en la Figura 13; y

la característica de disolución del agente terapéutico del comprimido bajo condiciones de disolución del agente terapéutico tipo I es sustancialmente como se muestra en la Figura 5.

15

En algunas modalidades:

20

el componente de relleno/diluyente de la primera capa comprende uno o más de lactosa, monohidrato de lactosa, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio, y un carbonato de metal;

25

el componente de relleno/aglutinante de la primera capa comprende una o más de celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, copovidona, polivinilalcohol, almidón,

gelatina, goma arábica, goma acacia, y goma tragacanto;

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la primera capa comprende una o más de hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma xantano, y goma guar;

el componente lubricante opcional de la primera capa, si está presente, comprende uno o más de ácido esteárico, estearato metálico, estearil fumarato de sodio, ácido graso, alcohol graso, éster de ácido graso, behenato de glicerilo, aceite mineral, aceite vegetal, parafina, leucina, talco, éster de ácido graso de propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, y polialquilenglicol;

15

el componente de relleno/diluyente de la segunda capa comprende uno o más de lactosa, monohidrato de lactosa, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio, y un carbonato de metal;

20

el componente de relleno/aglutinante de la segunda capa comprende una o más de celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, copovidona, polivinilalcohol, almidón, gelatina, goma arábica, goma acacia, y goma tragacanto;

25

el polímero que forma gel hidrófilo de la segunda capa comprende una o más de hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa,

metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma xantano, y goma guar;

el componente lubricante opcional de la segunda capa, si está presente, comprende uno o más de ácido esteárico, 5 estearato metálico, estearil fumarato de sodio, ácido graso, alcohol graso, éster de ácido graso, behenato de glicerilo, aceite mineral, aceite vegetal, parafina, leucina, talco, éster de ácido graso de propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, y polialquilenglicol;

10

el desintegrante opcional de la segunda capa, si está presente, comprende croscarmelosa de sodio, carmelosa de calcio, crospovidona, ácido algínico, alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de calcio, almidón, almidón pregelatinizado, 15 glicolato de almidón de sodio, flóculo de celulosa, y carboximetilcelulosa; y

el componente antioxidante opcional de la segunda capa, si está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico, 20 ascorbato de sodio, palmitato de ascorbilo, vitamina E, acetato de vitamina E, hidroxitolueno butilado, y hidroxianisol butilado.

En algunas modalidades:

25 el componente de relleno/diluyente de la primera capa comprende uno o más de lactosa, monohidrato de lactosa, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio, y un carbonato de metal;

el componente de relleno/aglutinante de la primera capa comprende una o más de celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, copovidona, polivinilalcohol, almidón, 5 gelatina, goma arábica, goma acacia, y goma tragacanto;

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la primera capa comprende una o más de hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, 10 metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma xantano, y goma guar;

el componente lubricante opcional de la primera capa, si está presente, comprende uno o más de ácido esteárico, estearato metálico, estearil fumarato de sodio, ácido graso, 15 alcohol graso, éster de ácido graso, behenato de glicerilo, aceite mineral, aceite vegetal, parafina, leucina, talco, éster de ácido graso de propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, y polialquilenglicol;

20 el componente de relleno/diluyente de la segunda capa comprende uno o más de lactosa, monohidrato de lactosa, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio, y un carbonato de metal;

25 el componente de relleno/aglutinante de la segunda capa comprende una o más de celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, copovidona, polivinilalcohol, almidón, gelatina, goma arábica, goma acacia, y goma tragacanto;

el polímero que forma gel hidrófilo de la segunda capa comprende una o más de hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma xantano, y goma guar;

el componente lubricante opcional de la segunda capa, si está presente, comprende uno o más de ácido esteárico, estearato metálico, estearil fumarato de sodio, ácido graso, alcohol graso, éster de ácido graso, behenato de glicerilo, aceite mineral, aceite vegetal, parafina, leucina, talco, éster de ácido graso de propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, y polialquilenglicol;

el desintegrante opcional de la segunda capa, si está presente, comprende croscarmelosa de sodio, carmelosa de calcio, crospovidona, ácido algínico, alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de calcio, almidón, almidón pregelatinizado, glicolato de almidón de sodio, flóculo de celulosa, y carboximetilcelulosa;

el componente antioxidante opcional de la segunda capa, si está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico, ascorbato de sodio, palmitato de ascorbilo, vitamina E, acetato de vitamina E, hidroxitolueno butilado, y hidroxianisol butilado;

el estrógeno comprende estrógenos conjugados; y

el uno o más agentes terapéuticos se seleccionan del

grupo que consiste de acetato de medroxiprogesterona y 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-bencil]-2-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1H-indol-5-ol, o su sal farmacéuticamente aceptable.

5 En algunas modalidades:

el componente de relleno/diluyente de la primera capa comprende uno o más de lactosa o monohidrato de lactosa;

10 el componente de relleno/aglutinante de la primera capa comprende celulosa microcristalina;

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la primera capa comprende hidroxipropilmetilcelulosa;

15 el componente lubricante opcional de la primera capa, si está presente, comprende estearato de magnesio;

20 el componente de relleno/diluyente de la segunda capa comprende uno o más de lactosa o monohidrato de lactosa;

el componente de relleno/aglutinante de la segunda capa comprende celulosa microcristalina;

25 el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la segunda capa comprende hidroxipropilmetilcelulosa;

el componente lubricante opcional de la segunda capa, si está presente, comprende estearato de magnesio;

el desintegrante opcional de la segunda capa, si está presente, comprende croscarmelosa de sodio; y

5 el componente antioxidante opcional de la segunda capa, si está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico y acetato de vitamina E.

En algunas modalidades:

10

el componente de relleno/diluyente de la primera capa comprende uno o más de lactosa o monohidrato de lactosa;

el componente de relleno/aglutinante de la primera capa
15 comprende celulosa microcristalina;

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la primera capa comprende hidroxipropilmetilcelulosa;

20 el componente lubricante opcional de la primera capa, si está presente, comprende estearato de magnesio;

el componente de relleno/diluyente de la segunda capa comprende uno o más de lactosa o monohidrato de lactosa;

25

el componente de relleno/aglutinante de la segunda capa comprende celulosa microcristalina;

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la

segunda capa comprende hidroxipropilmetilcelulosa;

el componente lubricante opcional de la segunda capa, si está presente, comprende estearato de magnesio;

5

el desintegrante opcional de la segunda capa, si está presente, comprende croscarmelosa de sodio;

el componente antioxidante opcional de la segunda capa, si está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico y acetato de vitamina E;

10

el estrógeno comprende estrógenos conjugados; y

15

el uno o más agentes terapéuticos se seleccionan del grupo que consiste de acetato de medroxiprogesterona y 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-bencil]-2-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1H-indol-5-ol, o su sal farmacéuticamente aceptable.

20

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un comprimido seleccionado de una pluralidad de comprimidos de la invención, en donde la pluralidad tiene una característica de disolución media en donde:

25

la media del % de estrógeno liberado por comprimido después de 1, 2, 3, 4, y 5 horas bajo condiciones de disolución de estrógeno es sustancialmente igual a la suma de f , $a \cdot A$, $b \cdot B$, $c \cdot A^2$, $d \cdot B^2$, y $e \cdot A \cdot B$; y

la media del % de agente terapéutico por comprimido liberado después de 0.25, 0.5, 1, 2, y 6 horas bajo condiciones de disolución del agente terapéutico tipo I es sustancialmente igual a la suma de m , $n \cdot A$, $o \cdot B$, $p \cdot A^2$, $q \cdot B^2$, y $r \cdot A \cdot B$;

5

en donde:

A es el % de polímero que forma gel hidrófilo en peso de la primera capa;

10

B es el % de polímero que forma gel hidrófilo en peso de la segunda capa;

f, en 1 hora, es 84.405;

15

a, en 1 hora, es -1.801;

b, en 1 hora, es -3.141;

c, en 1 hora, es 0.0159;

d, en 1 hora, es 0.0991;

e, en 1 hora, es 0.00609;

20

f, en 2 horas, es 112.029;

a, en 2 horas, es -1.825;

b, en 2 horas, es -4.401;

c, en 2 horas, es 0.0134;

d, en 2 horas, es 0.131;

25

e, en 2 horas, es 0.00794;

f, en 3 horas, es 128.469;

a, en 3 horas, es -1.687;

b, en 3 horas, es -5.218;

c, en 3 horas, es 0.0105;

- d, en 3 horas, es 0.153;
e, en 3 horas, es 0.00741;
f, en 4 horas, es 133.525;
a, en 4 horas, es -1.437;
5 b, en 4 horas, es -5.053;
c, en 4 horas, es 0.00776;
d, en 4 horas, es 0.152;
e, en 4 horas, es 0.000658;
f, en 5 horas, es 133.182;
10 a, en 5 horas, es -1.064;
b, en 5 horas, es -4.893;
c, en 5 horas, es 0.004363;
d, en 5 horas, es 0.1558;
e, en 5 horas, es -0.0076;
15 m, en 0.25 hora, es 94.7399;
n, en 0.25 hora, es -0.2561;
o, en 0.25 hora, es -10.7494;
p, en 0.25 hora, es -0.0038874;
q, en 0.25 hora, es 0.3088;
20 r, en 0.25 hora, es 0.02228;
m, en 0.5 hora, es 113.1339;
n, en 0.5 hora, es -0.2832;
o, en 0.5 hora, es -12.549;
p, en 0.5 hora, es -0.00428;
25 q, en 0.5 hora, es 0.35267;
r, en 0.5 hora, es 0.025698;
m, en 1 hora, es 133.966;
n, en 1 hora, es -0.446;
o, en 1 hora, es -14.0527;

p, en 1 hora, es -0.0021667;
 q, en 1 hora, es 0.38816;
 r, en 1 hora, es 0.02607;
 m, en 2 horas, es 153.718;
 5 n, en 2 horas, es -0.8427;
 o, en 2 horas, es -14.196;
 p, en 2 horas, es 0.003872;
 q, en 2 horas, es 0.38144;
 r, en 2 horas, es 0.023435;
 10 m, en 6 horas, es 133.7326;
 n, en 6 horas, es -1.134;
 o, en 6 horas, es -4.458;
 p, en 6 horas, es 0.0115;
 q, en 6 horas, es 0.05789; y
 15 r, en 6 horas, es 0.0006761.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un
 comprimido seleccionado de una pluralidad de comprimidos de la
 invención, en donde la pluralidad tiene una característica de
 20 disolución media en donde:

la media del % de estrógeno liberado por comprimido después
 de 1, 2, 3, 4, y 5 horas bajo condiciones de disolución de
 estrógeno es sustancialmente igual a la suma de f , $a \cdot A$, $b \cdot B$,
 25 $c \cdot A^2$, $d \cdot B^2$, y $e \cdot A \cdot B$; y

A es el % de polímero que forma gel hidrófilo en peso de la
 primera capa;

B es el % de polímero que forma gel hidrófilo en peso de la segunda capa;

	f, en 1 hora, es 84.405;
5	a, en 1 hora, es -1.801;
	b, en 1 hora, es -3.141;
	c, en 1 hora, es 0.0159;
	d, en 1 hora, es 0.0991;
	e, en 1 hora, es 0.00609;
10	f, en 2 horas, es 112.029;
	a, en 2 horas, es -1.825;
	b, en 2 horas, es -4.401;
	c, en 2 horas, es 0.0134;
	d, en 2 horas, es 0.131;
15	e, en 2 horas, es 0.00794;
	f, en 3 horas, es 128.469;
	a, en 3 horas, es -1.687;
	b, en 3 horas, es -5.218;
	c, en 3 horas, es 0.0105;
20	d, en 3 horas, es 0.153;
	e, en 3 horas, es 0.00741;
	f, en 4 horas, es 133.525;
	a, en 4 horas, es -1.437;
	b, en 4 horas, es -5.053;
25	c, en 4 horas, es 0.00776;
	d, en 4 horas, es 0.152;
	e, en 4 horas, es 0.000658;
	f, en 5 horas, es 133.182;
	a, en 5 horas, es -1.064;

b, en 5 horas, es -4.893;

c, en 5 horas, es 0.004363;

d, en 5 horas, es 0.1558; y

e, en 5 horas, es -0.0076.

5

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un comprimido seleccionado de una pluralidad de comprimidos de la invención, en donde la pluralidad tiene una característica de disolución media en donde:

10

la media del % de agente terapéutico por comprimido liberado después de 0.25, 0.5, 1, 2, y 6 horas bajo condiciones de disolución del agente terapéutico tipo I es sustancialmente igual a la suma de m , $n \cdot A$, $o \cdot B$, $p \cdot A^2$, $q \cdot B^2$, y $r \cdot A \cdot B$; y

15

A es el % de polímero que forma gel hidrófilo en peso de la primera capa;

20 segunda capa;

m, en 0.25 hora, es 94.7399;

n, en 0.25 hora, es -0.2561;

o, en 0.25 hora, es -10.7494;

25 p, en 0.25 hora, es -0.0038874;

q, en 0.25 hora, es 0.3088;

r, en 0.25 hora, es 0.02228;

m, en 0.5 hora, es 113.1339;

n, en 0.5 hora, es -0.2832;

o, en 0.5 hora, es -12.549;
p, en 0.5 hora, es -0.00428;
q, en 0.5 hora, es 0.35267;
r, en 0.5 hora, es 0.025698;
5 m, en 1 hora, es 133.966;
n, en 1 hora, es -0.446;
o, en 1 hora, es -14.0527;
p, en 1 hora, es -0.0021667;
q, en 1 hora, es 0.38816;
10 r, en 1 hora, es 0.02607;
m, en 2 horas, es 153.718;
n, en 2 horas, es -0.8427;
o, en 2 horas, es -14.196;
p, en 2 horas, es 0.003872;
15 q, en 2 horas, es 0.38144;
r, en 2 horas, es 0.023435;
m, en 6 horas, es 133.7326;
n, en 6 horas, es -1.134;
o, en 6 horas, es -4.458;
20 p, en 6 horas, es 0.0115;
q, en 6 horas, es 0.05789; y
r, en 6 horas, es 0.0006761.

En algunas modalidades:

25

el estrógeno comprende estrógenos conjugados; y

la característica de disolución del estrógeno del
comprimido bajo condiciones de disolución de estrógeno es

sustancialmente como se muestra en una cualquiera de la Figuras 9 a 16, 32 a 46, y 50 a 52.

En algunas modalidades:

5

el agente terapéutico comprende acetato de medroxiprogesterona; y

la característica de disolución del agente terapéutico del comprimido bajo condiciones de disolución del agente terapéutico tipo I es sustancialmente como se muestra en una cualquiera de la Figuras 1 a 8 y 17 a 31.

En algunas modalidades:

15

el agente terapéutico comprende 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-bencil]-2-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1H-indol-5-ol, sal de ácido acético; y

20

la característica de disolución del agente terapéutico del comprimido bajo condiciones de disolución del agente terapéutico tipo II es sustancialmente como se muestra en una cualquiera de la Figuras 47 a 49.

25

En algunas modalidades:

dicho estrógeno comprende estrógenos conjugados;

dicho agente terapéutico comprende acetato de

medroxiprogesterona;

dicha característica de disolución de dicho estrógeno de dicho comprimido bajo condiciones de disolución de estrógeno es sustancialmente como se muestra en una cualquiera de la Figuras 9 a 16 y 32 a 46; y

dicha característica de disolución de dicho agente terapéutico de dicho comprimido bajo condiciones de disolución del agente terapéutico tipo I es sustancialmente como se muestra en una cualquiera de la Figuras 1 a 8 y 17 a 31.

En algunas modalidades:

dicho estrógeno comprende estrógenos conjugados;

dicho agente terapéutico comprende 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-bencil]-2-(4-hidroxifenil)-3-metil-1H-indol-5-ol, sal de ácido acético;

dicha característica de disolución de dicho estrógeno de dicho comprimido bajo condiciones de disolución de estrógeno es sustancialmente como se muestra en una cualquiera de la Figuras 50 a 52; y

dicha característica de disolución de dicho agente terapéutico de dicho comprimido bajo condiciones de disolución del agente terapéutico tipo II es sustancialmente como se muestra en una cualquiera de la Figuras 47 a 49.

En algunas modalidades:

dicha característica de disolución de dicho estrógeno
5 de dicho comprimido bajo condiciones de disolución de estrógeno
es sustancialmente como se muestra en una cualquiera de la
Figuras 9 a 16 y 32 a 46; y

dicha característica de disolución de dicho agente
10 terapéutico de dicho comprimido bajo condiciones de disolución
del agente terapéutico tipo I es sustancialmente como se muestra
en una cualquiera de la Figuras 1 a 8 y 17 a 31.

En algunas modalidades:

15

dicha característica de disolución de dicho estrógeno
de dicho comprimido bajo condiciones de disolución de estrógeno
es sustancialmente como se muestra en una cualquiera de la
Figuras 50 a 52; y

20

dicha característica de disolución de dicho agente
terapéutico de dicho comprimido bajo condiciones de disolución
del agente terapéutico tipo II es sustancialmente como se muestra
en una cualquiera de la Figuras 47 a 49.

25

Como se apreciará, algunos de los componentes de las
formulaciones farmacéuticas de la invención pueden poseer
múltiples funciones. Por ejemplo, un componente dado puede actuar
tanto como un relleno/diluyente y un desintegrante. En algunos de

tales casos, la función de un componente dado se puede considerar singular, aunque aún sus propiedades puedan permitir múltiple funcionalidad.

5 Procesos

La presente invención también se dirige a procesos para producir los comprimidos bicapa de la invención. De acuerdo con lo anterior, en algunas modalidades, la presente invención
10 proporciona un proceso para producir un comprimido bicapa de la invención que comprende hacer compresión con:

una primera mezcla que comprende por lo menos un estrógeno; y

15

una segunda mezcla comprende un agente terapéutico seleccionado de un modulador del receptor de estrógeno selectivo y un gestágeno, o sus mezclas.

20 En algunas modalidades, el proceso comprende adicionalmente:

llenar las boquillas de una máquina de compresión con la segunda mezcla; y

25 llenar la primera mezcla en la parte superior de la segunda mezcla.

En algunas modalidades, el proceso comprende adicionalmente:

llenar las boquillas de una máquina de compresión con la primera mezcla; y

llenar la segunda mezcla en la parte superior de la primera mezcla.

En algunas modalidades, el comprimido bicapa producido mediante la compresión tiene una dureza de aproximadamente 8 kp a aproximadamente 15 kp. En algunas modalidades, el comprimido bicapa producido mediante la compresión tiene una dureza de aproximadamente 15 kp a aproximadamente 19 kp.

Se pueden preparar la primera y segunda mezclas mediante una variedad de técnicas conocidas por una persona medianamente versada en la técnica. En un aspecto, la primera o segunda mezcla se prepara mediante técnicas de mezclado directo. En otro aspecto, la primera o segunda mezcla se prepara mediante técnicas de granulación en húmedo. En un aspecto adicional, la primera o segunda mezcla se prepara mediante procesos de granulación en seco. Se puede alcanzar la granulación de la mezcla mediante cualquiera de las técnicas de granulación conocidas por un experto en la técnica. Por ejemplo, técnicas de granulación en seco incluyen, pero no se limitan a, compresión del polvo mezclado bajo alta presión, mediante compactación con rodillo o "precompresión" en prensa de comprimido de trabajo pesado. Las técnicas de granulación en húmedo incluyen, pero no se limitan a, granulación de alto corte, procesamiento de un crisol, granulación por rociado superior, granulación por rociado inferior, granulación por rociado fluidizado,

extrusión/esferonización, y granulación con rotor.

En algunas modalidades, el proceso comprende adicionalmente granular la primera mezcla antes de la compresión.

5

En algunas modalidades, la primera mezcla se prepara mediante un proceso que comprende las etapas de:

(i) mezclar el estrógeno y un componente de polímero que
10 forma gel hidrófilo para formar una mezcla inicial;

(ii) granular la mezcla inicial para formar una primera
mezcla granulada; y

15 (iii) moler la primera mezcla granulada.

En algunas modalidades, la etapa (i) comprende
adicionalmente mezclar el estrógeno y el componente de polímero
que forma gel hidrófilo con un componente de relleno/diluyente y
20 un componente de relleno/aglutinante.

En algunas modalidades, la etapa (ii) adicional comprende
las etapas de:

25 (x) agregar agua a la mezcla inicial durante la
granulación; y

(y) secar la primera mezcla granulada antes del molido.

En algunas modalidades, el secado comprende secar la primera mezcla granulada para una pérdida en secado (LOD) de aproximadamente 1.0% a aproximadamente 3.0%. En algunas modalidades, el secado comprende secar la primera mezcla granulada para una pérdida en secado (LOD) de aproximadamente 1.5% a aproximadamente 2.5%. En algunas modalidades, el secado comprende secar la primera mezcla granulada para una pérdida en secado (LOD) de aproximadamente 2%.

En algunas modalidades, la segunda mezcla se prepara mediante un proceso que comprende mezclar el agente terapéutico y un componente de polímero que forma gel hidrófilo. En algunas modalidades, el mezclado del agente terapéutico y el polímero que forma gel hidrófilo comprende adicionalmente mezclar con un componente de relleno/diluyente, un componente de relleno/aglutinante, opcionalmente, un componente antioxidante y, opcionalmente, un desintegrante. En algunas modalidades, el proceso comprende adicionalmente granular la segunda mezcla después del mezclado del agente terapéutico, el polímero que forma gel hidrófilo componente de relleno/diluyente, el componente de relleno/aglutinante, el componente antioxidante opcional y el desintegrante opcional.

En algunas modalidades, el proceso comprende adicionalmente:

mezclar la primera mezcla con un lubricante después del molido en la etapa (iii); y

mezclar la segunda mezcla con un lubricante después del

mezclado del agente terapéutico, el componente de relleno/diluyente, el componente de relleno/aglutinante, el componente de polímero que forma gel hidrófilo, el componente antioxidante opcional, si está presente, y el componente
5 desintegrante opcional, si está presente.

Se puede utilizar los procesos descritos para preparar cualquiera de los comprimidos bicapa descritos aquí, sus o mezclas o submezclas.

10

En algunas modalidades:

el estrógeno comprende estrógenos conjugados; y

15 la segunda capa comprende uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste de acetato de medroxiprogesterona y 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-bencil]-2-(4-hidroxifenil)-3-metil-1H-indol-5-ol, o su sal farmacéuticamente aceptable.

20

En algunas modalidades:

(a) la primera mezcla comprende adicionalmente:

25 un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% en peso de la primera mezcla;

un componente de relleno/aglutinante que comprende de

aproximadamente 0.1% a aproximadamente 30% en peso de la primera mezcla;

un componente de polímero que forma gel hidrófilo que
5 comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 80% en peso de la primera mezcla; y

opcionalmente, un componente lubricante que comprende
de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 3% en peso de la
10 primera mezcla; y

(b) la segunda mezcla comprende adicionalmente:

un componente de relleno/diluyente que comprende de
15 aproximadamente 10% a aproximadamente 75% en peso de la segunda mezcla;

un componente de relleno/aglutinante que comprende
hasta aproximadamente 60% en peso de la segunda mezcla;
20

un componente de polímero que forma gel hidrófilo que
comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 40% en peso de la segunda mezcla;

25 opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 3% en peso de la segunda mezcla;

opcionalmente, un desintegrante que comprende hasta

aproximadamente 4% en peso de la segunda mezcla; y

opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de la
5 segunda mezcla.

En algunas modalidades:

el componente de relleno/diluyente de la primera mezcla
10 comprende uno o más de lactosa, monohidrato de lactosa, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio, y un carbonato de metal;

15 el componente de relleno/aglutinante de la primera mezcla comprende una o más de celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, copovidona, polivinilalcohol, almidón, gelatina, goma arábiga, goma acacia, y goma tragacanto;

20 el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la primera mezcla comprende una o más de hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma xantano, y goma guar;

25 el componente lubricante opcional de la primera mezcla, si está presente comprende uno o más de ácido esteárico, estearato metálico, estearil fumarato de sodio, ácido graso, alcohol graso, éster de ácido graso, behenato de glicerilo, aceite mineral, aceite vegetal, parafina, leucina, talco, éster

de ácido graso de propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, y polialquilenglicol;

el componente de relleno/diluyente de la segunda mezcla
5 comprende uno o más de lactosa, monohidrato de lactosa, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio, y un carbonato de metal;

10 el componente de relleno/aglutinante de la segunda mezcla comprende una o más de celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, copovidona, polivinilalcohol, almidón, gelatina, goma arábiga, goma acacia, y goma tragacanto;

15 el polímero que forma gel hidrófilo de la segunda mezcla comprende una o más de hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma xantano, y goma guar;

20 el componente lubricante opcional de la segunda mezcla, si está presente, comprende uno o más de ácido esteárico, estearato metálico, estearil fumarato de sodio, ácido graso, alcohol graso, éster de ácido graso, behenato de glicerilo, aceite mineral, aceite vegetal, parafina, leucina, talco, éster
25 de ácido graso de propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, y polialquilenglicol;

el desintegrante opcional de la segunda mezcla, si está presente, comprende croscarmelosa de sodio, carmelosa de calcio,

crospovidona, ácido algínico, alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de calcio, almidón, almidón pregelatinizado, glicolato de almidón de sodio, flóculo de celulosa, y carboximetilcelulosa; y

5

el componente antioxidante opcional de la segunda mezcla, si está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico, ascorbato de sodio, palmitato de ascorbilo, hidroxitolueno butilado, y hidroxianisol butilado.

10

En algunas modalidades:

el componente de relleno/diluyente de la primera mezcla comprende uno o más de lactosa o monohidrato de lactosa;

15

el componente de relleno/aglutinante de la primera mezcla comprende celulosa microcristalina;

20

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la primera mezcla comprende hidroxipropilmetilcelulosa;

el componente lubricante opcional de la primera mezcla, si está presente, comprende estearato de magnesio;

25

el componente de relleno/diluyente de la segunda mezcla comprende uno o más de lactosa o monohidrato de lactosa;

el componente de relleno/aglutinante de la segunda mezcla comprende celulosa microcristalina;

el componente de polímero que forma gel hidrófilo de la segunda mezcla comprende hidroxipropilmetilcelulosa;

5 el componente lubricante opcional de la segunda mezcla, si está presente, comprende estearato de magnesio;

el desintegrante opcional de la segunda mezcla, si está presente, comprende croscarmelosa de sodio; y

10

el componente antioxidante opcional de la segunda mezcla, si está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico y acetato de vitamina E.

15 En algunas modalidades, el componente de relleno/diluyente, el componente de relleno/aglutinante, el componente de polímero que forma gel hidrófilo, o el componente lubricante opcional de la primera mezcla se seleccionan de aquellos listados anteriormente para la primera capa de los comprimidos bicapa. En
20 algunas modalidades, el componente de relleno/diluyente, el componente de relleno/aglutinante, el componente de polímero que forma gel hidrófilo, el componente lubricante opcional, el desintegrante opcional, o el componente antioxidante opcional de la segunda mezcla se seleccionan de aquellos listados
25 anteriormente para la segunda capa de los comprimidos bicapa.

La presente invención proporciona adicionalmente productos producidos mediante los procesos de la invención. Cualquiera de las modalidades de los procesos descritos aquí, o submodalidades

o sus submezclas, se pueden utilizar para producir los productos de la invención.

En general, están presentes los estrógenos y agentes
5 terapéuticos en los comprimidos bicapa y mezclas descritas aquí en una cantidad farmacéuticamente efectiva. La frase "cantidad farmacéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del agente farmacológico activo que provoca la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal, individuo, paciente, o humano que
10 está siendo buscada por un investigador, veterinario, médico u otro especialista. La respuesta médica o biológica deseada puede incluir evitar el trastorno en un paciente (por ejemplo, evitar el trastorno en un paciente que puede estar predispuesto al trastorno, pero aún no experimenta o exhibe la patología o
15 sintomatología de la enfermedad). La respuesta médica o biológica deseada también puede incluir inhibir el trastorno en un paciente que experimenta o exhibe la patología o sintomatología del trastorno (es decir, detener o reducir adicionalmente el desarrollo de la patología y/o sintomatología). La respuesta
20 médica o biológica deseada también puede incluir mejorar el trastorno en un paciente que experimenta o exhibe la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, reversar la patología o sintomatología).

25 La cantidad farmacéuticamente efectiva proporcionada en la profilaxis o tratamiento de un trastorno específico puede variar de acuerdo con las condiciones especificadas a ser tratadas, el tamaño, edad y patrón de respuesta del paciente, la severidad del trastorno, el juicio del médico que atiende o similares. En

general, cantidades efectivas para administración oral diaria pueden ser aproximadamente 0.01 mg/ kg a 1,000 mg/kg, por ejemplo, aproximadamente 0.5 mg/kg a 500 mg/kg y cantidades efectivas para administración parenteral puede ser
5 aproximadamente 0.1 a 100 mg/kg, por ejemplo, aproximadamente 0.5 mg/kg a 50 mg/kg.

En general, las formulaciones farmacéuticas, y sus composiciones, se pueden administrar mediante una ruta apropiada,
10 por ejemplo, oralmente. Los excipientes de los comprimidos bicapa y mezclas también se pueden mezclar con mezclas de otros compuestos activos o rellenos inertes y/o diluyentes. Numerosos
varios excipientes adicionales, formas de dosificación, agentes de dispersión y similares que son adecuado para uso en relación
15 con los comprimidos de la invención se conocen en la técnica y se describen en, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

20 Recubrimientos adecuados útiles con las presentes formulaciones se conocen en la técnica y generalmente consiste de un polímero (usualmente un tipo de polímero celulósico), un colorante y un plastificador. Ingredientes adicionales tales como
agentes de humectación, azúcares, sabores, aceites y lubricantes
25 se pueden incluir en formulaciones de recubrimiento de película para impartir ciertas características al recubrimiento de película. Las composiciones y formulaciones aquí también se pueden mezclar y procesar como un sólido, luego se colocan en una forma de cápsula tal como una cápsula de gelatina.

Ciertas características de la invención se describen aquí en las modalidades. Se enfatiza que ciertas características de la invención, que están, para claridad, se describen aquí en el contexto de modalidades separadas, también se pueden proporcionar en mezcla con una única modalidad, a menos que se especifique de otra forma. Por el contrario, varias características de la invención que están, para brevedad en el contexto de una única modalidad, también se puede proporcionar separadamente o en cualquier submezcla adecuada, a menos que se especifique de otra forma. Por ejemplo, algunas de las modalidades aquí descritas describen porcentajes de peso individual para cada excipiente, estrógeno, o agente terapéutico en una capa o mezcla, mientras que otras modalidades aquí describen la composición química de los excipientes, estrógenos, o agentes terapéuticos; también se pueden proporcionar estas modalidades en cualquier mezcla adecuada o submezcla, así como también se proporciona separadamente en una única modalidad, a menos que se especifique de otra forma.

20

Con el fin de que la invención descrita aquí pueda ser más eficientemente entendida, se proporcionan los ejemplos adelante. Se debe entender que estos ejemplos son solo para propósitos ilustrativos y no están constituidos como limitantes de la invención en ninguna forma.

25

EJEMPLO

EJEMPLO 1: GRANULACIÓN QUE COMPRENDE ESTRÓGENOS CONJUGADOS Y

27.5% DE HPMC K100M PREMIUM CR

Utilizando los ingredientes en las cantidades mostradas en la Tabla I, una desecación de conjugados de estrógenos con lactosa (CEDL) a 42.9 mg/g de mezcla se granula con los otros
5 ingredientes utilizando agua en un granulador de alto corte utilizando el procedimiento de adelante para un tamaño de tanda de 1.5 kg.

10 1. Se mezcla CEDL con Lactosa Secado por Rociado, Avicel®, y HPMC en un mezclador de corte Collete durante aproximadamente 5 minutos con mezcladores rápidos de contracorriente en aproximadamente 430 rpm.

15 2. La mezcla de la etapa 1 se granula al iniciar la adición de agua con mezcladores rápidos de contracorriente y picadores configurados a aproximadamente 430 y 1800 rpm, respectivamente. Agregar toda el agua dentro de aproximadamente 4 minutos.

20 3. Se continúa la granulación durante un total de aproximadamente 7 minutos.

4. Se seca la granulación húmeda en un secador de lecho fluido a una temperatura interna fijada en el punto de 60° C para lograr
25 una granulación objetivo LOD de 2%. Es aceptable una variación de $\pm 0.5\%$ de contenido de humedad.

5. La granulación seca se pasa a través de un Fitzmill Modelo

"M" equipado con una placa #2A, fijada a una alta velocidad (4500 - 4600 rpm), e impacto delantero fijo.

6. La granulaci3n de la etapa 5 se mezcla en una mezcladora V durante aproximadamente 10 minutos en aproximadamente 22 rpm.

7. Aproximadamente 100 g de la mezcla de la etapa 6 se remueve para uso en la Etapa 8.

10 8. se agrega estearato de magnesio (MS) a trav3s de un tamiz # 20, en aproximadamente porciones iguales, para cada lado de la mezcladora V. Despu3s de la adici3n de estearato de magnesio, se agrega la etapa 7 mezclada en aproximadamente porciones iguales, para cada lado de la mezcladora V. Esta mezcla se mezcla durante 15 aproximadamente 3 minutos. La cantidad de estearato de magnesio agregada se ajusta en una base de comprimido por base basado en la cantidad de granulaci3n a ser mezclada.

20 9. La etapa 8 de granulaci3n lubricada se descarga en un saco doble empaquetado de polietileno con una bolsa desecante entre las bolsas.

Tabla I

25	Descripci3n	Entrada/Comprimido (mg)	% de P/P
	Desecaci3n CE con Lactosa a 42.9 mg/g	10.4895	8.74

5

Secado por rociado de Monohidrato de lactosa	58.2105	48.51
Celulosa Microcristalina (Avicel PH 101, NF)	18	15.00
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC K100M Premium CR)	33	27.50
Estearato de magnesio, NF	0.3	0.25
Agua purificada, USP (A)	30	

10 Nota: (A) Indica removido durante el procesamiento.

EJEMPLO 2: GRANULACIÓN QUE COMPRENDE ESTRÓGENOS CONJUGADOS y 10% DE HPMC K100M PREMIUM CR

15 Utilizando los ingredientes en las cantidades mostradas en la Tabla II, una desecación de conjugados de estrógenos con lactosa (CEDL) a 42.9 mg/g de mezcla se granula con los otros ingredientes al seguir el procedimiento del Ejemplo 1.

Tabla II

Descripción	Entrada/Com primido (mg)	% de P/P
Desecación CE con Lactosa a 42.9 mg/g	10.4895	8.74
Secado por rociado de Monohidrato de lactosa	79.21	66.01
Celulosa Microcristalina (Avicel PH 101, NF)	18	15.00
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC K100M Premium CR)	12	10.00
Estearato de magnesio, NF	0.3	0.25
Agua purificada, USP (A)	30	

Nota: (A) Indica removido durante el procesamiento.

EJEMPLO 3: GRANULACIÓN QUE COMPRENDE ESTRÓGENOS CONJUGADOS Y 20%
DE HPMC K100M PREMIUM CR

Utilizando los ingredientes en las cantidades mostradas en la Tabla III, una desecación de conjugados de estrógenos con lactosa (CEDL) a 42.9 mg/g de mezcla se granula con los otros ingredientes al seguir el procedimiento del Ejemplo 1.

Tabla III

Descripción	Entrada/Com primido (mg)	% de P/P
Desecación CE con Lactosa a 42.9 mg/g	10.4895	8.74

	Secado por rociado de Monohidrato de lactosa	67.21	56.01
	Celulosa Microcristalina(Avicel PH 101, NF)	18	15.00
5	Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC K100M Premium CR)	24	20.00
	Estearato de magnesio, NF	0.3	0.25
	Agua purificada, USP (A)	30	

Nota: (A) Indica removido durante el procesamiento.

10

● **EJEMPLO 4: GRANULACIÓN QUE COMPRENDE ESTRÓGENOS CONJUGADOS Y 35% DE HPMC K100M PREMIUM CR**

Utilizando los ingredientes en las cantidades mostradas en la
15 Tabla IV, una desecación de conjugados de estrógenos con lactosa (CEDL) a 42.9 mg/g de mezcla se granula con los otros ingredientes al seguir el procedimiento del Ejemplo 1.

Tabla IV

20

	Descripción	Entrada/Com primido (mg)	% de P/P
	Desecación CE con Lactosa a 42.9 mg/g	10.4895	8.74
	Secado por rociado de Monohidrato de lactosa	49.212	41.01
25	Celulosa Microcristalina(Avicel PH 101, NF)	18	15.00
	Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC K100M Premium CR)	42	35.00
	Estearato de magnesio, NF	0.3	0.25
	Agua purificada, USP (A)	30	

Nota: (A) Indica removido durante el procesamiento.

**EJEMPLO 5: GRANULACIÓN QUE COMPRENDE ESTRÓGENOS CONJUGADOS Y 45%
DE HPMC K100M PREMIUM CR**

5

Para las formulaciones de CE con 45 y 55% de HPMC K100M CR, ya que el proceso de granulación húmeda produce gránulos muy debido a los altos niveles de HPMC K100M en estas dos formulaciones, es difícil secar las granulaciones húmedas al
10 nivel de humedad deseada. Por lo tanto, se emplea un método de granulación en seco. De acuerdo con lo anterior, utilizando los ingredientes en las cantidades mostradas en la Tabla V, una desecación de conjugados de estrógenos con lactosa (CEDL) a 42.9 mg/g de mezcla se granula con los otros ingredientes al seguir el
15 procedimiento de adelante para un tamaño de tanda de 1 kg.

1. Los excipientes intragranulares, excepto para el estearato de magnesio, se tamizan a través de un tamiz de malla #30 y luego se mezclan en un mezcladora V 4 cuartos durante aproximadamente
20 15 minutos a aproximadamente 22 rpm.

2. Se agrega el estearato de magnesio intragranular a la mezcla y se mezcla durante aproximadamente 3 minutos a aproximadamente 22 rpm.

25

3. La etapa 2 mezclada se granula utilizando Fitzpatrick Chilsonator IR 220 en los siguientes parámetros:

Presión de Rodillo: aproximadamente 309 psi

Fuerza de Rodillo: aproximadamente 2556 lb/in

Velocidad de Rodillo: aproximadamente 7 rpm

VFS: aproximadamente 180 rpm

HFS: aproximadamente 25 rpm

5

4. Se muele el caucho utilizando un Quadro Comil 197S a aproximadamente 20% de velocidad de motor utilizando tamiz con aproximadamente 1.575 mm de abertura.

10 5. Luego se pesa el material molido.

6. Se mezclan los materiales molidos en la 4 Qt mezcladora V durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 22 rpm.

15 7. La cantidad de estearato de magnesio extragranular necesitado se calcula con base en el rendimiento.

8. Se pesa el estearato de magnesio y se agrega a la mezcla y luego se mezcla durante aproximadamente 3 minutos a
20 aproximadamente 22 rpm.

Tabla V

Descripción	Entrada/Comprimido (mg)	% de P/P
Intra-Granular		
Desecación CE con Lactosa a 42.9 mg/g	10.4895	8.74
Secado por rociado de Monohidrato de lactosa	37.2105	31.01

25

5

Celulosa Microcristalina(Avicel PH 101, NF)	18	15.00
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC K100M Premium CR)	54	45.00
Estearato de magnesio, NF	0.12	0.10
Extra-Granular		
Estearato de magnesio, NF	0.18	0.15

10

EJEMPLO 6: GRANULACIÓN QUE COMPRENDE ESTRÓGENOS CONJUGADOS Y 55% DE HPMC K100M PREMIUM CR

15

Utilizando los ingredientes en las cantidades mostradas en la Tabla VI, una desecación de conjugados de estrógenos con lactosa (CEDL) a 42.9 mg/g de mezcla se granula con los otros ingredientes al seguir el procedimiento del Ejemplo 5.

Tabla VI

20

25

Descripción	Entrada/Com primido (mg)	% de P/P
Intra-Granular		
Desecación CE con Lactosa a 42.9 mg/g	10.4895	8.74
Secado por rociado de Monohidrato de lactosa	25.2105	21.01
Celulosa Microcristalina(Avicel PH 101, NF)	18	15.00
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC K100M Premium CR)	66	55.00
Estearato de magnesio, NF	0.12	0.10
Extra-Granular		
Estearato de magnesio, NF	0.18	0.15

**EJEMPLO 7: MEZCLADO QUE COMPRENDE ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA
Y 20% DE HPMC K4M PREMIUM CR**

- 5 Utilizando los ingredientes en las cantidades mostradas en la Tabla VII, se mezcla acetato de medroxiprogesterona (MPA) con el resto de los ingredientes utilizando el siguiente procedimiento.
- 10 1. Se tamiza MPA junto con Avicel® PH 200 a través un tamiz de malla # 20.
2. La mezcla de la etapa 1 se mezcla en una mezcladora V durante aproximadamente 110 revoluciones.
- 15 3. Lactosa monohidrato, HPMC, y los otros excipientes excepto estearato de magnesio se tamizan a través del mismo tamiz y se agrega a la mezcladora.
- 20 4. La mezcla de la etapa 3 se mezcla durante aproximadamente 330 revoluciones.
- 25 5. Se tamiza el estearato de magnesio junto con aproximadamente 100 g de mezclado de la etapa 4 a través del mismo tamiz y se agrega a la mezcladora. Luego se mezcla esta mezcla durante aproximadamente 66 revoluciones.

Tabla VII

Descripción	Entrada/Co mprimido(m g)	% de P/P
Acetato de Medroxiprogesterona, USP, Micronizado @100%	1.5	0.63
Secado por rociado de Monohidrato de lactosa, NF	93.9	39.13
Celulosa Microcristalina, NF (Avicel PH 200)	96	40.00
Hidroxipropilmetilcelulosa, HPMC K4M Premium CR	48	20.00
Estearato de magnesio, NF	0.6	0.25

EJEMPLO 8: MEZCLADO QUE COMPRENDE ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA,
10% DE HPMC K4M PREMIUM CR, y 10% DE HPMC K100M PREMIUM CR

Utilizando los ingredientes en las cantidades mostradas en la Tabla VIII, se mezcla acetato de medroxiprogesterona (MPA) con el resto de los ingredientes utilizando el procedimiento del Ejemplo 7.

Tabla VIII

Descripción	Entrada/Co mprimido(m g)	% de P/P
Acetato de Medroxiprogesterona, USP, Micronizado @100%	1.5	0.63
Secado por rociado de Monohidrato de lactosa, NF	93.9	39.13

Celulosa Microcristalina, NF (Avicel PH 200)	96	40.00
Hidroxipropilmetilcelulosa, HPMC K4M Premium CR	24	10.00
Hidroxipropilmetilcelulosa, HPMC K100M Premium CR	24	10.00
Estearato de magnesio, NF	0.6	0.25

EJEMPLO 9: MEZCLADO QUE COMPRENDE ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA
Y 20% DE HPMC K100M PREMIUM CR

Utilizando los ingredientes en las cantidades mostradas en la Tabla IX se mezcla acetato de medroxiprogesterona (MPA) con el resto de los ingredientes utilizando el procedimiento del Ejemplo 7.

Tabla IX

Descripción	Entrada/Comprimido (mg)	% de P/P
Acetato de Medroxiprogesterona, USP, Micronizado @100%	1.5	0.63
Secado por rociado de Monohidrato de lactosa, NF	93.9	39.13
Celulosa Microcristalina, NF (Avicel PH 200)	96	40.00
Hidroxipropilmetilcelulosa, HPMC K100M Premium CR	48	20.00
Estearato de magnesio, NF	0.6	0.25

EJEMPLO 10: MEZCLADO QUE COMPRENDE ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA, 20% DE HPMC K100M PREMIUM CR, y CROSCARMELOSA DE SODIO

5 Utilizando los ingredientes en las cantidades mostradas en la Tabla X, se mezcla acetato de medroxiprogesterona (MPA) con el resto de los ingredientes utilizando el procedimiento del Ejemplo 7.

10 Tabla X

	Descripción	Entrada/Comprimido (mg)	% de P/P
	Acetato de Medroxiprogesterona, USP, Micronizado @100%	1.5	0.63
15	Secado por rociado de Monohidrato de lactosa	91.5	38.13
	Celulosa Microcristalina, NF (Avicel PH 200)	96	40.00
	Hidroxipropilmetilcelulosa, HPMC K100M Premium CR	48	20.00
	Croscarmelosa de sodio (Ac-Di-Sol, NF)	2.4	1.00
20	Estearato de magnesio, NF	0.6	0.25

EJEMPLO 11: MEZCLADO QUE COMPRENDE ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA, 10% DE HPMC 100M PREMIUM CR, y 10% DE HPMC LV100

25 Utilizando los ingredientes en las cantidades mostradas en la Tabla XI, se mezcla acetato de medroxiprogesterona (MPA) con el resto de los ingredientes utilizando el procedimiento del Ejemplo 7.

Tabla XI

Descripción	Entrada/Comprimido (mg)	% de P/P
Acetato de Medroxiprogesterona, USP, Micronizado @100%	1.5	0.63
Secado por rociado de Monohidrato de lactosa	93.9	39.13
Celulosa Microcristalina, NF (Avicel PH 200)	96	40.00
Hidroxipropilmetilcelulosa, HPMC K100M Premium CR	24	10.00
Hidroxipropilmetilcelulosa, HPMC LV100	24	10.00
Estearato de magnesio, NF	0.6	0.25

EJEMPLO 12: MEZCLADO QUE COMPRENDE ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA y 10% DE HPMC 100M PREMIUM CR

Utilizando los ingredientes en las cantidades mostradas en la Tabla XII, acetato de medroxiprogesterona (MPA) se mezcla con el resto de los ingredientes utilizando el procedimiento del Ejemplo 7.

Tabla XII

Descripción	Entrada/Comprimido (mg)	% de P/P
Acetato de Medroxiprogesterona, USP, Micronizado @100%	1.5	0.63
Secado por rociado de Monohidrato de lactosa	117.9	49.13

Celulosa Microcristalina, NF (Avicel PH 200)	96	40.00
Hidroxipropilmetilcelulosa, HPMC K100M Premium CR	24	10.00
Estearato de magnesio, NF	0.6	0.25

EJEMPLO 13: MEZCLADO QUE COMPRENDE ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA Y 5% DE HPMC 4M PREMIUM CR

Utilizando los ingredientes en las cantidades mostradas en la Tabla XIII, se mezcla acetato de medroxiprogesterona (MPA) con el resto de los ingredientes utilizando el procedimiento del Ejemplo 7.

Tabla XIII

Descripción	Entrada/Comprido (mg)	% de P/P
Acetato de Medroxiprogesterona, USP, Micronizado @100%	1.5	0.63
Secado por rociado de Monohidrato de lactosa	129.9	54.13
Celulosa Microcristalina, NF (Avicel PH 200)	96	40.00
Hidroxipropilmetilcelulosa, HPMC K4M Premium CR	12	5.00
Estearato de magnesio, NF	0.6	0.25

EJEMPLO 14: MEZCLADO QUE COMPRENDE ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA y 5% DE HPMC 100M PREMIUM CR

Utilizando los ingredientes en las cantidades mostradas en la Tabla XIV, se mezcla acetato de medroxiprogesterona (MPA) con el resto de los ingredientes utilizando el procedimiento del Ejemplo 7.

5

Tabla IV

Descripción	Entrada/Comprido(mg)	% de P/P
Acetato de Medroxiprogesterona, USP, Micronizado @100%	1.5	0.63
Secado por rociado de Monohidrato de lactosa	129.9	54.13
Celulosa Microcristalina, NF (Avicel PH 200)	96	40.00
Hidroxipropilmetilcelulosa, K100M Premium CR HPMC	12	5.00
Estearato de magnesio, NF	0.6	0.25

10

15

EJEMPLO 15A: COMPRESIÓN DE COMPRIMIDOS BICAPA UTILIZANDO GRANULACIÓN CE Y MEZCLAS MPA

20

Utilizando la granulación CE del Ejemplo 1 y la mezcla MPA del Ejemplo 7, un CE/MPA comprimido bicapa CE/MPA se comprime utilizando una máquina de compresión Kilian RUD con 11 mm de herramientas convexas redondas. El peso de comprimido bicapa total objetivo es 360 mg con 240 mg y 120 mg para el MPA y porción de subcapa CE, respectivamente. La fuerza de compresión se ajusta con el fin de permitir comprimidos bicapa dentro del rango de dureza objetivado de 8 - 15 kp. Bajo esta fuerza de compresión el comprimido bicapa tiene una friabilidad de

25

porcentaje cero.

La máquina de compresión se configura con mezcla de MPA que llena primero las boquillas luego de granulación CE en la parte superior de la capa MPA. Durante la compresión, se aplica vacío entre las levas de llenado del mezcla MPA y la granulación CE con el fin de evitar la mezcla de MPA del sea llenada en la capa CE y la granulación CE se llena en la capa de MPA.

10 Para evaluaciones de estabilidad, se recubren los comprimidos con Opadry® White a aproximadamente 5% de ganancia de peso utilizando el Vector Coater LDCS 3 con un inserto de cubeta de 1.3 Litros.

15 **EJEMPLO 15B: COMPRESIÓN DE COMPRIMIDOS BICAPA UTILIZANDO GRANULACIÓN CE Y MEZCLAS MPA**

Utilizando la granulación CE del Ejemplo 1 y la mezcla MPA del Ejemplo 8, un CE/MPA comprimido bicapa CE/MPA se prepara al seguir el procedimiento del Ejemplo 15A.

EJEMPLO 15C: COMPRESIÓN DE COMPRIMIDOS BICAPA UTILIZANDO GRANULACIÓN CE Y MEZCLAS MPA

25 Utilizando la granulación CE del Ejemplo 1 y la mezcla MPA del Ejemplo 9, un CE/MPA comprimido bicapa CE/MPA se prepara al seguir el procedimiento del Ejemplo 15A.

EJEMPLO 15D

COMPRESIÓN DE COMPRIMIDOS BICAPA UTILIZANDO GRANULACIÓN CE Y MEZCLAS MPA

Utilizando la granulación CE del Ejemplo 1 y la mezcla MPA del Ejemplo 10, un CE/MPA comprimido bicapa CE/MPA se prepara mediante compresión utilizando una máquina de compresión Kilian RUD con 11 mm de herramientas convexas redondas. Se rellena la máquina primero con granulación CE luego mezcla MPA. El peso de comprimido bicapa total objetivo es 360 mg con 240 mg y 120 mg para el MPA y porción de subcapa CE, respectivamente. La fuerza de compresión se ajusta con el fin de permitir comprimidos bicapa dentro del rango de dureza objetivado de 8 - 15 kp. Bajo esta fuerza de compresión el comprimido bicapa tiene una friabilidad de porcentaje cero.

15

EJEMPLO 15E: COMPRESIÓN DE COMPRIMIDOS BICAPA UTILIZANDO GRANULACIÓN CE Y MEZCLAS MPA

Utilizando la granulación CE del Ejemplo 1 y la mezcla MPA del Ejemplo 11, un CE/MPA comprimido bicapa CE/MPA se prepara al seguir el procedimiento del Ejemplo 15D.

20

EJEMPLO 15F: COMPRESIÓN DE COMPRIMIDOS BICAPA UTILIZANDO GRANULACIÓN CE Y MEZCLAS MPA

25

Utilizando la granulación CE del Ejemplo 1 y la mezcla MPA del Ejemplo 12, un CE/MPA comprimido bicapa CE/MPA se prepara al seguir el procedimiento del Ejemplo 15D.

EJEMPLO 15G: COMPRESIÓN DE COMPRIMIDOS BICAPA UTILIZANDO GRANULACIÓN CE Y MEZCLAS MPA

Utilizando la granulación CE del Ejemplo 1 y la mezcla MPA del Ejemplo 13, un CE/MPA comprimido bicapa CE/MPA se prepara al seguir el procedimiento del Ejemplo 15D.

EJEMPLO 15H: COMPRESIÓN DE COMPRIMIDOS BICAPA UTILIZANDO GRANULACIÓN CE Y MEZCLAS MPA

10

Utilizando la granulación CE del Ejemplo 1 y la mezcla MPA del Ejemplo 14, un CE/MPA comprimido bicapa CE/MPA se prepara al seguir el procedimiento del Ejemplo 15D.

EJEMPLO 16: COMPRESIÓN DE COMPRIMIDOS BICAPA UTILIZANDO GRANULACIÓN CE Y MEZCLAS MPA

Utilizando la granulación CE del Ejemplo 1 y la mezcla MPA del Ejemplo 12, un CE/MPA comprimido bicapa CE/MPA se prepara al seguir el procedimiento del Ejemplo 15D. Los comprimidos se recubren con Opadry® White a aproximadamente 5% de ganancia de peso utilizando el Vector Coater LDCS 3 con un inserto de cubeta de 1.3 Litros.

EJEMPLO 17: UNIFORMIDAD DE CONTENIDO Y VARIACIÓN DE PESO DE MPA Y CE DE COMPRIMIDOS BICAPA

Se determina la uniformidad de contenido de MPA y CE en un tamaño de muestra de 10 comprimidos. Se evalúa la variación de

peso de 100 comprimidos utilizando el probador de Análisis de Balance Automático Mocon. Los resultados se muestran en la Tabla XV.

5

Tabla XV

10

15

EJEMPLO #	Uniformidad de contenido (%)		Variación de Peso (%)
	MPA	CE	
EJEMPLO 15A	0.77	4.75	1.22
EJEMPLO 15B	1.34	6.50	1.39
EJEMPLO 15C	0.94	7.20	1.85
EJEMPLO 15D	1.65	2.66	2.18
EJEMPLO 15E	2.94	2.48	1.04
EJEMPLO 15F	1.07	2.47	0.72
EJEMPLO 15G	1.99	4.32	1.43
EJEMPLO 15H	1.15	1.98	0.98
EJEMPLO 16	0.81	2.41	0.90

EJEMPLO 18: DISOLUCIÓN DE MPA A PARTIR DE LOS COMPRIMIDOS BICAPA

20

25

Se determina la disolución de MPA para los ejemplos 15A - 15H utilizando Aparato USP 2, a 50 rpm en 900 mL con 0.54% de Lauril sulfato de sodio (SLS) en agua durante un periodo de 12 horas. Se toma una muestra filtrada del medio de disolución en intervalos de tiempo específico. La liberación del activo se determina mediante cromatografía líquida de alto desempeño de fase inversa (HPLC). Los resultados se muestran en la Tabla XVI y figuras 1 a 8.

Tabla XVI

5

10

15

Ejempl o #	Porcentaje de Liberación en diferentes Intervalos de Tiempo (%±sd, n=6)							
	0 min	15 min	30 min	45 min	60 min	120 min	360 min	720 min
15A	0	5±1.7	7±2.3	9±2.7	12±3. 0	21±4. 1	54±4. 8	91±4. 2
15B	0	2±0.5	4±0.8	6±1.3	8±1.7	16±3. 5	49±8. 6	87±7. 0
15C	0	2±0.2	3±0.3	5±0.4	6±0.5	12±1. 4	40±2. 7	81±5. 7
15D	0	2±0.6	4±0.9	5±1.1	7±1.4	14±2. 4	43±4. 5	78±2. 2
15E	0	2±0.3	3±0.5	5±0.8	7±1.0	15±2. 2	49±4. 9	92±3. 8
15F	0	13±7.1	19±8. 5	24±9. 4	28±9. 8	40±10 .6	79±8. 9	99±1. 2
15G	0	44±5.0	56±7. 0	64±7. 9	69±9. 1	83±10 .9	95±4. 5	98±3. 2
15H	0	35±13.8	46±15 .8	54±16 .7	60±16 .7	72±15 .2	93±6. 7	98±0. 91

20 EJEMPLO 19: DISOLUCIÓN DE CE DE LOS COMPRIMIDOS BICAPA

Se determina la disolución de CE para los ejemplos 15A - 15H utilizando Aparato USP 2, a 50 rpm en 900 mL de Amortiguador de Acetato de Sodio 0.02M, pH 4.5 durante un periodo de 8 horas. Se toman las muestras filtradas del medio de disolución en intervalos de tiempo específicos. La liberación del activo se determina en una cromatografía líquida de alto desempeño de fase inversa (HPLC). Los resultados se muestran en la Tabla XVII y figuras 9 a 16.

Tabla XVII

5

10

15

Formulación	Porcentaje de Liberación en Diferentes Intervalos Diferentes (%±sd, n=6)			
	0 (hr)	2 (hr)	5 (hr)	8 (hr)
EJEMPLO 15A	0	43±4.5	73±4.2	90±5.1
EJEMPLO 15B	0	42±4.1	70±5.7	86±5.7
EJEMPLO 15C	0	41±4.8	68±5.7	84±3.9
EJEMPLO 15D	0	37±4.7	66±5.1	83±2.9
EJEMPLO 15E	0	40±5.3	67±4.8	83±3.6
EJEMPLO 15F	0	47±3.0	76±2.8	91±3.6
EJEMPLO 15G	0	65±4.2	97±3.9	103±4.5
EJEMPLO 15H	0	52±6.3	87±3.9	97±2.7

EJEMPLO 20A: COMPRIMIDO BICAPA PREPARADO DE GRANULACIÓN CE Y

Utilizando la granulación CE del Ejemplo 4 y mezcla MPA del Ejemplo 9, se preparan los comprimidos bicapa de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 15D. La Tabla XVIII muestra la composición del comprimido bicapa.

EJEMPLO 20B: COMPRIMIDO BICAPA PREPARADO DE GRANULACIÓN CE Y MEZCLA MPA

25

Utilizando la granulación CE del Ejemplo 2 y mezcla MPA del Ejemplo 9, se preparan los comprimidos bicapa de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 15D. La Tabla XVIII muestra la composición del comprimido bicapa.

EJEMPLO 20C: COMPRIMIDO BICAPA PREPARADO DE GRANULACIÓN CE Y MEZCLA MPA

5 Utilizando la granulación CE del Ejemplo 4 y mezcla MPA del Ejemplo 14, se preparan los comprimidos bicapa de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 15D. La Tabla XVIII muestra la composición del comprimido bicapa.

10 **EJEMPLO 20D: COMPRIMIDO BICAPA PREPARADO DE GRANULACIÓN CE Y MEZCLA MPA**

 Utilizando la granulación CE del Ejemplo 2 y mezcla MPA del Ejemplo 14, se preparan los comprimidos bicapa de acuerdo con el
15 procedimiento del Ejemplo 15D. La Tabla XVIII muestra la composición del comprimido bicapa.

EJEMPLO 20E: COMPRIMIDO BICAPA PREPARADO DE GRANULACIÓN CE Y MEZCLA MPA

20

 Utilizando la granulación CE del Ejemplo 4 y mezcla MPA del Ejemplo 12, se preparan los comprimidos bicapa de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 15D. La Tabla XVIII muestra la composición del comprimido bicapa.

25

EJEMPLO 20F: COMPRIMIDO BICAPA PREPARADO DE GRANULACIÓN CE Y MEZCLA MPA

 Utilizando la granulación CE del Ejemplo 6 y mezcla MPA del

Ejemplo 14, se preparan los comprimidos bicapa de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 15D. La Tabla XIX muestra la composición del comprimido bicapa.

5 **EJEMPLO 20G: COMPRIMIDO BICAPA PREPARADO DE GRANULACIÓN CE Y MEZCLA MPA**

Utilizando la granulación CE del Ejemplo 6 y mezcla MPA del Ejemplo 12, se preparan los comprimidos bicapa de acuerdo con el
10 procedimiento del Ejemplo 15D. La Tabla XIX muestra la composición del comprimido bicapa.

EJEMPLO 20H: COMPRIMIDO BICAPA PREPARADO DE GRANULACIÓN CE Y MEZCLA MPA

15

Utilizando la granulación CE del Ejemplo 6 y mezcla MPA del Ejemplo 9, se preparan los comprimidos bicapa de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 15D. La Tabla XIX muestra la composición del comprimido bicapa.

20

EJEMPLO 20I: COMPRIMIDO BICAPA PREPARADO DE GRANULACIÓN CE Y MEZCLA MPA

Utilizando la granulación CE del Ejemplo 2 y mezcla MPA del
25 Ejemplo 12, se preparan los comprimidos bicapa de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 15D. La Tabla XIX muestra la composición del comprimido bicapa.

EJEMPLO 20J: COMPRIMIDO BICAPA PREPARADO DE GRANULACIÓN CE Y

MEZCLA MPA

Utilizando la granulaci3n CE del Ejemplo 3 y mezcla MPA del Ejemplo 9, se preparan los comprimidos bicapa de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 15D. La Tabla XIX muestra la composici3n del comprimido bicapa.

EJEMPLO 20K: COMPRIMIDO BICAPA PREPARADO DE GRANULACI3N CE Y MEZCLA MPA

10

Utilizando la granulaci3n CE del Ejemplo 3 y mezcla MPA del Ejemplo 14, se preparan los comprimidos bicapa de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 15D. La Tabla XX muestra la composici3n del comprimido bicapa.

15

EJEMPLO 20L: COMPRIMIDO BICAPA PREPARADO DE GRANULACI3N CE Y MEZCLA MPA

Utilizando la granulaci3n CE del Ejemplo 3 y mezcla MPA del Ejemplo 12, se preparan los comprimidos bicapa de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 15D. La Tabla XX muestra la composici3n del comprimido bicapa.

EJEMPLO 20M: COMPRIMIDO BICAPA PREPARADO DE GRANULACI3N CE Y MEZCLA MPA

25

Utilizando la granulaci3n CE del Ejemplo 5 y mezcla MPA del Ejemplo 14, se preparan los comprimidos bicapa de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 15D. La Tabla XX muestra la composici3n

del comprimido bicapa.

EJEMPLO 20N: COMPRIMIDO BICAPA PREPARADO DE GRANULACIÓN CE Y MEZCLA MPA

5

Utilizando la granulación CE del Ejemplo 5 y mezcla MPA del Ejemplo 12, se preparan los comprimidos bicapa de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 15D. La Tabla XX muestra la composición del comprimido bicapa.

10

EJEMPLO 20O: COMPRIMIDO BICAPA PREPARADO DE GRANULACIÓN CE Y MEZCLA MPA

Utilizando la granulación CE del Ejemplo 5 y mezcla MPA del Ejemplo 9, se preparan los comprimidos bicapa de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 15D. La Tabla XX muestra la composición del comprimido bicapa.

Tabla XVIII

20

25

Ingrediente s	Entrada/Comprimido(mg) (% de P/P)				
	Ejemplo 20A	Ejemplo 20B	Ejemplo 20C	Ejemplo 20D	Ejemplo 20E
Capa CE					
Desecación CE w/ Lactosa	10.49 (8.74%)	10.49 (8.74%)	10.49 (8.74%)	10.49 (8.74%)	10.49 (8.74%)
Lactosa Monohidrato , Secado por Rociado, NF	49.21 (41.01%)	79.21 (66.01%)	49.21 (41.01%)	79.21 (66.01%)	49.21 (41.01%)

5

10

15

20

25

Celulosa Microcristalina, NF, (Avicel PH 101)	18 (15%)	18 (15%)	18 (15%)	18 (15%)	18 (15%)
HPMC K100M Premium CR	42 (35%)	12 (10%)	42 (35%)	12 (10%)	42 (35%)
Estearato de magnesio, NF	0.3 (0.25%)	0.3 (0.25%)	0.3 (0.25%)	0.3 (0.25%)	0.3 (0.25%)
Capa MPA					
MPA, USP, Micronizado, 100%	1.5 (0.63%)	1.5 (0.63%)	1.5 (0.63%)	1.5 (0.63%)	1.5 (0.63%)
Lactosa Monohidrato, Secado por Rociado, NF	93.9 (39.13%)	93.9 (39.13)	129.9 (54.13)	129.9 (54.13)	117.9 (49.13%)
Celulosa Microcristalina, NF, (Avicel PH 200)	96 (40%)	96 (40%)	96 (40%)	96 (40%)	96 (40%)
HPMC K100M Premium CR	48 (20%)	48 (20%)	12 (5%)	12 (5%)	24 (10%)
Estearato de magnesio, NF	0.6 (0.25%)	0.6 (0.25%)	0.6 (0.25%)	0.6 (0.25%)	0.6 (0.25%)

Tabla XIX

Ingrediente s	Entrada/Comprimido(mg) (% de P/P)				
	Ejemplo 20F	Ejemplo 20G	Ejemplo 20H	Ejemplo 20I	Ejemplo 20J
Capa CE					
Desecación CE w/ Lactosa	10.49 (8.74%)	10.49 (8.74%)	10.49 (8.74%)	10.49 (8.74%)	10.4895 (8.74%)
Lactosa Monohidrato , Secado por Rociado, NF	25.21 (21.01%)	25.21 (21.01%)	25.21 (21.01%)	79.21 (66.01%)	67.2105 (56.01%)
Celulosa Microcrista lina, NF, (Avicel PH 101)	18 (15%)	18 (15%)	18 (15%)	18 (15%)	18 (15%)
HPMC K100M Premium CR	66 (55%)	66 (55%)	66 (55%)	12 (10%)	24 (20%)
Estearato de magnesio, NF	0.3 (0.25%)	0.3 (0.25%)	0.3 (0.25%)	0.3 (0.25%)	0.3 (0.25)
Capa MPA					
MPA, USP, Micronizado , 100%	1.5 (0.63%)	1.5 (0.63%)	1.5 (0.63%)	1.5 (0.63%)	1.5 (0.625%)
Lactosa Monohidrato , Secado por Rociado, NF	129.9 (54.13)	117.9 (49.13%)	93.9 (39.13)	117.9 (49.13%)	93.9 (39.125%)

5

10

Celulosa Microcristalina, NF, (Avicel PH 200)	96 (40%)	96 (40%)	96 (40%)	96 (40%)	96 (40%)
HPMC K100M Premium CR	12 (5%)	24 (10%)	48 (20%)	24 (10%)	48 (20%)
Estearato de magnesio, NF	0.6 (0.25%)	0.6 (0.25%)	0.6 (0.25%)	0.6 (0.25%)	0.6 (0.25%)

Tabla XX

15

20

25

Ingredientes	Entrada/Comprimido(mg) (% de P/P)				
	Ejemplo 20K	Ejemplo 20L	Ejemplo 20M	Ejemplo 20N	Ejemplo 200
Capa CE					
Desecación CE w/ Lactosa	10.4895 (8.74%)	10.4895 (8.74%)	10.4895 (8.74%)	10.4895 (8.74%)	10.4895 (8.74%)
Lactosa Monohidrato, Secado por Rociado, NF	67.2105 (56.01%)	67.2105 (56.01%)	37.2105 (31.01%)	37.2105 (31.01%)	37.2105 (31.01%)
Celulosa Microcristalina, NF, (Avicel PH 101)	18 (15%)	18 (15%)	18 (15%)	18 (15%)	18 (15%)
HPMC K100M Premium CR	24 (20%)	24 (20%)	54 (45%)	54 (45%)	54 (45%)

5

10

15

20

Estearato de magnesio, NF	0.3 (0.25)	0.3 (0.25)	0.3 (0.25%)	0.3 (0.25%)	0.3 (0.25%)
Capa MPA					
MPA, USP, Micronizado, 100%	1.5 (0.625%)	1.5 (0.625%)	1.5 (0.625%)	1.5 (0.625%)	1.5 (0.625%)
Lactosa Monohidrato, Secado por Rociado, NF	129.9 (54.125%)	117.9 (49.125%)	129.9 (54.125%)	117.9 (49.125%)	93.9 (39.125%)
Celulosa Microcristalina, NF, (Avicel PH 200)	96 (40%)	96 (40%)	96 (40%)	96 (40%)	96 (40%)
HPMC K100M Premium CR	12 (5%)	24 (10%)	12 (5%)	24 (10%)	48 (20%)
Estearato de magnesio, NF	0.6 (0.25%)	0.6 (0.25%)	0.6 (0.25%)	0.6 (0.25%)	0.6 (0.25%)

EJEMPLO 21: CARACTERÍSTICAS DE DISOLUCIONES DE COMPRIMIDOS BICAPA Y SUS MODELOS

Para evaluar la influencia de los niveles HPMC en las capas CE y MPA en la disolución de MPA y CE, se emplea un diseño experimental de superficie de respuesta de distancia modificado para preparar formulaciones modelo. Se aleatorizan formulaciones generadas por el software Desing Expert® 6.0.9, que corresponde al Ejemplo 20A - 20I.

Se determina la disolución de CE por ejemplos 20A - 20I utilizando Aparato USP 2, a 50 rpm en 900 mL de amortiguador de acetato de sodio 0.02M, pH 4.5 durante un periodo de 8 horas. Se toman las muestras filtradas del medio de disolución at 1, 2, 3, 4 y 5 hr. Se determina la liberación del activo en una cromatografía líquida de alto desempeño de fase inversa (HPLC). Los resultados se muestran en la Tabla XXI y figuras 32 a 40.

Se determina la disolución de MPA por ejemplos 20A - 20I utilizando Aparato USP 2, a 50 rpm en 900 mL con 0.54% lauril sulfato de sodio (SLS) en agua durante un periodo de 12 horas. Se toma una muestra filtrada del medio de disolución en 15, 30, 60, 120, y 360 minutos. Se determina la liberación del activo mediante cromatografía líquida de alto desempeño de fase inversa (HPLC). Los resultados se muestran en la Tabla XXII y figuras 17 a 25.

Se tratan los porcentajes liberados de CE en 1, 2, 3, 4 y 5 hr y el porcentaje liberado de MPA en 15, 30, 60, 120, y 360 minutos mediante software Design Expert® 6.0.9 y se ajustan utilizando un modelo cuadrático:

Modelo cuadrático: $Y = f + aA + bB + cA^2 + dB^2 + eAB$

Nota: A: nivel HPMC en Capa CE
B: nivel HPMC en capa MPA

La Tabla XXIII lista todos los coeficientes para ecuación de regresión óptima para disolución CE, mientras que la Tabla XXIV

exhibe los parámetros estadísticos para el índice de liberación de MPA.

Se fabrican varias tandas con diferentes niveles de HPMC
5 K100M CR en capas CE y capa MPA (Ejemplo 20J - 200). Se determinan los índices de disolución del CE así como también MPA de aquellas tandas. Se comparan los valore actuales de estas pruebas de disolución con los valore predichos del diseño experimental. Los resultados se muestran en la Tabla XXV y XXVI.
10 Los datos indican que los valores actuales están bastante cerca de los valores predichos. Las figuras 26 a 31 muestran la característica de disoluciones para MPA para los ejemplos 20J a 200, respectivamente. Las figuras 41 a 46 muestran característica de disoluciones para el CE por ejemplos 20J a 200,
15 respectivamente.

Tabla XXI

20

25

Serie	HPMC en CE/Capa MPA	Porcentaje de CE liberado en Diferentes Intervalos de Tiempo (%±sd, n=6)						
		0 hr	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	5 hr	8 hr
Ejemplo 20A	35/20	0	22±2 .5	33.4± 2.5	43±2 .1	50±2 .6	57±2 .5	73±2 .9
Ejemplo 20B	10/20	0	47±3 .5	62±4. 9	73±3 .8	81±3 .8	87±3 .8	95±3 .0
Ejemplo 20C	35/5	0	28±1 .9	48±3. 6	64±4 .1	75±4 .8	85±4 .3	97±3 .3

5

10

Ejemplo 20D	10/5	0	57±9 .6	78±11 .3	91±9 .7	97±7 .0	99±4 .6	101± 2.6
Ejemplo 20E	35/10	0	22±2 .3	36±2. 7	47±2 .9	56±3 .1	63±3 .8	79±4 .1
Ejemplo 20F	55/5	0	20±2 .1	34±3. 1	45±3 .7	54±4 .1	53±4 .3	81±4 .0
Ejemplo 20G	55/10	0	17±0 .8	28±1. 2	37±1 .1	44±0 .9	51±1 .0	66±0 .9
Ejemplo 20H	55/20	0	16±0 .6	25±0. 6	33±0 .7	40±1 .1	46±1 .1	61±0 .9
Ejemplo 20I	10/10	0	44±4 .8	63±6. 0	75±6 .1	85±6 .8	91±7 .1	98±4 .7

Tabla XXII

15

20

25

Ejem lo #	HPMC en CE/Cap a MPA	Porcentaje de MPA liberado en Diferentes Intervalos de Tiempo (%±sd, n=6)							
		0 min	15 min	30 min	45 min	60 min	120 min	360 min	720 min
20A	35/20	0	3±0.3	4±0.7	6±0.9	7±1.2	14±2. 8	43±6. 2	81±7. 6
20B	10/20	0	7±0.5	7±0.4	8±0.6	10±1. 0	20±2. 4	55±4. 0	100±4 .2
20C	35/5	0	42±21 .7	52±21 .3	57±20 .2	62±19 .1	72±17 .2	89±8. 6	95±5. 0
20D	10/5	0	48±13 .2	58±13 .3	66±13 .4	71±12 .8	86±10 .7	101±4 .8	104±3 .0
20E	35/10	0	11±3. 6	16±4. 6	19±4. 9	22±5. 6	33±6. 8	68±11 .0	98±4. 1
20F	55/5	0	25±7. 2	34±9. 9	41±11 .4	47±13 .2	63±17 .6	86±12 .0	97±1. 1
20G	55/10	0	9±0.5	13±0. 6	16±1. 0	19±1. 3	30±3. 0	67±9. 2	93±6. 2
20H	55/20	0	2±0.4	3±0.5	4±0.8	6±1.1	13±2. 6	41±6. 5	75±6. 1
Ejem plo 20I	10/10	0	12±1. 9	19±2. 4	24±3. 1	28±3. 8	43±5. 1	88±5. 2	106±1 .4

Tabla XXIII

Coeficiente	Y _{CE} 1h	Y _{CE} 2h	Y _{CE} 3h	Y _{CE} 4h	Y _{CE} 5h
f	84.405	112.029	128.469	133.525	133.182
a*A	-1.801	-1.825	-1.687	-1.437	-1.064
b*B	-3.141	-4.401	-5.218	-5.053	-4.893
c*A ²	0.0159	0.0134	0.0105	0.00776	0.004363
d*B ²	0.0991	0.131	0.153	0.152	0.1558
e*A*B	0.00609	0.00794	0.00741	0.000658	-0.0076

Tabla XXIV

Coeficiente	Y _{MPA} 15min	Y _{MPA} 30min	Y _{MPA} 60min	Y _{MPA} 120min	Y _{MPA} 360min
f	94.7399	113.1339	133.966	153.718	133.7326
a*A	-0.2561	-0.2832	-0.446	-0.8427	-1.134
b*B	-10.7494	-12.549	-14.0527	-14.196	-4.458
c*A ²	-0.0038874	-0.00428	-0.0021667	0.003872	0.0115
d*B ²	0.3088	0.35267	0.38816	0.38144	0.05789
e*A*B	0.02228	0.025698	0.02607	0.023435	0.0006761

Tabla XXV

Tanda #	HPMC% en Capa CE	HPMC% en Capa MPA		Y _{CE} 1h	Y _{CE} 2h	Y _{CE} 3h	Y _{CE} 4h	Y _{CE} 5h
Ejemplo 20J	20	20	Actua l	29±2. 4	43±1. 5	55±2. 4	65±2. 1	72±2. 4
			Predi cho	34	48	59	68	75
Ejemplo 20K	20	5	Actua l	42±6. 9	63±4. 9	77±3. 6	88±2. 5	94±1. 9

373

5

10

15

			Predi	42	63	77	87	92
			cho					
Ejemplo 20L	20	10	Actua	34±9.	50±11	63±12	73±12	80±13
			l	6	.0	.1	.0	.0
Ejemplo 20M	45	5	Predi	35	52	64	73	79
			cho					
Ejemplo 20N	45	10	Actua	22±1.	36±2.	47±3.	56±4.	65±5.
			l	8	9	8	6	3
Ejemplo 20O	45	20	Predi	24	40	53	63	72
			cho					
Ejemplo 20P	45	10	Actua	21±1.	33±2.	43±3.	52±3.	59±4.
			l	4	3	1	7	2
Ejemplo 20Q	45	20	Predi	17	30	40	50	57
			cho					
Ejemplo 20R	45	20	Actua	19±2.	30±2.	39±1.	45±2.	52±2.
			l	2	0	8	2	8
Ejemplo 20S	45	20	Predi	18	29	37	45	52
			cho					

Nota: el Actual exhibe es el porcentaje liberado (%) ± sd, n=6

Tabla XXVI

20

25

Tanda #	HPMC% en Capa CE	HPMC% en Capa MPA		Y 15 min	Y 30 min	Y 60 min	Y 120 min	Y 360 min
Ejemplo 20J	20	20	Actual	2±0.4	3±0.7	6±1.6	13±3.	43±6.
			Predich o	6	6	9	16	50
Ejemplo 20K	20	5	Actual	40±14	52±14	67±14	81±15	95±3.
				.0	.4	.8	.3	4

374

5

10

15

			Predich o	44	54	66	79	95
Ejemplo 20L	20	10	Actual	13±1. 7	18±2. 3	24±3. 2	36±3. 4	77±4. 4
			Predich o	16	21	28	39	77
Ejemplo 20M	45	5	Actual	31±12 .5	40±13 .3	52±13 .0	67±10 .8	93±3. 0
			Predich o	34	44	55	68	85
Ejemplo 20N	45	10	Actual	8±1.5 9	12±1. 4	17±2. 4	27±3. 7	64±11 .1
			Predich o	9	13	20	30	68
Ejemplo 20O	45	20	Actual	2±0.2	3±0.4	6±0.9	14±2. 2	44±6. 0
			Predich o	4	5	7	13	41

Nota: el Actual exhibe el porcentaje liberado (%) ± sd, n=6

EJEMPLO 22: GRANULACIÓN DE ACETATO DE BAZEDOXIFENO QUE CONTIENE 5.1% DE HIPOMELOSA

Utilizando los ingredientes en las cantidades mostradas en la Tabla XXVII, se granula acetato de bazedoxifeno ("BZA") con los otros ingredientes utilizando el procedimiento de adelante para un tamaño de tanda de 1 kg.

- 1. Se pasan a través de Avicel PH200 y BZA un tamiz de malla #30.

2. Se mezclan estos ingredientes juntos en una mezcladora V 4 Qt durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 22 rpm.

3. Se agregan monohidrato de lactosa y hipromelosa en la 5 mezcladora y se mezclan durante aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 22 rpm.

4. Se tamiza el estearato de magnesio con aproximadamente 100 g del material mezclado a través del tamiz de malla #30.

10

5. La mezcla de la etapa 4 se agrega en la mezcladora y se mezcla durante aproximadamente 3 minutos a aproximadamente 22 rpm.

15 6. La mezcla de la etapa 5 se granula utilizando Compactador de Cilindro Alexanderwerk WP 120 x 40 en los siguientes parámetros:

Velocidad de alimentador de tamiz: 55 rpm

Velocidad de Rodillo: 7 rpm

20

Velocidad de granulador fino: 60 rpm

Presión hidráulica: 40 bar

Espacio de rodillo: 1.5 mm

Vacío: en

25

Tabla XXVII

Ingredientes	mg/tab	% p/p
Acetato de bazedoxifeno, Micronizado (A)	22.58	7.53
Secado por rociado de Monohidrato de lactosa	138.85	46.28
Celulosa Microcristalina, Avicel PH 200	122.49	40.83
Hipromelosa K100M Prem CR	15.31	5.10
Estearato de magnesio	0.77	0.26

10 Nota: (A) dosificado como base libre. Se ajusta la cantidad con base en la potencia actual.

EJEMPLO 23: GRANULACIÓN DE ACETATO DE BAZEDOXIFENO QUE CONTIENE 10.21% DE HIPOMELOSA

15 Utilizando los ingredientes en las cantidades mostradas en la Tabla XXVIII, acetato de bazedoxifeno se granula con los otros ingredientes al seguir el procedimiento del Ejemplo 22.

Tabla XXVIII

Ingredientes	mg/tab	% p/p
Acetato de bazedoxifeno, Micronizado (A)	22.58	7.53
Secado por rociado de Monohidrato de lactosa	123.54	41.18
Celulosa Microcristalina, Avicel PH 200	122.49	40.83
Hipromelosa K100M Prem CR	30.62	10.21
estearato de magnesio	0.77	0.26

Nota: (A) dosificado como base libre. Se ajusta la cantidad con base en la potencia actual.

EJEMPLO 24: GRANULACIÓN DE ACETATO DE BAZEDOXIFENO QUE CONTIENE 20.41% DE HIPOMELOSA

Utilizando los ingredientes en las cantidades mostradas en la Tabla XXIX, acetato de bazedoxifeno se granula con los otros ingredientes al seguir el procedimiento del Ejemplo 22.

Tabla XXIX

Ingredientes	mg/tab	% p/p
Acetato de bazedoxifeno, Micronizado (A)	22.58	7.53
Secado por rociado de Monohidrato de lactosa	92.92	30.97
Celulosa Microcristalina, Avicel PH 200	122.49	40.83
Hipromelosa K100M Prem CR	61.24	20.41
Estearato de magnesio	0.77	0.26

Nota: (A) dosificado como base libre. Se ajusta la cantidad con base en la potencia actual.

EJEMPLO 25: GRANULACIÓN DE ACETATO DE BAZEDOXIFENO QUE CONTIENE 5% DE HIPOMELOSA Y ANTIOXIDANTES

Utilizando los ingredientes en las cantidades mostradas en la Tabla XXX, acetato de bazedoxifeno se granula con los otros ingredientes utilizando el procedimiento de adelante para un tamaño de tanda de 1 kg:

1. Se pasan Avicel PH200 y BZA a través de un tamiz de malla #30.
2. Se mezclan los ingredientes juntos en un 4 Qt mezcladora V
5 durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 22 rpm.
3. Se agregan la lactosa y hipromelosa en la mezcladora y se mezclan durante aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 22 rpm.
- 10 4. Se tamiza el estearato de magnesio intragranular con aproximadamente 100 g del material mezclado a través del tamiz de malla #30.
- 15 5. La mezcla en la Etapa 4 se agrega en la mezcladora y se mezcla durante aproximadamente 3 minutos a aproximadamente 22 rpm.
- 20 6. La etapa 2 mezclada se granula utilizando Fitzpatrick Chilsonator IR 220 en los siguientes parámetros:
 - Presión de Rodillo: aproximadamente 90-210 psi
 - Fuerza de Rodillo: aproximadamente 500 - 700 lb/in
 - Velocidad de Rodillo: aproximadamente 9 rpm
 - VFS: aproximadamente 150 - 200 rpm
 - 25 HFS: aproximadamente 50 - 60 rpm
7. Se muele el caucho utilizando un Quadro Comil 197S a aproximadamente 20% de velocidad de motor

Utilizando tamiz con aproximadamente 1.575 mm de abertura.

8. Luego se pesan los materiales molidos.

5

9. Se mezclan los materiales molidos en la 4 Qt mezcladora V durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 22 rpm.

10. Se calcula la cantidad de estearato de magnesio extragranular necesitada con base en la producción luego calculada.

11. Se pesa el estearato de magnesio y se agrega a la mezcla y se mezcla durante aproximadamente 3 minutos a aproximadamente 22 rpm.

Tabla XXX

	Ingredientes	mg/tab	% p/p
20	Acetato de bazedoxifeno, Micronizado (A)	22.58	7.53
	Secado por rociado de Monohidrato de lactosa	135.97	45.32
	Celulosa microcristalina, Avicel PH 200	120	40.00
	Hipromelosa K100M Prem CR	15	5.00
25	Polvo fino de ácido ascórbico	4.5	1.50
	Acetato de vitamina E seco 50% DC	0.45	0.15
	Estearato de magnesio intragranular	0.75	0.25
	Estearato de magnesio extragranular	0.75	0.25

Nota: (A) dosificado como base libre. Se ajusta la cantidad con base en la potencia actual.

EJEMPLO 26: GRANULACIÓN DE ACETATO DE BAZEDOXIFENO QUE CONTIENE 10% DE HIPOMELOSA Y ANTIOXIDANTES

Utilizando los ingredientes en las cantidades mostradas en la Tabla XXXI, acetato de bazedoxifeno se granula con los otros ingredientes al seguir el procedimiento del Ejemplo 25.

Tabla XXXI

Ingredientes	mg/tab	% p/p
Acetato de bazedoxifeno, Micronizado (A)	22.58	7.53
Secado por rociado de Monohidrato de lactosa	120.97	40.32
Celulosa Microcristalina, Avicel PH 200	120	40.00
Hipromelosa K100M Prem CR	30	10.00
Polvo fino de ácido ascórbico	4.5	1.50
Acetato de vitamina E seco 50% DC	0.45	0.15
Estearato de magnesio intragranular	0.75	0.25
Estearato de magnesio extragranular	0.75	0.25
Total	300.00	100.0

Nota: (A) dosificado como base libre. Se ajusta la cantidad con base en la potencia actual.

EJEMPLO 27: GRANULACIÓN DE ACETATO DE BAZEDOXIFENO QUE CONTIENE 20% DE HIPOMELOSA Y ANTIOXIDANTES

5

Utilizando los ingredientes en las cantidades mostradas en la Tabla XXXII, acetato de bazedoxifeno se granula con los otros ingredientes al seguir el procedimiento del Ejemplo 25.

Tabla XXXII

10

15

Ingredientes	mg/tab	% p/p
Acetato de bazedoxifeno, Micronizado (A)	22.58	7.53
Secado por rociado de Monohidrato de lactosa	90.97	30.32
Celulosa Microcristalina, Avicel PH 200	120	40.00
Hipromelosa K100M Prem CR	60	20.00
Polvo fino de ácido ascórbico	4.5	1.50
Acetato de vitamina E seco 50% DC	0.45	0.15
Estearato de magnesio intragranular	0.75	0.25
Estearato de magnesio extragranular	0.75	0.25

20 Nota: (A) dosificado como base libre. Se ajusta la cantidad con base en la potencia actual.

EJEMPLO 28A: COMPRIMIDO BICAPA PREPARADO DE GRANULACIÓN CE Y GRANULACIÓN BZA

25

Utilizando la granulación CE del Ejemplo 1 y la granulación BZ del Ejemplo 22, un comprimido bicapa CE/BZA se comprime utilizando una máquina de compresión Kilian RUD con 11 mm de herramientas convexas redondas. El peso de comprimido bicapa

total objetivo es 420 mg con 300 mg y 120 mg para el BZA y porción de subcapa CE, respectivamente. La fuerza de compresión se ajusta con el fin de permitir comprimidos bicapa dentro del rango de dureza objetivado de 15 -19 kp. Bajo esta fuerza de compresión el comprimido bicapa tiene una friabilidad de porcentaje cero.

EJEMPLO 28B: COMPRIMIDO BICAPA PREPARADO DE GRANULACIÓN CE Y GRANULACIÓN BZA

Utilizando la granulación CE del Ejemplo 1 y la granulación BZ del Ejemplo 23, se preparan los comprimidos bicapa de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 28A.

EJEMPLO 28C: COMPRIMIDO BICAPA PREPARADO DE GRANULACIÓN CE Y GRANULACIÓN BZA

Utilizando la granulación CE del Ejemplo 1 y la granulación BZ del Ejemplo 24, se preparan los comprimidos bicapa de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 28A.

EJEMPLO 29: VARIACIÓN DE COMPRIMIDOS BICAPA PESO DE CE / BZA

Se evalúa la variación de peso de 100 comprimidos utilizando el probador de Análisis de Balance Automático Mocon. Los resultados se muestran en la Tabla XXXIII.

Tabla XXXIII

Tanda #	Variación de peso (%)
Ejemplo 28A (5% DE HPMC K100M CR en Capa BZa; 27.5% DE HPMC K100M CR en Capa CE)	0.72
Ejemplo 28B (10% DE HPMC K100M CR en Capa BZa; 27.5% DE HPMC K100M CR en Capa CE)	1.15
Ejemplo 28C (20% DE HPMC K100M CR en Capa BZa; 27.5% DE HPMC K100M CR en Capa CE)	1.18

EJEMPLO 30: DISOLUCIÓN DE ACETATO DE BAZEDOXIFENO DE COMPRIMIDOS BICAPA

Se determina la disolución de BZA de los comprimidos bicapa del Ejemplo 28A - 28C utilizando Aparato USP 1 (basket), a 75 rpm en 900 mL de 10 mM de solución de ácido acético con 0.2% de polisorbato 80 (Tween 80) a 37 ° C ± 0.5 ° C durante un periodo de 60 minutos. Luego se cambia la velocidad a 250 rpm para puntos de datos a 80 minutos. Se toma una muestra filtrada del medio de disolución en intervalos de tiempo específicos. La liberación del activo se determina mediante cromatografía líquida de alto desempeño de fase inversa (HPLC). Los resultados se muestran en la Tabla XXXIV y figuras 47 a 49 por ejemplos 28A to 28C, respectivamente.

Tabla XXXIV

Tiempo (minuto)	Porcentaje disuelto(%±sd, n=3)		
	Ejemplo 28A	Ejemplo 28B	Ejemplo 28C
0	0	0	0
20	14±3.5	4±0.2	3±0.3
40	20±3.5	6±0.3	5±0.3
60	25±3.4	8±0.5	6±0.3
80	37±3.9	11±0.6	8±0.1

EJEMPLO 31: DISOLUCIÓN DE ESTRÓGENOS CONJUGADOS DE COMPRIMIDOS
BICAPA

Se determina la disolución de CE por ejemplos 28A - 28C utilizando Aparato USP 2, a 50 rpm en 900 mL de amortiguador de acetato de sodio 0.02M, pH 4.5 durante un periodo de 8 horas. Se toman las muestras filtradas del medio de disolución en intervalos de tiempo específicos. La liberación del activo se determina en una cromatografía líquida de alto desempeño de fase inversa (HPLC). Los resultados se muestran en la Tabla XXXV y figuras 50 a 52 por ejemplos 28A a 28C, respectivamente.

Tabla XXXV

Tiempo (hr)	Porcentaje disuelto(%±sd, n=6)		
	Ejemplo 28A	Ejemplo 28B	Ejemplo 28C
0	0	0	0
1	31.06±3.2	23.48±2.4	23.23±2.1
2	51.45±4.6	37.43±2.3	35.73±1.4
3	66.42±5.2	46.52±2.1	45.31±2.0
5	83.55±6.8	60.21±2.4	58.54±1.9
8	94.75±6.7	72.23±2.4	70.82±1.9

EJEMPLO 32: LIBERACIÓN MODIFICADA DE FORMULACIÓN BICAPA DE
ESTRÓGENOS CONJUGADOS/BAZEDOXIFENO (BZA) (0.45 MG/20 MG)

Este Ejemplo ilustra formulaciones bicapa CE/bazedoxifeno (BZA)
5 (0.45 mg/20 mg).

1. Materiales y Métodos
- A. La Formulación y los Procedimientos de Fabricación para
BZA con Niveles/ Grados de viscosidad diferentes de
10 HPMC y Granulación en Seco de Antioxidantes

Se listan las composiciones de BZA con diferentes niveles/grados
de viscosidad de HPMC y antioxidantes, ácido ascórbico y acetato
dl- α -tocoferilo, granulación en las Tablas XXXVI-XLII (1-7).

15
Tabla XXXVI (1). Composición de Granulación BZA con 5% DE HPMC
K100M CR y Formulaciones de Antioxidantes D

	Ingredientes	mg/tab	% p/p
	BZA Micronizado (A)	22.58	7.53
20	Secado por rociado de Monohidrato de lactosa	135.97	45.32
	Avicel PH 200	120	40.00
	Hipromelosa K100M Prem CR	15	5.00
	Polvo fino de ácido ascórbico	4.5	1.50
	Acetato de vitamina E seco 50% DC	0.45	0.15
25	Estearato de magnesio intragranular	0.75	0.25
	Estearato de magnesio extragranular	0.75	0.25
	total	300.00	100.0

Nota: (A) dosificado como base libre. Se ajusta la cantidad con base en la potencia actual.

5 Tabla XXXVII 2. Composición de Granulación BZA con 10% DE HPMC K100M CR y Antioxidantes (Formulación E)

10

Ingredientes	mg/tab	% p/p
BZA Micronizado (A)	22.58	7.53
Secado por rociado de Monohidrato de lactosa	120.97	40.32
Avicel PH 200	120	40.00
Hipromelosa K100M Prem CR	30	10.00
Polvo fino de ácido ascórbico	4.5	1.50
15 Acetato de vitamina E seco 50% DC	0.45	0.15
Estearato de magnesio intragranular	0.75	0.25
Estearato de magnesio extragranular	0.75	0.25
20 total	300.00	100.0

Nota: (A) dosificado como base libre. Se ajusta la cantidad con base en la potencia actual.

25 Tabla XXXVIII 3. Composición de BZA Granulación con 20% DE HPMC K100M CR y Antioxidantes (Formulación F)

5

10

Ingredientes	mg/tab	% p/p
BZA Micronizado (A)	22.58	7.53
Secado por rociado de Monohidrato de lactosa	90.97	30.32
Avicel PH 200	120	40.00
Hipromelosa K100M Prem CR	60	20.00
Polvo fino de ácido ascórbico	4.5	1.50
Acetato de vitamina E seco 50% DC	0.45	0.15
Estearato de magnesio intragranular	0.75	0.25
Estearato de magnesio extragranular	0.75	0.25
total	300.00	100.0

Nota: (A) dosificado como base libre. Se ajusta la cantidad con base en la potencia actual.

15

Tabla XXXIX 4. Composición de BZA Granulación con 5% DE HPMC K100 LV y Antioxidantes
(Formulación G)

20

25

Ingredientes	mg/tab	% p/p
BZA Micronizado (A)	22.58	7.53
Secado por rociado de Monohidrato de lactosa	135.97	45.32
Avicel PH 200	120	40.00
Hipromelosa K100 LV	15	5.00
Polvo fino de ácido ascórbico	4.5	1.50
Acetato de vitamina E seco 50% DC	0.45	0.15
Estearato de magnesio intragranular	0.75	0.25
Estearato de magnesio extragranular	0.75	0.25
total	300.00	100.0

Nota: (A) dosificado como base libre. Se ajusta la cantidad con base en la potencia actual.

Tabla XL 5. Composición de BZA Granulación con 20% DE HPMC K100 LV y Antioxidantes (Formulación H)

Ingredientes	mg/tab	% p/p
BZA Micronizado (A)	22.58	7.53
Secado por rociado de Monohidrato de lactosa	90.97	30.32
Avicel PH 200	120	40.00
Hipromelosa K100 LV	60	20.00
Polvo fino de ácido ascórbico	4.5	1.50
Acetato de vitamina E seco 50% DC	0.45	0.15
Estearato de magnesio intragranular	0.75	0.25
Estearato de magnesio extragranular	0.75	0.25
total	300.00	100.0

Nota: (A) dosificado como base libre. Se ajusta la cantidad con base en la potencia actual.

Tabla XL1 6. Composición de BZA Granulación con 5% DE HPMC K4M CR y Antioxidantes (Formulación I)

Ingredientes	mg/tab	% p/p
BZA Micronizado (A)	22.58	7.53
Secado por rociado de Monohidrato de lactosa	135.97	45.32
Avicel PH 200	120	40.00
Hipromelosa K4M Prem CR	15	5.00
Polvo fino de ácido ascórbico	4.5	1.50
Acetato de vitamina E seco 50% DC	0.45	0.15
Estearato de magnesio intragranular	0.75	0.25
Estearato de magnesio extragranular	0.75	0.25
total	300.00	100.0

Nota: (A) dosificado como base libre. Se ajusta la cantidad con base en la potencia actual.

Tabla XLII 7. Composición de BZA Granulación con 20% DE HPMC K4M CR y Antioxidantes (Formulación J)

Ingredientes	mg/tab	% p/p
BZA Micronizado (A)	22.58	7.53
Secado por rociado de Monohidrato de lactosa	90.97	30.32
Avicel PH 200	120	40.00
Hipromelosa K4M Prem CR	60	20.00
Polvo fino de ácido ascórbico	4.5	1.50
Acetato de vitamina E seco 50% DC	0.45	0.15
Estearato de magnesio intragranular	0.75	0.25
Estearato de magnesio extragranular	0.75	0.25
total	300.00	100.0

Nota: (A) dosificado como base libre. Se ajusta la cantidad con base en la potencia actual.

Se completa la granulación seca utilizando un Fitzpatrick Chilsonator IR 220 utilizando los procedimientos de adelante para un tamaño de tanda de 1 kg:

1. Pasar Avicel PH200 y BZA a través de un tamiz de malla #30.

2. Mezclarlos juntos en un 4 Qt mezcladora V durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 22 rpm.

3. Agregar lactosa e hipromelosa en la mezcladora y mezclar durante aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 22 rpm.

4. Tamizar el estearato de magnesio intragranular con aproximadamente 100 g del material mezclado a través del tamiz de malla #30.

5. Agregar la mezcla en la Etapa 4 en la mezcladora y mezclar durante aproximadamente 3 minutos a aproximadamente 22 rpm.

6. Granular la etapa de mezclado 2 utilizando Fitzpatrick Chilsonator IR 220 en los siguientes parámetros:

Presión de Rodillo: aproximadamente 90-210 psi

Fuerza de Rodillo: aproximadamente 500 - 2500 lb/in

Velocidad de Rodillo: aproximadamente 9 rpm

VFS: aproximadamente 150 - 200 rpm

HFS: aproximadamente 50 - 60 rpm

7. Moler el caucho utilizando un Quadro Comil 197S a aproximadamente 20% de velocidad de motor utilizando tamiz con aproximadamente 1.575 mm de abertura.

8. Pesar los materiales molidos.

9. Mezclar los materiales molidos en la 4 Qt mezcladora V durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 22 rpm.

10. Calcular la cantidad de extra-granular MS necesitada con base en la producción.

11. Pesar el MS y agregar a la mezcla y mezclar durante aproximadamente 3 minutos a aproximadamente 22 rpm.

B. Formulación y Procedimientos de Fabricación para Granulación de la Capa CE

La composición de CE con 27.5% de granulación HPMC K100M se lista en la Tabla XLIII. Un CEDL a 42.9mg/g de mezcla se granula con todos los otros ingredientes utilizando agua en un granulador de alto corte seguido por los procedimientos de adelante para un tamaño de tanda de 1.5 kg:

1. Mezclar CEDL con Lactosa Secado por Rociado, Avicel®, y HPMC en un mezclador de corte Collete durante aproximadamente 5 minutos con mezcladores rápidos de contracorriente en

aproximadamente 430 rpm.

2. Granular la etapa de mezclado #1 al iniciar la adición de agua con mezcladores rápidos de contracorriente y cortadores fijados en aproximadamente 430 y 1800 rpm, respectivamente. Agregar toda el agua dentro de aproximadamente 4 minutos.

3. Continuar la granulación durante un total de aproximadamente 7 minutos.

4. Secar la granulación húmeda en un secador de lecho fluido a una temperatura interna fijada en el punto de 60° C para lograr una granulación objetivo LOD de 2%. Una variación de $\pm 0.5\%$ de contenido de humedad es aceptable.

5. Pasar la granulación seca a través de un Fitzmill modelo "M" equipado con una placa #2A, establecida a una alta velocidad (4500 - 4600 rpm), e impacto establecido delantero.

6. Mezclar la granulación de la etapa 5 en una mezcladora V durante aproximadamente 10 minutos en aproximadamente 22 rpm.

7. Remover aproximadamente 100 g de la etapa 6 mezclar para uso en la Etapa 8.

8. Agregar el estearato de magnesio (MS) a través de un tamiz # 20, en aproximadamente porciones iguales, para cada lado de la mezcladora V. Después de la adición de MS, agregar la etapa 7 mezclada, en aproximadamente porciones iguales, para cada lado de mezcladora V. Mezclar durante aproximadamente 3 minutos. La

cantidad de MS agregada se debe ajustar en una base de comprimido basado en la cantidad de granulaci3n a ser mezclada.

9. Descargar la etapa 8 de granulaci3n lubricada en un saco doble empaquetado de polietileno con una bolsa desecante entre las bolsas.

Tabla XLIII. Composici3n de Estr3genos conjugados Internos de Porci3n de Comprimido con 27.5% de HPMC K100M CR

Descripci3n	Entrada/Comprimido (mg)	% de P/P
Desecaci3n CE con Lactosa a 42.9 mg/g	10.4895	8.74
Secado por rociado de Monohidrato de lactosa	58.2105	48.51
Avicel PH 101, NF	18	15.00
HPMC K100M Premium CR	33	27.5
Estearato de magnesio, NF	0.3	0.25
Agua purificada, USP (A)	30	

Nota: (A) Indica removido durante el procesamiento.

C. Compresi3n de comprimidos bicapa CE/BZA

El comprimido bicapa CE/BZA se comprime utilizando una m3quina de compresi3n Kilian RUD con 11 mm de herramientas convexas redondas. El peso de comprimido bicapa total objetivo es 420 mg con 300 mg y 120 mg para el BZA y porci3n de subcapa CE, respectivamente. La fuerza de compresi3n se ajusta con el fin de

permitir comprimidos bicapa dentro del rango de dureza objetivado de 15 -19 kp. Bajo esta fuerza de compresión el comprimido bicapa tiene una friabilidad de porcentaje cero. Los números de tanda correspondientes de aquellos comprimidos bicapa son como sigue:

5

Tabla XLIV. Números de Tanda Correspondientes de los Comprimidos bicapa Versus Granulación

Número de Tanda de Granulación	Número de Tanda de Comprimido
L34419-52	L34419-55
L34419-53	L34419-56
L34419-54	L34419-67
L34419-58	L34419-62
L34419-59	L34419-63
L34419-60	L34419-64
L34419-61	L34419-65

10

15

2. Resultados y Discusión

20

A. Característica de disoluciones de CE y BZA de formulaciones de Comprimido bicapa D a J

25

La característica de disoluciones de BZA y CE de la formulación D a J se listan en las Tablas XLV, XLVI, y las figuras 53 a 66. a partir de los resultados, se puede observar que un nivel alto de polímero en una capa retrasará los índices de la disolución de ambas capas. Adicionalmente, en el mismo nivel, un alto grado de viscosidad del polímero en una capa retardará la disolución de ambas capas.

395

Tabla XLV. Disolución de BZA de Comprimidos bicapa CE/BZA

Tiempo (min)	Porcentaje disuelto(% ± sd, n=3)						
	L34419- 55	L34419- 56	L34419- 57	L34419- 62	L34419- 63	L34419- 64	L34419- 65
0	0	0	0	0	0	0	0
20	11±2.6	4±2.1	4±0.6	68±22.7	0	50±5.8	0
40	18±3.7	6±2.7	5±0.7	80±15.0	7±1.2	62±8.2	0
60	21±2.6	7±2.8	7±0.8	87±8.7	10±1.7	88±8.0	7±0.5
80	35±4.6	11±2.1	10±0.7	93±1.3	18±3.1	101±0.3	10±0.5

Tabla XLVI. Disolución de CE de Comprimido-Comprimidos CE/BZA

Tiempo (hr)	Porcentaje disuelto(% ± sd, n=6)						
	L34419- 55	L34419- 56	L34419- 57	L34419- 62	L34419- 63	L34419- 64	L34419- 65
0	0	0	0	0	0	0	0
1	32±1.8	28±2.4	26±2.0	38±8.1	24±2.3	35±5.6	24±3.3
2	56±2.5	43±3.7	38±2.3	64±11.4	37±2.4	62±8.2	37±3.2
3	71±1.5	53±4.0	46±2.4	79±11.7	47±2.8	78±8.7	46±3.1
5	87±3.7	64±4.1	58±2.3	91±9.6	62±2.6	93±6.3	59±3.0
8	95±5.1	70±3.0	69±2.1	96±5.6	79±3.1	99±3.3	72±3.7

Varias modificaciones de la invención, en adición a aquellas descritas aquí, serán evidentes para aquellos expertos en la técnica de la anterior descripción. Tales modificaciones están también destinadas a caer en el alcance de las reivindicaciones. Cada referencia citada en la presente solicitud, que incluye patentes, solicitudes publicadas y artículos de diarios se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

REIVINDICACIONES**Lo que se reivindica:**

5 1. Un comprimido bicapa que comprende:

(a) una primera capa que comprende por lo menos un estrógeno; y

10 (b) una segunda capa que comprende uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste de un modulador del receptor de estrógeno selectivo y un gestágeno.

15 2. Un comprimido como se reivindica en la reivindicación 1 en donde:

dicha primera capa comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 45% en peso de dicho comprimido; y

20

dicha segunda capa comprende de aproximadamente 55% a aproximadamente 80% en peso de dicho comprimido.

25 3. Un comprimido como se reivindica en la reivindicación 1 o reivindicación 2 en donde dicho estrógeno comprende estrógenos conjugados.

4. Un comprimido como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde dicha segunda capa

comprende uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste de acetato de medroxiprogesterona y 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-bencil]-2-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1H-indol-5-ol, o su sal farmacéuticamente aceptable.

5

5. Un comprimido como se reivindica en la reivindicación 4 en donde dicho agente terapéutico es 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-bencil]-2-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1H-indol-5-ol, sal de ácido acético.

10

6. Un comprimido como se reivindica en cualquier reivindicación precedente en donde dicha primera capa y dicha segunda capa cada una comprende adicional e independientemente un componente de polímero que forma gel hidrófilo.

15

7. Un comprimido como se reivindica en la reivindicación 6 en donde dicho componente de polímero que forma gel hidrófilo de dicha primera capa y dicho componente de polímero que forma gel hidrófilo de dicha segunda capa cada uno comprende adicionalmente una o más de hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma xantano, y goma guar.

20

- 25 8. Un comprimido como se reivindica en la reivindicación 7 en donde dicho componente de polímero que forma gel hidrófilo de dicha primera capa y dicho componente de polímero que forma gel hidrófilo de dicha segunda capa cada uno comprende hidroxipropilmetilcelulosa.

9. Un comprimido como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8 en donde:

5 dicho componente de polímero que forma gel hidrófilo de dicha primera capa comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 80% en peso de dicha primera capa; y

10 dicho componente de polímero que forma gel hidrófilo de dicha segunda capa comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 40% en peso de dicha segunda capa.

10. Un comprimido como se reivindica en la reivindicación 9 en donde:

15

(a) dicha primera capa comprende adicionalmente:

un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% en peso de dicha primera capa;

20

un componente de relleno/aglutinante que comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 30% en peso de dicha primera capa; y

25

opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 3% en peso de dicha primera capa; y

(b) dicha segunda capa comprende adicionalmente:

un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 75% en peso de dicha segunda capa;

5 un componente de relleno/aglutinante que comprende hasta aproximadamente 60% en peso de dicha segunda capa;

opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 3% en peso de dicha
10 segunda capa;

opcionalmente, un desintegrante que comprende hasta aproximadamente 4% en peso de dicha segunda capa; y

15 opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de dicha segunda capa.

11. Un comprimido como se reivindica en la reivindicación 10 en
20 donde:

dicho componente de relleno/diluyente de dicha primera capa comprende uno o más de lactosa, monohidrato de lactosa, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol,
25 sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio, y un carbonato de metal;

dicho componente de relleno/aglutinante de dicha primera

capa comprende una o más de celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, copovidona, polivinilalcohol, almidón, gelatina, goma arábiga, goma acacia, y goma tragacanto;

5 dicho componente de polímero que forma gel hidrófilo de dicha primera capa comprende una o más de hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma xantano, y goma guar;

10

dicho componente lubricante opcional de dicha primera capa, si está presente, comprende uno o más de ácido esteárico, estearato metálico, estearil fumarato de sodio, ácido graso, alcohol graso, éster de ácido graso, behenato de glicerilo, 15 aceite mineral, aceite vegetal, parafina, leucina, talco, éster de ácido graso de propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, y polialquilenglicol;

20

dicho componente de relleno/diluyente de dicha segunda capa comprende uno o más de lactosa, monohidrato de lactosa, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio, y un carbonato de metal;

25

dicho componente de relleno/aglutinante de dicha segunda capa comprende una o más de celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, copovidona, polivinilalcohol, almidón, gelatina, goma arábiga, goma acacia, y goma tragacanto;

dicho polímero que forma gel hidrófilo de dicha segunda capa comprende una o más de hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma xantano, y goma guar;

dicho componente lubricante opcional de dicha segunda capa, si está presente, comprende uno o más de ácido esteárico, estearato metálico, estearil fumarato de sodio, ácido graso, alcohol graso, éster de ácido graso, behenato de glicerilo, aceite mineral, aceite vegetal, parafina, leucina, talco, éster de ácido graso de propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, y polialquilenglicol;

dicho desintegrante opcional de dicha segunda capa, si está presente, comprende croscarmelosa de sodio, carmelosa de calcio, crospovidona, ácido algínico, alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de calcio, almidón, almidón pregelatinizado, glicolato de almidón de sodio, flóculo de celulosa, y carboximetilcelulosa; y

dicho componente antioxidante opcional de dicha segunda capa, si está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico, ascorbato de sodio, palmitato de ascorbilo, vitamina E, acetato de vitamina E, hidroxitolueno butilado, y hidroxianisol butilado.

12. Un comprimido como se reivindica en la reivindicación 10 en

donde

dicho componente de relleno/diluyente de dicha primera capa comprende uno o más de lactosa o monohidrato de lactosa;

5

dicho componente de relleno/aglutinante de dicha primera capa comprende celulosa microcristalina;

10

dicho componente de polímero que forma gel hidrófilo de dicha primera capa comprende hidroxipropilmetilcelulosa;

dicho componente lubricante opcional de dicha segunda capa, si está presente, comprende estearato de magnesio;

15

dicho componente de relleno/diluyente de dicha segunda capa comprende uno o más de lactosa o monohidrato de lactosa;

dicho componente de relleno/aglutinante de dicha segunda capa comprende celulosa microcristalina;

20

dicho componente de polímero que forma gel hidrófilo de dicha segunda capa comprende hidroxipropilmetilcelulosa;

25

dicho componente lubricante opcional de dicha segunda capa, si está presente, comprende estearato de magnesio;

dicho desintegrante opcional de dicha segunda capa, si está presente, comprende croscarmelosa de sodio; y

dicho componente antioxidante opcional de dicha segunda capa, si está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico y acetato de vitamina E.

- 5 13. Un comprimido como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 6-12 en donde:

10 dicho componente de polímero que forma gel hidrófilo de dicha primera capa comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 40% en peso de dicha primera capa; y

dicho componente de polímero que forma gel hidrófilo de dicha segunda capa comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% en peso de dicha segunda capa.

15

14. Un comprimido como se reivindica en la reivindicación 13 en donde:

(a) dicha primera capa comprende adicionalmente:

20 un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 70% en peso de dicha primera capa;

25 un componente de relleno/aglutinante que comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso de dicha primera capa; y

opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de dicha

primera capa; y

(b) dicha segunda capa comprende adicionalmente:

5 un componente de relleno/diluyente que comprende de
aproximadamente 25% a aproximadamente 50% en peso de dicha
segunda capa;

10 un componente de relleno/aglutinante que comprende de
aproximadamente 20% a aproximadamente 60% en peso de dicha
segunda capa;

15 opcionalmente, un componente lubricante que comprende de
aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de dicha
segunda capa;

opcionalmente, un desintegrante que comprende hasta
aproximadamente 4% en peso de dicha segunda capa; y

20 opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de
aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de dicha
segunda capa.

15. Un comprimido como se reivindica en una cualquiera de las
reivindicaciones 6-12 en donde:

25

dicho componente de polímero que forma gel hidrófilo de
dicha primera capa comprende de aproximadamente 5% a
aproximadamente 15% en peso de dicha primera capa; y

dicho componente de polímero que forma gel hidrófilo de dicha segunda capa comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% en peso de dicha segunda capa.

- 5 16. Un comprimido como se reivindica en la reivindicación 15 en donde:

(a) dicha primera capa comprende adicionalmente:

10 un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de dicha primera capa;

15 un componente de relleno/aglutinante que comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso de dicha primera capa; y

opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de dicha primera capa; y

20

(b) dicha segunda capa comprende adicionalmente:

un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 60% en peso de dicha segunda capa;

25

un componente de relleno/aglutinante que comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 60% en peso de dicha segunda capa;

opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de dicha segunda capa;

5 opcionalmente, un desintegrante que comprende hasta aproximadamente 4% en peso de dicha segunda capa; y

10 opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de dicha segunda capa.

17. Un comprimido como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 6-12 en donde:

15 dicho componente de polímero que forma gel hidrófilo de dicha primera capa comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 40% en peso de dicha primera capa; y

20 dicho componente de polímero que forma gel hidrófilo de dicha segunda capa comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 8% en peso de dicha segunda capa.

18. Un comprimido como se reivindica en la reivindicación 17 en donde:

25

(a) dicha primera capa comprende adicionalmente:

un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 70% en peso de dicha primera capa;

un componente de relleno/aglutinante que comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso de dicha primera capa; y

5

opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de dicha primera capa; y

10

(b) dicha segunda capa comprende adicionalmente:

un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 35% a aproximadamente 75% en peso de dicha segunda capa;

15

un componente de relleno/aglutinante que comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 60% en peso de dicha segunda capa;

20

opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de dicha segunda capa;

25

opcionalmente, un desintegrante que comprende hasta aproximadamente 4% en peso de dicha segunda capa; y

opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de dicha segunda capa.

19. Un comprimido como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 en donde:

5 dicho componente de polímero que forma gel hidrófilo de dicha primera capa comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso de dicha primera capa; y

10 dicho componente de polímero que forma gel hidrófilo de dicha segunda capa comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 8% en peso de dicha segunda capa.

20. Un comprimido como se reivindica en la reivindicación 19 en donde:

15 (a) dicha primera capa comprende adicionalmente:

un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de dicha primera capa;

20 un componente de relleno/aglutinante que comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso de dicha primera capa; y

25 opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de dicha primera capa; y

(b) dicha segunda capa comprende adicionalmente:

un componente de relleno/diluyente que comprende de

aproximadamente 35% a aproximadamente 75% en peso de dicha segunda capa;

5 un componente de relleno/aglutinante que comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 60% en peso de dicha segunda capa;

10 opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de dicha segunda capa;

opcionalmente, un desintegrante que comprende hasta aproximadamente 4% en peso de dicha segunda capa; y

15 opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de dicha segunda capa.

20 21. Un comprimido como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 6-12 en donde:

dicho componente de polímero que forma gel hidrófilo de dicha primera capa comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 40% en peso de dicha primera capa; y

25 dicho componente de polímero que forma gel hidrófilo de dicha segunda capa comprende de aproximadamente 8% a aproximadamente 15% en peso de dicha segunda capa.

22. Un comprimido como se reivindica en la reivindicación 21 en donde:

(a) dicha primera capa comprende adicionalmente:

5 un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 70% en peso de dicha primera capa;

10 un componente de relleno/aglutinante que comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso de dicha primera capa; y

15 opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de dicha primera capa; y

(b) dicha segunda capa comprende adicionalmente:

20 un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 35% a aproximadamente 70% en peso de dicha segunda capa;

un componente de relleno/aglutinante que comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 60% en peso de dicha segunda capa;

25 opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de dicha segunda capa;

opcionalmente, un desintegrante que comprende hasta aproximadamente 4% en peso de dicha segunda capa; y

5 opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de dicha segunda capa.

23. Un comprimido como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 6-12 en donde:

10

dicho componente de polímero que forma gel hidrófilo de dicha primera capa comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 60% en peso de dicha primera capa; y

15

dicho componente de polímero que forma gel hidrófilo de dicha segunda capa comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 8% en peso de dicha segunda capa.

24. Un comprimido como se reivindica en la reivindicación 23 en
20 donde:

(a) dicha primera capa comprende adicionalmente:

25

un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% en peso de dicha primera capa;

un componente de relleno/aglutinante que comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso de dicha primera capa; y

opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de dicha primera capa; y

5

(b) dicha segunda capa comprende adicionalmente:

un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 35% a aproximadamente 75% en peso de dicha segunda capa;

10

un componente de relleno/aglutinante que comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 60% en peso de dicha segunda capa;

15

opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de dicha segunda capa;

20

opcionalmente, un desintegrante que comprende hasta aproximadamente 4% en peso de dicha segunda capa; y

opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de dicha segunda capa.

25

25. Un comprimido como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 6-12 en donde:

dicho componente de polímero que forma gel hidrófilo de

dicha primera capa comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 60% en peso de dicha primera capa; y

dicho componente de polímero que forma gel hidrófilo de
5 dicha segunda capa comprende de aproximadamente 8% a aproximadamente 15% en peso de dicha segunda capa.

26. Un comprimido como se reivindica en la reivindicación 25 en donde:

10

(a) dicha primera capa comprende adicionalmente:

un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% en peso de dicha primera capa;

15

un componente de relleno/aglutinante que comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso de dicha primera capa; y

20

opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de dicha primera capa; y

(b) dicha segunda capa comprende adicionalmente:

25

un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 35% a aproximadamente 70% en peso de dicha segunda capa;

un componente de relleno/aglutinante que comprende de

aproximadamente 20% a aproximadamente 60% en peso de dicha segunda capa;

5 opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de dicha segunda capa;

10 opcionalmente, un desintegrante que comprende hasta aproximadamente 4% en peso de dicha segunda capa; y

10 opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de dicha segunda capa.

15 27. Un comprimido como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 12 en donde:

20 dicho componente de polímero que forma gel hidrófilo de dicha primera capa comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 60% en peso de dicha primera capa; y

25 dicho componente de polímero que forma gel hidrófilo de dicha segunda capa comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% en peso de dicha segunda capa.

28. Un comprimido como se reivindica en la reivindicación 27 en donde:

(a) dicha primera capa comprende adicionalmente:

un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% en peso de dicha primera capa;

5 un componente de relleno/aglutinante que comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso de dicha primera capa; y

10 opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de dicha primera capa; y

(b) dicha segunda capa comprende adicionalmente:

15 un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 60% en peso de dicha segunda capa;

20 un componente de relleno/aglutinante que comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 60% en peso de dicha segunda capa;

25 opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de dicha segunda capa;

opcionalmente, un desintegrante que comprende hasta aproximadamente 4% en peso de dicha segunda capa; y

opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de

aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de dicha segunda capa.

29. Un comprimido como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 6-12 en donde:

dicho componente de polímero que forma gel hidrófilo de dicha primera capa comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso de dicha primera capa; y

dicho componente de polímero que forma gel hidrófilo de dicha segunda capa comprende de aproximadamente 8% a aproximadamente 15% en peso de dicha segunda capa.

30. Un comprimido como se reivindica en la reivindicación 29 en donde:

(a) dicha primera capa comprende adicionalmente:

un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de dicha primera capa;

un componente de relleno/aglutinante que comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso de dicha primera capa; y

opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de dicha primera capa; y

(b) dicha segunda capa comprende adicionalmente:

un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 35% a aproximadamente 70% en peso de dicha segunda capa;

un componente de relleno/aglutinante que comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 60% en peso de dicha segunda capa;

opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de dicha segunda capa;

opcionalmente, un desintegrante que comprende hasta aproximadamente 4% en peso de dicha segunda capa; y

opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de dicha segunda capa.

31. Un comprimido como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 6-12 en donde:

dicho componente de polímero que forma gel hidrófilo de dicha primera capa comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% en peso de dicha primera capa; y

dicho componente de polímero que forma gel hidrófilo de

41

dicha segunda capa comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% en peso de dicha segunda capa.

32. Un comprimido como se reivindica en la reivindicación 31 en
5 donde:

(a) dicha primera capa comprende adicionalmente:

un componente de relleno/diluyente que comprende de
aproximadamente 40% a aproximadamente 80% en peso de dicha
10 primera capa;

un componente de relleno/aglutinante que comprende de
aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso de dicha
primera capa; y

15

opcionalmente, un componente lubricante que comprende de
aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de dicha
primera capa; y

20

(b) dicha segunda capa comprende adicionalmente:

un componente de relleno/diluyente que comprende de
aproximadamente 00% a aproximadamente 60% en peso de dicha
segunda capa;

25

un componente de relleno/aglutinante que comprende de
aproximadamente 20% a aproximadamente 60% en peso de dicha
segunda capa; y

opcionalmente, un componente lubricante que comprende de

aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de dicha segunda capa;

5 opcionalmente, un desintegrante que comprende hasta aproximadamente 4% en peso de dicha segunda capa; y

10 opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de dicha segunda capa.

33. Un comprimido como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 6-12 en donde:

15 dicho componente de polímero que forma gel hidrófilo de dicha primera capa comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% en peso de dicha primera capa; y

20 dicho componente de polímero que forma gel hidrófilo de dicha segunda capa comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 8% en peso de dicha segunda capa.

34. Un comprimido como se reivindica en la reivindicación 33 en donde:

25 (a) dicha primera capa comprende adicionalmente: un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 80% en peso de dicha primera capa;

un componente de relleno/aglutinante que comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso de dicha primera capa; y

5 opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de dicha primera capa; y

(b) dicha segunda capa comprende adicionalmente:

10 un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 35% a aproximadamente 75% en peso de dicha segunda capa;

15 un componente de relleno/aglutinante que comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 60% en peso de dicha segunda capa;

20 opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de dicha segunda capa;

opcionalmente, un desintegrante que comprende hasta aproximadamente 4% en peso de dicha segunda capa; y

25 opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de dicha segunda capa.

35. Un comprimido como se reivindica en una cualquiera de las

reivindicaciones 6-12 en donde:

5 dicho componente de polímero que forma gel hidrófilo de dicha primera capa comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% en peso de dicha primera capa; y

10 dicho componente de polímero que forma gel hidrófilo de dicha segunda capa comprende de aproximadamente 8% a aproximadamente 15% en peso de dicha segunda capa.

36. Un comprimido como se reivindica en la reivindicación 35 en donde

(a) dicha primera capa comprende adicionalmente:

15 un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 80% en peso de dicha primera capa;

20 un componente de relleno/aglutinante que comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso de dicha primera capa; y

25 opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de dicha primera capa; y

(b) dicha segunda capa comprende adicionalmente:

un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 35% a aproximadamente 70% en peso de dicha

segunda capa;

un componente de relleno/aglutinante que comprende de
aproximadamente 20% a aproximadamente 60% en peso de dicha
5 segunda capa;

opcionalmente, un componente lubricante que comprende de
aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de dicha
segunda capa;

10

opcionalmente, un desintegrante que comprende hasta
aproximadamente 4% en peso de dicha segunda capa; y

15

opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de
aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de dicha
segunda capa.

20

37. Un comprimido seleccionado de una pluralidad de comprimidos
como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones
6 a 36, en donde la pluralidad tiene una característica de
disolución media en donde:

25

la media del % de estrógeno liberado por comprimido después
de 1, 2, 3, 4, y 5 horas bajo condiciones de disolución de
estrógeno es sustancialmente igual a la suma de f , $a \cdot A$, $b \cdot B$,
 $c \cdot A^2$, $d \cdot B^2$, y $e \cdot A \cdot B$; y

la media del % de agente terapéutico por comprimido liberado
después de 0.25, 0.5, 1, 2, y 6 horas bajo condiciones de

disolución del agente terapéutico tipo I es sustancialmente igual a la suma de m , $n \cdot A$, $o \cdot B$, $p \cdot A^2$, $q \cdot B^2$, y $r \cdot A \cdot B$;

en donde:

5 A es el % de polímero que forma gel hidrófilo en peso de dicha primera capa;

B es el % de polímero que forma gel hidrófilo en peso de dicha segunda capa;

f, en 1 hora, es 84.405;

a, en 1 hora, es -1.801;

10 b, en 1 hora, es -3.141;

c, en 1 hora, es 0.0159;

d, en 1 hora, es 0.0991;

e, en 1 hora, es 0.00609;

f, en 2 horas, es 112.029;

15 a, en 2 horas, es -1.825;

b, en 2 horas, es -4.401;

c, en 2 horas, es 0.0134;

d, en 2 horas, es 0.131;

e, en 2 horas, es 0.00794;

20 f, en 3 horas, es 128.469;

a, en 3 horas, es -1.687;

b, en 3 horas, es -5.218;

c, en 3 horas, es 0.0105;

d, en 3 horas, es 0.153;

25 e, en 3 horas, es 0.00741;

f, en 4 horas, es 133.525;

a, en 4 horas, es -1.437;

b, en 4 horas, es -5.053;

c, en 4 horas, es 0.00776;

d, en 4 horas, es 0.152;
e, en 4 horas, es 0.000658;
f, en 5 horas, es 133.182;
a, en 5 horas, es -1.064;
5 b, en 5 horas, es -4.893;
c, en 5 horas, es 0.004363;
d, en 5 horas, es 0.1558;
e, en 5 horas, es -0.0076;
m, en 0.25 hora, es 94.7399;
10 n, en 0.25 hora, es -0.2561;
o, en 0.25 hora, es -10.7494;
p, en 0.25 hora, es -0.0038874;
q, en 0.25 hora, es 0.3088;
r, en 0.25 hora, es 0.02228;
15 m, en 0.5 hora, es 113.1339;
n, en 0.5 hora, es -0.2832;
o, en 0.5 hora, es -12.549;
p, en 0.5 hora, es -0.00428;
q, en 0.5 hora, es 0.35267;
20 r, en 0.5 hora, es 0.025698;
m, en 1 hora, es 133.966;
n, en 1 hora, es -0.446;
o, en 1 hora, es -14.0527;
p, en 1 hora, es -0.0021667;
25 q, en 1 hora, es 0.38816;
r, en 1 hora, es 0.02607;
m, en 2 horas, es 153.718;
n, en 2 horas, es -0.8427;
o, en 2 horas, es -14.196;

p, en 2 horas, es 0.003872;

q, en 2 horas, es 0.38144;

r, en 2 horas, es 0.023435;

m, en 6 horas, es 133.7326;

5 n, en 6 horas, es -1.134;

o, en 6 horas, es -4.458;

p, en 6 horas, es 0.0115;

q, en 6 horas, es 0.05789; y

r, en 6 horas, es 0.0006761.

10

38. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 37 en donde:

dicho componente de polímero que forma gel hidrófilo de
dicha primera capa comprende de aproximadamente 5% a
15 aproximadamente 80% en peso de dicha primera capa; y

dicho componente de polímero que forma gel hidrófilo de
dicha segunda capa comprende de aproximadamente 1% a
aproximadamente 40% en peso de dicha segunda capa.

20

39. Un comprimido como se reivindica en la reivindicación 1 en
donde:

dicho estrógeno comprende estrógenos conjugados;

25

dicho agente terapéutico comprende acetato de
medroxiprogesterona;

dicha característica de disolución de dicho estrógeno de

dicho comprimido bajo condiciones de disolución de estrógeno es sustancialmente como se muestra en una cualquiera de la Figuras 9 a 16 y 32 a 46; y

5 dicha característica de disolución de dicho agente terapéutico de dicho comprimido bajo condiciones de disolución del agente terapéutico tipo I es sustancialmente como se muestra en una cualquiera de la Figuras 1 a 8 y 17 a 31.

10

40. Un comprimido como se reivindica en la reivindicación 1 en donde:

dicho estrógeno comprende estrógenos conjugados;

15

dicho agente terapéutico comprende 1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-bencil]-2-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1H-indol-5-ol, sal de ácido acético;

20

dicha característica de disolución de dicho estrógeno de dicho comprimido bajo condiciones de disolución de estrógeno es sustancialmente como se muestra en una cualquiera de la Figuras 50 a 52; y

25

dicha característica de disolución de dicho agente terapéutico de dicho comprimido bajo condiciones de disolución del agente terapéutico tipo II es sustancialmente como se muestra en una cualquiera de la Figuras 47 a 49.

B/L

41. Un proceso para producir un comprimido bicapa como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende hacer compresión junto con:
- 5 una primera mezcla que comprende por lo menos un estrógeno; y
- una segunda mezcla que comprende uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste de un
- 10 modulador del receptor de estrógeno selectivo y un gestágeno.
42. El proceso de la reivindicación 41 en donde se prepara dicha primera mezcla mediante un proceso que comprende las etapas
- 15 de:
- (i) mezclar dicho estrógeno y un componente de polímero que forma gel hidrófilo para formar una mezcla inicial;
- 20 (ii) granular dicha mezcla inicial para formar una primera mezcla granulada; y
- (iii) moler dicha primer mezcla granulada.
- 25 43. El proceso de la reivindicación 42 en donde la etapa (i) adicional comprende mezclar dicho estrógeno y dicho componente de polímero que forma gel hidrófilo con un componente de relleno/diluyente y un componente de relleno/aglutinante.

44. El proceso de la reivindicación 43 en donde la etapa (ii) adicional comprende las etapas de:

5 (x) agregar agua a dicha mezcla inicial durante dicha granulación; y

(y) secar dicha primer mezcla granulada antes de dicho molido.

10

45. El proceso de la reivindicación 44 en donde dicho secado comprende secar dicha primer mezcla granulada para pérdida en secado (LOD) de aproximadamente 1% a aproximadamente 3%.

15 46. El proceso de la reivindicación 43 en donde se prepara dicha segunda mezcla mediante un proceso que comprende mezclar dicho agente terapéutico y un componente de polímero que forma gel hidrófilo.

20 47. El proceso de la reivindicación 46 en donde dicha mezcla de dicho agente terapéutico y dicho polímero que forma gel hidrófilo comprende adicionalmente mezclar con un componente de relleno/diluyente, un componente de relleno/aglutinante, opcionalmente, un componente antioxidante y, opcionalmente,
25 un desintegrante.

48. El proceso de la reivindicación 47 que comprende adicionalmente granular dicha segunda mezcla después de dicha mezcla de dicho agente terapéutico, dicho polímero que

forma gel hidrófilo componente de relleno/diluyente, dicho componente de relleno/aglutinante, dicho componente antioxidante opcional y dicho desintegrante opcional.

5 49. El proceso de la reivindicación 48 que comprende adicionalmente:

mezclar dicha primer mezcla con un lubricante después de dicho molido; y

10

mezclar dicha segunda mezcla con un lubricante después de dicha mezcla de dicho agente terapéutico, dicho componente de relleno/diluyente, dicho componente de relleno/aglutinante, dicho componente de polímero que forma gel hidrófilo, dicho componente antioxidante opcional, si está presente, y dicho componente desintegrante opcional, si está presente.

15

20

50. Un proceso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 41 a 49 en donde:

(a) dicha primer mezcla comprende adicionalmente:

un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% en peso de dicha primer mezcla;

25

un componente de relleno/aglutinante que comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 30% en peso de dicha primer mezcla;

un componente de polímero que forma gel hidrófilo que comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 80% en peso de dicha primer mezcla; y

5

opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 3% en peso de dicha primer mezcla; y

10

(b) dicha segunda mezcla comprende adicionalmente:

un componente de relleno/diluyente que comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 75% en peso de dicha segunda mezcla;

15

un componente de relleno/aglutinante que comprende hasta aproximadamente 60% en peso de dicha segunda mezcla;

20

un componente de polímero que forma gel hidrófilo que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 40% en peso de dicha segunda mezcla;

opcionalmente, un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 3% en peso de dicha segunda mezcla;

25

opcionalmente, un desintegrante que comprende hasta aproximadamente 4% en peso de dicha segunda mezcla; y

opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de

aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de dicha segunda mezcla.

51. El proceso de la reivindicación 50 en donde:

5

dicho componente de relleno/diluyente de dicha primer mezcla comprende uno o más de lactosa, monohidrato de lactosa, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio, y un carbonato de metal;

10

15

dicho componente de relleno/aglutinante de dicha primer mezcla comprende una o más de celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, copovidona, polivinilalcohol, almidón, gelatina, goma arábica, goma acacia, y goma tragacanto;

20

dicho componente de polímero que forma gel hidrófilo de dicha primer mezcla comprende una o más de hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma xantano, y goma guar;

25

dicho componente lubricante opcional de dicha primer mezcla, si está presente comprende uno o más de ácido esteárico, estearato metálico, estearil fumarato de sodio, ácido graso, alcohol graso, éster de ácido graso, behenato de glicerilo, aceite mineral, aceite vegetal, parafina, leucina, talco, éster de ácido graso de propilenglicol, polietilenglicol,

polipropilenglicol, y polialquilenglicol;

dicho componente de relleno/diluyente de dicha segunda mezcla comprende uno o más de lactosa, monohidrato de
5 lactosa, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio, y un carbonato de metal;

10 dicho componente de relleno/aglutinante de dicha segunda mezcla comprende una o más de celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, copovidona, polivinilalcohol, almidón, gelatina, goma arábiga, goma acacia, y goma tragacanto;

15 dicho polímero que forma gel hidrófilo de dicha segunda mezcla comprende una o más de hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma xantano, y goma guar;

20 dicho componente lubricante opcional de dicha segunda mezcla, si está presente, comprende uno o más de ácido esteárico, estearato metálico, estearil fumarato de sodio, ácido graso, alcohol graso, éster de ácido graso, behenato
25 de glicerilo, aceite mineral, aceite vegetal, parafina, leucina, talco, éster de ácido graso de propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, y polialquilenglicol;

dicho desintegrante opcional de dicha segunda mezcla, si

está presente, comprende croscarmelosa de sodio, carmelosa de calcio, crospovidona, ácido algínico, alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de calcio, almidón, almidón pregelatinizado, glicolato de almidón de sodio, flóculo de celulosa, y carboximetilcelulosa; y

dicho componente antioxidante opcional de dicha segunda mezcla, si está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico, ascorbato de sodio, palmitato de ascorbilo, vitamina E, acetato de vitamina E, hidroxitolueno butilado, y hidroxianisol butilado.

52. Un proceso como se reivindica en la reivindicación 50 o 51 en donde

dicho componente de relleno/diluyente de dicha primer mezcla comprende uno o más de lactosa o monohidrato de lactosa;

dicho componente de relleno/aglutinante de dicha primer mezcla comprende celulosa microcristalina;

dicho componente de polímero que forma gel hidrófilo de dicha primer mezcla comprende hidroxipropilmetilcelulosa;

dicho componente lubricante opcional de dicha primer mezcla, si está presente, comprende estearato de magnesio;

dicho componente de relleno/diluyente de dicha segunda mezcla comprende uno o más de lactosa o monohidrato de

lactosa;

dicho componente de relleno/aglutinante de dicha segunda mezcla comprende celulosa microcristalina;

5

dicho componente de polímero que forma gel hidrófilo de dicha segunda mezcla comprende hidroxipropilmetilcelulosa;

10

dicho componente lubricante opcional de dicha segunda mezcla, si está presente, comprende estearato de magnesio;

dicho desintegrante opcional de dicha segunda mezcla, si está presente, comprende croscarmelosa de sodio; y

15

dicho componente antioxidante opcional de dicha segunda mezcla, si está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico y acetato de vitamina E.

20

53. Un producto del proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 41 a 52.

RESUMEN

La presente invención se dirige a comprimidos bicapa que comprenden por lo menos un estrógeno en una primera capa y un agente terapéutico en una segunda capa, y a procesos para su preparación.

Figura 1

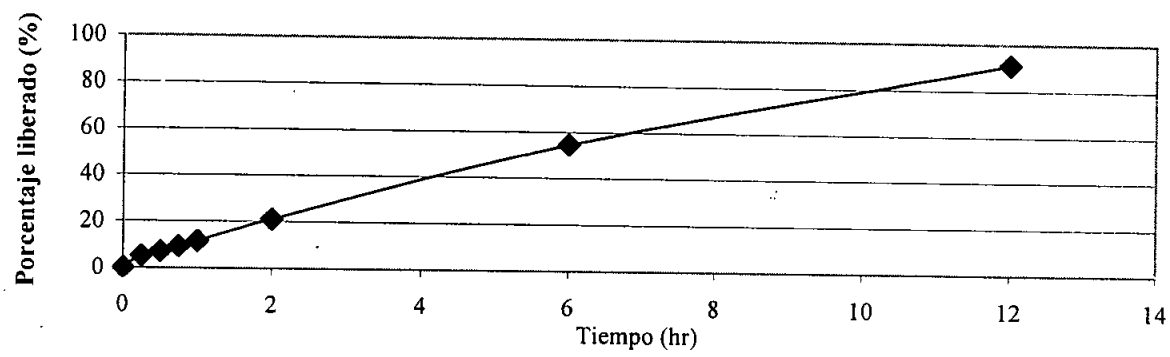


Figura 2

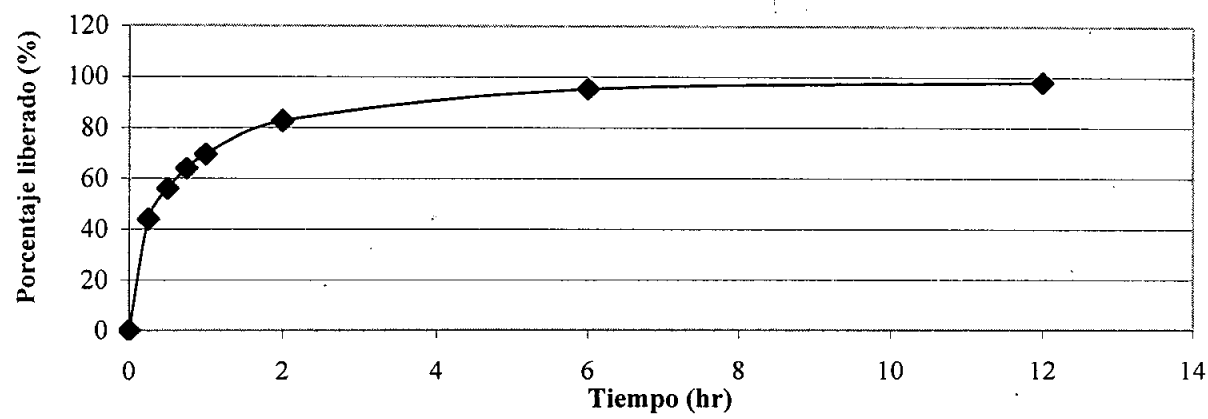


Figura 4

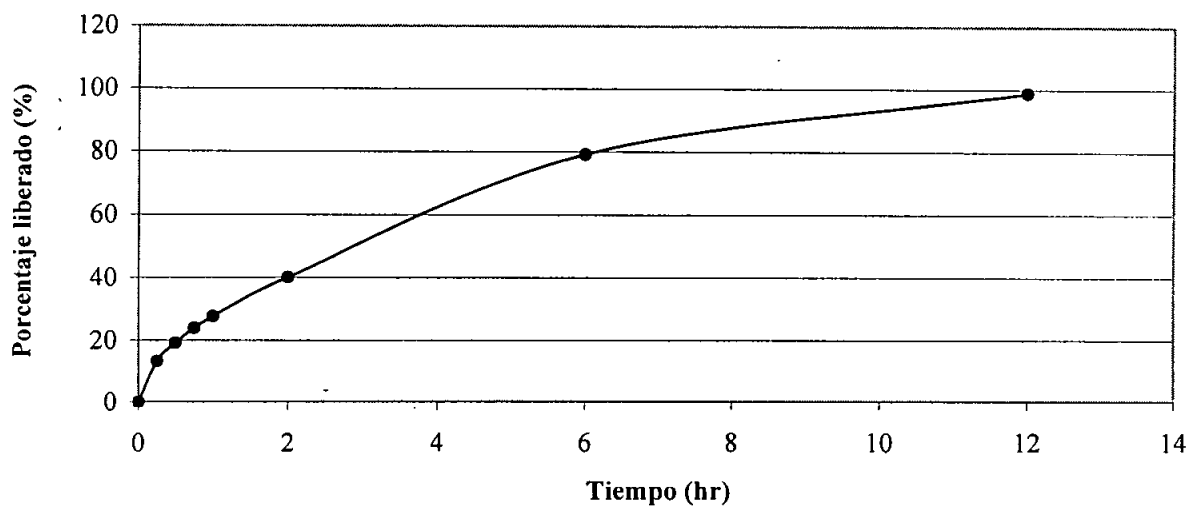


Figura 5

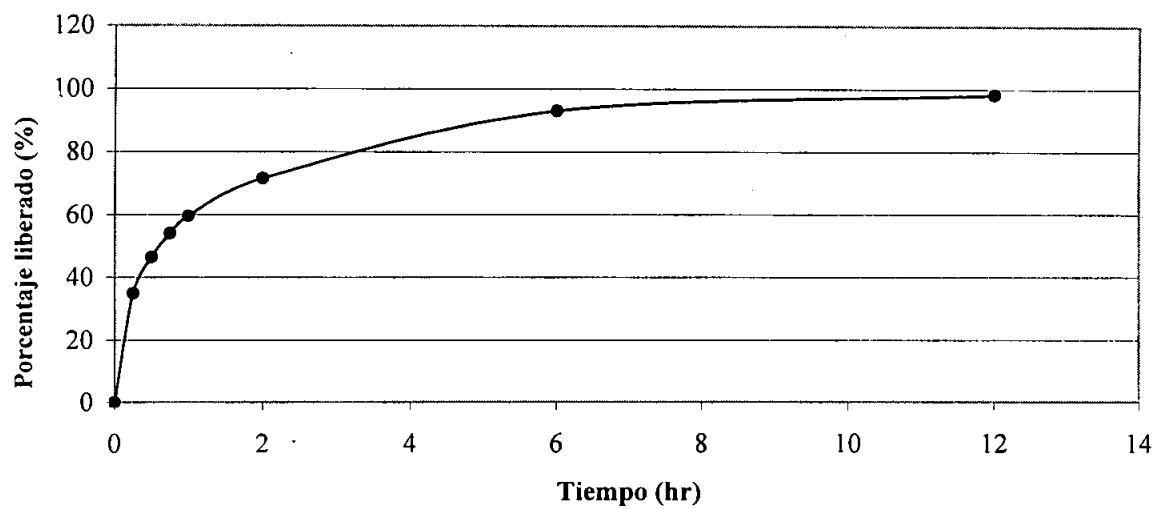


Figura 6

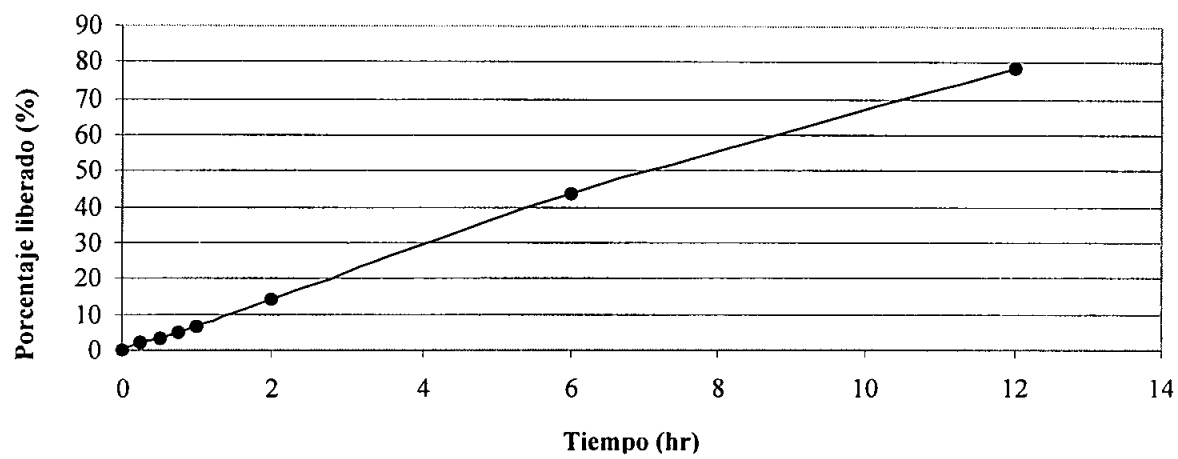


Figura 7

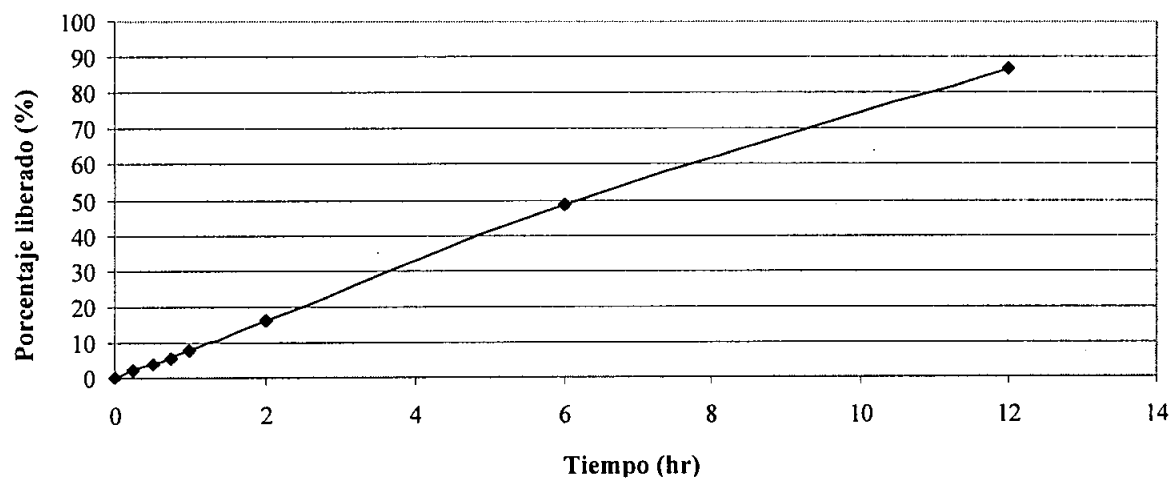


Figura 8

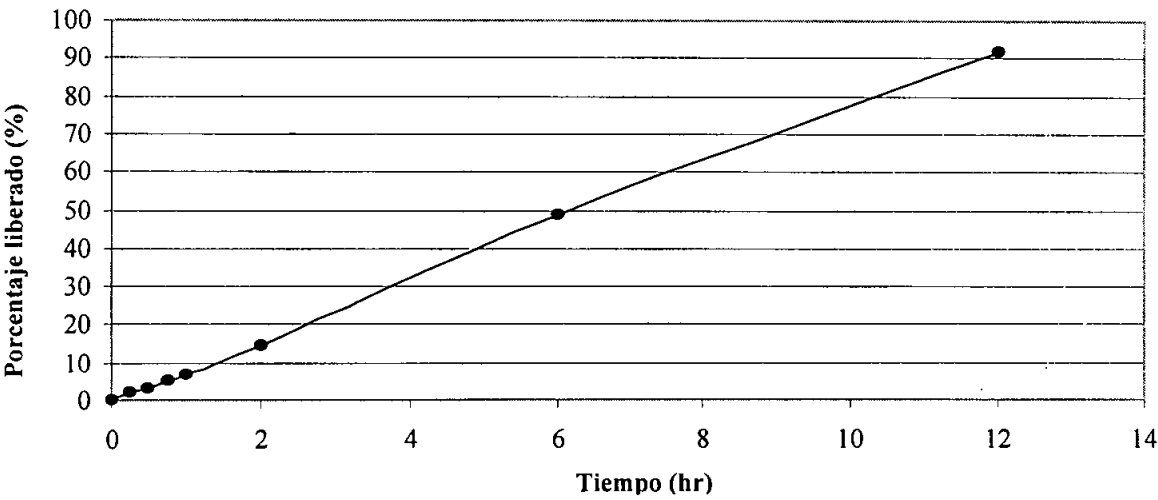
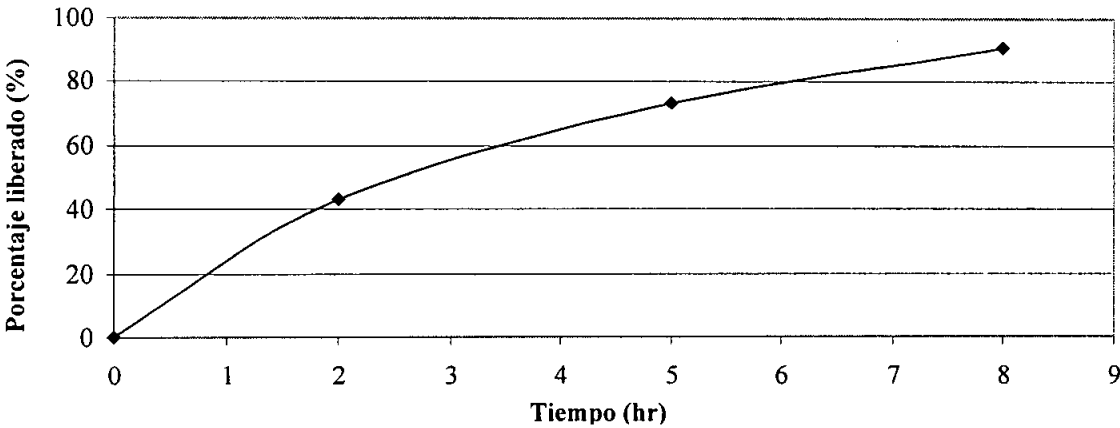


Figura 9



445

Figura 10

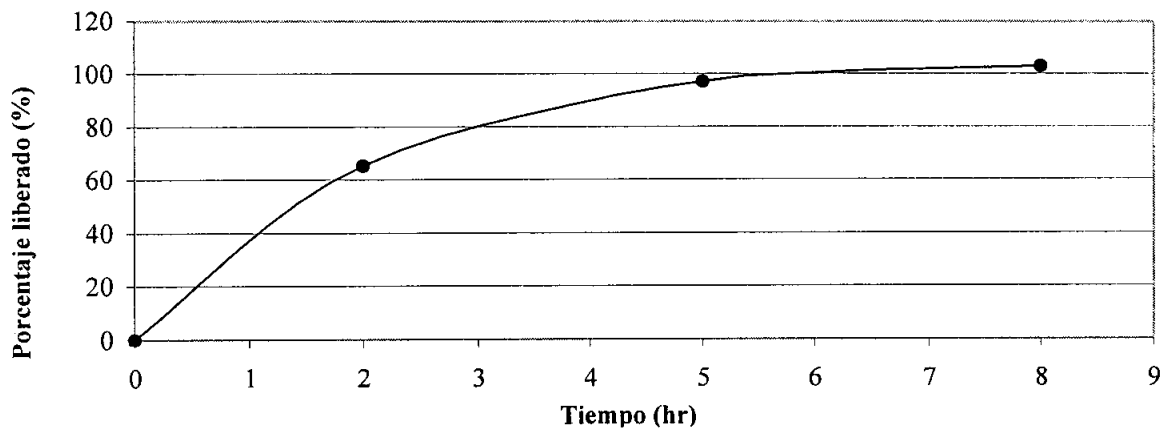
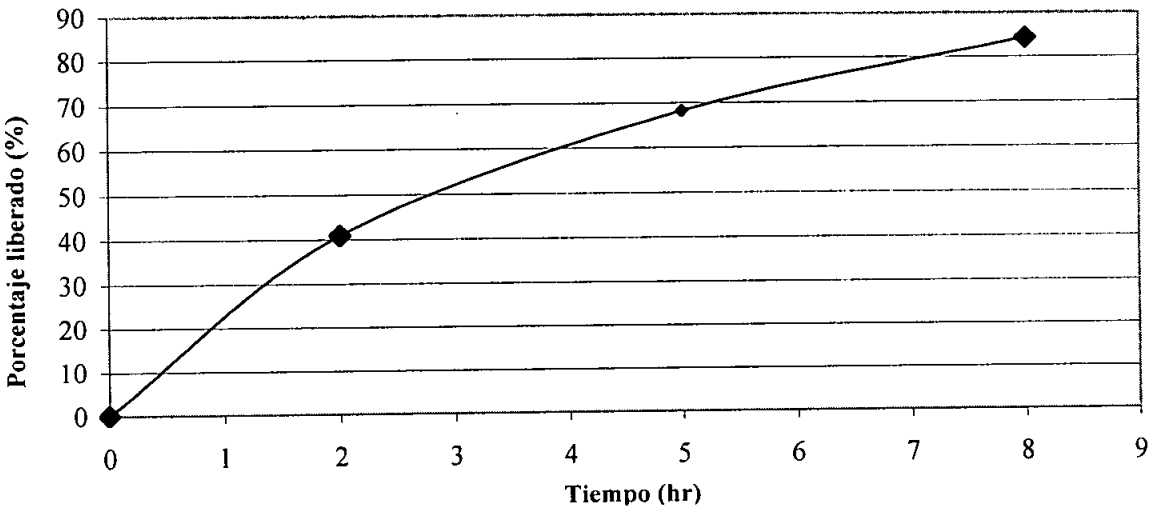


Figura 11



147

Figura 12

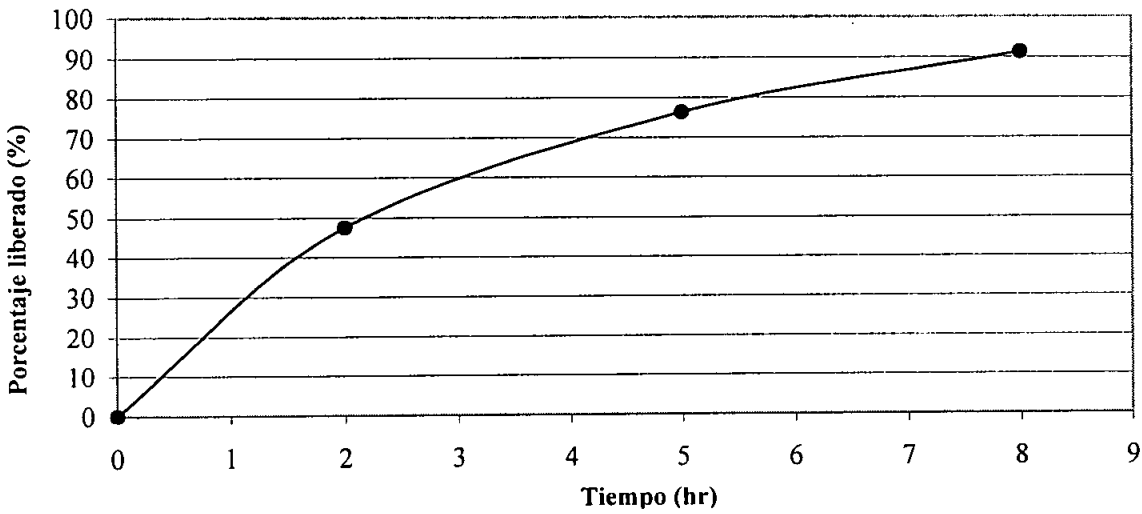


Figura 13

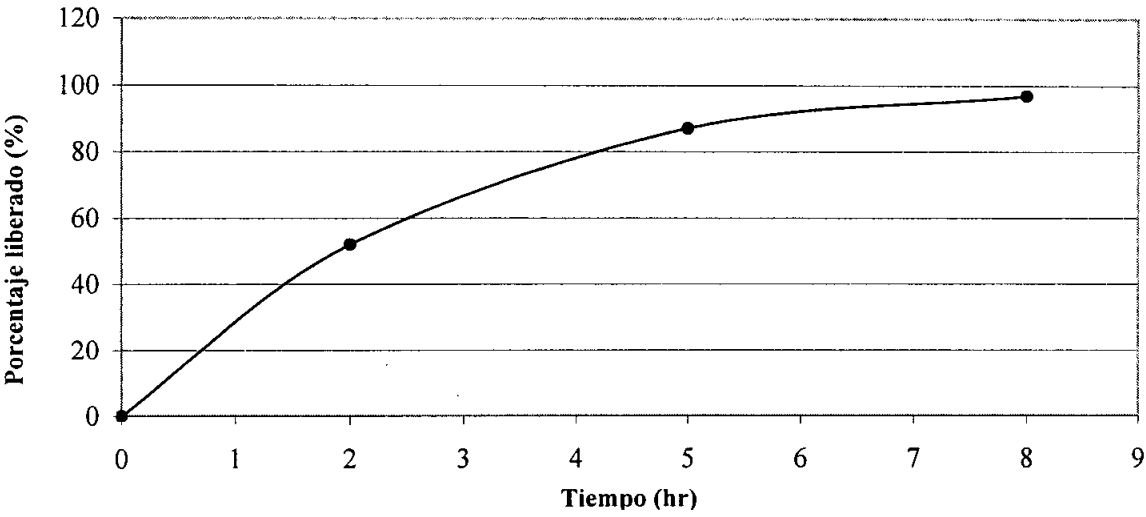


Figura 14

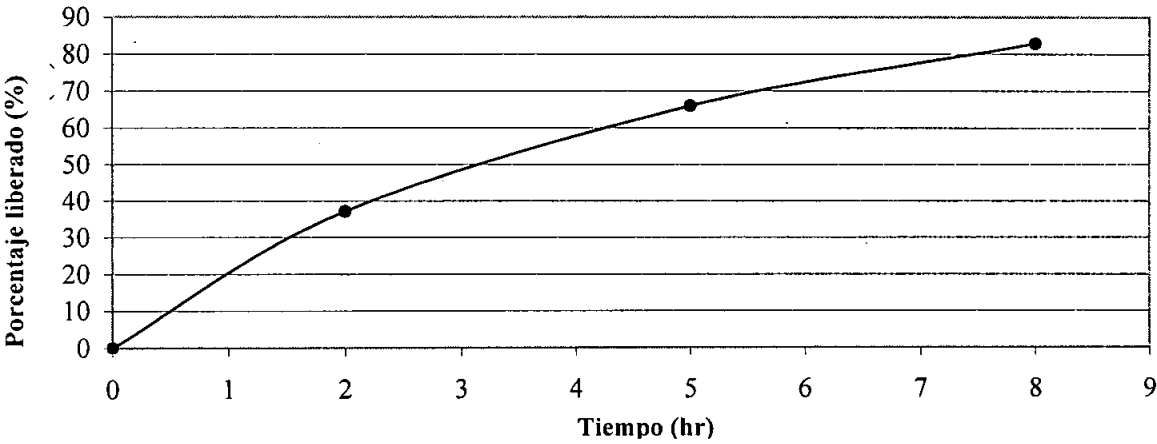


Figura 15

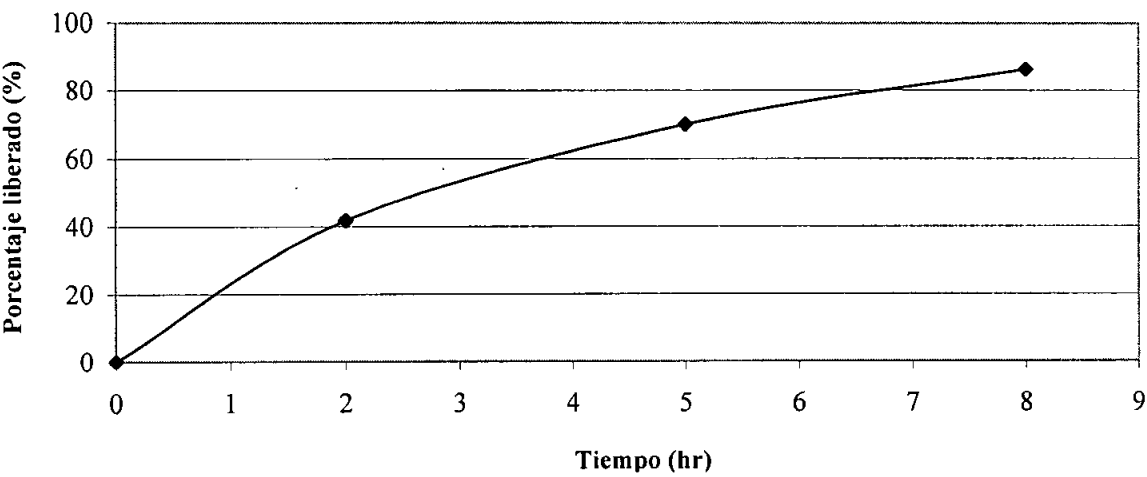


Figura 16

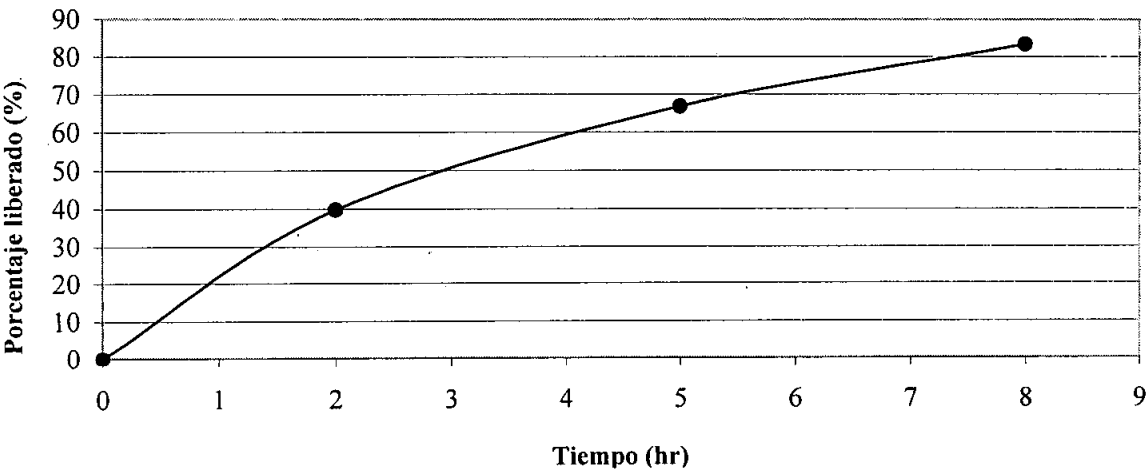


Figura 17

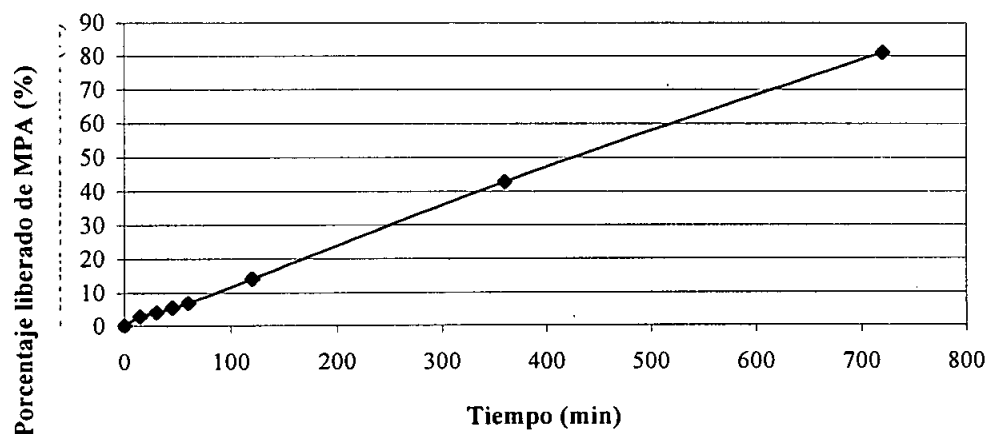


Figura 18

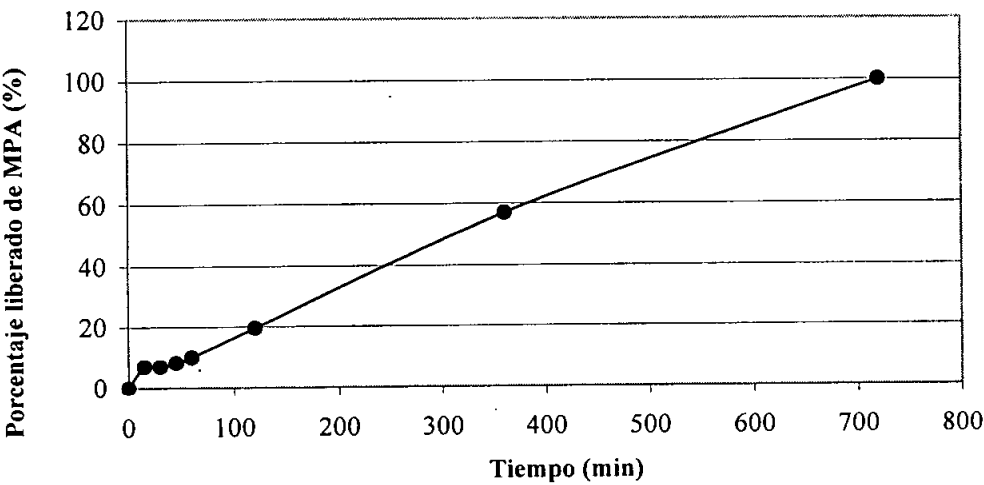


Figura 19

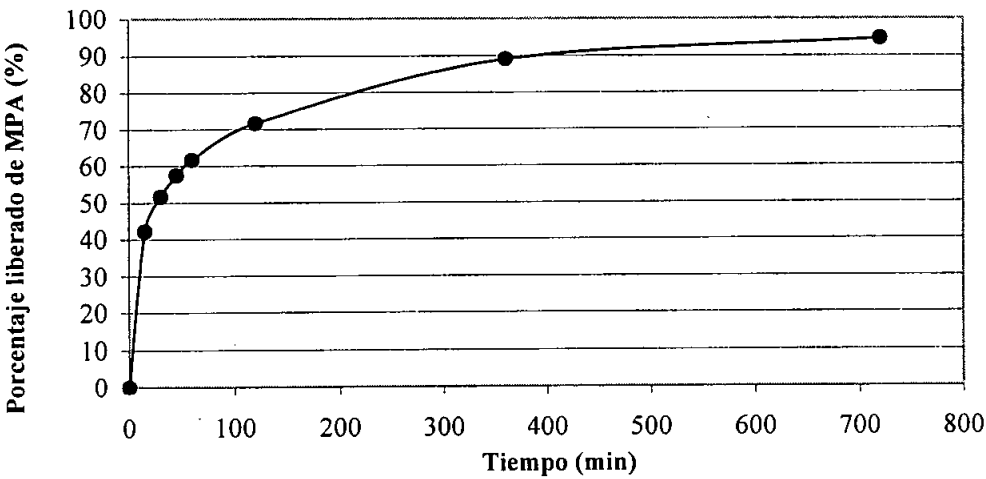


Figura 20

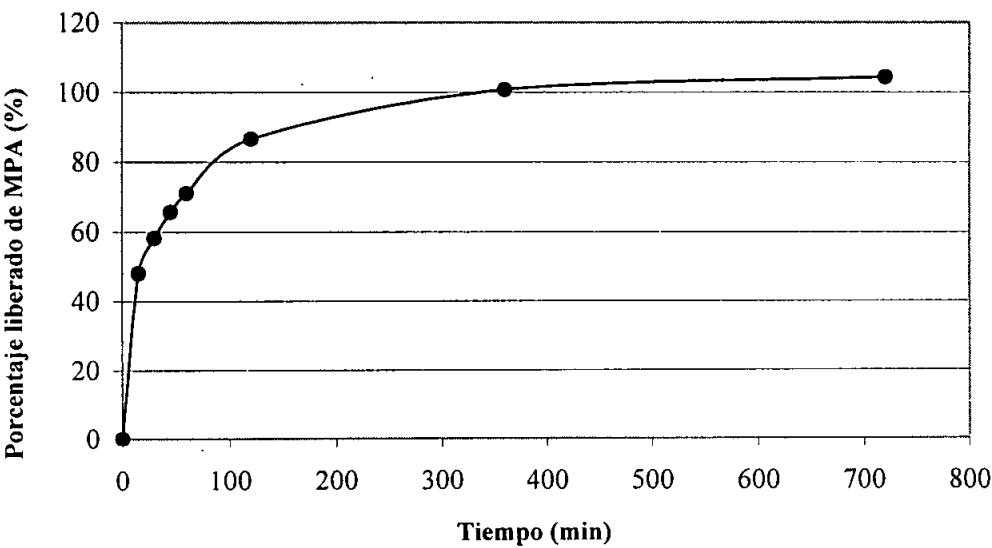


Figura 21

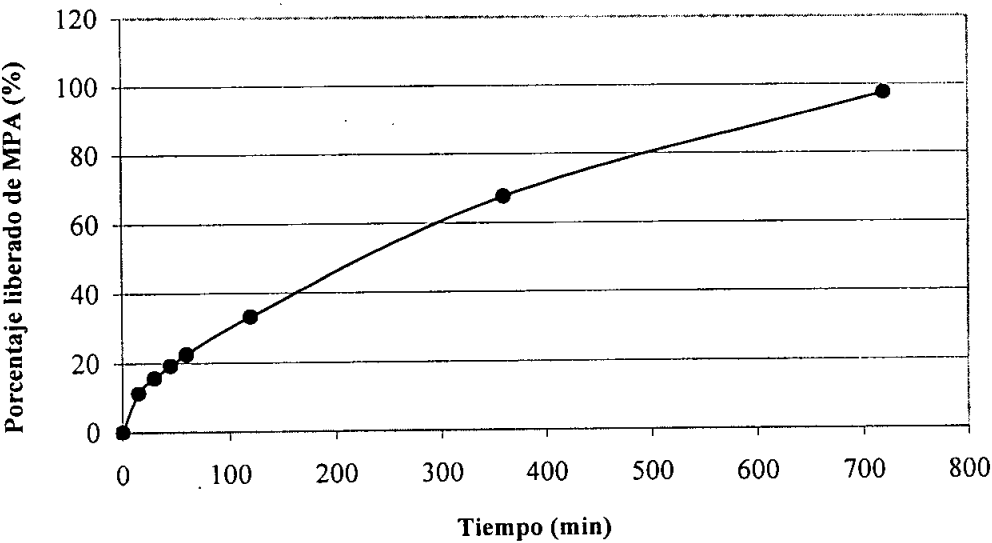


Figura 22

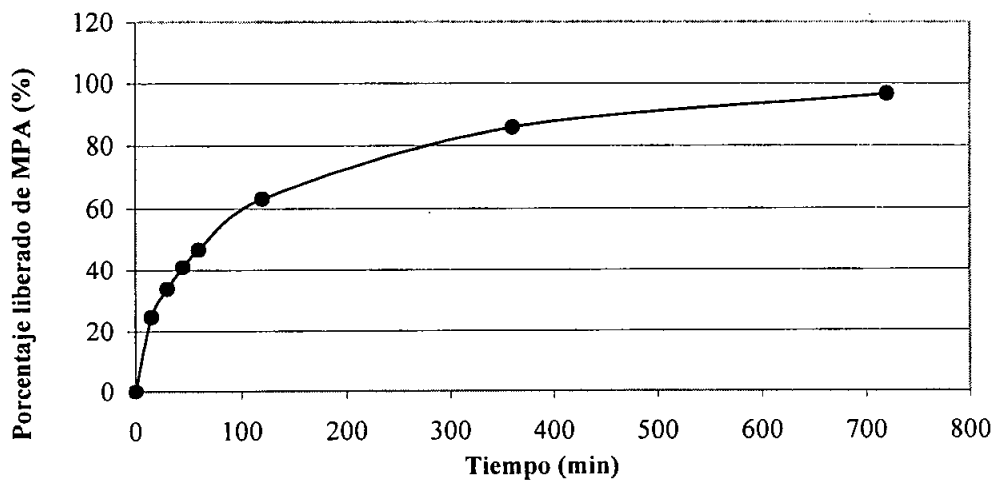


Figura 23

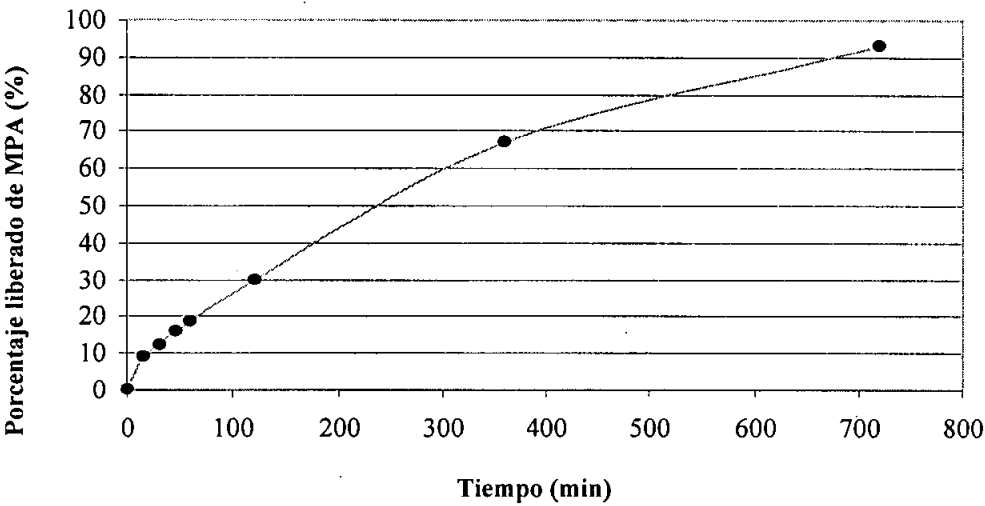


Figura 24

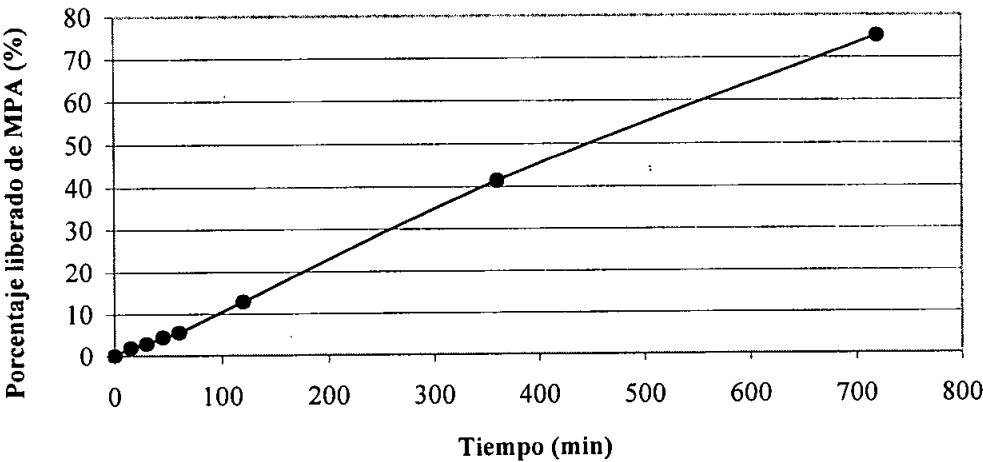


Figura 25

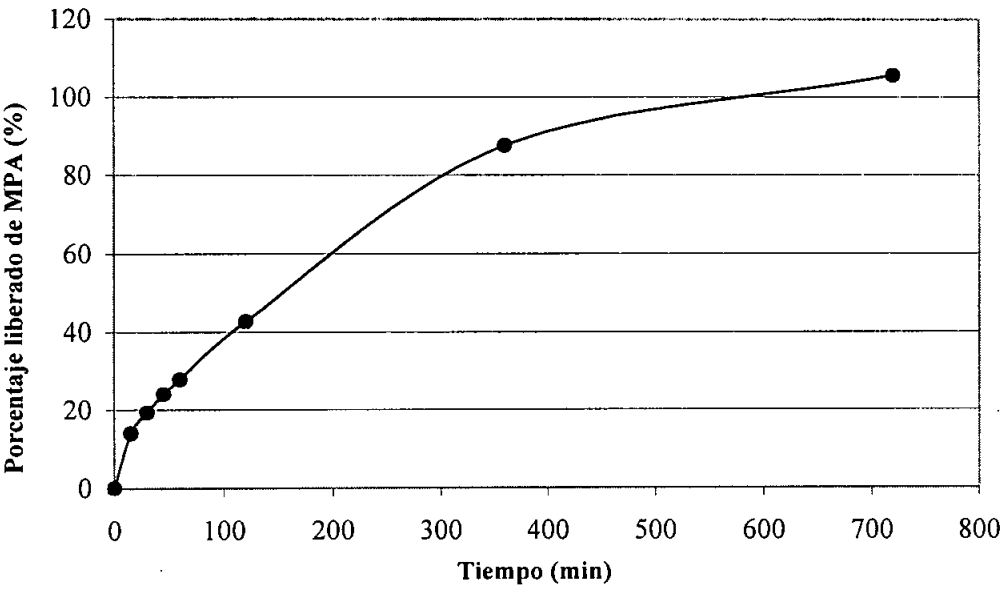


Figura 26

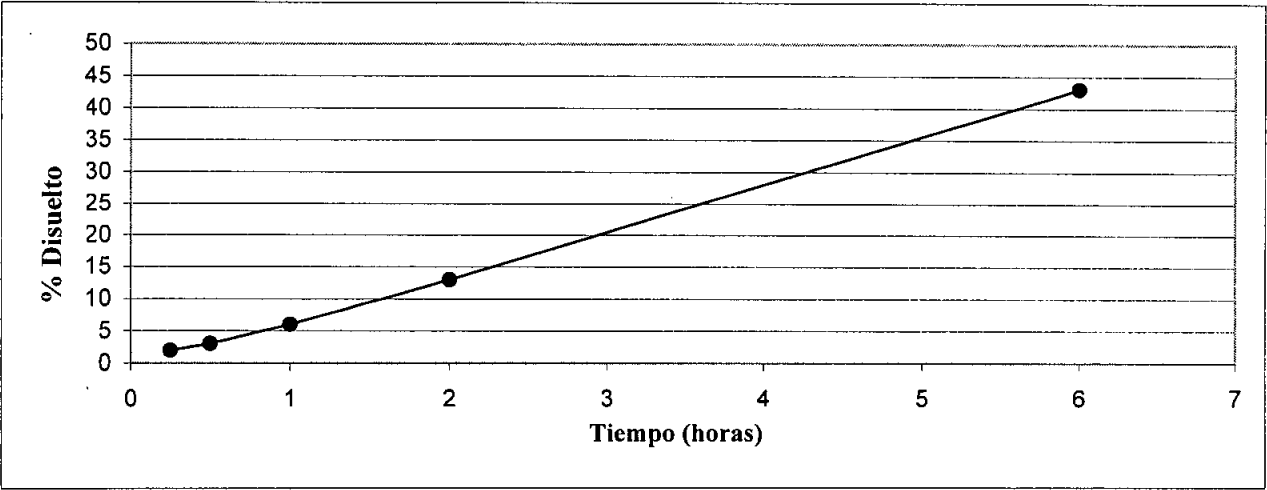


Figura 27

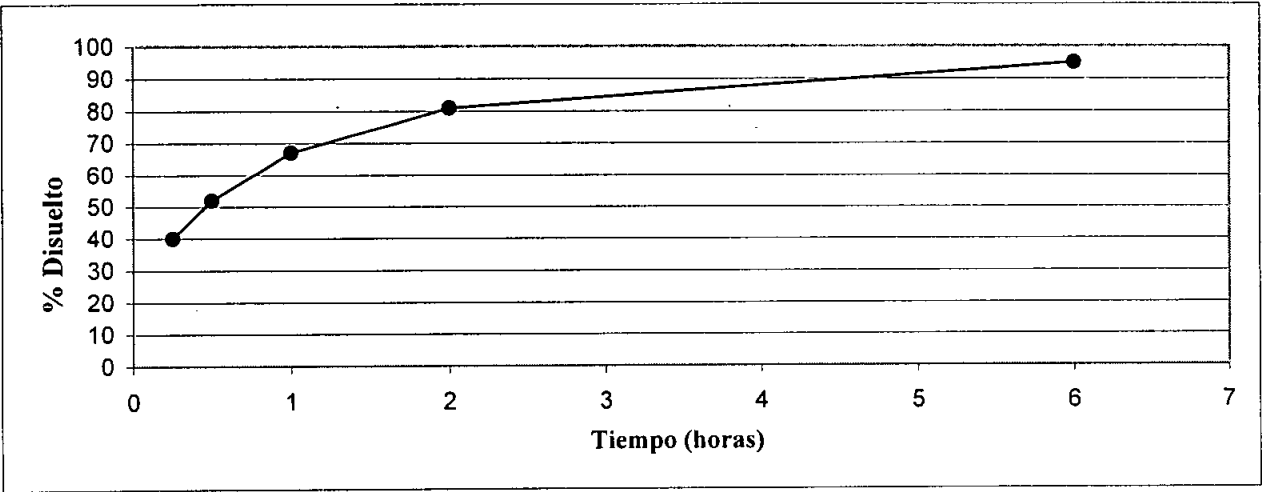


Figura 28

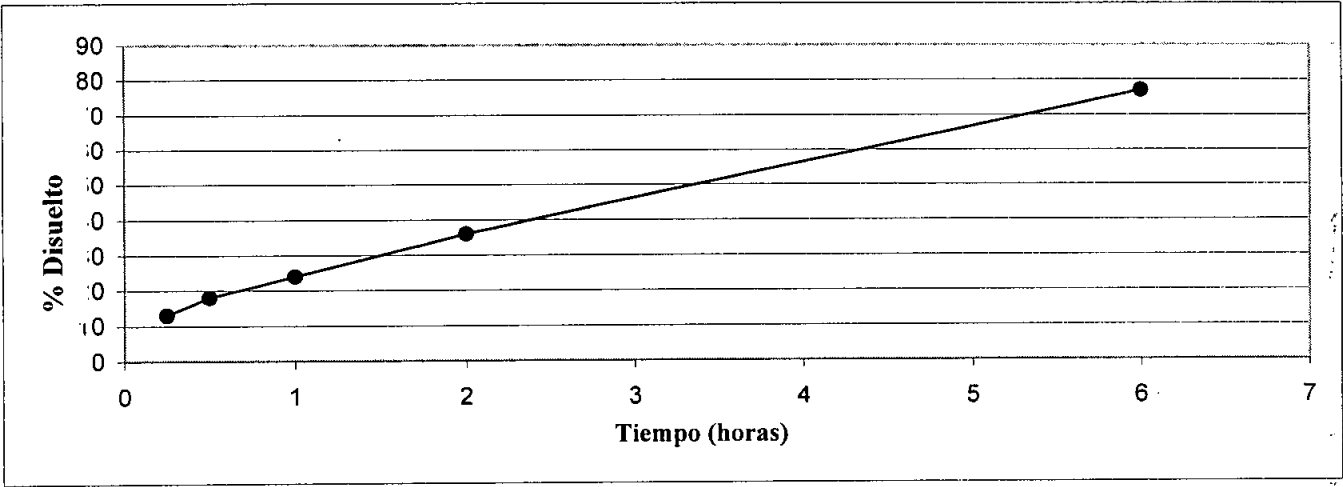


Figura 29

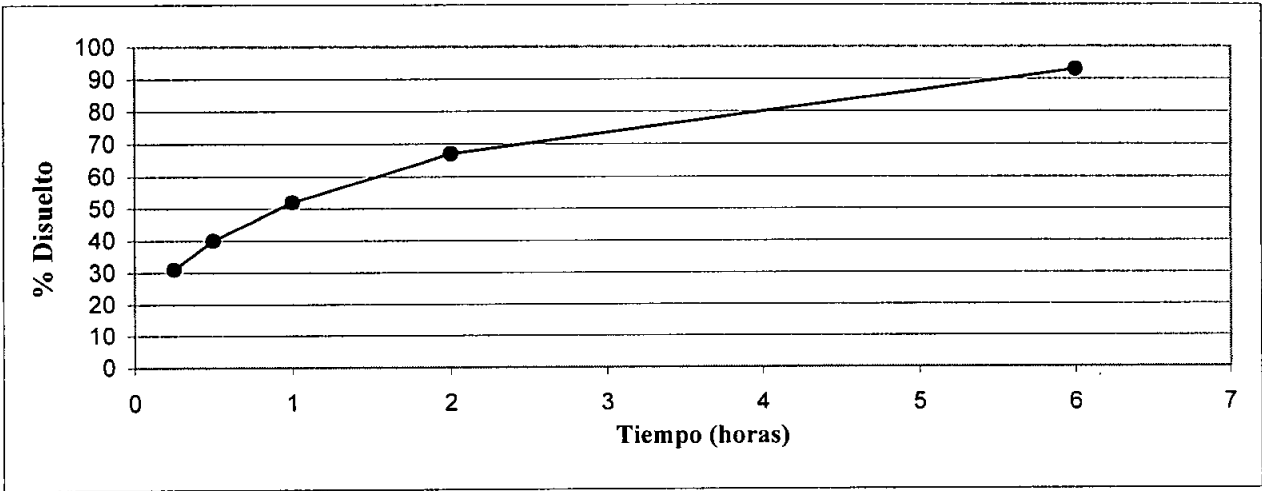


Figura 30

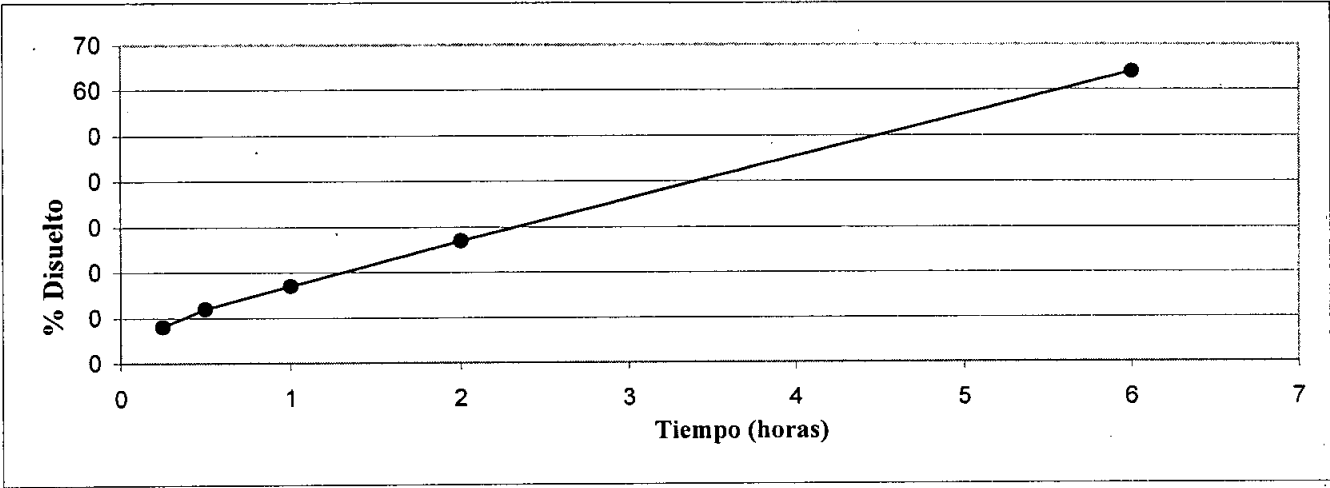


Figura 31

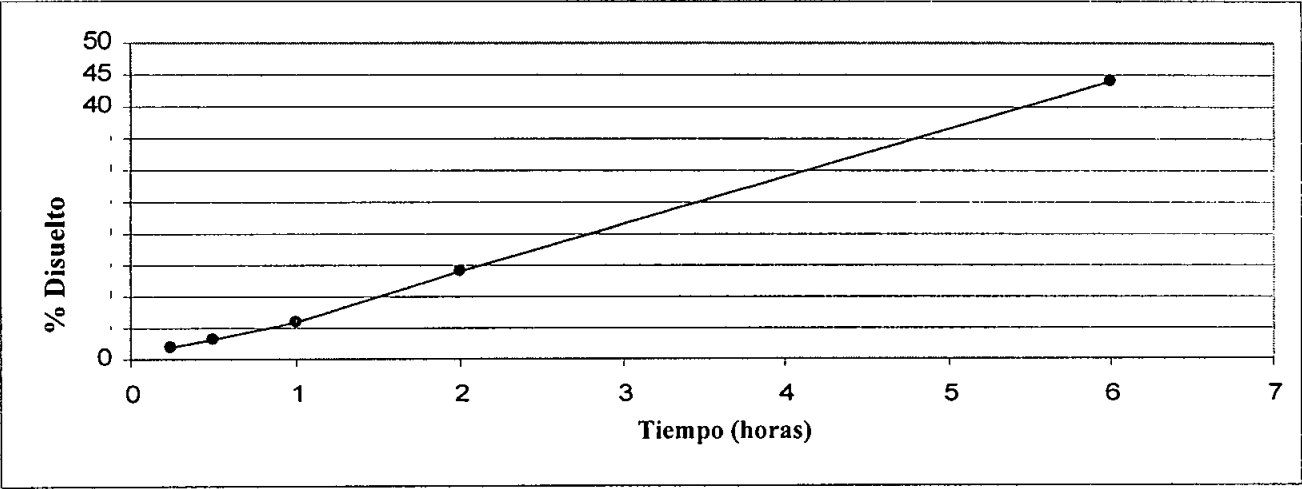


Figura 32

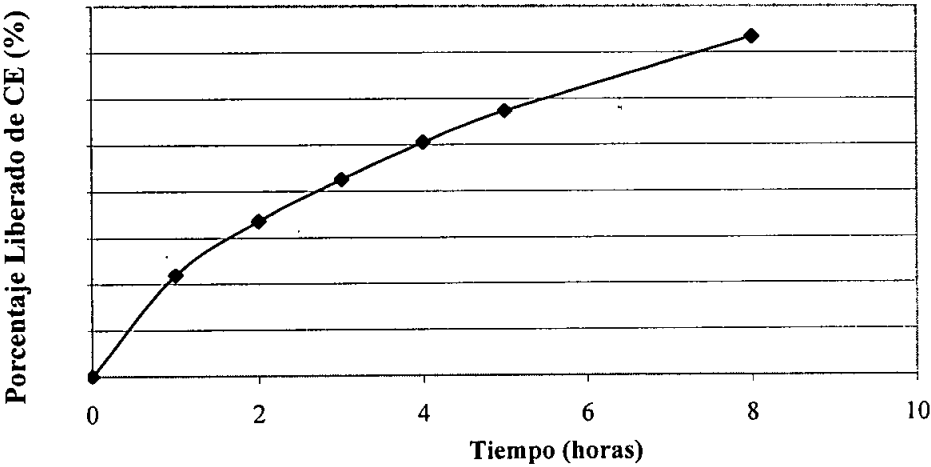


Figura 33

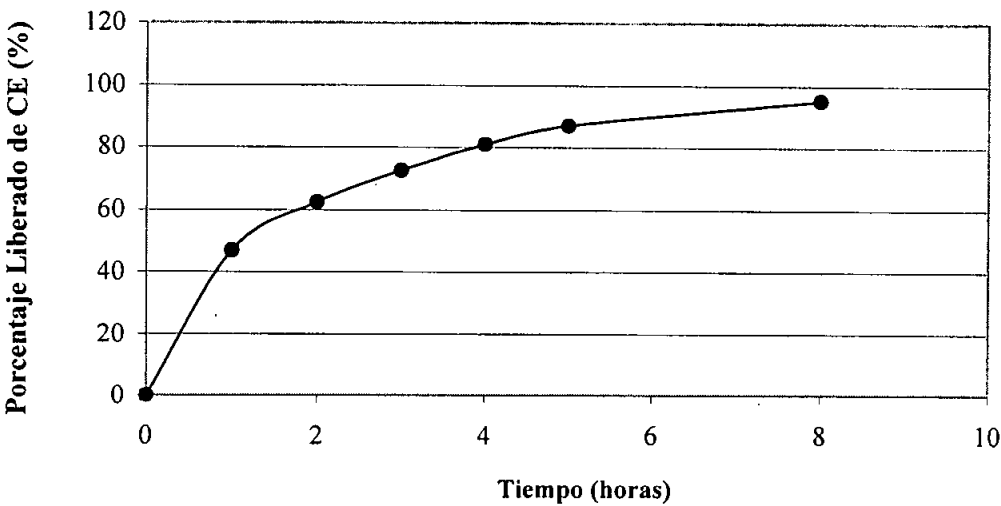


Figura 34

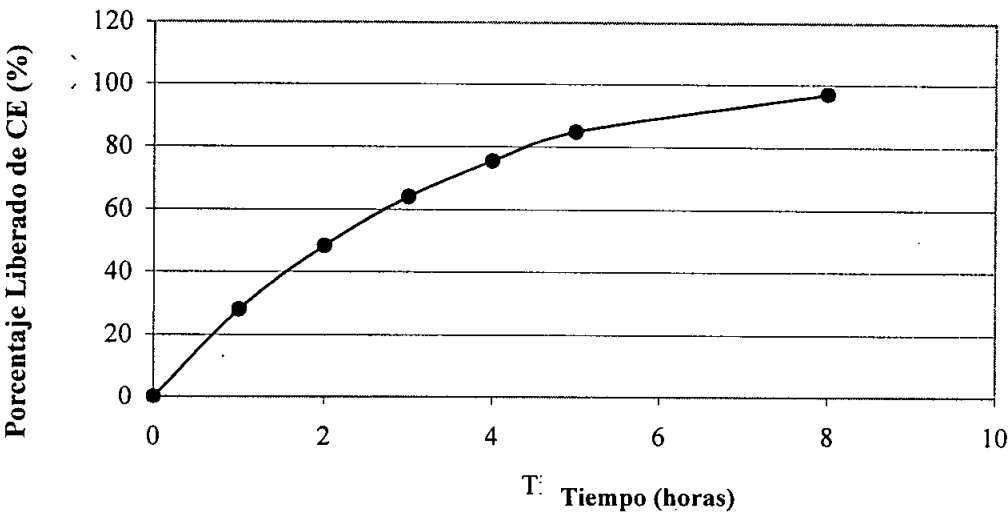


Figura 35

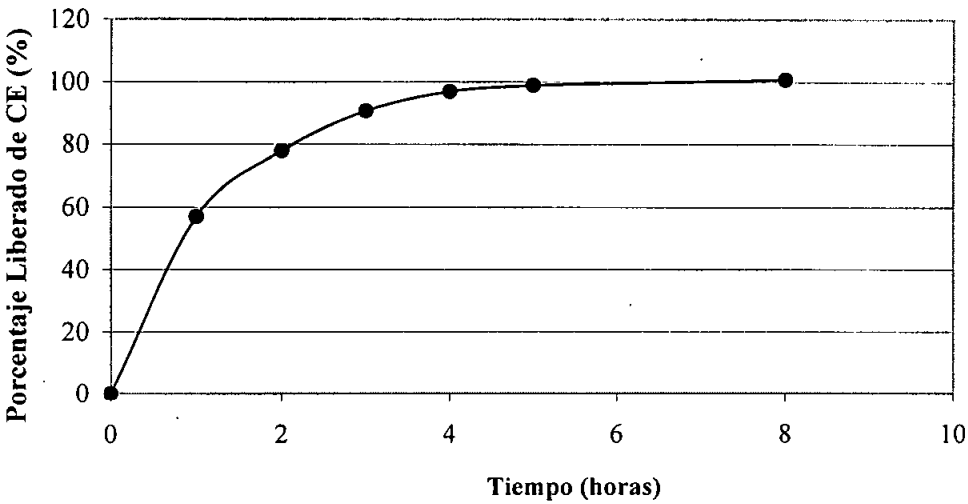


Figura 36

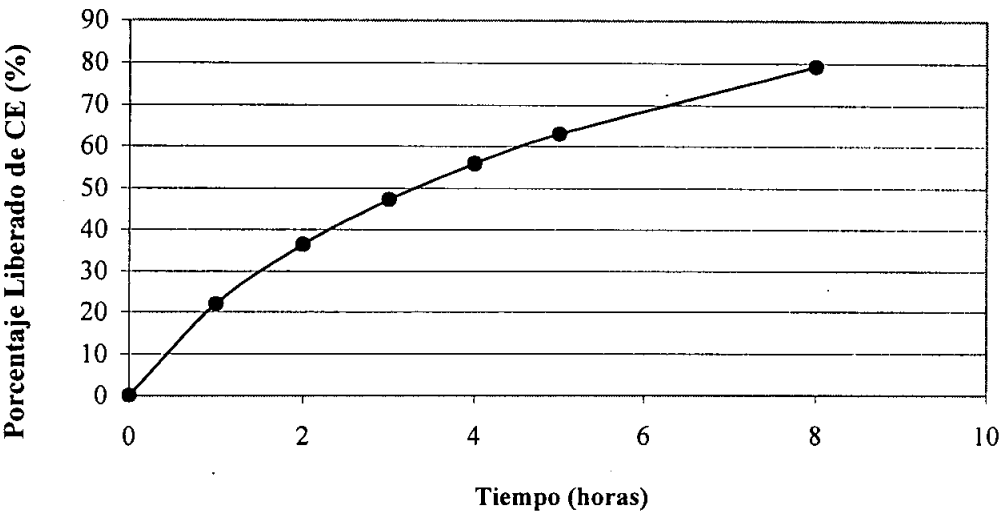


Figura 37

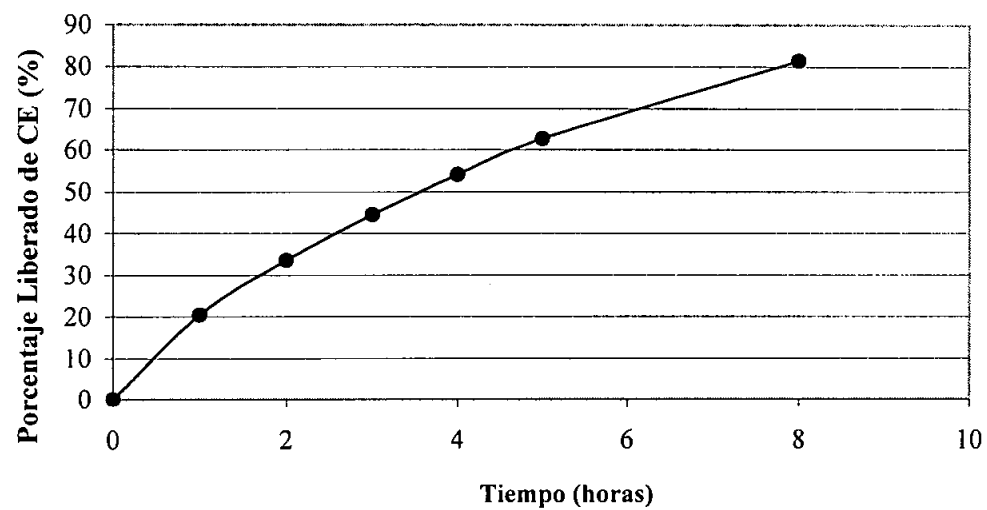


Figura 38

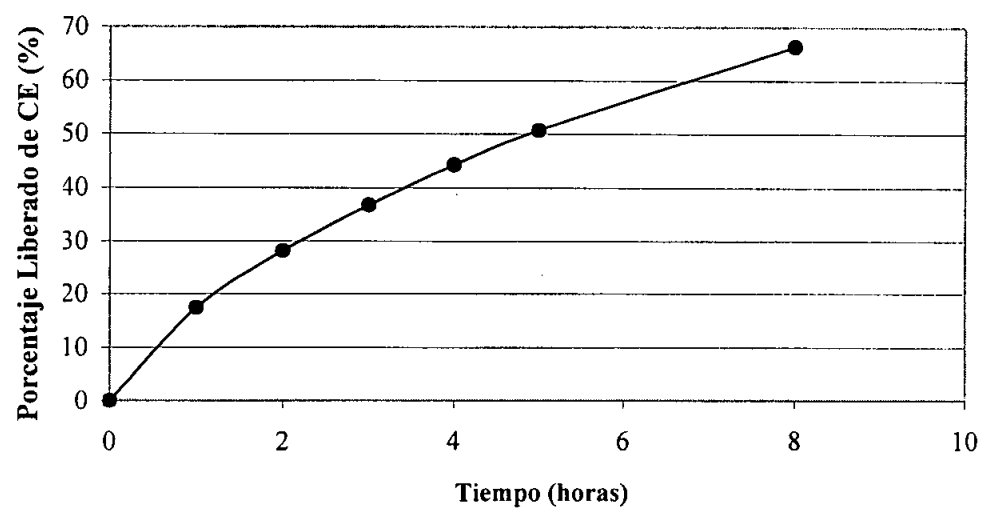


Figura 39

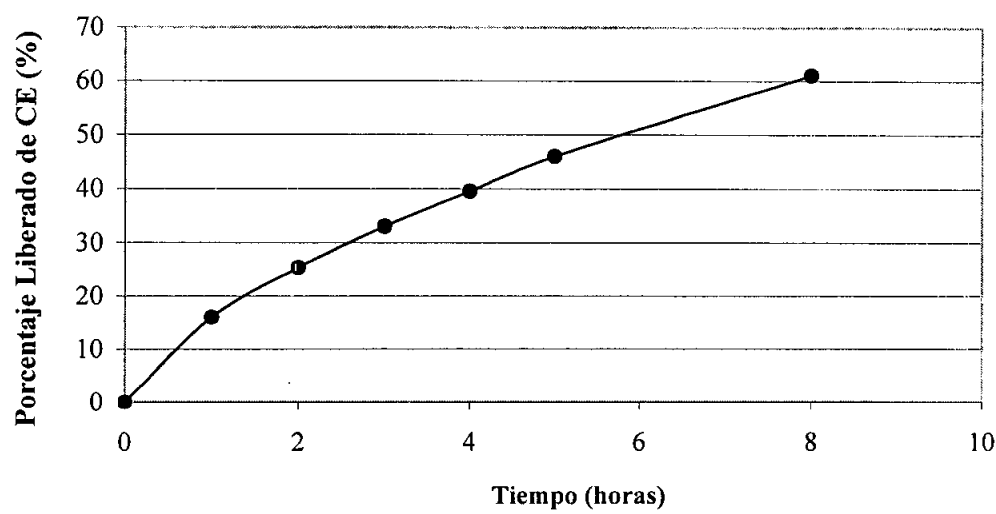


Figura 40

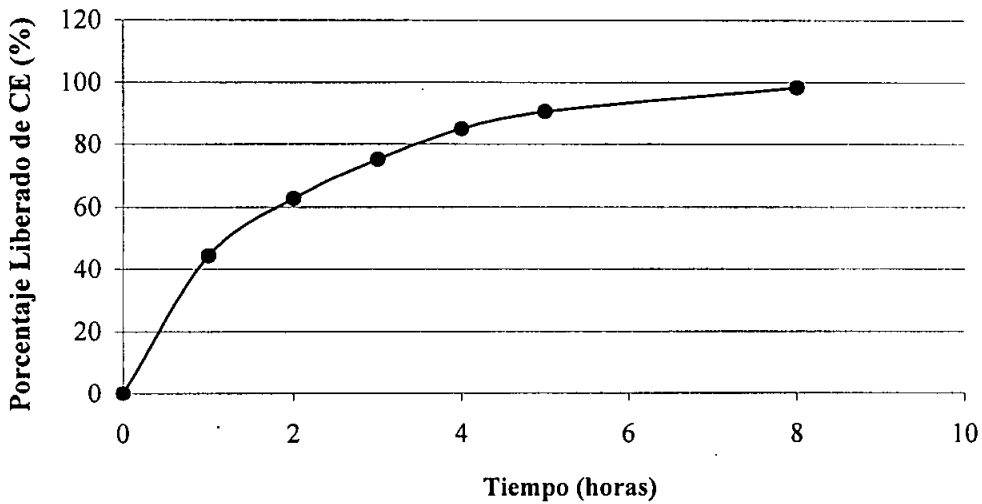


Figura 41

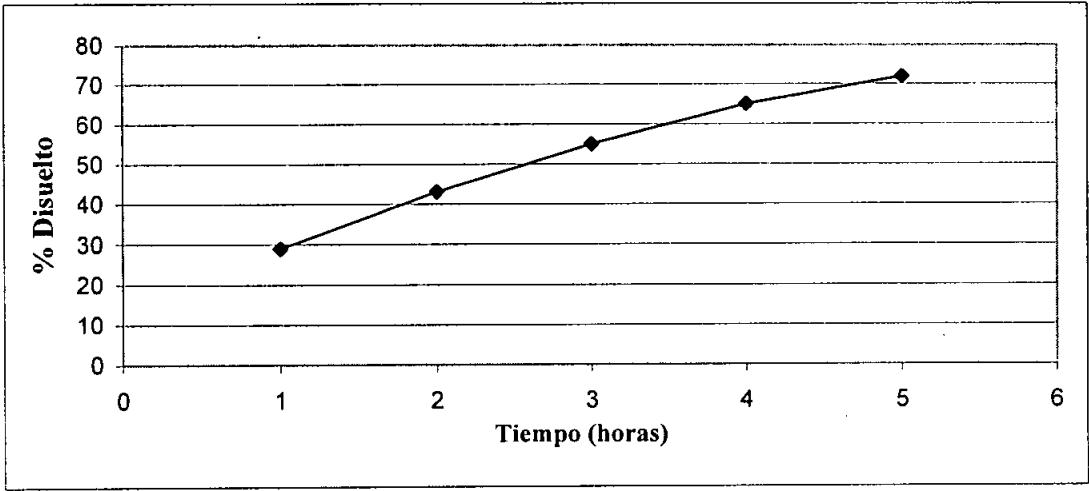


Figura 42

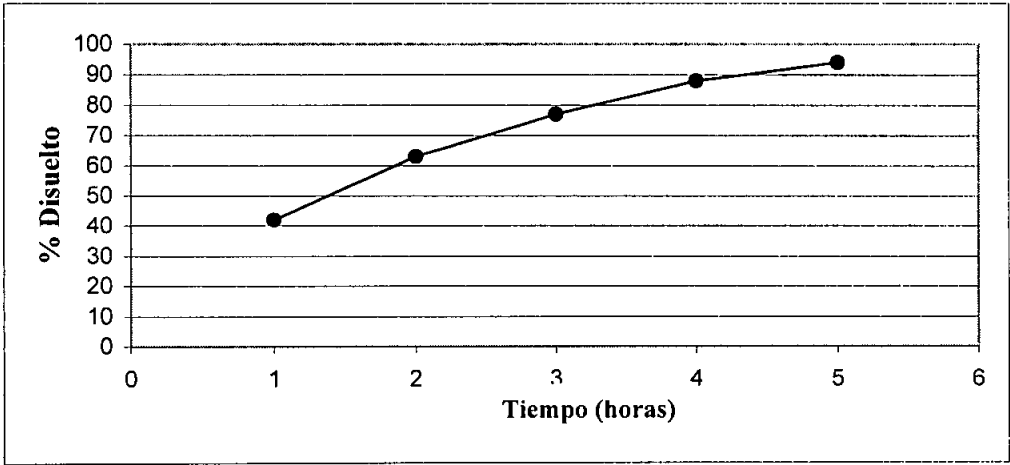


Figura 43

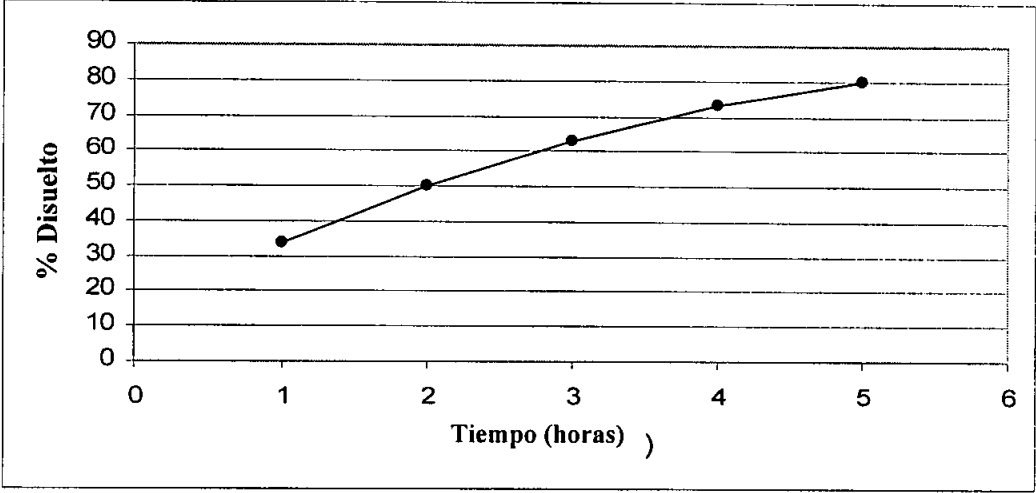


Figura 44

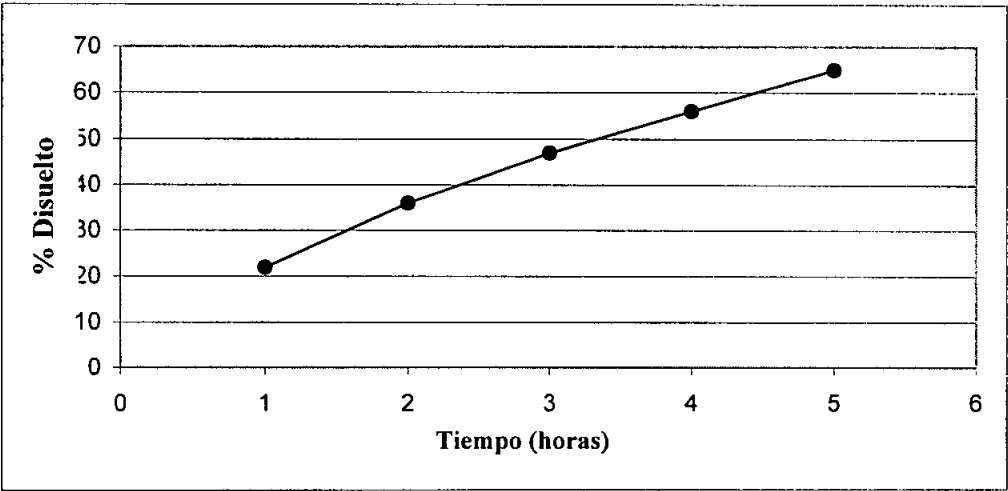


Figura 45

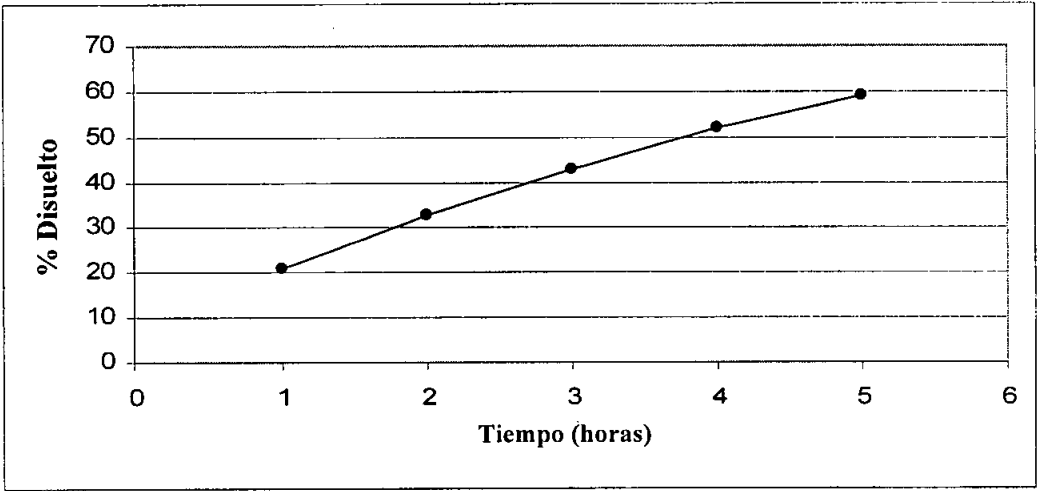


Figura 46

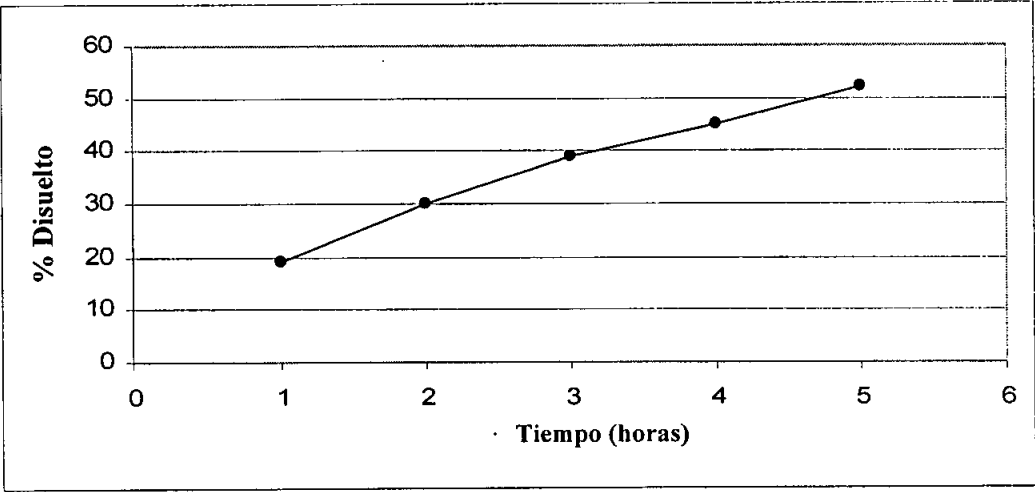


Figura 47

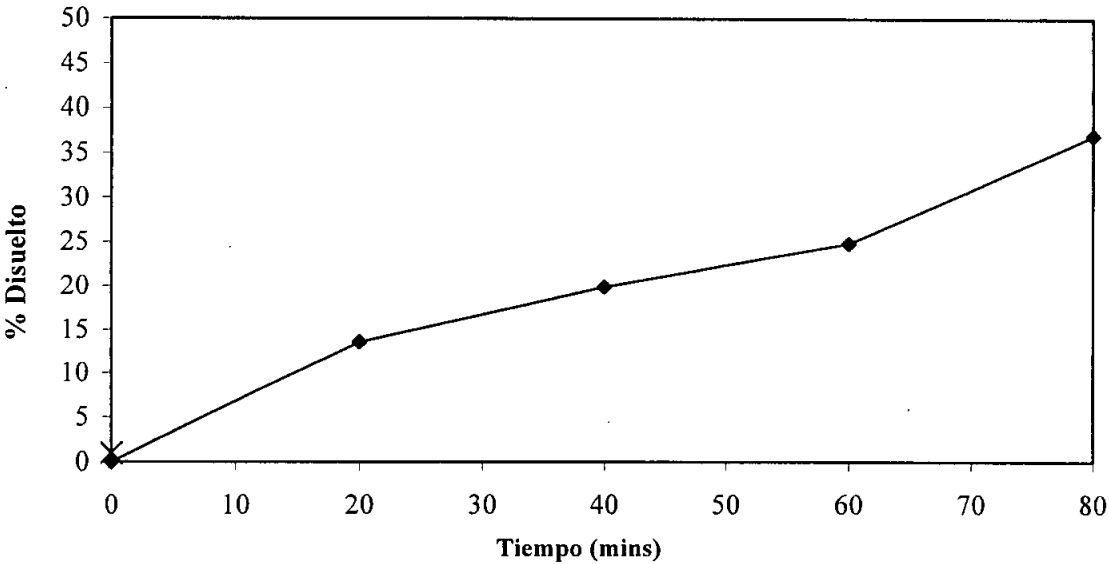


Figura 48

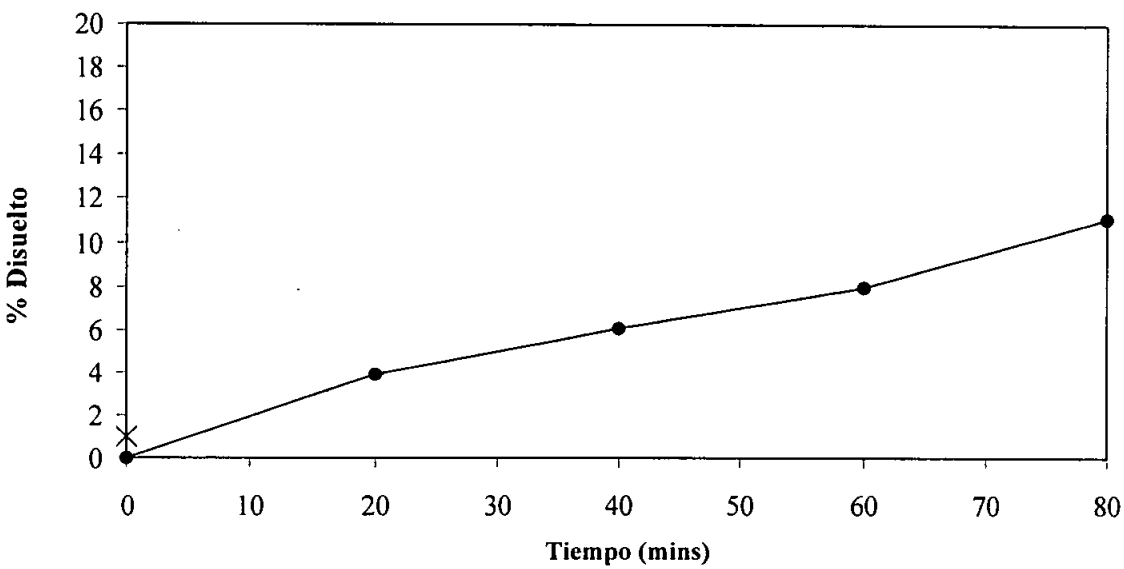


Figura 50

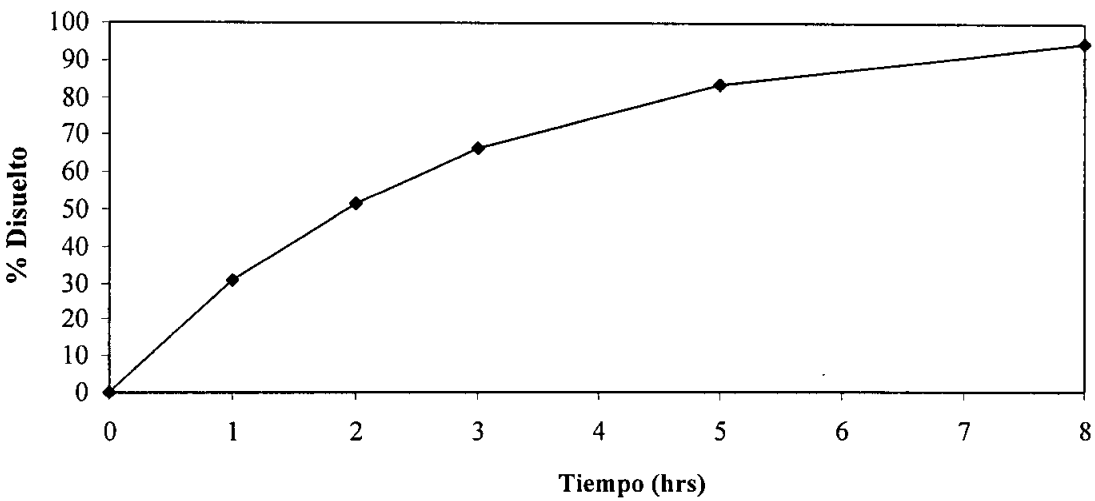


Figura 53

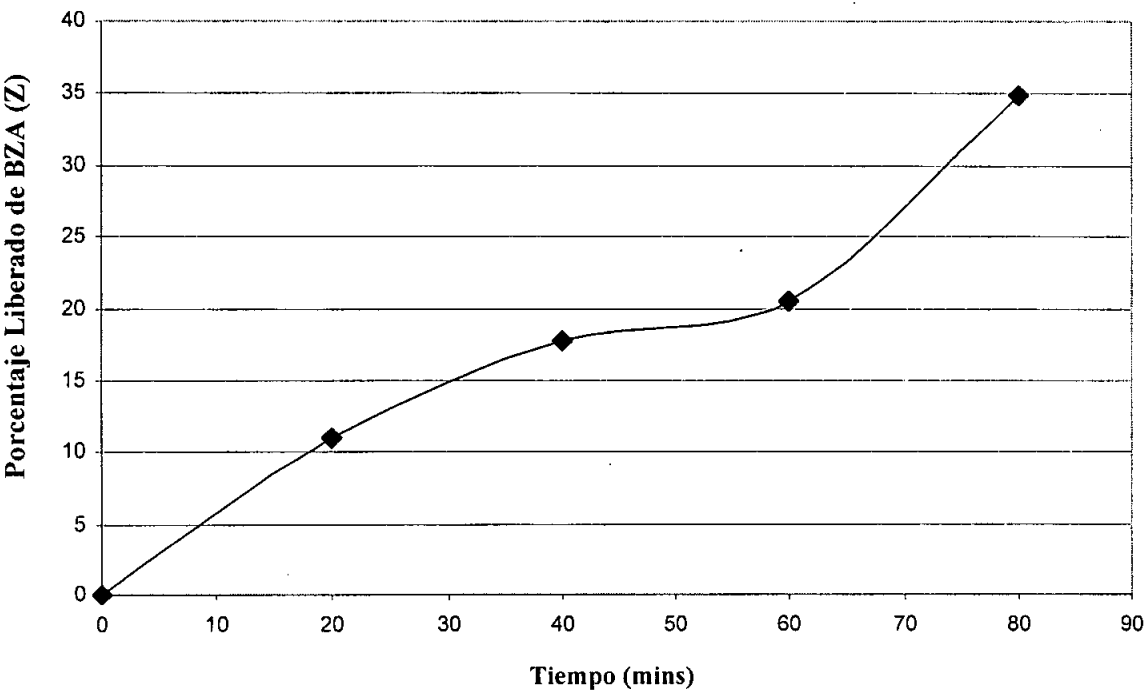


Figura 54

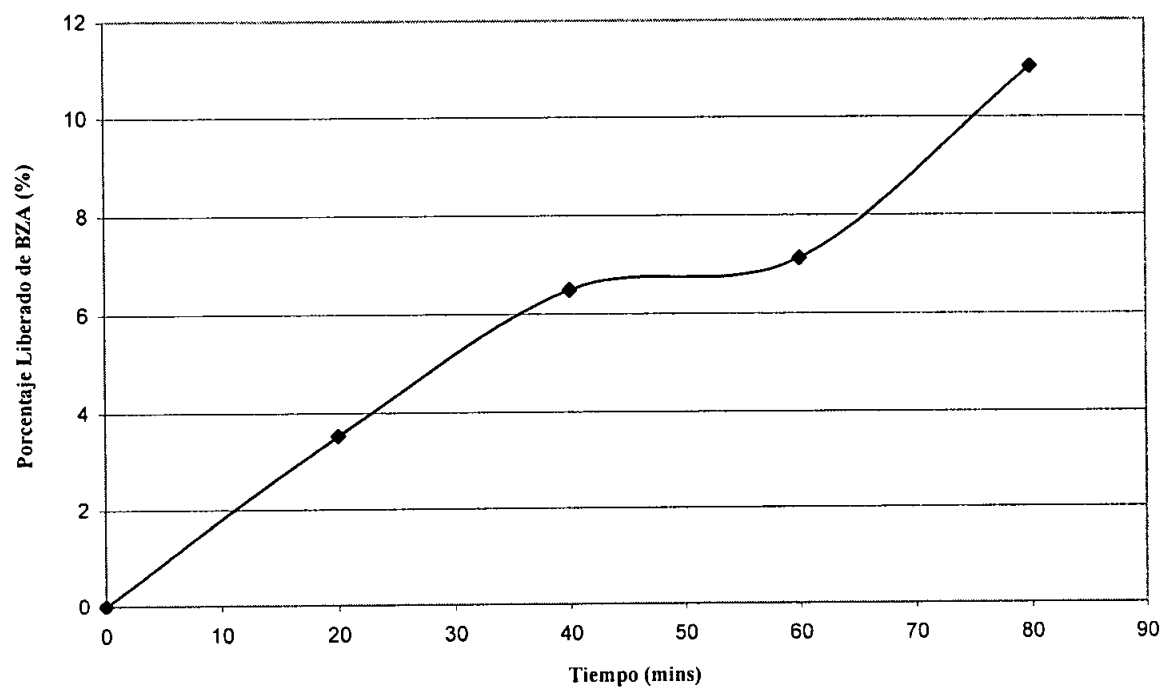


Figura 55

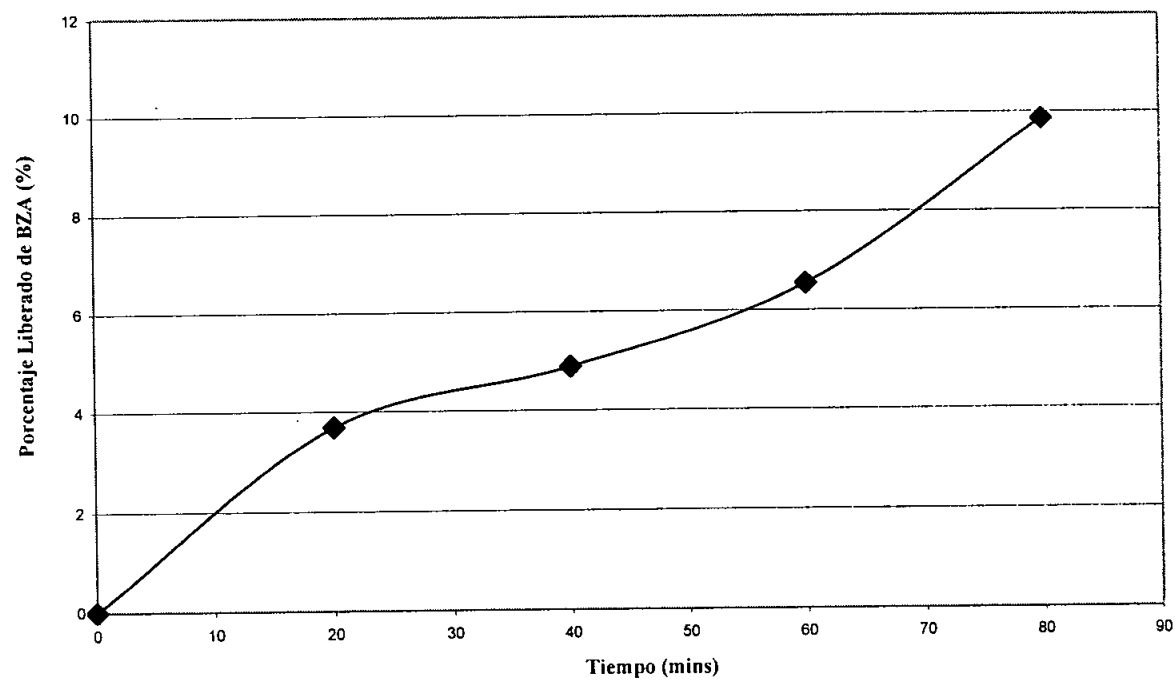


Figura 56

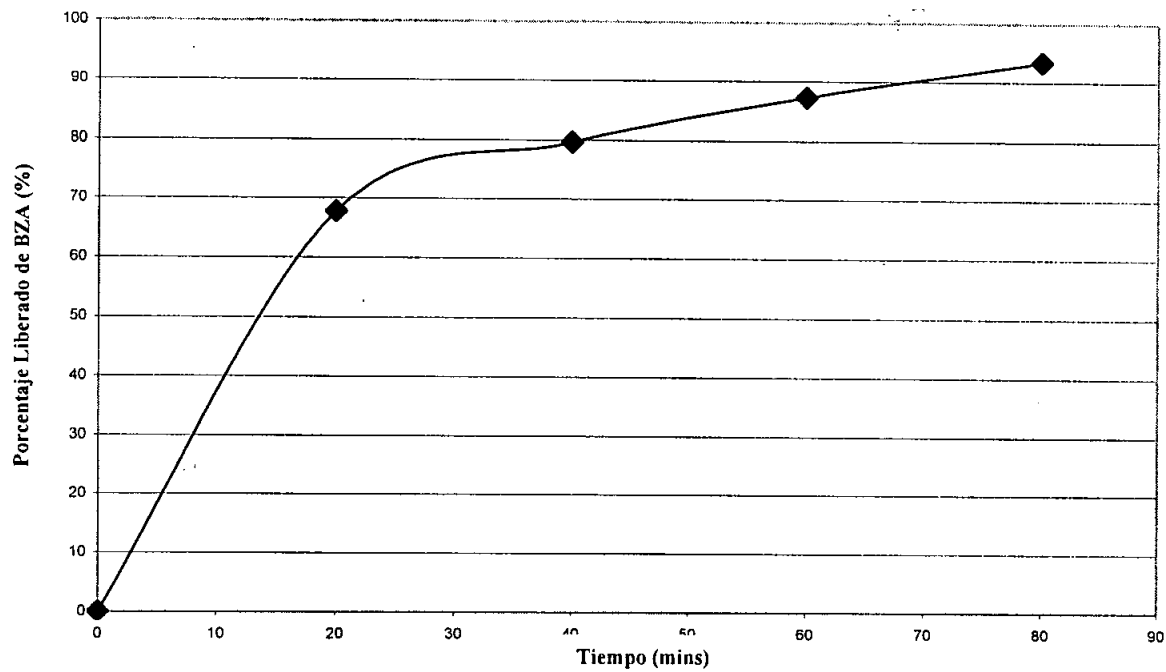
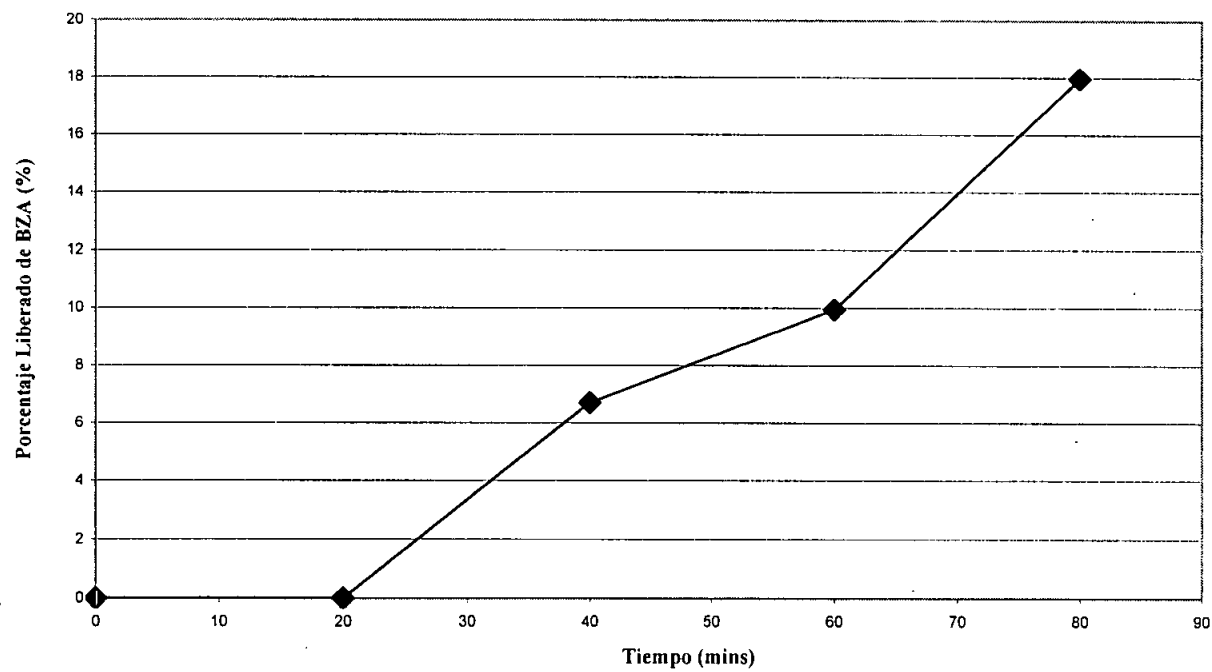


Figura 57



491

Figura 58

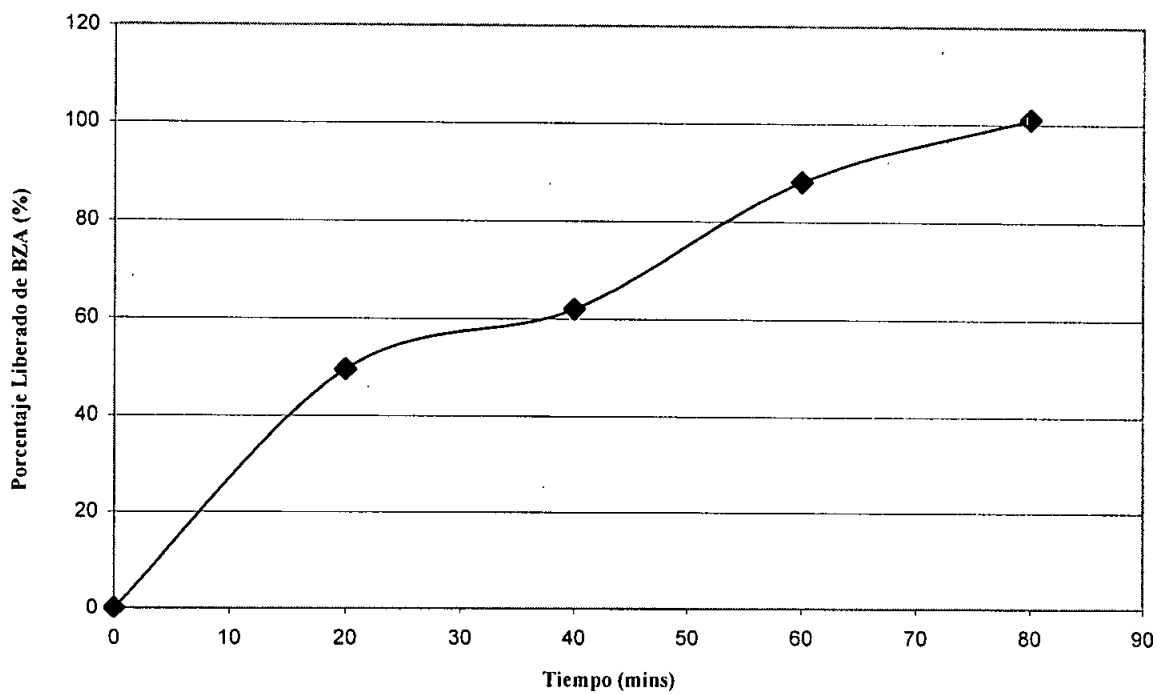


Figura 59

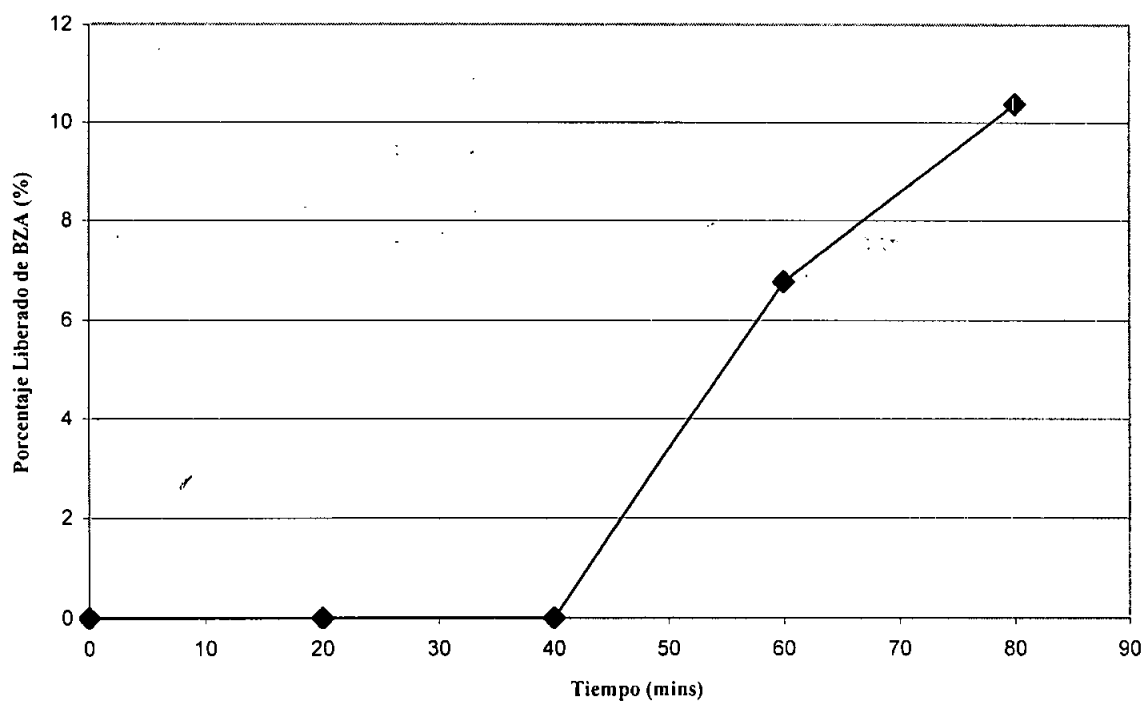


Figura 60

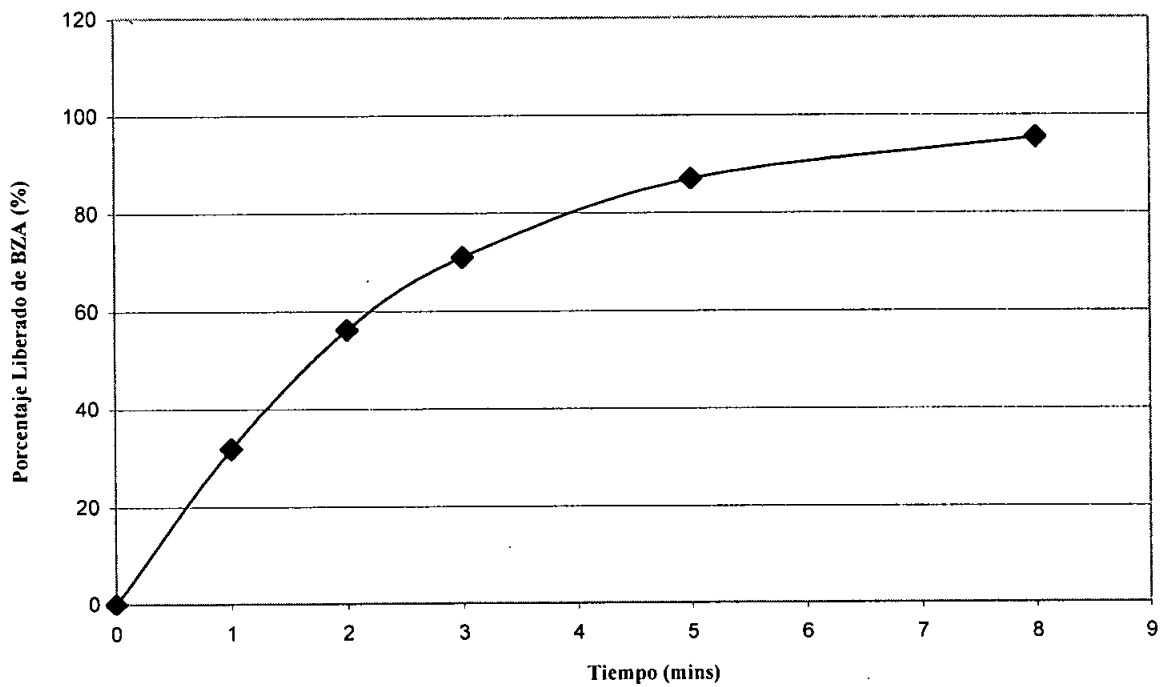


Figura 61

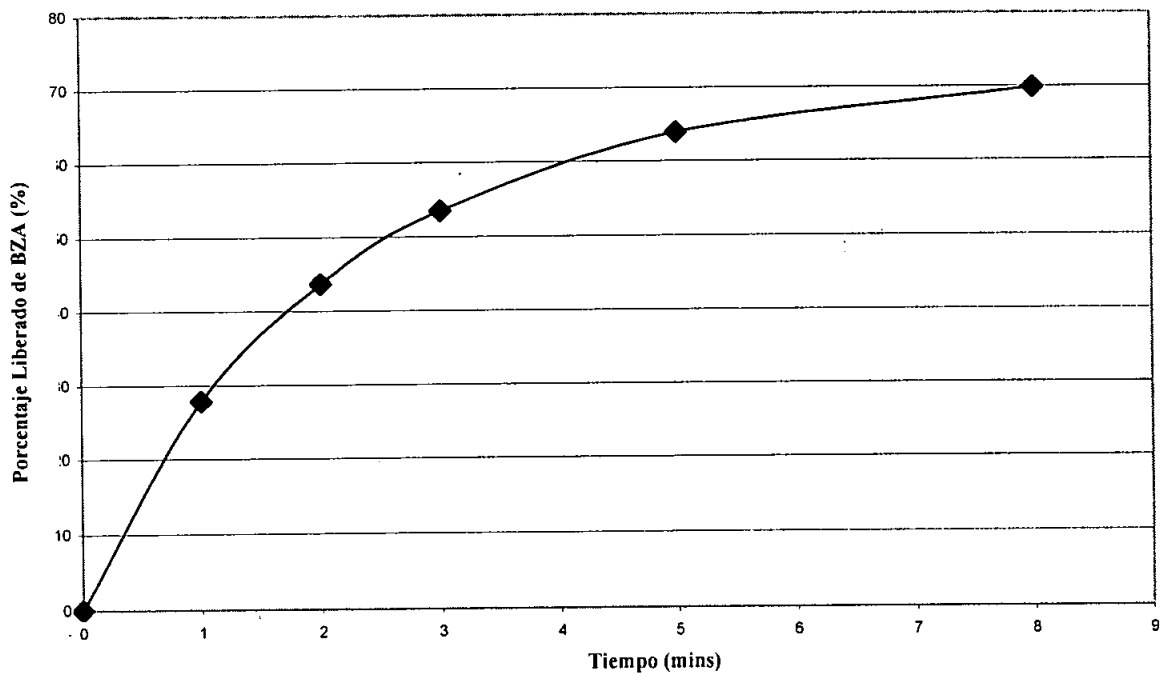


Figura 62

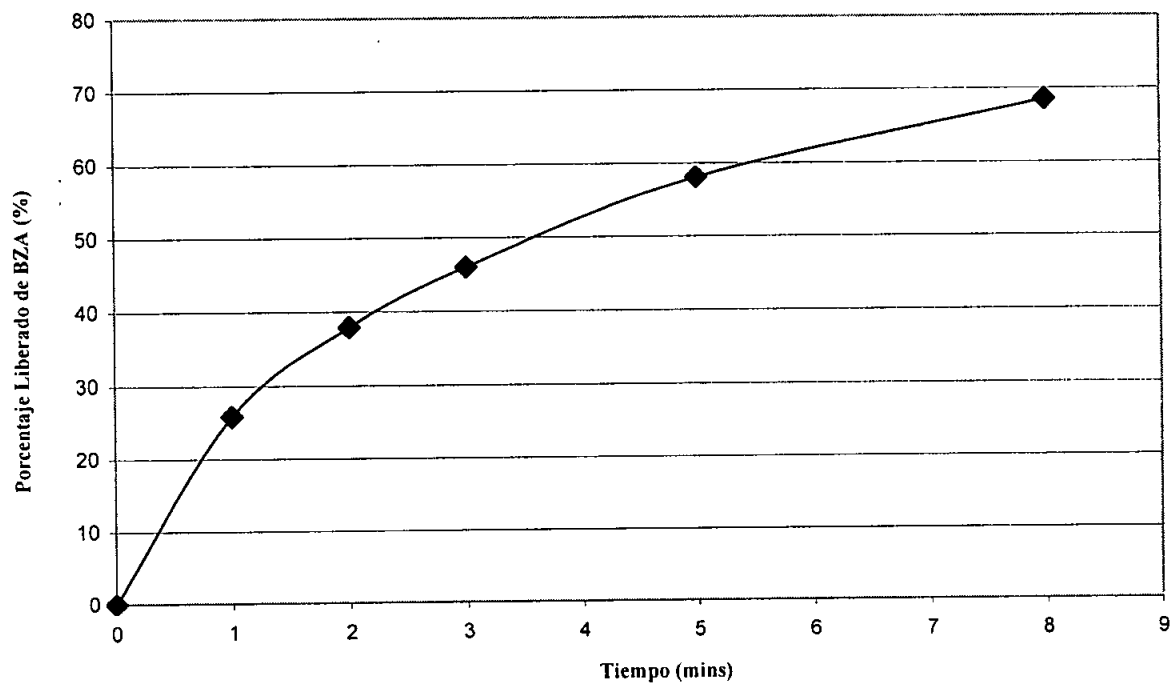


Figura 63

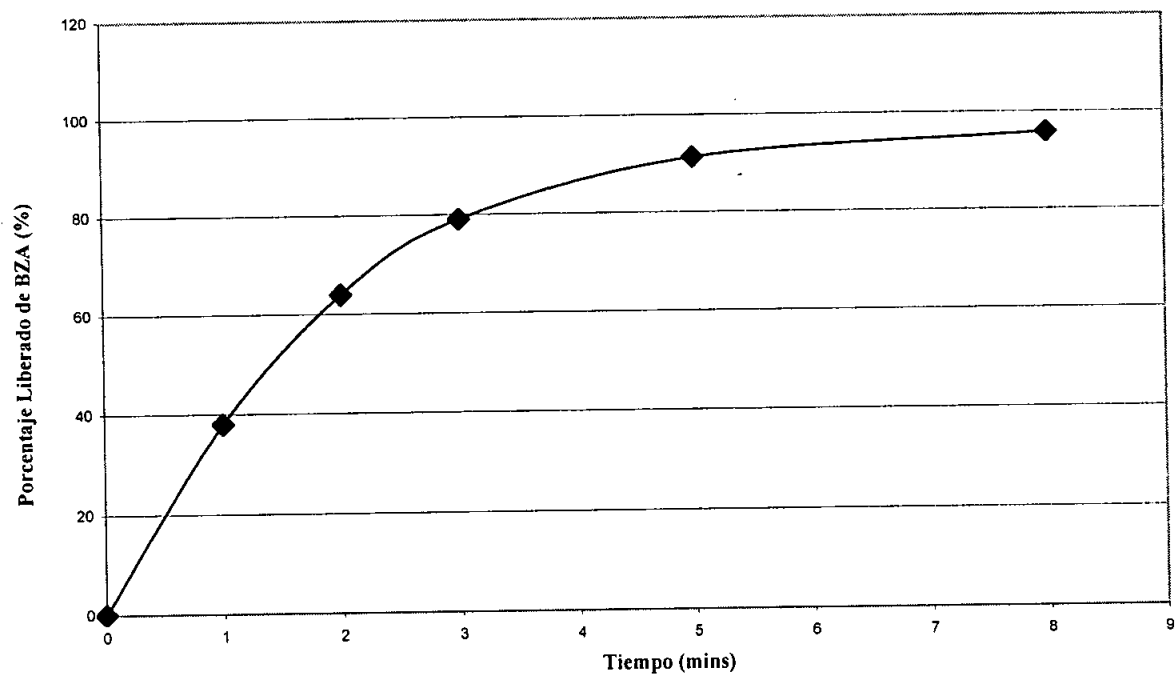


Figura 64

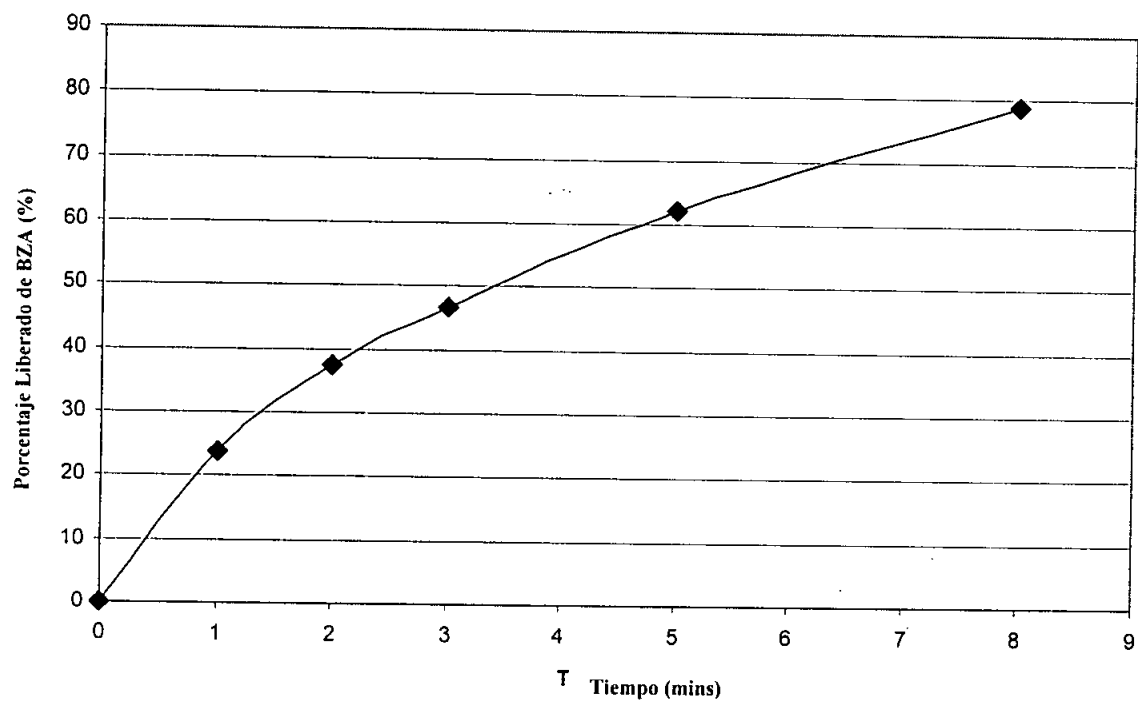


Figura 65

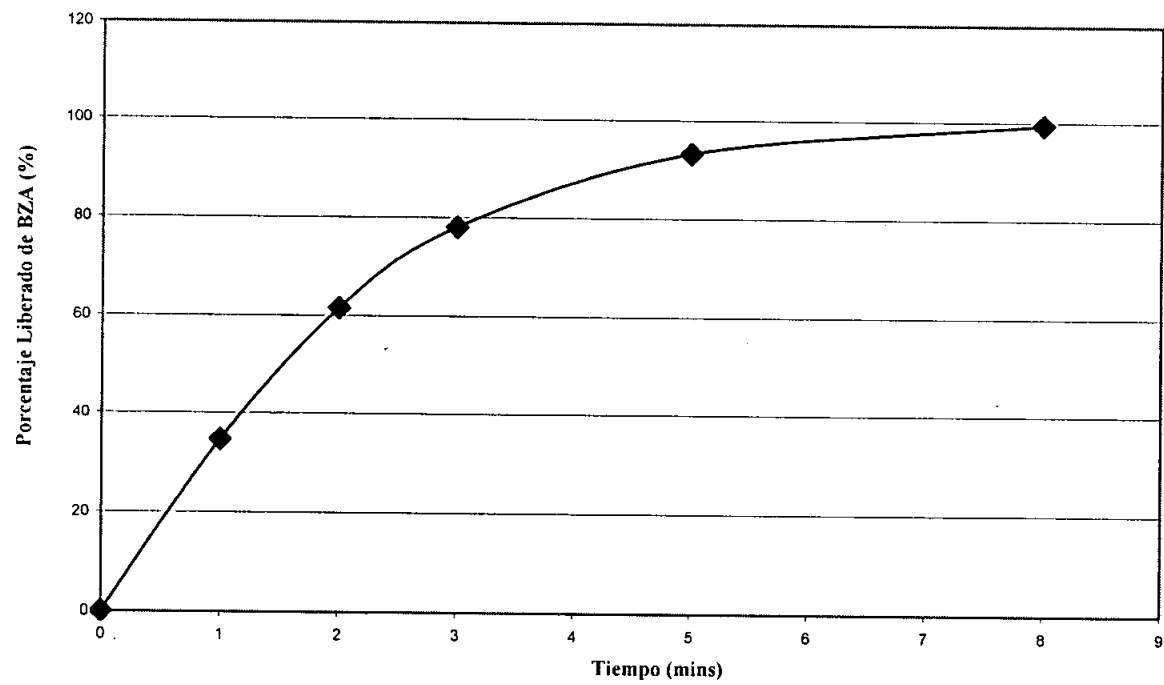
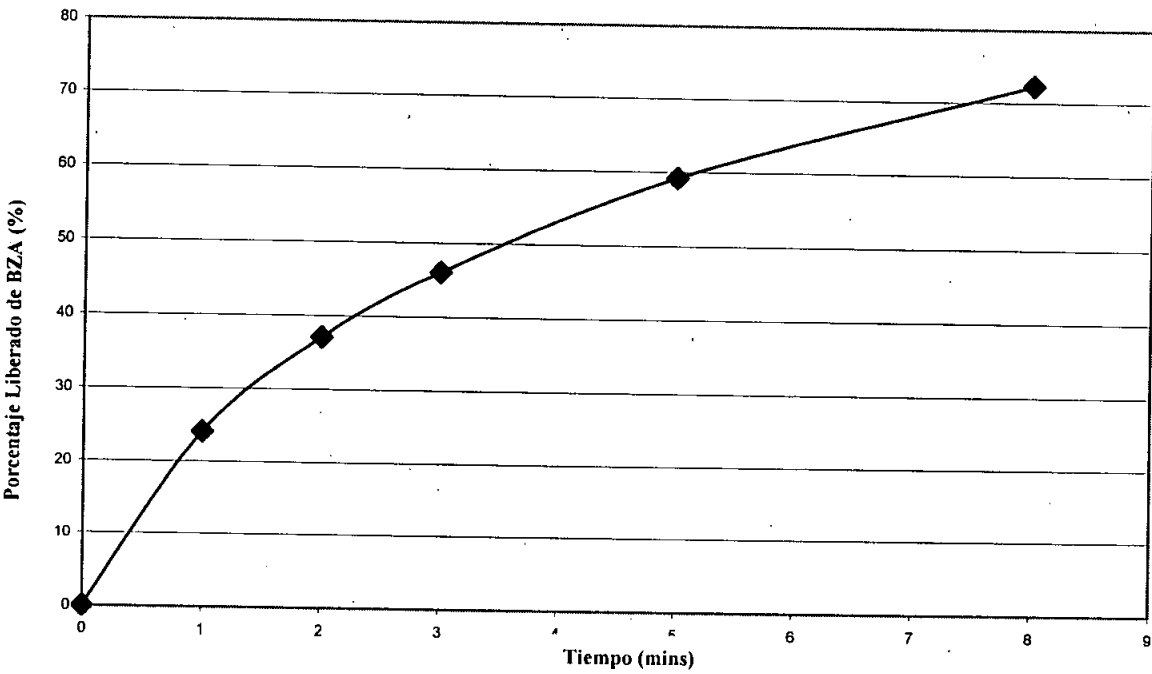


Figura 66



497


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS
SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ☐ **PCT** ☒ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **DISEÑO INDUSTRIAL** ☐

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional: A61K 31/55; A61K 31/565; A61K 31/57; A61K 9/20

(71) Solicitante(s) WYETH

(72) Inventor(es) LIU, Xiuying; KRESEVIC, John; BAKSH, Nizamuddin; ENEVER, Robin

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad

 (31) **No. Prioridad**

 (32) **Fecha**

 (33) **Pais**

60/867,715

29.11.2006

US

(6) Fecha inicio fase nacional: 29.06.2009

(87) Publicación internacional

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

Fecha: 05.06.2008

Fecha de presentación de la solicitud: 28.11.2007

N° publicación: WO/2008/067387

N° de solicitud PCT/US2007/085773

(54) Título: COMPRIMIDOS BICAPA DE ESTRÓGENO/SERM Y ESTRÓGENO/PROGESTINA

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMATICO	
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION		PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL	
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional : A61K 31/55; A61K 31/565; A61K 31/57; A61K 9/20			
(71) Solicitante(s) WYETH			
(72) Inventor(es) LIU, Xiuying; KRESEVIC, John; BAKSH, Nizamuddin; ENEVER, Robin			
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 60/867,715	(32) Fecha 29.11.2006	(33) País US
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 29.06.2009		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 28.11.2007 No. de solicitud PCT/US2007/085773		Fecha: 05.06.2008 No. Publicación : WO/2008/067387	
(54) Título: : COMPRIMIDOS BICAPA DE ESTRÓGENO/SERM Y ESTRÓGENO/PROGESTINA			
(57) Resumen: La presente invención se dirige a comprimidos bicapa que comprenden por lo menos un estrógeno en una primera capa y un agente terapéutico en una segunda capa, y a procesos para su preparación			



No. 09-053058- -00000-0000

Fecha: 2009-05-22 15:34:41 Dep. 2020 NUECREACIONE
 Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 498

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

[/]

MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Sandra Padilla
 Firma Responsable

Fecha 11/10-22-09

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10
 Conmutador: 3 82 0840
 Fax: 3505220
 E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 500

2020
Bogotá D.C.,

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

REFERENCIA	Radicación No.	9 53058
	Solicitud internacional	PCT/US2007/085773
	Fecha inicio fase nacional	29/06/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	8481
	Folios	1

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

21 JUL 2009

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

adpall