Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

CSA850358

OPS

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
ORIGINARIO

21. **EXPEDIENTE No.** 09-706772

54. **TÍTULO** Composiciones de tableta en tableta

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** Wyeth

DOMICILIO Estados Unidos de America.

74. **APODERADO** Alvaro Correa Ordoñez,
C.C. 79.143.366 de Usaquen

22. **BOGOTÁ, D. C.,**

(FORMA P-10)

Titulo, Cesion
Fs. 12-08-2009

PET

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-070672- -00000-0000
Fecha: 2009-07-08 16:19:06 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 655

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

icación

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) SOLICITUD DE :

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad
[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: **WYETH**

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

Nacionalidad o Domicilio: 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. [X] 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/US2008/050899 Fecha 11.01.2008
Publicación Internacional No. WO/2008/089087 Fecha 24.07.2008

(6) Título (54) COMPOSICIONES DE TABLETA EN TABLETA

(7) Clasificación Internacional (51) A61K 9/20; A61K 31/55; A61K 31/565; A61K 31/57; A61K 45/06

(8) Prioridad

SI [X] NO [ ]

(33) Pais de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	12.01.2007	60/884,801

(9) Comprobante de pago No. 09-24266; 09-34804; 09-34803; 09-48652; 09-24240; 09-48421; 09-43886; 09-43887; 08-100281 **Fecha** MAR 27-09; MAYO 12/09; MAYO 12/09; JULIO 6/09; MAR 27/09; JUL 6/09; JUN 12/09; JUN 12/09; DIC 26/08

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

(10) **ANEXOS**

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [X] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- [X] 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
- [X] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [X] 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
- [X] 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.
- [X] 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

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

PCT

(43) International Publication Date
24 July 2008 (24.07.2008)

(10) International Publication Number
WO 2008/089087 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 31/57* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61K 31/565* (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2008/050899

(22) International Filing Date: 11 January 2008 (11.01.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/884,801 12 January 2007 (12.01.2007) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **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** [US/US]; 16 Williams Avenue, South Hackensack, NJ 07606 (US). **ENEVER, Robin** [US/US]; 1 Leeland Court, New City, NY 10956 (US).

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

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

WO 2008/089087 A2

(54) Title: TABLET-IN-TABLET COMPOSITIONS

(57) Abstract: The present invention is directed to tablet-in-tablet compositions comprising one or more estrogens in a first layer and a therapeutic agent in a second layer, and processes for their preparation

TABLET-IN-TABLET COMPOSITIONS

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

This application claims priority to provisional U.S. Application Serial No. 60/884,801, filed on January 12, 2007, which is herein incorporated by reference in its entirety.

FIELD OF THE INVENTION

The invention is directed generally to the field of pharmaceutical formulations. More specifically, the invention relates to tablet-in-tablet compositions and methods of preparing such compositions. In some embodiments, the compositions comprise one or more estrogens in a core tablet and one or more therapeutic agents in a compressed outer tablet layer.

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 flushes. 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.

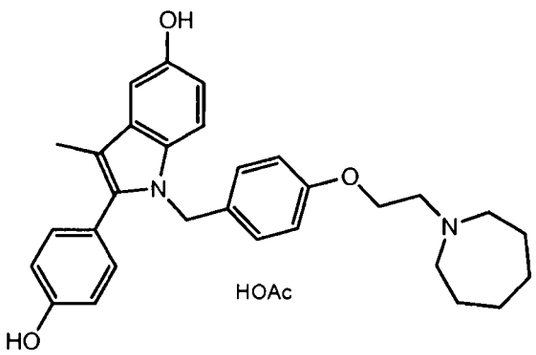
Estrogen replacement therapy (ERT) is beneficial for symptomatic relief of hot flushes and genital atrophy and for prevention of postmenopausal osteoporosis. ERT has been recognized as an advantageous treatment for relief of vasomotor symptoms. Long term ERT can prevent osteoporosis because it decreases bone 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 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 isolated from natural sources (i.e. PREMARIN® conjugated estrogens from Wyeth, Madison, NJ). 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 are less clear, but are of some concern. Accordingly, one trend has been towards the development of low dose treatment regimens 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 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 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:



Bazedoxifene acetate ("BZA") 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 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 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 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

In a first aspect, the present invention provides tablet-in-tablet compositions comprising:

a) a core tablet comprising:

one or more estrogens;

a core filler/diluent component comprising from about 30% to about 85% by weight of the core tablet;

a core filler/binder component comprising from about 1% to about 30% by weight of the core tablet;

a core hydrophilic gel-forming polymer component comprising from about 1% to about 40% by weight of the core tablet; and

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

b) a compressed outer tablet layer comprising:

one or more therapeutic agents selected from the group consisting of selective estrogen receptor modulators and progestational agents;

an outer layer filler/diluent component comprising from about 10% to about 80% by weight of the compressed outer tablet layer;

an outer layer filler/binder component comprising from about 1% to about 70% by weight of the compressed outer tablet layer;

an outer layer hydrophilic gel-forming polymer component comprising from about 1% to about 70% by weight of the compressed outer tablet layer;

optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to about 4% by weight of the compressed outer tablet layer; and

optionally, an outer layer lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the compressed outer tablet layer.

In a second aspect, the present invention provides tablet-in-tablet compositions comprising:

a) a core tablet comprising:

one or more estrogens;

a core filler/diluent component comprising from about 30% to about 85% by weight by weight of the core tablet;

a core filler/binder component comprising from about 1% to about 30% by weight of the core tablet;

a core hydrophilic gel-forming polymer component comprising from about 1% to about 40% by weight of the core tablet; and

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

b) a compressed outer tablet layer comprising:

one or more therapeutic agents selected from the group consisting of selective estrogen receptor modulators and progestational agents;

a pharmaceutically acceptable carrier component comprising from about 60% to about 99.9% by weight of the compressed outer tablet layer, wherein the pharmaceutically acceptable carrier component optionally comprises one or more of an outer layer filler/diluent component, an outer layer filler/binder component, and an outer layer hydrophilic gel-forming polymer component;

optionally, an outer layer lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the compressed outer tablet layer; and

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

In a third aspect. the present invention provides tablet-in-tablet compositions comprising:

a) a core tablet comprising:

one or more estrogens;

a core filler/diluent component comprising from about 30% to about 85% by weight by weight of the core tablet;

a core filler/binder component comprising from about 1% to about 30% by weight of the core tablet;

a core hydrophilic gel-forming polymer component comprising from about 1% to about 40% by weight of the core tablet; and

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

b) a compressed outer tablet layer comprising:

one or more therapeutic agents selected from the group consisting of selective estrogen receptor modulators and progestational agents;

an outer layer filler/diluent component comprising from about 25% to about 65% by weight of the compressed outer tablet layer;

an outer layer filler/binder component comprising from about 20% to about 50% by weight of the compressed outer tablet layer;

a disintegrant component comprising from about 2% to about 15% by weight of the compressed outer tablet layer;

optionally, an outer layer wetting agent component comprising from about 0.01% to about 4% of the compressed outer tablet layer;

optionally, an outer layer lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the compressed outer tablet layer; and

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

In some embodiments, the present invention further provides a tablet-in-tablet composition selected from a plurality of tablet-in-tablet compositions, wherein the plurality has a content uniformity for the therapeutic agent about equal to or less than 3.5% or 2.5%.

In some embodiments, the present invention further provides a tablet-in-tablet composition selected from a plurality of tablet-in-tablet compositions, wherein the plurality has a weight variation of about equal to or less than 2% or 1.5%.

In some embodiments, the present invention provides tablet-in-tablet compositions selected from a plurality of compositions according to the first aspect of the invention, wherein the plurality has a mean dissolution profile wherein:

the mean of % of the estrogen released per composition after 1, 2, 3, 4, and 5 hours under estrogen dissolution conditions is substantially equal to the sum of b_1*X_1, b_2X_2, b_3*X_3, $b_{12}*X_1*X_2$, $b_{13}*X_1*X_3$, and $b_{23}*X_2*X_3$; and

the mean of % of the therapeutic agent per composition 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 a_1*X_1, b_2X_2, a_3*X_3, $a_{12}*X_1*X_2$, $a_{13}*X_1*X_3$, and $a_{23}*X_2*X_3$;

X_1 is the % by weight of the outer layer hydrophilic gel-forming polymer component in the compressed outer tablet layer;

X_2 is the % by weight of the outer layer filler/diluent component in the compressed outer tablet layer;

X_3 is the % by weight of the outer layer filler/binder component in the compressed outer tablet layer;

b_1 at 1 hour is 157.4;

b_1 at 2 hours is 193.09;

b_1 at 3 hours is 184.1;

b_1 at 4 hours is 146.45;

b_1 at 5 hours is 100.25;

b_2 at 1 hour is 54.47;

b_2 at 2 hours is 80.09;

b_2 at 3 hours is 93.71;

b_2 at 4 hours is 101.05;

b_2 at 5 hours is 104.11;

b_3 at 1 hour is 46.75;

b_3 at 2 hours is 69.86;

b_3 at 3 hours is 84.19;

b_3 at 4 hours is 92.12;

b_3 at 5 hours is 95.89;

b_{12} at 1 hour is -437.12;

b_{12} at 2 hours is -557.91;

b_{12} at 3 hours is -561.48;

b_{12} at 4 hours is -489.08;

b_{12} at 5 hours is -383.44;

b_{13} at 1 hour is -414.17;
b_{13} at 2 hours is -542.65;
b_{13} at 3 hours is -569.13;
b_{13} at 4 hours is -518.63;
b_{13} at 5 hours is -441.05;
b_{23} at 1 hour is 76.74;
b_{23} at 2 hours is 79.7;
b_{23} at 3 hours is 65.43;
b_{23} at 4 hours is 43.23;
b_{23} at 5 hours is 29.91;
a_1 at 0.25 hour is 217.8;
a_1 at 0.5 hour is 218.36;
a_1 at 1 hour is 188.75;
a_1 at 2 hours is 121.23;
a_1 at 6 hours is -21.48;
a_2 at 0.25 hour is 87.91;
a_2 at 0.5 hour is 93.12;
a_2 at 1 hour is 96.98;
a_2 at 2 hours is 100.52;
a_2 at 6 hours is 100.91;
a_3 at 0.25 hour is 58.83;
a_3 at 0.5 hour is 75.08;
a_3 at 1 hour is 86.32;
a_3 at 2 hours is 92.04;
a_3 at 6 hours is 99.99;
a_{12} at 0.25 hour is -616.98;
a_{12} at 0.5 hour is -617.39;
a_{12} at 1 hour is -545.68;
a_{12} at 2 hours is -377.76;
a_{12} at 6 hours is 69.72;
a_{13} at 0.25 hour is -536.63;
a_{13} at 0.5 hour is -576.95;
a_{13} at 1 hour is -540.35;

a_{13} at 2 hours is -397.91;

a_{13} at 6 hours is 12.22;

a_{23} at 0.25 hour is 30.77;

a_{23} at 0.5 hour is 31.94;

a_{23} at 1 hour is 32.68;

a_{23} at 2 hours is 32.91; and

a_{23} at 6 hours is 9.65.

In some embodiments, the present invention provides tablet-in-tablet compositions selected from a plurality of compositions according to the second aspect of the invention, wherein the plurality has a mean dissolution profile wherein:

the mean of % of the estrogen released per composition after 1, 2, 3, 4, and 5 hours under estrogen dissolution conditions is substantially equal to the sum of b_1*X_1, b_2X_2, b_3*X_3, $b_{12}*X_1*X_2$, $b_{13}*X_1*X_3$, and $b_{23}*X_2*X_3$;

the mean of % of the therapeutic agent per composition 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 a_1*X_1, b_2X_2, a_3*X_3, $a_{12}*X_1*X_2$, $a_{13}*X_1*X_3$, and $a_{23}*X_2*X_3$;

X_1 is the % by weight of the optional outer layer hydrophilic gel-forming polymer component, if present, in the compressed outer tablet layer;

X_2 is the % by weight of the optional outer layer filler/diluent component, if present, in the compressed outer tablet layer; and

X_3 is the % by weight of the optional outer layer filler/binder component, if present, in the compressed outer tablet layer;

b_1 at 1 hour is 157.4;

b_1 at 2 hours is 193.09;

b_1 at 3 hours is 184.1;

b_1 at 4 hours is 146.45;

b_1 at 5 hours is 100.25;

b_2 at 1 hour is 54.47;

b_2 at 2 hours is 80.09;

b_2 at 3 hours is 93.71;

b_2 at 4 hours is 101.05;

b_2 at 5 hours is 104.11;

b_3 at 1 hour is 46.75;
b_3 at 2 hours is 69.86;
b_3 at 3 hours is 84.19;
b_3 at 4 hours is 92.12;
b_3 at 5 hours is 95.89;
b_{12} at 1 hour is -437.12;
b_{12} at 2 hours is -557.91;
b_{12} at 3 hours is -561.48;
b_{12} at 4 hours is -489.08;
b_{12} at 5 hours is -383.44;
b_{13} at 1 hour is -414.17;
b_{13} at 2 hours is -542.65;
b_{13} at 3 hours is -569.13;
b_{13} at 4 hours is -518.63;
b_{13} at 5 hours is -441.05;
b_{23} at 1 hour is 76.74;
b_{23} at 2 hours is 79.7;
b_{23} at 3 hours is 65.43;
b_{23} at 4 hours is 43.23;
b_{23} at 5 hours is 29.91;
a_1 at 0.25 hour is 217.8;
a_1 at 0.5 hour is 218.36;
a_1 at 1 hour is 188.75;
a_1 at 2 hours is 121.23;
a_1 at 6 hours is -21.48;
a_2 at 0.25 hour is 87.91;
a_2 at 0.5 hour is 93.12;
a_2 at 1 hour is 96.98;
a_2 at 2 hours is 100.52;
a_2 at 6 hours is 100.91;
a_3 at 0.25 hour is 58.83;
a_3 at 0.5 hour is 75.08;
a_3 at 1 hour is 86.32;

a_3 at 2 hours is 92.04;

a_3 at 6 hours is 99.99;

a_{12} at 0.25 hour is -616.98;

a_{12} at 0.5 hour is -617.39;

a_{12} at 1 hour is -545.68;

a_{12} at 2 hours is -377.76;

a_{12} at 6 hours is 69.72;

a_{13} at 0.25 hour is -536.63;

a_{13} at 0.5 hour is -576.95;

a_{13} at 1 hour is -540.35;

a_{13} at 2 hours is -397.91;

a_{13} at 6 hours is 12.22;

a_{23} at 0.25 hour is 30.77;

a_{23} at 0.5 hour is 31.94;

a_{23} at 1 hour is 32.68;

a_{23} at 2 hours is 32.91; and

a_{23} at 6 hours is 9.65.

In some embodiments, the present invention provides tablet-in-tablet compositions wherein:

the core tablet comprises at least one conjugated estrogen;

the compressed outer tablet layer comprises bazedoxifene acetate;

the dissolution profile of the estrogen from the composition under estrogen dissolution conditions is substantially as shown in any one of Figures 30 to 32 or 48 to 54; and

the dissolution profile of the therapeutic agent from the composition under type II therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in any one of Figures 27 to 29 or 41 to 47.

In some embodiments, the present invention provides tablet-in-tablet compositions wherein:

the core tablet comprises at least one conjugated estrogen;

the compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate;

the dissolution profile of the estrogen from the composition under estrogen dissolution conditions is substantially as shown in any one of Figures 4-6, Figure 33 (Example 9), Figure 34 (Example 13), Figure 35 (Example 15), Figure 35 (Example 16), Figure 35 (Example 18) or Figure 36 (Example 20); and

the dissolution profile of the therapeutic agent from the composition under type I therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in any one of Figures 1-3, Figure 37 (Example 9), Figure 38 (Example 13), Figure 39 (Example 15), Figure 39 (Example 16), Figure 39 (Example 18) or Figure 40 (Example 20).

In some embodiments, the present invention provides tablet-in-tablet compositions wherein:

the core tablet comprises at least one conjugated estrogen;

the compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate;

the dissolution profile of the estrogen from the composition under estrogen dissolution conditions is substantially as shown in any one of Figure 33 (Example 8), Figure 33 (Example 10), Figure 33 (Example 11), Figure 34 (Example 12), Figure 34 (Example 14), Figure 35 (Example 17), Figure 36 (Example 19) or Figure 36 (Example 21); and

the dissolution profile of the therapeutic agent from the composition under type I therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in any one of Figure 37 (Example 8), Figure 37 (Example 10), Figure 38 (Example 11), Figure 38 (Example 12), Figure 38 (Example 14), Figure 39 (Example 17), Figure 40 (Example 19) or Figure 40 (Example 21).

The present invention also provides processes for producing the tablet-in-tablet compositions of the invention. Accordingly, in one aspect, the present invention provides a process for producing a tablet-in-tablet composition of the invention comprising

compressing a first solid mixture to form a core tablet; and

compressing a second solid mixture onto the core tablet to form a compressed outer tablet layer;

wherein:

(a) the first solid mixture comprises:

one or more estrogens;

a first solid mixture filler/diluent component comprising from about 30% to about 85% by weight of the first solid mixture;

a first solid mixture filler/binder component comprising from about 1% to about 30% by weight of the first solid mixture;

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

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

(b) the second solid mixture comprises:

one or more therapeutic agents selected from the group consisting of selective estrogen receptor modulator and a progestational agent;

a second solid mixture filler/diluent component comprising from about 10% to about 80% by weight of the second solid mixture;

a second solid mixture filler/binder component comprising from about 1% to about 70% by weight of the second solid mixture;

a second solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component comprising from about 1% to about 60% of the compressed outer tablet layer;

optionally, a second solid mixture antioxidant component comprising from about 0.01% to about 4% of the second solid mixture; and

optionally, a second solid mixture lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% of the second solid mixture.

In another aspect, the present invention provides a process for producing a tablet-in-tablet composition comprising:

compressing a first solid mixture to form a core tablet; and

compressing a second solid mixture onto the core tablet to form a compressed outer tablet layer;

wherein:

a) the first solid mixture comprises:

one or more estrogens;

a first solid mixture filler/diluent component comprising from about 30% to about 85% by weight by weight of the core tablet;

a first solid mixture filler/binder component comprising from about 1% to about 30% by weight of the core tablet;

a first solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component comprising from about 1% to about 40% by weight of the core tablet; and

optionally, a first solid mixture lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the core tablet; and

b) the second solid mixture comprises:

one or more therapeutic agents selected from the group consisting of selective estrogen receptor modulators and progestational agents;

a pharmaceutically acceptable carrier component comprising from about 60% to about 99.9% by weight of the compressed outer tablet layer, wherein the outer pharmaceutically acceptable carrier component optionally comprises one or more of a second solid mixture filler/diluent component, a second solid mixture filler/binder component, and a second solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component;

optionally, a second solid mixture lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the compressed outer tablet layer; and

optionally, a second solid mixture antioxidant component comprising from about 0.01% to about 4% by weight of the compressed outer tablet layer.

In another aspect, the present invention provides a process for producing a tablet-in-tablet composition comprising:

compressing a first solid mixture to form a core tablet; and

compressing a second solid mixture onto the core tablet to form a compressed outer tablet layer;

wherein:

a) the first solid mixture comprises:

one or more estrogens;

a core filler/diluent component comprising from about 30% to about 85% by weight by weight of the core tablet;

a core filler/binder component comprising from about 1% to about 30% by weight of the core tablet;

a core hydrophilic gel-forming polymer component comprising from about 1% to about 40% by weight of the core tablet; and

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

b) the second solid mixture comprises:

one or more therapeutic agents selected from the group consisting of selective estrogen receptor modulators and progestational agents;

an outer layer filler/diluent component comprising from about 25% to about 65% by weight of the compressed outer tablet layer;

an outer layer filler/binder component comprising from about 20% to about 50% by weight of the compressed outer tablet layer;

a disintegrant component comprising from about 2% to about 15% by weight of the compressed outer tablet layer;

optionally, an outer layer wetting agent component comprising from about 0.01% to about 4% of the compressed outer tablet layer;

optionally, an outer layer lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the compressed outer tablet layer; and

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

In some embodiments, the processes produce a plurality of tablet-in-tablet compositions having a content uniformity for the therapeutic agent about equal to or less than 3.5% or 2.5%.

In some embodiments, the processes produce a plurality of tablet-in-tablet compositions having a weight variation about equal to or less than 2% or 1.5%.

The present invention further provides products produced by the processes of the invention.

The present invention further provides a plurality of products produced by the processes of the invention.

Unless otherwise defined, all technical and scientific terms used herein have the same meaning as commonly understood by one of ordinary skill in the art to which this invention belongs. Although methods and materials similar or equivalent to those described herein can be used in the practice or testing of the present invention, suitable methods and materials are described below. All publications, patent applications, patents, and other references mentioned herein are incorporated

by reference in their entirety. In addition, the materials, methods, and examples are illustrative only and not intended to be limiting.

Other features and advantages of the invention will be apparent from the detailed description, drawings, and from the claims.

DESCRIPTION OF THE FIGURES

Figure 1 is a line graph depicting the % of MPA released over time for Example 5 (see Table 20, Example 5 for each data point and the associated standard deviation).

Figure 2 is a line graph depicting the % of MPA released over time for Example 6 (see Table 20, Example 6 for each data point and the associated standard deviation).

Figure 3 is a line graph depicting the % of MPA released over time for Example 7 (see Table 20, Example 7 for each data point and the associated standard deviation).

Figure 4 is a line graph depicting the % of CE released over time for Example 5 (see Table 21, Example 5, for each data point and the associated standard deviation).

Figure 5 is a line graph depicting the % of CE released over time for Example 6 (see Table 21, Example 6, for each data point and the associated standard deviation).

Figure 6 is a line graph depicting the % of CE released over time for Example 7 (see Table 21, Example 7, for each data point and the associated standard deviation).

Figure 7 is a plot depicting the effect of hydroxypropylmethylcellulose ("HPMC"), lactose monohydrate ("lactose") and microcrystalline cellulose ("AVICEL®") levels on the % of CE released in 1 hour from the tablet-in-tablet compositions.

Figure 8 is a line graph depicting the effect of hydroxypropylmethylcellulose ("HPMC"), lactose monohydrate ("lactose") and microcrystalline cellulose ("AVICEL®") levels on the % of CE released in 1 hour from the tablet-in-tablet compositions.

Figure 9 is a plot depicting the effect of hydroxypropylmethylcellulose ("HPMC"), lactose monohydrate ("lactose") and microcrystalline cellulose ("AVICEL®") levels on the % of CE released in 2 hours from the tablet-in-tablet compositions.

Figures 10 is a line graph depicting the effect of hydroxypropylmethylcellulose ("HPMC"), lactose monohydrate ("lactose") and microcrystalline cellulose ("AVICEL®") levels on the % of CE released in 2 hours from the tablet-in-tablet compositions.

Figures 11 is a plot depicting the effect of hydroxypropylmethylcellulose ("HPMC"), lactose monohydrate ("lactose") and microcrystalline cellulose ("AVICEL®") levels on the % of CE released in 3 hours from the tablet-in-tablet compositions.

Figures 12 is a line graph depicting the effect of hydroxypropylmethylcellulose ("HPMC"), lactose monohydrate ("lactose") and microcrystalline cellulose ("AVICEL®") levels on the % of CE released in 3 hours from the tablet-in-tablet compositions.

Figures 13 is a plot depicting the effect of hydroxypropylmethylcellulose ("HPMC"), lactose monohydrate ("lactose") and microcrystalline cellulose ("AVICEL®") levels on the % of CE released in 4 hours from the tablet-in-tablet compositions.

Figures 14 is a line graph depicting the effect of hydroxypropylmethylcellulose ("HPMC"), lactose monohydrate ("lactose") and microcrystalline cellulose ("AVICEL®") levels on the % of CE released in 4 hours from the tablet-in-tablet compositions.

Figures 15 is a plot depicting the effect of hydroxypropylmethylcellulose ("HPMC"), lactose monohydrate ("lactose") and microcrystalline cellulose ("AVICEL®") levels on the % of CE released in 5 hours from the tablet-in-tablet compositions.

Figures 16 is a line graph depicting the effect of hydroxypropylmethylcellulose ("HPMC"), lactose monohydrate ("lactose") and microcrystalline cellulose ("AVICEL®") levels on the % of CE released in 5 hours from the tablet-in-tablet compositions.

Figures 17 is a plot depicting the effect of hydroxypropylmethylcellulose ("HPMC"), lactose monohydrate ("lactose") and microcrystalline cellulose ("AVICEL®") levels on the % of MPA released in 15 minutes from the tablet-in-tablet compositions.

Figures 18 is a line graph depicting the effect of hydroxypropylmethylcellulose ("HPMC"), lactose monohydrate ("lactose") and microcrystalline cellulose ("AVICEL®") levels on the % of MPA released in 15 minutes from the tablet-in-tablet compositions.

Figures 19 is a plot depicting the effect of hydroxypropylmethylcellulose ("HPMC"), lactose monohydrate ("lactose") and microcrystalline cellulose ("AVICEL®") levels on the % of MPA released in 30 minutes from the tablet-in-tablet compositions.

Figures 20 is a line graph depicting the effect of hydroxypropylmethylcellulose ("HPMC"), lactose monohydrate ("lactose") and microcrystalline cellulose

("AVICEL®") levels on the % of MPA released in 30 minutes from the tablet-in-tablet compositions.

Figures 21 is a plot depicting the effect of hydroxypropylmethylcellulose ("HPMC"), lactose monohydrate ("lactose") and microcrystalline cellulose ("AVICEL®") levels on the % of MPA released in 60 minutes from the tablet-in-tablet compositions.

Figures 22 is a line graph depicting the effect of hydroxypropylmethylcellulose ("HPMC"), lactose monohydrate ("lactose") and microcrystalline cellulose ("AVICEL®") levels on the % of MPA released in 60 minutes from the tablet-in-tablet compositions.

Figures 23 is a plot depicting the effect of hydroxypropylmethylcellulose ("HPMC"), lactose monohydrate ("lactose") and microcrystalline cellulose ("AVICEL®") levels on the % of MPA released in 120 minutes from the tablet-in-tablet compositions.

Figures 24 is a line graph depicting the effect of hydroxypropylmethylcellulose ("HPMC"), lactose monohydrate ("lactose") and microcrystalline cellulose ("AVICEL®") levels on the % of MPA released in 120 minutes from the tablet-in-tablet compositions.

Figures 25 is a plot depicting the effect of hydroxypropylmethylcellulose ("HPMC"), lactose monohydrate ("lactose") and microcrystalline cellulose ("AVICEL®") levels on the % of MPA released in 360 minutes from the tablet-in-tablet compositions.

Figures 26 is a line graph depicting the effect of hydroxypropylmethylcellulose ("HPMC"), lactose monohydrate ("lactose") and microcrystalline cellulose ("AVICEL®") levels on the % of MPA released in 360 minutes from the tablet-in-tablet compositions.

Figure 27 is a line graph depicting the % of BZA released over time for Example 34A (see Table 46, Example 34A for each data point and the associated standard deviation).

Figure 28 is a line graph depicting the % of BZA released over time for Example 34B (see Table 46, Example 34B for each data point and the associated standard deviation).

Figure 29 is a line graph depicting the % of BZA released over time for Example 34C (see Table 46, Example 34C for each data point and the associated standard deviation).

Figure 30 is a line graph depicting the % of CE released over time for Example 34A (see Table 47, Example 34A for each data point and the associated standard deviation).

Figure 31 is a line graph depicting the % of CE released over time for Example 34B (see Table 47, Example 34B for each data point and the associated standard deviation).

Figure 32 is a line graph depicting the % of CE released over time for Example 34C (see Table 47, Example 34C for each data point and the associated standard deviation).

Figure 33 is a line graph depicting the % of CE released over time for Examples 8-11 (see Table 23, Examples 8-11 for each data point and the associated standard deviation).

Figure 34 is a line graph depicting the % of CE released over time for Examples 12-14 (see Table 23, Examples 12-14 for each data point and the associated standard deviation).

Figure 35 is a line graph depicting the % of CE released over time for Examples 15-18 (see Table 23, Examples 15-18 for each data point and the associated standard deviation).

Figure 36 is a line graph depicting the % of CE released over time for Examples 19-21 (see Table 23, Examples 19-21 for each data point and the associated standard deviation).

Figure 37 is a line graph depicting the % of MPA released over time for Examples 8-10 (see Table 22, Examples 8-10 for each data point and the associated standard deviation).

Figure 38 is a line graph depicting the % of MPA released over time for Examples 11-14 (see Table 22, Examples 11-14 for each data point and the associated standard deviation).

Figure 39 is a line graph depicting the % of MPA released over time for Examples 15-18 (see Table 22, Examples 15-18 for each data point and the associated standard deviation).

Figure 40 is a line graph depicting the % of MPA released over time for Examples 19-21 (see Table 22, Examples 19-21 for each data point and the associated standard deviation).

Figure 41 is a line graph depicting the % of BZA released over time for Example 34D (see Table 48 for each data point and the associated standard deviation).

Figure 42 is a line graph depicting the % of BZA released over time for Example 34E (see Table 48 for each data point and the associated standard deviation).

Figure 43 is a line graph depicting the % of BZA released over time for Example 34F (see Table 48 for each data point and the associated standard deviation).

Figure 44 is a line graph depicting the % of BZA released over time for Example 34G (see Table 48 for each data point and the associated standard deviation).

Figure 45 is a line graph depicting the % of BZA released over time for Example 34H (see Table 48 for each data point and the associated standard deviation).

Figure 46 is a line graph depicting the % of BZA released over time for Example 34I (see Table 48 for each data point and the associated standard deviation).

Figure 47 is a line graph depicting the % of BZA released over time for Example 34J (see Table 48 for each data point and the associated standard deviation).

Figure 48 is a line graph depicting the % of CE released over time for Example 34D (see Table 49 for each data point and the associated standard deviation).

Figure 49 is a line graph depicting the % of CE released over time for Example 34E (see Table 49 for each data point and the associated standard deviation).

Figure 50 is a line graph depicting the % of CE released over time for Example 34F (see Table 49 for each data point and the associated standard deviation).

Figure 51 is a line graph depicting the % of CE released over time for Example 34G (see Table 49 for each data point and the associated standard deviation).

Figure 52 is a line graph depicting the % of CE released over time for Example 34H (see Table 49 for each data point and the associated standard deviation).

Figure 53 is a line graph depicting the % of CE released over time for Example 34I (see Table 49 for each data point and the associated standard deviation).

Figure 54 is a line graph depicting the % of CE released over time for Example 34J (see Table 49 for each data point and the associated standard deviation).

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention relates to a tablet-in-tablet composition 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 core containing an estrogen and an outer layer containing a selective estrogen receptor modulator (SERM) or a progestational agent.

One formulation of the tablet-in-tablet composition includes a hydrophilic gel-forming polymer in the outer tablet layer, which slows the release of active pharmaceutical ingredient (API) from the outer tablet layer. This formulation further includes diluent and binder components, and may also include an antioxidant component and/or a lubricant component. A second formulation contains one or more of a diluent component, a binder component, and a hydrophilic gel-forming polymer component, allowing for more rapid release of API from the outer tablet layer than in the first formulation. This second formulation may also include an antioxidant component and/or a lubricant component. A third formulation includes diluent, binder, and disintegrant components in the outer tablet layer. The disintegrant component provides for almost immediate release of API from the outer tablet layer. This third formulation may also include an antioxidant component and/or a lubricant component. Processes for making these formulations of the tablet-in-tablet composition are disclosed herein.

Because of the excellent content uniformity of each layer of the tablet-in-tablet composition, the delivery of each API is improved, e.g., compared to a composition in which the estrogen and SERM or progestin are compounded together, or where an active layer is applied via suspension coating or sugar coating. Typically, a tablet-in-tablet composition as described herein will have C.U. of less than or equal to 3.5%. The weight variation of a tablet-in-tablet composition as described herein will typically be less than or equal to 2%.

The methods and compositions provided herein permit varied formulation of excipients in the tablet-in-tablet composition, which is advantageous for readily testing different *in vitro* release characteristics, which can result in different *in vivo* outcomes depending on the ratio and amount of excipients formulated in the chosen composition. In part, because the compounds are formulated in separate layers of the tablet-in-tablet composition, controlled release rates can be tailored for each compound in the tablet-in-tablet composition. Known compositions display more variable C.U., which results in more variability of each component of the composition

and accordingly increases the variability of the release rate of each compound. Thus the disclosed tablet-in-tablet composition is an improvement over currently available compositions of an estrogen and SERM or estrogen and progestin. In addition, the disclosed tablet-in-tablet composition can be readily manufactured, e.g., with varying dosages of each compound, therefore adapting various formulations for specific intended uses or release characteristics, e.g., for treating infertility, perimenopause, menopause, and postmenopausal symptoms. The disclosed tablet-in-tablet composition may be formulated for different dissolution rates of API from the table core and the outer tablet layer, allowing for further adaptation of various formulations for specific intended uses. 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.

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, additional advantages include the ease of production of a tablet-in-tablet composition comprising an estrogen and a SERM or an estrogen and a progestin. It is commercially practical to make such tablets, including more economical, e.g., because the manufacturing time for tableting is less than for suspension layering or sugar coating. Furthermore, the disclosed tablet-in-table composition employs tableting equipment that is less likely to malfunction than spray coating equipment. The disclosed compositions can be as stable as, or more stable than, previously known formulations using suspension layering or sugar coating. Finally, the compositions disclosed herein can be formulated to have diminished or none of the odor that is characteristic odor of conjugated estrogen preparations, e.g., obtained from pregnant mare urine. Accordingly, the compositions provided herein can be more palatable than known coated compositions.

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 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 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 limited to, those described in R. C. Rowe and P. J. Shesky, Handbook of Pharmaceutical Excipients, (Great Britain: Pharmaceutical Press; Washington, DC: American Pharmacists Association, 5th ed.) (2006), which is incorporated herein by reference in its entirety. Suitable sodium alginates, include, but are not limited to, KELCOSOL® (ISP, Wayne, NJ), KELFONE™ LVCR and HVCR (ISP, Wayne, NJ), MANUCOL® (ISP, Wayne, NJ), and PROTANOL™ (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA).

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

As used herein, the abbreviation "BZA" refers to bazedoxifene acetate.

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

As used herein, the abbreviation "CE" refers to conjugated estrogens.

Cellulose, cellulose floc, powdered cellulose, microcrystalline cellulose, silicified microcrystalline cellulose, 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, (Great Britain: Pharmaceutical Press; Washington, DC: American Pharmacists Association, 5th ed.) (2006), which is incorporated herein by reference 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 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 limited to ARBOCEL® (JRS Pharma, Patterson, NY), SANACEL® (CFF GmbH), and SOLKA-FLOC® (International Fiber Corp.).

Suitable microcrystalline celluloses include, but are not limited to, the AVICEL® PH series (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA), CELEX™ (ISP, Wayne, NJ), CELPHERE® (Asahi Kasei, Tokyo, Japan), CEOLUS® KG (Asahi Kasei, Tokyo, Japan), and VIVAPUR® (JRS Pharma, Patterson, NY). In some embodiments, the microcrystalline cellulose is AVICEL® PH 200.

As used herein, the term "hydroxyethylcellulose" refers to a cellulose ether with pendant hydroxyethyl groups of formula HO-CH2-CH2-, attached to the cellulose via an ether linkage. Suitable hydroxyethylcelluloses include, but are not limited to, CELLOSIZE® HEC (Dow Chemical Co., Midland, MI), NATROSOL® (Hercules, Inc., Wilmington, DE), and TYLOSE® PHA (Clariant Corp., Muttenz, Switzerland).

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 include, but are not limited to, the KLUCEL® series (Hercules, Inc., Wilmington, DE), the METHOCEL® series (Dow Chemical Co., Midland, MI), the NISSO HPC series (Nisso America Inc., New York, NY), the METOLOSE® series (Shin-Etsu, Tokyo, Japan), and the LH series, including LHR-11, LH-21, LH-31, LH-20, LH-30, LH-22, and LH-32 (Shin-Etsu, Tokyo, Japan).

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 (Hercules, Inc., Wilmington, DE).

As used herein, the term "carboxymethylcellulose sodium" refers to a cellulose ether with pendant groups of the formula $Na^+ {}^-O\text{-}C(O)\text{-}CH_2\text{-}$, attached to the

cellulose via an ether linkage. Suitable carboxymethylcellulose sodium polymers include, but are not limited to, AKUCELL® (Akzo Nobel, Amsterdam, The Netherlands), AQUASORB® (Hercules, Inc., Wilmington, DE), BLANOSE® (Hercules, Inc., Wilmington, DE), FINNFIX® (Noviant, Arnhem, The Netherlands), NYMEL™ (Noviant, Arnhem, The Netherlands), and TYLOSE® CB (Clariant Corp., Muttenz, Switzerland).

As used herein, the term "compressed outer tablet layer" means that the outer tablet layer of the tablet-in-tablet composition is formed by compression of a solid mixture, such as a direct blend, dry granulation, or wet granulation, rather than forming the outer layer by coating with a suspension or solution. Suitable compression techniques include, but are not limited to, compression with the 11 mm round convex tooling utilizing a Kilian RUD compression machine. In some embodiments, the compressed outer tablet layer without core tablet portion is compressed to a hardness of 2 kp to 7 kp. To perform the measurement, only the outer tablet layer blend was compressed and its hardness measured.

As used herein, "content uniformity" is measured by use of USP Method <905> (General Chapters, Uniformity of Dosage Forms), unless otherwise indicated. In this context, a plurality refers to ten or more tablet-in-tablet compositions.

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 (BASF, Florham Park, NJ), LUVISKOL® VA (BASF, Florham Park, NJ), PLASDONE® S-630 (ISP, Wayne, NJ), and MAJSAO® CT (Cognis, Monheim, Germany).

As used herein, the term "core" in the phrases "core filler/diluent component", "core filler/binder component", "core hydrophilic gel-forming polymer component", and "core lubricant component" is used to specify that the component is present in the core tablet portion of the tablet-in-tablet composition.

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

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 (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA).

As used herein, the term "crospovidone" refers to a crosslinked polymer of polyvinylpyrrolidone. Suitable crospovidone polymers include, but are not limited to POLYPLASDONE® XL-10 (ISP, Wayne, NJ) and KOLLIDON® CL and CL-M (BASF, Florham Park, NJ).

As used herein, the phrase "dissolution profile" refers to the amount of active pharmacological agent dissolved under specified 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 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, 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 "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.

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.

As used herein, the term "first solid mixture" in the phrases "first solid mixture filler/diluent component", "first solid mixture filler/binder component", "first solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component", and "first solid mixture lubricant component" is used to specify that the component is present in the first solid mixture used to form the core tablet portion of the tablet-in-tablet composition.

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 (Croda Chemicals, East Yorkshire, UK) and CRYOGEL™ and INSTAGEL™ (Tessenderlo, Brussels, Belgium), and the materials described in R. C. Rowe and P. J. Shesky, Handbook of Pharmaceutical Excipients, (Great Britain: Pharmaceutical Press; Washington, DC: American Pharmacists Association, 5th ed.) (2006), 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 tragacanath" refers to natural, or synthetically modified, tragacanath gum. As used herein, the term "gum acacia" refers to natural, or synthetically modified, acacia gum. Suitable gum arabic, gum tragacanath, and gum acacia include, but are not limited to, those described in R. C. Rowe and P. J. Shesky, Handbook of Pharmaceutical Excipients, (Great Britain: Pharmaceutical Press; Washington, DC: American Pharmacists Association, 5th ed.) (2006), which is incorporated herein by reference in its entirety.

As used herein, hardness is measured on a standard tablet hardness tester, such as a Schleuniger 2E tablet hardness tester on a test area width of 35 mm or 15 mm.

As used herein, the term "hydrophilic gel-forming polymer component" refers to one or more hydrophilic polymers, wherein the dry polymer is capable of swelling in the presence of aqueous media to form a highly viscous gelatinous mass.

As used herein, the term "lubricant component" refers to one or more substances that aids in preventing the pharmaceutical formulations from sticking to equipment during processing and/or that improves powder flow of the formulation during processing.

Suitable mannitols include, but are not limited to, PHARMMANNIDEX™ (Cargill, Minneapolis, MN), PEARLITOL® (Roquette Frères, Lestrem, France), and MANNOGEM™ (SPI Polyols, New Castle, DE).

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 composition in a plurality. The mean percentage of active pharmacological agent released at a given time for the plurality is then calculated by adding the percentages of active pharmacological agent released at a given time for each composition and then dividing by the number of compositions in the plurality.

As used herein, the phrase "mean of % of the estrogen released per composition" means that the percentage of estrogen which dissolves after specified period of time under specified conditions is first measured for each composition 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 composition and then dividing by the number of compositions in the plurality.

As used herein, the phrase "mean of % of the therapeutic agent released per composition" 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 composition 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 composition and then dividing by the number of compositions 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 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 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 (Avatar Corp., University Park, IL), DRAKEOL™ grades (Penreco, Dickinson, TX), SIRIUS™ grades (Royal Dutch Shell, The Hague, Netherlands), and the CITATION™ grades (available from Avatar Corp., University Park, IL).

As used herein, the abbreviation "MPA" refers to medroxyprogestrone acetate.

As used herein, the term "outer layer" in the phrases "outer layer filler/diluent component", "outer layer filler/binder component", "outer layer hydrophilic gel-forming polymer component", "outer layer lubricant component", "outer layer wetting agent component", and "outer layer disintegrant component" is used to specify that the component is present in the compressed outer tablet layer portion of the tablet-in-tablet composition.

As used herein, the term "plurality" refers to two or more tablet-in-tablet compositions, unless otherwise indicated. In some embodiments, a plurality refers to six or more tablet-in-tablet compositions. In the context of embodiments directed to content uniformity, a plurality refers to ten or more tablet-in-tablet compositions. In the context of embodiments directed to weight variation, a plurality refers to 100 or more tablet-in-tablet compositions. In some embodiments, the plurality is derived from a single manufacturing batch of compositions.

As used herein, the term "polyethoxylated fatty acid ester" refers to a monoester or diester, or mixture thereof, derived from the ethoxylation of a fatty acid. The polyethoyxylated fatty acid ester can contain free fatty acids and polyethylene glycol as well. Fatty acids useful for forming the polyethoxylated fatty acid esters include, but are not limited to, those described herein. Suitable polyethoxylated fatty acid esters include, but are not limited to, EMULPHOR™ VT-679 (stearic acid 8.3 mole ethoxylate, available from Stepan Products, Northfield, IL), the ALKASURF™ CO series (Alkaril Chemicals, Mississauga, Canada), macrogol 15 hydroxystearate, SOLUTOL™ HS15 (BASF, Florham Park, NJ), and the polyoxyethylene stearates listed in R. C. Rowe and P. J. Shesky, Handbook of Pharmaceutical Excipients, (Great Britain: Pharmaceutical Press; Washington, DC: American Pharmacists Association, 5th ed.) (2006), which is incorporated herein by reference in its entirety.

As used herein, the term "polyethylene glycol" refers to a polymer containing ethylene glycol monomer units of formula $-O-CH_2-CH_2-$. Suitable polyethylene glycols may have a free hydroxyl group at each end of the polymer molecule, or may have one or more hydroxyl groups etherified with a lower alkyl, e.g., a methyl group. Also suitable are derivatives of polyethylene glycols having esterifiable carboxy groups. Polyethylene glycols useful in the present invention can be polymers of any chain length or molecular weight, and can include branching. In some embodiments, the average molecular weight of the polyethylene glycol is from about 200 to about 9000. In some embodiments, the average molecular weight of the polyethylene glycol is from about 200 to about 5000. In some embodiments, the average molecular weight of the polyethylene glycol is from about 200 to about 900. In some embodiments, the average molecular weight of the polyethylene glycol is about 400. Suitable polyethylene glycols include, but are not limited to polyethylene glycol-200, polyethylene glycol-300, polyethylene glycol-400, polyethylene glycol-600, and polyethylene glycol-900. The number following the dash in the name refers to the average molecular weight of the polymer. In some embodiments, the polyethylene glycol is polyethylene glycol-400. Suitable polyethylene glycols include, but are not limited to the Carbowax™ and Carbowax™ Sentry series (Dow Chemical Co., Midland, MI), the Lipoxol™ series (Brenntag, Ruhr, Germany), the Lutrol™ series (BASF, Florham Park, NJ), and the Pluriol™ series (BASF, Florham Park, NJ).

As used herein, the term "polyethylene glycol-polypropylene glycol copolymer" refers to a copolymer that has both oxyethylene monomer units and oxypropylene monomer units. Suitable polyethylene glycol-polypropylene glycol copolymers for use in the invention can be of any chain length or molecular weight, and can include branching. The chain ends may have a free hydroxyl group or may have one or more hydroxyl groups etherified with a lower alkyl or carboxy group. The polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymers can also include other monomers which were copolymerized and which form part of the backbone. For example, butylene oxide can be copolymerized with ethylene oxide and propylene oxide to form polyethylene glycol-polypropylene glycol copolymers useful in the present invention. In some embodiments, the polyethylene glycol-polypropylene glycol copolymer is a block copolymer, wherein one block is polyoxyethylene and the other block is polyoxypropylene. Suitable polyethylene glycol-polypropylene glycol copolymer copolymers include, but are not limited to, Poloxamer 108, 124, 188, 217, 237, 238, 288, 338, 407, 101, 105, 122, 123, 124, 181, 182, 183, 184, 212, 231, 282, 331, 401, 402, 185, 215, 234, 235, 284, 333, 334, 335, and 403. Other suitable polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymers include, but are not limited to, DOWFAX® Nonionic surfactants (Dow Chemical Co., Midland, MI), the DOWFAX® N-Series surfactants (Dow Chemical Co., Midland, MI), LUTROL™ surfactants such as LUTROL MICRO 68 (BASF, Florham Park, NJ), and SYNPERONIC™ surfactants (Uniqema, Bromborough, UK).

As used herein, the term "polyethylene oxide castor oil derivatives" refers to a compound formed from the ethoxylation of castor oil, wherein at least one chain of polyethylene glycol is covalently bound to the castor oil. The castor oil may be hydrogenated or unhydrogenated. Synonyms for polyethylene oxide castor oil derivatives include, but are not limited to, polyoxyl castor oil, hydrogenated polyoxyl castor oil, macrogolglyceroli ricinoleas, macrogolglyceroli hydroxystearas, polyoxyl 35 castor oil, and polyoxyl 40 hydrogenated castor oil. Suitable polyethylene oxide castor oil derivatives include, but are not limited to, the NIKKOL™ HCO series (Nikko Chemicals Co. Ltd., Tokyo, Japan), such as NIKKOL™ HCO-30, HC-40, HC-50, and HC-60 (polyethylene glycol-30 hydrogenated castor oil, polyethylene glycol-40 hydrogenated castor oil, polyethylene glycol-50 hydrogenated castor oil, and polyethylene glycol-60 hydrogenated castor oil, EMULPHOR™ EL-719 (castor oil 40

mole-ethoxylate, Stepan Products, Northfield, IL), the CREMOPHORE™ series (BASF, Florham Park, NJ), which includes CREMOPHORE RH40, RH60, and EL35 (polyethylene glycol-40 hydrogenated castor oil, polyethylene glycol-60 hydrogenated castor oil, and polyethylene glycol-35 hydrogenated castor oil, respectively), and the EMULGIN® RO and HRE series (Cognis PharmaLine, Monheim, Germany). Other suitable polyethylene oxide castor oil derivatives include those listed in R. C. Rowe and P. J. Shesky, Handbook of Pharmaceutical Excipients, (Great Britain: Pharmaceutical Press; Washington, DC: American Pharmacists Association, 5th ed.) (2006), which is incorporated herein by reference in its entirety.

As used herein, the term, "polyethylene oxide sorbitan fatty acid ester" refers to a compound, or mixture thereof, derived from the ethoxylation of a sorbitan ester. As used herein, the term "sorbitan ester" refers to a compound, or mixture of compounds, derived from the esterification of sorbitol and at least one fatty acid. Fatty acids useful for deriving the polyethylene oxide sorbitan esters include, but are not limited to, those described herein. In some embodiments, the polyethylene oxide portion of the compound or mixture has about 2 to about 200 oxyethylene units. In some embodiments, the polyethylene oxide portion of the compound or mixture has about 2 to about 100 oxyethylene units. In some embodiments, the polyethylene oxide portion of the compound or mixture has about 4 to about 80 oxyethylene units. In some embodiments, the polyoxyethylene portion of the compound or mixture has about 4 to about 40 oxyethylene units. In some embodiments, the polyethylene oxide portion of the compound or mixture has about 4 to about 20 oxyethylene units. Suitable polyethylene oxide sorbitan esters include, but are not limited to the TWEEN series (Uniqema, Bromborough, UK), which includes Tween 20 (POE(20) sorbitan monolaurate), 21 (POE(4) sorbitan monolaurate), 40 (POE(20) sorbitan monopalmitate), 60 (POE(20) sorbitan monostearate), 60K (POE(20) sorbitan monostearate), 61 (POE(4) sorbitan monostearate), 65 (POE(20) sorbitan tristearate), 80 (POE(20) sorbitan monooleate), 80K (POE(20) sorbitan monooleate), 81 (POE(5) sorbitan monooleate), and 85 (POE(20) sorbitan trioleate). As used herein, the abbreviation "POE" refers to polyethylene oxide. The number following the POE abbreviation refers to the number of oxyethylene repeat units in the compound. Other suitable polyethylene oxide sorbitan esters include the polyethylene oxide sorbitan fatty acid esters listed in R. C. Rowe and P. J. Shesky,

Handbook of Pharmaceutical Excipients, (Great Britain: Pharmaceutical Press; Washington, DC: American Pharmacists Association, 5th ed.) (2006), which is incorporated herein by reference in its entirety.

As used herein, the term "polyglycolized glycerides" refers to the products formed from the esterification of polyethylene glycol, glycerol, and fatty acids; the transesterification of glycerides and polyethylene glycol; or the ethoxylation of a glyceride of a fatty acid. As used herein, the term "polyglycolized glycerides" can, alternatively or additionally, refer to mixtures of monoglycerides, diglycerides, and/or triglycerides with monoesters and/or diesters of polyethylene glycol. Polyglycolized glycerides can be derived from the fatty acids, glycerides of fatty acids, and polyethylene glycols described herein. The fatty ester side-chains on the glycerides, monoesters, or diesters can be of any chain length and can be saturated or unsaturated. The polyglycolized glycerides can contain other materials as contaminants or side-products, such as, but not limited to, polyethylene glycol, glycerol, and fatty acids.

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 (Air Products, Allentown, PA), the ALCOTEX® series (Synthomer LLC, Powell, OH), the ELVANOL® series (DuPont, Wilmington, DE), the GELVATOL® series (Burkard), and the GOHSENOL® series (Nippon Gohsei, Osaka, Japan).

As used herein, the term "polyvinylpyrrolidone" refers to a polymer of vinylpyrrolidone. In some embodiments, the polyvinylpyrrolidone contains one or 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 polyvinylpyrrolidone polymers include, but are not limited to, the KOLLIDONE™ series (BASF, Florham Park, NJ) and the PLASDONE™ series (ISP, Wayne, NJ).

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

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 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 (Gattefosse Corp., Paramus, NJ); propylene glycol caprylates: CAPRYOL™ PGMC and 90 (Gattefosse Corp., Paramus, NJ); and propylene glycol dicaprylocaprates: LABRAFAC™ PG (Gattefosse Corp., Paramus, NJ).

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 "quaternary ammonium compound" refers a compound that contains at least one quaternary ammonium group. Particularly useful quaternary ammonium compounds are those that are capable of emulsifying, solubilizing, or suspending hydrophobic materials in water. Other quaternary ammonium compounds useful in the invention are those that can enhance bioavailability of the active pharmacological agent when administered to the patient. Suitable quaternary ammonium compounds include, but are not limited to, 1,2-

dioleyl-3-trimethylammonium propane, dimethyldioctadecylammonium bromide, N-[1-(1,2-dioleyloxy)propyl]-N,N,N-trimethylammonium chloride, 1,2-dioleyl-3-ethylphosphocholine, or 3-β-[N-[(N',N'-dimethylamino)ethan]carbamoyl]cholesterol. Other suitable quaternary ammonium compounds include, but are not limited to, Stepanquat™ 5ONF and 65NF (n-alkyl dimethyl benzyl ammonium chloride, Stepan Products, Northfield, IL).

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

As used herein, the term "second solid mixture" in the phrases "second solid mixture filler/diluent component", "second solid mixture filler/binder component", "second solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component", "second solid mixture lubricant component", "second solid mixture wetting agent component", "second solid mixture antioxidant component" and "second solid mixture disintegrant component" is used to specify that the component is present in the second solid mixture used to form the compressed outer tablet layer portion of the tablet-in-tablet composition.

As used herein, the term "silicified microcrystalline cellulose" refers to a synergistic intimate physical mixture of silicon dioxide and microcrystalline cellulose. Suitable silicified microcrystalline celluloses include, but are not limited to, the PROSOLV® line of products, including PROSOLV® 90 (JRS Pharma, Patterson, NY).

Suitable sorbitols include, but are not limited to, PHARMSORBIDEX™ E420 (Cargill, Minneapolis, MN), LIPONIC® 70-NC and 76-NC (Lipo Chemical, Paterson, NJ), NEOSORB® (Roquette Frères, Lestrem, France), PARTECH™ SI (Merck, Whitehouse Station, NJ,), and SORBOGEM® (SPI Polyols, New Castle, DE).

Starches and sodium starch glycolate include, but are not limited to, those described in R. C. Rowe and P. J. Shesky, Handbook of Pharmaceutical Excipients, (Great Britain: Pharmaceutical Press; Washington, DC: American Pharmacists Association, 5th ed.) (2006), 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® (JRS Pharma, Patterson, NY), GLYCOLYS® (Roquette Frères, Lestrem, France), PRIMOJEL® (DMV International), and VIVASTAR® (JRS Pharma, Patterson, NY).

Suitable pregelatinized starches include, but are not limited to, LYCATAB® C and PGS (Roquette Frères, Lestrem, France), MERIGEL™ (Brenntag, Ruhr, Germany), NATIONAL™ 78-1551 (National Starch & Chemical Co., Bridgewater, NJ), SPRESS® B820 (Grain Processing Corp., Muscatine, IA), and Starch 1500 (Colorcon, West Point, PA).

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

As used herein, the term "substantially as shown" means that the profile is plus or minus 2σ (twice the standard deviation) of the value for each point of the figure (the standard deviation, σ, for the individual points in the figures are shown in Tables 20-23, 30-31, and 49-52).

As used herein, the term "sugar ester of fatty acid" refers to an ester compound formed between a fatty acid and carbohydrate or sugar molecule. In some embodiments, the carbohydrate is glucose, lactose, sucrose, dextrose, mannitol, xylitol, sorbitol, maltodextrin and the like. Suitable sugar esters of fatty acids include, but are not limited to sucrose fatty acid esters (such as those available from Mitsubishi Chemical Corp., Tokyo, Japan).

As used herein, the term "tablet-in-tablet composition" refers to a pharmaceutical dosage form comprising an outer layer, which has been compressed onto a core tablet, such that the core tablet is completely surrounded by the compressed outer tablet layer and such that no surface of the core tablet remains visible.

As used herein, the phrase "under estrogen dissolution conditions" refers to subjecting a composition of the invention to USP Apparatus 2, at 50 rpm in 900 mL of 0.02 M sodium acetate buffer of pH 4.5, in order to measure the amount of estrogen

which dissolves at each various time(s). In some embodiments, the core tablet comprises at least one conjugated estrogen.

As used herein, the phrase "under type I therapeutic agent conditions" refers to subjecting a composition of the invention to USP Apparatus 2, at 50 rpm in 900 mL of 0.54% sodium lauryl sulfate in water, 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 composition 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 embodiments, the compressed outer tablet layer 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, 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 (Dynamit Nobel Chemicals, Sweden) NEOBEE™ M5 (Drew Chemical Corp., Boonton, NJ), ALOFINE™ (Jarchem Industries, Newark, NJ), the LUBRITAB™ series (JRS Pharma, Patterson, NY), the STEROTEX™ (Abitec Corp., Columbus, OH), SOFTISAN™ 154 (Sasol, Johannesburg, South Africa), CRODURET™ (Croda Chemicals, East Yorkshire, UK), FANCOL™ (the Fanning Corp., Chicago, IL), CUTINA™ HR (Cognis, Monheim, Germany), SIMULSOL™ (CJ Petrow Chemicals, Johannesburg, South Africa), EMCON™ CO (Amisol Co., Toronto, Canada), LIPVOL™ CO, SES, and HS-K (Lipo Chemical, Paterson, NJ), and STEROTEX™ HM (Abitec Corp., Columbus, OH). 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, (Great Britain: Pharmaceutical Press; Washington, DC: American

Pharmacists Association, 5th ed.) (2006), which is incorporated herein by reference in its entirety.

As used herein, "weight variation" is measured by use of USP Method <905> (General Chapters, Uniformity of Dosage Forms), unless otherwise indicated. In this context, a plurality refers to 100 or more tablet-in-tablet compositions.

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 functionalities.

In a first aspect, the present invention provides a tablet-in-tablet composition comprising:

a) a core tablet comprising:

one or more estrogens;

a core filler/diluent component comprising from about 30% to about 85% by weight of the core tablet;

a core filler/binder component comprising from about 1% to about 30% by weight of the core tablet;

a core hydrophilic gel-forming polymer component comprising from about 1% to about 40% by weight of the core tablet; and

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

b) a compressed outer tablet layer comprising:

one or more therapeutic agents selected from the group consisting of selective estrogen receptor modulators and progestational agents;

an outer layer filler/diluent component comprising from about 10% to about 80% by weight of the compressed outer tablet layer;

an outer layer filler/binder component comprising from about 1% to about 70% by weight of the compressed outer tablet layer;

an outer layer hydrophilic gel-forming polymer component comprising from about 1% to about 70% by weight of the compressed outer tablet layer;

optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to about 4% by weight of the compressed outer tablet layer; and

optionally, an outer layer lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the compressed outer tablet layer.

In a second aspect, the present invention provides a tablet-in-tablet composition comprising:

a) a core tablet comprising:

one or more estrogens;

a core filler/diluent component comprising from about 30% to about 85% by weight by weight of the core tablet;

a core filler/binder component comprising from about 1% to about 30% by weight of the core tablet;

a core hydrophilic gel-forming polymer component comprising from about 1% to about 40% by weight of the core tablet; and

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

b) a compressed outer tablet layer comprising:

one or more therapeutic agents selected from the group consisting of selective estrogen receptor modulators and progestational agents;

a pharmaceutically acceptable carrier component comprising from about 60% to about 99.9% by weight of the compressed outer tablet layer, wherein the pharmaceutically acceptable carrier component optionally comprises one or more of an outer layer filler/diluent component, an outer layer filler/binder component, and an outer layer hydrophilic gel-forming polymer component;

optionally, an outer layer lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the compressed outer tablet layer; and

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

In a third aspect, the present invention provides a tablet-in-tablet composition comprising:

a) a core tablet comprising:

one or more estrogens;

a core filler/diluent component comprising from about 30% to about 85% by weight by weight of the core tablet;

a core filler/binder component comprising from about 1% to about 30% by weight of the core tablet;

a core hydrophilic gel-forming polymer component comprising from about 1% to about 40% by weight of the core tablet; and

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

b) a compressed outer tablet layer comprising:

one or more therapeutic agents selected from the group consisting of selective estrogen receptor modulators and progestational agents;

an outer layer filler/diluent component comprising from about 25% to about 65% by weight of the compressed outer tablet layer;

an outer layer filler/binder component comprising from about 20% to about 50% by weight of the compressed outer tablet layer;

a disintegrant component comprising from about 2% to about 15% by weight of the compressed outer tablet layer;

optionally, an outer layer wetting agent component comprising from about 0.01% to about 4% of the compressed outer tablet layer;

optionally, an outer layer lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the compressed outer tablet layer; and

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

Unless otherwise specified, each of the embodiments described herein can be provided for the first, second, and third aspects of the invention.

As used herein, an estrogen is a natural or synthetic substance which dISP, Wayne, NJlays estrogenic activity. In some embodiments, the core tablet comprises one or more estrogens which are selected from the group consisting of estradiol, estradiol benzoate, estradiol valerate, estradiol cypionate, estradiol heptanoate, estradiol decanoate, estradiol acetate, estradiol diacetate, 17α-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

core tablet comprises at least one conjugated estrogen. In some embodiments, the core tablet comprises combinations of estrogens.

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

Although CE are typically a mixture of estrogens, such as estrone and equilin, the core tablet 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 17α-dihydroequilin sulfate, sodium 17β-dihydroequilin sulfate, sodium 17α-estradiol sulfate, sodium 17β-estradiol sulfate, sodium equilenin sulfate, sodium 17α-dihydroequilenin sulfate, sodium 17β-dihydroequilenin sulfate, estropipate and ethinyl estradiol. The alkali metal salts of 8,9-dehydroestrone and the alkali metal salts of 8,9-dehydroestrone sulfate ester, as described in U.S. Patent No. 5,210,081, which is herein incorporated by reference, also may be used. Naturally occurring CE are usually obtained from pregnant mare urine and then are processed and may be stabilized. Examples of such processes are set forth in U.S. Pat. Nos. 2,565,115 and 2,720,483, each of which are hereby incorporated by reference.

Many CE products are commercially available. One such CE product is the naturally occurring CE product known as PREMARIN® (Wyeth, Madison, NJ). Another commercially available CE product prepared from synthetic estrogens is CENESTIN® (Duramed Pharmaceuticals, Inc., Cincinnati, Ohio). The specific CE dose included in the core tablet 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.

As used herein, the term "progestational agent" refers to a natural or synthetic substance which has progestational activity, such as progestagens and progestins. In some embodiments, the compressed outer tablet layer comprises one or more progestational agents selected from the group consisting of acetoxypregnenolone, allylestrenol, anagestone acetate, chlormadinone acetate, cyproterone, cyproterone acetate, desogestrel, dihydrogesterone, dimethisterone, ethisterone, ethynodiol diacetate, flurogestone acetate, gestodene, hydroxyprogesterone acetate, hydroxyprogesterone caproate, hydroxymethylprogesterone, hydroxymethylprogesterone acetate, 3-ketodesogestrel, 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 embodiments, the compressed outer tablet layer comprises one or more progestational agents selected from the group consisting of medroxyprogesterone acetate or trimegestone. In some embodiments, the compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate. In some embodiments, the compressed outer tablet layer comprises combinations of progestational agents.

As used herein, the term "selective estrogen receptor modulator" is a pharmacological agent with an affinity for the estrogen receptor, which in some tissues acts like an estrogen but block estrogen action in other tissues. In some embodiments, the compressed outer tablet layer comprises one or more selective estrogen receptor modulators selected from the group consisting of TSE-424, ERA-923, raloxifene, tamoxifen, droloxifene, arzoxifene tamoxifen, raloxifene, toremifen, trioxifene, keoxifene, 4-hydroxytamoxifene, clomifene, nafoxidine, dihydroraloxifene, lasofoxifene, and bazedoxifene; or pharmaceutically acceptable salt thereof. In some embodiments, the compressed outer tablet layer comprises one or more selective estrogen receptor modulators selected from the group consisting of those of U.S. Patent Nos. 5,998,402 and 6,479,535, each of which is hereby incorporated by reference in its entirety. In some embodiments, the compressed outer tablet layer

comprises one or more selective estrogen receptor modulators selected from the group consisting of TSE-424, ERA-923, raloxifene, tamoxifen, droloxifene, arzoxifene, and bazedoxifene; or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In some embodiments, the compressed outer tablet layer comprises one or more selective estrogen receptor modulators selected from the group consisting of raloxifene and bazedoxifene; or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In some embodiments, the compressed outer tablet layer comprises bazedoxifene, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In some embodiments, the compressed outer tablet layer comprises bazedoxifene acetate (bazedoxifene acetic acid salt; "BZA"). In some embodiments, the compressed outer tablet layer comprises combinations of selective estrogen receptor modulators.

U.S. Patent Nos. 5,998,402 and 6,479,535 report the preparation of bazedoxifene, acetic acid salt (bazedoxifene acetate; "BZA") 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*, 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.

In some embodiments:

the core tablet comprises at least one conjugated estrogen; and

the one or more therapeutic agents are selected from the group consisting of medroxyprogestrone acetate and bazedoxifene acetate.

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 to about 1%, or up to about 0.5% by weight of the core tablet. In some embodiments, the estrogen comprises from about 0.01 to about 1% by weight of the core tablet.

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 about 2%, up to about 1%, or up to about 1% by weight of the compressed outer tablet layer. In some embodiments, the one or more therapeutic agents comprise from about 0.1% to about 1% by weight of the compressed outer tablet layer. In some embodiments, the one or more therapeutic agents comprise from about 0.4% to about 0.8% by weight of the compressed outer tablet layer. In some embodiments, the one or more therapeutic agents comprises from about 7% to about 8% by weight of the compressed outer tablet layer.

In some embodiments:

the estrogen comprises from about 0.01% to about 2% by weight of the core tablet; and

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

In some embodiments, the core tablet comprises from about 10% to about 70%, from about 10% to about 60%, from about 10% to about 50%, or from about 20% to about 40% by weight of the composition. In some embodiments, the compressed outer tablet layer comprises from about 30% to about 90%, 40% to about 90%, 50% to about 90%, 40% to about 80%, 50% to about 80%, or 60% to about 80% by weight of the composition.

In some embodiments:

the core tablet comprises from about 10% to about 50% by weight of the composition; and

the compressed outer tablet layer comprises from about 50% to about 90% by weight of the composition.

In some embodiments:

the core tablet comprises from about 10% to about 40% by weight of the composition; and

the compressed outer tablet layer comprises from about 60% to about 90% by weight of the composition.

In some embodiments, the compressed outer tablet layer has a hardness from about 2 kp to about 7 kp. In some embodiments, the compressed outer layer does not comprise a surfactant or wetting agent.

In some embodiments, the compressed outer tablet layer does not comprise any material selected from the group consisting of sucrose palmitate, Poloxamer 188, metal alkyl sulfate, sodium lauryl sulfate, polyethylene oxide sorbitan fatty acid esters, polyethylene glycol, polyethylene oxide castor oil derivatives, docusate sodium, quaternary ammonium amine compounds, sugar esters of fatty acids, and glycerides of fatty acids. In some embodiments, the compressed outer tablet layer does not comprise sodium lauryl sulfate.

In some embodiments, the compressed outer tablet layer does not comprise a material selected from the group consisting of hydroxyethyl cellulose (HEC) and hydroxypropyl cellulose (HPC). In some embodiments, the compressed outer tablet layer does not comprise a hydroxyalkyl cellulose. In some embodiments, the compressed outer layer comprises at least 10% of the filler/binder component.

In some embodiments:

the core tablet comprises from about 10% to about 50% by weight of the composition;

the compressed outer tablet layer comprises from about 50% to about 90% by weight of the composition;

the compressed outer tablet layer has a hardness from about 2 kp to about 7 kp; and

the compressed outer tablet layer does not comprise a surfactant or wetting agent.

In some embodiments:

the core tablet comprises from about 10% to about 50% by weight of the composition;

the compressed outer tablet layer comprises from about 50% to about 90% by weight of the composition;

the compressed outer tablet layer has a hardness from about 2 kp to about 7 kp; and

the compressed outer tablet layer does not comprise any material selected from the group consisting of sucrose palmitate, Poloxamer 188, metal alkyl sulfate, sodium lauryl sulfate, polyethylene oxide sorbitan fatty acid esters, polyethylene glycol, polyethylene oxide castor oil derivatives, docusate sodium,

quaternary ammonium amine compounds, sugar esters of fatty acids, glycerides of fatty acids, hydroxyethylcellulose, and hydroxypropylcellulose.

In some embodiments:

the core tablet comprises from about 10% to about 50% by weight of the composition;

the compressed outer tablet layer comprises from about 50% to about 90% by weight of the composition;

the compressed outer tablet layer has a hardness from about 2 kp to about 7 kp;

the compressed outer tablet layer does not comprise any material selected from the group consisting of sucrose palmitate, Poloxamer 188, metal alkyl sulfate, sodium lauryl sulfate, polyethylene oxide sorbitan fatty acid esters, polyethylene glycol, polyethylene oxide castor oil derivatives, docusate sodium, quaternary ammonium amine compounds, sugar esters of fatty acids, glycerides of fatty acids, hydroxyethylcellulose, and hydroxypropylcellulose; and

the compressed outer layer comprises at least 10% of the filler/binder component.

In some embodiments:

the core tablet comprises from about 10% to about 50% by weight of the composition;

the compressed outer tablet layer comprises from about 50% to about 90% by weight of the composition;

the compressed outer tablet layer has a hardness from about 2 kp to about 7 kp; and

the compressed outer tablet layer does not comprise any material selected from the group consisting of sucrose palmitate, Poloxamer 188, metal alkyl sulfate, sodium lauryl sulfate, polyethylene oxide sorbitan fatty acid esters, polyethylene glycol, polyethylene oxide castor oil derivatives, docusate sodium, quaternary ammonium amine compounds, sugar esters of fatty acids, glycerides of fatty acids, and hydroxyalkylcellulose.

In some embodiments:

the core tablet comprises from about 10% to about 50% by weight of the composition;

the compressed outer tablet layer comprises from about 50% to about 90% by weight of the composition;

the compressed outer tablet layer has a hardness from about 2 kp to about 7 kp;

the compressed outer tablet layer does not comprise any material selected from the group consisting of sucrose palmitate, Poloxamer 188, metal alkyl sulfate, sodium lauryl sulfate, polyethylene oxide sorbitan fatty acid esters, polyethylene glycol, polyethylene oxide castor oil derivatives, docusate sodium, quaternary ammonium amine compounds, sugar esters of fatty acids, glycerides of fatty acids, and hydroxyalkylcellulose; and

the compressed outer layer comprises at least 10% of the filler/binder component.

In some embodiments:

the core tablet comprises from about 10% to about 40% by weight of the composition;

the compressed outer tablet layer comprises from about 60% to about 90% by weight of the composition;

the compressed outer tablet layer has a hardness from about 2 kp to about 7 kp; and

the compressed outer tablet layer does not comprise any material selected from the group consisting of sucrose palmitate, Poloxamer 188, metal alkyl sulfate, sodium lauryl sulfate, polyethylene oxide sorbitan fatty acid esters, polyethylene glycol, polyethylene oxide castor oil derivatives, docusate sodium, quaternary ammonium amine compounds, sugar esters of fatty acids, glycerides of fatty acids, hydroxyethylcellulose, and hydroxypropylcellulose.

In some embodiments:

the core tablet comprises from about 10% to about 40% by weight of the composition;

the compressed outer tablet layer comprises from about 60% to about 90% by weight of the composition;

the compressed outer tablet layer has a hardness from about 2 kp to about 7 kp; and

the compressed outer tablet layer does not comprise any material selected from the group consisting of sucrose palmitate, Poloxamer 188, metal alkyl sulfate, sodium lauryl sulfate, polyethylene oxide sorbitan fatty acid esters, polyethylene glycol, polyethylene oxide castor oil derivatives, docusate sodium, quaternary ammonium amine compounds, sugar esters of fatty acids, glycerides of fatty acids, hydroxyethylcellulose, and hydroxypropylcellulose; and

the compressed outer layer comprises at least 10% of the filler/binder component.

In some embodiments:

the core tablet comprises from about 10% to about 40% by weight of the composition;

the compressed outer tablet layer comprises from about 60% to about 90% by weight of the composition;

the compressed outer tablet layer has a hardness from about 2 kp to about 7 kp; and

the compressed outer tablet layer does not comprise any material selected from the group consisting of sucrose palmitate, Poloxamer 188, metal alkyl sulfate, sodium lauryl sulfate, polyethylene oxide sorbitan fatty acid esters, polyethylene glycol, polyethylene oxide castor oil derivatives, docusate sodium, quaternary ammonium amine compounds, sugar esters of fatty acids, glycerides of fatty acids, and hydroxyalkylcellulose.

In some embodiments:

the core tablet comprises from about 10% to about 40% by weight of the composition;

the compressed outer tablet layer comprises from about 60% to about 90% by weight of the composition;

the compressed outer tablet layer has a hardness from about 2 kp to about 7 kp;

the compressed outer tablet layer does not comprise any material selected from the group consisting of sucrose palmitate, Poloxamer 188, metal alkyl sulfate, sodium lauryl sulfate, polyethylene oxide sorbitan fatty acid esters, polyethylene glycol, polyethylene oxide castor oil derivatives, docusate sodium,

quaternary ammonium amine compounds, sugar esters of fatty acids, glycerides of fatty acids, and hydroxyalkylcellulose; and

the compressed outer layer comprises at least 10% of the filler/binder component.

In some embodiments, the hydrophilic gel-forming polymer swells in a pH independent manner. In some embodiments, one or both of the core and outer layer hydrophilic gel-forming polymer components 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 METHOCEL™ line of hydroxypropylmethylcellulose polymers such as METHOCEL™ Premium K100M CR, METHOCEL™ Premium K4M CR, and METHOCEL™ Premium K100 LV (Dow Chemical Co., Midland, MI). In some embodiments, the hydrophilic gel-forming polymer component comprises HPMC K100M CR. These embodiments also can be provided for the core and the optional outer layer hydrophilic gel-forming polymer component of the second aspect of the invention.

In some embodiments, one or both of the core and outer layer hydrophilic gel-forming polymer components comprises a hydroxypropylmethylcellulose polymer having from about 7% to about 12% by weight hydroxypropoxyl groups. In some embodiments, one or both of the core and outer layer hydrophilic gel-forming polymer components comprises a hydroxypropylmethylcellulose polymer having from about 19% to about 24% by weight methoxyl groups. These embodiments also can be provided for the core and the optional outer layer hydrophilic gel-forming polymer component of the second aspect of the invention.

In some embodiments, one or both of the core and outer layer hydrophilic gel-forming polymer components comprises a polymer having an apparent viscosity from about 80 cP to about 150,000 cP. In some embodiments, one or both of the core and outer layer hydrophilic gel-forming polymer components comprises a polymer having an apparent viscosity from about 3000 to about 6000 cP. In some embodiments, one or both of the core and outer layer hydrophilic gel-forming polymer components comprises a polymer having an apparent viscosity from about 80 to

about 120 cP. In some embodiments, one or both of the core and outer layer hydrophilic gel-forming polymer components comprises a polymer having an apparent viscosity from about 80,000 to about 120,000 cP. The previously described embodiments also can be provided for the core and the optional outer layer hydrophilic gel-forming polymer component of the second aspect of the invention.

In some embodiments, one or both of the core and outer layer filler/diluent components comprises one or more filler substances. In some embodiments, one or both of the core and outer layer filler/diluent components comprises one or more diluent substances. In some embodiments, one or both of the core and outer layer filler/diluent components comprises one or more substances that are diluents and fillers.

In some embodiments, the core filler/diluent component of the first, second, or third aspect of the invention 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 core filler/diluent component of the first, second, or third aspect of the invention comprises one or more of lactose, lactose monohydrate, mannitol, sucrose, maltodextrin, sorbitol, and xylitol. In some embodiments, the core filler/diluent component of the first, second, or third aspect of the invention comprises one or more of lactose and lactose monohydrate. In some embodiments, the core filler/diluent component of the first or second aspect of the invention does not comprise sucrose.

In some embodiments, the outer layer filler/diluent component of the first or third aspect of the invention or the optional outer layer filler/diluent component of the second aspect of the invention, if present, 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 outer layer filler/diluent component of the first or third aspect of the invention or the optional outer layer filler/diluent component of the second aspect of the invention, if present, comprises one or more of lactose, lactose monohydrate, mannitol, sucrose, maltodextrin, sorbitol, and xylitol. In some embodiments, the outer layer filler/diluent

component of the first or third aspect of the invention or the optional outer layer filler/diluent component of the second aspect of the invention, if present, comprises one or more of lactose and lactose monohydrate. In some embodiments, the outer layer filler/diluent component of the first or third aspect of the invention or the optional outer layer filler/diluent component of the second aspect of the invention, if present, does not comprise sucrose.

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 invention. In some embodiments, one or both of the core and outer layer filler/binder components comprises one or more filler substances. In some embodiments, one or both of the core and outer layer filler/binder components comprises one or more binder substances. In some embodiments, one or both of the core and outer layer filler/binder components comprises one or more substances that are fillers and binders.

In some embodiments, the core filler/binder component of the first, second, or third aspect of the invention comprises one or more of microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, copovidone, polyvinylalcohol, starch, gelatin, gum arabic, gum acacia, and gum tragacanth. In some embodiments, the core filler/binder component of the first, second, or third aspect of the invention comprises microcrystalline cellulose.

In some embodiments, the outer layer filler/binder component of the first aspect of the invention or the optional outer layer filler/binder component of the second aspect of the invention, if present, comprises one or more of microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, copovidone, polyvinylalcohol, starch, gelatin, gum arabic, gum acacia, and gum tragacanth. In some embodiments, the outer layer filler/binder component of the first aspect of the invention or the optional outer layer filler/binder component of the second aspect of the invention, if present, comprises microcrystalline cellulose. In some embodiments, the outer layer filler/binder component of the first aspect of the invention or the optional outer layer filler/binder component of the second aspect of the invention, if present, does not comprise polyvinylpyrrolidone.

In some embodiments, the outer layer filler/binder component of the third aspect of the invention comprises one or more of silicified microcrystalline cellulose,

microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, copovidone, polyvinylalcohol, starch, gelatin, gum arabic, gum acacia, and gum tragacanth. In some embodiments, the outer layer filler/binder component of the third aspect of the invention comprises silicified microcrystalline cellulose. In some embodiments, the outer layer filler/binder component of the third aspect of the invention does not comprise polyvinylpyrrolidone.

In some embodiments, one or both of the core tablet and the compressed outer tablet layer optionally comprises a lubricant component. In some embodiments, the optional core lubricant component, 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 optional core lubricant component, 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 core lubricant component, if present, comprises magnesium stearate.

In some embodiments, the optional outer layer lubricant component, 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 optional outer layer lubricant component, 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 outer layer lubricant component, if present, comprises magnesium stearate. The previously described embodiments can also be provided for the first, second, or third aspect of the invention.

In some embodiments, the compressed outer tablet layer optionally 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 vitamin E, vitamin E acetate (for example, dry vitamin E acetate 50% DC from BASF, Florham Park, NJ; 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 antioxidant component, 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, if present, comprises one or more of ascorbic acid, vitamin E, and vitamin E acetate. In some embodiments, the optional antioxidant component, if present, comprises one or more of ascorbic acid and vitamin E acetate. The previously described embodiments can also be provided for the first, second, or third aspect of the invention.

In some embodiments, the outer layer disintegrant component of the third aspect of the invention comprises one or more of croscarmellose sodium, carmellose calcium, crospovidone, alginic acid, sodium alginate, potassium alginate, calcium alginate, starch, pregelatinized starch, sodium starch glycolate, cellulose floc, and carboxymethylcellulose. In some embodiments, the outer layer disintegrant component of the third aspect of the invention comprises one or more of sodium starch glycolate and pregelatinized starch.

In some embodiments, the optional wetting agent component of the third aspect of the invention, if present, comprises one or more of a polyethylene glycol-polypropylene glycol copolymer, sodium lauryl sulfate, polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester, polyethylene glycol, polyoxyethylene castor oil derivative, docusate sodium, quaternary ammonium amine compound, sugar esters of fatty acid, polyethoxylated fatty acid esters, or polyglycolized glycerides. In some embodiments, the optional wetting agent component of the third aspect of the invention, if present, comprises a polyethylene glycol-polypropylene glycol copolymer. In some embodiments, the optional wetting agent component of the third aspect of the invention, if present, comprises Poloxamer 188.

In some embodiments, the core hydrophilic gel-forming polymer component of the first or second aspect of the invention comprises from about 1% to about 40%, from about 1% to about 30%, from about 5% to about 15%, from about 15% to about 25%, from about 25% to about 35%, or from about 30% to about 40% by weight of

the core tablet. In some embodiments, the outer layer hydrophilic gel-forming polymer component of the first aspect of the invention or the optional outer layer hydrophilic gel-forming polymer component of the second aspect of the invention, if present, comprises from about 1% to about 60%, from about 1% to about 50%, from about 1% to about 40%, from about 1% to about 30%, from about 1% to about 8%, from about 8% to about 15%, from about 15% to about 30%, from about 30% to about 50%, from about 50% to about 60%, or from about 30% to about 60% by weight of the compressed outer tablet layer.

In some embodiments, the core filler/diluent component of the first, second, or third aspect of the invention comprises from about 30% to about 85%, from about 40% to about 85%, from about 40% to about 75%, from about 50% to about 85%, from about 50% to about 60%, from about 60% to about 70% or from about 70% to about 80% by weight of the core tablet. In some embodiments, the outer layer filler/diluent component of the first aspect of the invention or the optional outer layer filler/diluent component of the second aspect of the invention, if present, comprises from about 10% to about 80%, from about 10% to about 70%, from about 10% to about 60%, from about 10% to about 50%, from about 10% to about 40%, from about 10% to about 20%, from about 20% to about 30%, from about 30% to about 40%, from about 40% to about 50%, from about 50% to about 60%, from about 60% to about 70%, from about 20% to about 60%, or from about 30% to about 60% by weight of the compressed outer tablet layer. In some embodiments, the outer layer filler/diluent component of the third aspect of the invention comprises from about 25% to about 65%, from about 35% to about 55%, or from about 40% to about 50% of the compressed outer tablet layer.

In some embodiments, the core filler/binder component of the first, second, or third aspect of the invention comprises from about 1% to about 30%, from about 5% to about 25%, from about 10% to about 20% by weight of the core tablet. In some embodiments, the outer layer filler/binder component of the first aspect of the invention or the optional outer layer filler/binder component of the second aspect of the invention, if present, comprises from about 1% to about 70%, from about 1% to about 60%, from about 1% to about 50%, from about 1% to about 10%, from about 10% to about 30%, from about 30% to about 40%, from about 40% to about 50%, or from about 50% to about 60% by weight of the compressed outer tablet layer. In

some embodiments, the outer layer filler/diluent component of the third aspect of the invention comprises from about 20% to about 50%, from about 25% to about 45%, or from about 30% to about 40% of the compressed outer tablet layer.

In some embodiments, the optional core lubricant component, if present, comprises from about 0.01% to about 2%, from about 0.01% to about 1%, from about 0.1% to about 2%, or from about 0.1% to about 1% of a lubricant component by weight of the core tablet. In some embodiments, the optional outer layer lubricant component, if present, comprises from about 0.01% to about 2%, 0.01% to about 1%, 0.1% to about 2%, or about 0.1% to about 1% of a lubricant component by weight of the compressed outer tablet layer.

In some embodiments, the optional antioxidant, if present, 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 compressed outer tablet layer.

In some embodiments, the outer layer disintegrant component of the third aspect of the invention comprises from about 2% to about 15%, from about 5% to about 15%, from about 8% to about 12%, or from about 9% to about 11%, of the compressed outer tablet layer.

In some embodiments, the optional outer layer wetting agent component of the third aspect of the invention, if present, comprises from about 0.01% to about 4%, from about 0.1% to about 3%, from about 0.1% to about 3%, from about 0.5% to about 3%, or from about 1% to about 3% of the compressed outer tablet layer.

In some embodiments:

the core filler/diluent component comprises from about 50% to about 85% by weight of the core tablet;

the core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of the core tablet;

the core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 5% to about 15% by weight of the core tablet; and

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

In some embodiments of the previous embodiment:

the core tablet comprises at least one conjugated estrogen;

the compressed outer tablet layer comprises bazedoxifene acetate;

the dissolution profile of the estrogen from the composition is substantially as shown in any one of Figures 30, 48, 51, or 53; and

the dissolution profile of the therapeutic agent from the composition under type II therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in any one of Figures 27, 41, 44, or 46.

In some embodiments:

the core filler/diluent component comprises from about 50% to about 85% by weight of the core tablet;

the core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of the core tablet;

the core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 5% to about 15% by weight of the core tablet; and

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

In some embodiments of the previous embodiment:

the core tablet comprises at least one conjugated estrogen;

the compressed outer tablet layer comprises bazedoxifene acetate;

the dissolution profile of the estrogen from the composition is substantially as shown in Figure 31 or 49; and

the dissolution profile of the therapeutic agent from the composition under type II therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in Figure 28 or 42; or

the core tablet comprises at least one conjugated estrogen;

the compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate;

the dissolution profile of the estrogen from the composition is substantially as shown in Figure 35 for Example 16; and

the dissolution profile of the therapeutic agent from the composition under type I therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in Figure 39 for Example 16.

In some embodiments:

the core filler/diluent component comprises from about 50% to about 85% by weight the core tablet;

the core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of the core tablet;

the core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 5% to about 15% by weight of the core tablet; and

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

In some embodiments of the previous embodiment:

the core tablet comprises at least one conjugated estrogen;

the compressed outer tablet layer comprises bazedoxifene acetate;

the dissolution profile of the estrogen from the composition is substantially as shown in any one of Figures 32, 50, 52, or 54; and

the dissolution profile of the therapeutic agent from the composition under type II therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in any one of Figures 29, 43, 45, or 47; or

the core tablet comprises at least one conjugated estrogen;

the compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate;

the dissolution profile of the estrogen from the composition is substantially as shown in any one of Figure 6, Figure 33 for Example 9, or Figure 35 for Example 18; and

the dissolution profile of the therapeutic agent from the composition under type I therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in any one of Figure 3, Figure 37 for Example 9, or Figure 39 for Example 18.

In some embodiments:

the core filler/diluent component comprises from about 50% to about 85% by weight of the core tablet;

the core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of the core tablet;

the core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 5% to about 15% by weight of the core tablet; and

the outer layer hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 30% to about 50% by weight of the compressed outer tablet layer.

In some embodiments of the previous embodiment:

the core tablet comprises at least one conjugated estrogen;

the compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate;

the dissolution profile of the estrogen from the composition is substantially as shown in any one of Figure 36 for Example 20, Figure 35 for Example 15, or Figure 34 for Example 13; and

the dissolution profile of the therapeutic agent from the composition under type I therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in any one of Figure 40 for Example 20, Figure 39 for Example 15, or Figure 38 for Example 13.

In some embodiments:

the core filler/diluent component comprises from about 50% to about 85% by weight of the core tablet;

the core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of the core tablet;

the core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 15% to about 25% by weight of the core tablet; and

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

In some embodiments:

the core filler/diluent component comprises from about 50% to about 85% by weight of the core tablet;

the core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of the core tablet;

the core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 15% to about 25% by weight of the core tablet; and

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

In some embodiments:

the core filler/diluent component comprises from about 50% to about 85% by weight of the core tablet;

the core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of the core tablet;

the core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 15% to about 25% by weight of the core tablet; and

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

In some embodiments of the previous embodiment:

the core tablet comprises at least one conjugated estrogen;

the compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate;

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

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

In some embodiments:

the core filler/diluent component comprises from about 50% to about 85% by weight of the core tablet;

the core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of the core tablet;

the core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 15% to about 25% by weight of the core tablet; and

the outer layer hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 30% to about 50% by weight of the compressed outer tablet layer.

In some embodiments:

the core filler/diluent component comprises from about 40% to about 75% by weight of the core tablet;

the core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of the core tablet;

the core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 25% to about 35% by weight of the core tablet; and

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

In some embodiments:

the core filler/diluent component comprises from about 40% to about 75% by weight of the core tablet;

the core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of the core tablet;

the core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 25% to about 35% by weight of the core tablet; and

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

In some embodiments:

the core filler/diluent component comprises from about 40% to about 75% by weight of the core tablet;

the core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of the core tablet;

the core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 25% to about 35% by weight of the core tablet; and

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

In some embodiments of the previous embodiment:

the core tablet comprises at least one conjugated estrogen;

the compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate;

the dissolution profile of the estrogen from the composition is substantially as shown in Figure 4; and

the dissolution profile of the therapeutic agent from the composition under type I therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in Figure 1.

In some embodiments:

the core filler/diluent component comprises from about 40% to about 75% by weight of the core tablet;

the core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of the core tablet;

the core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 25% to about 35% by weight of the core tablet; and

the outer layer hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 30% to about 50% by weight of the compressed outer tablet layer.

In some embodiments:

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

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

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

the outer layer hydrophilic gel-forming polymer comprises one or more of hydroxypropylmethylcellulose, polyethylene oxide, hydroxypropylcellulose,

hydroxyethylcellulose, methylcellulose, polyvinylpyrrolidone, xanthan gum, and guar gum;

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

the core tablet comprises at least one conjugated estrogen; and

the compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate or bazedoxifene acetate.

In some embodiments:

the core filler/diluent component comprises one or more of lactose and lactose monohydrate;

the core filler/binder component comprises microcrystalline cellulose;

the core hydrophilic gel-forming polymer component comprises hydroxypropylmethylcellulose;

the optional core lubricant component, if present, comprises magnesium stearate;

the outer layer filler/diluent component comprises one or more of lactose and lactose monohydrate;

the outer layer filler/binder component comprises microcrystalline cellulose;

the outer layer hydrophilic gel-forming polymer comprises hydroxypropylmethylcellulose;

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

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

the core tablet comprises at least one conjugated estrogen; and

the compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate or bazedoxifene acetate.

In some embodiments, the pharmaceutically acceptable carrier component in the second aspect of the invention comprises one or more of lactose, lactose monohydrate, mannitol, sucrose, maltodextrin, dextrin, maltitol, sorbitol, xylitol, powdered cellulose, cellulose gum, microcrystalline cellulose, starch, calcium phosphate, a metal carbonate, polyvinylpyrrolidone, copovidone, polyvinylalcohol, gelatin, gum arabic, gum acacia, gum tragacanth, hydroxypropylmethylcellulose, polyethylene oxide, hydroxypropylcellulose, hydroxyethylcellulose, methylcellulose, polyvinylpyrrolidone, xanthan gum, and guar gum. In some embodiments, the pharmaceutically acceptable carrier component comprises one or more of lactose, lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, and hydroxypropylmethylcellulose.

In some embodiments, the pharmaceutically acceptable carrier component comprises an outer layer filler/diluent component. In some embodiments, the pharmaceutically acceptable carrier component comprises an outer layer filler/binder component. In some embodiments, the pharmaceutically acceptable carrier component comprises an outer layer hydrophilic gel-forming polymer component.

In some embodiments, the pharmaceutically acceptable carrier component comprises:

from about 30% to about 99.9% by weight of an outer layer filler/diluent component; and

from about 1% to about 70% by weight of an outer layer filler/binder component.

In some embodiments, the pharmaceutically acceptable carrier component comprises:

from about 30% to about 99.9% by weight of an outer layer filler/diluent component; and

from about 1% to about 70% by weight of an outer layer hydrophilic gel-forming polymer component.

In some embodiments, the pharmaceutically acceptable carrier component comprises:

from about 30% to about 99.9% by weight of an outer layer filler/binder component; and

from about 1% to about 70% by weight of an outer layer hydrophilic gel-forming polymer component.

In some embodiments, the pharmaceutically acceptable carrier component comprises:

from about 50% to about 99% by weight of an outer layer filler/diluent component; and

from about 1% to about 30% by weight of an outer layer filler/binder component.

In some embodiments, the pharmaceutically acceptable carrier component comprises:

from about 50% to about 99% by weight of an outer layer filler/diluent component; and

from about 1% to about 30% by weight of an outer layer hydrophilic gel-forming polymer component.

In some embodiments, the pharmaceutically acceptable carrier component comprises:

from about 50% to about 99% by weight of an outer layer filler/binder component; and

from about 1% to about 30% by weight of an outer layer hydrophilic gel-forming polymer component.

In some embodiments, the pharmaceutically acceptable carrier component comprises:

from about 20% to about 60% by weight of an outer layer filler/diluent component; and

from about 20% to about 60% by weight of an outer layer filler/binder component.

In some embodiments, the pharmaceutically acceptable carrier component comprises:

from about 20% to about 60% by weight of an outer layer filler/diluent component; and

from about 20% to about 60% by weight of an outer layer hydrophilic gel-forming polymer component.

from about 1% to about 70% by weight of an outer layer hydrophilic gel-forming polymer component.

In some embodiments, the pharmaceutically acceptable carrier component comprises:

from about 50% to about 99% by weight of an outer layer filler/diluent component; and

from about 1% to about 30% by weight of an outer layer filler/binder component.

In some embodiments, the pharmaceutically acceptable carrier component comprises:

from about 50% to about 99% by weight of an outer layer filler/diluent component; and

from about 1% to about 30% by weight of an outer layer hydrophilic gel-forming polymer component.

In some embodiments, the pharmaceutically acceptable carrier component comprises:

from about 50% to about 99% by weight of an outer layer filler/binder component; and

from about 1% to about 30% by weight of an outer layer hydrophilic gel-forming polymer component.

In some embodiments, the pharmaceutically acceptable carrier component comprises:

from about 20% to about 60% by weight of an outer layer filler/diluent component; and

from about 20% to about 60% by weight of an outer layer filler/binder component.

In some embodiments, the pharmaceutically acceptable carrier component comprises:

from about 20% to about 60% by weight of an outer layer filler/diluent component; and

from about 20% to about 60% by weight of an outer layer hydrophilic gel-forming polymer component.

In some embodiments, the pharmaceutically acceptable carrier component comprises:

from about 20% to about 60% by weight of an outer layer filler/binder component; and

from about 20% to about 60% by weight of an outer layer hydrophilic gel-forming polymer component.

In some embodiments:

the pharmaceutically acceptable carrier component comprises an outer layer filler/binder component;

the core tablet comprises at least one conjugated estrogen;

the compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate;

the dissolution profile of the estrogen from the composition is substantially as shown in Figure 34 for Example 14; and

the dissolution profile of the therapeutic agent from the composition under type I therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in Figure 38 for Example 14.

In some embodiments:

the pharmaceutically acceptable carrier component comprises:

from about 30% to about 99.9% by weight of an outer layer filler/diluent component; and

from about 1% to about 70% by weight of an outer layer filler/binder component; and

the core tablet comprises at least one conjugated estrogen;

the compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate;

the dissolution profile of the estrogen from the composition is substantially as shown in any one of Figure 33 for Example 11, Figure 33 for Example 8, Figure 34 for Example 12, or Figure 36 for Example 21; and

the dissolution profile of the therapeutic agent from the composition under type I therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in any one of Figure 38 for Example 11, Figure 37 for Example 8, Figure 38 for Example 12, or Figure 40 for Example 21.

In some embodiments:

the pharmaceutically acceptable carrier component comprises:

from about 30% to about 99.9% by weight of an outer layer filler/binder component; and

from about 1% to about 70% by weight of an outer layer hydrophilic gel-forming polymer component; and

the core tablet comprises at least one conjugated estrogen;

the compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate;

the dissolution profile of the estrogen from the composition is substantially as shown in Figure 36 for Example 19 or Figure 34 for Example 14; and

the dissolution profile of the therapeutic agent from the composition under type I therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in Figure 40 for Example 19 or Figure 38 for Example 14.

In some embodiments:

the pharmaceutically acceptable carrier component comprises an outer layer filler/binder component;

the core tablet comprises at least one conjugated estrogen;

the compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate;

the dissolution profile of the estrogen from the composition is substantially as shown in Figure 33 for Example 10 or Figure 35 for Example 17; and

the dissolution profile of the therapeutic agent from the composition under type I therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in Figure 37 for Example 10 or Figure 39 for Example 17.

In some embodiments:

the core filler/diluent component comprises from about 50% to about 85% by weight of the core tablet;

the core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of the core tablet;

the core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 5% to about 15% by weight of the core tablet; and

the optional outer layer hydrophilic gel-forming polymer component, if present, comprises from about 1% to about 8% by weight of the compressed outer tablet layer.

In some embodiments:

the core filler/diluent component comprises from about 50% to about 85% by weight of the core tablet;

the core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of the core tablet;

the core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 5% to about 15% by weight of the core tablet; and

the optional outer layer hydrophilic gel-forming polymer component, if present, comprises from about 8% to about 15% by weight of the compressed outer tablet layer.

In some embodiments:

the core filler/diluent component comprises from about 50% to about 85% by weight the core tablet;

the core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of the core tablet;

the core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 5% to about 15% by weight of the core tablet; and

the optional outer layer hydrophilic gel-forming polymer component, if present, comprises from about 15% to about 30% by weight of the compressed outer tablet layer.

In some embodiments:

the core filler/diluent component comprises from about 50% to about 85% by weight of the core tablet;

the core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of the core tablet;

the core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 5% to about 15% by weight of the core tablet; and

the optional outer layer hydrophilic gel-forming polymer component, if present, comprises from about 30% to about 50% by weight of the compressed outer tablet layer.

In some embodiments:

the core filler/diluent component comprises from about 50% to about 85% by weight of the core tablet;

the core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of the core tablet;

the core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 15% to about 25% by weight of the core tablet; and

the optional outer layer hydrophilic gel-forming polymer component, if present, comprises from about 1% to about 8% by weight of the compressed outer tablet layer.

In some embodiments:

the core filler/diluent component comprises from about 50% to about 85% by weight of the core tablet;

the core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of the core tablet;

the core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 15% to about 25% by weight of the core tablet; and

the optional outer layer hydrophilic gel-forming polymer component, if present, comprises from about 8% to about 15% by weight of the compressed outer tablet layer.

In some embodiments:

the core filler/diluent component comprises from about 50% to about 85% by weight of the core tablet;

the core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of the core tablet;

the core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 15% to about 25% by weight of the core tablet; and

the optional outer layer hydrophilic gel-forming polymer component, if present, comprises from about 15% to about 30% by weight of the compressed outer tablet layer.

In some embodiments:

the core filler/diluent component comprises from about 50% to about 85% by weight of the core tablet;

the core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of the core tablet;

the core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 15% to about 25% by weight of the core tablet; and

the optional outer layer hydrophilic gel-forming polymer component, if present, comprises from about 30% to about 50% by weight of the compressed outer tablet layer.

In some embodiments:

the core filler/diluent component comprises from about 40% to about 75% by weight of the core tablet;

the core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of the core tablet;

the core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 25% to about 35% by weight of the core tablet; and

the optional outer layer hydrophilic gel-forming polymer component, if present, comprises from about 1% to about 8% by weight of the compressed outer tablet layer.

In some embodiments:

the core filler/diluent component comprises from about 40% to about 75% by weight of the core tablet;

the core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of the core tablet;

the core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 25% to about 35% by weight of the core tablet; and

the optional outer layer hydrophilic gel-forming polymer component, if present, comprises from about 8% to about 15% by weight of the compressed outer tablet layer.

In some embodiments:

the core filler/diluent component comprises from about 40% to about 75% by weight of the core tablet;

the core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of the core tablet;

the core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 25% to about 35% by weight of the core tablet; and

the optional outer layer hydrophilic gel-forming polymer component, if present, comprises from about 15% to about 30% by weight of the compressed outer tablet layer.

In some embodiments of the second aspect of the invention:

the core filler/diluent component comprises from about 40% to about 75% by weight of the core tablet;

the core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of the core tablet;

the core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 25% to about 35% by weight of the core tablet; and

the optional outer layer hydrophilic gel-forming polymer component, if present, comprises from about 30% to about 50% by weight of the compressed outer tablet layer.

The core filler/diluent component, the core filler/binder component, the core hydrophilic gel-forming polymer component, the core outer layer lubricant component, the optional outer layer filler/diluent component, the optional outer layer filler/binder component, the optional hydrophilic gel-forming polymer component, and the optional outer layer lubricant component in the embodiments of the second aspect of the invention can comprise the same materials as described herein for the first aspect of the invention.

In some embodiments of the second aspect of the invention:

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

the core hydrophilic gel-forming polymer component comprises one or more of hydroxypropylmethylcellulose, polyethylene oxide, hydroxypropylcellulose,

hydroxyethylcellulose, methylcellulose, polyvinylpyrrolidone, xanthan gum, and guar gum;

the optional core lubricant component, 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 pharmaceutically acceptable carrier component comprises one or more of lactose, lactose monohydrate, mannitol, sucrose, maltodextrin, dextrin, maltitol, sorbitol, xylitol, powdered cellulose, cellulose gum, microcrystalline cellulose, starch, calcium phosphate, a metal carbonate, polyvinylpyrrolidone, copovidone, polyvinylalcohol, gelatin, gum arabic, gum acacia, gum tragacanth, hydroxypropylmethylcellulose, polyethylene oxide, hydroxypropylcellulose, hydroxyethylcellulose, methylcellulose, polyvinylpyrrolidone, xanthan gum, and guar gum;

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

the core tablet comprises at least one conjugated estrogen; and

the compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate or bazedoxifene acetate.

In some embodiments:

the core filler/diluent component comprises one or more of lactose and lactose monohydrate;

the core filler/binder component comprises microcrystalline cellulose;

the core hydrophilic gel-forming polymer component comprises hydroxypropylmethylcellulose;

the optional core lubricant component, if present, comprises magnesium stearate;

the pharmaceutically acceptable carrier component comprises one or more of lactose, lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, and hydroxypropylmethylcellulose;

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

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

the core tablet comprises at least one conjugated estrogen; and

the compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate or bazedoxifene acetate.

In some embodiments of the second aspect of the invention:

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

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

the optional core lubricant component, 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 outer layer filler/diluent component, if present, 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 optional outer layer filler/binder component, if present, comprises one or more of microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, copovidone, polyvinylalcohol, starch, gelatin, gum arabic, gum acacia, and gum tragacanth;

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

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

the core tablet comprises at least one conjugated estrogen; and

the compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate or bazedoxifene acetate.

In some embodiments of the second aspect of the invention:

the core filler/diluent component comprises one or more of lactose and lactose monohydrate;

the core filler/binder component comprises microcrystalline cellulose;

the core hydrophilic gel-forming polymer component comprises hydroxypropylmethylcellulose;

the optional core lubricant component, if present, comprises magnesium stearate;

the optional outer layer filler/diluent component, if present, comprises one or more of lactose and lactose monohydrate;

the optional outer layer filler/binder component, if present, comprises microcrystalline cellulose;

the optional outer layer hydrophilic gel-forming polymer component, if present, comprises hydroxypropylmethylcellulose;

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

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

the core tablet comprises at least one conjugated estrogen; and

the compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate or bazedoxifene acetate.

In some embodiments of the third aspect of the invention:

the core filler/diluent component comprises from about 50% to about 85% by weight of the core tablet;

the core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of the core tablet;

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

the outer layer filler/diluent component comprises from about 35% to about 55% by weight of the compressed outer tablet layer;

the outer layer filler/binder component comprises from about 25% to about 45% by weight of the compressed outer tablet layer;

a disintegrant component comprising from about 5% to about 15% by weight of the compressed outer tablet layer;

optionally, an outer layer wetting agent component comprising from about 0.1% to about 3% of the compressed outer tablet layer;

optionally, an outer layer lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the compressed outer tablet layer; and

optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to about 3% by weight of the compressed outer tablet layer.

In some embodiments of the third aspect of the invention:

the core filler/diluent component comprises from about 50% to about 85% by weight of the core tablet;

the core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of the core tablet;

the core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 15% to about 30% by weight of the core tablet;

the outer layer filler/diluent component comprises from about 35% to about 55% by weight of the compressed outer tablet layer;

the outer layer filler/binder component comprises from about 25% to about 45% by weight of the compressed outer tablet layer;

a disintegrant component comprising from about 5% to about 15% by weight of the compressed outer tablet layer;

optionally, an outer layer wetting agent component comprising from about 0.1% to about 3% of the compressed outer tablet layer;

optionally, an outer layer lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the compressed outer tablet layer; and

optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to about 3% by weight of the compressed outer tablet layer.

In some embodiments of the third aspect of the invention:

the core filler/diluent component comprises from about 50% to about 85% by weight of the core tablet;

the core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of the core tablet;

the core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 25% to about 35% by weight of the core tablet;

the outer layer filler/diluent component comprises from about 35% to about 55% by weight of the compressed outer tablet layer;

the outer layer filler/binder component comprises from about 25% to about 45% by weight of the compressed outer tablet layer;

a disintegrant component comprising from about 5% to about 15% by weight of the compressed outer tablet layer;

optionally, an outer layer wetting agent component comprising from about 0.1% to about 3% of the compressed outer tablet layer;

optionally, an outer layer lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the compressed outer tablet layer; and

optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to about 3% by weight of the compressed outer tablet layer.

In some embodiments of the third aspect of the invention:

the core filler/diluent component comprises from about 50% to about 85% by weight of the core tablet;

the core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of the core tablet;

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

the outer layer filler/diluent component comprises from about 40% to about 50% by weight of the compressed outer tablet layer;

the outer layer filler/binder component comprises from about 30% to about 40% by weight of the compressed outer tablet layer;

a disintegrant component comprising from about 8% to about 12% by weight of the compressed outer tablet layer;

optionally, an outer layer wetting agent component comprising from about 0.5% to about 3% of the compressed outer tablet layer;

optionally, an outer layer lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the compressed outer tablet layer; and

optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to about 3% by weight of the compressed outer tablet layer.

In some embodiments of the third aspect of the invention:

the core filler/diluent component comprises from about 50% to about 85% by weight of the core tablet;

the core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of the core tablet;

the core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 15% to about 30% by weight of the core tablet;

the outer layer filler/diluent component comprises from about 40% to about 50% by weight of the compressed outer tablet layer;

the outer layer filler/binder component comprises from about 30% to about 40% by weight of the compressed outer tablet layer;

a disintegrant component comprising from about 8% to about 12% by weight of the compressed outer tablet layer;

optionally, an outer layer wetting agent component comprising from about 0.5% to about 3% of the compressed outer tablet layer;

optionally, an outer layer lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the compressed outer tablet layer; and

optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to about 3% by weight of the compressed outer tablet layer.

In some embodiments of the third aspect of the invention:

the core filler/diluent component comprises from about 50% to about 85% by weight of the core tablet;

the core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of the core tablet;

the core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 25% to about 35% by weight of the core tablet;

the outer layer filler/diluent component comprises from about 40% to about 50% by weight of the compressed outer tablet layer;

the outer layer filler/binder component comprises from about 30% to about 40% by weight of the compressed outer tablet layer;

a disintegrant component comprising from about 8% to about 12% by weight of the compressed outer tablet layer;

optionally, an outer layer wetting agent component comprising from about 0.5% to about 3% of the compressed outer tablet layer;

optionally, an outer layer lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the compressed outer tablet layer; and

optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to about 3% by weight of the compressed outer tablet layer.

In some embodiments of the third aspect of the invention:

the core filler/diluent component comprises from about 50% to about 85% by weight of the core tablet;

the core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of the core tablet;

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

the outer layer filler/diluent component comprises from about 40% to about 50% by weight of the compressed outer tablet layer;

the outer layer filler/binder component comprises from about 30% to about 40% by weight of the compressed outer tablet layer;

a disintegrant component comprising from about 9% to about 11% by weight of the compressed outer tablet layer;

optionally, an outer layer wetting agent component comprising from about 1% to about 3% of the compressed outer tablet layer;

optionally, an outer layer lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the compressed outer tablet layer; and

optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to about 3% by weight of the compressed outer tablet layer.

In some embodiments of the third aspect of the invention:

the core filler/diluent component comprises from about 50% to about 85% by weight of the core tablet;

the core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of the core tablet;

the core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 15% to about 30% by weight of the core tablet;

the outer layer filler/diluent component comprises from about 40% to about 50% by weight of the compressed outer tablet layer;

the outer layer filler/binder component comprises from about 30% to about 40% by weight of the compressed outer tablet layer;

a disintegrant component comprising from about 9% to about 11% by weight of the compressed outer tablet layer;

optionally, an outer layer wetting agent component comprising from about 1% to about 3% of the compressed outer tablet layer;

optionally, an outer layer lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the compressed outer tablet layer; and

optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to about 3% by weight of the compressed outer tablet layer.

In some embodiments of the third aspect of the invention:

the core filler/diluent component comprises from about 50% to about 85% by weight of the core tablet;

the core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of the core tablet;

the core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 25% to about 35% by weight of the core tablet;

the outer layer filler/diluent component comprises from about 40% to about 50% by weight of the compressed outer tablet layer;

the outer layer filler/binder component comprises from about 30% to about 40% by weight of the compressed outer tablet layer;

a disintegrant component comprising from about 9% to about 11% by weight of the compressed outer tablet layer;

optionally, an outer layer wetting agent component comprising from about 1% to about 3% of the compressed outer tablet layer;

optionally, an outer layer lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the compressed outer tablet layer; and

optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to about 3% by weight of the compressed outer tablet layer.

In some embodiments of the third aspect of the invention:

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

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

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

the outer layer disintegrant component comprises one or more of 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 outer layer wetting agent component, if present, comprises one or more of a polyethylene glycol-polypropylene glycol copolymer, sodium lauryl sulfate, polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester, polyethylene glycol, polyoxyethylene castor oil derivative, docusate sodium, quaternary ammonium amine compound, sugar esters of fatty acid, polyethoxylated fatty acid esters, and polyglycolized glycerides;

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

the core tablet comprises at least one conjugated estrogen; and

the compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate or bazedoxifene acetate.

In some embodiments of the third aspect of the invention:

the core filler/diluent component comprises one or more of lactose and lactose monohydrate;

the core filler/binder component comprises microcrystalline cellulose;

the core hydrophilic gel-forming polymer component comprises hydroxypropylmethylcellulose;

the optional core lubricant component, if present, comprises magnesium stearate;

the outer layer filler/diluent component comprises one or more of lactose and lactose monohydrate;

the outer layer filler/binder component comprises microcrystalline cellulose;

the outer layer disintegrant component comprises one or more of pregelatinized starch and sodium starch glycolate;

the optional outer layer wetting agent component, if present, comprises a polyethylene glycol-polypropylene glycol copolymer;

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

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

the core tablet comprises at least one conjugated estrogen; and

the compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate or bazedoxifene acetate.

In some embodiments, the present invention provides a tablet-in-tablet composition selected from a plurality of compositions according to the first aspect of the invention, wherein the plurality has a mean dissolution profile wherein:

the mean of % of the estrogen released per composition after 1, 2, 3, 4, and 5 hours under estrogen dissolution conditions is substantially equal to the sum of b_1*X_1, b_2X_2, b_3*X_3, $b_{12}*X_1*X_2$, $b_{13}*X_1*X_3$, and $b_{23}*X_2*X_3$; and

the mean of % of the therapeutic agent per composition 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 a_1*X_1, b_2X_2, a_3*X_3, $a_{12}*X_1*X_2$, $a_{13}*X_1*X_3$, and $a_{23}*X_2*X_3$;

X_1 is the % by weight of the outer layer hydrophilic gel-forming polymer component in the compressed outer tablet layer;

X_2 is the % by weight of the outer layer filler/diluent component in the compressed outer tablet layer;

X_3 is the % by weight of the outer layer filler/binder component in the compressed outer tablet layer;

b_1 at 1 hour is 157.4;

b_1 at 2 hours is 193.09;

b_1 at 3 hours is 184.1;

b_1 at 4 hours is 146.45;

b_1 at 5 hours is 100.25;

b_2 at 1 hour is 54.47;

b_2 at 2 hours is 80.09;

b_2 at 3 hours is 93.71;

b_2 at 4 hours is 101.05;

b_2 at 5 hours is 104.11;

b_3 at 1 hour is 46.75;

b_3 at 2 hours is 69.86;

b_3 at 3 hours is 84.19;

b_3 at 4 hours is 92.12;

b_3 at 5 hours is 95.89;

b_{12} at 1 hour is -437.12;

b_{12} at 2 hours is -557.91;

b_{12} at 3 hours is -561.48;

b_{12} at 4 hours is -489.08;

b_{12} at 5 hours is -383.44;

b_{13} at 1 hour is -414.17;

b_{13} at 2 hours is -542.65;

b_{13} at 3 hours is -569.13;

b_{13} at 4 hours is -518.63;

b_{13} at 5 hours is -441.05;

b_{23} at 1 hour is 76.74;

b_{23} at 2 hours is 79.7;

b_{23} at 3 hours is 65.43;

b_{23} at 4 hours is 43.23;

b_{23} at 5 hours is 29.91;

a_1 at 0.25 hour is 217.8;

a_1 at 0.5 hour is 218.36;
a_1 at 1 hour is 188.75;
a_1 at 2 hours is 121.23;
a_1 at 6 hours is -21.48;
a_2 at 0.25 hour is 87.91;
a_2 at 0.5 hour is 93.12;
a_2 at 1 hour is 96.98;
a_2 at 2 hours is 100.52;
a_2 at 6 hours is 100.91;
a_3 at 0.25 hour is 58.83;
a_3 at 0.5 hour is 75.08;
a_3 at 1 hour is 86.32;
a_3 at 2 hours is 92.04;
a_3 at 6 hours is 99.99;
a_{12} at 0.25 hour is -616.98;
a_{12} at 0.5 hour is -617.39;
a_{12} at 1 hour is -545.68;
a_{12} at 2 hours is -377.76;
a_{12} at 6 hours is 69.72;
a_{13} at 0.25 hour is -536.63;
a_{13} at 0.5 hour is -576.95;
a_{13} at 1 hour is -540.35;
a_{13} at 2 hours is -397.91;
a_{13} at 6 hours is 12.22;
a_{23} at 0.25 hour is 30.77;
a_{23} at 0.5 hour is 31.94;
a_{23} at 1 hour is 32.68;
a_{23} at 2 hours is 32.91; and
a_{23} at 6 hours is 9.65.

In some embodiments, the present invention provides a tablet-in-tablet composition selected from a plurality of compositions according to the second aspect of the invention, wherein the plurality has a mean dissolution profile wherein:

the mean of % of the estrogen released per composition after 1, 2, 3, 4, and 5 hours under estrogen dissolution conditions is substantially equal to the sum of b_1*X_1, b_2X_2, b_3*X_3, $b_{12}*X_1*X_2$, $b_{13}*X_1*X_3$, and $b_{23}*X_2*X_3$;

the mean of % of the therapeutic agent per composition 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 a_1*X_1, b_2X_2, a_3*X_3, $a_{12}*X_1*X_2$, $a_{13}*X_1*X_3$, and $a_{23}*X_2*X_3$;

X_1 is the % by weight of the optional outer layer hydrophilic gel-forming polymer component, if present, in the compressed outer tablet layer;

X_2 is the % by weight of the optional outer layer filler/diluent component, if present, in the compressed outer tablet layer; and

X_3 is the % by weight of the optional outer layer filler/binder component, if present, in the compressed outer tablet layer;

b_1 at 1 hour is 157.4;

b_1 at 2 hours is 193.09;

b_1 at 3 hours is 184.1;

b_1 at 4 hours is 146.45;

b_1 at 5 hours is 100.25;

b_2 at 1 hour is 54.47;

b_2 at 2 hours is 80.09;

b_2 at 3 hours is 93.71;

b_2 at 4 hours is 101.05;

b_2 at 5 hours is 104.11;

b_3 at 1 hour is 46.75;

b_3 at 2 hours is 69.86;

b_3 at 3 hours is 84.19;

b_3 at 4 hours is 92.12;

b_3 at 5 hours is 95.89;

b_{12} at 1 hour is -437.12;

b_{12} at 2 hours is -557.91;

b_{12} at 3 hours is -561.48;

b_{12} at 4 hours is -489.08;

b_{12} at 5 hours is -383.44;

b_{13} at 1 hour is -414.17;
b_{13} at 2 hours is -542.65;
b_{13} at 3 hours is -569.13;
b_{13} at 4 hours is -518.63;
b_{13} at 5 hours is -441.05;
b_{23} at 1 hour is 76.74;
b_{23} at 2 hours is 79.7;
b_{23} at 3 hours is 65.43;
b_{23} at 4 hours is 43.23;
b_{23} at 5 hours is 29.91;
a_1 at 0.25 hour is 217.8;
a_1 at 0.5 hour is 218.36;
a_1 at 1 hour is 188.75;
a_1 at 2 hours is 121.23;
a_1 at 6 hours is -21.48;
a_2 at 0.25 hour is 87.91;
a_2 at 0.5 hour is 93.12;
a_2 at 1 hour is 96.98;
a_2 at 2 hours is 100.52;
a_2 at 6 hours is 100.91;
a_3 at 0.25 hour is 58.83;
a_3 at 0.5 hour is 75.08;
a_3 at 1 hour is 86.32;
a_3 at 2 hours is 92.04;
a_3 at 6 hours is 99.99;
a_{12} at 0.25 hour is -616.98;
a_{12} at 0.5 hour is -617.39;
a_{12} at 1 hour is -545.68;
a_{12} at 2 hours is -377.76;
a_{12} at 6 hours is 69.72;
a_{13} at 0.25 hour is -536.63;
a_{13} at 0.5 hour is -576.95;
a_{13} at 1 hour is -540.35;

a_{13} at 2 hours is -397.91;

a_{13} at 6 hours is 12.22;

a_{23} at 0.25 hour is 30.77;

a_{23} at 0.5 hour is 31.94;

a_{23} at 1 hour is 32.68;

a_{23} at 2 hours is 32.91; and

a_{23} at 6 hours is 9.65.

In some embodiments:

the core tablet comprises at least one conjugated estrogen;

the compressed outer tablet layer comprises bazedoxifene acetate;

the dissolution profile of the estrogen from the composition under estrogen dissolution conditions is substantially as shown in any one of Figures 30 to 32; and

the dissolution profile of the therapeutic agent from the composition under type II therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in any one of Figures 27 to 29.

In some embodiments:

the core tablet comprises at least one conjugated estrogen;

the compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate;

the dissolution profile of the estrogen from the composition under estrogen dissolution conditions is substantially as shown in any one of Figures 4-6, Figure 33 (Example 9), Figure 34 (Example 13), Figure 35 (Example 15), Figure 35 (Example 16), Figure 35 (Example 18) or Figure 36 (Example 20); and

the dissolution profile of the therapeutic agent from the composition under type I therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in any one of Figures 1-3, Figure 37 (Example 9), Figure 38 (Example 13), Figure 39 (Example 15), Figure 39 (Example 16), Figure 39 (Example 18) or Figure 40 (Example 20).

In some embodiments:

the core tablet comprises at least one conjugated estrogen;

the compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate;

the dissolution profile of the estrogen from the composition under estrogen dissolution conditions is substantially as shown in any one of Figure 33 (Example 8), Figure 33 (Example 10), Figure 33 (Example 11), Figure 34 (Example 12), Figure 34 (Example 14), Figure 35 (Example 17), Figure 36 (Example 19) or Figure 36 (Example 21); and

the dissolution profile of the therapeutic agent from the composition under type I therapeutic agent dissolution conditions is substantially as shown in any one of Figure 37 (Example 8), Figure 37 (Example 10), Figure 38 (Example 11), Figure 38 (Example 12), Figure 38 (Example 14), Figure 39 (Example 17), Figure 40 (Example 19) or Figure 40 (Example 21).

In some embodiments, the present invention further provides a tablet-in-tablet composition selected from a plurality of tablet-in-tablet compositions, wherein the plurality has a content uniformity for the therapeutic agent about equal to or less than 2%. In some embodiments, the plurality of tablet-in-tablet compositions has a content uniformity for the therapeutic agent about equal to or less than 1.5%. In some embodiments, the plurality of tablet-in-tablet compositions has a content uniformity for the therapeutic agent about equal to or less than 3.5%. In some embodiments, the plurality of tablet-in-tablet compositions has a content uniformity for the therapeutic agent about equal to or less than 2.5%.

In some embodiments, the present invention further provides a tablet-in-tablet composition selected from a plurality of tablet-in-tablet compositions, wherein the plurality has a weight variation of about equal to or less than 2%. In some embodiments, the plurality of tablet-in-tablet compositions has a weight variation of about equal to or less than 1.5%. In some embodiments, the plurality of tablet-in-tablet compositions has a weight variation of about equal to or less than 3%.

Processes

The present invention is also directed to processes for producing the tablet-in-tablet compositions of the invention. Accordingly, in one aspect, the present invention provides a process for producing a tablet-in-tablet composition of the invention comprising

compressing a first solid mixture to form a core tablet; and

compressing a second solid mixture onto the core tablet to form a compressed outer tablet layer;

wherein:

(a) the first solid mixture comprises:

one or more estrogens;

a first solid mixture filler/diluent component comprising from about 30% to about 85% by weight of the first solid mixture;

a first solid mixture filler/binder component comprising from about 1% to about 30% by weight of the first solid mixture;

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

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

(b) the second solid mixture comprises:

one or more therapeutic agents selected from the group consisting of selective estrogen receptor modulator and a progestational agent;

a second solid mixture filler/diluent component comprising from about 10% to about 80% by weight of the second solid mixture;

a second solid mixture filler/binder component comprising from about 1% to about 70% by weight of the second solid mixture;

a second solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component comprising from about 1% to about 60% of the compressed outer tablet layer;

optionally, a second solid mixture antioxidant component comprising from about 0.01% to about 4% of the second solid mixture; and

optionally, a second solid mixture lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% of the second solid mixture.

The first and second solid mixtures can be prepared by a variety of techniques known to one of ordinary skill in the art. In one aspect, the one or both of the first and second solid mixture is prepared by direct blend techniques. In another aspect, one or both of the first and second solid mixture is prepared by wet granulation techniques. In a further aspect, one or both of the first and second solid mixture is prepared by dry granulation processes. Granulation of the mixture can be 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 granulation, fluidized spray granulation, extrusion/spheronization, and rotor granulation.

In some embodiments, the process further comprises blending the one or more therapeutic agents, the second solid mixture filler/binder component, the second solid mixture filler/diluent component, and the second solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component to form the second solid mixture.

In some embodiments, the blending further comprises:

blending the one or more therapeutic agents and the second solid mixture filler/binder component to form an initial mixture; and

blending the initial mixture with the second solid mixture filler/diluent component and the second solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component to form the second solid mixture.

In some embodiments, the process further comprises granulating and then milling the second solid mixture after the blending and prior to the compressing to form the compressed outer tablet layer.

In some embodiments, the process further comprises blending the second solid mixture antioxidant component and, optionally, at least a portion of the optional second solid mixture lubricant component with the one or more therapeutic agents, the second solid mixture filler/binder component, the second solid mixture filler/diluent component, and the second solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component to form the second solid mixture.

In some embodiments, the process further comprises blending the first solid mixture filler/diluent component, the first solid mixture filler/binder component, the first solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component, and the estrogen to form the first solid mixture.

In some embodiments, the process further comprises granulating and then milling the first solid mixture after the blending.

In some embodiments, the process further comprises the steps of:

(a) adding water to the first solid mixture during the granulating; and

(b) drying the first granulated mixture before the milling.

In some embodiments, the process further comprises drying the first granulated mixture to loss on drying (LOD) of from about 1% to about 3%.

In some embodiments, the process further comprises the steps of:

(i) blending the first solid mixture filler/diluent component, the first solid mixture filler/binder component, the first solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component, and the estrogen to form a first solid mixture;

(ii) granulating the first solid mixture of step (i) in the presence of water;

(iiii) drying the first solid mixture of step (ii)

(iv) milling the first solid mixture of step (iii);

(v) optionally, blending the first solid mixture of step (iv) with the optional first solid mixture lubricant component, if present;

(vi) compressing the first solid mixture of step (iv) or step (v), if utilized, to form the core tablet;

(vii) blending the one or more therapeutic agents and the second solid mixture filler/binder component to form an initial mixture;

(viii) blending the initial mixture with the second solid mixture filler/diluent component and the second solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component to form a second solid mixture;

(ix) optionally, granulating the second solid mixture of step (viii);

(x) optionally, blending the second solid mixture of step (viii) or step (ix), if utilized, with at least a portion of the optional second solid mixture lubricant component; and

(xi) after step (viii) or steps (ix) or (x), if utilized, compressing the second solid mixture of (vi) onto the core tablet of step (iv) to form the compressed outer tablet layer.

In some embodiments, the first solid mixture filler/diluent component, the first solid mixture filler/binder component, the first solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component, or the optional first solid mixture lubricant component are selected from those listed above for the core tablet of the tablet-in-tablet compositions. In some embodiments, the second solid mixture filler/diluent component, the second solid mixture filler/binder component, the second solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component, the optional second solid

mixture lubricant component, or the optional second solid mixture antioxidant component are selected from those listed above for the compressed outer tablet layer of the tablet-in-tablet compositions.

In some embodiments:

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

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

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

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

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

the core tablet comprises at least one conjugated estrogen; and

the compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate or bazedoxifene acetate.

In some embodiments:

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

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

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

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

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

the second solid mixture filler/binder component comprises microcrystalline cellulose;

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

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

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

the core tablet comprises at least one conjugated estrogen; and

the compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate or bazedoxifene acetate.

In an another aspect, the present invention provides a process for producing a tablet-in-tablet composition comprising:

compressing a first solid mixture to form a core tablet; and

compressing a second solid mixture onto the core tablet to form a compressed outer tablet layer;

wherein:

a) the first solid mixture comprises:

one or more estrogens;

a first solid mixture filler/diluent component comprising from about 30% to about 85% by weight by weight of the core tablet;

a first solid mixture filler/binder component comprising from about 1% to about 30% by weight of the core tablet;

a first solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component comprising from about 1% to about 40% by weight of the core tablet; and

optionally, a first solid mixture lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the core tablet; and

b) the second solid mixture comprises:

one or more therapeutic agents selected from the group consisting of selective estrogen receptor modulators and progestational agents;

a pharmaceutically acceptable carrier component comprising from about 60% to about 99.9% by weight of the compressed outer tablet layer, wherein the outer pharmaceutically acceptable carrier component optionally comprises one or more of a second solid mixture filler/diluent component, a second solid mixture filler/binder component, and a second solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component;

optionally, a second solid mixture lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the compressed outer tablet layer; and

optionally, a second solid mixture antioxidant component comprising from about 0.01% to about 4% by weight of the compressed outer tablet layer.

The first and second solid mixtures can be prepared by various techniques known in the art, including, but not limited to, the techniques described above.

In some embodiments, the process further comprises blending the one or more therapeutic agents and the pharmaceutically acceptable carrier component to form the second solid mixture.

In some embodiments, the process further comprises granulating and then milling the second solid mixture prior to compressing to form the compressed outer tablet layer.

In some embodiments, the process further comprises blending the first solid mixture filler/diluent component, the first solid mixture filler/binder component, the first solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component, and the estrogen to form the first solid mixture.

In some embodiments, the process further comprises granulating and then milling the first solid mixture prior to compressing to form the core tablet.

In some embodiments, the process further comprises the steps of:

(a) adding water to the first solid mixture during the granulating; and

(b) drying the first granulated mixture before the milling.

In some embodiments, the process further comprises the steps of:

(i) blending the first solid mixture filler/diluent component, the first solid mixture filler/binder component, the first solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component, and the estrogen to form a first solid mixture;

(ii) granulating the first solid mixture of step (i) in the presence of water;

(iii) milling the first solid mixture of step (iii) after the granulating;

(iv) optionally, blending the first solid mixture of step (iii) with the optional first solid mixture lubricant component, if present;

(v) compressing the first solid mixture of step (iiii) or optional step (iv), if utilized, to form the core tablet;

(vi) blending the one or more therapeutic agents and the pharmaceutically acceptable carrier component to form an initial mixture;

(vii) optionally, granulating and then milling the second solid mixture of step (vi);

(viii) optionally, blending the second solid mixture of step (vi) or optional step (vii), if utilized, with at least a portion of the optional second solid mixture lubricant component; and

(ix) after step (vi) or optional steps (vi) and (vii), if utilized, compressing the second solid mixture of (vi) onto the core tablet of step (iv) to form the compressed outer tablet layer.

In some embodiments, the first solid mixture filler/diluent component, the first solid mixture filler/binder component, the first solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component, or the optional first solid mixture lubricant component are selected from those listed above for the core tablet of the tablet-in-tablet compositions. In some embodiments, the second solid mixture filler/diluent component, the second solid mixture filler/binder component, the second solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component, the optional second solid mixture lubricant component, or the optional second solid mixture antioxidant component are selected from those listed above for the compressed outer tablet layer of the tablet-in-tablet compositions.

In some embodiments:

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

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

the optional first solid mixture lubricant component, 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 pharmaceutically acceptable carrier component comprises one or more of lactose, lactose monohydrate, mannitol, sucrose, maltodextrin, dextrin, maltitol, sorbitol, xylitol, powdered cellulose, cellulose gum, microcrystalline cellulose, starch, calcium phosphate, a metal carbonate, polyvinylpyrrolidone, copovidone, polyvinylalcohol, gelatin, gum arabic, gum acacia, gum tragacanth,

hydroxypropylmethylcellulose, polyethylene oxide, hydroxypropylcellulose, hydroxyethylcellulose, methylcellulose, xanthan gum, and guar gum;

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

the core tablet comprises at least one conjugated estrogen; and

the compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate or bazedoxifene acetate.

In some embodiments:

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

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

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

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

the pharmaceutically acceptable carrier component comprises one or more of lactose, lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, and hydroxypropylmethylcellulose;

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

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

the core tablet comprises at least one conjugated estrogen; and

the compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate or bazedoxifene acetate.

In an another aspect, the present invention provides a process for producing a tablet-in-tablet composition comprising:

compressing a first solid mixture to form a core tablet; and

compressing a second solid mixture onto the core tablet to form a compressed outer tablet layer;

wherein:

a) the first solid mixture comprises:

one or more estrogens;

a first solid mixture filler/diluent component comprising from about 30% to about 85% by weight of the core tablet;

a first solid mixture filler/binder component comprising from about 1% to about 30% by weight of the core tablet;

a first solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component comprising from about 1% to about 40% by weight of the core tablet; and

optionally, a first solid mixture lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the core tablet; and

b) the second solid mixture comprises:

one or more therapeutic agents selected from the group consisting of selective estrogen receptor modulators and progestational agents;

a second solid mixture filler/diluent component comprising from about 25% to about 65% by weight of the compressed outer tablet layer;

a second solid mixture filler/binder component comprising from about 20% to about 50% by weight of the compressed outer tablet layer;

a second solid mixture disintegrant component comprising from about 2% to about 15% by weight of the compressed outer tablet layer;

optionally, a second solid mixture wetting agent component comprising from about 0.01% to about 4% of the compressed outer tablet layer;

optionally, a second solid mixture lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of the compressed outer tablet layer; and

optionally, a second solid mixture antioxidant component comprising from about 0.01% to about 4% by weight of the compressed outer tablet layer.

The first and second solid mixtures can be prepared by various techniques known in the art, including, but not limited to, the techniques described above.

In some embodiments, the process further comprises blending the first solid mixture filler/diluent component, the first solid mixture filler/binder component, the first solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component, and the estrogen to form the first solid mixture.

In some embodiments, the process further comprises granulating and then milling the first solid mixture after the blending.

In some embodiments, the process further comprises the steps of:

(a) adding water to the first solid mixture during the granulating; and

(b) drying the first granulated mixture before the milling.

In some embodiments, the process further comprises drying the first granulated mixture to loss on drying (LOD) of from about 1% to about 3%.

In some embodiments, the process further comprises blending the one or more therapeutic agents, the optional second solid mixture wetting agent component, if present, and the optional second solid mixture antioxidant component, if present, with at least a portion of each of the second solid mixture filler/diluent component, the second solid mixture filler/binder component, and the second solid mixture disintegrant component to form an initial mixture.

In some embodiments, the process further comprises granulating and then milling the initial mixture after the blending to form a granulated mixture.

In some embodiments, the process further comprises blending the granulated mixture with any remaining portion of the second solid mixture filler/diluent component, the second solid mixture filler/binder component and the second solid mixture disintegrant component to form the second solid mixture.

In some embodiments, the process further comprises blending the second solid mixture with the optional second solid mixture lubricant component, if present, prior to compressing the second solid mixture onto the core tablet.

In some embodiments, the process further comprises the steps of:

(i) blending the first solid mixture filler/diluent component, the first solid mixture filler/binder component, the first solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component, and the estrogen to form a first solid mixture;

(ii) granulating the first solid mixture of step (i) in the presence of water;

(iii) drying the first solid mixture of step (ii)

(iv) milling the first solid mixture of step (iii);

(v) optionally, blending the first solid mixture of step (iv) with the optional first solid mixture lubricant component, if present;

(vi) compressing the first solid mixture of step (iv) or step (v), if utilized, to form the core tablet;

(vii) blending the one or more therapeutic agents, the optional second solid mixture wetting agent component, if present, and the optional second solid mixture antioxidant component, if present, with at least a portion of each of the second solid mixture filler/diluent component, the second solid mixture filler/binder component, and the second solid mixture disintegrant component to form an initial mixture;

(viii) optionally, granulating and milling the second solid mixture of step (vii) to form a granulated mixture;

(ix) blending either the initial mixture of (vii) or the granulated mixture of (viii) with any remaining portion of the second solid mixture filler/diluent component, the second solid mixture filler/binder component and the second solid mixture disintegrant component to form the second solid mixture;

(x) optionally, blending the second solid mixture of step (ix) with at least a portion of the optional second solid mixture lubricant component; and

(xi) compressing the second solid mixture of either step (ix) or step (x) onto the core tablet of step (vi) to form the compressed outer tablet layer.

In some embodiments, the first solid mixture filler/diluent component, the first solid mixture filler/binder component, the first solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component, or the optional first solid mixture lubricant component are selected from those listed above for the core tablet of the tablet-in-tablet compositions. In some embodiments, the second solid mixture filler/diluent component, the second solid mixture filler/binder component, the second solid mixture disintegrant component, the second solid mixture wetting agent component, the optional second solid mixture lubricant component, or the optional second solid mixture antioxidant component are selected from those listed above for the compressed outer tablet layer of the tablet-in-tablet compositions.

In some embodiments:

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

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

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

the second solid mixture disintegrant component comprises one or more of 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 second solid mixture wetting agent component, if present, comprises one or more of a polyethylene glycol-polypropylene glycol copolymer, sodium lauryl sulfate, polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester, polyethylene glycol, polyoxyethylene castor oil derivative, docusate sodium, quaternary ammonium amine compound, sugar esters of fatty acid, polyethoxylated fatty acid esters, and polyglycolized glycerides;

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

the core tablet comprises at least one conjugated estrogen; and

the compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate or bazedoxifene acetate.

In some embodiments:

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

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

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

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

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

the second solid mixture filler/binder component comprises microcrystalline cellulose;

the second solid mixture disintegrant component comprises one or more of pregelatinized starch and sodium starch glycolate;

the optional second solid mixture wetting agent component, if present, comprises a polyethylene glycol-polypropylene glycol copolymer;

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

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

the core tablet comprises at least one conjugated estrogen; and

the compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate or bazedoxifene acetate.

In some embodiments, the processes produce a plurality of tablet-in-tablet compositions having a content uniformity for the therapeutic agent about equal to or less than 3.5%. In some embodiments, the processes produce a plurality of tablet-in-tablet compositions having a content uniformity for the therapeutic agent about equal to or less than 2.5%. In some embodiments, the processes produce a plurality of tablet-in-tablet compositions having a content uniformity for the therapeutic agent about equal to or less than 2% or 1.5%.

In some embodiments, the processes produce a plurality of tablet-in-tablet compositions having a weight variation about equal to or less than 2%. In some embodiments, the processes produce a plurality of tablet-in-tablet compositions having a weight variation about equal to or less than 1.5%.

The processes described herein can be used to prepare any of the tablet-in-tablet compositions described herein, or combinations or subcombinations thereof.

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

In some embodiments, the compressed outer tablet layer of the product has a hardness from about 2 kp to about 7 kp.

In general, the estrogen and therapeutic agent in the compositions and mixtures described herein are present in a pharmaceutically effective amount. The phrase "pharmaceutically effective amount" refers to the amount of the active 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 (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 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 to 1,000 mg/kg, or about 0.5 to 500 mg/kg.

In general, the compositions can be administered by any appropriate route, for example, orally. The excipients of the compositions and mixtures can also be combined with mixtures of other active compounds or inert fillers and/or diluents. Additional numerous various excipients, dosage forms, dispersing agents and the like that are suitable for use in connection with the compositions 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 compositions are known in the art and generally consist of a polymer (usually a cellulosic type of polymer), a colorant and a plasticizer. The compositions and formulations herein may also be combined and processed as a solid, then placed in a capsule form such as a gelatin capsule. In some cases, a plasticizer may be formulated into the outer tablet layer to prevent cracking.

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 portion of the composition 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

PREPARATION OF CONJUGATED ESTROGENS GRANULE COMPRISING 27.5% HPMC K100M AND COMPRESSION OF THE GRANULE TO A TABLET FORM

One feature of the tablet form described herein is a core tablet comprising, e.g., conjugated estrogens. Examples 1-3 are examples demonstrating production of a conjugated estrogen ("CE") granule. In this Example 1, to produce a CE granule, HPMC K100M Premium Controlled Release (CR) grade (Dow Chemical Co., Midland, MI) was selected for use based on its controlled release properties. HPMC Premium CR grade is specially produced ultra-fine particle size material, which can ensure a rapid hydration and gel formation.

CE Desiccation with Lactose ("CEDL") (Wyeth, Madison, NJ) was used. CEDL at a 42.9 mg CE/g mixture was granulated with the balance of the remaining ingredients in Table 1 (with the incorporation) of water by means of a high shear granulator following the procedures below for a batch size of 1.5 kg by following the procedure below.

1. CEDL was mixed with Lactose Monohydrate Spray Dried (Wyeth, Madison, NJ), AVICEL® PH 101 (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) and HPMC K100M Premium CR (Dow Chemical Co., Midland, MI) in a 10 liter Collette high shear mixer for 5 minutes with plows at approximately 430 rpm.

2. The blend of step 1 was granulated by initiating the addition of water to the Collette mixer with plows and choppers running at approximately 430 and 1800 rpm, respectively. All of the water was added within approximately 4 minutes.

3. The granulation was continued for 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 loss on drying ("LOD") of 2%. A variation of ±0.5% moisture content was 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 knives 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 MS addition, the blend of step 7 was added, in approximately equal portions, to each side of the V-blender and blended for approximately 3 minutes. The quantity of MS 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 between the bags.

10. The lubricated CE granulation was then compressed into 120 mg tablets using a ¼ inch round convex tooling with a Korsch XL100 compression machine. The tablets have a hardness range of 7.5 – 9.5 kp and thickness range of 0.14 – 0.16 inches.

Table 1

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	27.50
Magnesium Stearate, NF	0.3	0.25
Purified Water, USP (A)	30	

Note: (A) Indicates removed during processing.

EXAMPLE 2

PREPARATION OF CONJUGATED ESTROGENS GRANULE COMPRISING 20% HPMC K100M AND COMPRESSION OF THE GRANULE TO A TABLET FORM

Using the ingredient amounts in Table 2, a granulated CE mixture was prepared and used to form a tablet by following the procedure of Example 1.

Table 2

Description	Input/Tablet (mg)	% W/W
CE Desiccation with Lactose at 42.9 mg/g	10.4895	8.74
Lactose Monohydrate Spray Dried	67.2105	56.01
Avicel PH 101, NF	18	15.00
HPMC K100M Premium CR	24	20.00
Magnesium Stearate, NF	0.3	0.25
Purified Water, USP (A)	30	

Note: (A) Indicates removed during processing.

EXAMPLE 3

PREPARATION OF CONJUGATED ESTROGENS GRANULE COMPRISING 10% HPMC K100M AND COMPRESSION OF THE GRANULE TO A TABLET FORM

Using the ingredient amounts in Table 3, a granulated CE mixture was prepared and used to form a tablet by following the procedure of Example 1.

Table 3

Description	Input/Tablet (mg)	% W/W
CE Desiccation with Lactose at 42.9 mg/g	10.4895	8.74
Lactose Monohydrate Spray Dried	79.2105	66.01
Avicel PH 101, NF	18	15.00
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.

EXAMPLES 4-21

Another feature of the tablet described herein is an outer layer comprising a selected drug such as a progesterone. Examples 4-21 detail the preparation of blends of medroxyprogesterone acetate ("MPA") with varying amounts of Lactose Monohydrate Spray Dried (Foremost Farms USA, Baraboo, WI), AVICEL® PH 200 (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA), and HPMC K100M Premium CR (Dow Chemical Co., Midland, MI) for use as an outer layer. Lactose Monohydrate Spray Dried, AVICEL® PH 200, and HPMC K100M Premium CR are excipients in these blends. Some blends do not contain one or more of these excipients.

EXAMPLE 4

PREPARATION OF MEDROXYPROGESTERONE ACETATE BLEND COMPRISING 20% HPMC K4M

Using the ingredient amounts in Table 4, a blend of MPA was formed by the following procedure.

1. MPA (Berlichem, Inc., Fairfield, NJ) was screened together with AVICEL® PH 200 (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) through a #20 mesh screen.
2. The step 1 mixture was blended in a V-blender for approximately 110 revolutions.
3. The lactose and HPMC were screened through the same screen and added to the blender.
4. The step 3 mixture was blended for approximately 330 revolutions.
5. Magnesium stearate ("MS") was screened together with approximately 100 g of the blend of step 4 through the same screen and add to the blender. This mixture was then blended for approximately 66 revolutions and then discharged.

Table 4

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

HPMC K4M Premium CR	48	20.00
Magnesium Stearate, NF	0.6	0.25

EXAMPLE 5

PREPARATION OF TABLET-IN-TABLET COMPOSITION

To prepare a tablet-in-tablet composition, the MPA blend of Example 4 was compressed onto the CE internal tablet of Example 1 with an 11 mm round convex tooling utilizing a Kilian RUD compression machine. The target MPA external layer weight was 240 mg, which generated a target tablet-in-tablet weight of 360 mg. The fill weights of both sides (top and bottom) were adjusted to allow the CE internal tablet to position itself at the center of the finished tablet. Since the hardness measurement of tablet-in-tablet was not consistent due to capping during the testing, which is a common problem for tablet-in-tablet compositions, the compression force was based on the hardness of the tablet with the MPA external layer only. The targeted hardness of the MPA outer layer tablet alone had a range of 2.0 – 6.0 kp. Under this compression force, the tablet-in-tablet composition had a friability of zero percent.

EXAMPLE 6

PREPARATION OF TABLET-IN-TABLET COMPOSITION

Using the MPA blend of Example 4 and the CE internal tablet of Example 2, a tablet-in-tablet composition was prepared by following the procedure of Example 5.

EXAMPLE 7

PREPARATION OF TABLET-IN-TABLET COMPOSITION

Using the MPA blend of Example 4 and the CE internal tablet of Example 3, a tablet-in-tablet composition was prepared by following the procedure of Example 5.

EXAMPLE 8

PREPARATION OF MEDROXYPROGESTERONE ACETATE BLEND AND SUBSEQUENT FORMATION OF A TABLET-IN-TABLET COMPOSITION

Using the ingredient amounts in Table 5, an MPA blend was formed by the following procedure.

1. AVICEL® PH 200 (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) and MPA (Berlichem, Inc., Fairfield, NJ) were passed through a #30 mesh screen and blended together in a 4 Qt V-blender for approximately 110 revolutions.

2. The lactose was added into the blender and blended for approximately 330 revolutions.

3. MS was screened with about 100 g of blended material through the #30 mesh screen.

4. The mixture of step 3 was added into the blender and blended for about 66 revolutions.

This MPA mixture of step 4 was then compressed onto the CE internal tablet of Example 3 to form a tablet-in-tablet composition using the procedure in Example 5.

Table 5

Ingredients	mg/tab	w/w%	g/batch
MPA Micronized	1.5	0.63	6.25
Lactose monohydrate spray dried	112.95	47.07	470.63
Avicel PH 200	124.95	52.07	520.63
HPMC K4M Premium CR	0	0.00	0.00
Magnesium Stearate	0.6	0.25	2.50
Total	**240.00**	**100.0**	**1000.00**

EXAMPLE 9

PREPARATION OF MEDROXYPROGESTERONE ACETATE BLEND AND SUBSEQUENT FORMATION OF A TABLET-IN-TABLET COMPOSITION

Using the ingredient amounts in Table 6, an MPA blend was formed by the following procedure.

1. AVICEL® PH 200 (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) and MPA (Berlichem, Inc., Fairfield, NJ) were passed through a #30 mesh screen.

2. The mixture of step 1, lactose monohydrate spray dried (Foremost Farms USA, Baraboo, WI), and HPMC were added to a 2 Qt V-blender and blended for approximately 440 revolutions.

3. MS was screened with about 100 g of blended material through the #30 mesh screen.

4. The mixture of step 3 was added to the blender and blended for about 66 revolutions.

This MPA mixture of step 4 was then compressed onto the CE internal tablet of Example 3 to form a tablet-in-tablet composition using the procedure in Example 5.

Table 6

Ingredients	mg/tab	w/w%	g/batch
MPA Micronized	1.5	0.63	3.13
Lactose monohydrate spray dried	165.900	69.13	345.65
Avicel PH 200	12	5.00	25.00
HPMC K4M Premium CR	60	25.00	125.00
Magnesium Stearate	0.6	0.25	1.25
Total	**240.00**	**100.0**	**500.03**

EXAMPLE 10

PREPARATION OF MEDROXYPROGESTERONE ACETATE BLEND AND SUBSEQUENT FORMATION OF A TABLET-IN-TABLET COMPOSITION

Using the ingredient amounts in Table 7, an MPA blend was formed by the following procedure.

1. AVICEL® PH 200 (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) and MPA (Berlichem, Inc., Fairfield, NJ) were passed through a #30 mesh screen and blended together in a 4 Qt V-blender for approximately 440 revolutions.

2. MS was screened with about 100 g of blended material through the #30 mesh screen.

3. The mixture of step 2 was added to the blender and blended for about 66 revolutions.

The MPA mixture of step 4 was then compressed onto the CE internal tablet of Example 3 to form a tablet-in-tablet composition using the procedure in Example 5.

Table 7

Ingredients	mg/tab	w/w%	g/batch
MPA Micronized	1.5	0.63	6.25
Lactose monohydrate spray dried	0	0.00	0.00
Avicel PH 200	237.9	99.13	991.25
HPMC K4M Premium CR	0	0.00	0.00
Magnesium Stearate	0.6	0.25	2.50
Total	**240.00**	**100.0**	**1000.00**

EXAMPLE 11

PREPARATION OF MEDROXYPROGESTERONE ACETATE BLEND AND SUBSEQUENT FORMATION OF A TABLET-IN-TABLET COMPOSITION

Using the ingredient amounts in Table 8, a MPA blend was formed by the following procedure.

1. AVICEL® PH 200 (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) and MPA (Berlichem, Inc., Fairfield, NJ), and lactose were passed through a #30 mesh screen.
2. The mixture of step 1 was added to a 4 Qt V-blender and blended for approximately 440 revolutions.
3. MS was screened with about 100 g of blended material through the #30 mesh screen.
4. The mixture of step 3 was added to the blender and blended for about 66 revolutions.

The MPA mixture of step 4 was then compressed onto the CE internal tablet of Example 3 to form a tablet-in-tablet composition using the procedure in Example 5.

Table 8

Ingredients	mg/tab	w/w%	g/batch
MPA Micronized	1.5	0.63	6.25
Lactose monohydrate spray dried	225.9	94.13	941.25
Avicel PH 200	12	5.00	50.00
HPMC K4M Premium CR	0	0.00	0.00
Magnesium Stearate	0.6	0.25	2.50
Total	**240.00**	**100.0**	**1000.00**

EXAMPLE 12

PREPARATION OF MEDROXYPROGESTERONE ACETATE BLEND AND SUBSEQUENT FORMATION OF A TABLET-IN-TABLET COMPOSITION

Using the ingredient amounts in Table 9, an MPA blend was formed by the following procedure.

1. AVICEL® PH 200 (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) and MPA (Berlichem, Inc., Fairfield, NJ) were passed through a #30 mesh screen.
2. The mixture of step 1 was added to a 4 Qt V-blender and blended for approximately 110 revolutions.

3. Lactose monohydrate spray dried (Foremost Farms USA, Baraboo, WI) was added and the mixture was blended for approximately 330 revolutions.

4. MS was screened with about 100 g of blended material through the #30 mesh screen.

5. The mixture of step 4 was added to the blender and blended for about 66 revolutions.

The MPA mixture of step 5 was then compressed onto the CE internal tablet of Example 3 to form a tablet-in-tablet composition using the procedure in Example 5.

Table 9

Ingredients	mg/tab	w/w%	g/batch
MPA Micronized	1.5	0.63	6.25
Lactose monohydrate spray dried	112.95	47.07	470.63
Avicel PH 200	124.95	52.07	520.63
HPMC K4M Premium CR	0	0.00	0.00
Magnesium Stearate	0.6	0.25	2.50
Total	**240.00**	**100.0**	**1000.00**

EXAMPLE 13

PREPARATION OF MEDROXYPROGESTERONE ACETATE BLEND AND SUBSEQUENT FORMATION OF A TABLET-IN-TABLET COMPOSITION

Using the ingredient amounts in Table 10, an MPA blend was formed by the following procedure.

1. AVICEL® PH 200 (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) and MPA (Berlichem, Inc., Fairfield, NJ) were passed through a #30 mesh screen.

2. The mixture of step 1, lactose monohydrate spray dried (Foremost Farms USA, Baraboo, WI), and HPMC was added into a 2 Qt V-blender and blended for approximately 440 revolutions.

3. MS was screened with about 100 g of blended material through the #30 mesh screen.

4. The mixture of step 3 was added to the blender and blended for about 66 revolutions.

The MPA mixture of step 4 was then compressed onto the CE internal tablet of Example 3 to form a tablet-in-tablet composition using the procedure in Example 5.

Table 10

Ingredients	mg/tab	w/w%	g/batch
MPA Micronized	1.5	0.63	3.13
Lactose monohydrate spray dried	105.9	44.13	220.65
Avicel PH 200	12	5.00	25.00
HPMC K4M Premium CR	120	50.00	250.00
Magnesium Stearate	0.6	0.25	1.25
Total	**240.00**	**100.0**	**500.03**

EXAMPLE 14

PREPARATION OF MEDROXYPROGESTERONE ACETATE BLEND AND SUBSEQUENT FORMATION OF A TABLET-IN-TABLET COMPOSITION

Using the ingredient amounts in Table 11, an MPA blend was formed by the following procedure.

1. AVICEL® PH 200 (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) and MPA (Berlichem, Inc., Fairfield, NJ) were passed through a #30 mesh screen.
2. The mixture of step 1 was added to a 2-Qt V-Blender and blended for approximately 110 revolutions.
3. HPMC was added to the blender and blended for approximately 330 revolutions.
4. MS was screened with about 100 g of blended material through the #30 mesh screen.
5. The mixture of step 4 was added into the blender and blended for about 66 revolutions.

The MPA mixture of step 5 was then compressed onto the CE internal tablet of Example 3 to form a tablet-in-tablet composition using the procedure in Example 5.

Table 11

Ingredients	mg/tab	w/w%	g/batch
MPA Micronized	1.5	0.63	3.13
Lactose monohydrate spray dried	0	0.00	0.00
Avicel PH 200	117.9	49.13	245.65
HPMC K4M Premium CR	120	50.00	250.00
Magnesium Stearate	0.6	0.25	1.25
Total	**240.00**	**100.0**	**500.03**

EXAMPLE 15

PREPARATION OF MEDROXYPROGESTERONE ACETATE BLEND AND SUBSEQUENT FORMATION OF A TABLET-IN-TABLET COMPOSITION

Using the ingredient amounts in Table 12, an MPA blend was formed by the following procedure.

1. AVICEL® PH 200 (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) and MPA (Berlichem, Inc., Fairfield, NJ) were passed through a #30 mesh screen.
2. The mixture of step 1, lactose and HPMC was added into a 2 Qt V-blender and blended for approximately 440 revolutions.
3. MS was screened with about 100 g of blended material through the #30 mesh screen.
4. The mixture of step 3 was added into the blender and blended for about 66 revolutions.

The MPA mixture of step 4 was then compressed onto the CE internal tablet of Example 3 to form a tablet-in-tablet composition using the procedure in Example 5.

Table 12

Ingredients	mg/tab	w/w%	g/batch
MPA Micronized	1.5	0.63	3.13
Lactose monohydrate spray dried	105.9	44.13	220.65
Avicel PH 200	12	5.00	25.00
HPMC K4M Premium CR	120	50.00	250.00
Magnesium Stearate	0.6	0.25	1.25
Total	**240.00**	**100.0**	**500.03**

EXAMPLE 16

PREPARATION OF MEDROXYPROGESTERONE ACETATE BLEND AND SUBSEQUENT FORMATION OF A TABLET-IN-TABLET COMPOSITION

Using the ingredient amounts in Table 13, an MPA blend was formed by the following procedure.

1. AVICEL® PH 200 (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) and MPA (Berlichem, Inc., Fairfield, NJ) were passed through a #30 mesh screen.
2. The mixture of step 1 was added into a 2 Qt V-blender and blended for approximately 110 revolutions.
3. HPMC and lactose was added to the blender and blended for approximately 330 revolutions.

4. MS was screened with about 100 g of blended material through the #30 mesh screen.

5. The mixture of step 4 was added into the blender and blended for about 66 revolutions.

The MPA mixture of step 5 was then compressed onto the CE internal tablet of Example 3 to form a tablet-in-tablet composition using the procedure in Example 5.

Table 13

Ingredients	mg/tab	w/w%	g/batch
MPA Micronized	1.5	0.63	3.13
Lactose monohydrate spray dried	154.428	64.35	321.75
Avicel PH 200	53.472	22.28	111.40
HPMC K4M Premium CR	30	12.50	62.50
Magnesium Stearate	0.6	0.25	1.25
Total	**240.00**	**100.0**	**500.03**

EXAMPLE 17

PREPARATION OF MEDROXYPROGESTERONE ACETATE BLEND AND SUBSEQUENT FORMATION OF A TABLET-IN-TABLET COMPOSITION

Using the ingredient amounts in Table 14, an MPA blend was formed by the following procedure.

1. AVICEL® PH 200 (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) and MPA (Berlichem, Inc., Fairfield, NJ) were passed through a #30 mesh screen and blended together in a 4 Qt V-blender for approximately 440 revolutions.

2. MS was screened with about 100 g of blended material through the #30 mesh screen.

3. The mixture of step 2 was added into the blender and blended for about 66 revolutions.

The MPA mixture of step 3 was then compressed onto the CE internal tablet of Example 3 to form a tablet-in-tablet composition using the procedure in Example 5.

Table 14

Ingredients	mg/tab	w/w%	g/batch
MPA Micronized	1.5	0.63	6.25
Lactose monohydrate spray dried	0	0.00	0.00
Avicel PH 200	237.9	99.13	991.25

HPMC K4M Premium CR	0	0.00	0.00
Magnesium Stearate	0.6	0.25	2.50
Total	**240.00**	**100.0**	**1000.00**

EXAMPLE 18

PREPARATION OF MEDROXYPROGESTERONE ACETATE BLEND AND SUBSEQUENT FORMATION OF A TABLET-IN-TABLET COMPOSITION

Using the ingredient amounts in Table 15, an MPA blend was formed by the following procedure.

1. AVICEL® PH 200 (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) and MPA (Berlichem, Inc., Fairfield, NJ) were passed through a #30 mesh screen.
2. The mixture of step 1 was added into a 2 Qt V-blender and blended for approximately 110 revolutions.
3. HPMC and lactose monohydrate spray dried (Foremost Farms USA, Baraboo, WI) was added to the blender and blended for approximately 330 revolutions.
4. MS was screened with about 100 g of blended material through the #30 mesh screen.
5. The mixture of step 4 was added into the blender and blended for about 66 revolutions.

The MPA mixture of step 5 was then compressed onto the CE internal tablet of Example 3 to form a tablet-in-tablet composition using the procedure in Example 5.

Table 15

Ingredients	mg/tab	w/w%	g/batch
MPA Micronized	1.5	0.63	3.13
Lactose monohydrate spray dried	41.46	17.28	86.40
Avicel PH 200	136.44	56.85	284.25
HPMC K4M Premium CR	60	25.00	125.00
Magnesium Stearate	0.6	0.25	1.25
Total	**240.00**	**100.0**	**500.03**

EXAMPLE 19

PREPARATION OF MEDROXYPROGESTERONE ACETATE BLEND AND SUBSEQUENT FORMATION OF A TABLET-IN-TABLET COMPOSITION

Using the ingredient amounts in Table 16, an MPA blend was formed by the following procedure.

1. AVICEL® PH 200 (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) and MPA (Berlichem, Inc., Fairfield, NJ) were passed through a #30 mesh screen.
2. The mixture of step 1 was added into a 2 Qt V-blender and blended for approximately 110 revolutions.
3. HPMC was added to the blender and blended for approximately 330 revolutions.
4. MS was screened with about 100 g of blended material through the #30 mesh screen.
5. The mixture of step 4 was added into the blender and blended for about 66 revolutions.

The MPA mixture of step 5 was then compressed onto the CE internal tablet of Example 3 to form a tablet-in-tablet composition using the procedure in Example 5.

Table 16

Ingredients	mg/tab	w/w%	g/batch
MPA Micronized	1.5	0.63	3.13
Lactose monohydrate spray dried	0	0.00	0.00
Avicel PH 200	177.9	74.13	370.65
HPMC K4M Premium CR	60	25.00	125.00
Magnesium Stearate	0.6	0.25	1.25
Total	**240.00**	**100.0**	**500.03**

EXAMPLE 20

PREPARATION OF MEDROXYPROGESTERONE ACETATE BLEND AND SUBSEQUENT FORMATION OF A TABLET-IN-TABLET COMPOSITION

Using the ingredient amounts in Table 17, an MPA blend was formed by the following procedure.

1. AVICEL® PH 200 (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) and MPA (Berlichem, Inc., Fairfield, NJ) were passed through a #30 mesh screen.
2. The mixture of step 1 was added into a 2 Qt V-blender and blended for approximately 110 revolutions.

3. HPMC and lactose monohydrate spray dried (Foremost Farms USA, Baraboo, WI) was added to the blender and blended for approximately 330 revolutions.

4. MS was screened with about 100 g of blended material through the #30 mesh screen.

5. The mixture of step 4 was added into the blender and blended for about 66 revolutions.

The MPA mixture of step 5 was then compressed onto the CE internal tablet of Example 3 to form a tablet-in-tablet composition using the procedure in Example 5.

Table 17

Ingredients	mg/tab	w/w%	g/batch
MPA Micronized	1.5	0.63	3.13
Lactose monohydrate spray dried	67.95	28.32	141.58
Avicel PH 200	79.95	33.32	166.58
HPMC K4M Premium CR	90	37.50	187.50
Magnesium Stearate	0.6	0.25	1.25
Total	**240.00**	**100.0**	**500.03**

EXAMPLE 21

PREPARATION OF MEDROXYPROGESTERONE ACETATE BLEND AND SUBSEQUENT FORMATION OF A TABLET-IN-TABLET COMPOSITION

Using the ingredient amounts in Table 18, an MPA blend was formed by the following procedure.

1. AVICEL® PH 200 (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) and MPA (Berlichem, Inc., Fairfield, NJ) were passed through a #30 mesh screen and blended together in a 4 Qt V-blender for approximately 440 revolutions.

2. The mixture of step 1 and lactose monohydrate spray dried (Foremost Farms USA, Baraboo, WI) was added to a 4 Qt V-blender and blended for approximately 440 revolutions.

3. MS was screened with about 100 g of blended material through the #30 mesh screen.

4. The mixture of step 3 was added into the blender and blended for about 66 revolutions.

The MPA mixture of step 4 was then compressed onto the CE internal tablet of Example 3 to form a tablet-in-tablet composition using the procedure in Example 5.

Table 18

MPA Micronized	1.5	0.63	6.25
Lactose monohydrate spray dried	225.9	94.13	941.25
Avicel PH 200	12	5.00	50.00
HPMC K4M Premium CR	0	0.00	0.00
Magnesium Stearate	0.6	0.25	2.50
Total	**240.00**	**100.0**	**1000.00**

EXAMPLE 22

CHARACTERIZATION OF THE CE/MPA TABLET-IN-TABLET COMPOSITIONS

Weight Variation

Weight variation of 100 tablets was evaluated. The weight of each individual tablet was measured using the Mocon Automatic Balance Analysis tester (USP Method <905>, General Chapters, Uniformity of Dosage Forms). The mean, standard deviation, and relative standard deviation of these 100 values was calculated by the tester. The weight variation is represented by the relative standard deviation. The results are shown in Table 19.

Content Uniformity of MPA and CE

Content uniformity of MPA and CE was determined on a sample of 10 tablets according to USP Method <905>. The results are shown in Table 19.

Dissolution of MPA from Tablet-in-Tablet

The dissolution of MPA from the tablet-in-tablet compositions 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. Filtered samples of the dissolution medium were 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 Tables 20 and 22.

Dissolution of Conjugated Estrogens from Tablet-in-Tablet

The dissolution of CE from the tablet-in-tablet compositions of Examples 5, 6 and 7 was determined using USP Apparatus 2, at 50 rpm in 900 mL of 0.02 M 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 the HPLC reversed phase chromatography. The results are shown in Tables 21 and 23.

Olfactory Screening of Tablet-in-Tablets

The CE/MPA tablet-in-tablets were coated with approximately 3% Opadry White (Colorcon, West Point, PA). Forty coated/wax polished and uncoated tablets were packaged into 40 ml high density polyethylene ("HDPE") bottles, respectively. These capped bottles, which were not induction sealed, were put into stability chambers under 40°C/75% RH and 25°C/60% RH conditions, respectively. The bottles were opened weekly. Two different individuals monitored for the characteristic odor of conjugated estrogens.

Results

The effect of the level of HPMC K100M in the CE internal tablet portion on dissolution rate related to CE and MPA was investigated. All three tested formulations had the same MPA external layer composition. However, the level of HPMC K100M CR in the CE internal tablet portion differed. The compressed tablet-in-tablet product was tested and evaluated for weight variation, content uniformity and dissolution for both CE and MPA active components. The data in Table 19 indicate that the formulation, as well as the process, produced tablet-in-tablet compositions that yield excellent weight variation as well as good content uniformity for both CE and MPA active components. From the results shown in Tables 20 and 21, it can be concluded that the higher the content of the polymer in the CE internal tablet portion, the slower the dissolution rate of CE. On the other hand, the dissolution rate of MPA is not affected by the concentration of HPMC K100M CR in the CE internal tablet portion. Therefore, the effect of an excipient up CE dissolution rate is generally unpredictable.

A D-optimal mixture experimental design was used to optimize the MPA external tablet portion formulation and evaluate the influence of each ingredient on the dissolution rates of MPA and CE. The results from these experiments were analyzed using DESIGN EXPERT® 6.09 software. Table 23 and Figures 33-36 display the CE dissolution results from the fourteen formulations generated from experimental design batches. Table 22 and Figures 37-40 display the MPA dissolution results from the fourteen formulations generated from experimental design batches. The CE released percentages at 1, 2, 3, 4 and 5 hours, and the MPA released percentages at 15, 30, 60, 120, and 360 minutes of all model formulations were treated by DESIGN EXPERT® 6.09 software. Suitable models for these experiments include linear, quadratic and special cubic models. The best fitting mathematical model was selected based on the comparisons of several statistical parameters including the standard deviation (ST), the multiple correlation coefficient (R^2), adjusted multiple correlation coefficient (adjusted R^2), predicted multiple correlation coefficient (predicted R^2), the predicted residual sum of square (PRESS), and adequate precision provided by DESIGN EXPERT® 6.09 software. Among these statistical parameters, PRESS indicates how well the model fits the data, and for the chosen model it should be small relative to the other models under consideration. The predicted R^2 has been in reasonable agreement with the adjusted R^2. The adequate precision measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable.

Linear model:

$$Y = b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3$$

Quadratic model:

$$Y = b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_{12}X_1X_2 + b_{13}X_1X_3 + b_{23}X_2X_3$$

Special cubic model:

$$Y = b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_{12}X_1X_2 + b_{13}X_1X_3 + b_{23}X_2X_3 + b_{123}X_1X_2X_3$$

Note: X_1: Level of HPMC K4M Prem. CR

X_2: Level of Lactose Spray Dried

X_3: level of AVICEL® PH 200

In order to evaluate the effect of HPMC levels in MPA external layer on the dissolution pattern of CE and MPA, the factors and response variables were related using polynomial equation with statistical analysis. As shown in Table 24, the

approximations of response values of CE ($Y_{CE\ 1h}$, $Y_{CE\ 2h}$, $Y_{CE\ 3h}$, $Y_{CE\ 4h}$, and $Y_{CE\ 5h}$) based on the quadratic model were most suitable since it exhibits low standard deviation (ST), high R^2 values, a low PRESS, a reasonable agreement between predicted R^2 versus adjusted R^2. In addition, the adequate precision for all time points is more than 4. Table 25 lists all the coefficients for optimal regression equation for CE dissolution based on the quadratic model. Figures 7-16 illustrate the influence of levels of HPMC in the MPA outer tablet layer on the dissolution rate of CE from the tablet-in-tablet composition. For mixture designs, the trace plot shows the effects of changing each component along an imaginary line from the reference blend (defaulted to the overall centroid) to the vertex. As the amount of this component increases, the amounts of other component decreases, but their ratio to one another remains constant. On the trace plot, a steep slope or curvature in an input variable indicates a relatively high sensitivity of response. From these figures it can be concluded that HPMC (X_1) in MPA outer tablet layer was the main retardant for the CE dissolution from the tablet-in-tablet composition. The trace plots also indicate that both lactose (X_2) and AVICEL® (X_3) can increase the release rate of CE and the enhancement effect of lactose was higher than AVICEL® since the slope of the trace plot of lactose is higher than that of AVICEL®. This result might contribute to the water-soluble material, lactose, can stimulate the water penetration into the inner parts of the tablet-in-tablet, thus resulting in drug release from tablet-in-tablet.

Table 26 displays the statistical parameters for MPA release rate. The results shown that approximations of response values of MPA ($Y_{MPA\ 15min}$, $Y_{MPA\ 30min}$, $Y_{MPA\ 60min}$, $Y_{MPA\ 120min}$, and $Y_{MPA\ 360min}$) based on the quadratic model were the best fit since it exhibits low standard deviation (ST), high R^2 values and a low PRESS. Table 27 shows all the coefficients for optimal regression equation for dissolution rate of MPA from the tablet-in-tablet compositions. Figures 17-26 illustrate the influence of levels of HPMC in the MPA outer tablet layer on the dissolution rate of MPA. From these figures it can be concluded that similar to CE, HPMC (X_1) in MPA external layer was the main retardant for the MPA dissolution from the tablet-in-tablet. The trace plots also indicate that both lactose (X_2) and AVICEL® (X_3) can increase the release rate of MPA and the enhancement effect of lactose was higher than AVICEL® since the slope of trace plot of lactose is higher than that of AVICEL®.

Stability Evaluation of CE/MPA Tablet-in-Tablets

One batch of CE/MPA tablet-in-tablet was evaluated for stability. The compositions for the CE core tablet as well as the MPA outer tablet layer are displayed in Tables 28 and 29. This batch was coated with Opadry® White (Colorcon, Inc., West Point, PA) with 2.8% weight gain using the Vector Coater LDCS 3 with 1.3 liter pan insert. The coated tablets were polished with carnauba wax. Fifty coated tablets were packed into 60 mL high-density polyethylene (HDPE) bottles and induction sealed. The sealed bottles were placed on stability at 40°C/75% RH and 30°C/60% RH conditions up to 6 months. The results of this study are shown in Tables 30 through 32. The dissolution at the initial time point was carried out on the uncoated tablet-in-tablet composition. As seen in the tables, this formulation is chemically stable under the conditions studied (30°C/60% RH and 40°C /75% RH) for up to 6 months without desiccant.

The same procedure was followed in another stability study, except that 1.0 g of the silica gel desiccant STRIPPAX® (Multisorb Technologies, Buffalo, NY) was included in the 60 mL HDPE bottles with the CE/MPA tablet-in-tablet compositions. The formulations for the CE core and MPA outer layer are listed in Tables 33 and 34. The sealed bottles were placed on stability at 40°C/75% RH and 25°C/60% RH conditions up to 6 months and 12 months, respectively. Results are summarized in Table 35. The dessicant improved the stability of the tablet-in-tablet composition.

Olfactory Screening of Tablet-in-Tablets

As discussed above, CE has a characteristic odor that is generally not desirable in a tablet to be taken orally. To test the olfactory characteristics of tablet-in-tablet formulations described herein, olfactory screening was carried out on coated and uncoated tablet-in-tablet compositions. Table 36 displays the results. No characteristic odor of conjugated estrogen from pregnant mare urine was detected at 25°C/60%RH within the period of study for either the coated or uncoated tablet-in-tablet. Even under high temperature and humidity (40°C/75%RH) conditions, only uncoated tablets had an odor, which was very light, at the 4-week time point.

This illustrates that the formulation and the manufacturing procedures for the described tablet-in-tablet composition is robust and reproducible to produce conjugated estrogens/MPA tablet-in-tablet compositions with excellent weight

variation and content uniformity. Furthermore, for the same external layer, the higher the content of the polymer in the CE core tablet portion, the slower the dissolution rate of CE. On the other hand, the dissolution rate of MPA from the outer tablet layer is not affected by the concentration of HPMC K100M CR in the CE core tablet portion.

The statistical experimental design study shows that a high level of polymer in the MPA layer will slow down the dissolution rate of MPA from the tablet-in-tablet. Both lactose monohydrate spray dried and AVICEL® can increase the release rate of MPA. The enhancement effect of lactose monohydrate spray dried was higher than AVICEL®. Similar to MPA, HPMC in the MPA outer tablet layer was the main retardant for the CE dissolution from the tablet-in-tablet composition with the same CE core tablet. Both lactose monohydrate spray dried and AVICEL® can increase the release rate of CE and the enhancement effect of lactose monohydrate spray dried was higher than AVICEL®. Without being limited to any particular theory, the greater dissolution of lactose monohydrate spray dried compared to AVICEL© may result from greater water solubility. Therefore, changing levels of HPMC in the MPA outer tablet layer portion and/or the CE core tablet portion can influence release rates of CE as well as those of MPA for this dosage form.

In addition to a robust formulation with multiple potential *in vitro* characteristics, the covered ranges for both CE, MPA and combinations of CE/MPA allow for a host of in vivo relationships in order to obtain a desired in vivo effect. This is a novel approach for obtaining a new robust formulation/process standpoint with acceptable stability characteristics that eliminates the need for sugar coating technology. This approach can be applied to other drug combinations, such as CE/BZA, to achieve optimum therapeutic effects.

Table 19

Weight Variation Results for CE/MPA Tablet-in-Tablet Compositions

Batch #	Content Uniformity (%)		Weight Variation (%)
	MPA	CE	
Example 5	1.00	3.19	1.09
Example 6	1.16	1.71	0.94

Example 7	0.90	2.48	0.73

Table 20

Dissolution of MPA from Examples 5, 6, and 7

Time (hrs)	Example 5	Example 6	Example 7
0	0	0	0
0.25	5±1.1	6±0.8	8±0.6
0.50	8±1.8	8±1.2	11±0.6
0.75	11±2.2	11±1.6	15±0.7
1	15±2.7	14±2.1	18±0.7
2	30±4.7	30±4.0	33±1.4
6	84±6.3	84±4.5	86±1.9
12	101±2.0	100±0.7	103±1.6

Note: Results presented are % released ± s.d. (n=6).

Table 21

Dissolution of Conjugated Estrogens from Examples 5, 6, and 7

Time (hrs)	Example 5	Example 6	Example 7
0	0	0	0
2	3±1.6	7±2.4	16±10.9
5	29±5.6	38±2.9	55±12.1
8	58±9.4	71±3.5	87±7.4

Note: Results presented are % released ± s.d. (n=6).

Table 22

Dissolution Profiles of MPA from Examples 8-21

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
8	0	82±6.5	92±5.4	96±4.4	98±3.5	101±2.3	103±1.3	103±1.3
9	0	6±0.5	9±0.8	12±1.1	16±1.1	30±2.2	82±7.8	99±1.7
10	0	55±5.8	73±5.0	83±4.9	87±3.6	94±2.9	101±1.9	102±1.5

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
11	0	89±4.6	94±3.3	96±3.0	96±2.6	98±2.0	99±1.0	99±1.0
12	0	80±6.6	90±3.9	93±2.8	95±1.9	97±1.4	98±0.9	97±0.9
13	0	3±0.2	4±0.2	6±0.4	7±0.5	16±1.1	55±3.7	95±2.7
14	0	2±0.2	3±0.4	5±0.6	7±0.9	14±2.0	44±6.3	83±8.9
15	0	2±0.2	3±0.3	5±0.5	7±0.8	15±1.3	53±2.1	94±2.6
16	0	28±5.7	42±4.4	54±3.6	63±3.5	87±5.2	99±2.1	100±0.8
17	0	60±7.1	76±6.5	83±5.7	87±5.1	93±4.1	99±2.2	99±1.5
18	0	2±0.3	4±0.6	6±0.8	9±1.2	21±2.1	74±3.8	101±1.5
19	0	2±0.3	5±0.4	7±0.5	10±0.7	21±1.5	68±4.0	99±1.2
20	0	2±0.1	4±0.3	6±0.6	8±0.8	18±1.8	62±3.1	98±2.3
21	0	88±4.5	93±3.4	95±3.0	95±2.5	98±1.4	100±0.6	100±1.0

Table 23

Dissolution Profiles of Conjugated Estrogen from Examples 8-21

Example #	Percent Released at Different Time Intervals (%±sd, n=6)						
	0 hr	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	5 hr	8 hr
8	0	67±7.7	90±5.7	99±2.3	100±2.5	101±1.0	100±2.0
9	0	0.2±0.4	2±1.5	7±2.5	16±3.7	28±4.9	69±6.1
10	0	48±6.8	73±5.8	88±6.0	97±4.4	101±3.2	102±1.8
11	0	58±11.0	83±9.5	94±6.1	99±3.1	101±3.1	100±2.2
12	0	70±7.5	92±4.4	100±1.6	101±1.3	101±1.6	101±1.1
13	0	0±0	0±0	0±0	0.1±0.2	2±0.5	20±2.1
14	0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	5±0.8
15	0	0±0	0±0	0±0	0±0	2±0.7	19±2.1
16	0	33±4.6	58±9.2	78±9.0	89±7.6	94±3.8	100±2.7
17	0	44±5.8	68±7.0	84±7.3	93±6.4	96±4.9	97±3.0

18	0	0±0	0±0	0±0	3±0.6	9±0.9	40±1.4
19	0	0±0	0.1±0.2	1±0.6	3±1.5	6±2.9	28±6.8
20	0	0±0	0±0	0±0	2±0.7	5±1.6	27.8±4.4
21	0	55±4.4	79±4.1	91±2.7	96±1.7	99±1.3	99±1.5

Table 24

Optimal Regression Equation for Each Response Variable for CE Dissolution

Model	Coefficient	CE% 1h	CE% 2h	CE% 3h	CE% 4h	CE% 5h
linear	Std. Dev.	14	18	20	20	18
	R-Square	0.8063	0.8318	0.8432	0.8615	0.8807
	Adjusted R-Square	0.771	0.8012	0.8147	0.8364	0.859
	Predicted R-Square	0.7161	0.7509	0.7668	0.7932	0.8206
	PRESS	3162	5436	6631	6333	5351
	Adeq. Precision	11	12	12	13	15
Quadratic	Std. Dev.	3	7	11	14	14
	R-Square	0.9942	0.9828	0.963	0.9505	0.9476
	Adjusted R-Square	0.9906	0.9721	0.9399	0.9195	0.9149
	Predicted R-Square	0.9861	0.9614	0.9095	0.8662	0.838
	PRESS	155	843	2574	4097	4831
	Adeq. Precision	38	21	15	13	13
Special Cubic	Std. Dev.	3	7	12	15	15
	R-Square	0.9944	0.9831	0.9639	0.9517	0.9486
	Adjusted R-Square	0.9895	0.9686	0.933	0.9103	0.9045
	Predicted R-Square	0.9813	0.9552	0.8967	0.8461	0.8098
	PRESS	209	978	2936	4713	5672
	Adeq. Precision	33	19	13	11	11

Table 25
Optimal Regression Equation Coefficients for CE dissolution

Coefficient	$Y_{CE\ 1h}$	$Y_{CE\ 2h}$	$Y_{CE\ 3h}$	$Y_{CE\ 4h}$	$Y_{CE\ 5h}$
b_1X_1	157.4	193.09	184.1	146.45	100.25
b_2X_2	54.47	80.09	93.71	101.05	104.11
b_3X_3	46.75	69.86	84.19	92.12	95.89
$b_{12}X_1X_2$	-437.12	-557.91	-561.48	-489.08	-383.44
$b_{13}X_1X_3$	-414.17	-542.65	-569.13	-518.63	-441.05
$b_{23}X_2X_3$	76.74	79.7	65.43	43.23	29.91

Table 26

Optimal Regression Equation for Each Response Variable for MPA Dissolution

Model	Coefficient	MPA% 15min	MPA% 30min	MPA% 60min	MPA% 120min	MPA% 360min
Linear	Std. Dev.	18	18	17	15	5
	R-Square	0.8131	0.8393	0.8629	0.8843	0.9612
	Adjusted R-Square	0.7791	0.8101	0.838	0.8633	0.9542
	Predicted R-Square	0.719	0.7576	0.7922	0.8276	0.937
	PRESS	5162	5323	4828	3557	371
	Adeq. Precision	12	12	13	15	26
Quadratic	Std. Dev.	5	3	5	10	4
	R-Square	0.991	0.9975	0.9896	0.962	0.9832
	Adjusted R-Square	0.9853	0.996	0.9831	0.9383	0.9727
	Predicted R-Square	0.9698	0.9943	0.9757	0.9032	0.9411
	PRESS	555	126	565	1997	347
	Adeq. Precision	30	55	26	15	26
Special Cubic	Std. Dev.	5	3	6	10	4
	R-Square	0.991	0.9977	0.9903	0.9633	0.9836
	Adjusted R-Square	0.9832	0.9958	0.982	0.9318	0.9696
	Predicted R-Square	0.9553	0.9893	0.9725	0.8893	0.9246
	PRESS	822	234	639	2284	445
	Adeq. Precision	26	49	24	13	23

Table 27

Optimal Regression Equation Coefficients for MPA dissolution

Coefficient	$Y_{MPA\ 15\ min}$	$Y_{MPA\ 30min}$	$Y_{MPA\ 60\ min}$	$Y_{MPA\ 120min}$	$Y_{MPA\ 360min}$
b_1X_1	217.8	218.36	188.75	121.23	-21.48
b_2X_2	87.91	93.12	96.98	100.52	100.91
b_3X_3	58.83	75.08	86.32	92.04	99.99
$b_{12}X_1X_2$	-616.98	-617.39	-545.68	-377.76	69.72
$b_{13}X_1X_3$	-536.63	-576.95	-540.35	-397.91	12.22
$b_{23}X_2X_3$	30.77	31.94	32.68	32.91	9.65

Table 28

Composition of Conjugated Estrogens Internal Tablet Portion For Stability Evaluation

Description	Input/Tablet (mg)	% W/W
CE Desiccation with Lactose at 42.9 mg/g	10.4895	8.74
Lactose Monohydrate Spray Dried	67.2105	56.01
Avicel PH 101, NF	18	15.00
HPMC K100M Premium CR	24	20.00
Magnesium Stearate, NF	0.3	0.25

Table 29

Composition of MPA External Tablet Portion For Stability Evaluation

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
HPMC K4M Premium CR	48	20.00
Magnesium Stearate, NF	0.6	0.25

Table 30

Dissolution Profiles of MPA from Conjugated Estrogens/MPA Tablet-in-Tablet (with 20% HPMC in Internal Tablet Portion) Upon Stability

Time (hr)	Percent Release of MPA (%±sd, n=6)						
	Time Zero*	1 MO (30°C/60RH)	1 MO (40°C/75RH)	3 MO (30°C/60RH)	3 MO (40°C/75RH)	6 MO (30°C/60RH)	6 MO (40°C/75RH)
0.25	6±0.8	2±0.6	2±0.2	4±0.6	4±1.5	3±0.4	3±0.3
0.5	8±1.2	5±1.1	5±0.5	6±0.9	7±2.1	5±0.6	5±0.5
0.75	11±1.6	7±1.4	8±1.0	9±1.2	10±2.5	8±0.9	8±0.8
1	14±2.1	11±1.8	11 ±1.5	12±1.4	14±2.9	11±1.3	11±1.1
2	30±4.0	24±4.2	26 ±4.0	24±3.0	30±4.1	25±3.5	26±2.4
6	84±4.5	75±7.2	77±6.2	76±3.8	85±2.7	76±6.2	79±5.2
12	100±0.7	95±1.4	95±1.9	96±2.3	98±1.2	97±2.2	95±0.9

Note: *: the dissolution was carried out on the uncoated tablet-in-tablet.

Table 31

Dissolution Profile of CE from Conjugated Estrogens/MPA Tablet-in-Tablet (with 20% HPMC in Internal Tablet Portion) Upon Stability

Time (hr)	Percent Release of CE (%±sd, n=6)						
	Time Zero*	1 MO (30°C/60RH)	1 MO (40°C/75RH)	3 MO (30°C/60RH)	3 MO (40°C/75RH)	6 MO (30°C/60RH)	6 MO (40°C/75RH)
2	7±2.4	4±2.4	1±0.7	3±2.5	1±1.1	4±3.2	2±1.8
5	38±2.9	29±6.8	20±4.7	28±7.8	26±4.7	27±5.8	21±4.5
8	71±3.5	62±8.0	51±7.5	61±7.7	60±5.8	60±5.1	54±5.9

Note: *: the dissolution was carried out on the uncoated tablet-in-tablet.

Table 32

Stability Results for Conjugated Estrogens/MPA Tablet-in-Tablet Composition

Parameters		Time Zero	3 MO (30°C/60RH)	3 MO (40°C/75RH)	6 MO (30°C/60RH)	6 MO (40°C/75RH)
Potency (%)	CE	100.08	100.70	96.91	102.11%	91.58%
	MPA	97.00	96.60	96.30	94.53%	94.23%
Water KF (%)		5.40	4.79	4.78	4.44%	4.71%

Table 33

Composition of Conjugated Estrogens Internal Tablet Portion For Stability Evaluation with Dessicant

Ingredient	input/tablet (mg)	w/w%
CE desiccation with lactose	10.4895	8.74
Lactose monohydrate spray dried	79.2105	66.01
Avicel PH 101	18	15.00
HPMC 2208 (K100M) Premium CR	12	10.00
Magnesium Stearate	0.3	0.25
Total	120	100.00

Table 34

Composition of MPA External Tablet Portion For Stability Evaluation with Dessicant

Ingredient	input/tablet (mg)	w/w%
Medroxyprogesterone Acetate, USP, Micronized @100%	1.5	0.625
Lactose monohydrate spray dried	86.7	36.13
Avicel PH 200	110.4	46.00
HPMC K4M Premium CR	40.8	17.00
Magnesium Stearate	0.6	0.25
Total	240.00	100.0

Table 35

Stability Results for Conjugated Estrogens/MPA Tablet-in-Tablet Composition Stored with Desiccant

Parameters		Time Zero	3 MO (25°C/60RH)	3 MO (40°C/75RH)	6 MO (25°C/60RH)	6 MO (40°C/75RH)	12 MO (25°C/60RH)
Potency (%)	CE	104.22	103.8	104.11	103.78	100.05	Potency (%)
	MPA	96.40	96.5	96.5	96.5	95.7	
Water KF (%)		5.45	4.24	4.39	3.78	4.08	4.56

Table 36

Olfactory Screening of Conjugated Estrogens/MPA Tablet-in-Tablet Uncoated and Coated with 3% Opadry White

Duration (week)	25 °C/60% RH		40 °C/75% RH	
	Uncoated	Coated	Uncoated	Coated
1	-	-	-	-
2	-	-	-	-
3	-	-	-	-
4	-	-	+/-	-
5	-	-	-	-
6	-	-	-	-
7	-	-	-	-
8	-	-	-	-
9	-	-	-	-
10	-	-	+/-	+/-
11	-	-	-	-
12	-	-	-	-
13	-	-	+/-	-
14	-	-	-	-
15	-	-	-	-
16	-	-	+/-	-

Note: 40 tablets are packed into 40 ml HDPE bottle.

-: no change

+: slightly changed (The severity of odor will be expressed by the number of +)

+/-: slight odor as the cap removed. No odor when reopen the cap immediately

EXAMPLES 23-25

Certain tablet-in-tablet compositions described herein have an outer layer of bazedoxifene. Examples 23-25 describe methods of making such compositions with varying amounts of AVICEL®, HPMC, and lactose monohydrate spray dried.

EXAMPLE 23

BAZEDOXIFENE ACETATE DRY GRANULATION WITH 5% HPMC

Using the ingredient amounts in Table 37, the dry granulation was completed using an Alexanderwerk WP 120 x 40 Roller Compactor followed the procedures below for a batch size of 1 kg:

1. AVICEL® PH 200 (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) and BZA (Berlichem, Inc., Fairfield, NJ) were passed through a #30 mesh screen.
2. The ingredients were blended together in a 4 Qt V-blender for approximately 5 minutes at about 22 rpm.
3. Lactose monohydrate spray dried (Foremost Farms USA, Baraboo, WI) and HPMC K100M Premium CR (Dow Chemical Co., Midland, MI) were added into the blender and blended for approximately 15 minutes at about 22 rpm.
4. MS was screened with about 100 g of the blended material through the #30 mesh screen.
5. The mixture of step 4 was added into the blender and blended 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
Roller Speed: 7 rpm
Fine Granulator Speed: 60 rpm
Hydraulic Pressure: 40 bar
Roller Gap: 1.5 mm.
Vacuum: on

Table 37

Composition of BZA Granulation with 5% HPMC K100M CR

Ingredients	mg/tab	w/w%
BZA Micronized (A)	22.58	7.51
Lactose monohydrate spray dried	138.85	46.17
Avicel PH 200	122.49	40.73
HPMC K100M Premium CR	15.31	5.09
Magnesium Stearate	1.5	0.50
total	**300.73**	**100.0**

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

EXAMPLE 24

BAZEDOXIFENE ACETATE DRY GRANULATION WITH 10% HPMC

Using the ingredient amounts in Table 38, a bazedoxifene acetate dry granulation was prepared by following the procedure in Example 23.

Table 38

Composition of BZA Granulation with 10% HPMC K100M CR

Ingredients	mg/tab	w/w%
BZA Micronized (A)	22.58	7.51
Lactose monohydrate spray dried	123.54	41.08
Avicel PH 200	122.49	40.73
HPMC K100M Premium CR	30.62	10.18
Magnesium Stearate	1.5	0.50
total	**300.73**	**100.0**

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

EXAMPLE 25

BAZEDOXIFENE ACETATE DRY GRANULATION WITH 20% HPMC

Using the ingredient amounts in Table 39, a bazedoxifene acetate dry granulation was prepared by following the procedure in Example 23.

Table 39

Composition of BZA Granulation with 20% HPMC K100M CR

Ingredients	mg/tab	w/w%
BZA Micronized (A)	22.58	7.51
Lactose monohydrate spray dried	92.92	30.90
Avicel PH 200	122.49	40.73
HPMC K100M Premium CR	61.24	20.36
Magnesium Stearate	1.5	0.50
total	**300.73**	**100.0**

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

EXAMPLES 26-32

Certain tablet-in-tablet compositions described herein have an outer layer of bazedoxifene and one or more antioxidants. Examples 26-32 describe methods of making such compositions with varying amounts of antioxidants, AVICEL®, HPMC, and lactose monohydrate spray dried.

EXAMPLE 26

GRANULATION OF BAZEDOXIFENE ACETATE WITH ANTIOXIDANTS

Using the ingredient amounts in Table 40, the dry granulation was completed using a Fitzpatrick Chilsonator IR 220 using the procedures below for a batch size of 1 kg:

1. AVICEL® PH 200 (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) and BZA were passed through a #30 mesh screen.
2. The ingredients were blended together in a 4 Qt V-blender for approximately 5 minutes at about 22 rpm.
3. Lactose monohydrate spray dried and HPMC were added into the blender and blended 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.

5. The mixture of step 4 was added to the blender and blended for approximately 3 minutes at about 22 rpm.
6. The blend of step 2 was granulated using a Fitzpatrick Chilsonator IR 220 at following parameters:

    Roll Pressure: approximately 90-210 psi
    Roll Force: approximately 500 - 2500 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 using a screen with about a 1.575 mm opening.
8. The milled materials were weighed and blended in the 4 Qt V-blender for approximately 10 minutes at about 22 rpm.
9. The quantity of extra-granular MS needed was calculated based on the yield.
10. The MS was weighed and added to the blender and blended for approximately 3 minutes at about 22 rpm.

Table 40

Composition of BZA Granulation with 5% HPMC K100M CR and Antioxidants

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
HPMC K100M Premium 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.

EXAMPLE 27

GRANULATION OF BAZEDOXIFENE ACETATE WITH ANTIOXIDANTS

Using the ingredient amounts in Table 41 the bazedoxifene acetate granulation was prepared by the procedure in Example 26.

Table 41

Composition of BZA Granulation with 10% HPMC K100M CR and Antioxidants

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
HPMC K100M Premium 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.

EXAMPLE 28

GRANULATION OF BAZEDOXIFENE ACETATE WITH ANTIOXIDANTS

In some cases, it is desirable to formulate the outer tablet layer with one or more antioxidants. In one example of such a formulation, using the ingredient amounts in Table 42, the bazedoxifene acetate granulation was prepared by the procedure in Example 26.

Table 42

Composition of BZA Granulation with 20% HPMC K100M CR and Antioxidants

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
HPMC K100M Premium 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
total	**300.00**	**100.0**

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

EXAMPLE 29

GRANULATION OF BAZEDOXIFENE ACETATE WITH ANTIOXIDANTS

Using the ingredient amounts in Table 43, the bazedoxifene acetate granulation was prepared by the procedure in Example 26.

Table 43

Composition of BZA Granulation with 5% HPMC K100 LV and Antioxidants

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
HPMC 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.

EXAMPLE 30

GRANULATION OF BAZEDOXIFENE ACETATE WITH ANTIOXIDANTS

Using the ingredient amounts in Table 44, the bazedoxifene acetate granulation was prepared by the procedure in Example 26.

Table 44

Composition of BZA Granulation with 20% HPMC K100 LV and Antioxidants

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
HPMC 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.

EXAMPLE 31

GRANULATION OF BAZEDOXIFENE ACETATE WITH ANTIOXIDANTS

Using the ingredient amounts in Table 45, the bazedoxifene acetate granulation was prepared by the procedure in Example 26.

Table 45

Composition of BZA Granulation with 5% HPMC K4M CR and Antioxidants

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
HPMC K4M Premium 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.

EXAMPLE 32

GRANULATION OF BAZEDOXIFENE ACETATE WITH ANTIOXIDANTS

Using the ingredient amounts in Table 46, the bazedoxifene acetate granulation was prepared by the procedure in Example 26.

Table 46

Composition of BZA Granulation with 20% HPMC K4M CR and Antioxidants

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
HPMC K4M Premium 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
total	**300.00**	**100.0**

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

EXAMPLES 33-35

Certain tablet-in-tablet compositions described herein contain a disintegrant in the outer tablet layer. The disintegrant provides nearly immediate release of API from the outer tablet layer. Examples 33-35 describe methods of making such tablet-in-tablet compositions.

EXAMPLE 33

PREPARATION OF BZA IMMEDIATE RELEASE FORMULATION

The composition of BZA immediate release formulation is shown in Table 47. The following process was used to produce 500 g of this immediate release BZA granulation:

1. Intra-granular excipients were screened through a #20 mesh screen and blended in a 2 Qt V-blender for approximately 15 minutes at about 22 rpm.
2. The blend of step 1 was granulated using a Fitzpatrick roller compactor:
   Roll Pressure: approximately 602 psi
   Roll Force: approximately 5000 psi
   Roll Speed: approximately 9 rpm
   VFS: approximately 150 rpm

HFS: approximately 25 rpm

3. The ribbon was milled using a comil with a 2A screen at approximately 20% motor speed.

4. The intra-granular granulation was weighed. The extra-granular excipients needed were calculated based on the weight.

5. The intra-granular granulation of step 4 was placed into a V-blender and blended for approximately 10 minutes at about 22 rpm.

6. Lactose fast flow (Foremost Farms USA, Baraboo, WI), PROSOLV® (JRS Pharma, Patterson, NY), starch pregelatin 1500 (Colorcon, West Point, PA), and EXPLOTAB® (JRS Pharma, Patterson, NY) were screened through a #20 mesh and added to the blender. The mixture was then blended for about 10 minutes at approximately 22 rpm.

7. The magnesium stearate was screened through the same screen with about 100 g of the blend of step 6.

8. The mixture of step 7 was added to the blender and blended for about 3 minutes at approximately 22 rpm.

Table 47

Immediate Release Formulation of BZA External Layer

Ingredients	mg/tab	w/w%
Intra-Granular		
BZA Micronized (A)	22.58	5.65
Lactose Fast Flow	103.82	25.96
Ascorbic Acid Fine powder	6	1.50
Prosolv 90	100	25.00
Lutrol Micro 68	6	1.50
Explotab	16	4.00
Extra-Granular		
Lactose Fast Flow	79.6	19.90
Prosolv 90	40	10.00
Starch Pregelatinized 1500	16	4.00

Explotab	8	2.00
Magnesium Stearate	2	0.50
Total	**400**	**100**

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

EXAMPLE 34

PREPARATION OF THE CONJUGATED ESTROGEN INTERNAL TABLET

The composition of CE with 10% HPMC K100M granulation is listed in Table 48. 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. CEDL was mixed with lactose monohydrate spray dried, AVICEL® (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA), 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. All of the water was added within approximately 4 minutes.
3. The granulation was continued for 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 ±0.5% moisture content was 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 MS addition, the blend of step 7 was added, in approximately equal portions, to each side of the V-blender and blended for approximately 3 minutes. The quantity of MS added was adjusted on a per tablet basis based on the quantity of granulation blended.

9. The lubricated granulation of step 8 was discharged into a double-bagged polyethylene bag with a desiccant bag between the bags.

10. The lubricated CE granulation was then compressed into 120 mg tablets using a ¼ inch round convex tooling with a Korsch XL100 compression machine. The tablets had a hardness range of 7.5 – 9.5 kp and thickness range of 0.14 – 0.16 inches.

Table 48

Composition of Conjugated Estrogens Internal Tablet Portion with 10% 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	79.2105	66.01
Avicel PH 101, NF	18	15.00
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 34A

PREPARATION OF THE TABLET-IN-TABLET COMPOSITION

Using the BZA granulation of Example 23 and the CE internal tablet of Example 34, a CE/BZA tablet-in-tablet was compressed using a Kilian RUD compression machine with an 11 mm round convex tooling. The target total tablet-in-tablet composition weight was 420 mg with 300 mg and 120 mg for the BZA external layer and CE internal tablet portion for the immediate release formulation. The fill weights of both sides (top and bottom) were adjusted in order to allow the CE internal tablet to position itself at the center of the finished tablet. Since the hardness measurement of the tablet-in-tablet composition was not consistent due to capping during the testing, which is common problem for tablet-in-tablet compositions, the compression force was based on the hardness of the tablet-in-tablet composition with the MPA external layer only. The targeted hardness of the MPA outer layer tablet

alone had a range of 4.0 – 7.0 kp. Under this compression force, the tablet-in-tablet composition had a friability of zero percent.

EXAMPLE 34B

PREPARATION OF THE TABLET-IN-TABLET COMPOSITION

Using the BZA granulation of Example 24 and the CE core tablet of Example 34, a CE/BZA tablet-in-tablet composition was prepared by following the procedure of Example 34A.

EXAMPLE 34C

PREPARATION OF THE TABLET-IN-TABLET COMPOSITION

Using the BZA granulation of Example 25 and the CE core tablet of Example 34, a CE/BZA tablet-in-tablet composition was prepared by following the procedure of Example 34A.

EXAMPLE 34D

PREPARATION OF THE TABLET-IN-TABLET COMPOSITION

Using the BZA granulation of Example 26 and the CE core tablet of Example 34, a CE/BZA tablet-in-tablet composition was prepared by following the procedure of Example 34A.

EXAMPLE 34E

PREPARATION OF THE TABLET-IN-TABLET COMPOSITION

Using the BZA granulation of Example 27 and the CE core tablet of Example 34, a CE/BZA tablet-in-tablet composition was prepared by following the procedure of Example 34A.

EXAMPLE 34F

PREPARATION OF THE TABLET-IN-TABLET COMPOSITION

Using the BZA granulation of Example 28 and the CE core tablet of Example 34, a CE/BZA tablet-in-tablet composition was prepared by following the procedure of Example 34A.

EXAMPLE 34G

PREPARATION OF THE TABLET-IN-TABLET COMPOSITION

Using the BZA granulation of Example 29 and the CE core tablet of Example 34, a CE/BZA tablet-in-tablet composition was prepared by following the procedure of Example 34A.

EXAMPLE 34H

PREPARATION OF THE TABLET-IN-TABLET COMPOSITION

Using the BZA granulation of Example 30 and the CE core tablet of Example 34, a CE/BZA tablet-in-tablet composition was prepared by following the procedure of Example 34A.

EXAMPLE 34I

PREPARATION OF THE TABLET-IN-TABLET COMPOSITION

Using the BZA granulation of Example 31 and the CE core tablet of Example 34, a CE/BZA tablet-in-tablet composition was prepared by following the procedure of Example 34A.

EXAMPLE 34J

PREPARATION OF THE TABLET-IN-TABLET COMPOSITION

Using the BZA granulation of Example 32 and the CE core tablet of Example 34, a CE/BZA tablet-in-tablet composition was prepared by following the procedure of Example 34A.

EXAMPLE 34-IR-1

PREPARATION OF THE TABLET-IN-TABLET COMPOSITION

Using the BZA granulation of Example 33 and the CE core tablet of Example 1, a CE/BZA tablet-in-tablet composition was compressed using a Kilian RUD compression machine with 11 mm round convex tooling. The target tablet-in-tablet composition weight was 520 mg with 400 mg for the BZA outer tablet layer for the immediate release formulation. The fill weights of both sides (top and bottom) were adjusted in order to allow the CE core tablet to position itself at the center of the finished tablet. Since the hardness measurement of the tablet-in-tablet composition

was not consistent due to capping during the testing, which is common problem for tablet-in-tablet compositions, the compression force was based on the hardness of the tablet-in-tablet composition with the BZA outer tablet layer only. The targeted hardness of the BZA outer tablet layer alone had a range of 4.0 – 7.0 kp. Under this compression force, the tablet-in-tablet composition had a friability of zero percent.

EXAMPLE 34-IR-2

PREPARATION OF THE TABLET-IN-TABLET COMPOSITION

Using the BZA granulation of Example 33 and the CE core tablet of Example 2, a CE/BZA tablet-in-tablet composition was prepared by following the procedure of Example 34IR-1.

EXAMPLE 34-IR-3

PREPARATION OF THE TABLET-IN-TABLET COMPOSITION

Using the BZA granulation of Example 33 and the CE core tablet of Example 3, a CE/BZA tablet-in-tablet composition was prepared by following the procedure of Example 34IR-1.

EXAMPLE 35

CHARACTERIZATION OF THE CE/BZA TABLET-IN-TABLET COMPOSITIONS

Weight Variation

Weight variation of 100 tablet-in-tablet compositions was evaluated using the Mocon Automatic Balance Analysis tester for Examples 34A, 34B, and 34C.

Dissolution of BZA from Tablet-in-tablet compositions

The dissolution of BZA for Examples 34A to 34J 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 was 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).

Results

Weight Variation of MPA and CE of Tablet-in-tablets

Table 49 shows the results for the weight variation for Examples 34A – 34C and Examples 34-IR-1 to 34-IR-3. From the data it can be seen that the compression process can produce a well-controlled tablet weight variation.

Dissolution Profiles of CE and BZA from Tablet-in-tablet compositions

The dissolution profiles of BZA and CE from Examples 34A to 34J are listed in Tables 50 and 52 (BZA), Tables 51 and 53 (CE) and shown in Figures 27-29 and 41-47(BZA) and Figures 30-32 and 48-54 (CE). From the results, it can be seen that a high level of polymer in the BZA layer will slow down the dissolution rates of both BZA and CE from the tablet-in-tablet composition.

From this study it can be concluded that the tablet-in-tablet composition and its related manufacturing procedures are robust to produce CE/BZA tablet-in-tablet compositions with excellent weight variation. A high level of polymer in the BZA outer tablet layer will slow down the dissolution rates of both BZA and CE from the tablet-in-tablet composition.

Table 49

Weight Variations of CE/BZA Tablet-in-tablets

Batch #	Weight Variation (%)
Example 34A	0.94
Example 34B	0.78
Example 34C	0.76
Example 34-IR-1	1.82
Example 34-IR-2	1.26
Example 34-IR-3	1.08

Table 50

Dissolution of BZA from CE/BZA Tablet-in-tablets

Time (minute)	Percent Dissolved (%±sd, n=2)		
	Example 34A	**Example 34B**	**Example 34C**
0	0	0	0

20	28±2.8	11±0.2	6±0.5
40	41±0.5	16±2.9	9±0.2
60	50±1.3	20±3.3	12±0.4
80	84±0.5	28±2.4	15±0.8

Table 51

Dissolution of CE from CE/BZA Tablet-in-tablets

Time (hr)	Percent Dissolved (%±sd, n=6)		
	Example 34A	**Example 34B**	**Example 34C**
0	0	0	0
1	13.04±10.6	0.32±0.8	0±0
2	31.24±16.2	1.57±2.4	0±0
3	51.29±14.4	3.95±3.7	0±0
5	81.22±5.8	16.32±5.2	0.57±1.4
8	93.8±1.5	45.43±5.5	8.22±6.0

Table 52

Dissolution of BZA from CE/BZA Tablet-in-Table Compositions

Time (min)	Percent Dissolved (% ± sd, n=3)						
	Example 34D	Example 34E	Example 34F	Example 34G	Example 34H	Example 34I	Example 34J
0	0	0	0	0	0	0	0
20	23±1.7	11±1.1	7±1.0	82±3.4	12±2.9	49±4.1	12±1.6
40	32±2.8	15±1.7	10±1.4	87±4.4	20±4.2	62±6.4	17±2.6
60	39±2.3	18±1.6	11±1.6	93±3.6	27±3.4	70±9.4	21±3.1
80	80±10.2	24±2.4	14±1.8	94±3.0	43±6.9	88±3.4	27±1.2

Table 53

Dissolution of CE from CE/BZA Tablet-in-Tablet Compositions

Time (hr)	Percent Dissolved (% ± sd, n=6)						
	Example 34D	Example 34E	Example 34F	Example 34G	Example 34H	Example 34I	Example 34J
0	0	0	0	0	0	0	0
1	29±3.0	4±5.9	0±0	59±10.5	0.3±0.8	43±7.6	0±0
2	50±5.3	10±11.5	0±0	84±11.9	1.4±2.6	72±10.8	0±0
3	66±8.9	16±14.1	0±0	93±9.9	7±5.3	87±10.3	0.7±1.2
5	90±5.7	29±16.0	0±0	95±7.7	43±4.4	95±6.0	7±5.6
8	96±2.5	53±13.2	5±2.9	97±5.5	89±2.2	97±3.8	38±11.9

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. It is to be understood that while the invention has been described in conjunction with the detailed description thereof, the foregoing description is intended to illustrate and not limit the scope of the invention, which is defined by the scope of the appended claims. Other aspects, advantages, and modifications are within the scope of the following claims.

What is claimed is:

1. A tablet-in-tablet composition comprising:

a) a core tablet comprising:

one or more estrogens;

a core filler/diluent component comprising from about 30% to about 85% by weight of said core tablet;

a core filler/binder component comprising from about 1% to about 30% by weight of said core tablet;

a core hydrophilic gel-forming polymer component comprising from about 1% to about 40% by weight of said core tablet; and

optionally, a core lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of said core tablet; and

b) a compressed outer tablet layer comprising:

one or more therapeutic agents selected from the group consisting of selective estrogen receptor modulators and progestational agents;

an outer layer filler/diluent component comprising from about 10% to about 80% by weight of said compressed outer tablet layer;

an outer layer filler/binder component comprising from about 1% to about 60% by weight of said compressed outer tablet layer;

an outer layer hydrophilic gel-forming polymer component comprising from about 1% to about 70% by weight of said compressed outer tablet layer;

optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to about 4% by weight of said compressed outer tablet layer; and

optionally, an outer layer lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of said compressed outer tablet layer.

2. The tablet-in-tablet composition of claim 1 wherein:

said core tablet comprises from about 10% to about 50% by weight of said composition; and

said compressed outer tablet layer comprises from about 50% to about 90% by weight of said composition.

3. The tablet-in-tablet composition of claim 1 or claim 2 wherein said compressed outer tablet layer has a hardness from about 2 kp to about 7 kp.

4. The tablet-in-tablet composition of any one of claims 1 to 3 wherein said compressed outer tablet layer does not comprise a surfactant or wetting agent.

5. The tablet-in-tablet composition of claim 1 wherein:

said core tablet comprises from about 10% to about 50% by weight of said composition;

said compressed outer tablet layer comprises from about 50% to about 90% by weight of said composition;

said compressed outer tablet layer has a hardness from about 2 kp to about 7 kp; and

said compressed outer tablet layer does not comprise a surfactant or wetting agent.

6. The tablet-in-tablet composition of any one of claims 1 to 5 wherein said core tablet comprises at least one conjugated estrogen.

7. The tablet-in-tablet composition of any one of claims 1 to 6 wherein said compressed outer tablet layer comprises bazedoxifene, or pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. The tablet-in-tablet composition of claim 7 wherein said compressed outer tablet layer comprises bazedoxifene acetate.

9. The tablet-in-tablet composition of any one of claims 1 to 6 wherein said compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate.

10. The tablet-in-tablet composition of claim 1 wherein:

said core tablet comprises at least one conjugated estrogen; and

said compressed outer tablet layer comprises medroxyprogestrone acetate or bazedoxifene acetate.

11. The tablet-in-tablet composition of any one of claims 1 to 10 wherein:

said core filler/diluent component 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 core filler/binder component comprises one or more of microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, copovidone, polyvinylalcohol, starch, gelatin, gum arabic, gum acacia, and gum tragacanth;

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

said optional core lubricant component, 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 outer layer filler/diluent component 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 outer layer filler/binder component comprises one or more of microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, copovidone, polyvinylalcohol, starch, gelatin, gum arabic, gum acacia, and gum tragacanth;

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

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

12. The tablet-in-tablet composition of claim 1 wherein:

said core filler/diluent component comprises one or more of lactose and lactose monohydrate;

said core filler/binder component comprises microcrystalline cellulose;

said core hydrophilic gel-forming polymer component comprises hydroxypropylmethylcellulose;

said optional core lubricant component, if present, comprises magnesium stearate;

said core filler/diluent component comprises one or more of lactose and lactose monohydrate;

said outer layer filler/binder component comprises microcrystalline cellulose;

said outer layer hydrophilic gel-forming polymer comprises hydroxypropylmethylcellulose;

said optional outer layer lubricant component, if present, comprises magnesium stearate;

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

said core tablet comprises at least one conjugated estrogen; and

said compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate or bazedoxifene acetate.

13. The tablet-in-tablet composition of any one of claims 1 to 12 wherein:

said core filler/diluent component comprises from about 50% to about 85% by weight of said core tablet;

said core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of said core tablet;

said core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 5% to about 15% by weight of said core tablet; and

said outer layer hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 1% to about 8% by weight of said compressed outer tablet layer.

14. The tablet-in-tablet composition of any one of claims 1 to 12 wherein:

said core filler/diluent component comprises from about 50% to about 85% by weight of said core tablet;

said core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of said core tablet;

said core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 5% to about 15% by weight of said core tablet; and

said outer layer hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 8% to about 15% by weight of said compressed outer tablet layer.

15. The tablet-in-tablet composition of any one of claims 1 to 12 wherein:

said core filler/diluent component comprises from about 50% to about 85% by weight said core tablet;

said core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of said core tablet;

said core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 5% to about 15% by weight of said core tablet; and

said outer layer hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 15% to about 30% by weight of said compressed outer tablet layer.

16. The tablet-in-tablet composition of any one of claims 1 to 12 wherein:

said core filler/diluent component comprises from about 50% to about 85% by weight of said core tablet;

said core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of said core tablet said;

said core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 5% to about 15% by weight of said core tablet; and

said outer layer hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 30% to about 50% by weight of said compressed outer tablet layer.

17. The tablet-in-tablet composition of any one of claims 1 to 12 wherein:

said core filler/diluent component comprises from about 50% to about 85% by weight of said core tablet;

said core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of said core tablet;

said core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 15% to about 25% by weight of said core tablet; and

said outer layer hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 1% to about 8% by weight of said compressed outer tablet layer.

18. The tablet-in-tablet composition of any one of claims 1 to 12 wherein:

said core filler/diluent component comprises from about 50% to about 85% by weight of said core tablet;

said core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of said core tablet;

said core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 15% to about 25% by weight of said core tablet; and

said outer layer hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 8% to about 15% by weight of said compressed outer tablet layer.

19. The tablet-in-tablet composition of any one of claims 1 to 12 wherein:

said core filler/diluent component comprises from about 50% to about 85% by weight of said core tablet;

said core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of said core tablet;

said core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 15% to about 25% by weight of said core tablet; and

said outer layer hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 15% to about 30% by weight of said compressed outer tablet layer.

20. The tablet-in-tablet composition of any one of claims 1 to 12 wherein:

said core filler/diluent component comprises from about 50% to about 85% by weight of said core tablet;

said core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of said core tablet;

said core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 15% to about 25% by weight of said core tablet; and

said outer layer hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 30% to about 50% by weight of said compressed outer tablet layer.

21. The tablet-in-tablet composition of any one of claims 1 to 12 wherein:

said core filler/diluent component comprises from about 40% to about 75% by weight of said core tablet;

said core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of said core tablet;

said core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 25% to about 35% by weight of said core tablet; and

said outer layer hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 1% to about 8% by weight of said compressed outer tablet layer.

22. The tablet-in-tablet composition of any one of claims 1 to 12 wherein:

said core filler/diluent component comprises from about 40% to about 75% by weight of said core tablet;

said core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of said core tablet;

said core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 25% to about 35% by weight of said core tablet; and

said outer layer hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 8% to about 15% by weight of said compressed outer tablet layer.

23. The tablet-in-tablet composition of any one of claims 1 to 12 wherein:

said core filler/diluent component comprises from about 40% to about 75% by weight of said core tablet;

said core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of said core tablet;

said core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 25% to about 35% by weight of said core tablet; and

said outer layer hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 15% to about 30% by weight of said compressed outer tablet layer.

24. The tablet-in-tablet composition of any one of claims 1 to 12 wherein:

said core filler/diluent component comprises from about 40% to about 75% by weight of said core tablet;

said core filler/binder component comprises from about 10% to about 20% by weight of said core tablet;

said core hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 25% to about 35% by weight of said core tablet; and

said outer layer hydrophilic gel-forming polymer component comprises from about 30% to about 50% by weight of said compressed outer tablet layer.

25. A tablet-in-tablet composition selected from a plurality of compositions according to any one of claims 1 to 24, wherein the plurality has a mean dissolution profile wherein:

the mean of % of the estrogen released per composition after 1, 2, 3, 4, and 5 hours under estrogen dissolution conditions is substantially equal to the sum of b_1*X_1,b_2X_2, b_3*X_3, $b_{12}*X_1*X_2$, $b_{13}*X_1*X_3$, and $b_{23}*X_2*X_3$; and

the mean of % of the therapeutic agent per composition 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 a_1*X_1,b_2X_2, a_3*X_3, $a_{12}*X_1*X_2$, $a_{13}*X_1*X_3$, and $a_{23}*X_2*X_3$;

X_1 is the % by weight of said outer layer hydrophilic gel-forming polymer component in said compressed outer tablet layer;

X_2 is the % by weight of said outer layer filler/diluent component in said compressed outer tablet layer;

X_3 is the % by weight of said outer layer filler/binder component in said compressed outer tablet layer;

b_1 at 1 hour is 157.4;
b_1 at 2 hours is 193.09;
b_1 at 3 hours is 184.1;
b_1 at 4 hours is 146.45;
b_1 at 5 hours is 100.25;
b_2 at 1 hour is 54.47;
b_2 at 2 hours is 80.09;
b_2 at 3 hours is 93.71;
b_2 at 4 hours is 101.05;
b_2 at 5 hours is 104.11;
b_3 at 1 hour is 46.75;
b_3 at 2 hours is 69.86;
b_3 at 3 hours is 84.19;
b_3 at 4 hours is 92.12;
b_3 at 5 hours is 95.89;
b_{12} at 1 hour is -437.12;
b_{12} at 2 hours is -557.91;
b_{12} at 3 hours is -561.48;
b_{12} at 4 hours is -489.08;
b_{12} at 5 hours is -383.44;
b_{13} at 1 hour is -414.17;
b_{13} at 2 hours is -542.65;
b_{13} at 3 hours is -569.13;
b_{13} at 4 hours is -518.63;
b_{13} at 5 hours is -441.05;
b_{23} at 1 hour is 76.74;
b_{23} at 2 hours is 79.7;
b_{23} at 3 hours is 65.43;
b_{23} at 4 hours is 43.23;
b_{23} at 5 hours is 29.91;
a_1 at 0.25 hour is 217.8;
a_1 at 0.5 hour is 218.36;
a_1 at 1 hour is 188.75;

a_1 at 2 hours is 121.23;
a_1 at 6 hours is -21.48;
a_2 at 0.25 hour is 87.91;
a_2 at 0.5 hour is 93.12;
a_2 at 1 hour is 96.98;
a_2 at 2 hours is 100.52;
a_2 at 6 hours is 100.91;
a_3 at 0.25 hour is 58.83;
a_3 at 0.5 hour is 75.08;
a_3 at 1 hour is 86.32;
a_3 at 2 hours is 92.04;
a_3 at 6 hours is 99.99;
a_{12} at 0.25 hour is -616.98;
a_{12} at 0.5 hour is -617.39;
a_{12} at 1 hour is -545.68;
a_{12} at 2 hours is -377.76;
a_{12} at 6 hours is 69.72;
a_{13} at 0.25 hour is -536.63;
a_{13} at 0.5 hour is -576.95;
a_{13} at 1 hour is -540.35;
a_{13} at 2 hours is -397.91;
a_{13} at 6 hours is 12.22;
a_{23} at 0.25 hour is 30.77;
a_{23} at 0.5 hour is 31.94;
a_{23} at 1 hour is 32.68;
a_{23} at 2 hours is 32.91; and
a_{23} at 6 hours is 9.65.

26. The tablet-in-tablet composition of claim 1 wherein:

said core tablet comprises at least one conjugated estrogen;

said compressed outer tablet layer comprises bazedoxifene acetate;

said dissolution profile of said estrogen from said tablet under estrogen dissolution conditions is substantially as shown in any one of Figures 30 to 32 or 48 to 54; 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 27 to 29 or 41 to 47.

27. The tablet-in-tablet composition of claim 1 wherein:

said core tablet comprises at least one conjugated estrogen;

said compressed outer tablet layer 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 4-6, Figure 33 (Example 9), Figure 34 (Example 13), Figure 35 (Example 15), Figure 35 (Example 16), Figure 35 (Example 18) or Figure 36 (Example 20); 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 1-3, Figure 37 (Example 9), Figure 38 (Example 13), Figure 39 (Example 15), Figure 39 (Example 16), Figure 39 (Example 18) or Figure 40 (Example 20).

28. A tablet-in-tablet composition selected from a plurality of tablet-in-tablet compositions according to any one of claims 1 to 27, wherein said plurality has a content uniformity for said therapeutic agent about equal to or less than 3.5%.

29. A tablet-in-tablet composition selected from a plurality of tablet-in-tablet compositions according to any one of claims 1 to 27, wherein said plurality has a content uniformity for said therapeutic agent about equal to or less than 2.5%.

30. A tablet-in-tablet composition selected from a plurality of tablet-in-tablet compositions according to any one of claims 1 to 27, wherein said plurality has a weight variation of about equal to or less than 2%.

31. A tablet-in-tablet composition selected from a plurality of tablet-in-tablet compositions according to any one of claims 1 to 27, wherein said plurality has a weight variation of about equal to or less than 1.5%.

32. A tablet-in-tablet composition comprising:

a) a core tablet comprising:

one or more estrogens;

a core filler/diluent component comprising from about 30% to about 85% by weight by weight of said core tablet;

a core filler/binder component comprising from about 1% to about 30% by weight of said core tablet;

a core hydrophilic gel-forming polymer component comprising from about 1% to about 40% by weight of said core tablet; and

optionally, a core lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of said core tablet; and

b) a compressed outer tablet layer comprising:

one or more therapeutic agents selected from the group consisting of selective estrogen receptor modulators and progestational agents;

a pharmaceutically acceptable carrier component comprising from about 60% to about 99.9% by weight of said compressed outer tablet layer, wherein said pharmaceutically acceptable carrier component optionally comprises one or more of an outer layer filler/diluent component, an outer layer filler/binder component, and an outer layer hydrophilic gel-forming polymer component;

optionally, an outer layer lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of said compressed outer tablet layer; and

optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to about 4% by weight of said compressed outer tablet layer.

33. The tablet-in-tablet composition of claim 32 wherein:

said core tablet comprises from about 10% to about 50% by weight of said composition; and

said compressed outer tablet layer comprises from about 50% to about 90% by weight of said composition.

34. The tablet-in-tablet composition of claim 32 or claim 33 wherein said compressed outer tablet layer has a hardness from about 2 kp to about 7 kp.

35. The tablet-in-tablet composition of any one of claims 32 to 34 wherein said compressed outer tablet layer does not comprise a surfactant or wetting agent.

36. The tablet-in-tablet composition of claim 32 wherein:

said core tablet comprises from about 10% to about 50% by weight of said composition;

said compressed outer tablet layer comprises from about 50% to about 90% by weight of said composition;

said compressed outer tablet layer has a hardness from about 2 kp to about 7 kp; and

said compressed outer tablet layer does not comprise a surfactant or wetting agent.

37. The tablet-in-tablet composition of any one of claims 32 to 36 wherein said pharmaceutically acceptable carrier component comprises an outer layer filler/diluent component.

38. The tablet-in-tablet composition of any one of claims 32 to 37 wherein said pharmaceutically acceptable carrier component comprises an outer layer filler/binder component.

39. The tablet-in-tablet composition of any one of claims 32 to 38 wherein said pharmaceutically acceptable carrier component comprises an outer layer hydrophilic gel-forming polymer component.

40. The tablet-in-tablet composition of any one of claims 32 to 36 wherein said pharmaceutically acceptable carrier component comprises:

from about 30% to about 99.9% by weight of an outer layer filler/diluent component; and

from about 1% to about 70% by weight of an outer layer filler/binder component.

41. The tablet-in-tablet composition of any one of claims 32 to 36 wherein said pharmaceutically acceptable carrier component comprises:

from about 30% to about 99.9% by weight of an outer layer filler/diluent component; and

from about 1% to about 70% by weight of an outer layer hydrophilic gel-forming polymer component.

42. The tablet-in-tablet composition of any one of claims 32 to 36 wherein said pharmaceutically acceptable carrier component comprises:

from about 30% to about 99.9% by weight of an outer layer filler/binder component; and

from about 1% to about 70% by weight of an outer layer hydrophilic gel-forming polymer component.

43. The tablet-in-tablet composition of any one of claims 32 to 42 wherein:

said core filler/diluent component 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 core filler/binder component comprises one or more of microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, copovidone, polyvinylalcohol, starch, gelatin, gum arabic, gum acacia, and gum tragacanth;

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

said optional core lubricant component, 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 pharmaceutically acceptable carrier component comprises one or more of lactose, lactose monohydrate, mannitol, sucrose, maltodextrin, dextrin, maltitol, sorbitol, xylitol, powdered cellulose, cellulose gum, microcrystalline cellulose, starch, calcium phosphate, a metal carbonate, polyvinylpyrrolidone, copovidone, polyvinylalcohol, gelatin, gum arabic, gum acacia, gum tragacanth, hydroxypropylmethylcellulose, polyethylene oxide, hydroxypropylcellulose, hydroxyethylcellulose, methylcellulose, xanthan gum, and guar gum;

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

said core tablet comprises at least one conjugated estrogen; and

said compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate or bazedoxifene acetate.

44. The tablet-in-tablet composition of any one of claims 32 to 42 wherein:

said core filler/diluent component comprises one or more of lactose and lactose monohydrate;

said core filler/binder component comprises microcrystalline cellulose;

said core hydrophilic gel-forming polymer component comprises hydroxypropylmethylcellulose;

said optional core lubricant component, if present, comprises magnesium stearate;

said pharmaceutically acceptable carrier component comprises one or more of lactose, lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, and hydroxypropylmethylcellulose;

said optional outer layer lubricant component, if present, comprises magnesium stearate;

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

said core tablet comprises at least one conjugated estrogen; and

said compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate or bazedoxifene acetate.

45. A tablet-in-tablet composition selected from a plurality of compositions according to any one of claims 32 to 44, wherein the plurality has a mean dissolution profile wherein:

the mean of % of the estrogen released per composition after 1, 2, 3, 4, and 5 hours under estrogen dissolution conditions is substantially equal to the sum of b_1*X_1,b_2X_2, b_3*X_3, $b_{12}*X_1*X_2$, $b_{13}*X_1*X_3$, and $b_{23}*X_2*X_3$;

the mean of % of the therapeutic agent per composition 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 a_1*X_1,b_2X_2, a_3*X_3, $a_{12}*X_1*X_2$, $a_{13}*X_1*X_3$, and $a_{23}*X_2*X_3$;

X_1 is the % by weight of said optional outer layer hydrophilic gel-forming polymer component, if present, in said compressed outer tablet layer;

X_2 is the % by weight of said optional outer layer filler/diluent component, if present, in said compressed outer tablet layer; and

X_3 is the % by weight of said optional outer layer filler/binder component, if present, in said compressed outer tablet layer;

wherein:

b_1 at 1 hour is 157.4;

b_1 at 2 hours is 193.09;

b_1 at 3 hours is 184.1;

b_1 at 4 hours is 146.45;

b_1 at 5 hours is 100.25;

b_2 at 1 hour is 54.47;

b_2 at 2 hours is 80.09;

b_2 at 3 hours is 93.71;

b_2 at 4 hours is 101.05;
b_2 at 5 hours is 104.11;
b_3 at 1 hour is 46.75;
b_3 at 2 hours is 69.86;
b_3 at 3 hours is 84.19;
b_3 at 4 hours is 92.12;
b_3 at 5 hours is 95.89;
b_{12} at 1 hour is -437.12;
b_{12} at 2 hours is -557.91;
b_{12} at 3 hours is -561.48;
b_{12} at 4 hours is -489.08;
b_{12} at 5 hours is -383.44;
b_{13} at 1 hour is -414.17;
b_{13} at 2 hours is -542.65;
b_{13} at 3 hours is -569.13;
b_{13} at 4 hours is -518.63;
b_{13} at 5 hours is -441.05;
b_{23} at 1 hour is 76.74;
b_{23} at 2 hours is 79.7;
b_{23} at 3 hours is 65.43;
b_{23} at 4 hours is 43.23;
b_{23} at 5 hours is 29.91;
a_1 at 0.25 hour is 217.8;
a_1 at 0.5 hour is 218.36;
a_1 at 1 hour is 188.75;
a_1 at 2 hours is 121.23;
a_1 at 6 hours is -21.48;
a_2 at 0.25 hour is 87.91;
a_2 at 0.5 hour is 93.12;
a_2 at 1 hour is 96.98;
a_2 at 2 hours is 100.52;
a_2 at 6 hours is 100.91;
a_3 at 0.25 hour is 58.83;

a_3 at 0.5 hour is 75.08;
a_3 at 1 hour is 86.32;
a_3 at 2 hours is 92.04;
a_3 at 6 hours is 99.99;
a_{12} at 0.25 hour is -616.98;
a_{12} at 0.5 hour is -617.39;
a_{12} at 1 hour is -545.68;
a_{12} at 2 hours is -377.76;
a_{12} at 6 hours is 69.72;
a_{13} at 0.25 hour is -536.63;
a_{13} at 0.5 hour is -576.95;
a_{13} at 1 hour is -540.35;
a_{13} at 2 hours is -397.91;
a_{13} at 6 hours is 12.22;
a_{23} at 0.25 hour is 30.77;
a_{23} at 0.5 hour is 31.94;
a_{23} at 1 hour is 32.68;
a_{23} at 2 hours is 32.91; and
a_{23} at 6 hours is 9.65.

46. The tablet-in-tablet composition of claim 32 wherein:

said core tablet comprises at least one conjugated estrogen;

said compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate;

said dissolution profile of said estrogen from said tablet under estrogen dissolution conditions is substantially as shown in any one of Figure 33 (Example 8), Figure 33 (Example 10), Figure 33 (Example 11), Figure 34 (Example 12), Figure 34 (Example 14), Figure 35 (Example 17), Figure 36 (Example 19) or Figure 36 (Example 21); 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 Figure 37 (Example 8), Figure 37 (Example 10), Figure 38 (Example 11), Figure 38

(Example 12), Figure 38 (Example 14), Figure 39 (Example 17), Figure 40 (Example 19) or Figure 40 (Example 21).

47. A tablet-in-tablet composition selected from a plurality of tablet-in-tablet compositions according to claim 32, wherein said plurality has a content uniformity for said therapeutic agent about equal to or less than 3.5%.

48. A tablet-in-tablet composition selected from a plurality of tablet-in-tablet compositions according to claim 32, wherein said plurality has a content uniformity for said therapeutic agent about equal to or less than 2.5%.

49. A tablet-in-tablet composition selected from a plurality of tablet-in-tablet compositions according to claim 32, wherein said plurality has a weight variation of about equal to or less than 2%.

50. A tablet-in-tablet composition selected from a plurality of tablet-in-tablet compositions according to of claim 32, wherein said plurality has a weight variation of about equal to or less than 1.5%.

51. A tablet-in-tablet composition comprising:

a) a core tablet comprising:

one or more estrogens;

a core filler/diluent component comprising from about 30% to about 85% by weight by weight of said core tablet;

a core filler/binder component comprising from about 1% to about 30% by weight of said core tablet;

a core hydrophilic gel-forming polymer component comprising from about 1% to about 40% by weight of said core tablet; and

optionally, a core lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of said core tablet; and

b) a compressed outer tablet layer comprising:

one or more therapeutic agents selected from the group consisting of selective estrogen receptor modulators and progestational agents;

an outer layer filler/diluent component comprising from about 25% to about 65% by weight of said compressed outer tablet layer;

an outer layer filler/binder component comprising from about 20% to about 50% by weight of said compressed outer tablet layer;

a disintegrant component comprising from about 2% to about 15% by weight of said compressed outer tablet layer;

optionally, an outer layer wetting agent component comprising from about 0.01% to about 4% of said compressed outer tablet layer;

optionally, an outer layer lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of said compressed outer tablet layer; and

optionally, an antioxidant component comprising from about 0.01% to about 4% by weight of said compressed outer tablet layer.

52. The tablet-in-tablet composition of claim 51 wherein:

said core filler/diluent component 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 core filler/binder component comprises one or more of microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, copovidone, polyvinylalcohol, starch, gelatin, gum arabic, gum acacia, and gum tragacanth;

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

said optional core lubricant component, 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 outer layer filler/diluent component 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 outer layer filler/binder component comprises one or more of silicified microcrystalline cellulose, microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, copovidone, polyvinylalcohol, starch, gelatin, gum arabic, gum acacia, and gum tragacanth;

said outer layer disintegrant component comprises one or more of croscarmellose sodium, carmellose calcium, crospovidone, alginic acid, sodium alginate, potassium alginate, calcium alginate, starch, pregelatinized starch, sodium starch glycolate, cellulose floc, and carboxymethylcellulose;

said optional outer layer wetting agent component, if present, comprises one or more of a polyethylene glycol-polypropylene glycol copolymer, sodium lauryl sulfate, polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester, polyethylene glycol, polyoxyethylene castor oil derivative, docusate sodium, quaternary ammonium amine compound, sugar esters of fatty acid, polyethoxylated fatty acid esters, and polyglycolized glycerides;

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

said core tablet comprises at least one conjugated estrogen; and

said compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate or bazedoxifene acetate.

53. The tablet-in-tablet composition of claim 51 wherein:

said core filler/diluent component comprises one or more of lactose and lactose monohydrate;

said core filler/binder component comprises microcrystalline cellulose;

said core hydrophilic gel-forming polymer component comprises hydroxypropylmethylcellulose;

said optional core lubricant component, if present, comprises magnesium stearate;

said outer layer filler/diluent component comprises lactose monohydrate;

said outer layer filler/binder component comprises microcrystalline cellulose;

said outer layer disintegrant component comprises one or more of pregelatinized starch and sodium starch glycolate;

said optional outer layer wetting agent component, if present, comprises a polyethylene glycol-polypropylene glycol copolymer;

said optional outer layer lubricant component, if present, comprises magnesium stearate;

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

said core tablet comprises at least one conjugated estrogen; and

said compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate or bazedoxifene acetate.

54. A tablet-in-tablet composition selected from a plurality of tablet-in-tablet compositions according to any one of claims 51 to 53, wherein said plurality has a content uniformity for said therapeutic agent about equal to or less than 3.5%.

55. A tablet-in-tablet composition selected from a plurality of tablet-in-tablet compositions according to any one of claims 51 to 53, wherein said plurality has a content uniformity for said therapeutic agent about equal to or less than 2.5%.

56. A tablet-in-tablet composition selected from a plurality of tablet-in-tablet compositions according to any one of claims 51 to 53, wherein said plurality has a weight variation of about equal to or less than 2%.

57. A tablet-in-tablet composition selected from a plurality of tablet-in-tablet compositions according to of any one of claims 51 to 53, wherein said plurality has a weight variation of about equal to or less than 1.5%.

58. A process for producing a tablet-in-tablet composition comprising:

compressing a first solid mixture to form a core tablet; and

compressing a second solid mixture onto said core tablet to form a compressed outer tablet layer;

wherein:

(a) said first solid mixture comprises:

one or more estrogens;

a first solid mixture filler/diluent component comprising from about 30% to about 85% by weight of said first solid mixture;

a first solid mixture filler/binder component comprising from about 1% to about 30% by weight of said first solid mixture;

a first solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component comprising from about 1% to about 40% by weight of said first solid mixture; and

optionally, a first solid mixture lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of said first solid mixture; and

(b) said second solid mixture comprises:

one or more therapeutic agents selected from the group consisting of selective estrogen receptor modulator and a progestational agent;

a second solid mixture filler/diluent component comprising from about 10% to about 80% by weight of said second solid mixture;

a second solid mixture filler/binder component comprising from about 1% to about 70% by weight of said second solid mixture;

a second solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component comprising from about 1% to about 60% of said compressed outer tablet layer;

optionally, a second solid mixture antioxidant component comprising from about 0.01% to about 4% of said second solid mixture; and

optionally, a second solid mixture lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% of said second solid mixture.

59. The process of claim 58 further comprising blending said one or more therapeutic agents, said second solid mixture filler/binder component, said second solid mixture filler/diluent component, and said second solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component to form said second solid mixture.

60. The process of claim 59 wherein said blending further comprises:

blending said one or more therapeutic agents and said second solid mixture filler/binder component to form an initial mixture; and

blending said initial mixture with said second solid mixture filler/diluent component and said second solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component to form said second solid mixture.

61. The process of claim 60 further comprising granulating and then milling said second solid mixture after said blending and prior to said compressing to form said compressed outer tablet layer.

62. The process of claim 61 further comprising blending said second solid mixture antioxidant component and, optionally, at least a portion of said optional second solid mixture lubricant component with said one or more therapeutic agents, said second solid mixture filler/binder component, said second solid mixture filler/diluent component, and said second solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component to form said second solid mixture.

63. The process of any one of claims 58 to 62 further comprising blending said first solid mixture filler/diluent component, said first solid mixture filler/binder component, said first solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component, and said estrogen to form said first solid mixture.

64. The process of claim 63 further comprising granulating and then milling said first solid mixture after said blending.

65. The process of claim 64 further comprising the steps of:

(a) adding water to said first solid mixture during said granulating; and

(b) drying said first granulated mixture before said milling.

66. The process of claim 65 wherein said drying comprises drying said first granulated mixture to loss on drying (LOD) of from about 1% to about 3%.

67. The process of claim 58 further comprising the steps of:

(i) blending said first solid mixture filler/diluent component, said first solid mixture filler/binder component, said first solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component, and said estrogen to form a first solid mixture;

(ii) granulating said first solid mixture of step (i) in the presence of water;

(iiii) drying the first solid mixture of step (ii)

(iv) milling the first solid mixture of step (iii);

(v) optionally, blending said first solid mixture of step (iv) with said optional first solid mixture lubricant component, if present;

(vi) compressing said first solid mixture of step (iv) or step (v), if utilized, to form said core tablet;

(vii) blending said one or more therapeutic agents and said second solid mixture filler/binder component to form an initial mixture;

(viii) blending said initial mixture with said second solid mixture filler/diluent component and said second solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component to form a second solid mixture;

(ix) optionally, granulating the second solid mixture of step (viii);

(x) optionally, blending the second solid mixture of step (viii) or step (ix), if utilized, with at least a portion of said optional second solid mixture lubricant component; and

(xi) after step (viii) or steps (ix) or (x), if utilized, compressing the second solid mixture of (vi) onto said core tablet of step (iv) to form said compressed outer tablet layer.

68. The process of any one of claims 58 to 67 wherein:

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

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

said optional first solid mixture lubricant component, 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 second solid mixture filler/diluent component 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 second solid mixture filler/binder component comprises one or more of microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, copovidone, polyvinylalcohol, starch, gelatin, gum arabic, gum acacia, and gum tragacanth;

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

said optional second solid mixture lubricant component, 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 second solid mixture antioxidant component, if present, comprises one or more of ascorbic acid, sodium ascorbate, ascorbyl palmitate,

vitamin E, vitamin E acetate, butylated hydroxytoluene, and butylated hydroxyanisole;

said core tablet comprises at least one conjugated estrogen; and

said compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate or bazedoxifene acetate.

69. The tablet-in-tablet composition of any one of claims 58 to 67 wherein:

said first solid mixture filler/diluent component comprises one or more of lactose and lactose monohydrate;

said first solid mixture filler/binder component comprises microcrystalline cellulose;

said first solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component comprises hydroxypropylmethylcellulose;

said optional first solid mixture lubricant component, if present, comprises magnesium stearate;

said second solid mixture filler/diluent component comprises one or more of lactose and lactose monohydrate;

said second solid mixture filler/binder component comprises microcrystalline cellulose;

said second solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component comprises hydroxypropylmethylcellulose;

said optional second solid mixture lubricant component, if present, comprises magnesium stearate;

said optional second solid mixture antioxidant component, if present, comprises one or more of ascorbic acid and vitamin E acetate;

said core tablet comprises at least one conjugated estrogen; and

said compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate or bazedoxifene acetate.

70. The process of any one of claims 58 to 69 wherein said process produces a plurality of tablet-in-tablet compositions having a content uniformity for said therapeutic agent about equal to or less than 3.5%.

71. The process of any one of claims 58 to 69 wherein said process produces a plurality of tablet-in-tablet compositions having a content uniformity for said therapeutic agent about equal to or less than 2.5%.

72. The process of any one of claims 58 to 69 wherein said process produces a plurality of tablet-in-tablet compositions having a weight variation about equal to or less than 2%.

73. The process of any one of claims 58 to 69 wherein said process produces a plurality of tablet-in-tablet compositions having a weight variation about equal to or less than 1.5%.

74. A product of the process of any one of claims 58 to 73.

75. A plurality of products according to claim 74.

76. A product according to claim 74 or claim 75 wherein said compressed outer tablet layer has a hardness from about 2 kp to about 7 kp.

77. A process for producing a tablet-in-tablet composition comprising:

compressing a first solid mixture to form a core tablet; and

compressing a second solid mixture onto said core tablet to form a compressed outer tablet layer;

wherein:

a) said first solid mixture comprises:

one or more estrogens;

a first solid mixture filler/diluent component comprising from about 30% to about 85% by weight by weight of said core tablet;

a first solid mixture filler/binder component comprising from about 1% to about 30% by weight of said core tablet;

a first solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component comprising from about 1% to about 40% by weight of said core tablet; and

optionally, a first solid mixture lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of said core tablet; and

b) said second solid mixture comprises:

one or more therapeutic agents selected from the group consisting of selective estrogen receptor modulators and progestational agents;

a pharmaceutically acceptable carrier component comprising from about 60% to about 99.9% by weight of said compressed outer tablet layer, wherein said outer pharmaceutically acceptable carrier component optionally comprises one or more of a second solid mixture filler/diluent component, a second solid mixture filler/binder component, and a second solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component;

optionally, a second solid mixture lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of said compressed outer tablet layer; and

optionally, a second solid mixture antioxidant component comprising from about 0.01% to about 4% by weight of said compressed outer tablet layer.

78. The process of claim 77 further comprising blending said one or more therapeutic agents and said pharmaceutically acceptable carrier component to form said second solid mixture.

79. The process of claim 78 further comprising granulating and then milling said second solid mixture prior to compressing to form said compressed outer tablet layer.

80. The process of any one of claims 77 to 79 further comprising blending said first solid mixture filler/diluent component, said first solid mixture filler/binder component, said first solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component, and said estrogen to form said first solid mixture.

81. The process of claim 80 further comprising granulating and then milling said first solid mixture prior to said compressing to form said core tablet.

82. The process of claim 81 further comprising the steps of:

(a) adding water to said first solid mixture during said granulating; and

(b) drying said first granulated mixture before said milling.

83. The process of claim 77 further comprising the steps of:

(i) blending said first solid mixture filler/diluent component, said first solid mixture filler/binder component, said first solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component, and said estrogen to form a first solid mixture;

(ii) granulating said first solid mixture of step (i) in the presence of water;

(iii) milling said first solid mixture of step (iii) after said granulating;

(iv) optionally, blending said first solid mixture of step (iii) with said optional first solid mixture lubricant component, if present;

(v) compressing said first solid mixture of step (iiii) or optional step (iv), if utilized, to form said core tablet;

(vi) blending said one or more therapeutic agents and said pharmaceutically acceptable carrier component to form an initial mixture;

(vii) optionally, granulating and then milling the second solid mixture of step (vi);

(viii) optionally, blending the second solid mixture of step (vi) or optional step (vii), if utilized, with at least a portion of said optional second solid mixture lubricant component; and

(ix) after step (vi) or optional steps (vi) and (vii), if utilized, compressing the second solid mixture of (vi) onto said core tablet of step (iv) to form said compressed outer tablet layer.

84. The process of any one of claims 77 to 83 wherein:

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

said first solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component comprises one or more of hydroxypropylmethylcellulose, polyethylene oxide,

hydroxypropylcellulose, hydroxyethylcellulose, methylcellulose, polyvinylpyrrolidone, xanthan gum, and guar gum;

said optional first solid mixture lubricant component, 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 pharmaceutically acceptable carrier component comprises one or more of lactose, lactose monohydrate, mannitol, sucrose, maltodextrin, dextrin, maltitol, sorbitol, xylitol, powdered cellulose, cellulose gum, microcrystalline cellulose, starch, calcium phosphate, a metal carbonate, polyvinylpyrrolidone, copovidone, polyvinylalcohol, gelatin, gum arabic, gum acacia, gum tragacanth, hydroxypropylmethylcellulose, polyethylene oxide, hydroxypropylcellulose, hydroxyethylcellulose, methylcellulose, xanthan gum, and guar gum;

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

said core tablet comprises at least one conjugated estrogen; and

said compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate or bazedoxifene acetate.

85. The tablet-in-tablet composition of any one of claims 77 to 83 wherein:

said first solid mixture filler/diluent component comprises one or more of lactose and lactose monohydrate;

said first solid mixture filler/binder component comprises microcrystalline cellulose;

said first solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component comprises hydroxypropylmethylcellulose;

said optional first solid mixture lubricant component, if present, comprises magnesium stearate;

said pharmaceutically acceptable carrier component comprises one or more of lactose, lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, and hydroxypropylmethylcellulose;

said optional second solid mixture lubricant component, if present, comprises magnesium stearate;

said optional second solid mixture antioxidant component, if present, comprises one or more of ascorbic acid and vitamin E acetate;

said core tablet comprises at least one conjugated estrogen; and

said compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate or bazedoxifene acetate.

86. The process of any one of claims 77 to 85 wherein said process produces a plurality of tablet-in-tablet compositions having a content uniformity for said therapeutic agent about equal to or less than 3.5%.

87. The process of any one of claims 77 to 85 wherein said process produces a plurality of tablet-in-tablet compositions having a content uniformity for said therapeutic agent about equal to or less than 2.5%.

88. The process of any one of claims 77 to 85 wherein said process produces a plurality of tablet-in-tablet compositions having a weight variation about equal to or less than 2%.

89. The process of any one of claims 77 to 85 wherein said process produces a plurality of tablet-in-tablet compositions having a weight variation about equal to or less than 1.5%.

90. A product of the process of any one of claims 77 to 89.

91. A plurality of products according to claim 90.

92. A product according to claim 90 or claim 91 wherein said compressed outer tablet layer has a hardness from about 2 kp to about 7 kp.

93. A process for producing a tablet-in-tablet composition comprising:

compressing a first solid mixture to form a core tablet; and

compressing a second solid mixture onto said core tablet to form a compressed outer tablet layer;

wherein:

a) said first solid mixture comprises:

one or more estrogens;

a first solid mixture filler/diluent component comprising from about 30% to about 85% by weight by weight of said core tablet;

a first solid mixture filler/binder component comprising from about 1% to about 30% by weight of said core tablet;

a first solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component comprising from about 1% to about 40% by weight of said core tablet; and

optionally, a first solid mixture lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of said core tablet; and

b) said second solid mixture comprises:

one or more therapeutic agents selected from the group consisting of selective estrogen receptor modulators and progestational agents;

a second solid mixture filler/diluent component comprising from about 25% to about 65% by weight of said compressed outer tablet layer;

a second solid mixture filler/binder component comprising from about 20% to about 50% by weight of said compressed outer tablet layer;

a second solid mixture disintegrant component comprising from about 2% to about 15% by weight of said compressed outer tablet layer;

optionally, a second solid mixture wetting agent component comprising from about 0.01% to about 4% of said compressed outer tablet layer;

optionally, a second solid mixture lubricant component comprising from about 0.01% to about 2% by weight of said compressed outer tablet layer; and

optionally, a second solid mixture antioxidant component comprising from about 0.01% to about 4% by weight of said compressed outer tablet layer.

94. The process of claim 93 further comprising blending said first solid mixture filler/diluent component, said first solid mixture filler/binder component, said first solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component, and said estrogen to form said first solid mixture.

95. The process of claim 94 further comprising granulating and then milling said first solid mixture after said blending.

96. The process of claim 95 further comprising the steps of:

(a) adding water to said first solid mixture during said granulating; and

(b) drying said first granulated mixture before said milling.

97. The process of any one of claims 93 to 96 further comprising blending said one or more therapeutic agents, said optional second solid mixture wetting agent component, if present, and said optional second solid mixture antioxidant component, if present, with at least a portion of each of said second solid mixture filler/diluent component, said second solid mixture filler/binder component, and said second solid mixture disintegrant component to form an initial mixture.

98. The process of claim 97 further comprising granulating and then milling said initial mixture after said blending to form a granulated mixture.

99. The process of claim 98 further comprising blending said granulated mixture with any remaining portion of said second solid mixture filler/diluent component, said second solid mixture filler/binder component and said second solid mixture disintegrant component to form said second solid mixture.

100. The process of claim 99 further comprising blending said second solid mixture with said optional second solid mixture lubricant component, if present, prior to compressing said second solid mixture onto said core tablet.

101. The process of claim 93 further comprising

(i) blending said first solid mixture filler/diluent component, said first solid mixture filler/binder component, said first solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component, and said estrogen to form a first solid mixture;

(ii) granulating said first solid mixture of step (i) in the presence of water;

(iiii) drying said first solid mixture of step (ii)

(iv) milling said first solid mixture of step (iii);

(v) optionally, blending said first solid mixture of step (iv) with said optional first solid mixture lubricant component, if present;

(vi) compressing said first solid mixture of step (iv) or step (v), if utilized, to form said core tablet;

(vii) blending said one or more therapeutic agents, said optional second solid mixture wetting agent component, if present, and said optional second solid mixture antioxidant component, if present, with at least a portion of each of said second solid mixture filler/diluent component, said second solid mixture filler/binder component, and said second solid mixture disintegrant component to form an initial mixture;

(viii) optionally, granulating and milling said second solid mixture of step (vii) to form a granulated mixture;

(ix) blending either said initial mixture of (vii) or said granulated mixture of (viii) with any remaining portion of said second solid mixture filler/diluent component, said second solid mixture filler/binder component and said second solid mixture disintegrant component to form said second solid mixture;

(x) optionally, blending said second solid mixture of step (ix) with at least a portion of said optional second solid mixture lubricant component; and

(xi) compressing said second solid mixture of either step (ix) or step (x) onto said core tablet of step (vi) to form said compressed outer tablet layer.

102. The process of any one of claims 93 to 101 wherein:

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

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

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

said second solid mixture disintegrant component comprises one or more of croscarmellose sodium, carmellose calcium, crospovidone, alginic acid, sodium alginate, potassium alginate, calcium alginate, starch, pregelatinized starch, sodium starch glycolate, cellulose floc, and carboxymethylcellulose;

said optional second solid mixture wetting agent component, if present, comprises one or more of a polyethylene glycol-polypropylene glycol copolymer, sodium lauryl sulfate, polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester, polyethylene glycol, polyoxyethylene castor oil derivative, docusate sodium, quaternary ammonium amine compound, sugar esters of fatty acid, polyethoxylated fatty acid esters, and polyglycolized glycerides;

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

said core tablet comprises at least one conjugated estrogen; and

said compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate or bazedoxifene acetate.

103. The process of any one of claims 93 to 101 wherein:

said first solid mixture filler/diluent component comprises one or more of lactose and lactose monohydrate;

said first solid mixture filler/binder component comprises microcrystalline cellulose;

said first solid mixture hydrophilic gel-forming polymer component comprises hydroxypropylmethylcellulose;

said optional first solid mixture lubricant component, if present, comprises magnesium stearate;

said second solid mixture filler/diluent component comprises one or more of lactose and lactose monohydrate;

said second solid mixture filler/binder component comprises microcrystalline cellulose;

said second solid mixture disintegrant component comprises one or more of pregelatinized starch and sodium starch glycolate;

said optional second solid mixture wetting agent component, if present, comprises a polyethylene glycol-polypropylene glycol copolymer;

said optional second solid mixture lubricant component, if present, comprises magnesium stearate;

said optional second solid mixture component, if present, comprises one or more of ascorbic acid and vitamin E acetate;

said core tablet comprises at least one conjugated estrogen; and

said compressed outer tablet layer comprises medroxyprogesterone acetate or bazedoxifene acetate.

104. The process of any one of claims 93 to 103 wherein said process produces a plurality of tablet-in-tablet compositions having a content uniformity for said therapeutic agent about equal to or less than 3.5%.

105. The process of any one of claims 93 to 103 wherein said process produces a plurality of tablet-in-tablet compositions having a content uniformity for said therapeutic agent about equal to or less than 2.5%.

106. The process of any one of claims 93 to 103 wherein said process produces a plurality of tablet-in-tablet compositions having a weight variation about equal to or less than 2%.

107. The process of any one of claims 93 to 103 wherein said process produces a plurality of tablet-in-tablet compositions having a weight variation about equal to or less than 1.5%.

108. A product of the process of any one of claims 93 to 107.

109. A plurality of products according to claim 108.

Figure 1

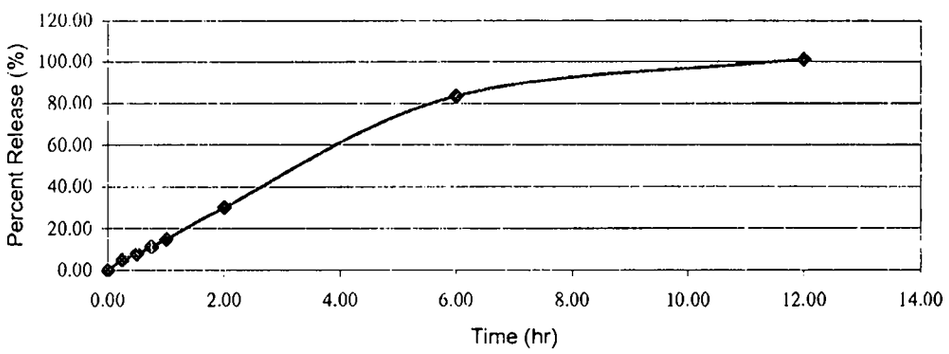

120.00
100.00
80.00
60.00
40.00
20.00
0.00
Percent Release (%)
0.00
2.00
4.00
6.00
8.00
10.00
12.00
14.00
Time (hr)

Figure 2

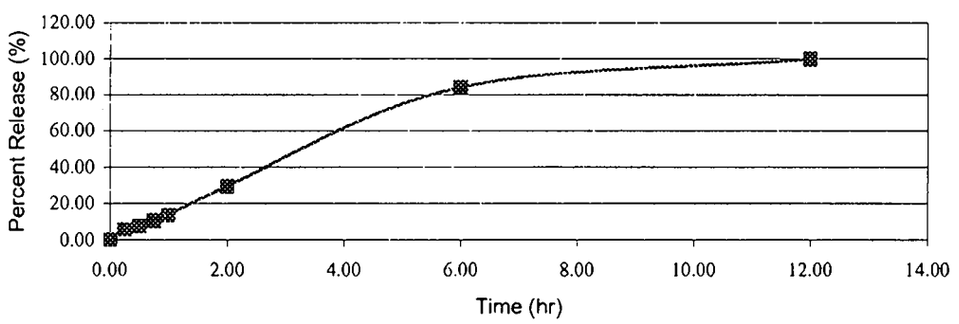

120.00
100.00
80.00
60.00
40.00
20.00
0.00
Percent Release (%)
0.00
2.00
4.00
6.00
8.00
10.00
12.00
14.00
Time (hr)

Figure 3

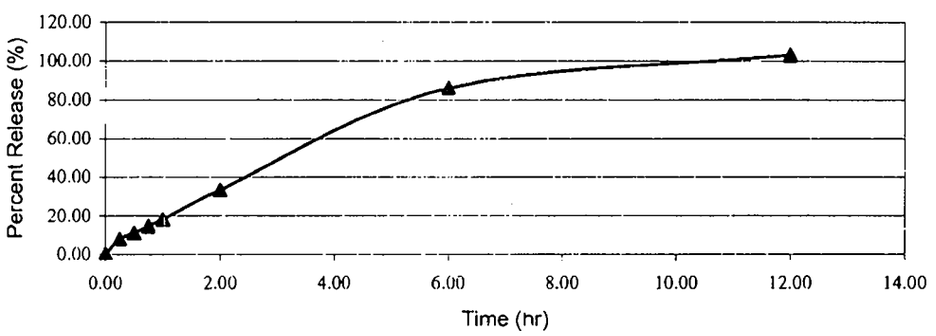

120.00
100.00
80.00
60.00
40.00
20.00
0.00
Percent Release (%)
0.00
2.00
4.00
6.00
8.00
10.00
12.00
14.00
Time (hr)

Figure 4

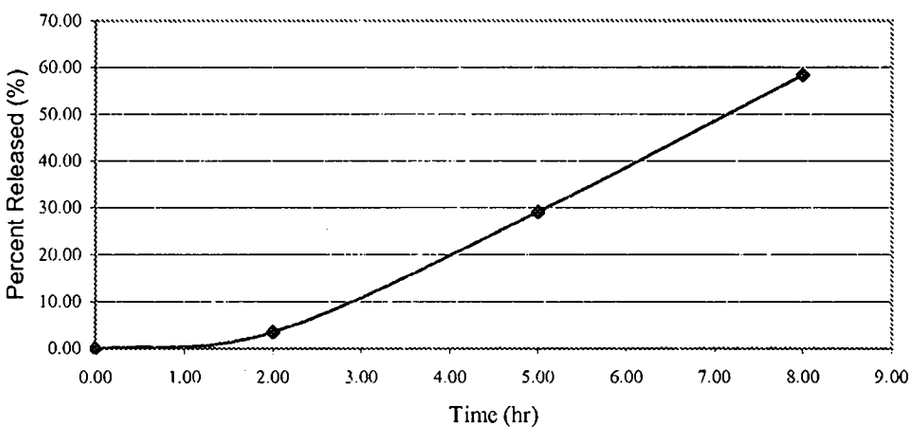

70.00
60.00
50.00
40.00
30.00
20.00
10.00
0.00
Percent Released (%)
0.00
1.00
2.00
3.00
4.00
5.00
6.00
7.00
8.00
9.00
Time (hr)

Figure 5

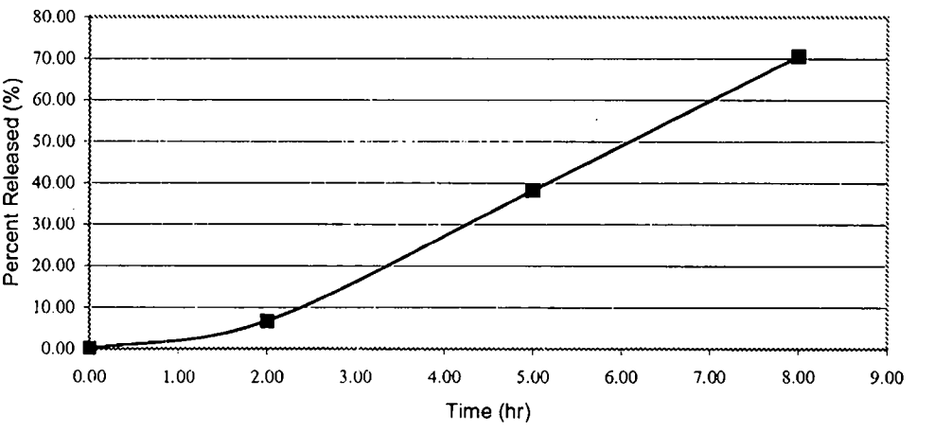

80.00
70.00
60.00
50.00
40.00
30.00
20.00
10.00
0.00
Percent Released (%)
0.00
1.00
2.00
3.00
4.00
5.00
6.00
7.00
8.00
9.00
Time (hr)

Figure 6

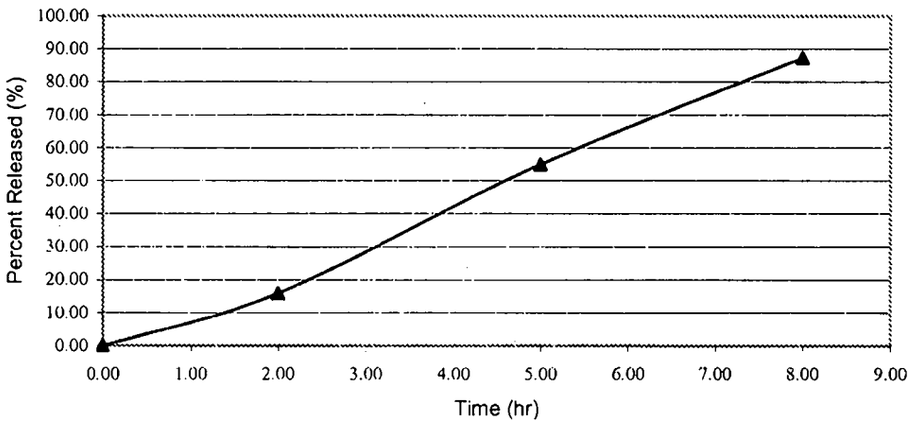
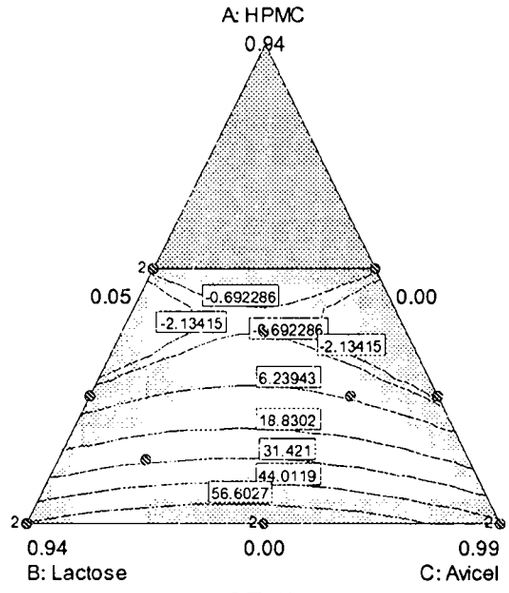

100.00
90.00
80.00
70.00
60.00
50.00
40.00
30.00
20.00
10.00
0.00
Percent Released (%)
0.00
1.00
2.00
3.00
4.00
5.00
6.00
7.00
8.00
9.00
Time (hr)

Figure 7



CE 1h

Figure 8

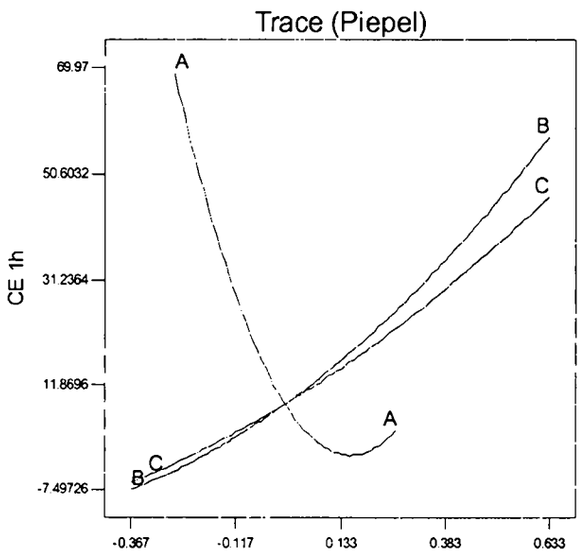
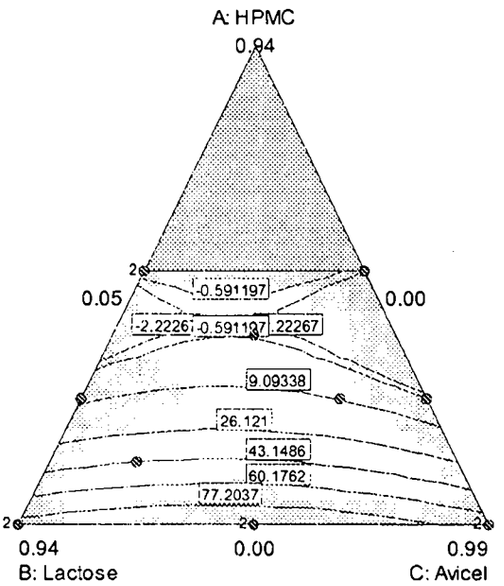

Trace (Piepel)
69.97
50.6032
31.2364
11.8696
-7.49726
CE 1h
A
B
C
A
B
C
-0.367
-0.117
0.133
0.383
0.633
Deviation from Reference Blend

Figure 9



CE 2h

Figure 10

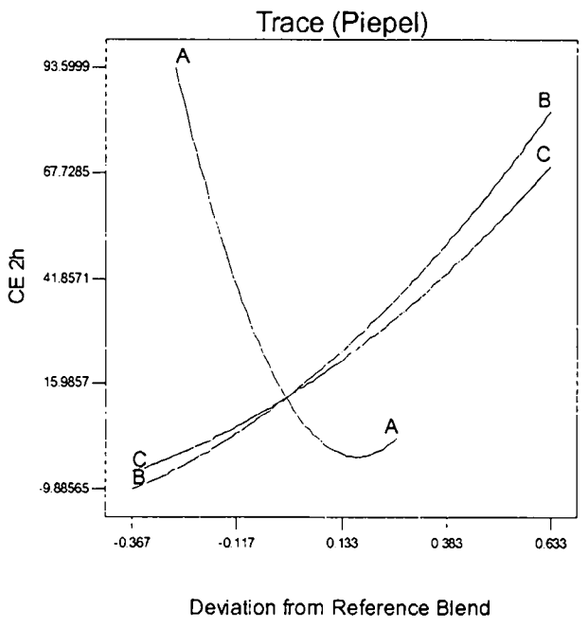
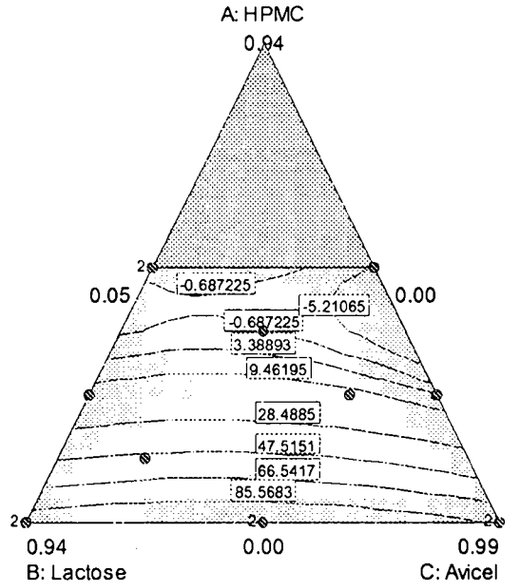

Trace (Piepel)
93.5999
67.7285
41.8571
15.9857
-9.88565
CE 2h
A
B
C
A
C
B
-0.367
-0.117
0.133
0.383
0.633
Deviation from Reference Blend

Figure 11



CE 3h

Figure 12

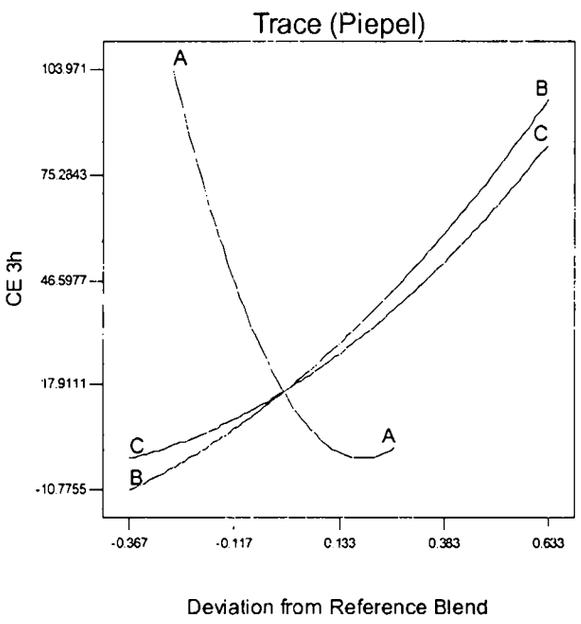
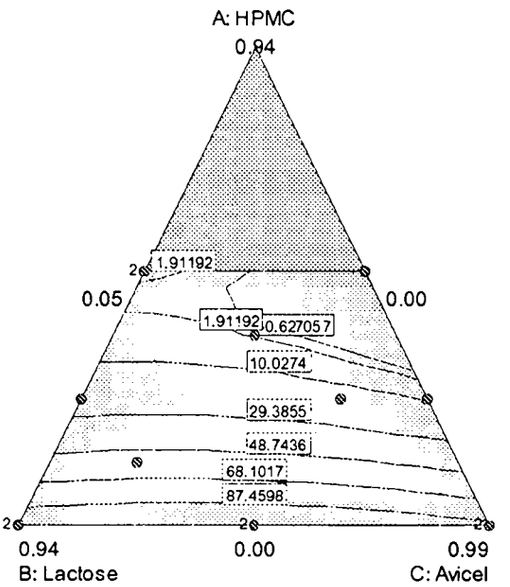

Trace (Piepel)
103.971
75.2843
46.5977
17.9111
-10.7755
CE 3h
A
B
C
C
B
A
-0.367
-0.117
0.133
0.383
0.633
Deviation from Reference Blend

Figure 13



CE 4h

Figure 14

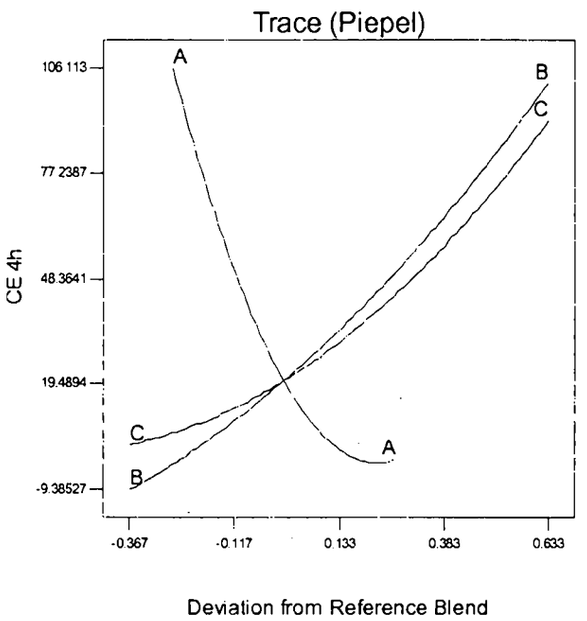
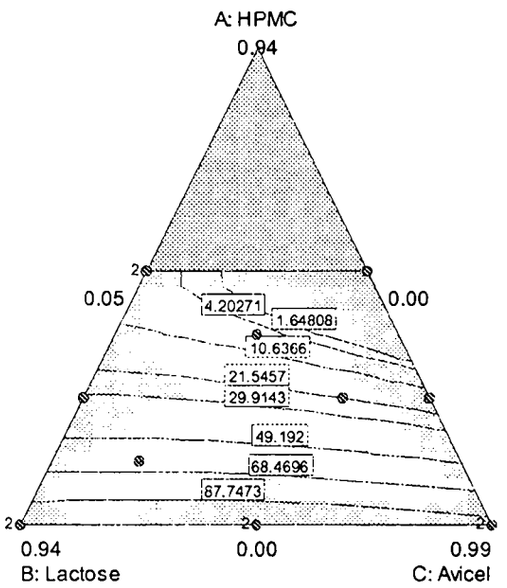

Trace (Piepel)
106.113
77.2387
48.3641
19.4894
-9.38527
CE 4h
A
B
C
C
B
A
-0.367
-0.117
0.133
0.383
0.633
Deviation from Reference Blend

Figure 15



CE 5h

Figure 16

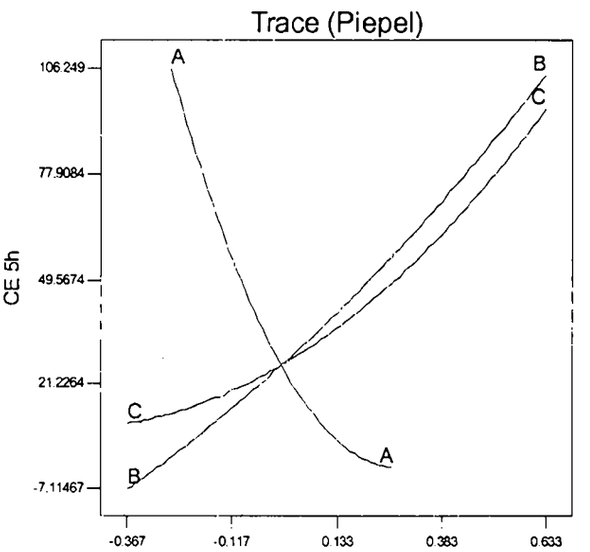
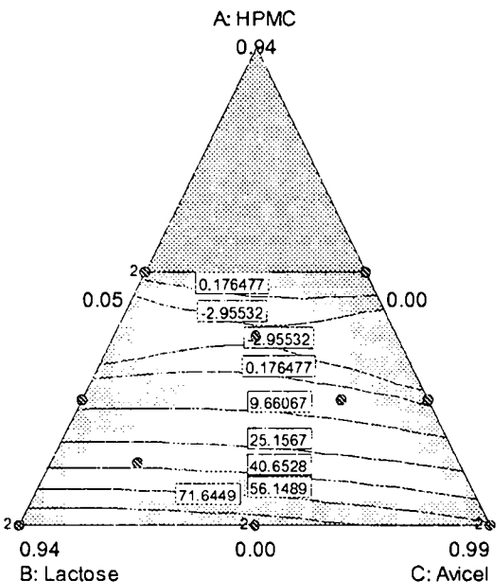

Trace (Piepel)
106.249
77.9084
49.5674
21.2264
-7.11467
CE 5h
A
B
C
C
B
A
-0.367
-0.117
0.133
0.383
0.633
Deviation from Reference Blend

Figure 17



MPA 15min

Figure 18

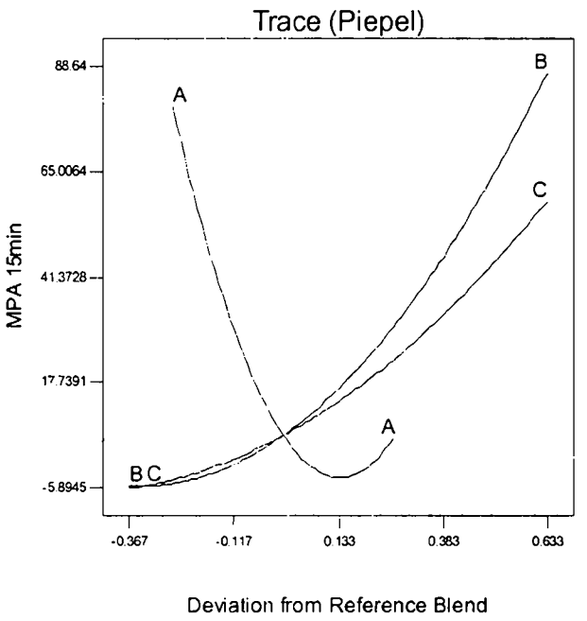
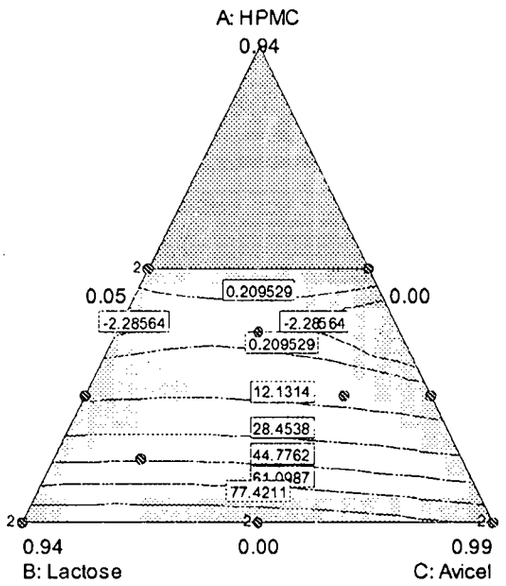

Trace (Piepel)
88.64
65.0064
41.3728
17.7391
-5.8945
MPA 15min
A
B
C
A
BC
-0.367
-0.117
0.133
0.383
0.633
Deviation from Reference Blend

Figure 19



MPA 30 min

Figure 20

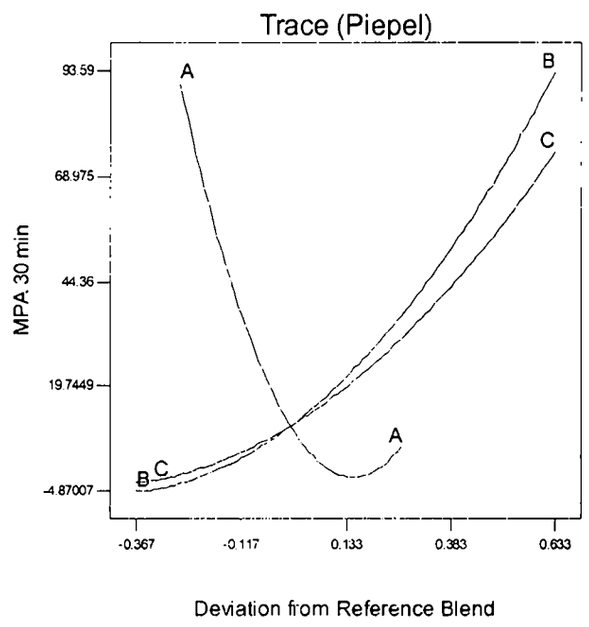
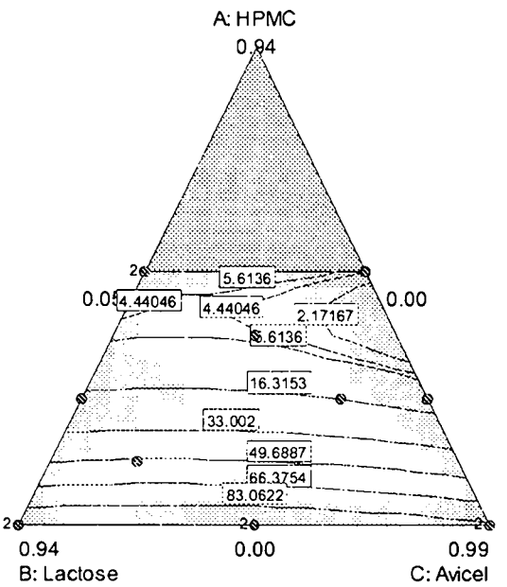

Trace (Piepel)
93.59
68.975
44.36
19.7449
-4.87007
MPA 30 min
A
B
C
A
B C
-0.367
-0.117
0.133
0.383
0.633
Deviation from Reference Blend

Figure 21



MPA 60 min

Figure 22

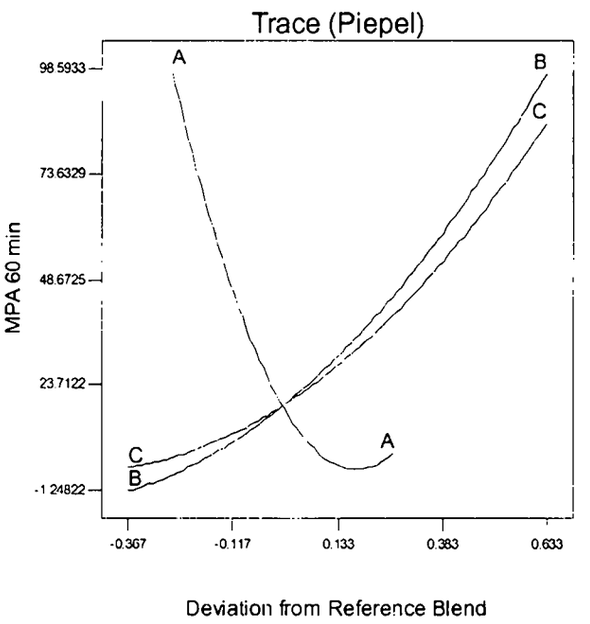
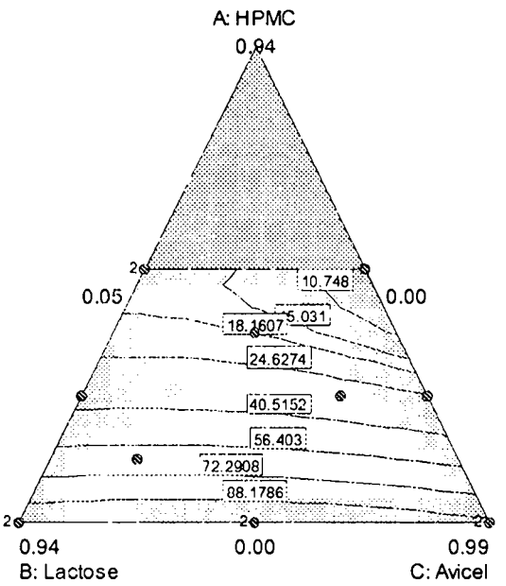

Trace (Piepel)
98.5933
73.6329
48.6725
23.7122
-1.24822
MPA 60 min
A
B
C
C
B
A
-0.367
-0.117
0.133
0.383
0.633
Deviation from Reference Blend

Figure 23



MPA 120 min

Figure 24

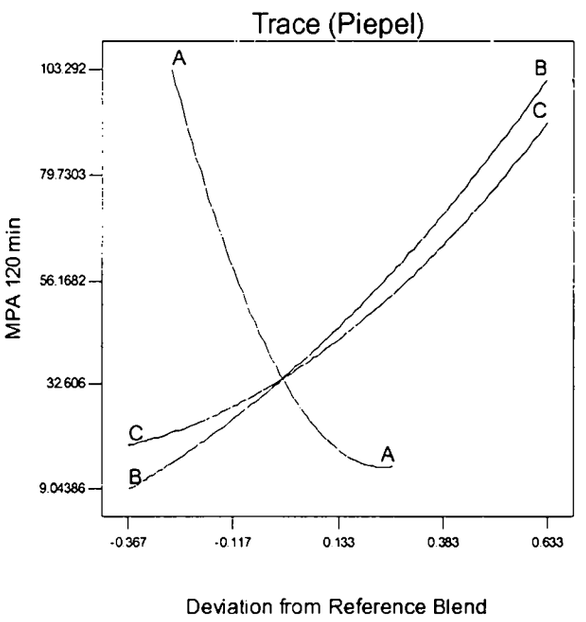
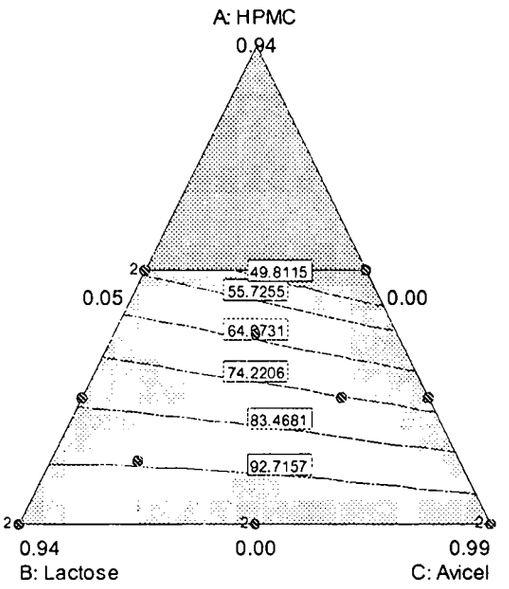

Trace (Piepel)
103.292
79.7303
56.1682
32.606
9.04386
MPA 120 min
A
B
C
C
B
A
-0.367
-0.117
0.133
0.383
0.633
Deviation from Reference Blend

Figure 25



MPA 360 min

Figure 26

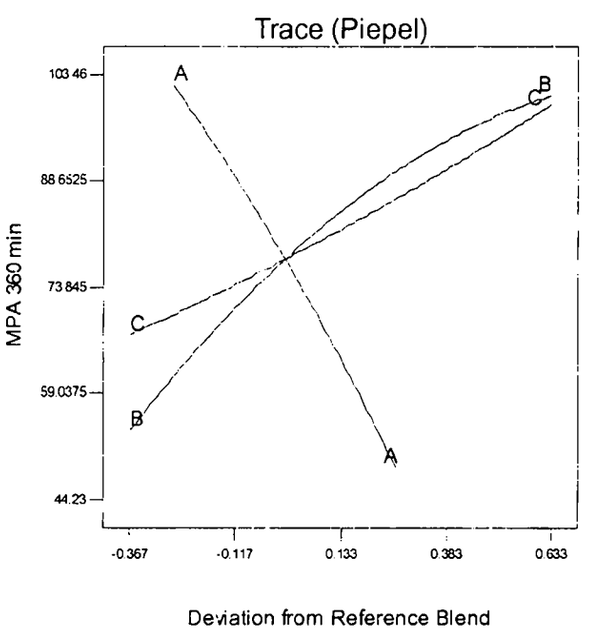
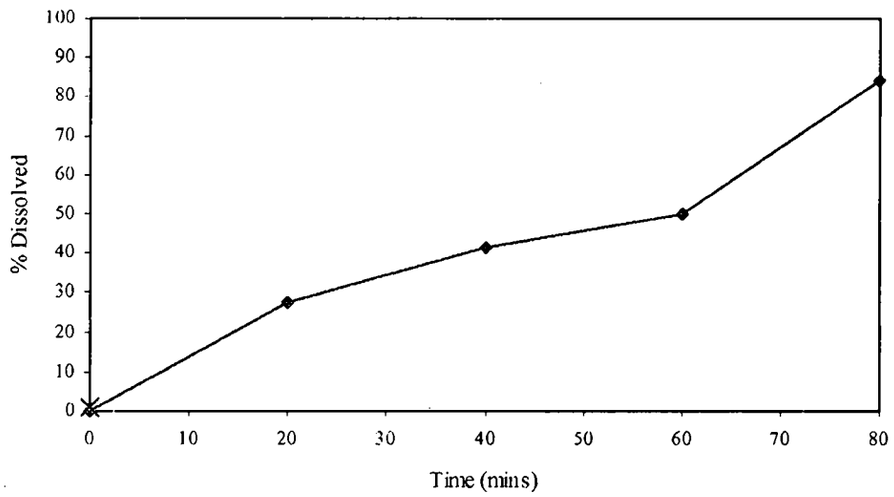

Trace (Piepel)
MPA 360 min
103.46
88.6525
73.845
59.0375
44.23
-0.367
-0.117
0.133
0.383
0.633
A
B
C
C
B
A
Deviation from Reference Blend

Figure 27


100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
% Dissolved
0
10
20
30
40
50
60
70
80
Time (mins)

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

PATENTE DE INVENCION

09-70672

2/3

Figure 28

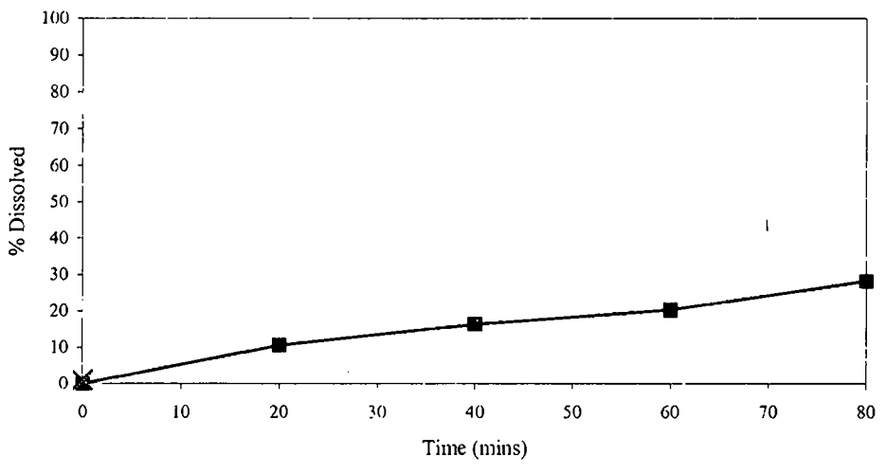

100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
% Dissolved
0
10
20
30
40
50
60
70
80
Time (mins)

Figure 29

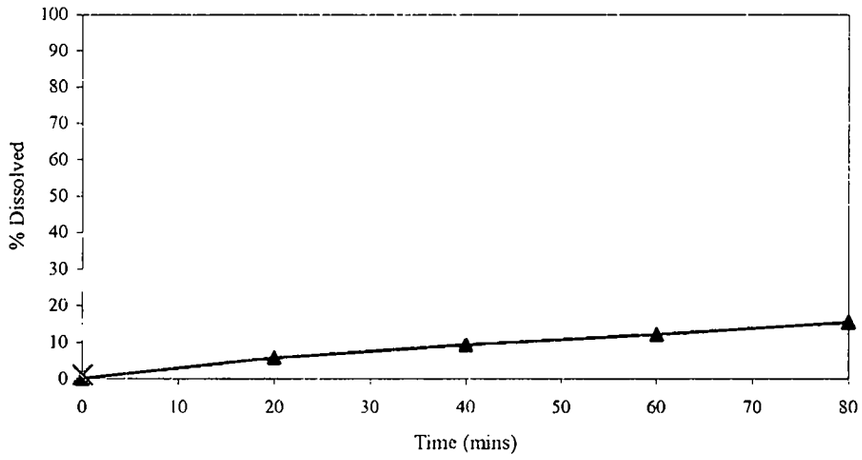

100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
% Dissolved
0
10
20
30
40
50
60
70
80
Time (mins)

Figure 30

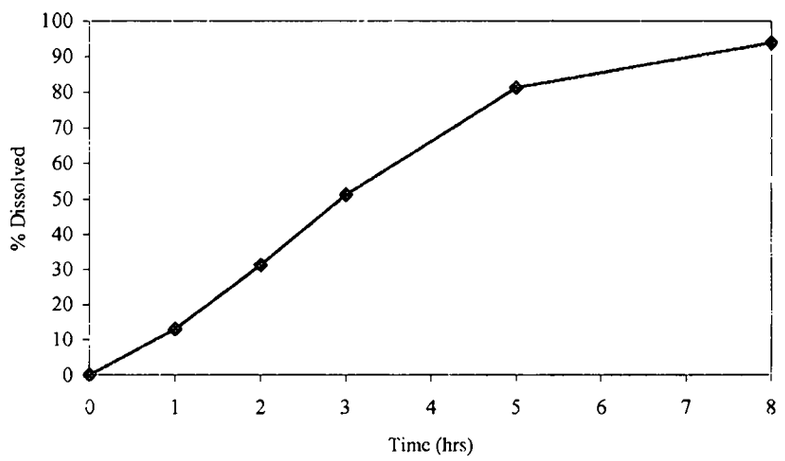


Figure 31

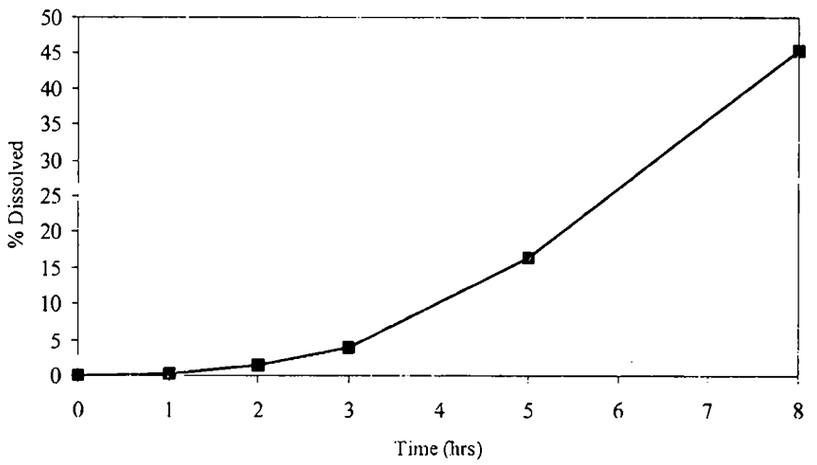


Figure 32

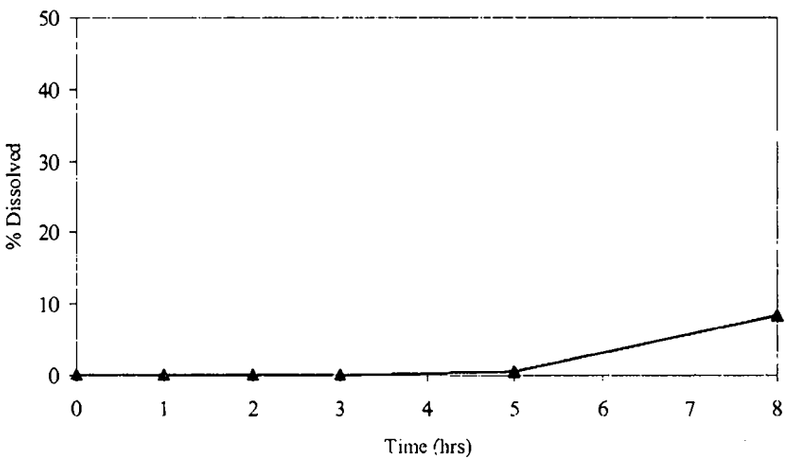


Figure 33

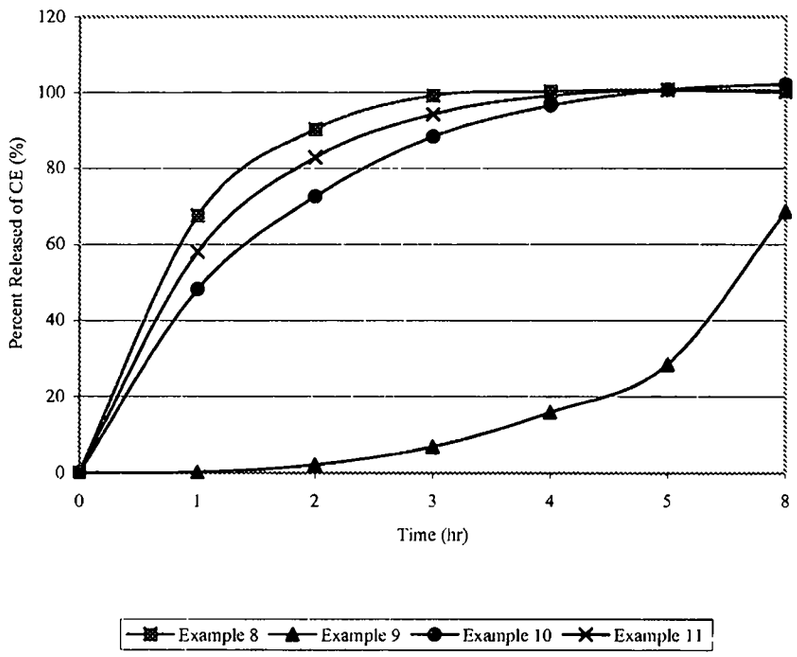

120
100
80
60
40
20
0
Percent Released of CE (%)
0
1
2
3
4
5
8
Time (hr)
Example 8
Example 9
Example 10
Example 11

Figure 34

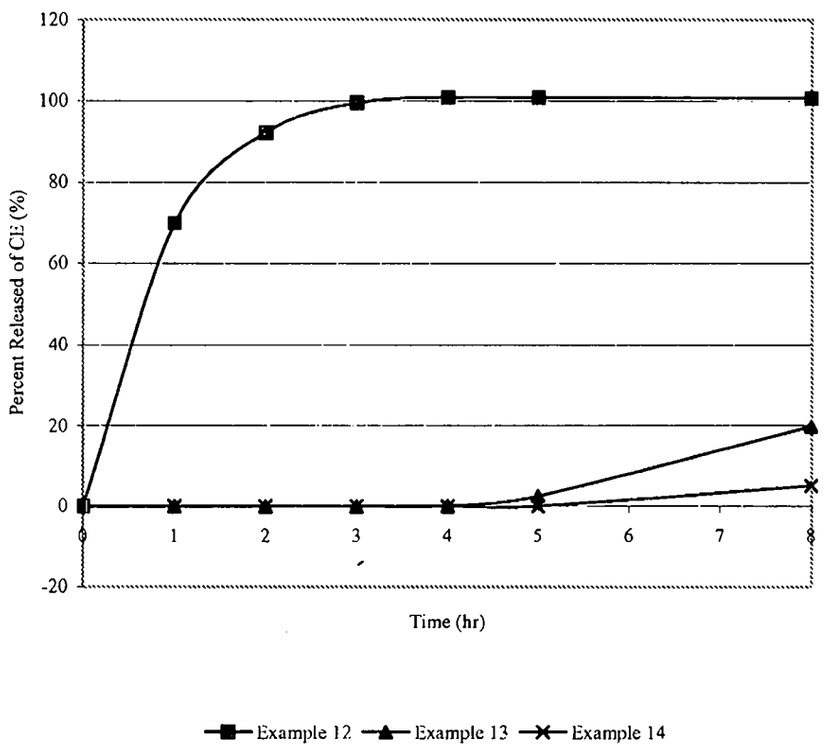

120
100
80
60
40
20
0
-20
Percent Released of CE (%)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
Time (hr)
Example 12
Example 13
Example 14

Figure 35

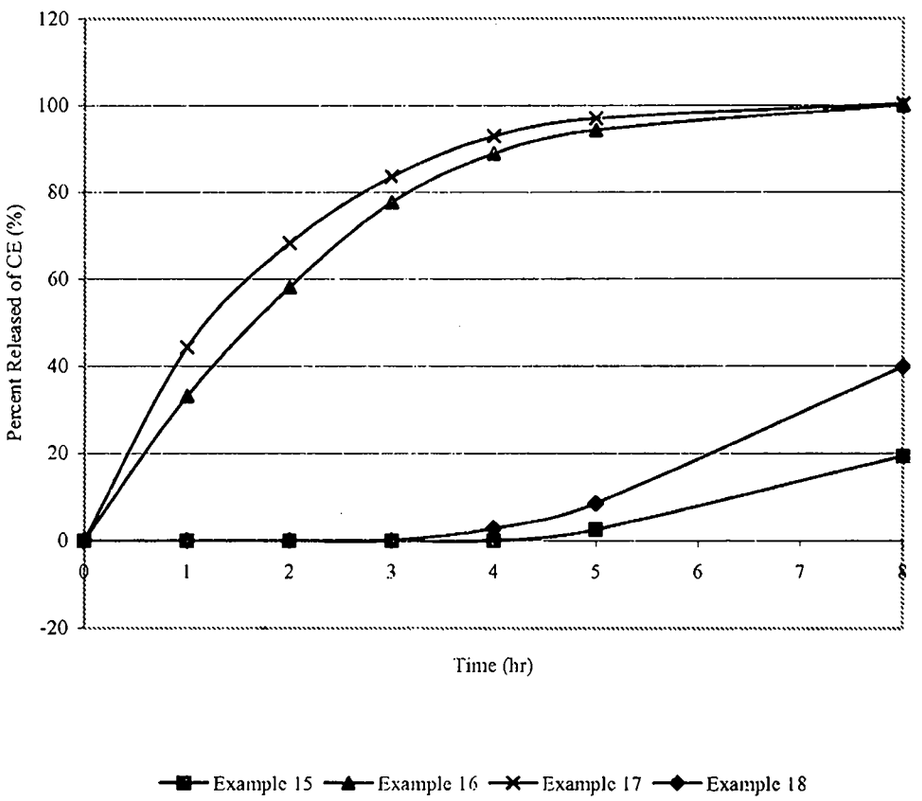

120
100
80
60
40
20
0
-20
Percent Released of CE (%)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
Time (hr)
Example 15
Example 16
Example 17
Example 18

Figure 36

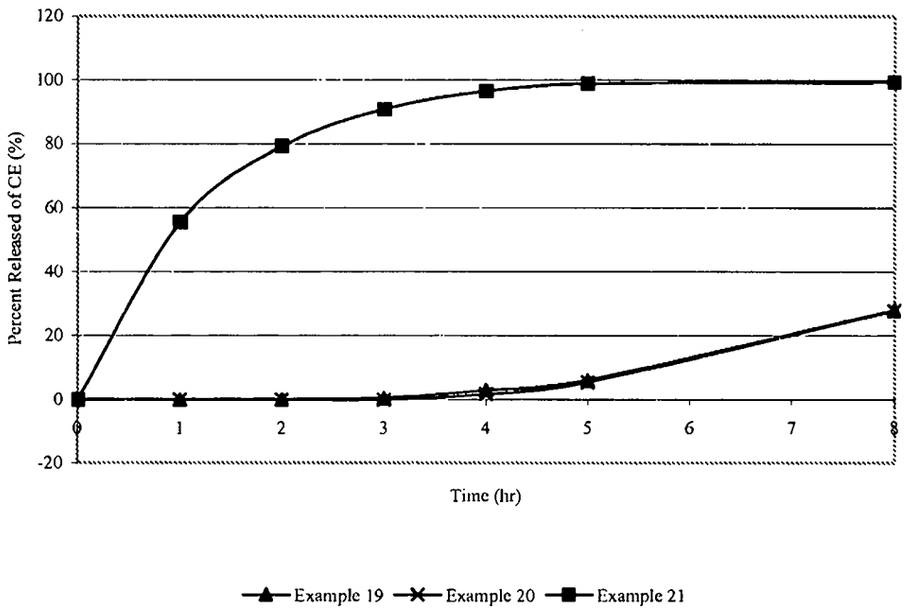

120
100
80
60
40
20
0
-20
Percent Released of CE (%)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
Time (hr)
Example 19
Example 20
Example 21

Figure 37

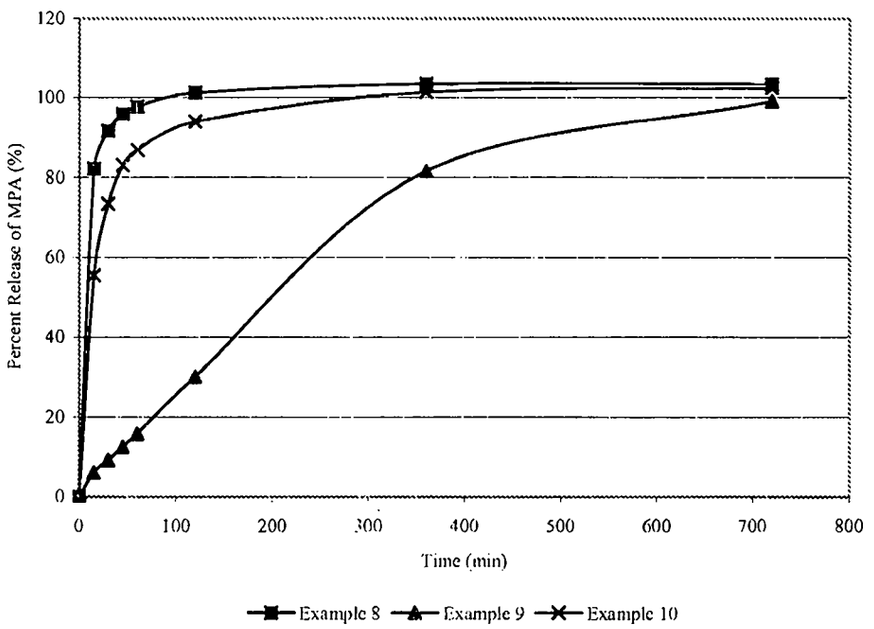

120
100
80
60
40
20
0
Percent Release of MPA (%)
0
100
200
300
400
500
600
700
800
Time (min)
Example 8
Example 9
Example 10

Figure 38

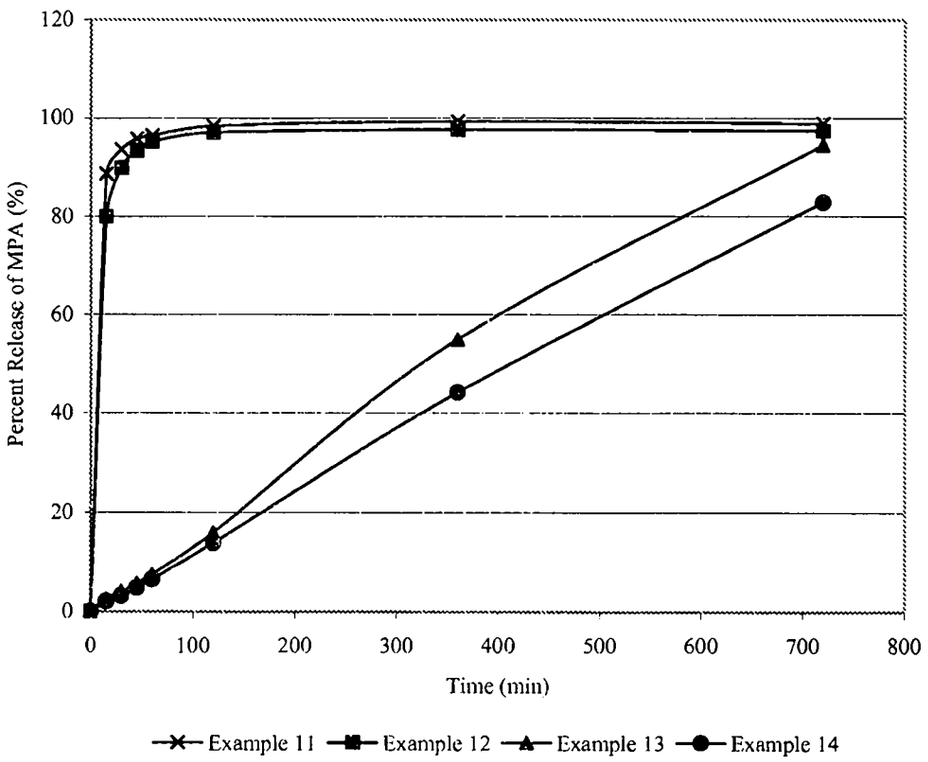

120
100
80
60
40
20
0
Percent Release of MPA (%)
0
100
200
300
400
500
600
700
800
Time (min)
Example 11
Example 12
Example 13
Example 14

Figure 39

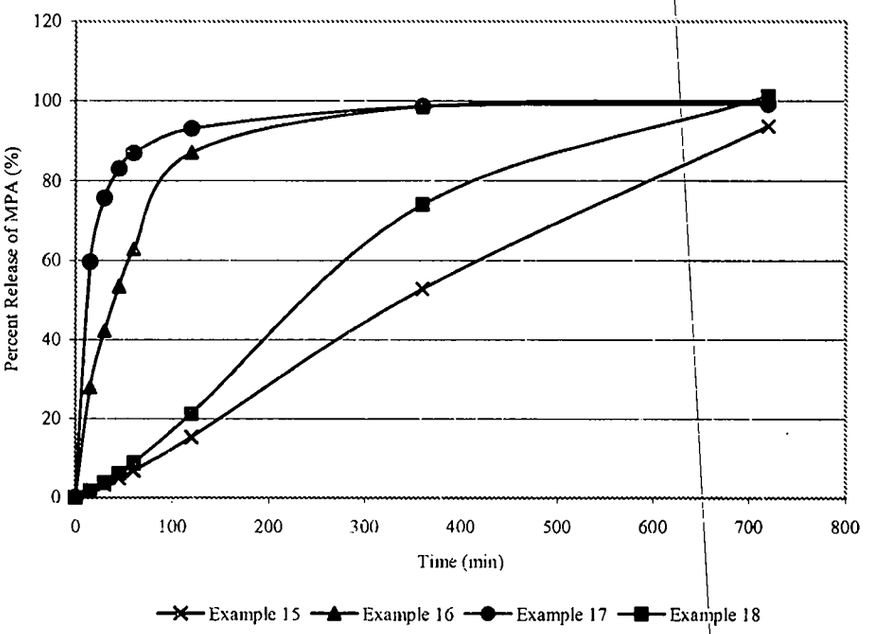

120
100
80
60
40
20
0
Percent Release of MPA (%)
0
100
200
300
400
500
600
700
800
Time (min)
Example 15
Example 16
Example 17
Example 18

Figure 40

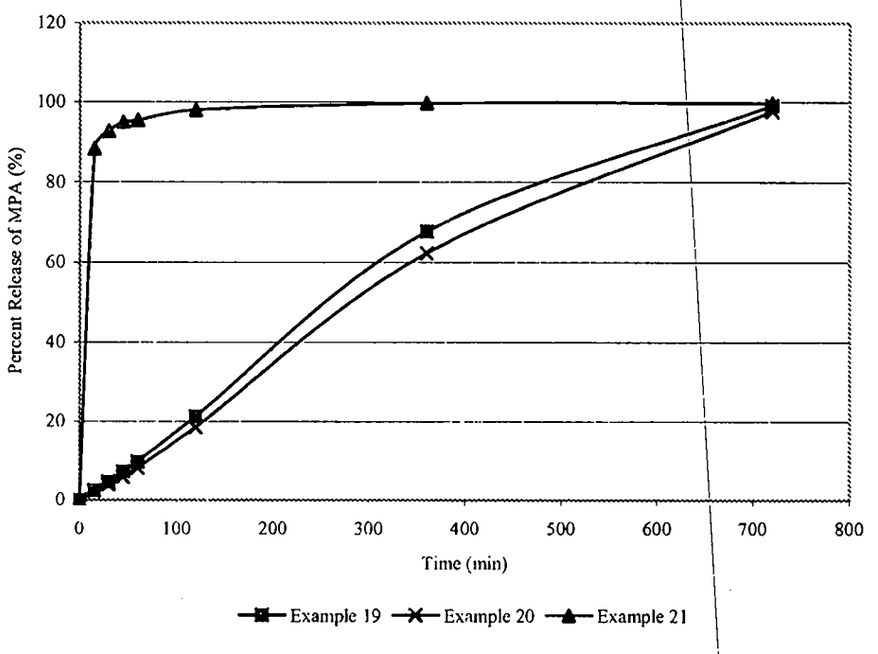

120
100
80
60
40
20
0
Percent Release of MPA (%)
0
100
200
300
400
500
600
700
800
Time (min)
Example 19
Example 20
Example 21

Figure 41

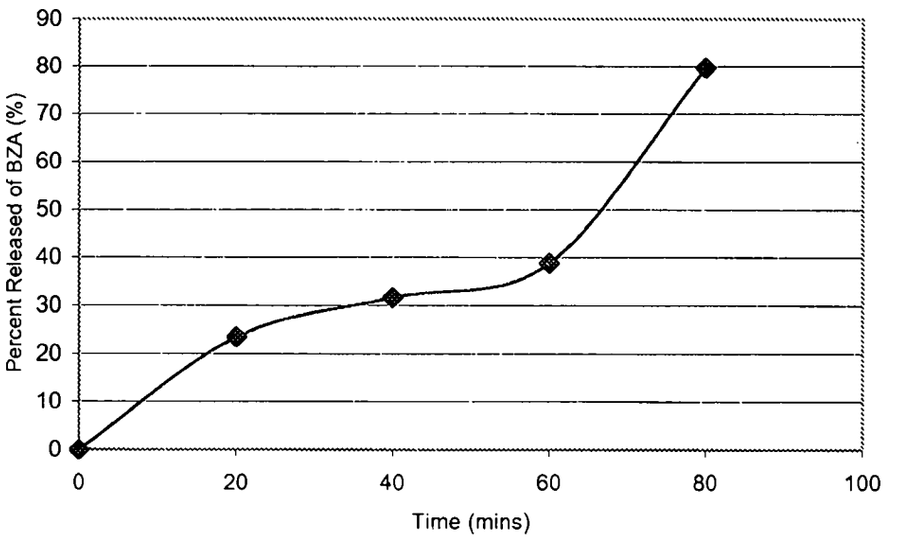

Percent Released of BZA (%)
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
20
40
60
80
100
Time (mins)

Figure 42

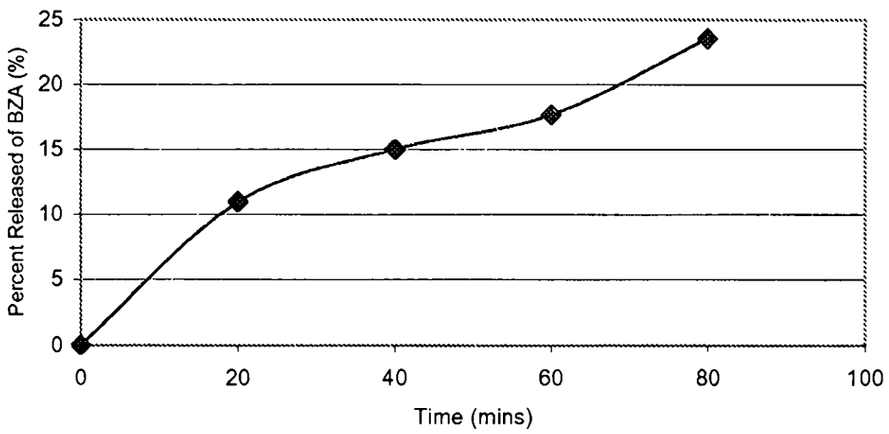

Percent Released of BZA (%)
25
20
15
10
5
0
0
20
40
60
80
100
Time (mins)

Figure 43

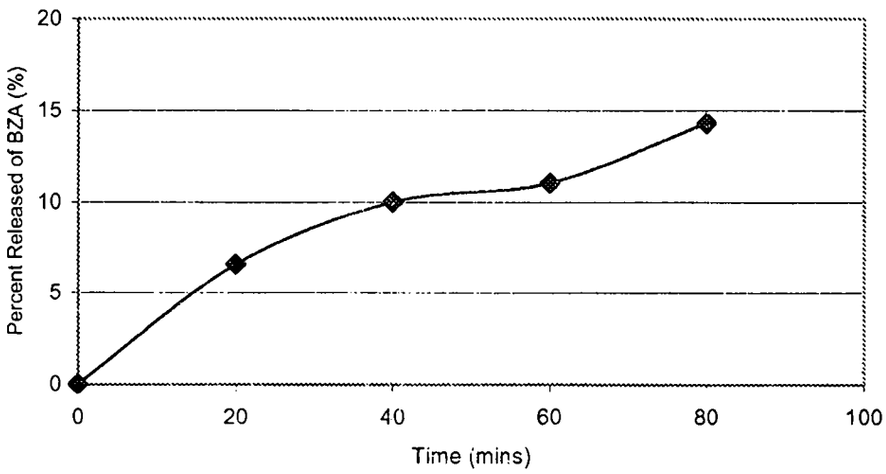


Figure 44

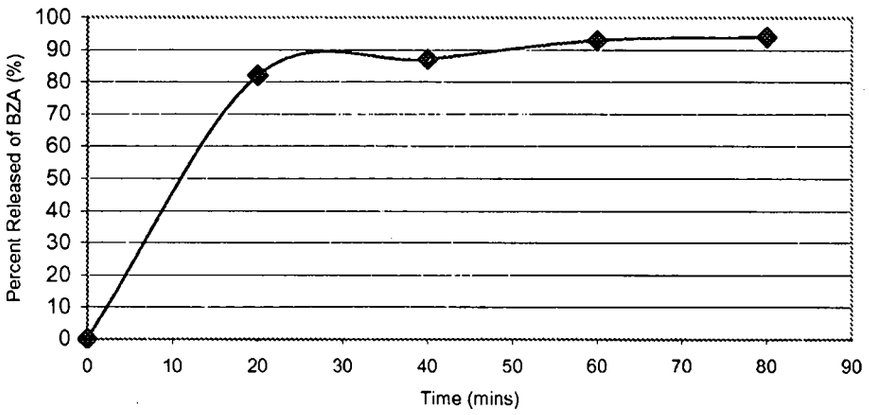

Percent Released of BZA (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
Time (mins)

Figure 45

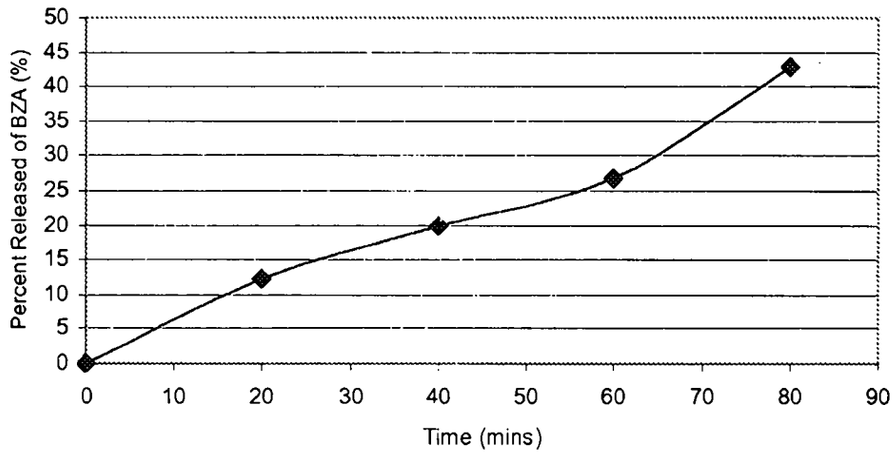

Percent Released of BZA (%)
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
Time (mins)

Figure 46

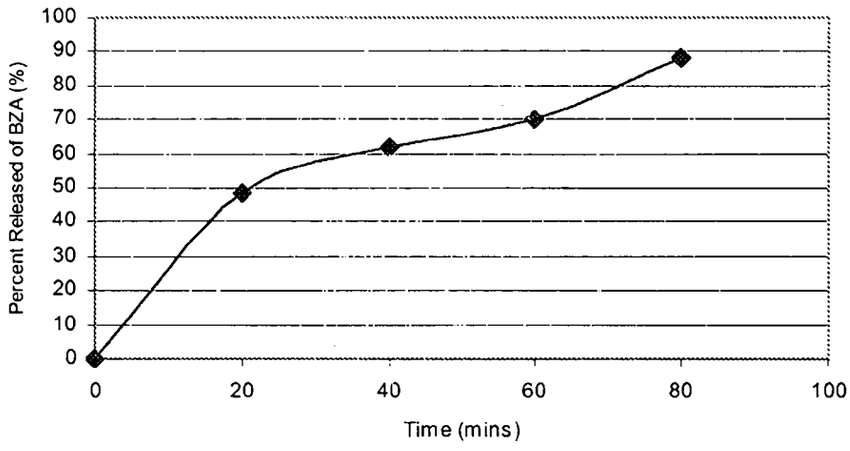

Percent Released of BZA (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
20
40
60
80
100
Time (mins)

Figure 47

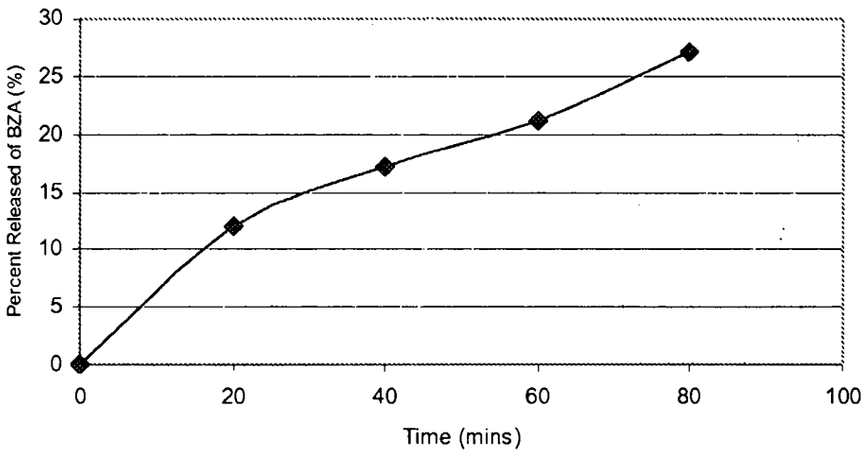

30
25
20
15
10
5
0
Percent Released of BZA (%)
0
20
40
60
80
100
Time (mins)

Figure 48

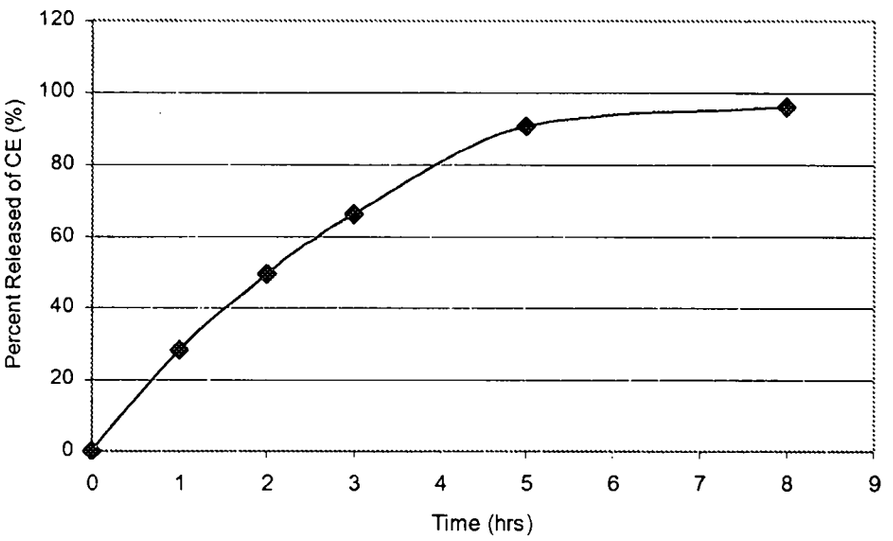

120
100
80
60
40
20
0
Percent Released of CE (%)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
Time (hrs)

Figure 49

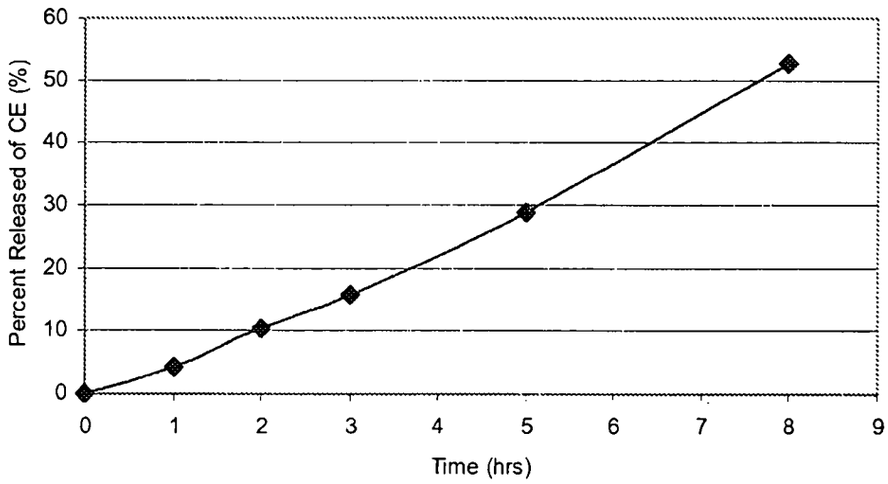


Figure 50

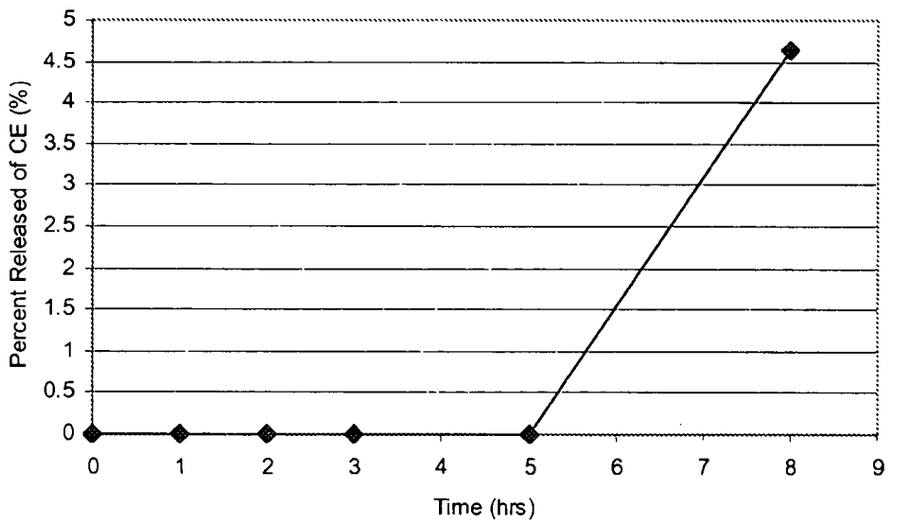

Percent Released of CE (%)
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
Time (hrs)

Figure 51

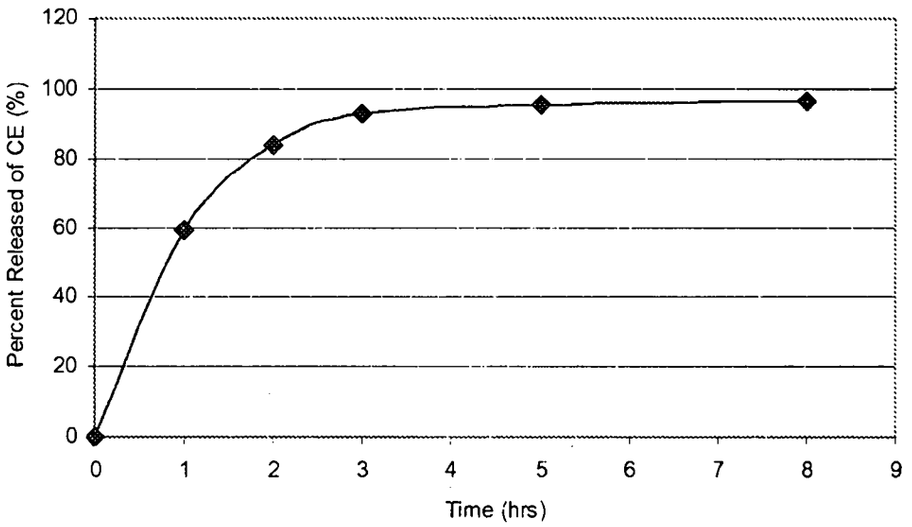

120
100
80
60
40
20
0
Percent Released of CE (%)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
Time (hrs)

Figure 52

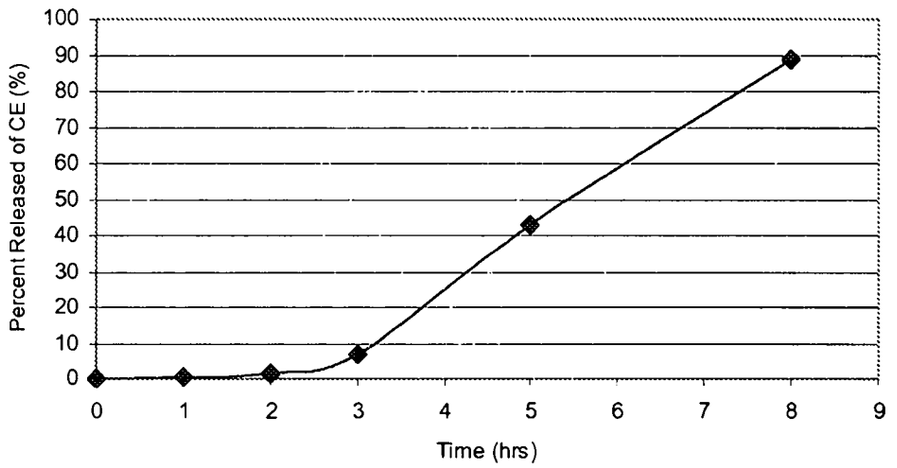
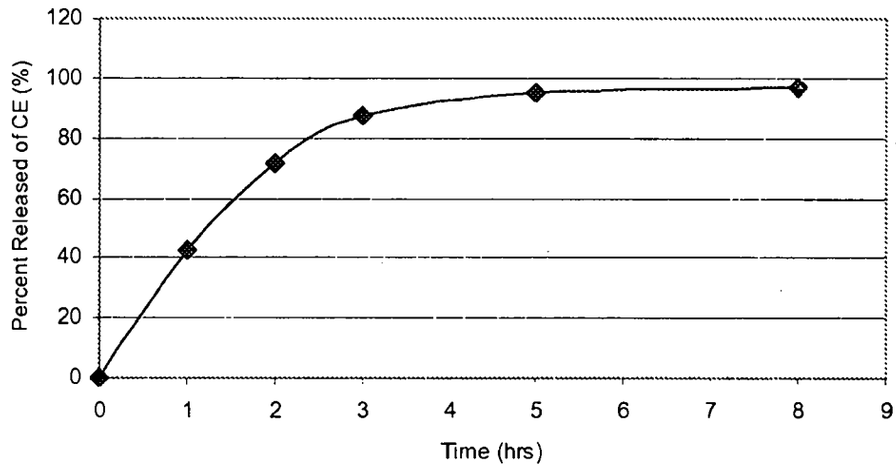
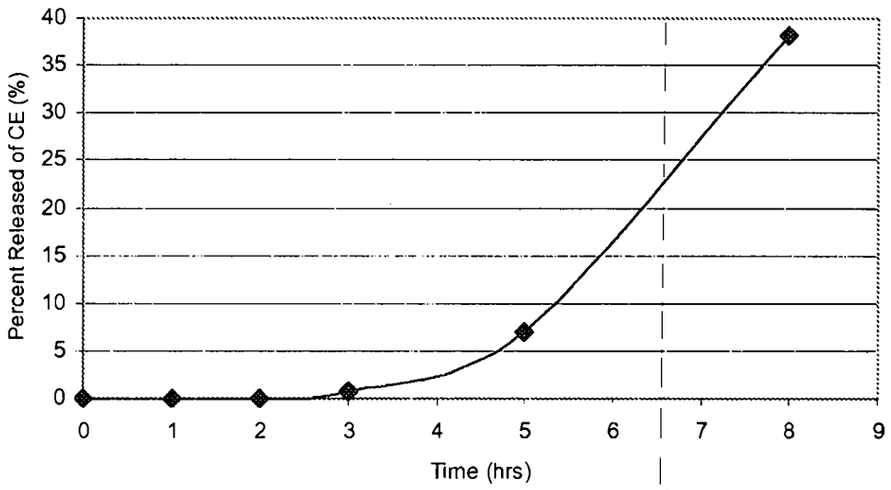

Percent Released of CE (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
Time (hrs)

Figure 53


120
100
80
60
40
20
0
Percent Released of CE (%)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
Time (hrs)

54/54

Figure 54



249

COMPOSICIONES DE TABLETA EN TABLETA

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de las solicitud Estadounidense serie No. 60/884,801, presentada en enero 12, 2007, que se incorpora aqupi por referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

En general, la invención se relaciona con el campo de las formulaciones farmacéuticas. Más específicamente, la invención se relaciona con las composiciones de tableta en tableta y con métodos para preparar tales composiciones. En algunas modalidades, las composiciones comprenden uno o más estrógenos en una tableta central y uno o más agentes terapéuticos en una capa de tableta exterior comprimida.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

En general, la menopausia se define como el último periodo menstrual natural y se caracteriza por el cese de la función de los ovarios, lo que conduce a una disminución sustancial de la circulación de estrógenos en la corriente sanguínea. A menudo, la menopausia se identifica, en forma retrospectiva, después de 12 meses de amenorrea. Usualmente no es un evento repentino, sino que a menudo precede por un tiempo de ciclos menstruales irregulares antes del cese

250

eventual de la menstruación. Después del cese de la menstruación, la disminución en las concentraciones de estrógeno endógeno es típicamente rápida. Hay una disminución en los estrógenos en suero de los niveles de circulación que oscila de 40-250 pg/mL de estradiol y 40-170 pg/mL de estrona durante los ciclos ovulatorios a menos de 15 pg/mL de estradiol y 30 pg/mL de estrona en la mujer post-menopáusica.

Conforme estos estrógenos disminuyen durante el tiempo que precede (perimenopausia) y después de la menopausia (post-menopausia), pueden resultar diferentes cambios fisiológicos, incluyendo atrofia vulvar y vaginal, causando sequedad vaginal, prurito y dispareunia e inestabilidad vasomotora manifestada como bochornos. Otros disturbios menopáusicos pueden incluir depresión, insomnio y nerviosismo. Los efectos fisiológicos a largo plazo de la privación de estrógenos post-menopáusicos pueden resultar en una morbidez y mortalidad significativa debido al aumento en los factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares y osteoporosis. Los cambios menopáusicos en los niveles de lípidos en sangre, un componente principal de la patogénesis de la enfermedad cardiaca coronaria (CHD), pueden ser precursores para una incidencia aumentada de la insuficiencia cardiaca isquémica, aterosclerosis y otras enfermedades cardiovasculares. Una disminución rápida en la masa ósea del hueso cortical (columna vertebral) y trabecular (cadera)

261

puede observarse inmediatamente después de la menopausia.

La terapia de reemplazamiento de estrógeno (ERT, por sus siglas en inglés) es benéfica para el alivio sintomático de bochornos y atrofia genital y para la prevención de la osteoporosis post-menopáusica. La ERT se ha reconocido como un tratamiento ventajoso para el alivio de los síntomas vasomotores. La ERT a largo plazo puede prevenir la osteoporosis debido a que disminuye la pérdida ósea, reduce la fractura de columna vertebral y cadera y evita la pérdida de estatura. Además, la ERT se ha mostrado que es efectiva para aumentar el colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL-C) y para reducir el colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-C), proporcionando una posible protección contra la CHD. ERT también puede proporcionar protección oxidante contra los trastornos o estados de enfermedad mediados por radicales libres. Los estrógenos también se ha reportado que confieren neuroprotección e inhiben los trastornos neurodegenerativos, tales como enfermedad de Alzheimer (ver la patente de EUA No. 5,554,601, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad).

El protocolo normal de la ERT busca suplementar los estrógenos usando tales formulaciones que contienen estrona, estradiol, etinil estradiol o estrógenos conjugados aislados de las fuentes naturales (es decir, estrógenos conjugados de PREMARIN® de Wyeth, Madison, NJ). En algunos pacientes, la

252

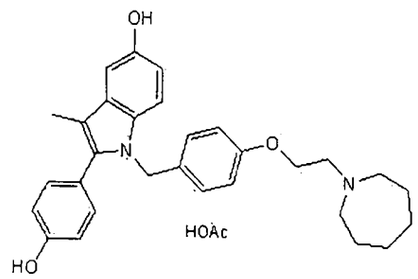
terapia puede ser contraindicada debido a los efectos proliferativos de los estrógenos únicos que tienen en el tejido uterino. Esta proliferación se asocia con un riesgo aumentado para la endometriosis y/o cáncer endometrial. Los efectos de los estrógenos únicos en el tejido de mama no son claros, pero son algo preocupantes. Por lo tanto, una tendencia se ha dirigido hacia el desarrollo de regímenes de tratamiento de baja dosis que minimicen los efectos adversos de la ERT.

Otro método ha sido administrar una progestina, ya sea secuencialmente o en combinación, con el estrógeno. Hay datos clínicos extensos que muestran que el riesgo relativo del cáncer endometrial puede reducirse por la adición de una progestina a ERT. La adición de una progestina a la terapia de estrógenos puede ayudar a prevenir la proliferación endometrial inducida por estrógenos. Con las dosis apropiadas de estrógeno y progestina diarias, la terapia de reemplazamiento de estrógeno combinado se ha mostrado que es efectiva para aliviar la atrofia vaginal y los síntomas vasomotores, evitando la osteoporosis post-menopáusica y reduciendo el riesgo de cáncer endometrial mediante la prevención de la hiperplasia endometrial.

Un tercer método para minimizar los efectos adversos de la ERT es el uso de moduladores del receptor de estrógeno selectivos (SERMs) en conjunto con la ERT. Los SERMs

253

selectivos son una clase de compuestos que demuestran una afinidad para los receptores de estrógenos (ER), pero muestran efectos estrogénicos selectivos del tejido. Un Ejemplo de un SERM es el acetato de bazedoxifeno ácido (1-[4-(2-azepan-1-il-etoxi)-bencil]-2-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1H-indol-5-ol acético), que tiene la fórmula química mostrada a continuación:



El acetato de bazedoxifeno ("BZA") se ha reportado que previene la pérdida ósea y protege al sistema cardiovascular y reduce o elimina los efectos negativos en el útero y mama (riesgo potencial de cánceres uterino y mama). Consistente con su clasificación como un SERM, el acetato de bazedoxifeno demuestra poca o no demuestra estimulación de la respuesta uterina en los modelos preclínicos de estimulación uterina. Por el contrario, el acetato de bazedoxifeno demuestra un efecto similar al agonista de estrógeno para prevenir la pérdida ósea y reducir el colesterol en un modelo de rata de osteopenia sometida a ovariectomía. En una línea celular MCF-7 (línea celular de cáncer de mama en humano), el acetato de

254

bazedoxifeno se comporta como un antagonista de estrógeno. Estos datos demuestran que el acetato de bazedoxifeno es estrogénico en los parámetros de lípidos óseo y cardiovascular y antiestrogénico en el tejido uterino y mamario y, de esta manera, tiene el potencial para el tratamiento de un número de diferentes enfermedades o estados similares a enfermedades en donde está involucrado el receptor de estrógeno.

En resumen, existe un número de diferentes métodos para minimizar los efectos secundarios adversos de la ERT, que incluyen la administración de una progestina o SERM en conjunto con ERT. Dada la tendencia creciente hacia las terapias de progestina/estrógeno y SERM/estrógeno, hay un interés de desarrollar una forma de dosificación simple que pueda liberar múltiples fármacos a diferentes velocidades de liberación. Hay una necesidad particular de desarrollar sistemas de liberación de fármacos que puedan diseñarse para dar cualquier régimen de tratamiento deseado, por ejemplo, la liberación rápida de un fármaco y la liberación prolongada de otro, la liberación prolongada de ambos fármacos, regímenes de dosificación secuencial, regímenes de dosificación continua y similares, para mejorar el resultado clínico. Además, hay una necesidad de mejorar la obediencia del paciente eliminando la necesidad de la administración separada de múltiples fármacos. Esta invención satisface

estas y otras necesidades.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

En un primer aspecto, la presente invención proporciona composiciones de tableta en tableta que comprenden:

a) una tableta central que comprende:

uno o más estrógenos;

un componente central de rellenador/diluyente que comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

un componente central de rellenador/aglomerante que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% en peso de la tableta central;

un polímero que forma un gel hidrofílico central que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 40% en peso de la tableta central; y

opcionalmente, un componente lubricante central que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la tableta central; y

b) una capa de tableta exterior comprimida que comprende:

uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste de moduladores del receptor de estrógeno selectivos y agentes progestacionales;

un componente de rellenador/diluyente de una capa

256

exterior que comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 80% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

un componente de rellenador/aglomerante de una capa exterior que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 70% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

un componente polimérico que forma un gel hidrofílico de la capa exterior que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 70% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de la capa de tableta exterior comprimida; y

opcionalmente, un componente lubricante de la capa exterior que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona composiciones de tableta en tableta que comprenden:

a) una tableta central que comprende:

uno o más estrógenos;

un componente central de rellenador/diluyente que comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

257

un componente central de rellenador/aglomerante que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% en peso de la tableta central;

un polímero que forma un gel hidrofílico central que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 40% en peso de la tableta central; y

opcionalmente, un componente lubricante central que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la tableta central; y

b) una capa de tableta exterior comprimida que comprende:

uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste de moduladores del receptor de estrógeno selectivos y agentes progestacionales;

un componente de rellenador farmacéuticamente aceptable que comprende de aproximadamente 60% a aproximadamente 99.9% en peso de la capa de tableta exterior comprimida, en donde el componente rellenador farmacéuticamente aceptable comprende opcionalmente uno o más de un componente de rellenador/diluyente de capa exterior, un componente de rellenador/aglomerante de capa exterior y un componente de polímero que forma un gel hidrofílico de la capa exterior;

opcionalmente, un componente lubricante de capa exterior que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la capa de la tableta exterior comprimida; y

opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona composiciones de tableta en tableta que comprenden:

a) una tableta central que comprende:

uno o más estrógenos;

un componente central de rellenador/diluyente que comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

un componente central de rellenador/aglomerante que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% en peso de la tableta central;

un polímero que forma un gel hidrofílico central que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 40% en peso de la tableta central; y

opcionalmente, un componente lubricante central que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la tableta central; y

b) una capa de tableta exterior comprimida que comprende:

uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste de moduladores del receptor de estrógeno selectivos y agentes progestacionales;

un componente de rellenador/diluyente de una capa

259

exterior que comprende de aproximadamente 25% a aproximadamente 65% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

un componente de rellenador/aglomerante de una capa exterior que comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 50% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

un componente desintegrador que comprende de aproximadamente 2% a aproximadamente 15% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

opcionalmente, un agente humectante de capa exterior que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% de la capa de tableta exterior comprimida;

opcionalmente, un agente lubricante de capa exterior que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% de la capa de tableta exterior comprimida; y

opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% de la capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona además una composición de tableta en tableta seleccionado de una pluralidad de composiciones de tableta en tableta, en donde la pluralidad tiene una uniformidad de contenido del agente terapéutico aproximadamente igual o menor que 3.5% ó 2.5%.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona además una composición de tableta en tableta seleccionada de una pluralidad de composiciones de tableta en tableta, en donde la pluralidad tiene una variación en peso aproximadamente igual o menor que 2% ó 1.5%.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona composiciones de tableta en tableta seleccionadas de una pluralidad de composiciones de acuerdo con el primer aspecto de la invención, en donde la pluralidad tiene un perfil de disolución medio, en donde:

la media del % del estrógeno liberado por composición después de 1, 2, 3, 4 y 5 horas bajo condiciones de disolución de estrógeno es sustancialmente igual a la suma de b_1*X_1, b_2X_2, b_3*X_3, $b_{12}*X_1*X_2$, $b_{13}*X_1*X_3$ y $b_{23}*X_2*X_3$; y

la media del % del agente terapéutico por composición liberada después de 0.25, 0.5, 1, 2 y 6 horas bajo las condiciones de disolución del agente terapéutico de tipo I es sustancialmente igual a la suma de a_1*X_1, b_2X_2, a_3*X_3, $a_{12}*X_1*X_2$, $a_{13}*X_1*X_3$ y $a_{23}*X_2*X_3$;

X_1 es el % en peso del componente polimérico de formación de gel hidrofílico de la capa exterior en la capa de tableta exterior comprimida;

X_2 es el % en peso del componente de rellenador/diluyente de la capa exterior en la capa de la tableta exterior comprimida;

261

X_3 es el % en peso del componente de rellenador/aglomerante de la capa exterior en la capa de la tableta exterior comprimida;

b_1 a 1 hora es 157.4;

b_1 a 2 horas es 193.09;

b_1 a 3 horas es 184.1;

b_1 a 4 horas es 146.45;

b_1 a 5 horas es 100.25;

b_2 a 1 hora es 54.47;

b_2 a 2 horas es 80.09;

b_2 a 3 horas es 93.71;

b_2 a 4 horas es 101.05;

b_2 a 5 horas es 104.11;

b_3 a 1 hora es 46.75;

b_3 a 2 horas es 69.86;

b_3 a 3 horas es 84.19;

b_3 a 4 horas es 92.12;

b_3 a 5 horas es 95.89;

b_{12} a 1 hora es -437.12;

b_{12} a 2 horas es -557.91;

b_{12} a 3 horas es -561.48;

b_{12} a 4 horas es -489.08;

b_{12} a 5 horas es -383.44;

b_{13} a 1 hora es -414.17;

b_{13} a 2 horas es -542.65;

267

b_{13} a 3 horas es -569.13;

b_{13} a 4 horas es -518.63;

b_{13} a 5 horas es -441.05;

b_{23} a 1 hora es 76.74;

b_{23} a 2 horas es 79.7;

b_{23} a 3 horas es 65.43;

b_{23} a 4 horas es 43.23;

b_{23} a 5 horas es 29.91;

a_1 a 0.25 hora es 217.8;

a_1 a 0.5 hora es 218.36;

a_1 a 1 hora es 188.75;

a_1 a 2 horas es 121.23;

a_1 a 6 horas es -21.48;

a_2 a 0.25 hora es 87.91;

a_2 a 0.5 hora es 93.12;

a_2 a 1 hora es 96.98;

a_2 a 2 horas es 100.52;

a_2 a 6 horas es 100.91;

a_3 a 0.25 hora es 58.83;

a_3 a 0.5 hora es 75.08;

a_3 a 1 hora es 86.32;

a_3 a 2 horas es 92.04;

a_3 a 6 horas es 99.99;

a_{12} a 0.25 hora es -616.98;

a_{12} a 0.5 hora es -617.39;

263

a_{12} a 1 hora es -545.68;

a_{12} a 2 horas es -377.76;

a_{12} a 6 horas es 69.72;

a_{13} a 0.25 hora es -536.63;

a_{13} a 0.5 hora es -576.95;

a_{13} a 1 hora es -540.35;

a_{13} a 2 horas es -397.91;

a_{13} a 6 horas es 12.22;

a_{23} a 0.25 hora es 30.77;

a_{23} a 0.5 hora es 31.94;

a_{23} a 1 hora es 32.68;

a_{23} a 2 horas es 32.91; y

a_{23} a 6 horas es 9.65.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona composiciones de tableta en tableta seleccionadas de una pluralidad de composiciones de acuerdo con el segundo aspecto de la invención, en donde la pluralidad tiene un perfil de disolución media en donde:

la media del % del estrógeno liberado por composición después de 1, 2, 3, 4, y 5 horas bajo condiciones de disolución de estrógeno es sustancialmente igual a la suma de b_1*X_1, b_2X_2, b_3*X_3, $b_{12}*X_1*X_2$, $b_{13}*X_1*X_3$ y $b_{23}*X_2*X_3$;

la media del % del agente terapéutico por composición liberada después de 0.25, 0.5, 1, 2 y 6 horas bajo condiciones de disolución del agente terapéutico de tipo I es

264

sustancialmente igual a la suma de a_1*X_1,b_2X_2, a_3*X_3, $a_{12}*X_1*X_2$, $a_{13}*X_1*X_3$ y $a_{23}*X_2*X_3$;

X_1 es el % en peso del componente polimérico de formación de gel hidrofílico de la capa exterior opcional, si está presente, en la capa de la tableta exterior comprimida;

X_2 es el % en peso del componente de rellenador/diluyente de la capa exterior opcional, si está presente, en la capa de la tableta exterior comprimida; y

X_3 es el % en peso del componente de rellenador/aglomerante de la capa exterior opcional, si está presente, en la capa de la tableta exterior comprimida;

b_1 a 1 hora es 157.4;

b_1 a 2 horas es 193.09;

b_1 a 3 horas es 184.1;

b_1 a 4 horas es 146.45;

b_1 a 5 horas es 100.25;

b_2 a 1 hora es 54.47;

b_2 a 2 horas es 80.09;

b_2 a 3 horas es 93.71;

b_2 a 4 horas es 101.05;

b_2 a 5 horas es 104.11;

b_3 a 1 hora es 46.75;

b_3 a 2 horas es 69.86;

b_3 a 3 horas es 84.19;

b_3 a 4 horas es 92.12;

265

b_3 a 5 horas es 95.89;

b_{12} a 1 hora es -437.12;

b_{12} a 2 horas es -557.91;

b_{12} a 3 horas es -561.48;

b_{12} a 4 horas es -489.08;

b_{12} a 5 horas es -383.44;

b_{13} a 1 hora es -414.17;

b_{13} a 2 horas es -542.65;

b_{13} a 3 horas es -569.13;

b_{13} a 4 horas es -518.63;

b_{13} a 5 horas es -441.05;

b_{23} a 1 hora es 76.74;

b_{23} a 2 horas es 79.7;

b_{23} a 3 horas es 65.43;

b_{23} a 4 horas es 43.23;

b_{23} a 5 horas es 29.91;

a_1 a 0.25 hora es 217.8;

a_1 a 0.5 hora es 218.36;

a_1 a 1 hora es 188.75;

a_1 a 2 horas es 121.23;

a_1 a 6 horas es -21.48;

a_2 a 0.25 hora es 87.91;

a_2 a 0.5 hora es 93.12;

a_2 a 1 hora es 96.98;

a_2 a 2 horas es 100.52;

266

a_2 a 6 horas es 100.91;

a_3 a 0.25 hora es 58.83;

a_3 a 0.5 hora es 75.08;

a_3 a 1 hora es 86.32;

a_3 a 2 horas es 92.04;

a_3 a 6 horas es 99.99;

a_{12} a 0.25 hora es -616.98;

a_{12} a 0.5 hora es -617.39;

a_{12} a 1 hora es -545.68;

a_{12} a 2 horas es -377.76;

a_{12} a 6 horas es 69.72;

a_{13} a 0.25 hora es -536.63;

a_{13} a 0.5 hora es -576.95;

a_{13} a 1 hora es -540.35;

a_{13} a 2 horas es -397.91;

a_{13} a 6 horas es 12.22;

a_{23} a 0.25 hora es 30.77;

a_{23} a 0.5 hora es 31.94;

a_{23} a 1 hora es 32.68;

a_{23} a 2 horas es 32.91; y

a_{23} a 6 horas es 9.65.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona composiciones de tableta en tableta en donde:

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado;

la capa de la tableta exterior comprimida comprende acetato de bazedoxifeno;

el perfil de disolución de estrógeno de la composición bajo condiciones de disolución de estrógeno es sustancialmente como se muestra en cualquiera de las Figuras 30 a 32 ó 48 a 54; y

el perfil de disolución del agente terapéutico de la composición bajo condiciones de disolución del agente terapéutico de tipo II es sustancialmente como se muestra en cualquiera de las Figuras 27 a 29 ó 41 a 47.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona composiciones de tableta en tableta en donde:

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado;

la capa de la tableta exterior comprimida comprende acetato de medroxiprogesterona;

el perfil de disolución de estrógeno de la composición bajo condiciones de disolución de estrógeno es sustancialmente como se muestra en cualquiera de las Figuras 4-6, Figura 33 (Ejemplo 9), Figura 34 (Ejemplo 13), Figura 35 (Ejemplo 15), Figura 35 (Ejemplo 16), Figura 35 (Ejemplo 18) o Figura 36 (Ejemplo 20); y

el perfil de disolución del agente terapéutico de la composición bajo condiciones de disolución del agente terapéutico de tipo I es sustancialmente como se muestra en

cualquiera de las Figuras 1-3, Figura 37 (Ejemplo 9), Figura 38 (Ejemplo 13), Figura 39 (Ejemplo 15), Figura 39 (Ejemplo 16), Figura 39 (Ejemplo 18) o la Figura 40 (Ejemplo 20).

En algunas modalidades, la presente invención proporciona composiciones de tableta en tableta en donde:

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado;

la capa de la tableta exterior comprimida comprende acetato de medroxiprogesterona;

el perfil de disolución de estrógeno de la composición bajo condiciones de disolución de estrógeno es sustancialmente como se muestra en cualquiera de Figura 33 (Ejemplo 8), Figura 33 (Ejemplo 10), Figura 33 (Ejemplo 11), Figura 34 (Ejemplo 12), Figura 34 (Ejemplo 14), Figura 35 (Ejemplo 17), Figura 36 (Ejemplo 19) o la Figura 36 (Ejemplo 21); y

el perfil de disolución del agente terapéutico de la composición bajo condiciones de disolución del agente terapéutico de tipo I es sustancialmente como se muestra en cualquiera de Figura 37 (Ejemplo 8), Figura 37 (Ejemplo 10), Figura 38 (Ejemplo 11), Figura 38 (Ejemplo 12), Figura 38 (Ejemplo 14), Figura 39 (Ejemplo 17), Figura 40 (Ejemplo 19) o la Figura 40 (Ejemplo 21).

La presente invención también proporciona procesos para producir las composiciones de tableta en tableta de la

269

invención. Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención proporciona un proceso para producir una composición de tableta en tableta de la invención que comprende:

comprimir una primera mezcla sólida para formar una tableta central; y

comprimir una segunda mezcla sólida en la tableta central para formar una capa de tableta exterior comprimida; en donde:

(a) la primera mezcla sólida comprende:

uno o más estrógenos;

un primer componente de rellenador/diluyente de la mezcla sólida que comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 85% en peso de la primera mezcla sólida;

un primer componente de rellenador/aglomerante de la primera mezcla sólida que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% en peso de la primera mezcla sólida;

un componente polimérico de formación de gel hidrofílico de la primera mezcla sólida que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 40% en peso de la primera mezcla sólida; y

opcionalmente, un componente lubricante de la primera mezcla sólida que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la primera mezcla sólida; y

(b) la segunda mezcla sólida comprende:

uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo

que consiste de modulador del receptor de estrógeno selectivo y un agente progestacional;

un componente rellenador/diluyente de la segunda mezcla sólida que comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 80% en peso de la segunda mezcla sólida;

un componente rellenador/aglomerante de la segunda mezcla sólida que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 70% en peso de la segunda mezcla sólida;

un componente polimérico de formación de gel hidrofílico de la segunda mezclas sólida que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 60% de la capa de tableta exterior comprimida;

opcionalmente, un componente antioxidante de la segunda mezcla sólida que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% de la segunda mezcla sólida; y

opcionalmente, un componente lubricante de la segunda mezcla sólida que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% de la segunda mezcla sólida.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para producir una composición de tableta en tableta que comprende:

comprimir una primera mezcla sólida para formar una tableta central; y

comprimir una segunda mezcla sólida en la tableta central para formar una capa de tableta exterior comprimida;

en donde:

a) la primera mezcla sólida comprende:

uno o más estrógenos;

un componente rellenador/diluyente de la primera mezcla sólida que comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

un componente rellenador/aglomerante de la primera mezcla sólida que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% en peso de la tableta central;

un componente polimérico de formación de gel hidrofílico de la primera mezcla sólida que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 40% en peso de la tableta central; y

opcionalmente, un componente lubricante de la primera mezcla sólida que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la tableta central; y

b) la segunda mezcla sólida comprende:

uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste de modulador del receptor de estrógeno selectivos y agentes progestacionales;

un componente de vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende de aproximadamente 60% a aproximadamente 99.9% en peso de la capa de tableta exterior comprimida, en donde el componente de vehículo farmacéuticamente aceptable exterior comprende opcionalmente uno o más de un componente rellenador/diluyente de la segunda mezcla sólida, un

272

componente rellenador/aglomerante de la segunda mezcla sólida, y un componente polimérico de formación de gel hidrofílico de la segunda mezcla sólida;

opcionalmente, un componente lubricante de la segunda mezcla sólida que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la capa de tableta exterior comprimida; y

opcionalmente, un componente antioxidante de la segunda mezcla sólida que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para producir una composición de tableta en tableta que comprende:

comprimir una primera mezcla sólida para formar una tableta central; y

comprimir una segunda mezcla sólida en la tableta central para formar una capa de tableta exterior comprimida;

en donde:

a) la primera mezcla sólida comprende:

uno o más estrógenos;

un componente rellenador/diluyente central que comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

un componente rellenador/aglomerante central que

comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% en peso de la tableta central;

un componente polimérico de formación de gel hidrofílico central que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 40% en peso de la tableta central; y

opcionalmente, un componente lubricante central que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la tableta central; y

b) la segunda mezcla sólida comprende:

uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste de modulador del receptor de estrógeno selectivos y agentes progestacionales;

un componente rellenador/diluyente de la capa exterior que comprende de aproximadamente 25% a aproximadamente 65% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

un componente rellenador/aglomerante de la capa exterior que comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 50% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

un componente desintegrante que comprende de aproximadamente 2% a aproximadamente 15% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

opcionalmente, un componente de agente humectante de la capa exterior que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% de la capa de tableta exterior comprimida;

opcionalmente, un componente lubricante de la capa

274

exterior que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la capa de tableta exterior comprimida; y

opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades, los procesos producen una pluralidad de composiciones de tableta en tableta que tienen una uniformidad de contenido para el agente terapéutico aproximadamente igual o menor que 3.5% ó 2.5%.

En algunas modalidades, los procesos producen una pluralidad de composiciones de tableta en tableta que tienen una variación en peso de aproximadamente igual o menor que 2% ó 1.5%.

La presente invención proporciona además productos producidos por los procesos de la invención.

La presente invención proporciona además una pluralidad de productos producidos por los procesos de la invención.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experimentado en la técnica al que esta invención pertenece. Aunque los métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente pueden usarse en la práctica o prueba de la presente invención, los métodos y materiales apropiados se

describen a continuación. Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes y otras referencias mencionadas en la presente se incorporan por referencia en su totalidad. Además, los materiales, métodos y Ejemplos son sólo ilustrativos y no se pretende que sean limitantes.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción detallada, figuras y de las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 es una gráfica lineal que representa el % de MPA liberado con el tiempo para el Ejemplo 5 (ver la Tabla 20, Ejemplo 5 para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 2 es una gráfica lineal que representa el % de MPA liberado con el tiempo para el Ejemplo 6 (ver la Tabla 20, Ejemplo 6 para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 3 es una gráfica lineal que representa el % de MPA liberado con el tiempo para el Ejemplo 7 (ver la Tabla 20, Ejemplo 7 para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 4 es una gráfica lineal que representa el % de CE liberado con el tiempo para el Ejemplo 5 (ver la Tabla 21, Ejemplo 5, para cada punto de datos y la desviación estándar

226

asociada).

La Figura 5 es una gráfica lineal que representa el % de CE liberado con el tiempo para el Ejemplo 6 (ver la Tabla 21, Ejemplo 6, para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 6 es una gráfica lineal que representa el % de CE liberado con el tiempo para el Ejemplo 7 (ver la Tabla 21, Ejemplo 7, para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 7 es una gráfica que representa el efecto de los niveles de hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"), lactosa monohidratada ("lactosa") y celulosa microcristalina ("AVICEL®") en el % de CE liberado en 1 hora de las composiciones de tableta en tableta.

La Figura 8 es una gráfica lineal que representa el efecto de los niveles de hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"), lactosa monohidratada ("lactosa") y celulosa microcristalina ("AVICEL®") en el % de CE liberado en 1 hora de las composiciones de tableta en tableta.

La Figura 9 es una gráfica que representa el efecto de los niveles de hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"), lactosa monohidratada ("lactosa") y celulosa microcristalina ("AVICEL®") en el % de CE liberado en 2 horas de las composiciones de tableta en tableta.

Figures 10 es una gráfica lineal que representa el

efecto de los niveles de hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"), lactosa monohidratada ("lactosa") y celulosa microcristalina ("AVICEL®") en el % de CE liberado en 2 horas de las composiciones de tableta en tableta.

La Figura 11 es una gráfica que representa el efecto de los niveles de hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"), lactosa monohidratada ("lactosa") y celulosa microcristalina ("AVICEL®") en el % de CE liberado en 3 horas de las composiciones de tableta en tableta.

La Figura 12 es una gráfica lineal que representa el efecto de los niveles de hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"), lactosa monohidratada ("lactosa") y celulosa microcristalina ("AVICEL®") en el % de CE liberado en 3 horas de las composiciones de tableta en tableta.

La Figura 13 es una gráfica que representa el efecto de los niveles de hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"), lactosa monohidratada ("lactosa") y celulosa microcristalina ("AVICEL®") en el % de CE liberado en 4 horas de las composiciones de tableta en tableta.

La Figura 14 es una gráfica lineal que representa el efecto de los niveles de hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"), lactosa monohidratada ("lactosa") y celulosa microcristalina ("AVICEL®") en el % de CE liberado en 4 horas de las composiciones de tableta en tableta.

La Figura 15 es una gráfica que representa el efecto de

278

los niveles de hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"), lactosa monohidratada ("lactosa") y celulosa microcristalina ("AVICEL®") en el % de CE liberado en 5 horas de las composiciones de tableta en tableta.

La Figura 16 es una gráfica lineal que representa el efecto de los niveles de hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"), lactosa monohidratada ("lactosa") y celulosa microcristalina ("AVICEL®") en el % de CE liberado en 5 horas de las composiciones de tableta en tableta.

La Figura 17 es una gráfica que representa el efecto de los niveles de hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"), lactosa monohidratada ("lactosa") y celulosa microcristalina ("AVICEL®") en el % de MPA liberado en 15 minutos de las composiciones de tableta en tableta.

La Figura 18 es una gráfica lineal que representa el efecto de los niveles de hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"), lactosa monohidratada ("lactosa") y celulosa microcristalina ("AVICEL®") en el % de MPA liberado en 15 minutos de las composiciones de tableta en tableta.

La Figura 19 es una gráfica que representa el efecto de los niveles de hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"), lactosa monohidratada ("lactosa") y celulosa microcristalina ("AVICEL®") en el % de MPA liberado en 30 minutos de las composiciones de tableta en tableta.

La Figura 20 es una gráfica lineal que representa el

279

efecto de los niveles de hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"), lactosa monohidratada ("lactosa") y celulosa microcristalina ("AVICEL®") en el % de MPA liberado en 30 minutos de las composiciones de tableta en tableta.

La Figura 21 es una gráfica que representa el efecto de los niveles de hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"), lactosa monohidratada ("lactosa") y celulosa microcristalina ("AVICEL®") en el % de MPA liberado en 60 minutos de las composiciones de tableta en tableta.

La Figura 22 es una gráfica lineal que representa el efecto de los niveles de hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"), lactosa monohidratada ("lactosa") y celulosa microcristalina ("AVICEL®") en el % de MPA liberado en 60 minutos de las composiciones de tableta en tableta.

La Figura 23 es una gráfica que representa el efecto de los niveles de hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"), lactosa monohidratada ("lactosa") y celulosa microcristalina ("AVICEL®") en el % de MPA liberado en 120 minutos de las composiciones de tableta en tableta.

La Figura 24 es una gráfica lineal que representa el efecto de los niveles de hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"), lactosa monohidratada ("lactosa") y celulosa microcristalina ("AVICEL®") en el % de MPA liberado en 120 minutos de las composiciones de tableta en tableta.

La Figura 25 es una gráfica que representa el efecto de

280

los niveles de hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"), lactosa monohidratada ("lactosa") y celulosa microcristalina ("AVICEL®") en el % de MPA liberado en 360 minutos de las composiciones de tableta en tableta.

La Figura 26 es una gráfica lineal que representa el efecto de los niveles de hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"), lactosa monohidratada ("lactosa") y celulosa microcristalina ("AVICEL®") en el % de MPA liberado en 360 minutos de las composiciones de tableta en tableta.

La Figura 27 es una gráfica lineal que representa el % de BZA liberado con el tiempo para el Ejemplo 34A (ver la Tabla 46, Ejemplo 34A para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 28 es una gráfica lineal que representa el % de BZA liberado con el tiempo para el Ejemplo 34B (ver la Tabla 46, Ejemplo 34B para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 29 es una gráfica lineal que representa el % de BZA liberado con el tiempo para el Ejemplo 34C (ver la Tabla 46, Ejemplo 34C para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 30 es una gráfica lineal que representa el % de CE liberado con el tiempo para el Ejemplo 34A (ver la Tabla 47, Ejemplo 34A para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

281

La Figura 31 es una gráfica lineal que representa el % de CE liberado con el tiempo para el Ejemplo 34B (ver la Tabla 47, Ejemplo 34B para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 32 es una gráfica lineal que representa el % de CE liberado con el tiempo para el Ejemplo 34C (ver la Tabla 47, Ejemplo 34C para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 33 es una gráfica lineal que representa el % de CE liberado con el tiempo para el Ejemplos 8-11 (ver la Tabla 23, Ejemplos 8-11 para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 34 es una gráfica lineal que representa el % de CE liberado con el tiempo para el Ejemplos 12-14 (ver la Tabla 23, Ejemplos 12-14 para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 35 es una gráfica lineal que representa el % de CE liberado con el tiempo para el Ejemplos 15-18 (ver la Tabla 23, Ejemplos 15-18 para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 36 es una gráfica lineal que representa el % de CE liberado con el tiempo para el Ejemplos 19-21 (ver la Tabla 23, Ejemplos 19-21 para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 37 es una gráfica lineal que representa el %

282

de MPA liberado con el tiempo para el Ejemplos 8-10 (ver la Tabla 22, Ejemplos 8-10 para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 38 es una gráfica lineal que representa el % de MPA liberado con el tiempo para el Ejemplos 11-14 (ver la Tabla 22, Ejemplos 11-14 para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 39 es una gráfica lineal que representa el % de MPA liberado con el tiempo para el Ejemplos 15-18 (ver la Tabla 22, Ejemplos 15-18 para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 40 es una gráfica lineal que representa el % de MPA liberado con el tiempo para el Ejemplos 19-21 (ver la Tabla 22, Ejemplos 19-21 para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 41 es una gráfica lineal que representa el % de BZA liberado con el tiempo para el Ejemplo 34D (ver la Tabla 48 para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 42 es una gráfica lineal que representa el % de BZA liberado con el tiempo para el Ejemplo 34E (ver la Tabla 48 para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 43 es una gráfica lineal que representa el % de BZA liberado con el tiempo para el Ejemplo 34F (ver la

Tabla 48 para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 44 es una gráfica lineal que representa el % de BZA liberado con el tiempo para el Ejemplo 34G (ver la Tabla 48 para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 45 es una gráfica lineal que representa el % de BZA liberado con el tiempo para el Ejemplo 34H (ver la Tabla 48 para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 46 es una gráfica lineal que representa el % de BZA liberado con el tiempo para el Ejemplo 34I (ver la Tabla 48 para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 47 es una gráfica lineal que representa el % de BZA liberado con el tiempo para el Ejemplo 34J (ver la Tabla 48 para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 48 es una gráfica lineal que representa el % de CE liberado con el tiempo para el Ejemplo 34D (ver la Tabla 49 para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 49 es una gráfica lineal que representa el % de CE liberado con el tiempo para el Ejemplo 34E (ver la Tabla 49 para cada punto de datos y la desviación estándar

asociada).

La Figura 50 es una gráfica lineal que representa el % de CE liberado con el tiempo para el Ejemplo 34F (ver la Tabla 49 para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 51 es una gráfica lineal que representa el % de CE liberado con el tiempo para el Ejemplo 34G (ver la Tabla 49 para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 52 es una gráfica lineal que representa el % de CE liberado con el tiempo para el Ejemplo 34H (ver la Tabla 49 para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 53 es una gráfica lineal que representa el % de CE liberado con el tiempo para el Ejemplo 34I (ver la Tabla 49 para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

La Figura 54 es una gráfica lineal que representa el % de CE liberado con el tiempo para el Ejemplo 34J (ver la Tabla 49 para cada punto de datos y la desviación estándar asociada).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con una composición de tableta en tableta que tiene características mejoradas,

285

que incluyen la uniformidad de contenido (C.U.), comparado con las composiciones que contienen compuestos similares, tales composiciones tienen una o más capas activas recubiertas por medio de estratificación en suspensión o recubrimiento de azúcar. Por lo tanto, la invención incluye métodos para producir y probar las tabletas, por ejemplo, una tableta que incluye un centro que contiene un estrógeno y una capa exterior que contiene un modulador del receptor de estrógeno selectivo (SERM) o un agente progestacional.

Una formulación de la composición de tableta en tableta incluye un polímero de formación de gel hidrofílico en la capa de tableta exterior, que disminuye la liberación del ingrediente activo farmacéutico (API) de la capa de la tableta exterior. Esta formulación incluye además componentes diluyentes y aglomerantes, y también puede incluir un componente antioxidante y/o un componente lubricante. Una segunda formulación contiene uno o más de un componente diluyente, componente aglomerante y un componente de polímero de formación de gel hidrofílico, que permite la liberación más rápida de API de la capa de la tableta exterior que en la primera formulación. Esta segunda formulación también puede incluir un componente antioxidante y/o un componente lubricante. Una tercera formulación incluye componentes diluyente, aglomerante y desintegrante en la capa de tableta exterior. El componente desintegrante proporciona una

liberación casi inmediata de API de la capa de la tableta exterior. Esta tercera formulación también puede incluir un componente antioxidante y/o un componente lubricante. Se describen en la presente los procesos para la elaboración de estas formulaciones de la composición de tableta en tableta.

Debido a la excelente uniformidad del contenido de cada capa de la composición de tableta en tableta, la liberación de API se mejora, por ejemplo, comparado con una composición en la que el estrógeno y SERM o progestina se formulan juntas, o en donde una capa activa se aplica por medio de estratificación en suspensión o recubrimiento de azúcar. Por lo regular, una composición de tableta en tableta como se describe en la presente tendrá una C.U. menor que o igual a 3.5%.

La variación en peso de la composición de tableta en tableta como se describe en la presente será típicamente menor que o igual a 2%.

Los métodos y composiciones proporcionados en la presente permiten una formulación variada de los excipientes en la composición de tableta en tableta, que es ventajosa para probar fácilmente las diferentes características de liberación *in vitro*, que pueden resultar en diferentes resultados *in vivo* dependiendo de la relación y los excipientes formulados en la composición elegida. En parte, debido a que los compuestos se formulan en capas separadas de

287

la composición de tableta en tableta, las velocidades de liberación controlada pueden diseñarse para cada compuesto en la composición de tableta en tableta. Las composiciones conocidas exhiben una C.U. más variable, lo que resulta en más variabilidad de cada componente de la composición y, por lo tanto, aumenta la variabilidad de la velocidad de liberación de cada compuesto. De esta manera, la composición de tableta en tableta descrita es un mejoramiento sobre las composiciones actualmente disponibles de un estrógeno y SERM o estrógeno y progestina. Además, la composición de tableta en tableta descrita puede manufacturarse fácilmente, por ejemplo, con dosificaciones variadas de cada compuesto, adaptando de esta manera varias formulaciones para los usos pretendidos específicos o características de liberación, por ejemplo, para el tratamiento de los síntomas de infertilidad, perimenopausia, menopausia y post-menopáusica. La composición de tableta en tableta descrita puede formularse para diferentes velocidades de disolución de API de la capa de la tableta exterior y tableta central, permitiendo una adaptación adicional de las diferentes formulaciones para los usos pretendidos específicos. De esta manera, las tabletas de estrógeno/SERM y estrógeno/progestina descritas en la presente tienen un mejor control de tableta a tableta que las composiciones que están actualmente disponibles y, por lo tanto, pueden proporcionar un mejor tratamiento para

pacientes que usan tales composiciones.

Debido al descubrimiento de que las composiciones descritas en la presente pueden formularse para hacer una composición efectiva con C.U. que en general se mejora sobre las composiciones actualmente disponibles, las ventajas adicionales incluyen la facilidad de producción de una composición de tableta en tableta que comprende estrógeno y un SERM o un estrógeno y progestina. Es comercialmente práctico hacer estas tabletas, incluyendo más económico, por ejemplo, debido a que el tiempo de manufacturación para la formación de la tableta es menor que para el recubrimiento de suspensión o recubrimiento de azúcar. Además, la composición de tableta en tableta descrita emplea un equipo de formación de tableta (tableteado) que es menos probable que funcione mal que el equipo de recubrimiento por atomización. Las composiciones descritas pueden ser tan estables como, o más estables que las formulaciones previamente conocidas que usan estratificación en suspensión o recubrimiento de azúcar. Por último, las composiciones descritas en la presente pueden formularse para tener un olor disminuido o no tener ningún olor que sea el olor característico de las preparaciones del estrógeno conjugado, por ejemplo, obtenido de la orina de yegua embarazada. Por lo tanto, las composiciones proporcionadas en la presente pueden ser más placenteras que las composiciones recubiertas conocidas.

289

DEFINICIONES

Como se usa en la presente, el término "aproximadamente" significa más o menos 10% del valor, a menos que se indique lo contrario en la presente.

Como se usa en la presente, el término "ácido algínico" se refiere a un polisacárido coloidal hidrofílico que se presenta naturalmente obtenido de diferentes especies de algas o polisacáridos modificados sintéticamente de los mismos.

Como se usa en la presente, el término "alginato de sodio" se refiere a una sal de sodio de ácido algínico y pueden formarse por la reacción del ácido algínico con una base que contiene sodio, tal como hidróxido de sodio o carbonato de sodio. Como se usa en la presente, el término "alginato de potasio" se refiere a una sal de potasio o ácido algínico y puede formarse por la reacción de ácido algínico con una base que contiene potasio, tal como hidróxido de potasio o carbonato de potasio. Como se usa en la presente, el término "alginato de calcio" se refiere a una sal de calcio de ácido algínico y puede formarse por la reacción del 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 apropiados incluyen, pero no se limitan a, los descritos en R. C. Rowe

290

and P. J. Shesky, Handbook of Pharmaceutical Excipients, (Great Britain: Pharmaceutical Press; Washington, DC: American Pharmacists Association, 5th ed.) (2006), 5th ed., que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad. Los alginatos de sodio apropiados, incluyen, pero no se limitan a, KELCOSOL® (ISP, Wayne, NJ), KELFONE™ LVCR y HVCR (ISP, Wayne, NJ), MANUCOL® (ISP, Wayne, NJ) y PROTANOL™ (FMC Biopolymer Philadelphia, PA).

Como se usa en la presente, la frase "viscosidad aparente" se refiere a una viscosidad medida por el método USP.

Como se usa en la presente, la abreviación "BZA" se refiere a acetato de bazedoxifeno.

Como se usa en la presente, el término "fosfato de calcio" se refiere a fosfato de calcio monobásico, fosfato de calcio dibásico o fosfato de calcio tribásico.

Como se usa en la presente, la abreviación "CE" se refiere a estrógenos conjugados.

Celulosa, flóculo de celulosa, celulosa en polvo, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa incluyen, pero no se limitan a, los descritos en R. C. Rowe and P. J. Shesky, Handbook of Pharmaceutical Excipients, (Great Britain: Pharmaceutical Press; Washington, DC: American Pharmacists

291

Association, 5th ed). (2006), que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad. Como se usa en la presente, celulosa se refiere a celulosa natural. El término "celulosa" también se refiere a las celulosas que se han modificado con respecto al peso molecular y/o ramificación, particularmente a un peso molecular inferior. El término "celulosa" se refiere además a celulosas que se han modificado químicamente para enlazar la funcionalidad química tales como los grupos carboxi, hidroxilo, hidroxialquileno o carboxialquileno. Como se usa en la presente, el término "carboxialquileno" se refiere a un grupo de la fórmula -alquileno-C(O)OH o una sal del mismo. Como se usa en la presente, el término "hidroxialquileno" se refiere a un grupo de la fórmula -alquileno-OH.

Las células en polvo apropiadas para el uso en la invención incluyen, pero no se limitan a ARBOCEL® (JRS Pharma, Patterson, NY), SANACEL® (CFF GmbH) y SOLKA-FLOC® (International Fiber Corp.).

La celulosas microcristalinas apropiadas incluyen, pero no se limitan a, la serie de AVICEL® PH (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA), CELEX™ (ISP, Wayne, NJ), CELPHERE® (Asahi Kasei, Tokio, Japón), CEOLUS® KG (Asahi Kasei, Tokio, Japón), y VIVAPUR® (JRS Pharma, Patterson, NY). En algunas modalidades, la celulosa microcristalina es AVICEL® PH 200.

Como se usa en la presente, el término

292

"hidroxietilcelulosa" se refiere a éter celulosa con grupos hidroxietilo colgantes de la fórmula $HO-CH_2-CH_2-$, enlazados a la celulosa por medio de un enlace éter. Las hidroxietilcelulosas apropiadas incluyen, pero no se limitan a, CELLOSIZE® HEC (Dow Chemical Co., Midland, MI), NATROSOL® (Hercules, Inc., Wilmington, DE) y TYLOSE® PHA (Clariant Corp., Muttenz, Suiza).

Como se usa en la presente, el término "hidroxipropilcelulosa" se refiere a una celulosa que tiene grupos hidroxipropoxi colgantes, e incluye hidroxipropilcelulosa alto y bajo sustituida. En algunas modalidades, la hidroxipropilcelulosa tiene aproximadamente 5% a aproximadamente 25% de grupos hidroxipropilo. Las hidroxipropilcelulosas apropiadas incluyen, pero no se limitan a, la serie KLUCEL® (Hercules, Inc., Wilmington, DE), la serie METHOCEL® (Dow Chemical Co., Midland, MI), la serie NISSO HPC (Nisso America Inc., New York, NY), la serie METOLOSE® (Shin Etsu, Tokio, Japón) y la serie LH, que incluyen LHR-11, LH-21, LH-31, LH-20, LH-30, LH-22 y LH-32 (Shin Etsu, Tokio, Japón).

Como se usa en la presente, el término "metil celulosa" se refiere a una celulosa que tiene grupos metoxi colgantes. Las metil celulosa apropiadas incluyen, pero no se limitan a CULMINAL® MC (Hercules, Inc., Wilmington, DE).

Como se usa en la presente, el término

293

"carboximetilcelulosa sódica" se refiere a una celulosa ya sea con grupos colgantes de la fórmula Na^+ $^-O-C(O)-CH_2-$, enlazados a la celulosa por medio de un enlace éter. Los polímeros de carboximetilcelulosa sódica apropiados incluyen, pero no se limitan a, AKUCELL® (Akzo Nobel, Amsterdam, Holanda), AQUASORB® (Hercules, Inc., Wilmington, DE), BLANOSE® (Hercules, Inc., Wilmington, DE), FINNFIX® (Noviant, Arnhem, Holanda), NYMEL™ (Noviant, Arnhem, Holanda) y TYLOSE® CB (Clariant, Corp., Muttenz, Suiza).

Como se usa en la presente, el término "capa de tableta exterior comprimida" significa que la capa de tableta exterior de la composición de tableta en tableta se forma por compresión de una mezcla sólida, tal como una mezcla directa, granulación seca o granulación húmeda, en lugar de formar la capa exterior por recubrimiento de una suspensión o solución. Las técnicas de comprensión apropiadas incluyen, pero no se limitan a, compresión con la herramienta convexa redonda de 11 mm que usa una máquina de compresión Kilian RUD. En algunas modalidades, la capa de tableta exterior comprimida sin una porción de tableta central se comprime hasta una dureza de 2 kp a 7 kp. Para realizar la medición, sólo la mezcla de la capa de la tableta exterior se comprimió y se medió su dureza.

Como se usa en la presente, "uniformidad de contenido" se mide mediante el uso del método USP <905> (General

294

Chapters, Uniformity of Dosage Forms), a menos que se indique lo contrario. En este contexto, una pluralidad se refiere a diez o más composiciones de tableta en tableta.

Como se usa en la presente, el término "copovidona" se refiere a un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, en donde los monómeros de acetato de vinilo pueden hidrolizarse parcialmente. Los polímeros de copovidona apropiados incluyen, pero no se limitan a KOLLIDON® VA 64 (BASF, Florham Park NJ), LUVISKOL® VA (BASF, Florham Park NJ), PLASDONE® S-630 (ISP, Wayne, NJ) y MAJSAO® CT (Cognis, Monheim, Alemania).

Como se usa en la presente, el término "centro" en las frases "componente rellenador/diluyente central", "componente rellenador/aglomerante central", "componente de polímero de formación de gel hidrofílico central" y "componente de lubricante central" se usa para especificar que el componente está presente en la porción de la tableta central de la composición de tableta en tableta.

Como se usa en la presente, el término "croscarmelosa de calcio" se refiere a un polímero reticulado de carboximetilcelulosa de calcio.

Como se usa en la presente, el término "croscarmelosa de sodio" se refiere a un polímero reticulado de carboximetilcelulosa de sodio. En algunas modalidades, la croscarmelosa de sodio es Ac.Di.Sol (FMC Biopolymer,

295

Philadelphia, PA).

Como se usa en la presente, el término "crospovidona" se refiere a un polímero reticulado de polivinilpirrolidona. Los polímeros de crospovidona apropiados incluyen, pero no se limitan a POLYPLASDONE® XL-10 (ISP, Wayne, NJ) y KOLLIDON® CL y CL-M (BASF, Florham Park NJ).

Como se usa en la presente, la frase "perfil de disolución" se refiere a la cantidad de agente farmacológico activo disuelto bajo condiciones específicas en un periodo especificado.

Como se usa en la presente, el término "ácido graso", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un ácido alifático que es saturado o insaturado. En algunas modalidades, el ácido graso es una mezcla de diferentes ácidos grasos. 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. Los ácidos grasos apropiados incluyen, pero no se limitan a, ácido esteárico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido erúcico, ácido palmítico, ácido palmitoleico, ácido cáprico, ácido caprílico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido hidroxisteárico, ácido 12-

296

hidroxisteárico, ácido cetosteárico, ácido isosteárico, ácido sesquioleico, ácido sesqui-9-octadecanoico, ácido sesquiisooctadecanoico, ácido behenico, ácido isobehenico y ácido araquidónico o mezclas de los mismos.

Como se usa en la presente, el término "éster de ácido graso" se 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 un éster de ácido graso etoxilado.

Como se usa en la presente, el término "alcohol graso", empleado sólo o en combinación con otros términos, se refiere a un alcohol alifático que es saturado o insaturado. En algunas modalidades, 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. Los alcoholes grasos apropiados incluyen, pero no se limitan a, alcohol estearílico, alcohol laurílico, alcohol palmitílico, ácido palimitoílico, alcohol cetílico, alcohol caprílico, alcohol

297

caprilílico, alcohol oleico, alcohol linolénico, alcohol araquidónico, alcohol behenílico, alcohol isobehenílico, alcohol selaquílico, alcohol quimílico y alcohol linoleico o mezclas de los mismos.

Como se usa en la presente, el término "componente rellenador/aglomerante" se refiere a una o más sustancias que pueden actuar como rellenadores y/o aglomerantes, aunque las sustancias pueden tener beneficios adicionales, no especificados.

Como se usa en la presente, el término "componente rellenador/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 vehículo para el agente farmacológico activo, aunque las sustancias pueden tener beneficios adicionales, no especificados.

Como se usa en la presente, el término "primera mezcla sólida" en las frases "componente rellenador/diluyente de la primera mezcla sólida", "componente rellenador/aglomerante de la primera mezcla sólida", "componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la primera mezcla sólida" y "componente lubricante de la primera mezcla sólida" se usa para especificar que el componente está presente en la primera mezcla sólida usada para formar la porción de la tableta central de la composición de tableta en tableta.

Como se usa en la presente, el término "gelatina" se

298

refiere a cualquier material derivado de la ebullición huesos, tendones y/o pieles de animales o el material conocido como agar, derivado de algas. El término "gelatina" también se refiere a cualquiera de las modificaciones sintéticas de la gelatina natural. Las gelatinas apropiadas incluyen, pero no se limitan a, Byco (Croda Chemicals, East Yorkshire, UK) y CRYOGEL™ y INSTAGEL™ (Tessenderlo, Bruselas, Bélgica) y los materiales descritos en R. C. Rowe and P. J. Shesky, Handbook of Pharmaceutical Excipients, (Great Britain: Pharmaceutical Press; Washington, DC: American Pharmacists Association, 5th ed.) (2006), que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

Como se usa en la presente, el término "goma arábiga" se refiere a la goma arábiga natural, o modificada sintéticamente. Como se usa en la presente, el término "goma de tragacanto" se refiere a la goma de tragacanto natural, o modificada sintéticamente. Como se usa en la presente, el término "goma acacia" se refiere a la goma acacia natural o modificada sintéticamente. La goma arábiga, goma de tragacanto y goma acacia apropiadas incluyen, pero no se limitan a, las descritas en R. C. Rowe and P. J. Shesky, Handbook of Pharmaceutical Excipients, (Great Britain: Pharmaceutical Press: Washington, DC: American Pharmacists Association, 5th ed.) (2006), que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

Como se usa en la presente, la dureza se mide en un probador de dureza de tabletas estándar, tal como el probador de dureza de tabletas Schleuniger 2E en un ancho de área de prueba de 35 mm ó 15 mm.

Como se usa en la presente, el término "componente de polímero de formación de gel hidrofílico" se refiere a uno o más polímero hidrofílico, en donde el polímero seco es capaz de hincharse en presencia de un medio acuoso para formar una masa gelatinosa altamente viscosa.

Como se usa en la presente, el término "componente lubricante" se refiere a una o más sustancias que ayudan a prevenir que las formulaciones farmacéuticas se adhieran al equipo durante el procesamiento y/o que mejora el flujo de polvo de la formulación durante el procesamiento.

Los manitoles apropiados incluyen incluyen, pero no se limitan a, PHARMMANNIDEX™ (Cargill, Minneapolis, MN), PEARLITOL® (Roquette Frères, Lestrem, Francia), y MANNOGEM™ (SPI Polyols, New Castle, DE).

Como se usa en la presente, la frase "perfil de disolución media" significa que el porcentaje de cada agente farmacológico activo que se disuelve después de un periodo especificado bajo las condiciones especificadas se mide primero para cada composición en una pluralidad. El porcentaje medio del agente farmacológico activo liberado en un tiempo dado para la pluralidad después se calcula

300

adicionando los porcentajes del agente farmacológico activo liberado en un tiempo dado para cada composición y después dividiendo el número de composiciones en la pluralidad.

Como se usa en la presente, la frase "media del % del estrógeno liberado por composición" significa que el porcentaje de estrógeno que se disuelve después de un periodo especificado bajo condiciones especificadas, se mide primero para cada composición en una pluralidad. El porcentaje medio de estrógeno liberado en un tiempo dado para la pluralidad después se calcula adicionando los porcentajes de estrógeno liberado en un tiempo dado para cada composición y después dividiendo el número de composiciones en la pluralidad.

Como se usa en la presente, la frase "media del % del agente terapéutico liberado por composición" significa que el porcentaje de los agentes terapéuticos que se disuelven después de un periodo especificado bajo condiciones especificadas, se mide primero para cada composición en una pluralidad. El porcentaje medio del agente terapéutico liberado en un tiempo dado para la pluralidad después se calcula adicionando los porcentajes de agente terapéutico liberado en un tiempo dado para cada composición y después dividiendo el número de composiciones en la pluralidad.

Como se usa en la presente, 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 sulfato de laurilo metálico. En algunas modalidades, el sulfato de alquilo metálico es lauril sulfato de sodio.

Como se usa en la presente, el término "carbonato metálico" se refiere a cualquier carbonato metálico, que incluye, pero no se limitan a carbonato de sodio, carbonato de calcio y carbonato de magnesio y carbonato de zinc.

Como se usa en la presente, el término "estearato metálico" se refiere a una sal metálica del 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 usa en la presente, el término "aceite mineral" se refiere a un aceite mineral no refinado y refinado (ligero). Los aceites minerales apropiados incluyen, pero no se limitan a, los grados de AVATECH™ (Avatar Corp., University Park, IL), grados DRAKEOL™ (Penreco, Dickinson, TX), grados SIRIUS™ (Royal Dutch Shell, The Hague, Holanda), y los grados CITATION™ (Avatar Corp., University Park, IL).

Como se usa en la presente, la abreviación "MPA" se refiere a acetato de medroxiprogestrona.

Como se usa en la presente, el término "capa exterior"

en las frases "componente rellenador/diluyente de capa exterior", "componente rellenador/aglomerante de capa exterior", "componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior", "componente lubricante de capa exterior", "componente humectante de capa exterior", y "componente desintegrante de capa exterior" se usa para especificar que el componente está presente en la porción de la capa de tableta exterior comprimida de la composición de tableta en tableta.

Como se usa en la presente, el término "pluralidad" se refiere a dos o más composiciones de tableta en tableta, a menos que se indique lo contrario. En algunas modalidades, una pluralidad se refiere a seis o more composiciones de tableta en tableta. En el contexto de las modalidades dirigidas a la uniformidad de contenido, una pluralidad se refiere a diez o más composiciones de tableta en tableta. En el contexto de las modalidades dirigidas a la variación en peso, una pluralidad se refiere a 100 o más composiciones de tableta en tableta. En algunas modalidades, la pluralidad se deriva de un sólo lote de composiciones de manufacturación.

Como se usa en la presente, el término "éster polietoxilado de ácido graso" se refiere a un monoéster o diéster o una mezcla de los mismos, derivada de la etoxilación de un ácido graso. El éster polietoxilado de ácido graso puede contener ácidos grasos libres y también

303

polietilenglicol. Los ácidos grasos útiles para formar los ésteres de ácido graso polietoxilados incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la presente. Los ésteres de ácido graso polietoxilados apropiados incluyen, pero no se limitan a, EMULPHOR™ VT-679 (etoxilato de ácido esteárico 8.3 mol, Stepan Products, Northfield, IL), la serie de ALKASURF™ CO (Alkaril, Chemicals, Mississauga, Canadá), hidroxiestearato de macrogol 15, SOLUTOL™ HS15 (BASF, Florham Park NJ) y los estearatos de polioxietileno listados en R. C. Rowe and P. J. Shesky, Handbook of Pharmaceutical Excipients, (Great Britain: Pharmaceutical Press: Washington, DC: American Pharmacists Association, 5th ed.) (2006), que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

Como se usa en la presente, el término "polietilenglicol" se refiere a un polímero que contiene unidades monoméricas de etilenglicol de la fórmula $-O-CH_2-CH_2-$. Los polietilenglicoles apropiados pueden tener un grupo hidroxilo libre en cada extremo de la molécula polimérica, o pueden tener uno o más grupos hidroxilo eterificados con un alquilo inferior, por ejemplo, un grupo metilo. También son apropiados los derivados de polietilenglicoles que tienen grupos carboxi esterificables. Los polietilenglicoles útiles en la presente invención pueden ser polímeros de cualquier longitud de cadena o peso molecular, y pueden incluir ramificaciones. En algunas modalidades, el peso molecular

304

promedio del polietilenglicol es de aproximadamente 200 a aproximadamente 9000. En algunas modalidades, el peso molecular promedio del polietilenglicol es de aproximadamente 200 a aproximadamente 5000. En algunas modalidades, el peso molecular promedio del polietilenglicol es de aproximadamente 200 a aproximadamente 900. En algunas modalidades, el peso molecular promedio del polietilenglicol es de aproximadamente 400. Los polietilenglicoles apropiados incluyen, pero no se limitan a polietilenglicol-200, polietilenglicol-300, polietilenglicol-400, polietilenglicol-600 y polietilenglicol-900. El número después del guión en el nombre se refiere al peso molecular promedio del polímero. En algunas modalidades, el polietilenglicol es polietilenglicol-400. Los polietilenglicoles apropiados incluyen, pero no se limitan a la serie de Carbowax™ y Carbowax™ Sentry (Dow Chemical Co., Midland, MI), la serie Lipoxol™ (Brenntag, Ruhr, Alemania), la serie Lutrol™ (BASF, Florham Park NJ) y la serie Pluriol™ (BASF, Florham Park NJ).

Como se usa en la presente, el término "copolímero de polietilenglicol-polipropilenglicol" se refiere a un copolímero que tiene ambas unidades monoméricas de oxietileno y unidades monoméricas de oxipropileno. Los copolímeros de polietilenglicol-polipropilenglicol apropiados para el uso en la invención pueden ser de cualquier longitud de cadena o peso molecular y pueden incluir ramificaciones. Los extremos

305

de la cadena pueden tener un grupo hidroxilo libre o pueden tener uno o más grupos hidroxilo eterificados con un grupo alquilo o carboxi inferior. Los copolímeros de polietilenglicol-polipropilenglicol también pueden incluir otros monómeros que se copolimerizaron y que forman parte de la estructura. Por ejemplo, el óxido de butileno puede copolimerizarse con óxido de etileno y óxido de propileno para formar los copolímeros de polietilenglicol-polipropilenglicol útiles en la presente invención. En algunas modalidades, el copolímero de polietilenglicol-polipropilenglicol es un copolímero de bloque, en donde un bloque es de polioxietileno y el otro bloque es de polioxipropileno. Los copolímeros de polietilenglicol-polipropilenglicol apropiados incluyen, pero no se limitan a, Poloxámero 108, 124, 188, 217, 237, 238, 288, 338, 407, 101, 105, 122, 123, 124, 181, 182, 183, 184, 212, 231, 282, 331, 401, 402, 185, 215, 234, 235, 284, 333, 334, 335, y 403. Otros copolímeros de polietilenglicol-polipropilenglicol apropiados incluyen, pero no se limitan a, los surfactantes no iónicos DOWFAX® (Dow Chemical Co., Midland, MI), los surfactantes DOWFAX® N-Series (Dow Chemical Co., Midland, MI), surfactantes LUTROL™ tales como LUTROL MICRO 68 (BASF, Florham Park NJ) y los surfactantes SYNPERONIC™ (Uniqema, Bromborough, UK).

Como se usa en la presente, el término "derivados de

306

aceite de ricino de óxido de polietileno" se refiere a un compuesto formado de la etoxilación de aceite de ricino, en donde por lo menos una cadena del polietilenglicol se enlaza covalentemente al aceite de ricino. El aceite de ricino puede ser hidrogenado o no hidrogenado. Los sinónimos para los derivados del aceite de ricino de óxido de polietileno incluyen, pero no se limitan a, aceite de ricino de polioxilo, aceite de ricino de polioxilo hidrogenado, ricinoleas de macrogolglicerol, hidroxistearas de macrogolglicerol, aceite de ricino de polioxilo 35 y aceite de ricino de polioxilo 40 hidrogenado. Los derivados del aceite de ricino de óxido de polietileno apropiados incluyen, pero no se limitan a, la serie de NIKKOL™ HCO (Nikko Chemicals Co. Ltd., Tokio, Japón), tal como NIKKOL™ HCO-30, HC-40, HC-50 y HC-60 (aceite de ricino hidrogenado de polietilenglicol-30, aceite de ricino hidrogenado de polietilenglicol-40, aceite de ricino hidrogenado de polietilenglicol-50 y aceite de ricino hidrogenado de polietilenglicol-60, EMULPHOR™ EL-719 (etoxilato de aceite de ricino de 40 mol, Stepan Products, Northfield, IL), la serie de CREMOPHORE™ (BASF, Florham Park NJ), que incluye CREMOPHORE RH40, RH60 y EL35 (aceite de ricino hidrogenado de polietilenglicol-40, aceite de ricino hidrogenado de polietilenglicol-60 y aceite de ricino hidrogenado de polietilenglicol-35, respectivamente) y la serie de EMULGIN®

307

RO y HRE (Cognis PharmaLine, Monheim, Alemania). Otros derivados de aceite de ricino de óxido de polietileno apropiados incluyen los listados en R. C. Rowe and P. J. Shesky, Handbook of Pharmaceutical Excipients, (Great Britain: Pharmaceutical Press: Washington, DC: American Pharmacists Association, 5th ed.) (2006), que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

Como se usa en la presente, el término "éster del ácido graso de sorbitán de óxido de polietileno" se refiere a un compuesto, o mezcla del mismo, derivado de la etoxilación de un éster de sorbitán. Como se usa en la presente, el término "éster de sorbitán" se refiere a un compuesto o mezcla de compuestos, derivado de la esterificación del sorbitol y por lo menos un ácido graso. Los ácidos grasos útiles para derivar los ésteres de sorbitán del óxido de polietileno incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la presente. En algunas modalidades, la porción de óxido de polietileno del compuesto o mezcla tiene aproximadamente 2 a aproximadamente 200 unidades de oxietileno. En algunas modalidades, la porción de óxido de polietileno del compuesto o mezcla tiene aproximadamente 2 a aproximadamente 100 unidades de oxietileno. En algunas modalidades, la porción de polietileno del compuesto o mezcla tiene aproximadamente 4 a aproximadamente 80 unidades de oxietileno. En algunas modalidades, la porción de polioxietileno del compuesto o

mezcla tiene aproximadamente 4 a aproximadamente 40 unidades de oxietileno. En algunas modalidades, la porción de óxido de polietileno del compuesto o mezcla tiene aproximadamente 4 a aproximadamente 20 unidades de oxietileno. Los ésteres de sorbitán de óxido de polietileno apropiados incluyen, pero no se limitan a la serie TWEEN (Uniqema, Bromborough, UK), que incluye Tween 20 (POE(20) monolaurato de sorbitán), 21 (POE(4) monolaurato de sorbitán), 40 (POE(20) monopalmitato de sorbitán), 60 (POE(20) monoestearato de sorbitán), 60K (POE(20) monoestearato de sorbitán), 61 (POE(4) monoestearato de sorbitán), 65 (POE(20) triestearato de sorbitán), 80 (POE(20) monooleato de sorbitán), 80K (POE(20) monooleato de sorbitán), 81 (POE(5) monooletato de sorbitán) y 85 (POE(20) trioletato de sorbitán). Como se usa en la presente, la abreviación "POE" se refiere a óxido de polietileno. El número después de la abreviación POE se refiere al número de unidades repetidas de oxietileno en el compuesto. Otros ésteres de sorbitán de óxido de polietileno apropiados incluyen los ésteres del ácido graso de sorbitán de óxido de polietileno listados en R. C. Rowe and P. J. Shesky, Handbook of Pharmaceutical Excipients, (Great Britain: Pharmaceutical Press: Washington, DC: American Pharmacists Association, 5th ed.) (2006), que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

Como se usa en la presente, el término "glicéridos

309

poliglucolizados" se refiere a los productos formados de la esterificación de polietilenglicol, glicerol y ácidos grasos; la transesterificación de glicéridos y polietilenglicol o la etoxilación de un glicérido de un ácido graso. Como se usa en la presente, el término "glicéridos poliglucolizados" puede, alternativa o adicionalmente, referirse a mezclas de monoglicéridos, diglicéridos y/o triglicéridos con monoésteres y/o diésteres de polietilenglicol. Los glicéridos poliglucolizados pueden derivarse de los ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos y polietilenglicoles descritos en la presente. Las cadenas laterales de ácidos grasos en los glicéridos, monoésteres o diésteres pueden ser de cualquier longitud de cadena y pueden ser saturados o insaturados. Los glicéridos poliglucolizados pueden contener otros materiales como contaminantes y subproductos, tales como, pero no se limitan a, polietilenglicol, glicerol o ácidos grasos.

Como se usa en la presente, el término "alcohol polivinílico" se refiere a un polímero formado por hidrólisis parcial o completa de acetato de polivinilo. Los alcoholes de polivinilo apropiados incluyen, pero no se limitan a, la serie AIRVOL® (Air Products, Allentown, PA), la serie ALCOTEX® (Synthomer LLC, Powell, OH), la serie ELVANOL® (DuPont, Wilmington, DE), la serie GELVATOL® (Burkard) y la serie GOHSENOL® (Nippon Gohsei, Osaka, Japón).

Como se usa en la presente, 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 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 apropiados incluyen, pero no se limitan a, la serie KOLLIDONE™ (BASF, Florham Park NJ) y la serie PLASDONE™ (ISP, Wayne, NJ).

Como se usa en la presente, el término "éster de ácido graso de propilenglicol" se refiere a un monoéster o diéster o mezclas de los mismos, formados entre propilenglicol o polipropilenglicol y un ácido graso. Los ácidos grasos que son útiles para derivar los éteres de alcoholes grasos de propilenglicol incluyen, pero no se limitan a, los definidos en la presente. En algunas modalidades, el monoéster o diéster se deriva del 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. Los ésteres de ácido graso de propilenglicol apropiados incluyen, pero no se limitan a, lauratos de propilenglicol: LAUROGLYCOL™ FCC y 90 (Gattefosse Corp., Paramus, NJ); caprilatos de propilenglicol: CAPRYOL™ PGMC y 90 (Gattefosse Corp., Paramus, NJ) y dicaprilocapratos de propilenglicol: LABRAFAC™ PG (Gattefosse Corp., Paramus, NJ).

Como se usa en la presente, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal formada por la adición de un ácido farmacéuticamente aceptable o una base a un compuesto descrito en la presente. Como se usa en la presente, la frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que es aceptable para el uso en las aplicaciones farmacéuticas desde una perspectiva toxicológica y no interactúa adversamente con el ingrediente activo. Las sales farmacéuticamente aceptables, que incluyen mono- y bi-sales, incluyen, pero no se limitan a, las derivadas de los ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como, pero no se limitan a los ácidos acético, láctico, cítrico, cinámico, tartárico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, oxálico, propiónico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, glicólico, pirúvico,

312

metansulfónico, etansulfónico, toluensulfónico, salicílico, benzoico y los ácidos aceptables conocidos de manera similar. Las listas de las sales solubles se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), cada una de las cuales se incorpora en la presente por referencia en sus totalidades.

Como se usa en la presente, el término "compuesto de amonio cuaternario" se refiere a un compuesto que contiene por lo menos un grupo amonio cuaternario. Los compuestos de amonio cuaternario particularmente útiles son los que son capaces de emulsificar, solubilizar o suspender materiales hidrofóbicos en agua. Otros compuestos de amonio cuaternario útiles en la invención son los que pueden mejorar la biodisponibilidad del agente farmacológico activo cuando se administran al paciente. Los compuestos de amonio cuaternario apropiados incluyen, pero no se limitan a, 1,2-dioleil-3-trimetilamonio propano, bromuro de dimetildioctadecilamonio, cloruro de N-[1-(1,2-dioleiloxi)propil]-N,N,N-trimetilamonio, 1,2-dioleil-3-etilfosfocolina ó 3-β-[N-[(N',N'-dimetilamino)etan]carbamoil]colesterol. Otros compuestos de amonio cuaternario apropiados incluyen, pero no se limitan a, Stepanquat™ 50NF y 65NF (cloruro de n-alquil dimetil bencil amonio, Stepan Products, Northfield, IL).

Como se usa en la presente, "liberado" significa

313

disuelto bajo las condiciones especificadas.

Como se usa en la presente, el término "segunda mezcla sólida" en las frases "componente rellenador/diluyente de la segunda mezcla sólida", "componente rellenador/aglomerante de la segunda mezcla sólida", "componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la segunda mezcla sólida", "componente lubricante de la segunda mezcla sólida", "componente de agente humectante de la segunda mezcla sólida", "componente antioxidante de la segunda mezcla sólida" y "componente desintegrante de la segunda mezcla sólida" se usa para especificar que el componente está presente en la segunda mezcla sólida usada para formar la porción de la capa de tableta exterior comprimida de la composición de tableta en tableta.

Como se usa en la presente, el término "celulosa microcristalina silicificada" se refiere a una mezcla física íntima sinergística de dióxido de silicio y celulosa microcristalina. Las celulosas microcristalinas silicificadas apropiadas incluyen, pero no se limitan a, la línea de productos PROSOLV®, que incluyen PROSOLV® 90 (JRS Pharma, Patterson, NY).

Los sorbitoles apropiados incluyen, pero no se limitan a, PHARMSORBIDEX™ E420 (Cargill, Minneapolis, MN), LIPONIC® 70-NC y 76-NC (Lipo Chemical, Paterson, NJ), NEOSORB® (Roquette Frères, Lestrem, Francia), PARTECH™ SI (Merck,

Whitehouse Station NJ) y SORBOGEM® (SPI Polyols, New Castle, DE).

Los almidones y glicolato de almidón sódico incluyen, pero no se limitan a, los descritos en R. C. Rowe and P. J. Shesky, Handbook of Pharmaceutical Excipients, (Great Britain: Pharmaceutical Press: Washington, DC: American Pharmacists Association, 5th ed.) (2006), que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

Como se usa en la presente, el término "almidón" se refiere a cualquier tipo de almidón natural o modificado que incluye, pero 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 aryzae amylum), almidón de trigo (también conocido como tritici amylum) y almidón de tapioca. El término "almidón" también se refiere a almidones que se han modificado con respecto al peso molecular y las ramificaciones. El término "almidón" se refiere a almidones que se han modificado químicamente para enlazar la funcionalidad química, tales como los grupos carboxi, hidroxilo, hidroxialquileno o carboxialquileno. Como se usa en la presente, el término "carboxialquileno" se refiere a un grupo de la fórmula -alquileno-C(O)OH o una sal del mismo. Como se usa en la presente, el término "hidroxialquileno" se refiere a un grupo de la fórmula -alquileno-OH.

315

Los glicolatos de almidón sódico apropiados incluyen, pero no se limitan a, EXPLOTAB® (JRS Pharma, Patterson, NY), GLYCOLYS® (Roquette Frères, Lestrem, Francia), PRIMOJEL® (DMV International) y VIVASTAR® (JRS Pharma, Patterson, NY).

Los almidones pregelatinizados apropiados incluyen, pero no se limitan a, LYCATAB® C y PGS (Roquette Frères, Lestrem, Francia), MERIGEL™ (Brenntag, Ruhr, Alemania), NATIONAL™ 78-1551 (National Starch, & Chemical Co., Bridgewater, NJ), SPRESS® B820 (GPC Grain Processing Corp., Muscatine, IA) y Starch 1500 (Colorcon, West Point, PA).

Como se usa en la presente, la frase "sustancialmente igual a" significa el valor más o menos 20% del valor.

Como se usa en la presente, el término "sustancialmente como se muestra" significa que el perfil es más o menos 2σ (dos veces la desviación estándar) del valor para cada punto de la Figura (la desviación estándar, σ, para los puntos individuales en las figuras como se muestra en las Tablas 20-23, 30-31, y 49-52).

Como se usa en la presente, el término "éster de azúcar de ácido graso" se refiere a un compuesto de éster formado entre un ácido graso y carbohidrato o molécula de azúcar. En algunas modalidades, el carbohidrato es glucosa, lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, xilitol, sorbitol, maltodextrina y similares. Los ésteres de azúcar apropiados de los ácidos grasos incluyen, pero no se limitan a ésteres de sacarosa de

316

ácidos grasos (tales como los disponibles en Mitsubishi Chemical Corp., Tokio, Japón).

Como se usa en la presente, el término "composición de tableta en tableta" se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que comprende una capa exterior, que se ha comprimido en una tableta central, de modo que la tableta central está rodeada completamente por la capa de tableta exterior comprimida y de modo que no permanece una superficie visible de la tableta central.

Como se usa en la presente, la frase "bajo condiciones de disolución de estrógeno" se refiere a someter una composición de la invención al Aparato 2 de USP, a 50 rpm en 900 mL de amortiguador de acetato de sodio 0.02 M de pH 4.5, para medir la cantidad de estrógeno que se disuelve en cada una varias veces. En algunas modalidades, la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado.

Como se usa en la presente, la frase "bajo condiciones de agente terapéutico de tipo I" se refiere a someter una composición de la invención al Aparato 2 USP, a 50 rpm en 900 mL de lauril sulfato de sodio al 0.54% en agua, para medir la cantidad de agente terapéutico que se disuelve en cada vez. En algunas modalidades, el agente terapéutico es acetato de medroxiprogesterona.

Como se usa en la presente, la frase "bajo condiciones de agente terapéutico de tipo II" se refiere a someter una

317

composición de la invención al Aparato 1 USP (canasta) a 75 rpm en 900 mL de solución de ácido acético 10 mM con polisorbato 80 al 0.2% (Tween 80) a 37°C durante un periodo de 60 minutos, cambiando la velocidad a 250 rpm a 80 minutos, para medir la cantidad de agente terapéutico que se disuelve en cada vez. En algunas modalidades la capa de tableta exterior comprimida comprende acetato de bazedoxifeno.

Como se usa en la presente, el término "aceite vegetal" se refiere a aceites que se presentan naturalmente o sintéticos, que pueden refinarse, fraccionarse o hidrogenarse, que incluyen triglicéridos. Los aceites vegetales apropiados incluyen, pero no se limitan a, aceite de ricino, aceite de ricino hidrogenado, aceite de ajonjolí, aceite de maíz, aceite de cacahuate, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceite de soya, benzoato de bencilo, aceite de ajonjolí, aceite de semilla de algodón y aceite de palma. Otros aceites vegetales apropiados incluyen los aceites sintéticos comercialmente disponibles, tales como, pero no se limitan a, MIGLYOL™ 810 y 812 (Dynamit Nobel Chemicals, Sweden) NEOBEE™ M5 (Drew Chemical Corp., Boonton, NJ), ALOFINE™ (Jarchem Industries, Newark, NJ), la serie LUBRITAB™ (JRS Pharma, Patterson, NY), STEROTEX™ (Abitec Corp., Columbus, OH), SOFTISAN™ 154 (Sasol, Johannesburg, Sudáfrica), CRODURET™ (Croda Chemicals, East Yorkshire, UK), FANCOL™ (Fanning Corp., Chicago, IL), CUTINA™ HR (Cognis,

Monheim, Alemania), SIMULSOL™ (CJ Petrow Chemicals, Johannesburg, Sudáfrica), EMCON™ CO (Amisol Co., Toronto, Canadá), LIPVOL™ CO, SES y HS-K (Lipo Chemical, Paterson, NJ) y STEROTEX™ HM (Abitec Corp., Columbus, OH). Otros aceites vegetales apropiados, incluyen aceites de ajonjolí, ricino, maíz y semilla de algodón, incluyen los listados en R. C. Rowe and P. J. Shesky, Handbook of Pharmaceutical Excipients, (Great Britain: Pharmaceutical Press: Washington, DC: American Pharmacists Association, 5th ed.) (2006), que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

Como se usa en la presente, "variación en peso" se mide mediante el uso del método USP <905> (General Chapters, Uniformity of Dosage Forms), a menos que se indique lo contrario. En este contexto, una pluralidad se refiere a 100 o más composiciones de tableta en tableta.

Como se apreciará, algunos componentes de las formulaciones farmacéuticas de la invención pueden poseer múltiples funciones. Por ejemplo, un componente dado puede actuar como un rellenador/diluyente y un desintegrante. En algunos casos, la función de un componente dado puede considerarse singular, aunque sus propiedades pueden permitir múltiples funcionalidades.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición de tableta en tableta que comprende:

a) En un primer aspecto, la presente invención

proporciona a composición de tableta en tableta que comprende:

a) una tableta central que comprende:

uno o más estrógenos;

un componente rellenador/diluyente central que comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

un componente rellenador/aglomerante central que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% en peso de la tableta central;

un componente polimérico de formación de gel hidrofílico central que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 40% en peso de la tableta central; y

opcionalmente, un componente lubricante central que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la tableta central; y

b) una capa de tableta exterior comprimida que comprende:

uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste de modulador del receptor de estrógeno selectivos y agentes progestacionales;

un componente rellenador/diluyente de la capa exterior que comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 80% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

un componente rellenador/aglomerante de la capa exterior

320

que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 70% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

un componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 70% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de la capa de tableta exterior comprimida; y

opcionalmente, un componente lubricante de la capa exterior que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona a composición de tableta en tableta que comprende:

a) una tableta central que comprende:

uno o más estrógenos;

un componente rellenador/diluyente central que comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

un componente rellenador/aglomerante central que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% en peso de la tableta central;

un componente polimérico de formación de gel hidrofílico central que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente

321

40% en peso de la tableta central; y

opcionalmente, un componente lubricante central que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la tableta central; y

b) una capa de tableta exterior comprimida que comprende:

uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste de modulador del receptor de estrógeno selectivos y agentes progestacionales;

un componente de vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende de aproximadamente 60% a aproximadamente 99.9% en peso de la capa de tableta exterior comprimida, en donde el componente de vehículo farmacéuticamente aceptable comprende opcionalmente uno o más de un componente rellenador/diluyente de capa exterior, un componente rellenador/aglomerante de capa exterior, y un componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior;

opcionalmente, un componente lubricante de la capa exterior que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la capa de tableta exterior comprimida; y

opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona

322

a composición de tableta en tableta que comprende:

a) una tableta central que comprende:

uno o más estrógenos;

un componente rellenador/diluyente central que comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

un componente rellenador/aglomerante central que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% en peso de la tableta central;

un componente polimérico de formación de gel hidrofílico central que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 40% en peso de la tableta central; y

opcionalmente, un componente lubricante central que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la tableta central; y

b) una capa de tableta exterior comprimida que comprende:

uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste de modulador del receptor de estrógeno selectivos y agentes progestacionales;

un componente rellenador/diluyente de la capa exterior que comprende de aproximadamente 25% a aproximadamente 65% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

un componente rellenador/aglomerante de la capa exterior que comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 50% en

323

peso de la capa de tableta exterior comprimida;

un componente desintegrante que comprende de aproximadamente 2% a aproximadamente 15% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

opcionalmente, un componente de agente humectante de la capa exterior que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% de la capa de tableta exterior comprimida;

opcionalmente, un componente lubricante de la capa exterior que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la capa de tableta exterior comprimida; y

opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

A menos que se especifique lo contrario, cada una de las modalidades descritas en la presente puede proporcionarse para el primer, segundo y tercer aspectos de la invención.

Como se usa en la presente, un estrógeno es una sustancia natural o sintética que exhibe actividad estrogénica. En algunas modalidades, la tableta central comprende uno o más estrógenos que se seleccionan del grupo que consiste de estradiol, benzoato de estradiol, valerato de estradiol, cipionato de estradiol, heptanoato de estradiol, decanoato de estradiol acetato de estradiol, diacetato de estradiol, 17α-estradiol, etinilestradiol, 3-acetato de

etinilestradiol, 3-benzoato de etinilestradiol, estriol, succinato de estriol, fosfato de poliestrol, estrona, acetato de estrona, sulfato de estrona, sulfato de piperazin estrona, quinestrol, mestranol y estrógenos de equino conjugados u otros éster o éter farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas modalidades, la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado. En algunas modalidades, la tableta central comprende combinaciones de estrógenos.

Como se usa en la presente, los términos "estrógeno conjugado" y "estrógenos conjugados" ("CE") incluyen los estrógenos conjugados naturales y sintéticos, tales como los compuestos descritos en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 23), así como otros estrógenos así considerados por los experimentados en la técnica. Además, los "estrógenos conjugados" se refiere a los ésteres de tales compuestos, tales como los ésteres de sulfato, sales de tales compuestos, tales como sales de sodio y ésteres de las sales de tales compuestos, tales como sales de sodio de un éster de sulfato, así como otros derivados conocidos en la técnica. Algunos Ejemplos específicos incluyen: 17-α y β-dihidroequilina, equilenina, 17-α y β-dihidroequilenina, estrona, 17-β-estradiol y sus ésteres de sulfato de sodio.

Aunque los CE son típicamente una mezcla de estrógenos, tales como estrona y equilina, el material de la tableta central puede formularse para usar tal como una mezcla, o

325

incluir sólo componentes estrogénicos seleccionados o individuales. Estos CE pueden ser de origen sintético o natural. Ejemplos de los estrógenos producidos en forma sintética incluyen, *inter alia*, sulfato de estrona sódico, sulfato de equilina sódico, sulfato de 17α-dihidroequilina sódico, sulfato de 17β-dihidroequilina sódico, sulfato de 17α-estradiol sódico, sulfato de 17β-estradiol sódico, sulfato de equilenina sódico, sulfato de 17α-dihidroequilenina sódico, sulfato de 17β-dihidroequilenina sódico, estropipato y etinil estradiol. También pueden usarse las sales de metales alcalinos de 8,9-deshidroestrona y las sales de metales alcalinos de éster de sulfato de 8,9-deshidroestrona, como se describe en la patente de EUA No. 5,210,081, que se incorpora en presente por referencia. Los CE que se presentan naturalmente se obtienen usualmente de orina de yegua embarazada y después se procesan y pueden estabilizarse. Ejemplos de tales procesos se establecen en la patente de EUA Nos. 2,565,115 y 2,720,483, cada una de las cuales se incorporan en la presente por referencia.

Muchos productos CE están comercialmente disponibles. Un producto de CE es en producto de CE que se presenta naturalmente conocido como PREMARIN® (Wyeth, Madison, NJ). Otro producto de CE comercialmente disponible preparado de estrógenos sintéticos es CENESTIN® (Duramed Pharmaceuticals, Inc., Cincinnati, Ohio). La dosis de CE específica incluida

326

en la tableta central puede ser cualquier dosificación requerida para lograr un efecto terapéutico específico, y puede variar dependiendo del tratamiento específico indicado, y del CE específico incluido en la tableta. En algunas modalidades, el CE es una desecación de CE con un material de azúcar tal como lactosa, sacarosa y similares. En algunas modalidades, el CE es una desecación de CE con lactosa.

Como se usa en la presente, el término "agente progestacional" se refiere a una sustancia natural o sintética que tiene actividad progestacional, tales como progestágenos y progestinas. En algunas modalidades, la capa de la tableta exterior comprimida comprende uno o más agentes progestacionales seleccionados del grupo que consiste de acetoxipregnenolona, alilestrenol, acetato de anagestona, acetato de clormadinona, ciproterona, acetato de ciproterona, desogestrel, dihidrogesterona, dimetisterona, etisterona, diacetato de etinodiol, acetato de flurogestona, gestodena, acetato de hidroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, hidroximetilprogesterona, acetato de hidroximetilprogesterona, 3-cetodesogestrel, levonorgestrel, linestrenol, medrogestona, acetato de medroxiprogesterona, megestrol, acetato de megestrol, acetato de melengestrol, nortindrona, acetato de nortindrone, nortisterona, acetato de nortisterona, nortinodrel, norgestimato, norgestrel, norgestrienona, normetisterona, progesterona, dienogest,

327

drospirenona, acetato de nomegestrol, hidroxiprogesterona y trimegestona. En algunas modalidades, la capa de la tableta exterior comprimida comprende una o más agentes progestacionales seleccionados del grupo que consiste de acetato de medroxiprogesterona o trimegestona. En algunas modalidades, la capa de la tableta exterior comprimida comprende acetato de medroxiprogesterona. En algunas modalidades, la capa de la tableta exterior comprimida comprende combinaciones de agentes progestacionales.

Como se usa en la presente, el término "modulador del receptor de 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. En algunas modalidades, la capa de la tableta exterior comprimida comprende uno o más moduladores del receptor de estrógeno selectivo seleccionados del grupo que consiste de TSE-424, ERA-923, raloxifeno, tamoxifeno, droloxifeno, arzoxifeno tamoxifeno, raloxifeno, toremifeno, trioxifeno, keoxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, clomifeno, nafoxidina, dihidroraloxifeno, lasofoxifeno y bazedoxifeno; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas modalidades, la capa de la tableta exterior comprimida comprende uno o más moduladores del receptor de estrógeno selectivo seleccionados del grupo que consiste de los de la patente de EUA Nos.

328

5,998,402 y 6,479,535, cada una de las cuales se incorpora en la presente por referencia en su totalidad. En algunas modalidades, la capa de la tableta exterior comprimida comprende uno o más moduladores del receptor de estrógeno selectivo seleccionados del grupo que consiste de TSE-424, ERA-923, raloxifeno, tamoxifeno, droloxifeno, arzoxifeno y bazedoxifeno; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas modalidades, la capa de la tableta exterior comprimida comprende uno o más moduladores del receptor de estrógeno selectivo seleccionados del grupo que consiste de raloxifeno y bazedoxifeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la capa de la tableta exterior comprimida comprende bazedoxifeno o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas modalidades, la capa de la tableta exterior comprimida comprende acetato de bazedoxifeno (sal del ácido bazedoxifen acético; "BZA"). En algunas modalidades, la capa de la tableta exterior comprimida comprende combinaciones de moduladores del receptor de estrógeno selectivo.

La patente de EUA Nos. 5,998,402 y 6,479,535 reportan la preparación de bazedoxifeno, sal de ácido acético (acetato de bazedoxifeno; "BZA") 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 en la presente por referencia en su totalidad, que reporta la sal como un sólido cristalino que tiene un punto de fusión de 170.5-172.5°C. La descripción adicional de la actividad biológica del fármaco también ha aparecido en la literatura general (por ejemplo, Miller, et al. *Drugs of the Future*, **2002**, *27*(2), 117-121), incorporada en la presente por referencia en su totalidad.

En algunas modalidades:

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado; y

uno o más agentes terapéuticos se seleccionan del grupo que consiste de acetato de medroxiprogestrona y acetato de bazedoxifeno.

El estrógeno y los agentes terapéuticos también pueden 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 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 tableta central. En algunas modalidades, el estrógeno comprende de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 1% en

330

peso de la tableta central.

En algunas modalidades, uno o más agentes terapéuticos comprende 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 aproximadamente 2%, hasta aproximadamente 1%, o hasta aproximadamente 1% en peso de la capa de tableta exterior comprimida. En algunas modalidades, uno o más agentes terapéuticos comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 1% en peso de la capa de tableta exterior comprimida. En algunas modalidades, uno o más agentes terapéuticos comprende de aproximadamente 0.4% a aproximadamente 0.8% en peso de la capa de tableta exterior comprimida. En algunas modalidades, uno o más agentes terapéuticos comprendes de aproximadamente 7% a aproximadamente 8% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades:

el estrógeno comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la tableta central; y

uno o más agentes terapéuticos comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 10% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

331

En algunas modalidades, la tableta central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 70%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 60%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% o de aproximadamente 20% a aproximadamente 40% en peso de la composición. En algunas modalidades, la capa de la tableta exterior comprimida comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 90%, 40% a aproximadamente 90%, 50% a aproximadamente 90%, 40% a aproximadamente 80%, 50% a aproximadamente 80% ó 60% a aproximadamente 80% en peso de la composición.

En algunas modalidades:

la tableta central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% en peso de la composición; y

la capa de la tableta exterior comprimida comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% en peso de la composición.

En algunas modalidades:

la tableta central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 40% en peso de la composición; y

la capa de la tableta exterior comprimida comprende de aproximadamente 60% a aproximadamente 90% en peso de la composición.

En algunas modalidades, la capa de la tableta exterior comprimida tiene una dureza de aproximadamente 2 kp a aproximadamente 7 kp. En algunas modalidades, la capa

332

exterior comprimida no comprende un surfactante o agente humectante.

En algunas modalidades, la capa de la tableta exterior comprimida no comprende ningún material seleccionado del grupo que consiste de palmitato de sacarosa, Poloxamer 188, sulfato de alquilo metálico, lauril sulfato de sodio, ésteres de ácido graso de sorbitán de óxido de polietileno, polietilenglicol, derivados de aceite de ricino de óxido de polietileno, docusato de sodio, compuestos de amina de amonio cuaternario, ésteres de azúcar de ácidos grasos y glicéridos de ácidos grasos. En algunas modalidades, la capa de la tableta exterior comprimida no comprende lauril sulfato de sodio.

En algunas modalidades, la capa de la tableta exterior comprimida no comprende a material seleccionado del grupo que consiste de hidroxietilcelulosa (HEC) y hidroxipropilcelulosa (HPC). En algunas modalidades, la capa de la tableta exterior comprimida no comprende a hidroxialquilcelulosa. En algunas modalidades, la capa exterior comprimida comprende por lo menos 10% del componente rellenador/aglomerante.

En algunas modalidades:

la tableta central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% en peso de la composición;

la capa de la tableta exterior comprimida comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% en peso de la

333

composición;

la capa de la tableta exterior comprimida tiene una dureza de aproximadamente 2 kp a aproximadamente 7 kp; y

la capa de la tableta exterior comprimida no comprende un surfactante o agente humectante.

En algunas modalidades:

la tableta central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% en peso de la composición;

la capa de la tableta exterior comprimida comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% en peso de la composición;

la capa de la tableta exterior comprimida tiene una dureza de aproximadamente 2 kp a aproximadamente 7 kp; y

la capa de la tableta exterior comprimida no comprende ningún material seleccionado del grupo que consiste de palmitato de sacarosa, Poloxamer 188, sulfato de alquilo metálico, lauril sulfato de sodio, ésteres de ácido graso de sorbitán de óxido de polietileno, polietilenglicol, derivados de aceite de ricino de óxido de polietileno, docusato de sodio, compuestos de amina de amonio cuaternario, ésteres de azúcar de ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos, hidroxietilcelulosa, y hidroxipropilcelulosa.

En algunas modalidades:

la tableta central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% en peso de la composición;

la capa de la tableta exterior comprimida comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% en peso de la composición;

la capa de la tableta exterior comprimida tiene una dureza de aproximadamente 2 kp a aproximadamente 7 kp;

la capa de la tableta exterior comprimida no comprende ningún material seleccionado del grupo que consiste de palmitato de sacarosa, Poloxamer 188, sulfato de alquilo metálico, lauril sulfato de sodio, ésteres de ácido graso de sorbitán de óxido de polietileno, polietilenglicol, derivados de aceite de ricino de óxido de polietileno, docusato de sodio, compuestos de amina de amonio cuaternario, ésteres de azúcar de ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos, hidroxietilcelulosa, y hidroxipropilcelulosa; y

la capa exterior comprimida comprende por lo menos 10% del componente rellenador/aglomerante.

En algunas modalidades:

la tableta central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% en peso de la composición;

la capa de la tableta exterior comprimida comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% en peso de la composición;

la capa de la tableta exterior comprimida tiene una dureza de aproximadamente 2 kp a aproximadamente 7 kp; y

la capa de la tableta exterior comprimida no comprende

335

ningún material seleccionado del grupo que consiste de palmitato de sacarosa, Poloxamer 188, sulfato de alquilo metálico, lauril sulfato de sodio, ésteres de ácido graso de sorbitán de óxido de polietileno, polietilenglicol, derivados de aceite de ricino de óxido de polietileno, docusato de sodio, compuestos de amina de amonio cuaternario, ésteres de azúcar de ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos, y hidroxialquilcelulosa.

En algunas modalidades:

la tableta central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% en peso de la composición;

la capa de la tableta exterior comprimida comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% en peso de la composición;

la capa de la tableta exterior comprimida tiene una dureza de aproximadamente 2 kp a aproximadamente 7 kp;

la capa de la tableta exterior comprimida no comprende ningún material seleccionado del grupo que consiste de palmitato de sacarosa, Poloxamer 188, sulfato de alquilo metálico, lauril sulfato de sodio, ésteres de ácido graso de sorbitán de óxido de polietileno, polietilenglicol, derivados de aceite de ricino de óxido de polietileno, docusato de sodio, compuestos de amina de amonio cuaternario, ésteres de azúcar de ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos, y hidroxialquilcelulosa; y

336

la capa exterior comprimida comprende por lo menos 10% del componente rellenador/aglomerante.

En algunas modalidades:

la tableta central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 40% en peso de la composición;

la capa de la tableta exterior comprimida comprende de aproximadamente 60% a aproximadamente 90% en peso de la composición;

la capa de la tableta exterior comprimida tiene una dureza de aproximadamente 2 kp a aproximadamente 7 kp; y

la capa de la tableta exterior comprimida no comprende ningún material seleccionado del grupo que consiste de palmitato de sacarosa, Poloxamer 188, sulfato de alquilo metálico, lauril sulfato de sodio, ésteres de ácido graso de sorbitán de óxido de polietileno, polietilenglicol, derivados de aceite de ricino de óxido de polietileno, docusato de sodio, compuestos de amina de amonio cuaternario, ésteres de azúcar de ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos, hidroxietilcelulosa, y hidroxipropilcelulosa.

En algunas modalidades:

la tableta central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 40% en peso de la composición;

la capa de la tableta exterior comprimida comprende de aproximadamente 60% a aproximadamente 90% en peso de la composición;

la capa de la tableta exterior comprimida tiene una dureza de aproximadamente 2 kp a aproximadamente 7 kp; y

la capa de la tableta exterior comprimida no comprende ningún material seleccionado del grupo que consiste de palmitato de sacarosa, Poloxamer 188, sulfato de alquilo metálico, lauril sulfato de sodio, ésteres de ácido graso de sorbitán de óxido de polietileno, polietilenglicol, derivados de aceite de ricino de óxido de polietileno, docusato de sodio, compuestos de amina de amonio cuaternario, ésteres de azúcar de ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos, hidroxietilcelulosa, y hidroxipropilcelulosa; y

la capa exterior comprimida comprende por lo menos 10% del componente rellenador/aglomerante.

En algunas modalidades:

la tableta central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 40% en peso de la composición;

la capa de la tableta exterior comprimida comprende de aproximadamente 60% a aproximadamente 90% en peso de la composición;

la capa de la tableta exterior comprimida tiene una dureza de aproximadamente 2 kp a aproximadamente 7 kp; y

la capa de la tableta exterior comprimida no comprende ningún material seleccionado del grupo que consiste de palmitato de sacarosa, Poloxamer 188, sulfato de alquilo metálico, lauril sulfato de sodio, ésteres de ácido graso de

333

sorbitán de óxido de polietileno, polietilenglicol, derivados de aceite de ricino de óxido de polietileno, docusato de sodio, compuestos de amina de amonio cuaternario, ésteres de azúcar de ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos y hidroxialquilcelulosa.

En algunas modalidades:

la tableta central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 40% en peso de la composición;

la capa de la tableta exterior comprimida comprende de aproximadamente 60% a aproximadamente 90% en peso de la composición;

la capa de la tableta exterior comprimida tiene una dureza de aproximadamente 2 kp a aproximadamente 7 kp;

la capa de la tableta exterior comprimida no comprende ningún material seleccionado del grupo que consiste de palmitato de sacarosa, Poloxamer 188, sulfato de alquilo metálico, lauril sulfato de sodio, ésteres de ácido graso de sorbitán de óxido de polietileno, polietilenglicol, derivados de aceite de ricino de óxido de polietileno, docusato de sodio, compuestos de amina de amonio cuaternario, ésteres de azúcar de ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos, y hidroxialquilcelulosa; y

la capa exterior comprimida comprende por lo menos 10% del componente rellenador/aglomerante.

En algunas modalidades, el polímero de formación de gel

339

hidrofílico se hincha de una manera dependiente del pH. En algunas modalidades, uno o ambos del centro y componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior comprenden uno o más de hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma xantana y goma guar. En algunas modalidades, el componente del polímero de formación de gel hidrofílico es hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"; también conocida como hipromelosa). Los polímeros de HPMC apropiados incluyen, pero no se limitan a la línea METHOCEL™ de los polímeros de hidroxipropilmetilcelulosa tales como METHOCEL™ Premium K100M CR, METHOCEL™ Premium K4M CR, y METHOCEL™ Premium K100 LV, Dow Chemical Co., Midland, MI. En algunas modalidades, el componente del polímero de formación de gel hidrofílico comprende HPMC K100M CR. Estas modalidades también pueden proporcionarse para el centro y el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior opcional del segundo aspecto de la invención.

En algunas modalidades, uno o ambos del centro y los componentes de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior comprenden un polímero de hidroxipropilmetilcelulosa que tiene de aproximadamente 7% a aproximadamente 12% en peso de grupos hidroxipropoxilo. En algunas modalidades, uno o ambos del centro y el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa

exterior comprenden un polímero de hidroxipropilmetilcelulosa que tiene de aproximadamente 19% a aproximadamente 24% en peso de grupos metoxilo. Estas modalidades también pueden proporcionarse el centro y componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior opcional del segundo aspecto de la invención.

En algunas modalidades, uno o ambos del centro y el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior comprenden un polímero que tiene una viscosidad aparente de aproximadamente 80 cP a aproximadamente 150,000 cP. En algunas modalidades, uno o ambos del centro y el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior comprenden un polímero que tiene una viscosidad aparente de aproximadamente 3000 a aproximadamente 6000 cP. En algunas modalidades, uno o ambos del centro y el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior comprenden un polímero que tiene una viscosidad aparente de aproximadamente 80 a aproximadamente 120 cP. En algunas modalidades, uno o ambos del centro y el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior comprenden un polímero que tiene una viscosidad aparente de aproximadamente 80,000 a aproximadamente 120,000 cP. Las modalidades descritas anteriormente también pueden proporcionarse para el centro y el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior opcional del

341

segundo aspecto de la invención.

En algunas modalidades, uno o ambos del centro y componente rellenador/diluyente de capa exterior comprenden una o más sustancias rellenadoras. En algunas modalidades, uno o ambos del centro y componente rellenador/diluyente de capa exterior comprende una o más sustancias diluyentes. En algunas modalidades, uno o ambos del centro y componente rellenador/diluyente de capa exterior comprende una o más sustancias que son diluyentes y rellenadores.

En algunas modalidades, el componente del rellenador/diluyente central del primer, segundo o tercer aspecto de la invención comprende uno o más de lactosa, lactosa monohidratada, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio y un carbonato metálico. En algunas modalidades, el componente del rellenador/diluyente central del primer, segundo o tercer aspecto de la invención comprende uno o más de lactosa, lactosa monohidratada, manitol, sacarosa, maltodextrina, sorbitol y xilitol. En algunas modalidades, el componente del rellenador/diluyente central del primer, segundo o tercer aspecto de la invención comprende uno o más de lactosa y lactosa monohidratada. En algunas modalidades, el componente del rellenador/diluyente central del primer o segundo aspecto de la invención no comprende sacarosa.

342

En algunas modalidades, el componente rellenador/diluyente de capa exterior del primero o tercer aspecto de la invención o el componente rellenador/diluyente de capa exterior opcional del segundo aspecto de la invención, si está presente, comprende uno o más de lactosa, lactosa monohidratada, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio y un carbonato metálico. En algunas modalidades, el componente rellenador/diluyente de capa exterior del primer o segundo aspecto de la invención o el componente rellenador/diluyente de capa exterior opcional del segundo aspecto de la invención, si está presente, comprende uno o más de lactosa, lactosa monohidratada, manitol, sacarosa, maltodextrina, sorbitol y xilitol. En algunas modalidades, el componente rellenador/diluyente de capa exterior del primer o segundo aspecto de la invención o el componente del rellenador/diluyente de capa exterior opcional del segundo aspecto de la invención, si está presente, comprende uno o más de lactosa y lactosa monohidratada. En algunas modalidades, el componente rellenador/diluyente de capa exterior del primer o segundo aspecto de la invención o el componente rellenador/diluyente de capa exterior opcional del segundo aspecto de la invención, si está presente, no comprende sacarosa.

343

En algunas modalidades, el término "aglomerante" se refiere a una sustancia que aumenta la resistencia mecánica y/o compresibilidad de una composición farmacéutica que comprende las formulaciones farmacéuticas de la invención. En algunas modalidades, uno o ambos del centro y componente rellenador/aglomerante de capa exterior comprenden uno o más sustancias rellenadoras. En algunas modalidades, uno o ambos del centro y componente rellenador/aglomerante de capa exterior comprenden uno o más sustancias aglomerantes. En algunas modalidades, uno o ambos del centro y componente rellenador/aglomerante de capa exterior comprenden una o más sustancias que son rellenadores y aglomerantes.

En algunas modalidades, componente central rellenador/aglomerante del primer, segundo o tercer aspecto de la invención comprende uno o más de celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, copovidona, alcohol polivinílico, almidón, gelatina, goma arábiga, goma acacia y goma de tragacanto. En algunas modalidades, componente central del rellenador/aglomerante del primer, segundo o tercer aspecto de la invención comprende celulosa microcristalina.

En algunas modalidades, el componente rellenador/aglomerante de capa exterior del primer aspecto de la invención o el componente rellenador/aglomerante de capa exterior opcional del segundo aspecto de la invención, si

344

está presente, comprende uno o más de celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, copovidona, alcohol polivinílico, almidón, gelatina, goma arábiga, goma acacia y goma de tragacanto. En algunas modalidades, el componente rellenador/aglomerante de capa exterior del primero aspecto de la invención o el componente del rellenador/aglomerante de capa exterior opcional del segundo aspecto de la invención, si está presente, comprende celulosa microcristalina. En algunas modalidades, el componente rellenador/aglomerante de capa exterior del primer aspecto de la invención o el componente rellenador/aglomerante de capa exterior opcional del segundo aspecto de la invención, si está presente, no comprende polivinilpirrolidona.

En algunas modalidades, el componente rellenador/aglomerante de capa exterior del tercer aspecto de la invención comprende uno o más de celulosa microcristalina silicificada, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, copovidona, alcohol polivinílico, almidón, gelatina, goma arábiga, goma acacia y goma de tragacanto. En algunas modalidades, el componente rellenador/aglomerante de capa exterior del tercer aspecto de la invención comprende celulosa microcristalina silicificada. En algunas modalidades, el componente rellenador/aglomerante de capa exterior del tercer aspecto de la invención no comprende polivinilpirrolidona.

345

En algunas modalidades, uno o ambos de la tableta central y la capa de la tableta exterior comprimida comprende opcionalmente un componente lubricante. En algunas modalidades, el componente lubricante central opcional, si está presente, comprende uno o 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 central opcional, si está presente, comprende uno o más de ácido esteárico, estearato metálico, estearil fumarato de sodio, behenato de glicerilo, aceite mineral, aceite vegetal y parafina. En algunas modalidades, el componente lubricante central opcional, si está presente, comprende estearato de magnesio.

En algunas modalidades, el componente lubricante de la capa exterior opcional, 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 de la capa exterior opcional, si está presente,

346

comprende uno o más de ácido esteárico, estearato metálico, estearil fumarato de sodio, behenato de glicerilo, aceite mineral, aceite vegetal y parafina. En algunas modalidades, el componente lubricante de la capa exterior opcional, si está presente, comprende estearato de magnesio. Las modalidades descritas anteriormente también pueden proporcionarse para el primero, segundo o tercer aspecto de la invención.

En algunas modalidades, la capa de la tableta exterior comprimida comprende opcionalmente un componente antioxidante. El componente antioxidante puede ser un compuesto simple, tal como ácido ascórbico o una mezcla de antioxidantes. Una amplia variedad de compuestos antioxidantes se conocen en la técnica, y son apropiados para el uso en la presente invención. Ejemplos de tales antioxidantes que pueden usarse en la presente invención incluyen vitamina E, acetato de vitamina E (por ejemplo, 50% DC de acetato de vitamina E seca de BASF; también conocido como acetato de D,L-α-tocoferilo) ascorbato de sodio, palmitato de ascorbilo, BHT (hidroxitolueno butilado) y BHA (hidroxianisol butilado), cadá uno opcionalmente en conjunto con una cantidad de ácido ascórbico.

En algunas modalidades, el componente antioxidante, si está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico, ascorbato de sodio, palmitato de ascorbilo, vitamina E,

347

acetato de vitamina E, hidroxitolueno butilado e hidroxianisol butilado. En algunas modalidades, el componente antioxidante opcional, si está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico, vitamina E y acetato de vitamina E. En algunas modalidades, el componente antioxidante opcional, si está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico y acetato de vitamina E. Las modalidades descritas anteriormente también pueden proporcionarse para el primer, segundo o tercer aspecto de la invención.

En algunas modalidades, el componente desintegrante de capa exterior del tercer aspecto de la invención comprende uno o más de croscarmelosa de sodio, carmelosa se calcio, crospovidona, ácido algínico, alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de calcio, almidón, almidón pregelatinizado, glicolato de almidón sódico, flóculo de celulosa y carboximetilcelulosa. En algunas modalidades, el componente desintegrante de capa exterior del tercer aspecto de la invención comprende uno o más de glicolato de almidón sódico y almidón pregelatinizado.

En algunas modalidades, el componente de agente humectante opcional del tercer aspecto de la invención, si está presente, comprende uno o más de un copolímero de polietilenglicol-polipropilenglicol, lauril sulfato de sodio, éster de ácido graso de sorbitán de polioxietileno, polietilenglicol, aceite de ricino de polioxietileno,

348

docusato de sodio, compuestos de amina de amonio cuaternario, ésteres de azúcar de ácido graso, ésteres de ácido graso polietoxilados o glicéridos poliglucolizados. En algunas modalidades, el componente de agente humectante opcional del tercer aspecto de la invención, si está presente, comprende un copolímero de polietilenglicol-polipropilenglicol. En algunas modalidades, el componente de agente humectante opcional del tercer aspecto de la invención, si está presente, comprende Poloxamer 188.

En algunas modalidades, el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central del primer o segundo aspecto de la invención comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 40%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 15% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 25% a aproximadamente 35% o de aproximadamente 30% a aproximadamente 40% en peso de la tableta central. En algunas modalidades, el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior del primer aspecto de la invención o el componente de polímero de formación de gel hidrofílico opcional de capa exterior del segundo aspecto de la invención, si está presente, comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 60%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 40%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 30%, de

349

aproximadamente 1% a aproximadamente 8%, de aproximadamente 8% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 15% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 30% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 50% a aproximadamente 60% o de aproximadamente 30% a aproximadamente 60% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades, el componente del rellenador/diluyente central del primer, segundo o tercer aspecto de la invención comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 85%, de aproximadamente 40% a aproximadamente 85%, de aproximadamente 40% a aproximadamente 75%, de aproximadamente 50% a aproximadamente 85%, de aproximadamente 50% a aproximadamente 60%, de aproximadamente 60% a aproximadamente 70% o de aproximadamente 70% a aproximadamente 80% en peso de la tableta central. En algunas modalidades, el componente rellenador/diluyente de la capa exterior del primer aspecto de la invención o el componente rellenador/diluyente de capa exterior opcional del segundo aspecto de la invención, si está presente, comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 80%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 70%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 60%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 40%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 20%, de aproximadamente 20% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 30% a

350

aproximadamente 40%, de aproximadamente 40% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 50% a aproximadamente 60%, de aproximadamente 60% a aproximadamente 70%, de aproximadamente 20% a aproximadamente 60% o de aproximadamente 30% a aproximadamente 60% en peso de la capa de tableta exterior comprimida. En algunas modalidades, el componente rellenador/diluyente de la capa exterior del tercer aspecto de la invención comprende de aproximadamente 25% a aproximadamente 65%, de aproximadamente 35% a aproximadamente 55% o de aproximadamente 40% a aproximadamente 50% de la capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades, componente central del rellenador/aglomerante del primer, segundo o tercer aspecto de la invención comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central. En algunas modalidades, el componente rellenador/aglomerante de capa exterior del primer aspecto de la invención o componente rellenador/aglomerante opcional de capa exterior del segundo aspecto de la invención, si está presente, comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 70%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 60%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 30% a aproximadamente

351

40%, de aproximadamente 40% a aproximadamente 50% o de aproximadamente 50% a aproximadamente 60% en peso de la capa de tableta exterior comprimida. En algunas modalidades, el componente rellenador/diluyente de capa exterior del tercer aspecto de la invención comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 25% a aproximadamente 45% o de aproximadamente 30% a aproximadamente 40% de la capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades, el componente lubricante central, si está presente, comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2%, de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 1%, de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% o de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 1% de un componente lubricante en peso de la tableta central. En algunas modalidades, el componente lubricante opcional de la capa exterior, si está presente, comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2%, 0.01% a aproximadamente 1%, 0.1% a aproximadamente 2% o aproximadamente 0.1% a aproximadamente 1% de un componente lubricante en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades, el antioxidante opcional, si está presente, 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 componente antioxidante en peso de

352

la capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades, el componente desintegrante de la capa exterior del tercer aspecto de la invención comprende de aproximadamente 2% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 8% a aproximadamente 12% o de aproximadamente 9% a aproximadamente 11%, de la capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades, el componente humectante opcional de la capa exterior del tercer aspecto de la invención, si está presente, comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4%, de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 3%, de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 3%, de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 3% o de aproximadamente 1% a aproximadamente 3% de la capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades:

el componente del rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

el componente rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende de aproximadamente 5% a

353

aproximadamente 15% en peso de la tableta central; y

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 8% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades de la modalidad anterior:

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado;

la capa de la tableta exterior comprimida comprende acetato de bazedoxifeno;

el perfil de disolución de estrógeno de la composición es sustancialmente como se muestra en cualquiera de las Figuras 30, 48, 51 ó 53; y

el perfil de disolución del agente terapéutico de la composición bajo condiciones de disolución del agente terapéutico de tipo II es sustancialmente como se muestra en cualquiera de las Figuras 27, 41, 44 ó 46.

En algunas modalidades:

el componente del rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

el componente de rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel

354

hidrofílico central comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso de la tableta central; y

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior comprende de aproximadamente 8% a aproximadamente 15% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades de la modalidad anterior:

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado;

la capa de la tableta exterior comprimida comprende acetato de bazedoxifeno;

el perfil de disolución de estrógeno de la composición es sustancialmente como se muestra en la Figura 31 ó 49; y

el perfil de disolución del agente terapéutico de la composición bajo condiciones de disolución del agente terapéutico de tipo II es sustancialmente como se muestra en la Figura 28 ó 42; o

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado;

la capa de la tableta exterior comprimida comprende acetato de medroxiprogesterona;

el perfil de disolución de estrógeno de la composición es sustancialmente como se muestra en la Figura 35 para el Ejemplo 16; y

el perfil de disolución del agente terapéutico de la

composición bajo condiciones de disolución del agente terapéutico de tipo I es sustancialmente como se muestra en la Figura 39 para el Ejemplo 16.

En algunas modalidades:

el componente del rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

el componente de rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso de la tableta central; y

el componente del polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades de la modalidad anterior:

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado;

la capa de la tableta exterior comprimida comprende acetato de bazedoxifeno;

el perfil de disolución de estrógeno de la composición es sustancialmente como se muestra en cualquiera de las Figuras 32, 50, 52 ó 54; y

356

el perfil de disolución del agente terapéutico de la composición bajo condiciones de disolución del agente terapéutico de tipo II es sustancialmente como se muestra en cualquiera de las Figuras 29, 43, 45 ó 47; o

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado;

la capa de la tableta exterior comprimida comprende acetato de medroxiprogesterona;

el perfil de disolución de estrógeno de la composición es sustancialmente como se muestra en cualquiera de la Figura 6, Figura 33 para el Ejemplo 9 o la Figura 35 para el Ejemplo 18; y

el perfil de disolución del agente terapéutico de la composición bajo condiciones de disolución del agente terapéutico de tipo I es sustancialmente como se muestra en cualquiera de la Figura 3, Figura 37 para el Ejemplo 9 o la Figura 39 para el Ejemplo 18.

En algunas modalidades:

el componente del rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

el componente de rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel

357

hidrofílico central comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso de la tableta central; y

el componente del polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 50% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades de la modalidad anterior:

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado;

la capa de la tableta exterior comprimida comprende acetato de medroxiprogesterona;

el perfil de disolución de estrógeno de la composición es sustancialmente como se muestra en cualquiera de la Figura 36 para el Ejemplo 20, Figura 35 para el Ejemplo 15 o Figura 34 para el Ejemplo 13; y

el perfil de disolución del agente terapéutico de la composición bajo condiciones de disolución del agente terapéutico de tipo I es sustancialmente como se muestra en cualquiera de la Figura 40 para el Ejemplo 20, Figura 39 para el Ejemplo 15 o la Figura 38 para el Ejemplo 13.

En algunas modalidades:

el componente del rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

el componente de rellenador/aglomerante central

comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 25% en peso de la tableta central; y

el componente del polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 8% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades:

el componente del rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

el componente de rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 25% en peso de la tableta central; y

el componente del polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior comprende de aproximadamente 8% a aproximadamente 15% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades:

el componente del rellenador/diluyente central comprende

de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

el componente de rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 25% en peso de la tableta central; y

el componente del polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades de la modalidad anterior:

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado;

la capa de la tableta exterior comprimida comprende acetato de medroxiprogesterona;

el perfil de disolución de estrógeno de la composición es sustancialmente como se muestra en la Figura 5; y

el perfil de disolución del agente terapéutico de la composición bajo condiciones de disolución del agente terapéutico de tipo I es sustancialmente como se muestra en la Figura 2.

En algunas modalidades:

el componente del rellenador/diluyente central comprende

360

de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

el componente de rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 25% en peso de la tableta central; y

el componente del polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 50% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades:

el componente del rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 75% en peso de la tableta central;

el componente de rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende de aproximadamente 25% a aproximadamente 35% en peso de la tableta central; y

el componente del polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 8% en peso de la capa de tableta

361

exterior comprimida.

En algunas modalidades:

el componente del rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 75% en peso de la tableta central;

el componente de rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende de aproximadamente 25% a aproximadamente 35% en peso de la tableta central; y

el componente del polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior comprende de aproximadamente 8% a aproximadamente 15% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades:

el componente del rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 75% en peso de la tableta central;

el componente de rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende de aproximadamente 25% a aproximadamente 35% en peso de la tableta central; y

362

el componente del polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades de la modalidad anterior:

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado;

la capa de la tableta exterior comprimida comprende acetato de medroxiprogesterona;

el perfil de disolución de estrógeno de la composición es sustancialmente como se muestra en la Figura 4; y

el perfil de disolución del agente terapéutico de la composición bajo condiciones de disolución del agente terapéutico de tipo I es sustancialmente como se muestra en la Figura 1.

En algunas modalidades:

el componente del rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 75% en peso de la tableta central;

el componente de rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende de aproximadamente 25% a aproximadamente 35% en peso de la tableta central; y

363

el componente del polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 50% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades:

el componente del rellenador/diluyente central comprende uno o más de lactosa, lactosa monohidratada, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio y un carbonato metálico;

el componente de rellenador/aglomerante central comprende uno o más de celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, copovidona, alcohol polivinílico, almidón, gelatina, goma arábiga, goma acacia y goma de tragacanto;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende uno o más de hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma xantana y goma guar;

el componente lubricante central opcional, 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

364

mineral, aceite vegetal, parafina, leucina, talco, éster de ácido graso de propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol y polialquilenglicol;

el componente rellenador/diluyente de capa exterior comprende uno o más de lactosa, lactosa monohidratada, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio y un carbonato metálico;

el componente rellenador/aglomerante de la capa exterior comprende uno o más de celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, copovidona, alcohol polivinílico, almidón, gelatina, goma arábiga, goma acacia y goma de tragacanto;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior comprende uno o más de hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma xantana y goma guar;

el componente lubricante opcional de la capa exterior, 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,

365

polipropilenglicol y polialquilenglicol;

el componente antioxidante opcional, si está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico, ascorbato de sodio, palmitato de ascorbilo, vitamina E, acetato de vitamina E, hidroxitolueno butilado e hidroxianisol butilado;

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado; y

la capa de la tableta exterior comprimida comprende acetato de medroxiprogesterona o acetato de bazedoxifeno.

En algunas modalidades:

el componente del rellenador/diluyente central comprende uno o más de lactosa y lactosa monohidratada;

el componente de rellenador/aglomerante central comprende celulosa microcristalina;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende hidroxipropilmetilcelulosa;

el componente lubricante central opcional, si está presente, comprende estearato de magnesio;

el componente rellenador/diluyente de capa exterior comprende uno o más de lactosa y lactosa monohidratada;

el componente rellenador/aglomerante de capa exterior comprende celulosa microcristalina;

el polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior comprende hidroxipropilmetilcelulosa;

el componente lubricante opcional de la capa exterior,

366

si está presente, comprende estearato de magnesio;

el componente antioxidante opcional, si está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico y acetato de vitamina E;

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado; y

la capa de la tableta exterior comprimida comprende acetato de medroxiprogesterona o acetato de bazedoxifeno.

En algunas modalidades, el componente de vehículo farmacéuticamente aceptable en el segundo aspecto de la invención comprende uno o más de lactosa, lactosa monohidratada, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio, un carbonato metálico, polivinilpirrolidona, copovidona, alcohol polivinílico, gelatina, goma arábiga, goma acacia, goma de tragacanto, hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma xantana y goma guar. En algunas modalidades, el componente de vehículo farmacéuticamente aceptable comprende uno o más de lactosa, lactosa monohidratada, celulosa microcristalina e hidroxipropilmetilcelulosa.

En algunas modalidades, el componente de vehículo farmacéuticamente aceptable comprende un componente

rellenador/diluyente de capa exterior. En algunas modalidades, el componente de vehículo farmacéuticamente aceptable comprende un componente rellenador/aglomerante de capa exterior. En algunas modalidades, el componente de vehículo farmacéuticamente aceptable comprende un componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior.

En algunas modalidades, el componente de vehículo farmacéuticamente aceptable comprende:

de aproximadamente 30% a aproximadamente 99.9% en peso de un componente rellenador/diluyente de capa exterior; y

de aproximadamente 1% a aproximadamente 70% en peso de un componente rellenador/aglomerante de capa exterior.

En algunas modalidades, el componente de vehículo farmacéuticamente aceptable comprende:

de aproximadamente 30% a aproximadamente 99.9% en peso de un componente rellenador/diluyente de capa exterior; y

de aproximadamente 1% a aproximadamente 70% en peso de un componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior.

En algunas modalidades, el componente de vehículo farmacéuticamente aceptable comprende:

de aproximadamente 30% a aproximadamente 99.9% en peso de un componente rellenador/aglomerante de capa exterior; y

de aproximadamente 1% a aproximadamente 70% en peso de

368

un componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior.

En algunas modalidades, el componente de vehículo farmacéuticamente aceptable comprende:

de aproximadamente 50% a aproximadamente 99% en peso de un componente rellenador/diluyente de capa exterior; y

de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% en peso de un componente rellenador/aglomerante de capa exterior.

En algunas modalidades, el componente de vehículo farmacéuticamente aceptable comprende:

de aproximadamente 50% a aproximadamente 99% en peso de un componente rellenador/diluyente de capa exterior; y

de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% en peso de un componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior.

En algunas modalidades, el componente de vehículo farmacéuticamente aceptable comprende:

de aproximadamente 50% a aproximadamente 99% en peso de un componente rellenador/aglomerante de capa exterior; y

de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% en peso de un componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior.

En algunas modalidades, el componente de vehículo farmacéuticamente aceptable comprende:

de aproximadamente 20% a aproximadamente 60% en peso de

369

un componente rellenador/diluyente de capa exterior; y

de aproximadamente 20% a aproximadamente 60% en peso de un componente rellenador/aglomerante de capa exterior.

En algunas modalidades, el componente de vehículo farmacéuticamente aceptable comprende:

de aproximadamente 20% a aproximadamente 60% en peso de un componente rellenador/diluyente de capa exterior; y

de aproximadamente 20% a aproximadamente 60% en peso de un componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior.

En algunas modalidades, el componente de vehículo farmacéuticamente aceptable comprende:

de aproximadamente 20% a aproximadamente 60% en peso de un componente rellenador/aglomerante de capa exterior; y

de aproximadamente 20% a aproximadamente 60% en peso de un componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior.

En algunas modalidades:

el componente de vehículo farmacéuticamente aceptable comprende un componente rellenador/aglomerante de capa exterior;

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado;

la capa de la tableta exterior comprimida comprende acetato de medroxiprogesterona;

370

el perfil de disolución de estrógeno de la composición es sustancialmente como se muestra en la Figura 34 para el Ejemplo 14; y

el perfil de disolución del agente terapéutico de la composición bajo condiciones de disolución del agente terapéutico de tipo I es sustancialmente como se muestra en la Figura 38 para el Ejemplo 14.

En algunas modalidades:

el componente de vehículo farmacéuticamente aceptable comprende:

de aproximadamente 30% a aproximadamente 99.9% en peso de un componente rellenador/diluyente de capa exterior; y

de aproximadamente 1% a aproximadamente 70% en peso de un componente rellenador/aglomerante de capa exterior; y

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado;

la capa de la tableta exterior comprimida comprende acetato de medroxiprogesterona;

el perfil de disolución de estrógeno de la composición es sustancialmente como se muestra en cualquiera de Figura 33 para el Ejemplo 11, Figura 33 para el Ejemplo 8, Figura 34 para el Ejemplo 12 o la Figura 36 para el Ejemplo 21; y

el perfil de disolución del agente terapéutico de la composición bajo condiciones de disolución del agente terapéutico de tipo I es sustancialmente como se muestra en

371

cualquiera de la Figura 38 para el Ejemplo 11, Figura 37 para el Ejemplo 8, Figura 38 para el Ejemplo 12 o la Figura 40 para el Ejemplo 21.

En algunas modalidades:

el componente de vehículo farmacéuticamente aceptable comprende:

de aproximadamente 30% a aproximadamente 99.9% en peso de un componente rellenador/aglomerante de capa exterior; y

de aproximadamente 1% a aproximadamente 70% en peso de un componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior; y

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado;

la capa de la tableta exterior comprimida comprende acetato de medroxiprogesterona;

el perfil de disolución de estrógeno de la composición es sustancialmente como se muestra en la Figura 36 para el Ejemplo 19 o la Figura 34 para el Ejemplo 14; y

el perfil de disolución del agente terapéutico de la composición bajo condiciones de disolución del agente terapéutico de tipo I es sustancialmente como se muestra en la Figura 40 para el Ejemplo 19 o la Figura 38 para el Ejemplo 14.

En algunas modalidades:

el componente de vehículo farmacéuticamente aceptable

372

comprende un componente rellenador/aglomerante de capa exterior;

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado;

la capa de la tableta exterior comprimida comprende acetato de medroxiprogesterona;

el perfil de disolución de estrógeno de la composición es sustancialmente como se muestra en la Figura 33 para el Ejemplo 10 o la Figura 35 para el Ejemplo 17; y

el perfil de disolución del agente terapéutico de la composición bajo condiciones de disolución del agente terapéutico de tipo I es sustancialmente como se muestra en la Figura 37 para el Ejemplo 10 o la Figura 39 para el Ejemplo 17.

En algunas modalidades:

el componente del rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

el componente rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso de la tableta central; y

el componente opcional del polímero de formación de gel

373

hidrofílico de la capa exterior, si está presente, comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 8% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades:

el componente del rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

el componente de rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso de la tableta central; y

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior opcional, si está presente, comprende de aproximadamente 8% a aproximadamente 15% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades:

el componente del rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

el componente de rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel

374

hidrofílico central comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso de la tableta central; y

el componente opcional del polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior, si está presente, comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades:

el componente del rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

el componente de rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso de la tableta central; y

el componente opcional del polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior, si está presente, comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 50% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades:

el componente del rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

el componente de rellenador/aglomerante central

345

comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 25% en peso de la tableta central; y

el componente opcional del polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior, si está presente, comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 8% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades:

el componente del rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

el componente de rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 25% en peso de la tableta central; y

el componente opcional del polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior, si está presente, comprende de aproximadamente 8% a aproximadamente 15% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades:

el componente del rellenador/diluyente central comprende

326

de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

el componente de rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 25% en peso de la tableta central; y

el componente opcional del polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior, si está presente, comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades:

el componente del rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

el componente de rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 25% en peso de la tableta central; y

el componente opcional del polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior, si está presente, comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 50% en peso de la

377

capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades:

el componente del rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 75% en peso de la tableta central;

el componente de rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende de aproximadamente 25% a aproximadamente 35% en peso de la tableta central; y

el componente opcional del polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior, si está presente, comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 8% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades:

el componente del rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 75% en peso de la tableta central;

el componente de rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende de aproximadamente 25% a aproximadamente 35% en peso de la tableta central; y

378

el componente opcional del polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior, si está presente, comprende de aproximadamente 8% a aproximadamente 15% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades:

el componente del rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 75% en peso de la tableta central;

el componente de rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende de aproximadamente 25% a aproximadamente 35% en peso de la tableta central; y

el componente opcional del polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior, si está presente, comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades del segundo aspecto de la invención:

el componente del rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 75% en peso de la tableta central;

el componente de rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en

379

peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende de aproximadamente 25% a aproximadamente 35% en peso de la tableta central; y

el componente opcional del polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior, si está presente, comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 50% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

El componente del rellenador/diluyente central, el componente central de rellenador/aglomerante, el componente del polímero de formación de gel hidrofílico central, el componente lubricante central de la capa exterior, el componente rellenador/diluyente opcional de la capa exterior, el componente rellenador/aglomerante de capa exterior opcional, el componente de polímero de formación de gel hidrofílico opcional y el componente lubricante de capa exterior opcional en las modalidades del segundo aspecto de la invención pueden comprender los mismos materiales que los descritos en la presente para el primer aspecto de la invención.

En algunas modalidades del segundo aspecto de la invención:

el componente del rellenador/diluyente central comprende una o más de lactosa, lactosa monohidratada, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol,

380

xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio y un carbonato metálico;

el componente de rellenador/aglomerante central comprende uno o más de celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, copovidona, alcohol polivinílico, almidón, gelatina, goma arábiga, goma acacia y goma de tragacanto;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende uno o más de hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma xantana y goma guar;

el componente lubricante central opcional, 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 vehículo farmacéuticamente aceptable comprende uno o más de lactosa, lactosa monohidratada, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio, un

381

carbonato metálico, polivinilpirrolidona, copovidona, alcohol polivinílico, gelatina, goma arábiga, goma acacia, goma de tragacanto, hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma xantana y goma guar;

el componente lubricante opcional de la capa exterior, 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 antioxidante opcional, si está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico, ascorbato de sodio, palmitato de ascorbilo, vitamina E, acetato de vitamina E, hidroxitolueno butilado e hidroxianisol butilado;

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado; y

la capa de la tableta exterior comprimida comprende acetato de medroxiprogesterona o acetato de bazedoxifeno.

En algunas modalidades:

el componente del rellenador/diluyente central comprende uno o más de lactosa y lactosa monohidratada;

el componente de rellenador/aglomerante central comprende celulosa microcristalina;

382

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende hidroxipropilmetilcelulosa;

el componente lubricante central opcional, si está presente, comprende estearato de magnesio;

el componente de vehículo farmacéuticamente aceptable comprende uno o más de lactosa, lactosa monohidratada, celulosa microcristalina e hidroxipropilmetilcelulosa;

el componente lubricante opcional de la capa exterior, si está presente, comprende estearato de magnesio;

el componente antioxidante opcional, si está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico y acetato de vitamina E;

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado; y

la capa de la tableta exterior comprimida comprende acetato de medroxiprogesterona o acetato de bazedoxifeno.

En algunas modalidades del segundo aspecto de la invención:

el componente del rellenador/diluyente central comprende uno o más de lactosa, lactosa monohidratada, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio y un carbonato metálico;

el componente de rellenador/aglomerante central

383

comprende uno o más de celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, copovidona, alcohol polivinílico, almidón, gelatina, goma arábiga, goma acacia y goma de tragacanto;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende uno o más de hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma xantana y goma guar;

el componente lubricante central opcional, 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 rellenador/diluyente opcional de la capa exterior, si está presente, comprende uno o más de lactosa, lactosa monohidratada, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio y un carbonato metálico;

el componente rellenador/aglomerante opcional de la capa exterior, si está presente, comprende uno o más de celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, copovidona, alcohol

384

polivinílico, almidón, gelatina, goma arábiga, goma acacia y goma de tragacanto;

el componente opcional del polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior, si está presente, comprende uno o más de hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma xantana y goma guar;

el componente lubricante opcional de la capa exterior, 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 antioxidante opcional, si está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico, ascorbato de sodio, palmitato de ascorbilo, vitamina E, acetato de vitamina E, hidroxitolueno butilado e hidroxianisol butilado;

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado; y

la capa de la tableta exterior comprimida comprende acetato de medroxiprogesterona o acetato de bazedoxifeno.

En algunas modalidades del segundo aspecto de la invención:

385

el componente del rellenador/diluyente central comprende uno o más de lactosa y lactosa monohidratada;

el componente de rellenador/aglomerante central comprende celulosa microcristalina;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende hidroxipropilmetilcelulosa;

el componente lubricante central opcional, si está presente, comprende estearato de magnesio;

el componente rellenador/diluyente opcional de la capa exterior, si está presente, comprende uno o más de lactosa y lactosa monohidratada;

el componente rellenador/aglomerante opcional de la capa exterior, si está presente, comprende celulosa microcristalina;

el componente opcional del polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior, si está presente, comprende hidroxipropilmetilcelulosa;

el componente lubricante opcional de la capa exterior, si está presente, comprende estearato de magnesio;

el componente antioxidante opcional, si está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico y acetato de vitamina E;

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado; y

la capa de la tableta exterior comprimida comprende

386

acetato de medroxiprogesterona o acetato de bazedoxifeno.

En algunas modalidades del tercer aspecto de la invención:

el componente del rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

el componente de rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso de la tableta central;

el componente rellenador/diluyente de capa exterior comprende de aproximadamente 35% a aproximadamente 55% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

el componente rellenador/aglomerante de capa exterior comprende de aproximadamente 25% a aproximadamente 45% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

un componente desintegrante que comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

opcionalmente, un componente de agente humectante de la capa exterior que comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 3% de la capa de tableta exterior comprimida;

opcionalmente, un componente lubricante de la capa

387

exterior que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la capa de tableta exterior comprimida; y

opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 3% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades del tercer aspecto de la invención:

el componente del rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

el componente de rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% en peso de la tableta central;

el componente rellenador/diluyente de capa exterior comprende de aproximadamente 35% a aproximadamente 55% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

el componente rellenador/aglomerante de capa exterior comprende de aproximadamente 25% a aproximadamente 45% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

un componente desintegrante que comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso de la capa

de tableta exterior comprimida;

opcionalmente, un componente de agente humectante de la capa exterior que comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 3% de la capa de tableta exterior comprimida;

opcionalmente, un componente lubricante de la capa exterior que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la capa de tableta exterior comprimida; y

opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 3% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades del tercer aspecto de la invención:

el componente del rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

el componente de rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende de aproximadamente 25% a aproximadamente 35% en peso de la tableta central;

el componente rellenador/diluyente de capa exterior comprende de aproximadamente 35% a aproximadamente 55% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

389

el componente rellenador/aglomerante de capa exterior comprende de aproximadamente 25% a aproximadamente 45% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

un componente desintegrante que comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

opcionalmente, un componente de agente humectante de la capa exterior que comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 3% de la capa de tableta exterior comprimida;

opcionalmente, un componente lubricante de la capa exterior que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la capa de tableta exterior comprimida; y

opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 3% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades del tercer aspecto de la invención:

el componente del rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

el componente de rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel

390

hidrofílico central comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso de la tableta central;

el componente rellenador/diluyente de capa exterior comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 50% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

el componente rellenador/aglomerante de capa exterior comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 40% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

un componente desintegrante que comprende de aproximadamente 8% a aproximadamente 12% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

opcionalmente, un componente de agente humectante de la capa exterior que comprende de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 3% de la capa de tableta exterior comprimida;

opcionalmente, un componente lubricante de la capa exterior que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la capa de tableta exterior comprimida; y

opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 3% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades del tercer aspecto de la invención:

el componente del rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la

391

tableta central;

el componente de rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% en peso de la tableta central;

el componente rellenador/diluyente de capa exterior comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 50% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

el componente rellenador/aglomerante de capa exterior comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 40% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

un componente desintegrante que comprende de aproximadamente 8% a aproximadamente 12% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

opcionalmente, un componente de agente humectante de la capa exterior que comprende de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 3% de la capa de tableta exterior comprimida;

opcionalmente, un componente lubricante de la capa exterior que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la capa de tableta exterior comprimida; y

opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 3% en peso de la

392

capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades del tercer aspecto de la invención:

el componente del rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

el componente de rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende de aproximadamente 25% a aproximadamente 35% en peso de la tableta central;

el componente rellenador/diluyente de capa exterior comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 50% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

el componente rellenador/aglomerante de capa exterior comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 40% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

un componente desintegrante que comprende de aproximadamente 8% a aproximadamente 12% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

opcionalmente, un componente de agente humectante de la capa exterior que comprende de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 3% de la capa de tableta exterior comprimida;

opcionalmente, un componente lubricante de la capa

393

exterior que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la capa de tableta exterior comprimida; y

opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 3% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades del tercer aspecto de la invención:

el componente del rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

el componente de rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso de la tableta central;

el componente rellenador/diluyente de capa exterior comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 50% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

el componente rellenador/aglomerante de capa exterior comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 40% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

un componente desintegrante que comprende de aproximadamente 9% a aproximadamente 11% en peso de la capa

394

de tableta exterior comprimida;

opcionalmente, un componente de agente humectante de la capa exterior que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 3% de la capa de tableta exterior comprimida;

opcionalmente, un componente lubricante de la capa exterior que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la capa de tableta exterior comprimida; y

opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 3% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades del tercer aspecto de la invención:

el componente del rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

el componente de rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% en peso de la tableta central;

el componente rellenador/diluyente de capa exterior comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 50% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

395

el componente rellenador/aglomerante de capa exterior comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 40% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

un componente desintegrante que comprende de aproximadamente 9% a aproximadamente 11% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

opcionalmente, un componente de agente humectante de la capa exterior que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 3% de la capa de tableta exterior comprimida;

opcionalmente, un componente lubricante de la capa exterior que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la capa de tableta exterior comprimida; y

opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 3% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades del tercer aspecto de la invención:

el componente del rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

el componente de rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel

396

hidrofílico central comprende de aproximadamente 25% a aproximadamente 35% en peso de la tableta central;

el componente rellenador/diluyente de capa exterior comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 50% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

el componente rellenador/aglomerante de capa exterior comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 40% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

un componente desintegrante que comprende de aproximadamente 9% a aproximadamente 11% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

opcionalmente, un componente de agente humectante de la capa exterior que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 3% de la capa de tableta exterior comprimida;

opcionalmente, un componente lubricante de la capa exterior que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la capa de tableta exterior comprimida; y

opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 3% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades del tercer aspecto de la invención:

el componente del rellenador/diluyente central comprende uno o más de lactosa, lactosa monohidratada, manitol,

397

sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio y un carbonato metálico;

el componente de rellenador/aglomerante central comprende uno o más de celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, copovidona, alcohol polivinílico, almidón, gelatina, goma arábiga, goma acacia y goma de tragacanto;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende uno o más de hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma xantana y goma guar;

el componente lubricante central opcional, 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 rellenador/diluyente de capa exterior comprende uno o más de lactosa, lactosa monohidratada, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa,

celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio y un carbonato metálico;

el componente rellenador/aglomerante de la capa exterior comprende uno o más de celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, copovidona, alcohol polivinílico, almidón, gelatina, goma arábiga, goma acacia y goma de tragacanto;

el componente desintegrante de capa exterior comprende uno o más de croscarmelosa sódica, carmelosa de calcio, crospovidona, ácido algínico, alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de calcio, almidón, almidón pregelatinizado, glicolato de almidón sódico, flóculo de celulosa y carboximetilcelulosa;

el componente humectante opcional de la capa exterior, si está presente, comprende uno o más de un copolímero de polietilenglicol-polipropilenglicol, lauril sulfato de sodio, éster de ácido graso de sorbitán de polioxietileno, polietilenglicol, aceite de ricino de polioxietileno, docusato de sodio, compuestos de amina de amonio cuaternario, ésteres de azúcar de ácido graso, ésteres de ácido graso polietoxilados y glicéridos poliglucolizados;

el componente lubricante opcional de la capa exterior, 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,

399

aceite mineral, aceite vegetal, parafina, leucina, talco, éster de ácido graso de propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol y polialquilenglicol;

el componente antioxidante opcional, si está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico, ascorbato de sodio, palmitato de ascorbilo, vitamina E, acetato de vitamina E, hidroxitolueno butilado e hidroxianisol butilado;

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado; y

la capa de la tableta exterior comprimida comprende acetato de medroxiprogesterona o acetato de bazedoxifeno.

En algunas modalidades del tercer aspecto de la invención:

el componente del rellenador/diluyente central comprende uno o más de lactosa y lactosa monohidratada;

el componente de rellenador/aglomerante central comprende celulosa microcristalina;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende hidroxipropilmetilcelulosa;

el componente lubricante central opcional, si está presente, comprende estearato de magnesio;

el componente rellenador/diluyente de capa exterior comprende uno o más de lactosa y lactosa monohidratada;

el componente rellenador/aglomerante de capa exterior comprende celulosa microcristalina;

el componente desintegrante de capa exterior comprende uno o más de almidón pregelatinizado y glicolato de almidón sódico;

el componente humectante opcional de la capa exterior, si está presente, comprende a copolímero de polietilenglicol-polipropilenglicol;

el componente lubricante opcional de la capa exterior, si está presente, comprende estearato de magnesio;

el componente antioxidante opcional, si está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico y acetato de vitamina E;

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado; y

la capa de la tableta exterior comprimida comprende acetato de medroxiprogesterona o acetato de bazedoxifeno.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona a composición de tableta en tableta seleccionada de una pluralidad de composiciones de acuerdo con el primer aspecto de la invención, en donde la pluralidad tiene un perfil de disolución media en donde:

la media del % del estrógeno liberado por composición después de 1, 2, 3, 4 y 5 horas bajo condiciones de disolución de estrógeno es sustancialmente igual a la suma de b_1*X_1,b_2X_2, b_3*X_3, $b_{12}*X_1*X_2$, $b_{13}*X_1*X_3$, y $b_{23}*X_2*X_3$; y

la media del % del agente terapéutico por composición

401

liberada después de 0.25, 0.5, 1, 2 y 6 horas bajo condiciones de disolución del agente terapéutico de tipo I es sustancialmente igual a la suma de a_1*X_1,b_2X_2, a_3*X_3, $a_{12}*X_1*X_2$, $a_{13}*X_1*X_3$ y $a_{23}*X_2*X_3$;

X_1 es el % en peso del componente del polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior en la capa de tableta exterior comprimida;

X_2 es el % en peso del componente rellenador/diluyente de capa exterior en la capa de tableta exterior comprimida;

X_3 es el % en peso del componente rellenador/aglomerante de capa exterior en la capa de tableta exterior comprimida;

b_1 a 1 hora es 157.4;

b_1 a 2 horas es 193.09;

b_1 a 3 horas es 184.1;

b_1 a 4 horas es 146.45;

b_1 a 5 horas es 100.25;

b_2 a 1 hora es 54.47;

b_2 a 2 horas es 80.09;

b_2 a 3 horas es 93.71;

b_2 a 4 horas es 101.05;

b_2 a 5 horas es 104.11;

b_3 a 1 hora es 46.75;

b_3 a 2 horas es 69.86;

b_3 a 3 horas es 84.19;

b_3 a 4 horas es 92.12;

402

b_3 a 5 horas es 95.89;

b_{12} a 1 hora es -437.12;

b_{12} a 2 horas es -557.91;

b_{12} a 3 horas es -561.48;

b_{12} a 4 horas es -489.08;

b_{12} a 5 horas es -383.44;

b_{13} a 1 hora es -414.17;

b_{13} a 2 horas es -542.65;

b_{13} a 3 horas es -569.13;

b_{13} a 4 horas es -518.63;

b_{13} a 5 horas es -441.05;

b_{23} a 1 hora es 76.74;

b_{23} a 2 horas es 79.7;

b_{23} a 3 horas es 65.43;

b_{23} a 4 horas es 43.23;

b_{23} a 5 horas es 29.91;

a_1 a 0.25 hora es 217.8;

a_1 a 0.5 hora es 218.36;

a_1 a 1 hora es 188.75;

a_1 a 2 horas es 121.23;

a_1 a 6 horas es -21.48;

a_2 a 0.25 hora es 87.91;

a_2 a 0.5 hora es 93.12;

a_2 a 1 hora es 96.98;

a_2 a 2 horas es 100.52;

a_2 a 6 horas es 100.91;

a_3 a 0.25 hora es 58.83;

a_3 a 0.5 hora es 75.08;

a_3 a 1 hora es 86.32;

a_3 a 2 horas es 92.04;

a_3 a 6 horas es 99.99;

a_{12} a 0.25 hora es -616.98;

a_{12} a 0.5 hora es -617.39;

a_{12} a 1 hora es -545.68;

a_{12} a 2 horas es -377.76;

a_{12} a 6 horas es 69.72;

a_{13} a 0.25 hora es -536.63;

a_{13} a 0.5 hora es -576.95;

a_{13} a 1 hora es -540.35;

a_{13} a 2 horas es -397.91;

a_{13} a 6 horas es 12.22;

a_{23} a 0.25 hora es 30.77;

a_{23} a 0.5 hora es 31.94;

a_{23} a 1 hora es 32.68;

a_{23} a 2 horas es 32.91; y

a_{23} a 6 horas es 9.65.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona a composición de tableta en tableta seleccionada de una pluralidad de composiciones de acuerdo con el segundo aspecto de la invención, en donde la pluralidad tiene un

404

perfil de disolución media en donde:

la media del % del estrógeno liberado por composición después de 1, 2, 3, 4, y 5 horas bajo condiciones de disolución de estrógeno es sustancialmente igual a la suma de b_1*X_1,b_2X_2, b_3*X_3, $b_{12}*X_1*X_2$, $b_{13}*X_1*X_3$ y $b_{23}*X_2*X_3$;

la media del % del agente terapéutico por composición liberada después de 0.25, 0.5, 1, 2, y 6 horas bajo condiciones de disolución del agente terapéutico de tipo I es sustancialmente igual a la suma de a_1*X_1,b_2X_2, a_3*X_3, $a_{12}*X_1*X_2$, $a_{13}*X_1*X_3$ y $a_{23}*X_2*X_3$;

X_1 es el % en peso del componente polimérico de formación de gel hidrofílico de la capa exterior opcional, si está presente, en la capa de tableta exterior comprimida;

X_2 es el % en peso del componente de rellenador/diluyente de la capa exterior opcional, si está presente, en la capa de tableta exterior comprimida; y

X_3 es el % en peso del componente de rellenador/aglomerante de la capa exterior opcional, si está presente, en la capa de tableta exterior comprimida;

b_1 a 1 hora es 157.4;

b_1 a 2 horas es 193.09;

b_1 a 3 horas es 184.1;

b_1 a 4 horas es 146.45;

b_1 a 5 horas es 100.25;

b_2 a 1 hora es 54.47;

405

b_2 a 2 horas es 80.09;

b_2 a 3 horas es 93.71;

b_2 a 4 horas es 101.05;

b_2 a 5 horas es 104.11;

b_3 a 1 hora es 46.75;

b_3 a 2 horas es 69.86;

b_3 a 3 horas es 84.19;

b_3 a 4 horas es 92.12;

b_3 a 5 horas es 95.89;

b_{12} a 1 hora es -437.12;

b_{12} a 2 horas es -557.91;

b_{12} a 3 horas es -561.48;

b_{12} a 4 horas es -489.08;

b_{12} a 5 horas es -383.44;

b_{13} a 1 hora es -414.17;

b_{13} a 2 horas es -542.65;

b_{13} a 3 horas es -569.13;

b_{13} a 4 horas es -518.63;

b_{13} a 5 horas es -441.05;

b_{23} a 1 hora es 76.74;

b_{23} a 2 horas es 79.7;

b_{23} a 3 horas es 65.43;

b_{23} a 4 horas es 43.23;

b_{23} a 5 horas es 29.91;

a_1 a 0.25 hora es 217.8;

406

a_1 a 0.5 hora es 218.36;

a_1 a 1 hora es 188.75;

a_1 a 2 horas es 121.23;

a_1 a 6 horas es -21.48;

a_2 a 0.25 hora es 87.91;

a_2 a 0.5 hora es 93.12;

a_2 a 1 hora es 96.98;

a_2 a 2 horas es 100.52;

a_2 a 6 horas es 100.91;

a_3 a 0.25 hora es 58.83;

a_3 a 0.5 hora es 75.08;

a_3 a 1 hora es 86.32;

a_3 a 2 horas es 92.04;

a_3 a 6 horas es 99.99;

a_{12} a 0.25 hora es -616.98;

a_{12} a 0.5 hora es -617.39;

a_{12} a 1 hora es -545.68;

a_{12} a 2 horas es -377.76;

a_{12} a 6 horas es 69.72;

a_{13} a 0.25 hora es -536.63;

a_{13} a 0.5 hora es -576.95;

a_{13} a 1 hora es -540.35;

a_{13} a 2 horas es -397.91;

a_{13} a 6 horas es 12.22;

a_{23} a 0.25 hora es 30.77;

407

a_{23} a 0.5 hora es 31.94;

a_{23} a 1 hora es 32.68;

a_{23} a 2 horas es 32.91; y

a_{23} a 6 horas es 9.65.

En algunas modalidades:

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado;

la capa de la tableta exterior comprimida comprende acetato de bazedoxifeno;

el perfil de disolución de estrógeno de la composición bajo condiciones de disolución de estrógeno es sustancialmente como se muestra en cualquiera de las Figuras 30 a 32; y

el perfil de disolución del agente terapéutico de la composición bajo condiciones de disolución del agente terapéutico de tipo II es sustancialmente como se muestra en cualquiera de las Figuras 27 a 29.

En algunas modalidades:

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado;

la capa de la tableta exterior comprimida comprende acetato de medroxiprogesterona;

el perfil de disolución de estrógeno de la composición bajo condiciones de disolución de estrógeno es sustancialmente como se muestra en cualquiera de las Figuras

408

4-6, Figura 33 (Ejemplo 9), Figura 34 (Ejemplo 13), Figura 35 (Ejemplo 15), Figura 35 (Ejemplo 16), Figura 35 (Ejemplo 18) o la Figura 36 (Ejemplo 20); y

el perfil de disolución del agente terapéutico de la composición bajo condiciones de disolución del agente terapéutico de tipo I es sustancialmente como se muestra en cualquiera de las Figuras 1-3, Figura 37 (Ejemplo 9), Figura 38 (Ejemplo 13), Figura 39 (Ejemplo 15), Figura 39 (Ejemplo 16), Figura 39 (Ejemplo 18) o la Figura 40 (Ejemplo 20).

En algunas modalidades:

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado;

la capa de la tableta exterior comprimida comprende acetato de medroxiprogesterona;

el perfil de disolución de estrógeno de la composición bajo condiciones de disolución de estrógeno es sustancialmente como se muestra en cualquiera de Figura 33 (Ejemplo 8), Figura 33 (Ejemplo 10), Figura 33 (Ejemplo 11), Figura 34 (Ejemplo 12), Figura 34 (Ejemplo 14), Figura 35 (Ejemplo 17), Figura 36 (Ejemplo 19) o la Figura 36 (Ejemplo 21); y

el perfil de disolución del agente terapéutico de la composición bajo condiciones de disolución del agente terapéutico de tipo I es sustancialmente como se muestra en cualquiera de la Figura 37 (Ejemplo 8), Figura 37 (Ejemplo

409

10), Figura 38 (Ejemplo 11), Figura 38 (Ejemplo 12), Figura 38 (Ejemplo 14), Figura 39 (Ejemplo 17), Figura 40 (Ejemplo 19) o la Figura 40 (Ejemplo 21).

En algunas modalidades, La presente invención proporciona además a composición de tableta en tableta seleccionada de una pluralidad de una composición de tableta en tableta, en donde la pluralidad tiene una uniformidad de contenido para el agente terapéutico aproximadamente igual o menor que 2%. En algunas modalidades, la pluralidad de la composición de tableta en tableta tiene una uniformidad de contenido para el agente terapéutico aproximadamente igual o menor que 1.5%. En algunas modalidades, la pluralidad de la composición de tableta en tableta tiene una uniformidad de contenido para el agente terapéutico aproximadamente igual o menor que 3.5%. En algunas modalidades, la pluralidad de la composición de tableta en tableta tiene una uniformidad de contenido para el agente terapéutico aproximadamente igual o menor que 2.5%.

En algunas modalidades, La presente invención proporciona además a composición de tableta en tableta seleccionada de una pluralidad de la composición de tableta en tableta, en donde la pluralidad tiene una variación en peso de aproximadamente igual o menor que 2%. En algunas modalidades, la pluralidad de la composición de tableta en tableta tiene una variación en peso de aproximadamente igual

410

o menor que 1.5%. En algunas modalidades, la pluralidad de la composición de tableta en tableta tiene una variación en peso de aproximadamente igual o menor que 3%.

Procesos

La presente invención también se relaciona con procesos para producir las composiciones de tableta en tableta de la invención. Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención proporciona un proceso para producir una composición de tableta en tableta de la invención que comprende:

comprimir una primer mezcla sólida para formar una tableta central; y

comprimir una segunda mezcla sólida en la tableta central para formar una capa de tableta exterior comprimida; en donde:

(a) la primera mezcla sólida comprende:

uno o más estrógenos;

un primer componente de rellenador/diluyente de la mezcla sólida que comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 85% en peso de la primera mezcla sólida;

un primer componente de rellenador/aglomerante de la primera mezcla sólida que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% en peso de la primera mezcla sólida;

un componente polimérico de formación de gel hidrofílico de la primera mezcla sólida que comprende de aproximadamente

411

1% a aproximadamente 40% en peso de la primera mezcla sólida; y

opcionalmente, un componente lubricante de la primera mezcla sólida que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la primera mezcla sólida; y

(b) la segunda mezcla sólida comprende:

uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste de modulador del receptor de estrógeno selectivo y un agente progestacional;

un componente rellenador/diluyente de la segunda mezcla sólida que comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 80% en peso de la segunda mezcla sólida;

un componente rellenador/aglomerante de la segunda mezcla sólida que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 70% en peso de la segunda mezcla sólida;

un componente polimérico de formación de gel hidrofílico de la segunda mezclas sólida que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 60% de la capa de tableta exterior comprimida;

opcionalmente, un componente antioxidante de la segunda mezcla sólida que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% de la segunda mezcla sólida; y

opcionalmente, un componente lubricante de la segunda mezcla sólida que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% de la segunda mezcla sólida.

412

La primera y segunda mezclas sólidas pueden prepararse mediante una variedad de técnicas conocidas por un experimentado en la técnica. En un aspecto, una o ambas de la primera y segunda mezcla sólida se prepara por las técnicas de mezclado directo. En otro aspecto, una o ambas de la primera y segunda mezcla se prepara por las técnicas de granulación en húmedo. En un aspecto adicional, una o ambas de la primera y segunda mezcla se prepara por los procesos de granulación en seco. La granulación de la mezcla puede realizarse por cualquiera de las técnicas de granulación conocidas por los experimentados en la técnica. Por ejemplo, las técnicas de granulación en seco incluyen, pero no se limitan a, compresión del polvo mezclado a alta presión, ya sea por compactación de rodillo o "martilleo" en una prensa para tabletas para trabajos duros. Las técnicas de granulación en húmedo incluyen, pero no se limitan a, granulación de alto corte, procesamiento de un sólo recipiente, granulación por atomización superior, granulación por atomización inferior, granulación de lecho fluidizado, extrusión/esferonización y granulación con rotor.

En algunas modalidades, el proceso además comprende mezclar uno o más agentes terapéuticos, el componente rellenador/aglomerante de la segunda mezcla sólida, el componente rellenador/diluyente de la segunda mezcla sólida y el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de

413

la segunda mezcla sólida para formar la segunda mezcla sólida.

En algunas modalidades, el mezclado comprende además:

mezclar uno o más agentes terapéuticos y el componente rellenador/aglomerante de la segunda mezcla sólida para formar una mezcla inicial; y

combinar la mezcla inicial con el componente rellenador/diluyente de la segunda mezcla sólida y el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la segunda mezcla sólida para formar la segunda mezcla sólida.

En algunas modalidades, el proceso comprende además granular y después moler la segunda mezcla sólida después del mezclado y antes de comprimir para formar la capa de la tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades, el proceso comprende además mezclar el componente antioxidante de la segunda mezcla sólida y, opcionalmente, por lo menos una porción del componente lubricante opcional de la segunda mezcla sólida con uno o más agentes terapéuticos, el componente rellenador/aglomerante de la segunda mezcla sólida, el componente rellenador/diluyente de la segunda mezcla sólida y el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la segunda mezcla sólida para formar la segunda mezcla sólida.

En algunas modalidades, el proceso además comprende

414

mezclar el componente rellenador/diluyente de la primera mezcla sólida, el componente rellenador/aglomerante de la primera mezcla sólida, el componente del polímero de formación de gel hidrofílico de la primera mezcla sólida, y el estrógeno para formar la primera mezcla sólida.

En algunas modalidades, el proceso además comprende granular y después moler la primera mezcla sólida después del mezclado.

En algunas modalidades, el proceso además comprende las etapas de:

(a) adicionar agua a la primera mezcla sólida durante la granulación; y

(b) secar la primera mezcla granulada antes de la molienda.

En algunas modalidades, el proceso además comprende secar la primera mezcla granulada para perder el peso (LOD) de aproximadamente 1% a aproximadamente 3%.

En algunas modalidades, el proceso además comprende las etapas de:

(i) mezclar el componente rellenador/diluyente de la primera mezcla sólida, el componente rellenador/aglomerante de la primera mezcla sólida, el componente del polímero de formación de gel hidrofílico de la primera mezcla sólida y el estrógeno para formar una primera mezcla sólida;

(ii) granular la primera mezcla sólida de la etapa (i)

415

en presencia de agua;

(iii) secar la primera mezcla sólida de la etapa (ii)

(iv) moler la primera mezcla sólida de la etapa (iii);

(v) opcionalmente, mezclar la primera mezcla sólida de la etapa (iv) con el componente lubricante opcional de la primera mezcla sólida, si está presente;

(vi) comprimir la primera mezcla sólida de la etapa (iv) o la etapa (v), si se usa, para formar la tableta central;

(vii) mezclar uno o más agentes terapéuticos y el componente rellenador/aglomerante de la segunda mezcla sólida para formar una mezcla inicial;

(viii) combinar la mezcla inicial con el componente rellenador/diluyente de la segunda mezcla sólida y el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la segunda mezcla sólida para formar una segunda mezcla sólida;

(ix) opcionalmente, granular la segunda mezcla sólida de la etapa (viii);

(x) opcionalmente, combinar la segunda mezcla sólida de la etapa (viii) o la etapa (ix), si se usa, con por lo menos una porción del componente lubricante opcional de la segunda mezcla sólida; y

(xi) después de la etapa (viii) o las etapas (ix) o (x), si se usa, comprimir la segunda mezcla sólida de (vi) en la

tableta central de la etapa (iv) para formar la capa de la tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades, el componente rellenador/diluyente de la primera mezcla sólida, el componente rellenador/aglomerante de la primera mezcla sólida, el componente del polímero de formación de gel hidrofílico de la primera mezcla sólida o el componente lubricante opcional de la primera mezcla sólida se seleccionan de las listados anteriormente para la tableta central de las composiciones de tableta en tableta. En algunas modalidades, el componente rellenador/diluyente de la segunda mezcla sólida, el componente rellenador/aglomerante de la segunda mezcla sólida, el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la segunda mezcla sólida, el componente lubricante opcional de la segunda mezcla sólida o el componente antioxidante opcional de la segunda mezcla sólida se seleccionan de los listados anteriormente para la capa de la tableta exterior comprimida de las composiciones de tableta en tableta.

En algunas modalidades:

el componente rellenador/diluyente de la primera mezcla sólida comprende uno o más de lactosa, lactosa monohidratada, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio y un

417

carbonato metálico;

el componente rellenador/aglomerante de la primera mezcla sólida comprende uno o más de celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, copovidona, alcohol polivinílico, almidón, gelatina, goma arábiga, goma acacia y goma de tragacanto;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la primera mezcla sólida uno o más de hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma xantana y goma guar;

el componente lubricante opcional de la primera mezcla sólida, 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 rellenador/diluyente de la segunda mezcla sólida comprende uno o más de lactosa, lactosa monohidratada, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio y un carbonato metálico;

el componente rellenador/aglomerante de la segunda

418

mezcla sólida comprende uno o más de celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, copovidona, alcohol polivinílico, almidón, gelatina, goma arábiga, goma acacia y goma de tragacanto;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la segunda mezcla sólida comprende uno o más de hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma xantana y goma guar;

el componente lubricante opcional de la segunda mezcla sólida, 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 antioxidante opcional de la segunda mezcla sólida, si está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico, ascorbato de sodio, palmitato de ascorbilo, vitamina E, acetato de vitamina E, hidroxitolueno butilado e hidroxianisol butilado;

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado; y

la capa de la tableta exterior comprimida comprende acetato de medroxiprogesterona o acetato de bazedoxifeno.

419

En algunas modalidades:

el componente rellenador/diluyente de la primera mezcla sólida comprende uno o más de lactosa y lactosa monohidratada;

el componente rellenador/aglomerante de la primera mezcla sólida comprende celulosa microcristalina;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la primera mezcla sólida hidroxipropilmetilcelulosa;

el componente lubricante opcional de la primera mezcla sólida, si está presente, comprende estearato de magnesio;

el componente rellenador/diluyente de la segunda mezcla sólida comprende uno o más de lactosa y lactosa monohidratada;

el componente rellenador/aglomerante de la segunda mezcla sólida comprende celulosa microcristalina;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la segunda mezcla sólida comprende hidroxipropilmetilcelulosa;

el componente lubricante opcional de la segunda mezcla sólida, si está presente, comprende estearato de magnesio;

el componente antioxidante opcional de la segunda mezcla sólida, si está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico y acetato de vitamina E;

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno

420

conjugado; y

la capa de la tableta exterior comprimida comprende acetato de medroxiprogesterona o acetato de bazedoxifeno.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para producir una composición de tableta en tableta que comprende:

comprimir una primer mezcla sólida para formar una tableta central; y

comprimir una segunda mezcla sólida en la tableta central para formar una capa de tableta exterior comprimida; en donde:

a) la primera mezcla sólida comprende:

uno o más estrógenos;

un primer componente de rellenador/diluyente de la mezcla sólida que comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

un primer componente de rellenador/aglomerante de la primera mezcla sólida que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% en peso de la tableta central;

un componente polimérico de formación de gel hidrofílico de la primera mezcla sólida que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 40% en peso de la tableta central; y

opcionalmente, un componente lubricante de la primera mezcla sólida que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la tableta central; y

421

b) la segunda mezcla sólida comprende:

uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste de modulador del receptor de estrógeno selectivos y agentes progestacionales;

un componente de vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende de aproximadamente 60% a aproximadamente 99.9% en peso de la capa de tableta exterior comprimida, en donde el componente de vehículo farmacéuticamente aceptable exterior comprende opcionalmente uno o más de un componente rellenador/diluyente de la segunda mezcla sólida, un componente rellenador/aglomerante de la segunda mezcla sólida y un componente polimérico de formación de gel hidrofílico de la segunda mezcla sólida;

opcionalmente, un componente lubricante de la segunda mezcla sólida que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la capa de tableta exterior comprimida; y

opcionalmente, un componente antioxidante de la segunda mezcla sólida que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

La primera y segunda mezclas sólidas pueden prepararse por diferentes técnicas conocidas en el arte, que incluyen, pero no se limitan a, las técnicas descritas anteriormente.

En algunas modalidades, los procesos comprenden además

422

mezclar uno o más agentes terapéuticos y el componente de vehículo farmacéuticamente aceptable para formar la segunda mezcla sólida.

En algunas modalidades, el proceso comprende además granular y después moler la segunda mezcla sólida antes de la compresión para formar la capa de la tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades, el proceso comprende además mezclar el componente rellenador/diluyente de la primera mezcla sólida, el componente rellenador/aglomerante de la primera mezcla sólida, el componente del polímero de formación de gel hidrofílico de la primera mezcla sólida y el estrógeno para formar la primera mezcla sólida.

En algunas modalidades, el proceso comprende además granular y después moler la primera mezcla sólida antes de la compresión para formar la tableta central.

En algunas modalidades, el proceso además comprende las etapas de:

(a) adicionar agua a la primera mezcla sólida durante la granulación; y

(b) secar la primera mezcla granulada antes de la molienda.

En algunas modalidades, el proceso además comprende las etapas de:

(i) mezclar el componente rellenador/diluyente de la

423

primera mezcla sólida, el componente rellenador/aglomerante de la primera mezcla sólida, el componente del polímero de formación de gel hidrofílico de la primera mezcla sólida y el estrógeno para formar una primera mezcla sólida;

(ii) granular la primera mezcla sólida de la etapa (i) en presencia de agua;

(iii) moler la primera mezcla sólida de la etapa (iii) después de la granulación;

(iv) opcionalmente, mezclar la primera mezcla sólida de la etapa (iii) con el componente lubricante opcional de la primera mezcla sólida, si está presente;

(v) comprimir la primera mezcla sólida de la etapa (iii) o la etapa (iv) opcional, si se usa, para formar la tableta central;

(vi) mezclar uno o más agentes terapéuticos y el componente de vehículo farmacéuticamente aceptable para formar una mezcla inicial;

(vii) opcionalmente, granular o después moler la segunda mezcla sólida de la etapa (vi);

(viii) opcionalmente, mezclar la segunda mezcla sólida de la etapa (vi) o la etapa opcional (vii), si se usa, con por lo menos una porción del componente lubricante opcional de la segunda mezcla sólida; y

(ix) después de la etapa (vi) o las etapas opcionales (vi) y (vii), si se usan, comprimir la segunda mezcla de (vi)

424

en la tableta central de la etapa (iv) para formar la capa de la tableta exterior comprimida.

En algunas modalidades, el componente rellenador/diluyente de la primera mezcla sólida, el componente rellenador/aglomerante de la primera mezcla sólida, el componente del polímero de formación de gel hidrofílico de la primera mezcla sólida o el componente lubricante opcional de la primera mezcla sólida se seleccionan de los listados anteriormente para la tableta central de las composiciones de la tableta en tableta. En algunas modalidades, el componente rellenador/diluyente de la segunda mezcla sólida, el componente rellenador/aglomerante de la segunda mezcla sólida, el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la segunda mezcla sólida, el componente lubricante opcional de la segunda mezcla sólida o el componente antioxidante opcional de la segunda mezcla sólida se seleccionan de los listados anteriormente para la capa de la tableta exterior comprimida de las composiciones de tableta en tableta.

En algunas modalidades:

el componente rellenador/diluyente de la primera mezcla sólida comprende uno o más de lactosa, lactosa monohidratada, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio y un

425

carbonato metálico;

el componente rellenador/aglomerante de la primera mezcla sólida comprende uno o más de celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, copovidona, alcohol polivinílico, almidón, gelatina, goma arábiga, goma acacia y goma de tragacanto;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la primera mezcla sólida uno o más de hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma xantana y goma guar;

el componente lubricante opcional de la primera mezcla sólida, 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 vehículo farmacéuticamente aceptable comprende uno o más de lactosa, lactosa monohidratada, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio, un carbonato metálico, polivinilpirrolidona, copovidona, alcohol polivinílico, gelatina, goma arábiga, goma acacia, goma de

426

tragacanto, hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, goma xantana y goma guar;

el componente lubricante opcional de la segunda mezcla sólida, 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 antioxidante opcional de la segunda mezcla sólida, si está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico, ascorbato de sodio, palmitato de ascorbilo, vitamina E, acetato de vitamina E, hidroxitolueno butilado e hidroxianisol butilado;

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado; y

la capa de la tableta exterior comprimida comprende acetato de medroxiprogesterona o acetato de bazedoxifeno.

En algunas modalidades:

el componente rellenador/diluyente de la primera mezcla sólida comprende uno o más de lactosa y lactosa monohidratada;

el componente rellenador/aglomerante de la primera mezcla sólida comprende celulosa microcristalina;

477

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la primera mezcla sólida hidroxipropilmetilcelulosa;

el componente lubricante opcional de la primera mezcla sólida, si está presente, comprende estearato de magnesio;

el componente de vehículo farmacéuticamente aceptable comprende uno o más de lactosa, lactosa monohidratada, celulosa microcristalina e hidroxipropilmetilcelulosa;

el componente lubricante opcional de la segunda mezcla sólida, si está presente, comprende estearato de magnesio;

el componente antioxidante opcional de la segunda mezcla sólida, si está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico y acetato de vitamina E;

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado; y

la capa de la tableta exterior comprimida comprende acetato de medroxiprogesterona o acetato de bazedoxifeno.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para producir una composición de tableta en tableta que comprende:

comprimir una primer mezcla sólida para formar una tableta central; y

comprimir una segunda mezcla sólida en la tableta central para formar una capa de tableta exterior comprimida; en donde:

428

a) la primera mezcla sólida comprende:

uno o más estrógenos;

un primer componente de rellenador/diluyente de la mezcla sólida que comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

un primer componente de rellenador/aglomerante de la primera mezcla sólida que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% en peso de la tableta central;

un componente polimérico de formación de gel hidrofílico de la primera mezcla sólida que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 40% en peso de la tableta central; y

opcionalmente, un componente lubricante de la primera mezcla sólida que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la tableta central; y

b) la segunda mezcla sólida comprende:

uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste de modulador del receptor de estrógeno selectivos y agentes progestacionales;

un componente rellenador/diluyente de la segunda mezcla sólida que comprende de aproximadamente 25% a aproximadamente 65% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

un componente rellenador/aglomerante de la segunda mezcla sólida que comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 50% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

un componente desintegrante de una segunda mezcla sólida que comprende de aproximadamente 2% a aproximadamente 15% en peso de la capa de tableta exterior comprimida;

opcionalmente, un componente de agente humectante de una segunda mezcla sólida que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% de la capa de tableta exterior comprimida;

opcionalmente, un componente lubricante de la segunda mezcla sólida que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la capa de tableta exterior comprimida; y

opcionalmente, un componente antioxidante de la segunda mezcla sólida que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de la capa de tableta exterior comprimida.

La primera y segunda mezclas sólidas pueden prepararse por diferentes técnicas conocidas en el arte, que incluyen, pero no se limitan a, las técnicas descritas anteriormente.

En algunas modalidades, el proceso comprende además mezclar el componente rellenador/diluyente de la primera mezcla sólida, el componente rellenador/aglomerante de la primera mezcla sólida, el componente del polímero de formación de gel hidrofílico de la primera mezcla sólida, y el estrógeno para formar la primera mezcla sólida.

En algunas modalidades, el proceso comprende además

430

granular y después moler la primera mezcla sólida después del mezclado.

En algunas modalidades, el proceso además comprende las etapas de:

(a) adicionar agua a la primera mezcla sólida durante la granulación; y

(b) secar la primera mezcla granulada antes de la molienda.

En algunas modalidades, el proceso comprende además secar la primera mezcla granulada para perder en el secado (LOD) de aproximadamente 1% a aproximadamente 3%.

En algunas modalidades, el proceso comprende además mezclar uno o más agentes terapéuticos, el componente del agente humectante de la segunda mezcla sólida opcional, si está presente, y el componente antioxidante opcional de la segunda mezcla sólida, si está presente, con por lo menos una porción de cada una del componente rellenador/diluyente de la segunda mezcla sólida, el componente rellenador/aglomerante de la segunda mezcla sólida y el componente desintegrante de la segunda mezcla sólida para formar una mezcla inicial.

En algunas modalidades, el proceso comprende además granular y después moler la mezcla inicial después del mezclado para formar una mezcla granulada.

En algunas modalidades, el proceso además comprende combinar la mezcla granulada con cualquier porción restante

del componente rellenador/diluyente de la segunda mezcla sólida, el componente rellenador/aglomerante de la segunda mezcla sólida y el componente desintegrante de la segunda mezcla sólida para formar la segunda mezcla sólida.

En algunas modalidades, el proceso además comprende mezclar la segunda mezcla sólida con el componente lubricante opcional de la segunda mezcla sólida, si está presente, antes de comprimir la segunda mezcla sólida en la tableta central.

En algunas modalidades, el proceso además comprende las etapas de:

(i) mezclar el componente rellenador/diluyente de la primera mezcla sólida, el componente rellenador/aglomerante de la primera mezcla sólida, el componente del polímero de formación de gel hidrofílico de la primera mezcla sólida y el estrógeno para formar una primera mezcla sólida;

(ii) granular la primera mezcla sólida de la etapa (i) en presencia de agua;

(iii) secar la primera mezcla sólida de la etapa (ii)

(iv) moler la primera mezcla sólida de la etapa (iii);

(v) opcionalmente, combinar la primera mezcla sólida de la etapa (iv) con el componente lubricante opcional de la primera mezcla sólida, si está presente

(vi) comprimir la primera mezcla sólida de la etapa (iv)

o la etapa (v), si se usa, para formar la tableta central;

(vii) mezclar uno o más agentes terapéuticos, el componente del agente humectante de la segunda mezcla sólida opcional, si está presente, y el componente antioxidante opcional de la segunda mezcla sólida, si está presente, con por lo menos una porción de cada una del componente rellenador/diluyente de la segunda mezcla sólida, el componente rellenador/aglomerante de la segunda mezcla sólida y el componente desintegrante de la segunda mezcla sólida para formar una mezcla inicial;

(viii) opcionalmente, granular y moler la segunda mezcla sólida de la etapa (vii) para formar una mezcla granulada;

(ix) combinar ya sea la mezcla inicial de (vii) o la mezcla granulada de (viii) con cualquier porción restante del componente rellenador/diluyente de la segunda mezcla sólida, el componente rellenador/aglomerante de la segunda mezcla sólida y el componente desintegrante de la segunda mezcla sólida para formar la segunda mezcla sólida;

(x) opcionalmente, combinar la segunda mezcla sólida de la etapa (ix) con por lo menos una porción del componente lubricante opcional de la segunda mezcla sólida; y

(xi) comprimir la segunda mezcla de de la etapa (ix) o la etapa (x) en la tableta central de la etapa (vi) para formar la capa de la tableta exterior comprimida.

453

En algunas modalidades, el componente rellenador/diluyente de la primera mezcla sólida, el componente rellenador/aglomerante de la primera mezcla sólida, el componente del polímero de formación de gel hidrofílico de la primera mezcla sólida o el componente lubricante opcional de la primera mezcla sólida se seleccionan de los listados anteriormente para la tableta central de las composiciones de la tableta en tableta. En algunas modalidades, el componente rellenador/diluyente de la segunda mezcla sólida, el componente rellenador/aglomerante de la segunda mezcla sólida, el componente desintegrante de la segunda mezcla sólida, el componente humectante de la segunda mezcla sólida, el componente lubricante opcional de la segunda mezcla sólida o el componente antioxidante opcional de la segunda mezcla sólida se seleccionan del los listados anteriormente para la capa exterior comprimida de las composiciones de tableta en tableta.

En algunas modalidades:

el componente rellenador/diluyente de la primera mezcla sólida comprende uno o más de lactosa, lactosa monohidratada, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio y un carbonato metálico;

el componente rellenador/aglomerante de la primera

434

mezcla sólida comprende uno o más de celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, copovidona, alcohol polivinílico, almidón, gelatina, goma arábiga, goma acacia y goma de tragacanto;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la primera mezcla sólida uno o más de hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma xantana y goma guar;

el componente lubricante de la primera mezcla sólida, 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 rellenador/diluyente de la segunda mezcla sólida comprende uno o más de lactosa, lactosa monohidratada, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio y un carbonato metálico;

el componente rellenador/aglomerante de la segunda mezcla sólida comprende uno o más de celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, copovidona, alcohol

435

polivinílico, almidón, gelatina, goma arábiga, goma acacia y goma de tragacanto;

el componente desintegrante de la segunda mezcla sólida comprende uno o más de croscarmelosa sódica, carmelosa de calcio, crospovidona, ácido algínico, alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de calcio, almidón, almidón pregelatinizado, glicolato de almidón sódico, flóculo de celulosa y carboximetilcelulosa;

el componente del agente humectante de la segunda mezcla sólida opcional, si está presente, comprende uno o más de a copolímero de polietilenglicol-polipropilenglicol, lauril sulfato de sodio, éster de ácido graso de sorbitán de polioxietileno, polietilenglicol, aceite de ricino de polioxietileno, docusato de sodio, compuestos de amina de amonio cuaternario, ésteres de azúcar de ácido graso, ésteres de ácido graso polietoxilados y glicéridos poliglucolizados;

el componente lubricante opcional de la segunda mezcla sólida, 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 antioxidante opcional de la segunda mezcla sólida, si está presente, comprende uno o más de ácido

436

ascórbico, ascorbato de sodio, palmitato de ascorbilo, vitamina E, acetato de vitamina E, hidroxitolueno butilado e hidroxianisol butilado;

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado; y

la capa de la tableta exterior comprimida comprende acetato de medroxiprogesterona o acetato de bazedoxifeno.

En algunas modalidades:

el componente rellenador/diluyente de la primera mezcla sólida comprende uno o más de lactosa y lactosa monohidratada;

el componente rellenador/aglomerante de la primera mezcla sólida comprende celulosa microcristalina;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la primera mezcla sólida hidroxipropilmetilcelulosa;

el componente lubricante opcional de la primera mezcla sólida, si está presente, comprende estearato de magnesio;

el componente rellenador/diluyente de la segunda mezcla sólida comprende uno o más de lactosa y lactosa monohidratada;

el componente rellenador/aglomerante de la segunda mezcla sólida comprende celulosa microcristalina;

el componente desintegrante de la segunda mezcla sólida comprende uno o más de almidón pregelatinizado y glicolato de

almidón sódico;

el componente del agente humectante de la segunda mezcla sólida opcional, si está presente, comprende a copolímero de polietilenglicol-polipropilenglicol;

el componente lubricante opcional de la segunda mezcla sólida, si está presente, comprende estearato de magnesio;

el componente de la segunda mezcla sólida opcional, si está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico y acetato de vitamina E;

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado; y

la capa de la tableta exterior comprimida comprende acetato de medroxiprogesterona o acetato de bazedoxifeno.

En algunas modalidades, los procesos producen una pluralidad de composiciones de tableta en tableta que tienen una uniformidad de contenido para el agente terapéutico aproximadamente igual o menor que 3.5%. En algunas modalidades, los procesos producen una pluralidad de composiciones de tableta en tableta que tienen una uniformidad de contenido para el agente terapéutico aproximadamente igual o menor que 2.5%. En algunas modalidades, los procesos producen una pluralidad de composiciones de tableta en tableta que tienen una uniformidad de contenido para el agente terapéutico aproximadamente igual o menor que 2% ó 1.5%.

130

En algunas modalidades, los procesos producen una pluralidad de composiciones de tableta en tableta que tiene una variación en peso aproximadamente igual o menor que 2%. En algunas modalidades, los procesos producen una pluralidad de composiciones de tableta en tableta que tienen una variación en peso aproximadamente igual o menor que 1.5%.

Los procesos descritos en la presente pueden usarse para preparar cualquiera de las composiciones de tableta en tableta descritas en la presente, o combinaciones o sub-combinaciones de los mismos.

La presente invención proporciona además productos producidos por los procesos de la invención. Cualquiera de las modalidades de los procesos descritos en la presente, o las sub-modalidades o sub-combinaciones de los mismos, pueden usarse para producir los productos de de la invención.

En algunas modalidades, la capa de la tableta exterior comprimida del producto tiene una dureza de aproximadamente 2 kp a aproximadamente 7 kp.

En general, el estrógeno y el agente terapéutico en las composiciones y mezclas descritas en la presente, están presentes en una cantidad farmacéuticamente efectiva. La frase "cantidad farmacéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del agente farmacológico activo que provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal, individuo, paciente o humano que está siendo buscado por un

439

investigador, veterinario, médico u otro clínico. La respuesta biológica o médica deseada puede incluir prevenir el trastorno en un paciente (por ejemplo, prevenir el trastorno en un paciente que puede estar predispuesto al trastorno, pero no que aún no experimenta o exhibe la patología o sintomatología de la enfermedad). La respuesta biológica o médica deseada también puede incluir el trastorno en un paciente que está experimentando o exhibiendo la patología o sintomatología del trastorno (es decir, detener o disminuir el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología). La respuesta biológica o médica deseada también puede incluir mejorar el trastorno en un paciente que está experimentando o exhibiendo la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, revertir la patología o sintomatología).

La cantidad farmacéuticamente efectiva proporcionada en la profilaxis o tratamiento de un trastorno específico puede variar de acuerdo con la o las condiciones específicas que son tratadas, el tamaño, la edad y el patrón de respuesta del paciente, la gravedad del trastorno, el juicio del médico de atención o similares. En general, las cantidades efectivas para la administración oral diaria pueden ser de aproximadamente 0.01 a 1,000 mg/kg, o aproximadamente 0.5 a 500 mg/kg.

En general, las composiciones pueden administrarse por

440

cualquier ruta apropiada, por ejemplo, oralmente. Los excipientes de las composiciones y las mezclas también pueden combinarse con las mezclas de otros compuestos activos o rellenadores y/o diluyentes inertes. Los numerosos excipientes adicionales, formas de dosificación, agentes de dispersión y similares que son apropiados para el uso en conexión con las composiciones de la invención son conocidos en la técnica y se describen en, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

Los recubrimientos de película útiles con las presentes composiciones son conocidos en la técnica y consisten en general de un polímero (usualmente un polímero tipo celulósico), un colorante y un plastificante. Las composiciones y formulaciones en la presente también pueden combinarse y procesarse como un sólido, después colocarse en una forma de cápsula, tal como una cápsula de gelatina. En algunos casos, puede formularse un plastificante en la capa de tableta exterior para prevenir las fracturas.

Algunas características de la invención se describen en la presente en las modalidades. Se enfatiza que algunas características de la invención, que, por claridad, se describen en la presente en el contexto de las modalidades separadas, también pueden proporcionarse en combinación en

441

una sola modalidad, a menos que se especifique lo contrario. Por el contrario, las diferentes características de la invención que, por brevedad, se describen en el contexto de una sola modalidad, también pueden proporcionarse separadamente o en cualquier sub-combinación apropiada, a menos que se especifique lo contrario. Por ejemplo, algunas de las modalidades en la presente describen los porcentajes en peso individuales para cada excipiente, estrógeno o agente terapéutico en una porción dada de la composición o mezcla, mientras que otras modalidades en la presente describen la composición química de los excipientes, estrógenos o agentes terapéuticos; estas modalidades también pueden proporcionarse en cualquier combinación o sub-combinación apropiada, así como proporcionarse en forma separada en una sola modalidad, a menos que se especifique lo contrario.

Para que la invención descrita en la presente pueda entenderse más eficientemente, a continuación se proporcionan los ejemplos. Debería entenderse que estos ejemplos son sólo para propósitos ilustrativos y no se construyen de ninguna manera como limitantes de la invención.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

PREPARACIÓN DE GRÁNULOS DE ESTRÓGENOS CONJUGADOS QUE COMPRENDEN 27.5% DE HPMC K 100M Y COMPRESIÓN DEL GRÁNULO

HASTA UNA FORMA DE TABLETA

Una característica de la forma de tableta descrita en la presente en una tableta central que comprende, por ejemplo, estrógenos conjugados. Los Ejemplos 1-3 son Ejemplos que demuestran la producción de un gránulo de estrógeno conjugado ("CE"). En este Ejemplo 1, para producir un gránulo CE, HPMC de grado de liberación controlada (CR) K100M Premium (Dow Chemical Co., Midland, MI) se seleccionó para el uso con base en sus propiedades de liberación controlada. HPMC de grado Premium CR se produce especialmente de un material de tamaño de partícula ultra-fino, que puede asegurar una hidratación rápida y formación de gel.

Se usó la desecación de CE con lactosa ("CEDL") (Wyeth, Madison, NJ). CEDL a una mezcla de 42.9 mg CE/g se granuló con el balance de los ingredientes restantes en la Tabla 1 (con la incorporación) de agua por medio de un granulador de alto corte siguiendo los procedimientos a continuación para un tamaño de lote de 1.5 kg siguiendo el procedimiento a continuación.

1. CEDL se mezcló con Lactosa monohidratada secada por atomización (Wyeth, Madison, NJ), AVICEL® PH 101 (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) y HPMC K100M Premium CR (Dow Chemical Co., Midland, MI) en un mezclador de alto corte Collette de 10 litros durante 5 minutos con guillotinas a aproximadamente 430 rpm.

143

2. La mezcla de la etapa 1 se granuló iniciando la adición de agua al mezclador Collette con guillotinas y cortadoras que corren a aproximadamente 430 y 1800 rpm, respectivamente. Toda el agua se adicionó dentro de aproximadamente 4 minutos.

3. La granulación se continuó durante aproximadamente 7 minutos.

4. La granulación en húmedo se secó en un secador de lecho fluidizado a un punto de ajuste de la temperatura de entrada de 60°C hasta alcanzar una pérdida de granulación blanco en el secado ("LOD") de 2%. Fue aceptable una variación de ±0.5% de contenido de humedad.

5. La granulación seca se pasó a través de un molino Fitz "M" equipado con una placa # 2A, ajustada a una velocidad alta (4500-4600 rpm) y navajas de impacto equipadas hacia delante.

6. La granulación de la etapa 5 se mezcló en un mezclador V durante aproximadamente 10 minutes a aproximadamente 22 rpm.

7. Aproximadamente 100 g de la mezcla de la etapa 6 se removió para el uso en la etapa 8.

8. Se adicionó estearato de magnesio ("MS") a través de un tamiz # 20, en porciones aproximadamente iguales, a cada lado del mezclador V. Después de la adición de MS, se usó la mezcla de la etapa 7, en porciones aproximadamente iguales, a

444

cada lado del mezclador V y se mezcló durante aproximadamente 3 minutos. La cantidad de MS adicionado se ajustó en una base por tableta con base en la cantidad de granulación que es mezclada.

9. La granulación lubricada de la etapa 8 se desechó en una bolsa de polietileno de doble empaque con una bolsa desecante entre las bolsas.

10. La granulación CE lubricada después se comprimió en tabletas de 120 mg usando una herramienta convexa de ¼ pulgada (0.635 cm) con una máquina de compresión Korsch XL100. Las tabletas tienen una intervalo de dureza de 7.5-9.5 kp y un intervalo de espesor de 0.14 - 0.16 pulgadas (0.35-0.4064 cm)

Tabla 1

Descripción	Entrada/Tableta (mg)	% p/p
Desecación de CE con lactosa a 42.9 mg/g	10.4895	8.74
Lactosa monohidratada secada por atomización	58.2105	48.51
Avicel PH 101, NF	18	15.00
HPMC K100M Premium CR	33	27.50
Estearato de magnesio, NF	0.3	0.25
Agua Purificada, USP (A)	30	

PATENTE DE INVENCIÓN

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltd

09-70672

3/3

447

Comentario: (A) indica removido durante el procesamiento.

EJEMPLO 2

PREPARACIÓN DE GRÁNULOS DE ESTRÓGENOS CONJUGADOS QUE COMPRENDEN 20% DE HPMC K 100M Y COMPRESIÓN DEL GRÁNULO HASTA UNA FORMA DE TABLETA

Usando las cantidades de ingredientes en la Tabla 2, se preparó una mezcla de CE granulada y se usó para formar una tableta siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

Tabla 2

Descripción	Entrada/Tableta (mg)	% p/p
Desecación de CE con lactosa a 42.9 mg/g	10.4895	8.74
Lactosa monohidratada secada por atomización	67.2105	56.01
Avicel PH 101, NF	18	15.00
HPMC K100M Premium CR	24	20.00
Estearato de magnesio, NF	0.3	0.25
Agua purificada, USP (A)	30	

Comentario: (A) indica removido durante el procesamiento.

446

EJEMPLO 3

PREPARACIÓN DE GRÁNULOS DE ESTRÓGENOS CONJUGADOS QUE COMPRENDEN 10% DE HPMC K 100M Y COMPRESIÓN DEL GRÁNULO HASTA UNA FORMA DE TABLETA

Usando las cantidades de ingredientes en la Tabla 2, se preparó una mezcla de CE granulada y se usó para formar una tableta siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

Tabla 3

Descripción	Entrada/Tableta (mg)	% p/p
Desecación de CE con lactosa a 42.9 mg/g	10.4895	8.74
Lactosa monohidratada secada por atomización	79.2105	66.01
Avicel PH 101, NF	18	15.00
HPMC K100M Premium CR	12	10.00
Estearato de magnesio, NF	0.3	0.25
Agua purificada, USP (A)	30	

Comentario: (A) indica removido durante el procesamiento.

EJEMPLOS 4-21

Otra característica de la tableta descrita en la presente en una capa exterior que comprende un fármaco seleccionado tal como progesterona. Los Ejemplos 4-21 detallan la preparación de las mezclas de acetato de medroxiprogesterona ("MPA") con cantidades variadas de Lactosa monohidratada secada por atomización (Foremost Farms USA, Baraboo, WI), AVICEL® PH 200 (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) y HPMC K100M Premium CR (Dow Chemical Co., Midland, MI) para el uso como una capa exterior. La lactosa monohidratada secada por atomización, AVICEL® PH 200 y HPMC K100M Premium CR son excipientes en estas mezclas. Algunas mezclas no contienen uno o más de estos excipientes.

EJEMPLO 4

PREPARACIÓN DE UNA MEZCLA DE ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA QUE COMPRENDE 20% DE HPMC K4M

Usando las cantidades de ingredientes en la Tabla 4, se formó una mezcla de MPA siguiendo el procedimiento.

1. MPA (Berlichem, Inc., Fairfield, NJ) **se tamizó** junto con AVICEL® PH 200 (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) a través de un tamiz de malla #20.

2. La mezcla de la etapa 1 se combinó en un mezclador V durante aproximadamente 110 revoluciones.

3. La lactosa y HPMC se tamizaron a través del mismo tamiz y se adicionaron al mezclador.

448

4. La mezcla de la etapa 3 se mezcló durante aproximadamente 330 revoluciones.

5. Se tamizó estearato de magnesio ("MS") junto con aproximadamente 100 g de la mezcla de la etapa 4 a través del mismo tamiz y se adicionó al mezclador. Esta mezcla después se combinó durante aproximadamente 66 revoluciones y después se desechó.

Tabla 4

Descripción	Entrada/Tableta (mg)	% p/p
Acetato de medroxiprogesterona, USP, Micronizado @100%	1.5	0.63
Lactosa monohidratada secada por atomización, NF	93.9	39.13
Celulosa microcristalina, NF (Avicel PH 200)	96	40.00
HPMC K4M Premium CR	48	20.00
Estearato de magnesio, NF	0.6	0.25

EJEMPLO 5

PREPARACIÓN DE LA COMPOSICIÓN DE TABLETA EN TABLETA

Para preparar una composición de tableta en tableta, la mezcla de MPA del Ejemplo 4 se comprimió en la tableta

interna CE del Ejemplo 1 con una herramienta convexa redonda de 11 mm que usa una máquina de compresión Kilian RUD. El peso de la capa externa MPA blanco fue de 240 mg, que generó un peso de tableta en tableta blanco de 360 mg. Los pesos de relleno de ambos lados (superior e inferior) se ajustaron para permitir que la tableta interna de CE se colocar en el centro de la tableta terminada. La medición de la dureza de la tableta en tableta no fue consistente debido al taponamiento durante la prueba, que es un problema común para las composiciones de tableta en tableta, la fuerza de compresión se basó en la dureza de la tableta sólo con la capa externa de MPA. La dureza objetivo de la capa exterior de MPA sola tuvo un intervalo de 2.0-6.0 kp. Bajo esta fuerza de compresión, la composición de tableta en tableta tuvo una friabilidad de cero por ciento.

EJEMPLO 6

PREPARACIÓN DE LA COMPOSICIÓN DE TABLETA EN TABLETA

Una la mezcla de MPA del Ejemplo 4 y la tableta interna de CE del Ejemplo 2, se preparó una composición de tableta en tableta siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5.

EJEMPLO 7

PREPARACIÓN DE LA COMPOSICIÓN DE TABLETA EN TABLETA

Una la mezcla de MPA del Ejemplo 4 y la tableta interna

de CE del Ejemplo 3, se preparó una composición de tableta en tableta siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5.

PREPARACIÓN 8

PREPARACIÓN DE UNA MEZCLA DE ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA Y LA FORMULACIÓN SUBSECUENTE DE UNA COMPOSICIÓN DE TABLETA EN TABLETA

Usando las cantidades de ingredientes en la Tabla 5, se formó una mezcla de MPA por el siguiente procedimiento.

1. AVICEL® PH 200 (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) y MPA (Berlichem, Inc., Fairfield, NJ) se pasaron a través de un tamiz de malla #30 y se mezclaron entre sí en un mezclador V 4 Qt durante aproximadamente 110 revoluciones.

2. La lactosa se adicionó en el mezclador y se mezcló durante aproximadamente 330 revoluciones.

3. Se tamizó MS con aproximadamente 100 g del material mezclado a través del tamiz de malla # 30.

4. La mezcla de la etapa 3 se adicionó en el mezclador y se mezcló durante aproximadamente 66 revoluciones.

Esta mezcla de MPA de la etapa 4 después se comprimió en la tableta interna de CE del Ejemplo 3 para formar una composición de tableta en tableta usando el procedimiento del Ejemplo 5.

Tabla 5

Ingredientes	mg/tab	%p/p	g/lote
MPA micronizado	1.5	0.63	6.25
Lactosa monohidratada secada por atomización	112.95	47.07	470.63
Avicel PH 200	124.95	52.07	520.63
HPMC K4M Premium CR	0	0.00	0.00
Estearato de magnesio	0.6	0.25	2.50
Total	**240.00**	**100.0**	**1000.00**

EJEMPLO 9

PREPARACIÓN DE UNA MEZCLA DE ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA Y LA FORMACIÓN SUBSECUENTE DE UNA COMPOSICIÓN DE TABLETA EN TABLETA

Usando las cantidades de ingredientes en la Tabla 6, se formó una mezcla de MPA por el siguiente procedimiento.

1. AVICEL® PH 200 (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) y MPA (Berlichem, Inc., Fairfield, NJ) se pasaron a través de un tamiz de malla #30.

2. La mezcla de la etapa 1, lactosa monohidratada secada por atomización (Foremost Farms USA, Baraboo, WI), y

HPMC se adicionaron a un mezclador V 2 Qt y se mezclaron durante aproximadamente 440 revoluciones.

3. MS se tamizó con aproximadamente 100 g del material mezclado a través del tamiz de malla #30.

4. La mezcla de la etapa 3 se adicionó al mezclador y se mezcló durante aproximadamente 66 revoluciones.

Esta mezcla de MPA de la etapa 4 después se comprimió en la tableta interna de CE del Ejemplo 3 para formar una composición de tableta en tableta usando el procedimiento en el Ejemplo 5.

Tabla 6

Ingredientes	mg/tab	%p/p	g/lote
MPA Micronizado	1.5	0.63	3.13
Lactosa monohidratada secada por atomización	165.900	69.13	345.65
Avicel PH 200	12	5.00	25.00
HPMC K4M Premium CR	60	25.00	125.00
Estearato de magnesio	0.6	0.25	1.25
Total	**240.00**	**100.0**	**500.03**

EJEMPLO 10

PREPARACIÓN DE UNA MEZCLA DE ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA Y LA FORMACIÓN SUBSECUENTE DE UNA COMPOSICIÓN DE TABLETA EN

453

TABLETA

Usando las cantidades de ingredientes en la Tabla 7, se formó una mezcla de MPA por el siguiente procedimiento.

1. AVICEL® PH 200 (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) y MPA (Berlichem, Inc., Fairfield, NJ) se pasaron a través de un tamiz de malla #30 y se mezclaron en un mezclador V 4 Qt durante aproximadamente 440 revoluciones.

2. MS se tamizó con aproximadamente 100 g de material mezclado a través de un tamiz de malla #30.

3. La mezcla de la etapa 2 se adicionó al mezclador y se mezcló durante aproximadamente 66 revoluciones.

La mezcla de MPA de la etapa 4 después se comprimió en la tableta interna de CE del Ejemplo 3 para formar una composición de tableta en tableta usando el procedimiento en el Ejemplo 5.

Tabla 7

Ingredientes	mg/tab	%p/p	g/lote
MPA micronizado	1.5	0.63	6.25
Lactosa monohidratada secada por atomización	0	0.00	0.00
Avicel PH 200	237.9	99.13	991.25
HPMC K4M Premium CR	0	0.00	0.00

454

Ingredientes	mg/tab	%p/p	g/lote
Estearato de magnesio	0.6	0.25	2.50
Total	**240.00**	**100.0**	**1000.00**

EJEMPLO 11

PREPARACIÓN DE UNA MEZCLA DE ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA y LA FORMACIÓN SUBSECUENTE DE UNA COMPOSICIÓN DE TABLETA EN TABLETA

Usando las cantidades de ingredientes en la Tabla 8, una mezcla de MPA se formó por el siguiente procedimiento.

1. AVICEL® PH 200 (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) y MPA (Berlichem, Inc., Fairfield, NJ) y lactosa se pasaron a través de un tamiz de malla #30.

2. La mezcla de la etapa 1 se adicionó a un mezclador V 4Qt y se mezcló durante aproximadamente 440 revoluciones.

3. MS se tamizó con aproximadamente 100 g del material mezclado a través de un tamiz de malla #30.

4. La mezcla de la etapa 3 se adicionó al mezclador y se mezcló durante aproximadamente 66 revoluciones.

La mezcla de MPA de la etapa 4 después se comprimió en la tableta interna de CE del Ejemplo 3 para formar una composición de tableta en tableta usando el procedimiento en el Ejemplo 5.

Tabla 8

Ingredientes	mg/tab	% p/p	g/lote
MPA micronizado	1.5	0.63	6.25
Lactosa monohidratada secada por atomización	225.9	94.13	941.25
Avicel PH 200	12	5.00	50.00
HPMC K4M Premium CR	0	0.00	0.00
Estearato de magnesio	0.6	0.25	2.50
Total	**240.00**	**100.0**	**1000.00**

EJEMPLO 12

PREPARACIÓN DE UNA MEZCLA DE ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA y LA FORMACIÓN SUBSECUENTE DE UNA COMPOSICIÓN DE TABLETA EN TABLETA

Usando las cantidades de ingredientes en la Tabla 9, una mezcla de MPA se formó por el siguiente procedimiento.

1. AVICEL® PH 200 (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) y MPA (Berlichem, Inc., Fairfield, NJ) se pasaron a través de un tamiz de malla #30.

2. La mezcla de la etapa 1 se adicionó a un mezclador V 4Qt y se mezcló durante aproximadamente 110 revoluciones.

3. Lactosa monohidratada secada por atomización (Foremost Farms USA, Baraboo, WI) se adicionó y la mezcla se combinó durante aproximadamente 330 revoluciones.

456

4. MS se tamizó con aproximadamente 100 g del material mezclado a través de un tamiz de malla #30.

5. La mezcla de la etapa 4 se adicionó al mezclador y se mezcló durante aproximadamente 66 revoluciones.

La mezcla de MPA de la etapa 5 después se comprimió en la tableta interna de CE del Ejemplo 3 para formar una composición de tableta en tableta usando el procedimiento en el Ejemplo 5.

Tabla 9

Ingredientes	mg/tab	% p/p	g/lote
MPA micronizado	1.5	0.63	6.25
Lactosa monohidratada secada por atomización	112.95	47.07	470.63
Avicel PH 200	124.95	52.07	520.63
HPMC K4M Premium CR	0	0.00	0.00
Estearato de magnesio	0.6	0.25	2.50
Total	**240.00**	**100.0**	**1000.00**

EJEMPLO 13

PREPARACIÓN DE UNA MEZCLA DE ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA y LA FORMACIÓN SUBSECUENTE DE UNA COMPOSICIÓN DE TABLETA EN TABLETA

457

Usando las cantidades de ingredientes en la Tabla 10, una mezcla de MPA se formó por el siguiente procedimiento.

1. AVICEL® PH 200 (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) y MPA (Berlichem, Inc., Fairfield, NJ) se pasaron a través de un tamiz de malla #30.

2. La mezcla de la etapa 1, lactosa monohidratada secada por atomización (Foremost Farms USA, Baraboo, WI), y HPMC se adicionó en un mezclador V 2 Qt y se mezcló durante aproximadamente 440 revoluciones.

3. MS se tamizó con aproximadamente 100 g del material mezclado a través de un tamiz de malla #30.

4. La mezcla de la etapa 3 se adicionó al mezclador y se mezcló durante aproximadamente 66 revoluciones.

La mezcla de MPA de la etapa 4 después se comprimió en la tableta interna de CE del Ejemplo 3 para formar una composición de tableta en tableta usando el procedimiento en el Ejemplo 5.

Tabla 10

Ingredientes	mg/tab	% p/p	g/lote
MPA micronizado	1.5	0.63	3.13
Lactosa monohidratada secada por atomización	105.9	44.13	220.65
Avicel PH 200	12	5.00	25.00

Ingredientes	mg/tab	% p/p	g/lote
HPMC K4M Premium CR	120	50.00	250.00
Estearato de magnesio	0.6	0.25	1.25
Total	**240.00**	**100.0**	**500.03**

EJEMPLO 14

PREPARACIÓN DE UNA MEZCLA DE ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA y LA FORMACIÓN SUBSECUENTE DE UNA COMPOSICIÓN DE TABLETA EN TABLETA

Usando las cantidades de ingredientes en la Tabla 11, una mezcla de MPA se formó por el siguiente procedimiento.

1. AVICEL® PH 200 (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) y MPA (Berlichem, Inc., Fairfield, NJ) se pasaron a través de un tamiz de malla #30.

2. La mezcla de la etapa 1 se adicionó a un mezclador V 2-Qt y se mezcló durante aproximadamente 110 revoluciones.

3. HPMC se adicionó al mezclador y se mezcló durante aproximadamente 330 revoluciones.

4. MS se tamizó con aproximadamente 100 g del material mezclado a través de un tamiz de malla #30.

5. La mezcla de la etapa 4 se adicionó en el mezclador y se mezcló durante aproximadamente 66 revoluciones.

La mezcla de MPA de la etapa 5 después se comprimió en la tableta interna de CE del Ejemplo 3 para formar una

459

composición de tableta en tableta usando el procedimiento en el Ejemplo 5.

Tabla 11

Ingredientes	mg/tab	% p/p	g/lote
MPA micronizado	1.5	0.63	3.13
Lactosa monohidratada secada por atomización	0	0.00	0.00
Avicel PH 200	117.9	49.13	245.65
HPMC K4M Premium CR	120	50.00	250.00
Estearato de magnesio	0.6	0.25	1.25
Total	**240.00**	**100.0**	**500.03**

EJEMPLO 15

PREPARACIÓN DE UNA MEZCLA DE ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA y LA FORMACIÓN SUBSECUENTE DE UNA COMPOSICIÓN DE TABLETA EN TABLETA

Usando las cantidades de ingredientes en la Tabla 12, una mezcla de MPA se formó por el siguiente procedimiento.

1. AVICEL® PH 200 (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) y MPA (Berlichem, Inc., Fairfield, NJ) se pasaron a través de un tamiz de malla #30.

2. La mezcla de la etapa 1, lactosa y HPMC se adicionó

en un mezclador V 2 Qt y se mezcló durante aproximadamente 440 revoluciones.

3. MS se tamizó con aproximadamente 100 g del material mezclado a través de un tamiz de malla #30.

4. La mezcla de la etapa 3 se adicionó en el mezclador y se mezcló durante aproximadamente 66 revoluciones.

La mezcla de MPA de la etapa 4 después se comprimió en la tableta interna de CE del Ejemplo 3 para formar una composición de tableta en tableta usando el procedimiento en el Ejemplo 5.

Tabla 12

Ingredientes	mg/tab	% p/p	g/lote
MPA micronizado	1.5	0.63	3.13
Lactosa monohidratada secada por atomización	105.9	44.13	220.65
Avicel PH 200	12	5.00	25.00
HPMC K4M Premium CR	120	50.00	250.00
Estearato de magnesio	0.6	0.25	1.25
Total	**240.00**	**100.0**	**500.03**

EJEMPLO 16

PREPARACIÓN DE UNA MEZCLA DE ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA y

461

LA FORMACIÓN SUBSECUENTE DE UNA COMPOSICIÓN DE TABLETA EN TABLETA

Usando las cantidades de ingredientes en la Tabla 13, una mezcla de MPA se formó por el siguiente procedimiento.

1. AVICEL® PH 200 (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) y MPA (Berlichem, Inc., Fairfield, NJ) se pasaron a través de un tamiz de malla #30.

2. La mezcla de la etapa 1 se adicionó en un mezclador V 2 Qt y se mezcló durante aproximadamente 110 revoluciones.

3. HPMC y lactosa se adicionó al mezclador y se mezcló durante aproximadamente 330 revoluciones.

4. MS se tamizó con aproximadamente 100 g del material mezclado a través de un tamiz de malla #30.

5. La mezcla de la etapa 4 se adicionó en el mezclador y se mezcló durante aproximadamente 66 revoluciones.

La mezcla de MPA de la etapa 5 después se comprimió en la tableta interna de CE del Ejemplo 3 para formar una composición de tableta en tableta usando el procedimiento en el Ejemplo 5.

462

Tabla 13

Ingredientes	mg/tab	% p/p	g/lote
MPA micronizado	1.5	0.63	3.13
Lactosa monohidratada secada por atomización	154.428	64.35	321.75
Avicel PH 200	53.472	22.28	111.40
HPMC K4M Premium CR	30	12.50	62.50
Estearato de magnesio	0.6	0.25	1.25
Total	**240.00**	**100.0**	**500.03**

EJEMPLO 17

PREPARACIÓN DE UNA MEZCLA DE ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA y LA FORMACIÓN SUBSECUENTE DE UNA COMPOSICIÓN DE TABLETA EN TABLETA

Usando las cantidades de ingredientes en la Tabla 14, una mezcla de MPA se formó por el siguiente procedimiento.

1. AVICEL® PH 200 (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) y MPA (Berlichem, Inc., Fairfield, NJ) se pasaron a través de un tamiz de malla #30 y se mezcló en un mezclador V 4 Qt durante aproximadamente 440 revoluciones.

2. MS se tamizó con aproximadamente 100 g del material mezclado a través de un tamiz de malla #30.

3. La mezcla de la etapa 2 se adicionó en el mezclador

463

y se mezcló durante aproximadamente 66 revoluciones.

La mezcla de MPA de la etapa 3 después se comprimió en la tableta interna de CE del Ejemplo 3 para formar una composición de tableta en tableta usando el procedimiento en el Ejemplo 5.

Tabla 14

Ingredientes	mg/tab	% p/p	g/lote
MPA micronizado	1.5	0.63	6.25
Lactosa monohidratada secada por atomización	0	0.00	0.00
Avicel PH 200	237.9	99.13	991.25
HPMC K4M Premium CR	0	0.00	0.00
Estearato de magnesio	0.6	0.25	2.50
Total	**240.00**	**100.0**	**1000.00**

EJEMPLO 18

PREPARACIÓN DE UNA MEZCLA DE ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA y LA FORMACIÓN SUBSECUENTE DE UNA COMPOSICIÓN DE TABLETA EN TABLETA

Usando las cantidades de ingredientes en la Tabla 15, una mezcla de MPA se formó por el siguiente procedimiento.

1. AVICEL® PH 200 (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) y MPA (Berlichem, Inc., Fairfield, NJ) se pasaron a través de

464

un tamiz de malla #30.

2. La mezcla de la etapa 1 se adicionó en un mezclador V 2 Qt y se mezcló durante aproximadamente 110 revoluciones.

3. HPMC y lactosa monohidratada secada por atomización (Foremost Farms USA, Baraboo, WI) se adicionó al mezclador y se mezcló durante aproximadamente 330 revoluciones.

4. MS se tamizó con aproximadamente 100 g del material mezclado a través de un tamiz de malla #30.

5. La mezcla de la etapa 4 se adicionó en el mezclador y se mezcló durante aproximadamente 66 revoluciones.

La mezcla de MPA de la etapa 5 después se comprimió en la tableta interna de CE del Ejemplo 3 para formar una composición de tableta en tableta usando el procedimiento en el Ejemplo 5.

Tabla 15

Ingredientes	mg/tab	% p/p	g/lote
MPA micronizado	1.5	0.63	3.13
Lactosa monohidratada secada por atomización	41.46	17.28	86.40
Avicel PH 200	136.44	56.85	284.25
HPMC K4M Premium CR	60	25.00	125.00
Estearato de magnesio	0.6	0.25	1.25
Total	**240.00**	**100.0**	**500.03**

465

EJEMPLO 19

PREPARACIÓN DE UNA MEZCLA DE ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA y LA FORMACIÓN SUBSECUENTE DE UNA COMPOSICIÓN DE TABLETA EN TABLETA

Usando las cantidades de ingredientes en la Tabla 16, una mezcla de MPA se formó por el siguiente procedimiento.

1. AVICEL® PH 200 (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) y MPA (Berlichem, Inc., Fairfield, NJ) se pasaron a través de un tamiz de malla #30.

2. La mezcla de la etapa 1 se adicionó en un mezclador V 2 Qt y se mezcló durante aproximadamente 110 revoluciones.

3. HPMC se adicionó al mezclador y se mezcló durante aproximadamente 330 revoluciones.

4. MS se tamizó con aproximadamente 100 g del material mezclado a través de un tamiz de malla #30.

5. La mezcla de la etapa 4 se adicionó en el mezclador y se mezcló durante aproximadamente 66 revoluciones.

La mezcla de MPA de la etapa 5 después se comprimió en la tableta interna de CE del Ejemplo 3 para formar una composición de tableta en tableta usando el procedimiento en el Ejemplo 5.

466

Tabla 16

Ingredientes	mg/tab	% p/p	g/lote
MPA micronizado	1.5	0.63	3.13
Lactosa monohidratada secada por atomización	0	0.00	0.00
Avicel PH 200	177.9	74.13	370.65
HPMC K4M Premium CR	60	25.00	125.00
Estearato de magnesio	0.6	0.25	1.25
Total	**240.00**	**100.0**	**500.03**

EJEMPLO 20

PREPARACIÓN DE UNA MEZCLA DE ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA y LA FORMACIÓN SUBSECUENTE DE UNA COMPOSICIÓN DE TABLETA EN TABLETA

Usando las cantidades de ingredientes en la Tabla 17, una mezcla de MPA se formó por el siguiente procedimiento.

1. AVICEL® PH 200 (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) y MPA (Berlichem, Inc., Fairfield, NJ) se pasaron a través de un tamiz de malla #30.

2. La mezcla de la etapa 1 se adicionó en un mezclador V 2 Qt y se mezcló durante aproximadamente 110 revoluciones.

3. HPMC y lactosa monohidratada secada por atomización (Foremost Farms USA, Baraboo, WI) se adicionó al mezclador y

467

se mezcló durante aproximadamente 330 revoluciones.

4. MS se tamizó con aproximadamente 100 g del material mezclado a través de un tamiz de malla #30.

5. La mezcla de la etapa 4 se adicionó en el mezclador y se mezcló durante aproximadamente 66 revoluciones.

La mezcla de MPA de la etapa 5 después se comprimió en la tableta interna de CE del Ejemplo 3 para formar una composición de tableta en tableta usando el procedimiento en el Ejemplo 5.

Tabla 17

Ingredientes	mg/tab	% p/p	g/lote
MPA micronizado	1.5	0.63	3.13
Lactosa monohidratada secada por atomización	67.95	28.32	141.58
Avicel PH 200	79.95	33.32	166.58
HPMC K4M Premium CR	90	37.50	187.50
Estearato de magnesio	0.6	0.25	1.25
Total	**240.00**	**100.0**	**500.03**

EJEMPLO 21

PREPARACIÓN DE UNA MEZCLA DE ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA y LA FORMACIÓN SUBSECUENTE DE UNA COMPOSICIÓN DE TABLETA EN TABLETA

463

Usando las cantidades de ingredientes en la Tabla 18, una mezcla de MPA se formó por el siguiente procedimiento.

1. AVICEL® PH 200 (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) y MPA (Berlichem, Inc., Fairfield, NJ) se pasaron a través de un tamiz de malla #30 y se mezcló en un mezclador V 4 Qt durante aproximadamente 440 revoluciones.

2. La mezcla de la etapa 1 y lactosa monohidratada secada por atomización (Foremost Farms USA, Baraboo, WI) se adicionó a un mezclador V 4Qt y se mezcló durante aproximadamente 440 revoluciones.

3. MS se tamizó con aproximadamente 100 g del material mezclado a través de un tamiz de malla #30.

4. La mezcla de la etapa 3 se adicionó en el mezclador y se mezcló durante aproximadamente 66 revoluciones.

La mezcla de MPA de la etapa 4 después se comprimió en la tableta interna de CE del Ejemplo 3 para formar una composición de tableta en tableta usando el procedimiento en el Ejemplo 5.

Tabla 18

MPA micronizado	1.5	0.63	6.25
Lactosa monohidratada secada por atomización	225.9	94.13	941.25

469

Avicel PH 200	12	5.00	50.00
HPMC K4M Premium CR	0	0.00	0.00
Estearato de magnesio	0.6	0.25	2.50
Total	**240.00**	**100.0**	**1000.00**

EJEMPLO 22

CARACTERIZACIÓN DE LAS COMPOSICIONES DE CE/MPA DE TABLETA EN TABLETA

Variación en peso

Se evaluó la variación en peso de 100 tabletas. El peso de cada tableta individual se midió usando el probador Mocon Automatic Balance Analysis (Método USP <905>, General Chapters, Uniformity of Dosage Forms). La media, desviación estándar y desviación estándar relativa de estos 100 valores se calculó por el probador. La variación en peso se representa por la desviación estándar relativa. Los resultados se muestran en la Tabla 19.

Uniformidad de contenido de MPA y CE

La uniformidad de contenido de MPA y CE se determinó en una muestra de 10 tabletas de acuerdo con el método USP <905>. Los resultados se muestran en la Tabla 19.

Disolución de MPA de la tableta en tableta

La disolución de MPA de las composiciones de tableta en

470

tableta se determinó usando el Aparato 2 de USP, a 50 rpm en 900 mL con 0.54% de lauril sulfato de sodio (SLS) en agua durante un periodo de 12 horas. Las muestras filtradas del medio de disolución se tomaron a intervalos específicos. La liberación del activo se determinó por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa (HPLC). Los resultados se muestran en las Tablas 20 y 22.

Disolución de estrógenos conjugados de la tableta en tableta

La disolución de CE de las composiciones de tableta en tableta de los Ejemplos 5, 6 y 7 se determinó usando el Aparato 2 de USP, a 50 rpm en 900 mL de amortiguador de acetato de sodio 0.02 M, pH 4.5, durante un periodo de 8 horas. Las muestras filtradas del medio de disolución se tomaron a intervalos específicos. La liberación del activo se determinó en la cromatografía de HPLC de fase inversa. Los resultados se muestran en las Tablas 21 y 23.

Selección olfativa de la tableta en tabletas

La tableta en tabletas de CE/MPA se recubrió con aproximadamente 3% de Opadry White (Colorcon, Inc., West Point, PA). Cuarenta tabletas recubiertas/pulidas con cera y sin recubrir se envasaron en botellas de 40 mL de polietileno de alta densidad ("HDPE"). Estas botellas tapadas, que no se sellaron por inducción, se colocaron en cámaras de

estabilidad bajo condiciones de 40°C/75% de HR y 25°C/60% de HR, respectivamente.

Las botellas se abrieron semanalmente. Dos individuos diferentes se monitorearon para el olor característico y los estrógenos conjugados.

Resultados

Se investigó el efecto del nivel de HPMC K100M en la porción de la tableta interna de CE en la velocidad de disolución relacionada con CE y MPA. Las tres formulaciones de prueba tuvieron la misma composición de capa externa de MPA. Sin embargo, difirió el nivel de HPMC K100M CR en la porción de la tableta interna de CE. El producto de la tableta en tableta comprimida se probó y se evaluó para la variación en peso, la uniformidad de contenido y la disolución para los componentes activos de CE y MPA. Los datos en la Tabla 19 indican que la formulación, así como el proceso, produjeron composiciones de tableta en tableta que obtuvieron una variación en peso excelente así como una buna uniformidad de contenido para los componentes activos de CE y MPA. A partir de los resultados mostrados en las Tablas 20 y 21, puede concluirse que a mayor contenido del polímero en la porción de tableta interna de CE, menor la velocidad de disolución de CE. Por otro lado, la velocidad de disolución de MPA no se afecta por la concentración de HPMC K100M CR en

472

la porción de la tableta interna de CE. lo tanto, el efecto de un excipiente sobre la velocidad de disolución de CE en general es impredecible.

Un diseño experimental de la mezcla D óptima se usó para optimizar la formulación de la porción de la tableta externa de MPA y evaluar la influencia de cada ingrediente en las velocidades de disolución de MPA y CE. Los resultados de estos experimentos se analizaron usando los elementos de programación (software) DESIGN EXPERT® 6.09. La Tabla 23 y las Figuras 33-36 exhiben los resultados de la disolución de CE de las catorce formulaciones generadas de los lotes de diseño experimentales. La Tabla 22 y las Figuras 37-40 exhiben los resultados de la disolución de MPA de las catorce formulaciones generadas de los lotes de diseño experimentales. Los porcentajes liberados de CE a 1, 2 3, 4 y 5 horas y los porcentajes liberados de MPA a 15, 30, 60, 120 y 360 minutos de todas las formulaciones modelo se trataron por los elementos de programación DESING EXPERT®. Los modelos apropiados para estos experimentos incluyen los modelos lineal, cuadrático y cúbico especial. El modelo matemático que se ajusta mejor se seleccionó con base en las comparaciones de los diferentes parámetros estadísticos que incluyen la desviación estándar (ST, por sus siglas en inglés), el coeficiente de correlación múltiple (R^2), el coeficiente de correlación múltiple ajustado (R^2 ajustado),

473

el coeficiente de correlación múltiple predicho (R^2 predicho), la suma de cuadrados residual predicha (PRESS) y la precisión adecuada proporcionada por los elementos de programación DESIGN EXPERT® 6.09. Entre estos parámetros estadísticos, PRESS indica qué tan bien el modelo se ajusta a los datos y para el modelo elegido debería ser pequeño con relación a los otros modelos bajo consideración. R^2 predicho ha sido un acuerdo razonable con el R^2 ajustado. La precisión adecuada mide la señal a la relación de ruido. Una relación mayor de 4 es deseable.

Modelo lineal:

$$Y = b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3$$

Modelo cuadrático:

$$Y = b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_{12}X_1X_2 + b_{13}X_1X_3 + b_{23}X_2X_3$$

Modelo cúbico especial:

$$Y = b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_{12}X_1X_2 + b_{13}X_1X_3 + b_{23}X_2X_3 + b_{123}X_1X_2X_3$$

Comentario: X_1: Nivel de HPMC K4M Prem. CR .

X_2: nivel de lactosa secada por atomización

X_3: nivel de AVICEL® PH 200

Para evaluar el efecto de los niveles de HPMC en la capa externa de MPA en el patrón de disolución de CE y MPA, los factores y las variables de respuesta se relacionaron usando la ecuación polinomial con el análisis estadístico. Como se

474

muestra en la Tabla 24, las aproximaciones de los valores de respuesta de CE ($Y_{CE\ 1h}$, $Y_{CE\ 2h}$, $Y_{CE\ 3h}$, $Y_{CE\ 4h}$, y $Y_{CE\ 5h}$) basados en el modelo cuadrático fueron los más apropiados debido a que exhiben valores de desviación estándar baja (ST), R^2 alto, PRESS bajo, un acuerdo razonable entre R^2 predicho contra R^2 ajustado. Además, la precisión adecuada para todos los puntos de tiempo es mayor de 4. La Tabla 25 lista todos los coeficientes para la ecuación de regresión óptima para la disolución de CE basada en el modelo cuadrático. Las Figuras 7-16 ilustran la influencia de los niveles de HPMC en la capa de la tableta exterior de MPA en la velocidad de disolución de CE de la composición de tableta en tableta. Para diseños de mezclas, la gráfica trazada muestra los efectos del cambio de cada componente a lo largo de una línea imaginaria a partir de la mezcla de referencia (ausencia al centroide global) al vértice. Ya que la cantidad de este componente aumenta, las cantidades del otro componente disminuyen, pero su relación entre sí permanece constante. En la gráfica trazada, una pendiente o curvatura empinada en una variable de entrada indica una sensibilidad de respuesta relativamente alta. De estas figuras puede concluirse que HPMC (X_1) en la capa de la tableta exterior de MPA fue el retardante principal para la disolución de CE de la composición de tableta en tableta. Las gráficas trazadas también indican que la lactosa (X_2) y AVICEL® (X_3) pueden aumentar la velocidad de

475

liberación de CE y el efecto de mejoramiento de la lactosa fue mayor que AVICEL® dado que la pendiente de la gráfica trazada de lactosa es mayor que la de AVICEL®. Este resultado puede contribuir a que un material soluble en agua, lactosa, pueda estimular la penetración de agua en las partes internas de la tableta en tableta, resultando de esta manera en la liberación del fármaco de la tableta en tableta.

La Tabla 26 exhibe los parámetros estadísticos para la velocidad de liberación de MPA. Los resultados mostraron que las aproximaciones de los valores de respuesta de MPA ($Y_{MPA\ 15min}$, $Y_{MPA\ 30min}$, $Y_{MPA\ 60min}$, $Y_{MPA\ 120min}$, y $Y_{MPA\ 360min}$) basados en el modelo cuadrático fueron el mejor ajuste dado que exhiben valores de desviación estándar menor (ST), R^2 alto y PRESS bajo. La Tabla 27 muestra todos los coeficientes para la ecuación de regresión óptima para la velocidad de disolución de MPA de las composiciones de tableta en tableta. Las Figuras 17-26 ilustran la influencia de los niveles de HPMC en la capa de la tableta exterior de MPA en la velocidad de disolución de MPA. A partir de estas figuras puede concluirse que similar a CE, HPMC (X_1) en la capa externa de MPA fue el retardante principal para la disolución de MPA de la tableta en tableta. Las gráficas trazadas también indican que la lactosa (X_2) y AVICEL® (X_3) pueden aumentar la velocidad de liberación de MPA y el efecto de mejoramiento de la lactosa fue mayor que para el AVICEL® dado que la pendiente de la

476

gráfica trazada de la lactosa es mayor que la de AVICEL®.

Evaluación de la estabilidad de la tableta en tabletas de CE/MPA

Un lote de tableta en tableta de CE/MPA se evaluó para la estabilidad. Las composiciones para la tableta central de CE así como la capa de tableta exterior de MPA se muestran en las Tablas 28 y 29. Este lote se recubrió con Opadry® White (Colorcon, Inc., West Point, PA) una ganancia en peso de 2.8% usando el Recubridor Vector LDCS con un mortero de inserción de 1.3 litros. Las tabletas recubiertas se pulieron con cera carnauba. Las cincuenta tabletas recubiertas se envasaron en botellas de polietileno de alta densidad (HDPE) de 60 mL y se sellaron por inducción. Las botellas selladas se colocaron en estabilidad a las condiciones de 40°C/75% de HR y 30°C/60% de HR hasta 6 meses. Los resultados de este estudio se muestran en las Tablas 30 a 32. La disolución al intervalo inicial se llevó a cabo en la composición de tableta en tableta sin recubrir. Como se observa en las tablas, esta formulación es químicamente estable bajo las condiciones estudiadas (30°C/60% de HR y 40°C/75% de HR) durante hasta 6 meses sin desecante.

Se siguió el mismo procedimiento en otro estudio de estabilidad, excepto que 1.0 g de desecante de gel de sílice STRIPPAX® (Multisorb Technologies, Buffalo, NY) se incluyó en

477

las botellas de HDPE de 60 mL con la composición de CE/MPA de tableta en tableta. Las formulaciones para la capa exterior MPA y centro de CE se listan en las Tablas 33 y 34. Las botellas selladas se colocaron en estabilidad a las condiciones de 40°C/75% de HR y 25°C/60% hasta 6 meses y 12 meses, respectivamente. Los resultados se resumen en la Tabla 35. El desecante mejoró la estabilidad de la composición de tableta en tableta.

Selección olfativa de la tableta en tabletas.

Como se describió anteriormente, CE tiene un olor característico que en general no se desea en una tableta para ser tomada oralmente. Para probar las características olfativas de las formulaciones de tableta en tableta descritas en la presente, se llevó a cabo la selección olfativa en composiciones de tableta en tableta recubiertas y no recubiertas. La Tabla 36 exhibe los resultados. No se detectó un olor característico del estrógeno conjugado de orina de yegua embarazada a 25°C/60% de HR dentro del periodo de estudio para la tableta en tableta recubierta y sin recubrir. Aun bajo las condiciones de alta temperatura y humedad (40°C/75% de HR), sólo las tabletas sin recubrir tuvieron un olor, que fue muy ligero en el intervalo de 4 semanas.

Esto ilustra que los procedimientos de formulación y

manufacturación para la composición de tableta en tableta descrita son grandes y reproducibles para producir las composiciones de tableta en tableta de estrógenos conjugados/MPA con una excelente variación en peso y uniformidad de contenido. Además, para la misma capa externa, a mayor contenido del polímero en la porción de la tableta central de CE, menor la velocidad de disolución de CE. Por otro lado, la velocidad de disolución de MPA de la capa de la tableta exterior no se afecta por la concentración de HPMC K100M CR en la porción de la tableta central.

El estudio de diseño experimental estadístico muestra que un alto nivel de polímero en la capa de MPA disminuirá la velocidad de disolución de MPA de la tableta en tableta. La lactosa monohidratada secada por atomización y AVICEL® pueden aumentar la velocidad de liberación de MPA. El efecto del mejoramiento de la lactosa monohidratada secada por atomización fue mayor que el de AVICEL®. Similar a MPA, HPMC en la capa de la tableta exterior de MPA fue el retardante principal para la disolución de CE de la composición de tableta en tableta con la misma tableta central de CE. La lactosa monohidratada secada por atomización y AVICEL® pueden aumentar la velocidad de liberación de CE y el efecto de mejoramiento de la lactosa monohidratada secada por atomización fue mayor que el de AVICEL®. Sin ser limitado por ninguna teoría particular, la mayor disolución de la lactosa

monohidratada secada por atomización comparado con AVICEL® puede resultar de la mayor solubilidad en agua. Por lo tanto, cambiando los niveles de HPMC en la porción de la capa de la tableta exterior de MPA y/o la porción de la tableta central de CE puede influenciar las velocidades de liberación de CE así como las de MPA para esta forma de dosificación.

Además de una formulación robusta con múltiple potencial de características *in vitro*, los intervalos cubiertos para CE, MPA y combinaciones de CE/MPA permiten que un huésped de las relaciones *in vivo* obtenga un efecto deseado *in vivo*. Este es un nuevo método para obtener un nuevo punto de vista de formulación/proceso robusto con características de estabilidad aceptables que eliminan la necesidad de la tecnología de recubrimiento de azúcar. Este método puede aplicarse a otras combinaciones de fármacos, tales como CE/BZA, para lograr los efectos terapéuticos óptimos.

Tabla 19

Resultados de la variación en peso para las composiciones de tableta en tableta de CE/MPA

Lote #	Uniformidad de contenido (%)		Variación en peso (%)
	MPA	CE	
Ejemplo 5	1.00	3.19	1.09
Ejemplo 6	1.16	1.71	0.94
Ejemplo 7	0.90	2.48	0.73

Tabla 20

Disolución de MPA de los Ejemplos 5, 6 y 7

Tiempo (horas)	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7
0	0	0	0
0.25	5±1.1	6±0.8	8±0.6
0.50	8±1.8	8±1.2	11±0.6
0.75	11±2.2	11±1.6	15±0.7
1	15±2.7	14±2.1	18±0.7
2	30±4.7	30±4.0	33±1.4
6	84±6.3	84±4.5	86±1.9
12	101±2.0	100±0.7	103±1.6

481

Comentario: Los resultados se presentan como #liberado ± s.d. (n=6).

Tabla 21

Disolución de los estrógenos conjugados de los Ejemplos 5, 6 y 7

Tiempo (horas)	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7
0	0	0	0
0.25	5±1.1	6±0.8	8±0.6
0.50	8±1.8	8±1.2	11±0.6
0.75	11±2.2	11±1.6	15±0.7
1	15±2.7	14±2.1	18±0.7
2	30±4.7	30±4.0	33±1.4
6	84±6.3	84±4.5	86±1.9
12	101±2.0	100±0.7	103±1.6

Comentario: Los resultados se presentan como #liberado ± s.d. (n=6).

482

Tabla 22

Perfiles de disolución de MPA de los Ejemplos 8-21

Ejemplo #	Por ciento liberado a diferentes intervalos (%±sd, n=6)							
	0 min	15 min	30 min	45 min	60 min	120 min	360 min	720 min
8	0	82±6.5	92±5.4	96±4.4	98±3.5	101±2.3	103±1.3	103±1.3
9	0	6±0.5	9±0.8	12±1.1	16±1.1	30±2.2	82±7.8	99±1.7
10	0	55±5.8	73±5.0	83±4.9	87±3.6	94±2.9	101±1.9	102±1.5
11	0	89±4.6	94±3.3	96±3.0	96±2.6	98±2.0	99±1.0	99±1.0
12	0	80±6.6	90±3.9	93±2.8	95±1.9	97±1.4	98±0.9	97±0.9
13	0	3±0.2	4±0.2	6±0.4	7±0.5	16±1.1	55±3.7	95±2.7
14	0	2±0.2	3±0.4	5±0.6	7±0.9	14±2.0	44±6.3	83±8.9
15	0	2±0.2	3±0.3	5±0.5	7±0.8	15±1.3	53±2.1	94±2.6
16	0	28±5.7	42±4.4	54±3.6	63±3.5	87±5.2	99±2.1	100±0.8
17	0	60±7.1	76±6.5	83±5.7	87±5.1	93±4.1	99±2.2	99±1.5
18	0	2±0.3	4±0.6	6±0.8	9±1.2	21±2.1	74±3.8	101±1.5
19	0	2±0.3	5±0.4	7±0.5	10±0.7	21±1.5	68±4.0	99±1.2
20	0	2±0.1	4±0.3	6±0.6	8±0.8	18±1.8	62±3.1	98±2.3
21	0	88±4.5	93±3.4	95±3.0	95±2.5	98±1.4	100±0.6	100±1.0

483

Tabla 23

Perfiles de disolución de estrógeno conjugado de los Ejemplos 8-21

Ejemplo #	Por ciento liberado a diferentes intervalos (%±sd, n=6)						
	0 hr	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	5 hr	8 hr
8	0	67±7.7	90±5.7	99±2.3	100±2.5	101±1.0	100±2.0
9	0	0.2±0.4	2±1.5	7±2.5	16±3.7	28±4.9	69±6.1
10	0	48±6.8	73±5.8	88±6.0	97±4.4	101±3.2	102±1.8
11	0	58±11.0	83±9.5	94±6.1	99±3.1	101±3.1	100±2.2
12	0	70±7.5	92±4.4	100±1.6	101±1.3	101±1.6	101±1.1
13	0	0±0	0±0	0±0	0.1±0.2	2±0.5	20±2.1
14	0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	5±0.8
15	0	0±0	0±0	0±0	0±0	2±0.7	19±2.1
16	0	33±4.6	58±9.2	78±9.0	89±7.6	94±3.8	100±2.7
17	0	44±5.8	68±7.0	84±7.3	93±6.4	96±4.9	97±3.0
18	0	0±0	0±0	0±0	3±0.6	9±0.9	40±1.4
19	0	0±0	0.1±0.2	1±0.6	3±1.5	6±2.9	28±6.8
20	0	0±0	0±0	0±0	2±0.7	5±1.6	27.8±4.4
21	0	55±4.4	79±4.1	91±2.7	96±1.7	99±1.3	99±1.5

484

Tabla 24

Ecuación de regresión óptima para cada variable de respuesta para la disolución de CE

Modelo	Coeficiente	%CE 1h	%CE 2h	%CE 3h	%CE 4h	%CE 5h
lineal	Desv. Est.	14	18	20	20	18
	R-Cuadrado	0.8063	0.8318	0.8432	0.8615	0.8807
	R-cuadrado ajustado	0.771	0.8012	0.8147	0.8364	0.859
	R-cuadrado predicho	0.7161	0.7509	0.7668	0.7932	0.8206
	PRESS	3162	5436	6631	6333	5351
	Precisión adec.	11	12	12	13	15
Cuadrático	Desv. Est.	3	7	11	14	14
	R-Cuadrado	0.9942	0.9828	0.963	0.9505	0.9476
	R-cuadrado ajustado	0.9906	0.9721	0.9399	0.9195	0.9149
	R-cuadrado predicho	0.9861	0.9614	0.9095	0.8662	0.838
	PRESS	155	843	2574	4097	4831
	Precisión adec.	38	21	15	13	13
Cúbico especial	Desv. Est.	3	7	12	15	15
	R-Cuadrado	0.9944	0.9831	0.9639	0.9517	0.9486
	R-cuadrado ajustado	0.9895	0.9686	0.933	0.9103	0.9045
	R-cuadrado predicho	0.9813	0.9552	0.8967	0.8461	0.8098
	PRESS	209	978	2936	4713	5672
	Precisión adec.	33	19	13	11	11

485

Tabla 25

Coeficientes de la ecuación de regresión óptima para la disolución de CE

Coeficiente	$Y_{CE\ 1h}$	$Y_{CE\ 2h}$	$Y_{CE\ 3h}$	$Y_{CE\ 4h}$	$Y_{CE\ 5h}$
b_1X_1	157.4	193.09	184.1	146.45	100.25
b_2X_2	54.47	80.09	93.71	101.05	104.11
b_3X_3	46.75	69.86	84.19	92.12	95.89
$b_{12}X_1X_2$	-437.12	-557.91	-561.48	-489.08	-383.44
$b_{13}X_1X_3$	-414.17	-542.65	-569.13	-518.63	-441.05
$b_{23}X_2X_3$	76.74	79.7	65.43	43.23	29.91

Tabla 26

Ecuación de regresión óptima para cada variable de respuesta para la disolución de MPA

Modelo	Coeficiente	%MPA 15 min	%MPA 30 min	%MPA 60 min	%MPA 120 min	%MPA 360 min
Lineal	Desv. Est.	18	18	17	15	5
	R-Cuadrado	0.8131	0.8393	0.8629	0.8843	0.9612
	R-cuadrado ajustado	0.7791	0.8101	0.838	0.8633	0.9542
	R-cuadrado predicho	0.719	0.7576	0.7922	0.8276	0.937
	PRESS	5162	5323	4828	3557	371
	Precisión adec.	12	12	13	15	26
Cuadrático	Desv. Est.	5	3	5	10	4
	R-Cuadrado	0.991	0.9975	0.9896	0.962	0.9832
	R-cuadrado ajustado	0.9853	0.996	0.9831	0.9383	0.9727
	R-cuadrado predicho	0.9698	0.9943	0.9757	0.9032	0.9411
	PRESS	555	126	565	1997	347
	Precisión adec.	30	55	26	15	26
Especial cúbico	Desv. Est.	5	3	6	10	4
	R-Cuadrado	0.991	0.9977	0.9903	0.9633	0.9836
	R-cuadrado ajustado	0.9832	0.9958	0.982	0.9318	0.9696
	R-cuadrado predicho	0.9553	0.9893	0.9725	0.8893	0.9246
	PRESS	822	234	639	2284	445
	Precisión adec.	26	49	24	13	23

497

Tabla 27

Coeficientes de la ecuación de regresión óptima para la disolución de MPA

Coeficiente	$Y_{MPA\ 15\ min}$	$Y_{MPA\ 30min}$	$Y_{MPA\ 60\ min}$	$Y_{MPA\ 120min}$	$Y_{MPA\ 360min}$
b_1X_1	217.8	218.36	188.75	121.23	-21.48
b_2X_2	87.91	93.12	96.98	100.52	100.91
b_3X_3	58.83	75.08	86.32	92.04	99.99
$b_{12}X_1X_2$	-616.98	-617.39	-545.68	-377.76	69.72
$b_{13}X_1X_3$	-536.63	-576.95	-540.35	-397.91	12.22
$b_{23}X_2X_3$	30.77	31.94	32.68	32.91	9.65

Tabla 28

Composición de la porción de tableta interna de estrógenos conjugados para la evaluación de la estabilidad

Descripción	Entrada/Tableta (mg)	% p/p
Desecación de CE con lactosa a 42.9 mg/g	10.4895	8.74
Lactosa monohidratada secada por atomización	67.2105	56.01
Avicel PH 101, NF	18	15.00
HPMC K100M Premium CR	24	20.00
Estearato de magnesio, NF	0.3	0.25

Tabla 29

Composición de la porción de la tableta externa de MPA para la evaluación de la estabilidad

Descripción	Entrada/Tableta (mg)	% p/p
Acetato de medroxiprogesterona, USP, Micronizado @100%	1.5	0.63
Lactosa monohidratada secada por atomización, NF	93.9	39.13
Celulosa microcristalina, NF (Avicel PH 200)	96	40.00
HPMC K4M Premium CR	48	20.00
Estearato de magnesio, NF	0.6	0.25

Tabla 30

Perfiles de disolución de MPA de tableta en tableta de estrógenos conjugados/MPA (con 20% de HPMC en la porción de la tableta interna) en la estabilidad

Tiempo (h)	Por ciento de liberación de MPA (%±sd, n=6)						
	Tiempo cero*	1 MO (30°C/60RH)	1 MO (40°C/75RH)	3 MO (30°C/60RH)	3 MO (40°C/75RH)	6 MO (30°C/60RH)	6 MO (40°C/75RH)
0.25	6±0.8	2±0.6	2±0.2	4±0.6	4±1.5	3±0.4	3±0.3
0.5	8±1.2	5±1.1	5±0.5	6±0.9	7±2.1	5±0.6	5±0.5

Tiempo (h)	Por ciento de liberación de MPA (%±sd, n=6)						
	Tiempo cero*	1 MO (30°C/60HR)	1 MO (40°C/75HR)	3 MO (30°C/60HR)	3 MO (40°C/75HR)	6 MO (30°C/60HR)	6 MO (40°C/75HR)
0.75	11±1.6	7±1.4	8±1.0	9±1.2	10±2.5	8±0.9	8±0.8
1	14±2.1	11±1.8	11 ±1.5	12±1.4	14±2.9	11±1.3	11±1.1
2	30±4.0	24±4.2	26 ±4.0	24±3.0	30±4.1	25±3.5	26±2.4
6	84±4.5	75±7.2	77±6.2	76±3.8	85±2.7	76±6.2	79±5.2
12	100±0.7	95±1.4	95±1.9	96±2.3	98±1.2	97±2.2	95±0.9

Comentario: *: la disolución se llevó a cabo en la tableta en tableta sin recubrir.

Tabla 31

Perfil de disolución de CE de tableta en tableta de estrógenos conjugados/MPA (con 20% de HPMC en la porción de tableta interna) en la estabilidad

Tiempo (h)	Por ciento de liberación de CE (%±sd, n=6)						
	Tiempo cero*	1 MO (30°C/60HR)	1 MO (40°C/75HR)	3 MO (30°C/60HR)	3 MO (40°C/75HR)	6 MO (30°C/60HR)	6 MO (40°C/75HR)
2	7±2.4	4±2.4	1±0.7	3±2.5	1±1.1	4±3.2	2±1.8
5	38±2.9	29±6.8	20±4.7	28±7.8	26±4.7	27±5.8	21±4.5
8	71±3.5	62±8.0	51±7.5	61±7.7	60±5.8	60±5.1	54±5.9

Comentario: *: la disolución se llevó a cabo en la tableta en tableta sin recubrir.

A90

Tabla 32

Resultados de estabilidad para la composición de tableta en tableta de estrógenos conjugados/MPA

Parámetros		Tiempo cero	3 MO (30°C/60HR)	3 MO (40°C/75HR)	6 MO (30°C/60HR)	6 MO (40°C/75HR)
Potencia (%)	CE	100.08	100.70	96.91	102.11%	91.58%
	MPA	97.00	96.60	96.30	94.53%	94.23%
Agua KF (%)		5.40	4.79	4.78	4.44%	4.71%

Tabla 33

Composición de la porción de tableta interna de estrógenos conjugados para la evaluación de estabilidad con desecante

Ingrediente	Entrada/Tableta (mg)	% p/p
desecación de CE con lactosa	10.4895	8.74
Lactosa monohidratada secada por atomización	79.2105	66.01
Avicel PH 101	18	15.00
HPMC 2208 (K100M) Premium CR	12	10.00
Estearato de magnesio	0.3	0.25
Total	120	100.00

491

Tabla 34

Composición de la porción de la tableta externa de MPA para la evaluación de estabilidad con desecante

Ingrediente	Entrada/Tableta (mg)	% p/p
Acetato de medroxiprogesterona, USP, Micronizado @100%	1.5	0.625
Lactosa monohidratada secada por atomización	86.7	36.13
Avicel PH 200	110.4	46.00
HPMC K4M Premium CR	40.8	17.00
Estearato de magnesio	0.6	0.25
Total	240.00	100.0

Tabla 35

Resultados de estabilidad para la composición de tableta en tableta de estrógenos conjugados/MPA almacenada con desecante

Parámetros		Tiempo cero	3 MO (25°C/60HR)	3 MO (40°C/75HR)	6 MO (25°C/60HR)	6 MO (40°C/75HR)	12 MO (25°C/60HR)
Potencia (%)	CE	104.22	103.8	104.11	103.78	100.05	Potencia (%)
	MPA	96.40	96.5	96.5	96.5	95.7	
Agua KF (%)		5.45	4.24	4.39	3.78	4.08	4.56

492

Tabla 36

Selección olfativa de la tableta en tableta de estrógenos conjugados/MPA sin recubrimiento y recubierta con 3% de Opadry White

Duración (semana)	25 °C/60% HR		40 °C/75% HR	
	No recubierta	Recubierta	No recubierta	Recubierta
1	-	-	-	-
2	-	-	-	-
3	-	-	-	-
4	-	-	+/-	-
5	-	-	-	-
6	-	-	-	-
7	-	-	-	-
8	-	-	-	-
9	-	-	-	-
10	-	-	+/-	+/-
11	-	-	-	-
12	-	-	-	-
13	-	-	+/-	-
14	-	-	-	-
15	-	-	-	-
16	-	-	+/-	-

493

Comentario: Se envasan 40 tabletas en botellas de HDPE de 40 mL.

-: sin cambio

+: con cambio ligero (la intensidad del olor será expresada por el número de +)

+/-: ligero olor cuando se retira la tapa. Sin olor cuando se vuelve abrir la tapa inmediatamente.

EJEMPLOS 23-25

Algunas composiciones de tableta en tableta descrita en la presente tienen una capa exterior de bazedoxifeno. Los Ejemplos 23-25 describen los métodos para la elaboración de tales composiciones con cantidades variadas de AVICEL®, HPMC y lactosa monohidratada secada por atomización.

EJEMPLO 23

GRANULACIÓN EN SECO DE ACETATO DE BAZEDOXIFENO CON 5% DE HPMC

Usando las cantidades de ingredientes en la Tabla 37, la granulación en seco se completó usando un compactador de rodillo Alexanderwerk WP 120 x 40 siguiendo los procedimientos para cada tamaño de lote de 1 kg:

1. AVICEL® PH 200 (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) y BZA (Berlichem, Inc., Fairfield, NJ) se pasaron a través de un tamiz de malla #30.

2. Los ingredientes se mezclaron en un mezclador V 4

494

Qt durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 22 rpm.

3. La lactosa monohidratada secada por atomización (Foremost Farms USA, Baraboo, WI) y HPMC K100M Premium CR (Dow Chemical Co., Midland, MI) se adicionaron en el mezclador y se mezclaron durante aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 22 rpm.

4. MS se tamizó con aproximadamente 100 g del material mezclado a través del tamiz de malla #30.

5. La mezcla de la etapa 4 se adicionó en el mezclador y se mezcló durante aproximadamente 3 minutos a aproximadamente 22 rpm.

6. La mezcla de la etapa 5 se granuló usando el compactador de rodillo Alexanderwerk WP 120 x 40 a los siguientes parámetros:

Velocidad del alimentador del tamiz: 55 rpm

Velocidad del rodillo: 7 rpm

Velocidad del granulador fino: 60 rpm

Presión hidráulica: 40 bar

Separación del rodillo: 1.5 mm.

Vacío: encendido

Tabla 37

Composición de la granulación de BZA con 5% de HPMC K100M CR

Ingredientes	mg/tab	% p/p
BZA Micronizado (A)	22.58	7.51
Lactosa monohidratada secada por atomización	138.85	46.17
Avicel PH 200	122.49	40.73
HPMC K100M Premium CR	15.31	5.09
Estearato de magnesio	1.5	0.50
total	**300.73**	**100.0**

Comentario: (A) dosificado como la base libre. La cantidad se ajusta con base en la potencia real.

EJEMPLO 24

GRANULACIÓN SECA DE ACETATO DE BAZEDOXIFENO CON 10% DE HPMC

Usando las cantidades de ingredientes en la Tabla 38, se preparó una granulación en seco de acetato de bazedoxifeno siguiendo el procedimiento del Ejemplo 23.

496

Tabla 38

Composición de la granulación de BZA con 10% de HPMC K 100M CR

Ingredientes	mg/tab	% p/p
BZA Micronizado (A)	22.58	7.51
Lactosa monohidratada secada por atomización	123.54	41.08
Avicel PH 200	122.49	40.73
HPMC K100M Premium CR	30.62	10.18
Estearato de magnesio	1.5	0.50
total	**300.73**	**100.0**

Comentario: (A) dosificado como la base libre. La cantidad se ajusta con base en la potencia real.

EJEMPLO 25

GRANULACIÓN SECA DE ACETATO DE BAZEDOXIFENO CON 20% DE HPMC

Usando las cantidades de ingredientes en la Tabla 39, se preparó una granulación en seco de acetato de bazedoxifeno siguiendo el procedimiento del Ejemplo 23.

497

Tabla 39

Composición de la granulación de BZA con 20% de HPMC K 100M CR

Ingredientes	mg/tab	% p/p
BZA Micronizado (A)	22.58	7.51
Lactosa monohidratada secada por atomización	92.92	30.90
Avicel PH 200	122.49	40.73
HPMC K100M Premium CR	61.24	20.36
Estearato de magnesio	1.5	0.50
total	**300.73**	**100.0**

Comentario: (A) dosificado como la base libre. La cantidad se ajusta con base en la potencia real.

EJEMPLOS 26-32

Algunas de las composiciones de tableta en tableta descritas en la presente tienen una capa exterior de bazedoxifeno y uno o más antioxidantes. Los Ejemplos 36-32 describen los métodos para elaborar tales composiciones con cantidades variadas de antioxidantes, AVICEL®, HPMC y Lactosa monohidratada secada por atomización.

EJEMPLO 26

498

GRANULACIÓN DE ACETATO DE BAZEDOXIFENO CON ANTIOXIDANTES

Usando las cantidades de ingredientes en la Tabla 40, la granulación en seco se completó usando un Chilsonator IR 220 Fitzpatrick usando los siguientes procedimientos para un tamaño de lote de 1 kg:

1. AVICEL® PH 200 (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) y BZA se pasaron a través de un tamiz de malla #30.

2. Los ingredientes se mezclaron en un mezclador V 4 Qt durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 22 rpm.

3. La lactosa monohidratada secada por atomización y HPMC se adicionaron en el mezclador y se mezclaron durante aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 22 rpm.

4. El estearato de magnesio intra-granular se tamizó con aproximadamente 100 g del material mezclado a través del tamiz de malla #30.

5. La mezcla de la etapa 4 se adicionó al mezclador y se mezcló durante aproximadamente 3 minutos a aproximadamente 22 rpm.

6. La mezcla de la etapa 2 se granuló usando un Chilsonator IR 220 Fitzpatrick a los siguientes parámetros:

Presión del rodillo: aproximadamente 90-210 psi (620.5-1,378.9 kPa)

Fuerza del rodillo: aproximadamente 500 - 2500 lb/in

Velocidad del rodillo: aproximadamente 9 rpm

VFS: aproximadamente 150 - 200 rpm

499

HFS: aproximadamente 50 - 60 rpm

7. La cinta se trituró usando un Quadro Comil 197S a aproximadamente 20% de la velocidad del motor usando un tamiz con aproximadamente una abertura de 1.575 mm.

8. Los materiales molidos se pesaron y mezclaron en el mezclador V 4 Qt durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 22 rpm.

9. La cantidad de MS extra-granular necesaria se calculó con base en el rendimiento.

10. El MS se pesó y se adicionó al mezclador y se mezcló durante aproximadamente 3 minutos a aproximadamente 22 rpm.

Tabla 40

Composición de la granulación de BZA con 5% de HPMC K100M CR y antioxidantes

Ingredientes	mg/tab	% p/p
BZA Micronizada (A)	22.58	7.53
Lactosa monohidratada secada por atomización	135.97	45.32
Avicel PH 200	120	40.00
HPMC K100M Premium CR	15	5.00
Polvo fino de ácido ascórbico	4.5	1.50
50% DC de acetato de vitamina E seco	0.45	0.15
Estearato de magnesio intra-granular	0.75	0.25

Ingredientes	mg/tab	% p/p
Estearato de magnesio extra-granular	0.75	0.25
total	**300.00**	**100.0**

Comentario: (A) dosificado como la base libre: La cantidad se ajusta con base en la potencia real.

EJEMPLO 27

GRANULACIÓN DE ACETATO DE BAZEDOXIFENO CON ANTIOXIDANTES

Usando las cantidades de ingredientes en la Tabla 41, se preparó la granulación de acetato de bezedoxifeno mediante el procedimiento en el Ejemplo 26.

Tabla 41

Composición de la granulación de BZA con 10% de HPMC K100M CR y antioxidantes

Ingredientes	mg/tab	% p/p
BZA Micronizada (A)	22.58	7.53
Lactosa monohidratada secada por atomización	120.97	40.32
Avicel PH 200	120	40.00
HPMC K100M Premium CR	30	10.00
Polvo fino de ácido ascórbico	4.5	1.50

Ingredientes	mg/tab	% p/p
50% DC de acetato de vitamina E seco	0.45	0.15
Estearato de magnesio intra-granular	0.75	0.25
Estearato de magnesio extra-granular	0.75	0.25
total	**300.00**	**100.0**

Comentario: (A) dosificado como la base libre: La cantidad se ajusta con base en la potencia real.

EJEMPLO 28

GRANULACIÓN DE ACETATO DE BAZEDOXIFENO CON ANTIOXIDANTES

En algunos casos, es deseable formular la capa de la tableta exterior con uno o más antioxidantes. En un Ejemplo de tal formulación, usando las cantidades de ingredientes en la Tabla 42, la granulación de acetato de bazedoxifeno se preparó por el procedimiento en el Ejemplo 26.

Tabla 42

Composición de la granulación de BZA con 20% de HPMC K100M CR y antioxidantes

Ingredientes	mg/tab	% p/p
BZA Micronizado (A)	22.58	7.53
Lactosa monohidratada secada por atomización	90.97	30.32

Ingredientes	mg/tab	% p/p
Avicel PH 200	120	40.00
HPMC K100M Premium CR	60	20.00
Polvo fino de ácido ascórbico	4.5	1.50
50% DC de acetato de vitamina E seco	0.45	0.15
Estearato de magnesio intra-granular	0.75	0.25
Estearato de magnesio extra-granular	0.75	0.25
total	**300.00**	**100.0**

Comentario: (A) dosificado como la base libre: La cantidad se ajusta con base en la potencia real.

EJEMPLO 29

GRANULACIÓN DE ACETATO DE BAZEDOXIFENO CON ANTIOXIDANTES

Usando las cantidades de ingredientes en la Tabla 43, la granulación de acetato de bazedoxifeno se preparó mediante el procedimiento en el Ejemplo 26.

Tabla 43

Composición de la granulación de BZA con 5% de HPMC K100 LV y antioxidantes

Ingredientes	mg/tab	% p/p
BZA Micronizado (A)	22.58	7.53
Lactosa monohidratada secada por atomización	135.97	45.32

Ingredientes	mg/tab	% p/p
Avicel PH 200	120	40.00
HPMC K100 LV	15	5.00
Polvo fino de ácido ascórbico	4.5	1.50
50% DC de acetato de vitamina E seco	0.45	0.15
Estearato de magnesio intra-granular	0.75	0.25
Estearato de magnesio extra-granular	0.75	0.25
total	**300.00**	**100.0**

Comentario: (A) dosificado como la base libre: La cantidad se ajusta con base en la potencia real.

EJEMPLO 30

GRANULACIÓN DE ACETATO DE BAZEDOXIFENO CON ANTIOXIDANTES

Usando las cantidades de ingredientes en la Tabla 44, la granulación de acetato de bazedoxifeno se preparó mediante el procedimiento en el Ejemplo 26.

Tabla 44

Composición de la granulación de BZA con 20% de HPMC K100 LV y antioxidantes

Ingredientes	mg/tab	% p/p
BZA Micronizado (A)	22.58	7.53
Lactosa monohidratada secada por atomización	90.97	30.32
Avicel PH 200	120	40.00
HPMC K100 LV	60	20.00
Polvo fino de ácido ascórbico	4.5	1.50
50% DC de acetato de vitamina E seco	0.45	0.15
Estearato de magnesio intra-granular	0.75	0.25
Estearato de magnesio extra-granular	0.75	0.25
total	**300.00**	**100.0**

Comentario: (A) dosificado como la base libre: La cantidad se ajusta con base en la potencia real.

EJEMPLO 31

GRANULACIÓN DE ACETATO DE BAZEDOXIFENO CON ANTIOXIDANTES

Usando las cantidades de ingredientes en la Tabla 45, la granulación de acetato de bazedoxifeno se preparó mediante el procedimiento en el Ejemplo 26.

Tabla 45

Composición de la granulación de BZA con 5% de HPMC KM4 CR y antioxidantes

Ingredientes	mg/tab	% p/p
BZA Micronizado (A)	22.58	7.53
Lactosa monohidratada secada por atomización	135.97	45.32
Avicel PH 200	120	40.00
HPMC K4M Premium CR	15	5.00
Polvo fino de ácido ascórbico	4.5	1.50
50% DC de acetato de vitamina E seco	0.45	0.15
Estearato de magnesio intra-granular	0.75	0.25
Estearato de magnesio extra-granular	0.75	0.25
total	**300.00**	**100.0**

Comentario: (A) dosificado como la base libre: La cantidad se ajusta con base en la potencia real.

EJEMPLO 32

GRANULACIÓN DE ACETATO DE BAZEDOXIFENO CON ANTIOXIDANTES

Usando las cantidades de ingredientes en la Tabla 46, la granulación de acetato de bazedoxifeno se preparó mediante el procedimiento en el Ejemplo 26.

Tabla 46

Composición de la granulación de BZA con 20% de HPMC KM4 CR y antioxidantes

Ingredientes	mg/tab	% p/p
BZA Micronizado (A)	22.58	7.53
Lactosa monohidratada secada por atomización	90.97	30.32
Avicel PH 200	120	40.00
HPMC K4M Premium CR	60	20.00
Polvo fino de ácido ascórbico	4.5	1.50
50% DC de acetato de vitamina E seco	0.45	0.15
Estearato de magnesio intra-granular	0.75	0.25
Estearato de magnesio extra-granular	0.75	0.25
total	**300.00**	**100.0**

Comentario: (A) dosificado como la base libre: La cantidad se ajusta con base en la potencia real.

EJEMPLOS 33-35

Algunas composiciones de tableta en tableta descritas en la presente contienen un desintegrante en la capa de tableta exterior. El desintegrante proporciona una liberación casi inmediata de API de la capa de tableta exterior. Los Ejemplos 33-35 describen los métodos para la elaboración de tales

composiciones de tableta en tableta.

EJEMPLO 33

PREPARACIÓN DE LA FORMULACIÓN DE LIBERACIÓN INMEDIATA DE BZA

La composición de la formulación de liberación inmediata de BZA se muestra en la Tabla 47. El siguiente proceso se usó para producir 500 g de esta granulación de BZA de liberación inmediata:

1. Los excipientes intra-granulares se tamizaron a través de un tamiz de malla #20 y se mezclaron en un mezclador V 2 Qt durante aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 22 rpm.

2. La mezcla de la etapa 1 se granuló usando un compactador de rodillo Fitzpatrick:

Presión del rodillo: aproximadamente 602 psi (4,136.8 kPa)

Fuerza del rodillo: aproximadamente 5000 psi (34,473.7 kPa)

Velocidad del rodillo: aproximadamente 9 rpm

VFS: aproximadamente 150 rpm

HFS: aproximadamente 25 rpm

3. La cinta se trituró usando un Comil con un tamiz 2A a aproximadamente 20% de velocidad del motor.

4. Se pesó la granulación intra-granular. Los excipientes extra-granulares necesarios se calcularon con

base en el peso.

5. La granulación intra-granular de la etapa 4 se colocó en un mezclador V y se mezcló durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 22 rpm.

6. Flujo rápido de lactosa (Foremost Farms USA, Baraboo, WI), PROSOLV® (JRS Pharma), almidón pregelatinizado 1500 (Colorcon) y EXPLOTAB® (JRS Pharma) se tamizaron a través de una malla #20 y se adicionaron al mezclador. La mezcla después se combinó durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 22 rpm.

7. El estearato de magnesio se tamizó a través del mismo tamiz con aproximadamente 100 g de la mezcla de la etapa 6.

8. La mezcla de la etapa 7 se adicionó al mezclador y se mezcló durante aproximadamente 3 minutos a aproximadamente 22 rpm.

509

Tabla 47

Formulación de liberación inmediata de la capa externa de BZA

Ingredientes	mg/tab	% p/p
Intra-Granular		
BZA Micronizado (A)	22.58	5.65
Flujo rápido de lactosa	103.82	25.96
Polvo fino de ácido ascórbico	6	1.50
Prosolv 90	100	25.00
Lutrol Micro 68	6	1.50
Explotab	16	4.00
Extra-Granular		
Flujo rápido de lactosa	79.6	19.90
Prosolv 90	40	10.00
Almidón pregelatinizado 1500	16	4.00
Explotab	8	2.00
Estearato de magnesio	2	0.50
Total	**400**	**100**

Comentario: (A) dosificado como la base libre: La cantidad se ajusta con base en la potencia real.

EJEMPLO 34

PREPARACIÓN DE LA TABLETA INTERNA DE ESTRÓGENO CONJUGADO

La composición de CE con 10% de granulación de HPMC

510

K100M se lista en la Tabla 48. Una mezcla de CEDL a 42.9 mg/g se granuló con todos los ingredientes usando agua en un granulador de alto corte seguido de los procedimientos para un tamaño de lote de 1.5 kg:

1. Se mezcló CEDL con lactosa monohidratada secada por atomización, AVICEL® (FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) y HPMC en un mezclador de corte Collette durante aproximadamente 5 minutos con guillotinas a aproximadamente 430 rpm.

2. La mezcla de la etapa 1 se granuló iniciando la adición de agua con guillotinas y cortadoras ajustadas a aproximadamente 430 y 1800 rpm, respectivamente. Toda el agua se adicionó dentro de aproximadamente 4 minutos.

3. La granulación se continuó durante aproximadamente 7 minutos.

4. La granulación en húmedo se secó en un secador de lecho fluidizado a un punto de ajuste de la temperatura de entrada de 60°C hasta alcanzar una pérdida de granulación blanco LOD de 2%. Fue aceptable una variación de ±0.5% de contenido de humedad.

5. La granulación seca se pasó a través de un molino Fitz "M" equipado con una placa # 2A, ajustada a una velocidad alta (4500-4600 rpm) e impacto hacia delante.

6. La granulación de la etapa 5 se mezcló en un mezclador V durante aproximadamente 10 minutes a

511

aproximadamente 22 rpm.

7. Aproximadamente 100 g de la mezcla de la etapa 6 se removió para el uso en la etapa 8.

8. Se adicionó estearato de magnesio (MS) a través de un tamiz # 20, en porciones aproximadamente iguales, a cada lado del mezclador V. Después de la adición de MS, se usó la mezcla de la etapa 7, en porciones aproximadamente iguales, a cada lado del mezclador V y se mezcló durante aproximadamente 3 minutos. La cantidad de MS adicionado se ajustó en una base por tableta con base en la cantidad de granulación que es mezclada.

9. La granulación lubricada de la etapa 8 se desechó en una bolsa de polietileno de doble empaque con una bolsa desecante entre las bolsas.

10. La granulación CE lubricada después se comprimió en tabletas de 120 mg usando una herramienta convexa de ¼ pulgada (0.635 cm) con una máquina de compresión Korsch XL100. Las tabletas tuvieron una intervalo de dureza de 7.5-9.5 kp y un intervalo de espesor de 0.14 - 0.16 pulgadas (0.35-0.4064 cm)

Tabla 48

Composición de la porción de la tableta interna de estrógenos conjugados con 10% de HPMC K100M CR

Descripción	Entrada/Tableta (mg)	% p/p
Desecación de CE con lactosa a 42.9 mg/g	10.4895	8.74
Lactosa monohidratada secada por atomización	79.2105	66.01
Avicel PH 101, NF	18	15.00
HPMC K100M Premium CR	12	10.00
Estearato de magnesio, NF	0.3	0.25
Agua purificada, USP (A)	30	

Comentario: (A) indica removido durante el procesamiento.

EJEMPLO 34A

PREPARACIÓN DE LA COMPOSICIÓN DE TABLETA EN TABLETA

Usando la granulación de BZA del Ejemplo 23 y la tableta interna de CE del Ejemplo 34, se comprimió una tableta en tableta de CE/BZA usando una máquina de compresión Kilian RUD con una herramienta convexa redonda de 11 mm. El peso de la composición de tableta en tableta blanco fue de 420 mg con 300 mg y 120 mg para la capa externa de BZA y la porción de

513

la tableta interna de CE para la formulación de liberación inmediata. Los pesos de relleno de ambos lados (superior e inferior) se ajustaron para permitir que la tableta interna de CE se colocara en el centro de la tableta terminada. Dado que la medición de la dureza de la composición de tableta en tableta no fue consistente debido al taponamiento durante la prueba, que es un problema común para las composiciones de tableta en tableta, la fuerza de compresión se basó en la dureza de la composición de tableta en tableta sólo con la capa externa de MPA. La dureza objetivo de la capa exterior de MPA sola tuvo un intervalo de 4.0-7.0 kp. Bajo esta fuerza de compresión, la composición de tableta en tableta tuvo una friabilidad de cero por ciento.

EJEMPLO 34B

PREPARACIÓN DE LA COMPOSICIÓN DE TABLETA EN TABLETA

Usando la granulación de BZA del Ejemplo 24 y la tableta central de CE del Ejemplo 34, se preparó una composición de tableta en tableta de CE/BZA siguiendo el procedimiento del Ejemplo 34A.

EJEMPLO 34C

PREPARACIÓN DE LA COMPOSICIÓN DE TABLETA EN TABLETA

Usando la granulación de BZA del Ejemplo 25 y la tableta central de CE del Ejemplo 34, se preparó una composición de

tableta en tableta de CE/BZA siguiendo el procedimiento del Ejemplo 34A.

EJEMPLO 34D

PREPARACIÓN DE LA COMPOSICIÓN DE TABLETA EN TABLETA

Usando la granulación de BZA del Ejemplo 26 y la tableta central de CE del Ejemplo 34, se preparó una composición de tableta en tableta de CE/BZA siguiendo el procedimiento del Ejemplo 34A.

EJEMPLO 34E

PREPARACIÓN DE LA COMPOSICIÓN DE TABLETA EN TABLETA

Usando la granulación de BZA del Ejemplo 27 y la tableta central de CE del Ejemplo 34, se preparó una composición de tableta en tableta de CE/BZA siguiendo el procedimiento del Ejemplo 34A.

EJEMPLO 34F

PREPARACIÓN DE LA COMPOSICIÓN DE TABLETA EN TABLETA

Usando la granulación de BZA del Ejemplo 28 y la tableta central de CE del Ejemplo 34, se preparó una composición de tableta en tableta de CE/BZA siguiendo el procedimiento del Ejemplo 34A.

315

EJEMPLO 34G

PREPARACIÓN DE LA COMPOSICIÓN DE TABLETA EN TABLETA

Usando la granulación de BZA del Ejemplo 29 y la tableta central de CE del Ejemplo 34, se preparó una composición de tableta en tableta de CE/BZA siguiendo el procedimiento del Ejemplo 34A.

EJEMPLO 34H

PREPARACIÓN DE LA COMPOSICIÓN DE TABLETA EN TABLETA

Usando la granulación de BZA del Ejemplo 30 y la tableta central de CE del Ejemplo 34, se preparó una composición de tableta en tableta de CE/BZA siguiendo el procedimiento del Ejemplo 34A.

EJEMPLO 34I

PREPARACIÓN DE LA COMPOSICIÓN DE TABLETA EN TABLETA

Usando la granulación de BZA del Ejemplo 31 y la tableta central de CE del Ejemplo 34, se preparó una composición de tableta en tableta de CE/BZA siguiendo el procedimiento del Ejemplo 34A.

EJEMPLO 34J

PREPARACIÓN DE LA COMPOSICIÓN DE TABLETA EN TABLETA

Usando la granulación de BZA del Ejemplo 32 y la tableta central de CE del Ejemplo 34, se preparó una composición de

tableta en tableta de CE/BZA siguiendo el procedimiento del Ejemplo 34A.

EJEMPLO 34-IR-1

PREPARACIÓN DE LA COMPOSICIÓN DE TABLETA EN TABLETA

Usando la granulación de BZA del Ejemplo 33 y la tableta interna de CE del Ejemplo 1, se comprimió una tableta en tableta de CE/BZA usando una máquina de compresión Kilian RUD con una herramienta convexa redonda de 11 mm. El peso de la composición de tableta en tableta blanco fue de 520 mg con 400 mg para la capa externa de BZA para la formulación de liberación inmediata. Los pesos de relleno de ambos lados (superior e inferior) se ajustaron para permitir que la tableta interna de CE se colocara en el centro de la tableta terminada. Dado que la medición de la dureza de la composición de tableta en tableta no fue consistente debido al taponamiento durante la prueba, que es un problema común para las composiciones de tableta en tableta, la fuerza de compresión se basó en la dureza de la composición de tableta en tableta sólo con la capa externa de BZA. La dureza objetivo de la capa exterior de BZA sola tuvo un intervalo de 4.0-7.0 kp. Bajo esta fuerza de compresión, la composición de tableta en tableta tuvo una friabilidad de cero por ciento.

EJEMPLO 34-IR-2

PREPARACIÓN DE LA COMPOSICIÓN DE TABLETA EN TABLETA

Usando la granulación de BZA del Ejemplo 33 y la tableta central de CE del Ejemplo 2, se preparó una composición de tableta en tableta de CE/BZA siguiendo el procedimiento del Ejemplo 34IR-1.

EJEMPLO 34-IR-3

PREPARACIÓN DE LA COMPOSICIÓN DE TABLETA EN TABLETA

Usando la granulación de BZA del Ejemplo 33 y la tableta central de CE del Ejemplo 3, se preparó una composición de tableta en tableta de CE/BZA siguiendo el procedimiento del Ejemplo 34IR-1.

EJEMPLO 35

CARACTERIZACIÓN DE LAS COMPOSICIONES DE TABLETA EN TABLETA DE CE/BZA

Variación del peso

La variación del peso de 100 composiciones de tableta en tableta se evaluó usando el probador Mocon Automatic Balance Analysis para los Ejemplos 34A, 34B y 34C.

Disolución de BZA de las composiciones de tableta en tableta

La disolución de BZA para los Ejemplos 34A a 34J se determinó usando el aparato 1 de USP (canasta), a 75 rpm en

518

900 mL de solución ácida de acetato 10 mM con 0.2% de polisorbato 80 (Tween 80) a 37°C ± 0.5°C durante un periodo de 60 minutos. Después, la velocidad se cambió a 250 rpm para el intervalo a 80 minutos. Una muestra filtrada del medio de disolución se tomó a intervalos especificados. La liberación del activo se determinó por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa (HPLC).

Resultados

Variación en peso de MPA y CE de las tabletas en tableta

La Tabla 49 muestra los resultados de la variación en peso para los Ejemplos 34A-34C y los Ejemplos 34-IR-1 a 34-IR-3. De los datos, puede verse que el proceso de compresión puede producir una variación en peso de la tableta bien controlada.

Perfiles de disolución de CE y BZA de las composiciones de tableta en tableta

Los perfiles de disolución de BZA y CE de los Ejemplos 34A a 34J se listan en las Tablas 50 y 52 (BZA), Tablas 51 y 53 (CE) y se muestra en las Figuras 27-29 y 41-47 (BZA) y las Figuras 30-32 y 48-54 (CE). A partir de los resultados, puede verse que un alto nivel de polímero en la capa de BZA disminuirá las velocidades de disolución de BZA y CE de la composición de tableta en tableta.

519

De este estudio puede concluirse que la composición de tableta en tableta y sus procedimientos de manufacturación relacionados son grandes para producir las composiciones de tableta en tableta de CE/BZA con excelente variación en peso. Un alto nivel del polímero en la capa de la tableta exterior de BZA disminuirá las velocidades de disolución de BZA y CE de la composición de tableta en tableta.

Tabla 49

Variaciones en peso de las tabletas en tableta de CE/BZA

Lote #	Variación en peso (%)
Ejemplo 34A	0.94
Ejemplo 34B	0.78
Ejemplo 34C	0.76
Ejemplo 34-IR-1	1.82
Ejemplo 34-IR-2	1.26

520

Tabla 50

Disolución de BZA de las tabletas en tableta de CE/BZA

Tiempo (minutos)	Por ciento disuelto (%±sd, n=2)		
	Ejemplo 34A	**Ejemplo 34B**	**Ejemplo 34C**
0	0	0	0
20	28±2.8	11±0.2	6±0.5
40	41±0.5	16±2.9	9±0.2
60	50±1.3	20±3.3	12±0.4
80	84±0.5	28±2.4	15±0.8

Tabla 51

Disolución de CE de las tabletas en tableta de CE/BZA

Tiempo (h)	Por ciento disuelto (%±sd, n=6)		
	Ejemplo 34A	**Ejemplo 34B**	**Ejemplo 34C**
0	0	0	0
1	13.04±10.6	0.32±0.8	0±0
2	31.24±16.2	1.57±2.4	0±0
3	51.29±14.4	3.95±3.7	0±0
5	81.22±5.8	16.32±5.2	0.57±1.4
8	93.8±1.5	45.43±5.5	8.22±6.0

521

Tabla 52

Disolución de BZA de las composiciones de tableta en tableta de CE/BZA

Tiempo (min)	Por ciento disuelto (% ± sd, n=3)						
	Ejemplo 34D	Ejemplo 34E	Ejemplo 34F	Ejemplo 34G	Ejemplo 34H	Ejemplo 34I	Ejemplo 34J
0	0	0	0	0	0	0	0
20	23±1.7	11±1.1	7±1.0	82±3.4	12±2.9	49±4.1	12±1.6
40	32±2.8	15±1.7	10±1.4	87±4.4	20±4.2	62±6.4	17±2.6
60	39±2.3	18±1.6	11±1.6	93±3.6	27±3.4	70±9.4	21±3.1
80	80±10.2	24±2.4	14±1.8	94±3.0	43±6.9	88±3.4	27±1.2

Tabla 53

Disolución de CE de las composiciones de tableta en tableta de CE/BZA

Tiempo (h)	por ciento disuelto (% ± sd, n=6)						
	Ejemplo 34D	Ejemplo 34E	Ejemplo 34F	Ejemplo 34G	Ejemplo 34H	Ejemplo 34I	Ejemplo 34J
0	0	0	0	0	0	0	0
1	29±3.0	4±5.9	0±0	59±10.5	0.3±0.8	43±7.6	0±0
2	50±5.3	10±11.5	0±0	84±11.9	1.4±2.6	72±10.8	0±0
3	66±8.9	16±14.1	0±0	93±9.9	7±5.3	87±10.3	0.7±1.2
5	90±5.7	29±16.0	0±0	95±7.7	43±4.4	95±6.0	7±5.6
8	96±2.5	53±13.2	5±2.9	97±5.5	89±2.2	97±3.8	38±11.9

522

Las diferentes modificaciones de la invención, además de las descritas en la presente, serán evidentes para los experimentados en la técnica a partir de la descripción anterior. Estas modificaciones también se pretende que caigan en el alcance de las reivindicaciones. Se entenderá que mientras que la invención se ha descrito en conjunto con la descripción detallada de la misma, la descripción anterior se pretende que ilustre y no limite el alcance de la invención, que se define por el alcance de las reivindicaciones anexas. Otros aspectos, ventajas y modificaciones están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

523

REIVINDICACIONES

1. Una composición de tableta en tableta, caracterizada porque comprende:

a) una tableta central que comprende:

uno o más estrógenos;

un componente rellenador/diluyente central que comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

un componente rellenador/aglomerante central que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% en peso de la tableta central;

un componente polimérico de formación de gel hidrofílico central que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 40% en peso de la tableta central; y

opcionalmente, un componente lubricante central que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la tableta central; y

b) una capa de tableta exterior comprimida que comprende:

uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste de modulador del receptor de estrógeno selectivos y agentes progestacionales;

un componente rellenador/diluyente de la capa exterior que comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 80% en peso de la capa de la tableta exterior comprimida;

524

un componente rellenador/aglomerante de la capa exterior que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 60% en peso de la capa de la tableta exterior comprimida;

un componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 70% en peso de la capa de la tableta exterior comprimida;

opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de la capa de la tableta exterior comprimida; y

opcionalmente, un componente lubricante de la capa exterior que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la capa de la tableta exterior comprimida.

2. La composición de tableta en tableta de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque:

la tableta central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% en peso de la composición; y

la capa de la tableta comprimida comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% en peso de la composición.

3. La composición de tableta en tableta de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizada porque la capa de la tableta exterior comprimida tiene una dureza de aproximadamente 2 kp a aproximadamente 7 kp.

525

4. La composición de tableta en tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque la capa de la tableta exterior comprimida no comprende un surfactante o agente humectante.

5. La composición de tableta en tableta de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque:

la tableta central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% en peso de la composición;

la capa de la tableta comprimida comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% en peso de la composición;

la capa de la tableta exterior comprimida tiene una dureza de aproximadamente 2 kp a aproximadamente 7 kp; y

la capa de la tableta exterior comprimida no comprende un surfactante o agente humectante.

6. La composición de tableta en tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado.

7. La composición de tableta en tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque la capa de la tableta comprimida comprende bazedoxifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. La composición de tableta en tableta de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada porque la capa de la

526

tableta comprimida comprende acetato de bazedoxifeno.

9. La composición de tableta en tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque la capa de la tableta comprimida comprende acetato de medroxiprogesterona.

10. La composición de tableta en tableta de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque:

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado; y

la capa de la tableta comprimida comprende acetato de medroxiprogestrona o acetato de bazedoxifeno.

11. La composición de tableta en tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque:

el componente rellenador/diluyente central comprende uno o más de lactosa, lactosa monohidratada, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio y un carbonato metálico;

el componente rellenador/aglomerante central comprende uno o más de celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, copovidona, alcohol polivinílico, almidón, gelatina, goma arábiga, goma acacia y goma de tragacanto;

el componente de polímero de formación de gel

627

hidrofílico central comprende uno o más de hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma xantana y goma guar;

el componente lubricante central opcional, 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 rellenador/diluyente de capa exterior comprende uno o más de lactosa, lactosa monohidratada, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio y un carbonato metálico;

el componente rellenador/aglomerante de capa exterior comprende uno o más de celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, copovidona, alcohol polivinílico, almidón, gelatina, goma arábiga, goma acacia y goma de tragacanto;

el polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior comprende uno o más de hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa,

528

hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma xantana y goma guar;

el componente lubricante de capa exterior opcional, 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 antioxidante opcional, si está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico, ascorbato de sodio, palmitato de ascorbilo, vitamina E, acetato de vitamina E, hidroxitolueno butilado e hidroxianisol butilado.

12. La composición de tableta en tableta de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque:

el componente rellenador/diluyente central comprende uno o más de lactosa y lactosa monohidratada;

el componente rellenador/aglomerante central comprende celulosa microcristalina;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende hidroxipropilmetilcelulosa;

el componente lubricante central opcional, si está presente, comprende estearato de magnesio;

el componente rellenador/diluyente central comprende uno o más de lactosa y lactosa monohidratada;

529

el componente rellenador/aglomerante de capa exterior comprende celulosa microcristalina;

el polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior comprende hidroxipropilmetilcelulosa;

el componente lubricante de capa exterior opcional, si está presente, comprende estearato de magnesio;

el componente antioxidante opcional, si está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico y acetato de vitamina E;

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado; y

la capa de la tableta comprimida comprende acetato de medroxiprogesterona o acetato de bazedoxifeno.

13. La composición de tableta en tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque:

el componente rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

el componente rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso de la tableta central; y

530

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 8% en peso de la capa de la tableta exterior comprimida.

14. La composición de tableta en tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque:

el componente rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

el componente rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso de la tableta central; y

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior comprende de aproximadamente 8% a aproximadamente 15% en peso de la capa de la tableta exterior comprimida.

15. La composición de tableta en tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque:

el componente rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la

tableta central;

el componente rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso de la tableta central; y

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% en peso de la capa de la tableta exterior comprimida.

16. La composición de tableta en tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque:

el componente rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

el componente rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso de la tableta central; y

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior comprende de aproximadamente

30% a aproximadamente 50% en peso de la capa de la tableta exterior comprimida.

17. La composición de tableta en tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque:

el componente rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

el componente rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 25% en peso de la tableta central; y

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 8% en peso de la capa de la tableta exterior comprimida.

18. La composición de tableta en tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque:

el componente rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

el componente rellenador/aglomerante central comprende

de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 25% en peso de la tableta central; y

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior comprende de aproximadamente 8% a aproximadamente 15% en peso de la capa de la tableta exterior comprimida.

19. La composición de tableta en tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque:

el componente rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

el componente rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 25% en peso de la tableta central; y

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% en peso de la capa de la tableta exterior comprimida.

534

20. La composición de tableta en tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque:

el componente rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

el componente rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 25% en peso de la tableta central; y

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 50% en peso de la capa de la tableta exterior comprimida.

21. La composición de tableta en tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque:

el componente rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 75% en peso de la tableta central;

el componente rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

535

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende de aproximadamente 25% a aproximadamente 35% en peso de la tableta central; y

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 8% en peso de la capa de la tableta exterior comprimida.

22. La composición de tableta en tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque:

el componente rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 75% en peso de la tableta central;

el componente rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende de aproximadamente 25% a aproximadamente 35% en peso de la tableta central; y

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior comprende de aproximadamente 8% a aproximadamente 15% en peso de la capa de la tableta exterior comprimida.

23. La composición de tableta en tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada

536

porque:

el componente rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 75% en peso de la tableta central;

el componente rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende de aproximadamente 25% a aproximadamente 35% en peso de la tableta central; y

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% en peso de la capa de la tableta exterior comprimida.

24. La composición de tableta en tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque:

el componente rellenador/diluyente central comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 75% en peso de la tableta central;

el componente rellenador/aglomerante central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la tableta central;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende de aproximadamente 25% a

aproximadamente 35% en peso de la tableta central; y

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 50% en peso de la capa de la tableta exterior comprimida.

25. Una composición de tableta en tableta seleccionada de una pluralidad de composiciones de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, caracterizada porque la pluralidad tiene un perfil de disolución media en donde:

la media del % del estrógeno liberado por composición después de 1, 2, 3, 4, y 5 horas bajo condiciones de disolución de estrógeno es sustancialmente igual a la suma de b_1*X_1, b_2X_2, b_3*X_3, $b_{12}*X_1*X_2$, $b_{13}*X_1*X_3$, y $b_{23}*X_2*X_3$; y

la media del % del agente terapéutico por composición liberada después de 0.25, 0.5, 1, 2 y 6 horas bajo condiciones de disolución del agente terapéutico de tipo I es sustancialmente igual a la suma de a_1*X_1, b_2X_2, a_3*X_3, $a_{12}*X_1*X_2$, $a_{13}*X_1*X_3$ y $a_{23}*X_2*X_3$;

X_1 es el % en peso del componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior en la capa de la tableta exterior comprimida;

X_2 es el % en peso del componente rellenador/diluyente de capa exterior en la capa de la tableta exterior comprimida;

X_3 es el % en peso del componente rellenador/aglomerante de capa exterior en la capa de la tableta exterior comprimida;

b_1 a 1 hora es 157.4;

b_1 a 2 horas es 193.09;

b_1 a 3 horas es 184.1;

b_1 a 4 horas es 146.45;

b_1 a 5 horas es 100.25;

b_2 a 1 hora es 54.47;

b_2 a 2 horas es 80.09;

b_2 a 3 horas es 93.71;

b_2 a 4 horas es 101.05;

b_2 a 5 horas es 104.11;

b_3 a 1 hora es 46.75;

b_3 a 2 horas es 69.86;

b_3 a 3 horas es 84.19;

b_3 a 4 horas es 92.12;

b_3 a 5 horas es 95.89;

b_{12} a 1 hora es -437.12;

b_{12} a 2 horas es -557.91;

b_{12} a 3 horas es -561.48;

b_{12} a 4 horas es -489.08;

b_{12} a 5 horas es -383.44;

b_{13} a 1 hora es -414.17;

b_{13} a 2 horas es -542.65;

539

b_{13} a 3 horas es -569.13;

b_{13} a 4 horas es -518.63;

b_{13} a 5 horas es -441.05;

b_{23} a 1 hora es 76.74;

b_{23} a 2 horas es 79.7;

b_{23} a 3 horas es 65.43;

b_{23} a 4 horas es 43.23;

b_{23} a 5 horas es 29.91;

a_1 a 0.25 hora es 217.8;

a_1 a 0.5 hora es 218.36;

a_1 a 1 hora es 188.75;

a_1 a 2 horas es 121.23;

a_1 a 6 horas es -21.48;

a_2 a 0.25 hora es 87.91;

a_2 a 0.5 hora es 93.12;

a_2 a 1 hora es 96.98;

a_2 a 2 horas es 100.52;

a_2 a 6 horas es 100.91;

a_3 a 0.25 hora es 58.83;

a_3 a 0.5 hora es 75.08;

a_3 a 1 hora es 86.32;

a_3 a 2 horas es 92.04;

a_3 a 6 horas es 99.99;

a_{12} a 0.25 hora es -616.98;

a_{12} a 0.5 hora es -617.39;

a_{12} a 1 hora es -545.68;

a_{12} a 2 horas es -377.76;

a_{12} a 6 horas es 69.72;

a_{13} a 0.25 hora es -536.63;

a_{13} a 0.5 hora es -576.95;

a_{13} a 1 hora es -540.35;

a_{13} a 2 horas es -397.91;

a_{13} a 6 horas es 12.22;

a_{23} a 0.25 hora es 30.77;

a_{23} a 0.5 hora es 31.94;

a_{23} a 1 hora es 32.68;

a_{23} a 2 horas es 32.91; y

a_{23} a 6 horas es 9.65.

26. La composición de tableta en tableta de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque:

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado;

la capa de la tableta comprimida comprende acetato de bazedoxifeno;

el perfil de disolución del estrógeno de la tableta bajo las condiciones de disolución de estrógeno es sustancialmente como se muestra en cualquiera de las Figuras 30 a 32 ó 48 a 54; y

el perfil de disolución del agente terapéutico de la tableta bajo condiciones de disolución del agente terapéutico

341

de tipo II es sustancialmente como se muestra en cualquiera de las Figuras 27 a 29 ó 41 a 47.

27. La composición de tableta en tableta de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque:

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado;

la capa de la tableta comprimida comprende acetato de medroxiprogesterona;

el perfil de disolución del estrógeno de la tableta bajo condiciones de disolución de estrógeno es sustancialmente como se muestra en cualquiera de las Figuras 4-6, Figura 33 (Ejemplo 9), Figura 34 (Ejemplo 13), Figura 35 (Ejemplo 15), Figura 35 (Ejemplo 16), Figura 35 (Ejemplo 18) o Figura 36 (Ejemplo 20); y

el perfil de disolución del agente terapéutico de la tableta bajo condiciones de disolución del agente terapéutico de tipo I es sustancialmente como se muestra en cualquiera de las Figuras 1-3, Figura 37 (Ejemplo 9), Figura 38 (Ejemplo 13), Figura 39 (Ejemplo 15), Figura 39 (Ejemplo 16), Figura 39 (Ejemplo 18) o Figura 40 (Ejemplo 20).

28. Una composición de tableta en tableta seleccionada de una pluralidad de composiciones de tableta en tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, caracterizada porque la pluralidad tiene una uniformidad de contenido para el agente terapéutico aproximadamente igual o

menor que 3.5%.

29. Una composición de tableta en tableta seleccionada de una pluralidad de composiciones de tableta en tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, caracterizada porque la pluralidad tiene una uniformidad de contenido para el agente terapéutico aproximadamente igual o menor que 2.5%.

30. Una composición de tableta en tableta seleccionada de una pluralidad de composiciones de tableta en tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, caracterizada porque la pluralidad tiene una variación en peso de aproximadamente igual o menor que 2%.

31. Una composición de tableta en tableta seleccionada de una pluralidad de composiciones de tableta en tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, caracterizada porque la pluralidad tiene una variación en peso de aproximadamente igual o menor que 1.5%.

32. Una composición de tableta en tableta, caracterizada porque comprende:

a) una tableta central que comprende:

uno o más estrógenos;

un componente rellenador/diluyente central que comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

un componente rellenador/aglomerante central que

543

comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% en peso de la tableta central;

un componente polimérico de formación de gel hidrofílico central que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 40% en peso de la tableta central; y

opcionalmente, un componente lubricante central que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la tableta central; y

b) una capa de tableta exterior comprimida que comprende:

uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste de modulador del receptor de estrógeno selectivos y agentes progestacionales;

un componente de vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende de aproximadamente 60% a aproximadamente 99.9% en peso de la capa de la tableta exterior comprimida, en donde el componente de vehículo farmacéuticamente aceptable comprende opcionalmente uno o más de un componente rellenador/diluyente de capa exterior, un componente rellenador/aglomerante de capa exterior, y un componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior;

opcionalmente, un componente lubricante de la capa exterior que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la capa de la tableta exterior comprimida; y

544

opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de la capa de la tableta exterior comprimida.

33. La composición de tableta en tableta de conformidad con la reivindicación 32, caracterizada porque:

la tableta central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% en peso de la composición; y

la capa de la tableta comprimida comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% en peso de la composición.

34. La composición de tableta en tableta de conformidad con la reivindicación 32 o la reivindicación 33, caracterizada porque la capa de la tableta exterior comprimida tiene una dureza de aproximadamente 2 kp a aproximadamente 7 kp.

35. La composición de tableta en tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 34, caracterizada porque la capa de la tableta exterior comprimida no comprende un surfactante o agente humectante.

36. La composición de tableta en tableta de conformidad con la reivindicación 32, caracterizada porque:

la tableta central comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% en peso de la composición;

la capa de la tableta comprimida comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% en peso de la

composición;

la capa de la tableta exterior comprimida tiene una dureza de aproximadamente 2 kp a aproximadamente 7 kp; y

la capa de la tableta exterior comprimida no comprende un surfactante o agente humectante.

37. La composición de tableta en tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 36, caracterizada porque el componente de vehículo farmacéuticamente aceptable comprende un componente rellenador/diluyente de capa exterior.

38. La composición de tableta en tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 37, caracterizada porque el componente de vehículo farmacéuticamente aceptable comprende un componente rellenador/aglomerante de capa exterior.

39. La composición de tableta en tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 38, caracterizada porque el componente de vehículo farmacéuticamente aceptable comprende un componente de polímero de formación de gel hidrofílico de capa exterior.

40. La composición de tableta en tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 36, caracterizada porque el componente de vehículo farmacéuticamente aceptable comprende:

de aproximadamente 30% a aproximadamente 99.9% en peso

5446

de un componente rellenador/diluyente de capa exterior; y

de aproximadamente 1% a aproximadamente 70% en peso de un componente rellenador/aglomerante de capa exterior.

41. La composición de tableta en tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 36, caracterizada porque el componente de vehículo farmacéuticamente aceptable comprende:

de aproximadamente 30% a aproximadamente 99.9% en peso de un componente rellenador/diluyente de capa exterior; y

de aproximadamente 1% a aproximadamente 70% en peso de un componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior.

42. La composición de tableta en tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 36, caracterizada porque el componente de vehículo farmacéuticamente aceptable comprende:

de aproximadamente 30% a aproximadamente 99.9% en peso de un componente rellenador/aglomerante de capa exterior; y

de aproximadamente 1% a aproximadamente 70% en peso de un componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior.

43. La composición de tableta en tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 42, caracterizada porque:

el componente rellenador/diluyente central comprende uno

547

o más de lactosa, lactosa monohidratada, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio y un carbonato metálico;

el componente rellenador/aglomerante central comprende uno o más de celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, copovidona, alcohol polivinílico, almidón, gelatina, goma arábiga, goma acacia y goma de tragacanto;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende uno o más de hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma xantana y goma guar;

el componente lubricante central opcional, 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 vehículo farmacéuticamente aceptable comprende uno o más de lactosa, lactosa monohidratada, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa,

celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio, un carbonato metálico, polivinilpirrolidona, copovidona, alcohol polivinílico, gelatina, goma arábiga, goma acacia, goma de tragacanto, hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, goma xantana y goma guar;

el componente lubricante de capa exterior opcional, 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 antioxidante opcional, si está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico, ascorbato de sodio, palmitato de ascorbilo, vitamina E, acetato de vitamina E, hidroxitolueno butilado e hidroxianisol butilado;

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado; y

la capa de la tableta comprimida comprende acetato de medroxiprogesterona o acetato de bazedoxifeno.

44. La composición de tableta en tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 42, caracterizada porque:

el componente rellenador/diluyente central comprende uno

549

o más de lactosa y lactosa monohidratada;

el componente rellenador/aglomerante central comprende celulosa microcristalina;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende hidroxipropilmetilcelulosa;

el componente lubricante central opcional, si está presente, comprende estearato de magnesio;

el componente de vehículo farmacéuticamente aceptable comprende uno o más de lactosa, lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, e hidroxipropilmetilcelulosa;

el componente lubricante de capa exterior opcional, si está presente, comprende estearato de magnesio;

el componente antioxidante opcional, si está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico y acetato de vitamina E;

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado; y

la capa de la tableta comprimida comprende acetato de medroxiprogesterona o acetato de bazedoxifeno.

45. Una composición de tableta en tableta seleccionada de una pluralidad de composiciones de de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 44, caracterizada porque la pluralidad tiene un perfil de disolución media en donde:

la media del % del estrógeno liberado por composición

después de 1, 2, 3, 4, y 5 horas bajo condiciones de disolución de estrógeno es sustancialmente igual a la suma de b_1*X_1,b_2X_2, b_3*X_3, $b_{12}*X_1*X_2$, $b_{13}*X_1*X_3$ y $b_{23}*X_2*X_3$;

la media del % del agente terapéutico por composición liberada después de 0.25, 0.5, 1, 2, y 6 horas bajo condiciones de disolución del agente terapéutico de tipo I es sustancialmente igual a la suma de a_1*X_1,b_2X_2, a_3*X_3, $a_{12}*X_1*X_2$, $a_{13}*X_1*X_3$ y $a_{23}*X_2*X_3$;

X_1 es el % en peso del componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior opcional, si está presente, en la capa de la tableta exterior comprimida;

X_2 es el % en peso del componente rellenador/diluyente de capa exterior opcional, si está presente, en la capa de la tableta exterior comprimida; y

X_3 es el % en peso del componente rellenador/aglomerante de capa exterior opcional, si está presente, en la capa de la tableta exterior comprimida;

en donde:

b_1 a 1 hora es 157.4;

b_1 a 2 horas es 193.09;

b_1 a 3 horas es 184.1;

b_1 a 4 horas es 146.45;

b_1 a 5 horas es 100.25;

b_2 a 1 hora es 54.47;

b_2 a 2 horas es 80.09;

551

b_2 a 3 horas es 93.71;

b_2 a 4 horas es 101.05;

b_2 a 5 horas es 104.11;

b_3 a 1 hora es 46.75;

b_3 a 2 horas es 69.86;

b_3 a 3 horas es 84.19;

b_3 a 4 horas es 92.12;

b_3 a 5 horas es 95.89;

b_{12} a 1 hora es -437.12;

b_{12} a 2 horas es -557.91;

b_{12} a 3 horas es -561.48;

b_{12} a 4 horas es -489.08;

b_{12} a 5 horas es -383.44;

b_{13} a 1 hora es -414.17;

b_{13} a 2 horas es -542.65;

b_{13} a 3 horas es -569.13;

b_{13} a 4 horas es -518.63;

b_{13} a 5 horas es -441.05;

b_{23} a 1 hora es 76.74;

b_{23} a 2 horas es 79.7;

b_{23} a 3 horas es 65.43;

b_{23} a 4 horas es 43.23;

b_{23} a 5 horas es 29.91;

a_1 a 0.25 hora es 217.8;

a_1 a 0.5 hora es 218.36;

a_1 a 1 hora es 188.75;

a_1 a 2 horas es 121.23;

a_1 a 6 horas es -21.48;

a_2 a 0.25 hora es 87.91;

a_2 a 0.5 hora es 93.12;

a_2 a 1 hora es 96.98;

a_2 a 2 horas es 100.52;

a_2 a 6 horas es 100.91;

a_3 a 0.25 hora es 58.83;

a_3 a 0.5 hora es 75.08;

a_3 a 1 hora es 86.32;

a_3 a 2 horas es 92.04;

a_3 a 6 horas es 99.99;

a_{12} a 0.25 hora es -616.98;

a_{12} a 0.5 hora es -617.39;

a_{12} a 1 hora es -545.68;

a_{12} a 2 horas es -377.76;

a_{12} a 6 horas es 69.72;

a_{13} a 0.25 hora es -536.63;

a_{13} a 0.5 hora es -576.95;

a_{13} a 1 hora es -540.35;

a_{13} a 2 horas es -397.91;

a_{13} a 6 horas es 12.22;

a_{23} a 0.25 hora es 30.77;

a_{23} a 0.5 hora es 31.94;

a_{23} a 1 hora es 32.68;

a_{23} a 2 horas es 32.91; y

a_{23} a 6 horas es 9.65.

46. La composición de tableta en tableta de conformidad con la reivindicación 32, caracterizada porque:

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado;

la capa de la tableta comprimida comprende acetato de medroxiprogesterona;

el perfil de disolución del estrógeno de la tableta bajo condiciones de disolución de estrógeno es sustancialmente como se muestra en cualquiera de Figura 33 (Ejemplo 8), Figura 33 (Ejemplo 10), Figura 33 (Ejemplo 11), Figura 34 (Ejemplo 12), Figura 34 (Ejemplo 14), Figura 35 (Ejemplo 17), Figura 36 (Ejemplo 19) o Figura 36 (Ejemplo 21); y

el perfil de disolución del agente terapéutico de la tableta bajo condiciones de disolución del agente terapéutico de tipo I es sustancialmente como se muestra en cualquiera de Figura 37 (Ejemplo 8), Figura 37 (Ejemplo 10), Figura 38 (Ejemplo 11), Figura 38 (Ejemplo 12), Figura 38 (Ejemplo 14), Figura 39 (Ejemplo 17), Figura 40 (Ejemplo 19) o Figura 40 (Ejemplo 21).

47. Una composición de tableta en tableta seleccionada de una pluralidad de composiciones de tableta en tableta de conformidad con la reivindicación 32, caracterizada porque la

pluralidad tiene una uniformidad de contenido para el agente terapéutico aproximadamente igual o menor que 3.5%.

48. A composición de tableta en tableta seleccionada de una pluralidad de composiciones de tableta en tableta de conformidad con la reivindicación 32, caracterizada porque la pluralidad tiene una uniformidad de contenido para el agente terapéutico aproximadamente igual o menor que 2.5%.

49. A composición de tableta en tableta seleccionada de una pluralidad de composiciones de tableta en tableta de conformidad con la reivindicación 32, caracterizada porque la pluralidad tiene una variación en peso de aproximadamente igual o menor que 2%.

50. A composición de tableta en tableta seleccionada de una pluralidad de composiciones de tableta en tableta de conformidad con la reivindicación 32, caracterizada porque la pluralidad tiene una variación en peso de aproximadamente igual o menor que 1.5%.

51. A composición de tableta en tableta, caracterizada porque comprende:

a) una tableta central que comprende:

uno o más estrógenos;

un componente rellenador/diluyente central que comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

un componente rellenador/aglomerante central que

555

comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% en peso de la tableta central;

un componente polimérico de formación de gel hidrofílico central que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 40% en peso de la tableta central; y

opcionalmente, un componente lubricante central que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la tableta central; y

b) una capa de tableta exterior comprimida que comprende:

uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste de modulador del receptor de estrógeno selectivos y agentes progestacionales;

un componente rellenador/diluyente de la capa exterior que comprende de aproximadamente 25% a aproximadamente 65% en peso de la capa de la tableta exterior comprimida;

un componente rellenador/aglomerante de la capa exterior que comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 50% en peso de la capa de la tableta exterior comprimida;

un componente desintegrante que comprende de aproximadamente 2% a aproximadamente 15% en peso de la capa de la tableta exterior comprimida;

opcionalmente, un componente de agente humectante de la capa exterior que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% de la capa de la tableta exterior

comprimida;

opcionalmente, un componente lubricante de la capa exterior que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la capa de la tableta exterior comprimida; y

opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de la capa de la tableta exterior comprimida.

52. La composición de tableta en tableta de conformidad con la reivindicación 51, caracterizada porque:

el componente rellenador/diluyente central comprende uno o más de lactosa, lactosa monohidratada, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio y un carbonato metálico;

el componente rellenador/aglomerante central comprende uno o más de celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, copovidona, alcohol polivinílico, almidón, gelatina, goma arábiga, goma acacia y goma de tragacanto;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende uno o más de hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma xantana y goma guar;

4357

el componente lubricante central opcional, 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 rellenador/diluyente de capa exterior comprende uno o más de lactosa, lactosa monohidratada, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio y un carbonato metálico;

el componente rellenador/aglomerante de capa exterior comprende uno o más de celulosa microcristalina silicificada, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, copovidona, alcohol polivinílico, almidón, gelatina, goma arábiga, goma acacia y goma de tragacanto;

el componente desintegrante de capa exterior comprende uno o más de croscarmelosa de sodio, carmelosa de calcio, crospovidona, ácido algínico, alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de calcio, almidón, almidón pregelatinizado, glicolato de almidón sódico, flóculo de celulosa y carboximetilcelulosa;

el componente humectante de capa exterior opcional, si

está presente, comprende uno o más de a copolímero de polietilenglicol-polipropilenglicol, lauril sulfato de sodio, éster de ácido graso de sorbitán de polioxietileno, polietilenglicol, aceite de ricino de polioxietileno, docusato de sodio, compuestos de amina de amonio cuaternario, ésteres de azúcar de ácido graso, ésteres de ácido graso polietoxilados y glicéridos poliglucolizados;

el componente lubricante de capa exterior opcional, 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 antioxidante opcional, si está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico, ascorbato de sodio, palmitato de ascorbilo, vitamina E, acetato de vitamina E, hidroxitolueno butilado e hidroxianisol butilado;

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado; y

la capa de la tableta comprimida comprende acetato de medroxiprogesterona o acetato de bazedoxifeno.

53. La composición de tableta en tableta de conformidad con la reivindicación 51, caracterizada porque:

el componente rellenador/diluyente central comprende uno

559

o más de lactosa y lactosa monohidratada;

el componente rellenador/aglomerante central comprende celulosa microcristalina;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico central comprende hidroxipropilmetilcelulosa;

el componente lubricante central opcional, si está presente, comprende estearato de magnesio;

el componente rellenador/diluyente de capa exterior comprende lactosa monohidratada;

el componente rellenador/aglomerante de capa exterior comprende celulosa microcristalina;

el componente desintegrante de capa exterior comprende uno o más de almidón pregelatinizado y glicolato de almidón de sodio;

el componente humectante de capa exterior opcional, si está presente, comprende a copolímero de polietilenglicol-polipropilenglicol;

el componente lubricante de capa exterior opcional, si está presente, comprende estearato de magnesio;

el componente antioxidante opcional, si está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico y acetato de vitamina E;

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado; y

la capa de la tableta comprimida comprende acetato de

360

medroxiprogesterona o acetato de bazedoxifeno.

54. Una composición de tableta en tableta seleccionada de una pluralidad de composiciones de tableta en tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 51 a 53, caracterizada porque la pluralidad tiene una uniformidad de contenido para el agente terapéutico aproximadamente igual o menor que 3.5%.

55. Una composición de tableta en tableta seleccionada de una pluralidad de composiciones de tableta en tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 51 a 53, caracterizada porque la pluralidad tiene una uniformidad de contenido para el agente terapéutico aproximadamente igual o menor que 2.5%.

56. Una composición de tableta en tableta seleccionada de una pluralidad de composiciones de tableta en tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 51 a 53, caracterizada porque la pluralidad tiene una variación en peso de aproximadamente igual o menor que 2%.

57. seleccionada de una pluralidad de composiciones de tableta en tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 51 a 53, caracterizada porque la pluralidad tiene una variación en peso de aproximadamente igual o menor que 1.5%.

58. Un proceso para producir una composición de tableta en tableta, caracterizado porque comprende:

561

comprimir una primera mezcla sólida para formar una tableta central; y

comprimir una segunda mezcla sólida en la tableta central para formar una capa de tableta exterior comprimida;

en donde:

(a) la primera mezcla sólida comprende:

uno o más estrógenos;

un primer componente de rellenador/diluyente de la mezcla sólida que comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 85% en peso de la primera mezcla sólida;

un primer componente de rellenador/aglomerante de la primera mezcla sólida que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% en peso de la primera mezcla sólida;

un componente polimérico de formación de gel hidrofílico de la primera mezcla sólida que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 40% en peso de la primera mezcla sólida; y

opcionalmente, un componente lubricante de la primera mezcla sólida que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la primera mezcla sólida; y

(b) la segunda mezcla sólida comprende:

uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste de modulador del receptor de estrógeno selectivo y un agente progestacional;

un componente rellenador/diluyente de la segunda mezcla

462

sólida que comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 80% en peso de la segunda mezcla sólida;

un componente rellenador/aglomerante de la segunda mezcla sólida que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 70% en peso de la segunda mezcla sólida;

un componente polimérico de formación de gel hidrofílico de la segunda mezclas sólida que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 60% de la capa de la tableta exterior comprimida;

opcionalmente, un componente antioxidante de la segunda mezcla sólida que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% de la segunda mezcla sólida; y

opcionalmente, un componente lubricante de la segunda mezcla sólida que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% de la segunda mezcla sólida.

59. El proceso de conformidad con la reivindicación 58, caracterizado porque además comprende mezclar uno o más agentes terapéuticos, el componente rellenador/aglomerante de la segunda mezcla sólida, el componente rellenador/diluyente de la segunda mezcla sólida y el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la segunda mezcla sólida para formar la segunda mezcla sólida.

60. El proceso de conformidad con la reivindicación 59, caracterizado porque el mezclado comprende además:

mezclar uno o más agentes terapéuticos y el componente

563

rellenador/aglomerante de la segunda mezcla sólida para formar una mezcla inicial; y

combinar la mezcla inicial con el componente rellenador/diluyente de la segunda mezcla sólida y el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la segunda mezcla sólida para formar la segunda mezcla sólida.

61. El proceso de conformidad con la reivindicación 60, caracterizado porque además comprende granular y después moler la segunda mezcla sólida después del mezclado y antes de la compresión para formar la capa de la tableta exterior comprimida.

62. El proceso de conformidad con la reivindicación 61, caracterizado porque además comprende mezclar el componente antioxidante de la segunda mezcla sólida y, opcionalmente, por lo menos una porción del componente lubricante de la segunda mezcla sólida opcional con uno o más agentes terapéuticos, el componente rellenador/aglomerante de la segunda mezcla sólida, el componente rellenador/diluyente de la segunda mezcla sólida y el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la segunda mezcla sólida para formar la segunda mezcla sólida.

63. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 62, caracterizado porque además comprende mezclar el componente rellenador/diluyente de la primera mezcla sólida, el componente rellenador/aglomerante

561

de la primera mezcla sólida, el componente del polímero de formación de gel hidrofílico de la primera mezcla sólida, y el estrógeno para formar la primera mezcla sólida.

64. El proceso de conformidad con la reivindicación 63, caracterizado porque además comprende granular y después moler la primera mezcla sólida después del mezclado.

65. El proceso de conformidad con la reivindicación 64, caracterizado porque además comprende las etapas de:

(a) adicionar agua a la primera mezcla sólida durante la granulación; y

(b) secar la primera mezcla granulada antes de la molienda.

66. El proceso de conformidad con la reivindicación 65, caracterizado porque el secado comprende secar la primera mezcla granulada para perder peso (LOD) de aproximadamente 1% a aproximadamente 3%.

67. El proceso de conformidad con la reivindicación 58, caracterizado porque además comprende las etapas de:

(i) mezclar el componente rellenador/diluyente de la primera mezcla sólida, el componente rellenador/aglomerante de la primera mezcla sólida, el componente del polímero de formación de gel hidrofílico de la primera mezcla sólida y el estrógeno para formar una primera mezcla sólida;

(ii) granular la primera mezcla sólida de la etapa (i) en presencia de agua;

(iii) secar la primera mezcla sólida de la etapa (ii)

(iv) moler la primera mezcla sólida de la etapa (iii);

(v) opcionalmente, mezclar la primera mezcla sólida de la etapa (iv) con el componente lubricante de la primera mezcla sólida opcional, si está presente;

(vi) comprimir la primera mezcla sólida de la etapa (iv) o la etapa (v), si se usa, para formar la tableta central;

(vii) mezclar uno o más agentes terapéuticos y el componente rellenador/aglomerante de la segunda mezcla sólida para formar una mezcla inicial;

(viii) mezclar la mezcla inicial con el componente rellenador/diluyente de la segunda mezcla sólida y el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la segunda mezcla sólida para formar una segunda mezcla sólida;

(ix) opcionalmente, granular la segunda mezcla sólida de la etapa (viii);

(x) opcionalmente, mezclar la segunda mezcla sólida de la etapa (viii) o la etapa (ix), si se usa, con por lo menos una porción del componente lubricante de la segunda mezcla sólida opcional; y

(xi) después de la etapa (viii) o las etapas (ix) o (x), si se usa, comprimir la segunda mezcla de (vi) en la tableta central de la etapa (iv) para formar la capa de la tableta

566

exterior comprimida.

68. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 67, caracterizado porque:

el componente rellenador/diluyente de la primera mezcla sólida comprende uno o más de lactosa, lactosa monohidratada, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio y un carbonato metálico;

el componente rellenador/aglomerante de la primera mezcla sólida comprende uno o más de celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, copovidona, alcohol polivinílico, almidón, gelatina, goma arábiga, goma acacia y goma de tragacanto;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la primera mezcla sólida comprende uno o más de hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma xantana y goma guar;

el componente lubricante de la primera mezcla sólida opcional 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,

567

polietilenglicol, polipropilenglicol y polialquilenglicol;

el componente rellenador/diluyente de la segunda mezcla sólida comprende uno o más de lactosa, lactosa monohidratada, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio y un carbonato metálico;

el componente rellenador/aglomerante de la segunda mezcla sólida comprende uno o más de celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, copovidona, alcohol polivinílico, almidón, gelatina, goma arábiga, goma acacia y goma de tragacanto;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la segunda mezcla sólida comprende uno o más de hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma xantana y goma guar;

el componente lubricante de la segunda mezcla sólida opcional, 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 antioxidante de la segunda mezcla sólida

opcional, si está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico, ascorbato de sodio, palmitato de ascorbilo, vitamina E, acetato de vitamina E, hidroxitolueno butilado e hidroxianisol butilado;

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado; y

la capa de la tableta comprimida comprende acetato de medroxiprogesterona o acetato de bazedoxifeno.

69. La composición de tableta en tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 67, caracterizado porque:

el componente rellenador/diluyente de la primera mezcla sólida comprende uno o más de lactosa y lactosa monohidratada;

el componente rellenador/aglomerante de la primera mezcla sólida comprende celulosa microcristalina;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la primera mezcla sólida comprende hidroxipropilmetilcelulosa;

el componente lubricante de la primera mezcla sólida opcional si está presente, comprende estearato de magnesio;

el componente rellenador/diluyente de la segunda mezcla sólida comprende uno o más de lactosa y lactosa monohidratada;

el componente rellenador/aglomerante de la segunda

mezcla sólida comprende celulosa microcristalina;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la segunda mezcla sólida comprende hidroxipropilmetilcelulosa;

el componente lubricante de la segunda mezcla sólida opcional, si está presente, comprende estearato de magnesio;

el componente antioxidante de la segunda mezcla sólida opcional, si está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico y acetato de vitamina E;

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado; y

la capa de la tableta comprimida comprende acetato de medroxiprogesterona o acetato de bazedoxifeno.

70. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 69, caracterizado porque el proceso produce una pluralidad de composiciones de tableta en tableta que tienen una uniformidad de contenido para tal agente terapéutico aproximadamente igual o menor de 3.5%.

71. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 69, caracterizado porque el proceso produce una pluralidad de composiciones de tableta en tableta que tienen una uniformidad de contenido para el agente terapéutico aproximadamente igual o menor de 2.5%.

72. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 69, caracterizado porque el proceso

produce una pluralidad de composiciones de tableta en tableta que tiene una variación en peso aproximadamente igual o menor de 2%.

73. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 69, caracterizado porque el proceso produce una pluralidad de composiciones de tableta en tableta que tiene una variación en peso aproximadamente igual o menor de 1.5%.

74. Un producto del proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 58 a 73.

75. Una pluralidad de productos de conformidad con la reivindicación 74.

76. Un producto de conformidad con la reivindicación 74 o la reivindicación 75, caracterizado porque la capa de la tableta exterior comprimida tiene una dureza de aproximadamente 2 kp a aproximadamente 7 kp.

77. Un proceso para producir una composición de tableta en tableta, caracterizado porque comprende:

comprimir una primera mezcla sólida para formar una tableta central; y

comprimir una segunda mezcla sólida en la tableta central para formar una capa de tableta exterior comprimida; en donde:

a) la primera mezcla sólida comprende:

uno o más estrógenos;

571

un primer componente de rellenador/diluyente de la mezcla sólida que comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

un primer componente de rellenador/aglomerante de la primera mezcla sólida que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% en peso de la tableta central;

un componente polimérico de formación de gel hidrofílico de la primera mezcla sólida que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 40% en peso de la tableta central; y

opcionalmente, un componente lubricante de la primera mezcla sólida que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la tableta central; y

b) la segunda mezcla sólida comprende:

uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste de modulador del receptor de estrógeno selectivos y agentes progestacionales;

un componente de vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende de aproximadamente 60% a aproximadamente 99.9% en peso de la capa de la tableta exterior comprimida, en donde el componente de vehículo farmacéuticamente aceptable exterior comprende opcionalmente uno o más de un componente rellenador/diluyente de la segunda mezcla sólida, un componente rellenador/aglomerante de la segunda mezcla sólida, y un componente polimérico de formación de gel hidrofílico de la segunda mezcla sólida;

572

opcionalmente, un componente lubricante de la segunda mezcla sólida que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la capa de la tableta exterior comprimida; y

opcionalmente, un componente antioxidante de la segunda mezcla sólida que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de la capa de la tableta exterior comprimida.

78. El proceso de conformidad con la reivindicación 77, caracterizado porque además comprende mezclar uno o más agentes terapéuticos y el componente de vehículo farmacéuticamente aceptable para formar la segunda mezcla sólida.

79. El proceso de conformidad con la reivindicación 78, caracterizado porque además comprende granular y después moler la segunda mezcla sólida antes de la compresión para formar la capa de la tableta exterior comprimida.

80. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 77 a 79, caracterizado porque además comprende mezclar el componente rellenador/diluyente de la primera mezcla sólida, el componente rellenador/aglomerante de la primera mezcla sólida, el componente del polímero de formación de gel hidrofílico de la primera mezcla sólida y el estrógeno para formar la primera mezcla sólida.

81. El proceso de conformidad con la reivindicación 80,

caracterizado porque además comprende granular y después moler la primera mezcla sólida antes de la compresión para formar la tableta central.

82. El proceso de conformidad con la reivindicación 81, caracterizado porque además comprende las etapas de:

(a) adicionar agua a la primera mezcla sólida durante la granulación; y

(b) secar la primera mezcla granulada antes de la molienda.

83. El proceso de conformidad con la reivindicación 77, caracterizado porque además comprende las etapas de:

(i) mezclar el componente rellenador/diluyente de la primera mezcla sólida, el componente rellenador/aglomerante de la primera mezcla sólida, el componente del polímero de formación de gel hidrofílico de la primera mezcla sólida y el estrógeno para formar una primera mezcla sólida;

(ii) granular la primera mezcla sólida de la etapa (i) en presencia de agua;

(iii) moler la primera mezcla sólida de la etapa (iii) después de la granulación;

(iv) opcionalmente, mezclar la primera mezcla sólida de la etapa (iii) con el componente lubricante de la primera mezcla sólida opcional, si está presente;

(v) comprimir la primera mezcla sólida de la etapa (iii) o la etapa (iv) opcional, si se usa, para formar la

tableta central;

(vi) mezclar uno o más agentes terapéuticos y el componente de vehículo farmacéuticamente aceptable para formar una mezcla inicial;

(vii) opcionalmente, granular o después moler la segunda mezcla sólida de la etapa (vi);

(viii) opcionalmente, mezclar la segunda mezcla sólida de la etapa (vi) o la etapa opcional (vii), si se usa, con por lo menos una porción del componente lubricante de la segunda mezcla sólida opcional; y

(ix) después de la etapa (vi) o las etapas opcionales (vi) y (vii), si se usan, comprimir la segunda mezcla de (vi) en la tableta central de la etapa (iv) para formar la capa de la tableta exterior comprimida.

84. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 77 a 83, caracterizado porque:

el componente rellenador/diluyente de la primera mezcla sólida comprende uno o más de lactosa, lactosa monohidratada, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio y un carbonato metálico;

el componente rellenador/aglomerante de la primera mezcla sólida comprende uno o más de celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, copovidona, alcohol

polivinílico, almidón, gelatina, goma arábiga, goma acacia y goma de tragacanto;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la primera mezcla sólida comprende uno o más de hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma xantana y goma guar;

el componente lubricante de la primera mezcla sólida opcional 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 vehículo farmacéuticamente aceptable comprende uno o más de lactosa, lactosa monohidratada, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio, un carbonato metálico, polivinilpirrolidona, copovidona, alcohol polivinílico, gelatina, goma arábiga, goma acacia, goma de tragacanto, hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, goma xantana y goma guar;

el componente lubricante de la segunda mezcla sólida

opcional, 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 antioxidante de la segunda mezcla sólida opcional, si está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico, ascorbato de sodio, palmitato de ascorbilo, vitamina E, acetato de vitamina E, hidroxitolueno butilado e hidroxianisol butilado;

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado; y

la capa de la tableta comprimida comprende acetato de medroxiprogesterona o acetato de bazedoxifeno.

85. La composición de tableta en tableta de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 77 a 83 caracterizada porque:

el componente rellenador/diluyente de la primera mezcla sólida comprende uno o más de lactosa y lactosa monohidratada;

el componente rellenador/aglomerante de la primera mezcla sólida comprende celulosa microcristalina;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la primera mezcla sólida comprende

hidroxipropilmetilcelulosa;

el componente lubricante de la primera mezcla sólida opcional si está presente, comprende estearato de magnesio;

el componente de vehículo farmacéuticamente aceptable comprende uno o más de lactosa, lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, e hidroxipropilmetilcelulosa;

el componente lubricante de la segunda mezcla sólida opcional, si está presente, comprende estearato de magnesio;

el componente antioxidante de la segunda mezcla sólida opcional, si está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico y acetato de vitamina E;

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado; y

la capa de la tableta comprimida comprende acetato de medroxiprogesterona o acetato de bazedoxifeno.

86. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 77 a 85, caracterizado porque el proceso produce una pluralidad de composiciones de tableta en tableta que tiene una uniformidad de contenido para el agente terapéutico aproximadamente igual o menor que 3.5%.

87. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 77 a 85, caracterizado porque el proceso produce una pluralidad de composiciones de tableta en tableta que tiene una uniformidad de contenido para el agente terapéutico aproximadamente igual o menor que 2.5%.

88. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 77 a 85, caracterizado porque el proceso produce una pluralidad de composiciones de tableta en tableta que tiene una variación en peso aproximadamente igual o menor que 2%.

89. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 77 a 85, caracterizado porque el proceso produce una pluralidad de composiciones de tableta en tableta que tiene una variación en peso aproximadamente igual o menor que 1.5%.

90. Un producto del proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 77 a 89.

91. Una pluralidad de productos de conformidad con la reivindicación 90.

92. Un producto de conformidad con la la reivindicación 90 o la reivindicación 91, caracterizado porque la capa de la tableta exterior comprimida tiene una dureza de aproximadamente 2 kp a aproximadamente 7 kp.

93. Un proceso para producir una composición de tableta en tableta, caracterizado porque comprende:

comprimir una primera mezcla sólida para formar una tableta central; y

comprimir una segunda mezcla sólida en la tableta central para formar una capa de tableta exterior comprimida; en donde:

a) la primera mezcla sólida comprende:

uno o más estrógenos;

un primer componente de rellenador/diluyente de la mezcla sólida que comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;

un primer componente de rellenador/aglomerante de la primera mezcla sólida que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% en peso de la tableta central;

un componente polimérico de formación de gel hidrofílico de la primera mezcla sólida que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 40% en peso de la tableta central; y

opcionalmente, un componente lubricante de la primera mezcla sólida que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la tableta central; y

b) la segunda mezcla sólida comprende:

uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste de modulador del receptor de estrógeno selectivos y agentes progestacionales;

un componente rellenador/diluyente de la segunda mezcla sólida que comprende de aproximadamente 25% a aproximadamente 65% en peso de la capa de la tableta exterior comprimida;

un componente rellenador/aglomerante de la segunda mezcla sólida que comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 50% en peso de la capa de la tableta exterior comprimida;

un componente desintegrante de una segunda mezcla sólida que comprende de aproximadamente 2% a aproximadamente 15% en peso de la capa de la tableta exterior comprimida;

opcionalmente, un componente de agente humectante de una segunda mezcla sólida que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% de la capa de la tableta exterior comprimida;

opcionalmente, un componente lubricante de la segunda mezcla sólida que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la capa de la tableta exterior comprimida; y

opcionalmente, un componente antioxidante de la segunda mezcla sólida que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de la capa de la tableta exterior comprimida.

94. El proceso de conformidad con la reivindicación 93, caracterizado porque además comprende mezclar el componente rellenador/diluyente de la primera mezcla sólida, el componente rellenador/aglomerante de la primera mezcla sólida, el componente del polímero de formación de gel hidrofílico de la primera mezcla sólida y el estrógeno para formar la primera mezcla sólida.

95. El proceso de conformidad con la reivindicación 94, caracterizado porque además comprende granular y después moler la primera mezcla sólida después del mezclado.

96. El proceso de conformidad con la reivindicación 95, caracterizado porque además comprende las etapas de:

(a) adicionar agua a la primera mezcla sólida durante la granulación; y

(b) secar la primera mezcla granulada antes de la molienda.

97. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 93 a 96, caracterizado porque además comprende mezclar uno o más agentes terapéuticos, el componente de agente humectante de la segunda mezcla sólida opcional, si está presente, y el componente antioxidante de la segunda mezcla sólida opcional, si está presente, con por lo menos una porción de cada una del componente rellenador/diluyente de la segunda mezcla sólida, el componente rellenador/aglomerante de la segunda mezcla sólida, y el componente desintegrante de la segunda mezcla sólida para formar una mezcla inicial.

98. El proceso de conformidad con la reivindicación 97, caracterizado porque además comprende granular y después moler la mezcla inicial después del mezclador para formar una mezcla granulada.

99. El proceso de conformidad con la reivindicación 98, caracterizado porque además comprende mezclar la mezcla granulada con cualquier porción restante del componente rellenador/diluyente de la segunda mezcla sólida, el

componente rellenador/aglomerante de la segunda mezcla sólida y el componente desintegrante de la segunda mezcla sólida para formar la segunda mezcla sólida.

100. El proceso de conformidad con la reivindicación 99, caracterizado porque además comprende mezclar la segunda mezcla sólida con el componente lubricante de la segunda mezcla sólida opcional, si está presente, antes de comprimir la segunda mezcla sólida en la tableta central.

101. El proceso de conformidad con la reivindicación 93, caracterizado porque además comprende:

(i) mezclar el componente rellenador/diluyente de la primera mezcla sólida, el componente rellenador/aglomerante de la primera mezcla sólida, el componente del polímero de formación de gel hidrofílico de la primera mezcla sólida y el estrógeno para formar una primera mezcla sólida;

(ii) granular la primera mezcla sólida de la etapa (i) en presencia de agua;

(iii) secar la primera mezcla sólida de la etapa (ii)

(iv) moler la primera mezcla sólida de la etapa (iii);

(v) opcionalmente, mezclar la primera mezcla sólida de la etapa (iv) con el componente lubricante de la primera mezcla sólida opcional, si está presente;

(vi) comprimir la primera mezcla sólida de la etapa (iv)

583

o la etapa (v), si se usa, para formar la tableta central;

(vii) mezclar uno o más agentes terapéuticos, el componente de agente humectante de la segunda mezcla sólida opcional, si está presente, y el componente antioxidante de la segunda mezcla sólida opcional, si está presente, con por lo menos una porción de cada una del componente rellenador/diluyente de la segunda mezcla sólida, el componente rellenador/aglomerante de la segunda mezcla sólida, y el componente desintegrante de la segunda mezcla sólida para formar una mezcla inicial;

(viii) opcionalmente, granular y moler la segunda mezcla sólida de la etapa (vii) para formar una mezcla granulada;

(ix) mezclar ya sea la mezcla inicial de (vii) o la mezcla granulada de (viii) con cualquier porción restante del componente rellenador/diluyente de la segunda mezcla sólida, el componente rellenador/aglomerante de la segunda mezcla sólida y el componente desintegrante de la segunda mezcla sólida para formar la segunda mezcla sólida;

(x) opcionalmente, mezclar la segunda mezcla sólida de la etapa (ix) con por lo menos una porción del componente lubricante de la segunda mezcla sólida opcional; y

(xi) comprimir la segunda mezcla sólida de la etapa (ix) o la etapa (x) en la tableta central de la etapa (vi) para formar la capa de la tableta exterior comprimida.

584

102. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 93 a 101, caracterizado porque:

el componente rellenador/diluyente de la primera mezcla sólida comprende uno o más de lactosa, lactosa monohidratada, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio y un carbonato metálico;

el componente rellenador/aglomerante de la primera mezcla sólida comprende uno o más de celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, copovidona, alcohol polivinílico, almidón, gelatina, goma arábiga, goma acacia y goma de tragacanto;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la primera mezcla sólida comprende uno o más de hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma xantana y goma guar;

el componente lubricante de la primera mezcla sólida, 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 rellenador/diluyente de la segunda mezcla sólida comprende uno o más de lactosa, lactosa monohidratada, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio y un carbonato metálico;

el componente rellenador/aglomerante de la segunda mezcla sólida comprende uno o más de celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, copovidona, alcohol polivinílico, almidón, gelatina, goma arábiga, goma acacia y goma de tragacanto;

el componente desintegrante de la segunda mezcla sólida comprende uno o más de croscarmelosa de sodio, carmelosa de calcio, crospovidona, ácido algínico, alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de calcio, almidón, almidón pregelatinizado, glicolato de almidón sódico, flóculo de celulosa y carboximetilcelulosa;

el componente de agente humectante de la segunda mezcla sólida opcional, si está presente, comprende uno o más de a copolímero de polietilenglicol-polipropilenglicol, lauril sulfato de sodio, éster del ácido graso de polioxietilen sorbitán, polietilenglicol, derivado de aceite de ricino de polioxietileno, docusato de sodio, compuesto de amina de amonio cuaternario, ésteres de azúcar de ácido graso, ésteres de ácido graso polietoxilados y glicéridos poliglucolizados;

el componente lubricante de la segunda mezcla sólida opcional, 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 antioxidante de la segunda mezcla sólida opcional, si está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico, ascorbato de sodio, palmitato de ascorbilo, vitamina E, acetato de vitamina E, hidroxitolueno butilado e hidroxianisol butilado;

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado; y

la capa de la tableta comprimida comprende acetato de medroxiprogesterona o acetato de bazedoxifeno.

103. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 93 a 101, caracterizado porque:

el componente rellenador/diluyente de la primera mezcla sólida comprende uno o más de lactosa y lactosa monohidratada;

el componente rellenador/aglomerante de la primera mezcla sólida comprende celulosa microcristalina;

el componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la primera mezcla sólida comprende

hidroxipropilmetilcelulosa;

el componente lubricante de la primera mezcla sólida opcional si está presente, comprende estearato de magnesio;

el componente rellenador/diluyente de la segunda mezcla sólida comprende uno o más de lactosa y lactosa monohidratada;

el componente rellenador/aglomerante de la segunda mezcla sólida comprende celulosa microcristalina;

el componente desintegrante de la segunda mezcla sólida comprende uno o más de almidón pregelatinizado y glicolato de almidón sódico;

el componente de agente humectante de la segunda mezcla sólida opcional, si está presente, comprende a copolímero de polietilenglicol-polipropilenglicol;

el componente lubricante de la segunda mezcla sólida opcional, si está presente, comprende estearato de magnesio;

el componente de la segunda mezcla sólida opcional, si está presente, comprende uno o más de ácido ascórbico y acetato de vitamina E;

la tableta central comprende por lo menos un estrógeno conjugado; y

la capa de la tableta comprimida comprende acetato de medroxiprogesterona o acetato de bazedoxifeno.

104. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 93 a 103, caracterizado porque el

proceso produce una pluralidad de composiciones de tableta en tableta que tienen una uniformidad de contenido para el agente terapéutico aproximadamente igual o menor que 3.5%.

105. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 93 a 103, caracterizado porque el proceso produce una pluralidad de composiciones de tableta en tableta que tienen una uniformidad de contenido para el agente terapéutico aproximadamente igual o menor que 2.5%.

106. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 93 a 103, caracterizado porque el proceso produce una pluralidad de composiciones de tableta en tableta que tienen una variación en peso aproximadamente igual o menor que 2%.

107. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 93 a 103, caracterizado porque el proceso produce una pluralidad de composiciones de tableta en tableta que tienen una variación en peso aproximadamente igual o menor que 1.5%.

108. Un producto del proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 93 a 107.

109. Una pluralidad de productos de conformidad con la reivindicación 108.

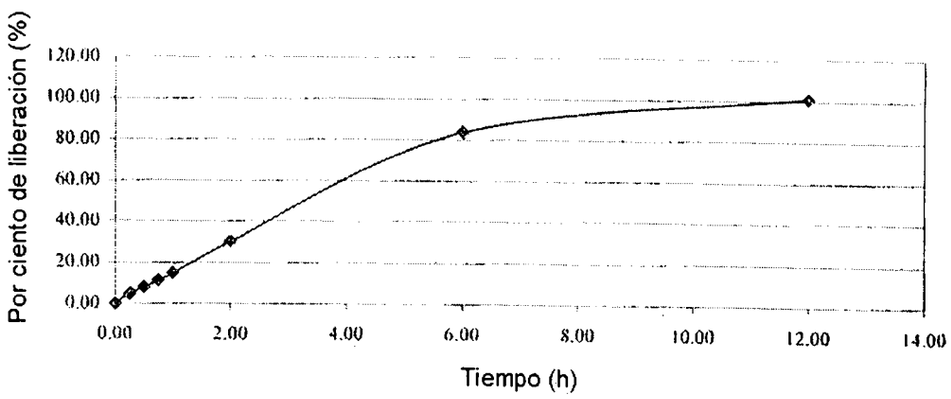
RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con composiciones de tableta en tableta que comprenden uno o más estrógenos en una primera capa y un agente terapéutico en una segunda capa, y con procesos para su producción.

590

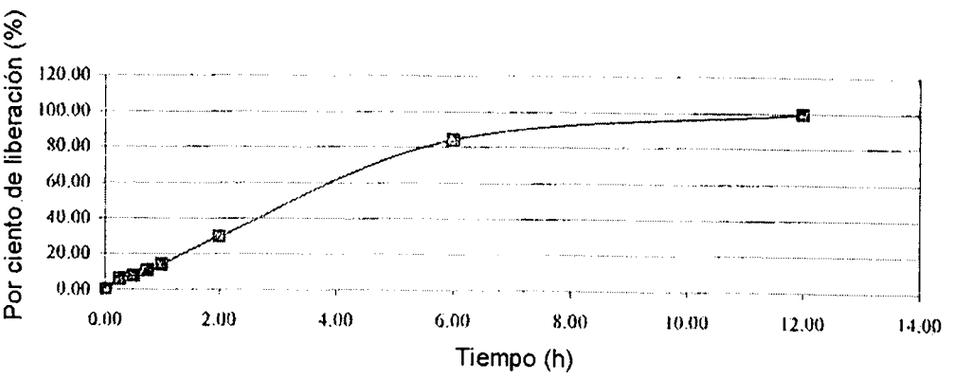
1/54

Figura 1



591

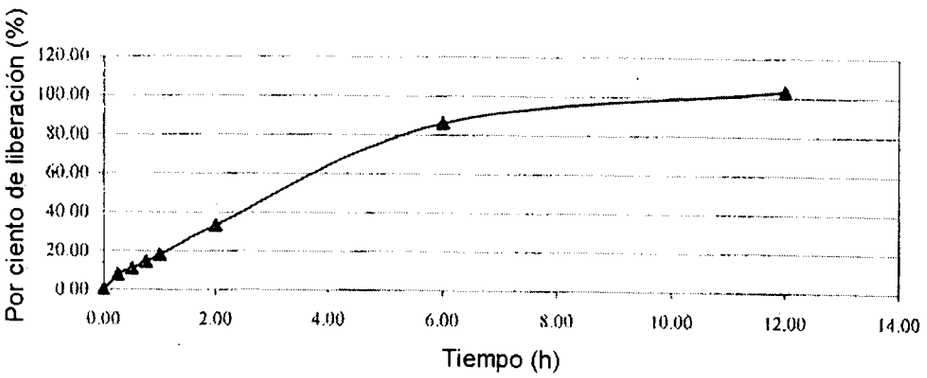
Figura 2


Por ciento de liberación (%)
120.00
100.00
80.00
60.00
40.00
20.00
0.00
0.00
2.00
4.00
6.00
8.00
10.00
12.00
14.00
Tiempo (h)

592

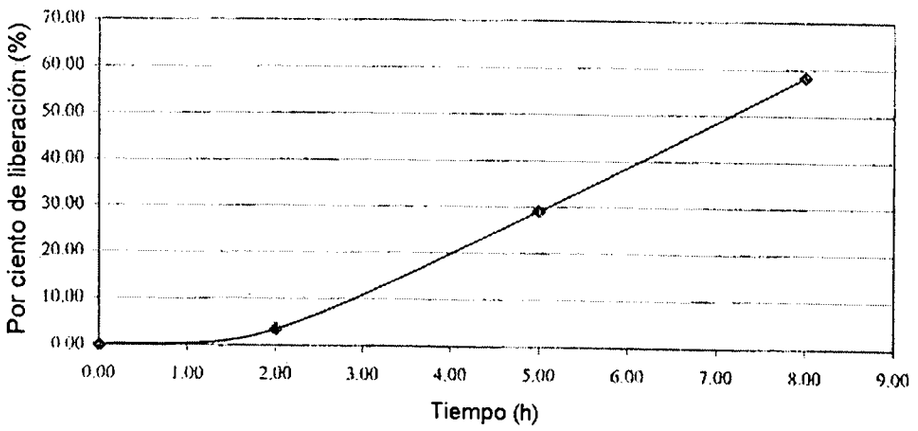
3/54

Figura 3



593

Figura 4


Por ciento de liberación (%)
70.00
60.00
50.00
40.00
30.00
20.00
10.00
0.00
0.00
1.00
2.00
3.00
4.00
5.00
6.00
7.00
8.00
9.00
Tiempo (h)

574

5/54

Figura 5

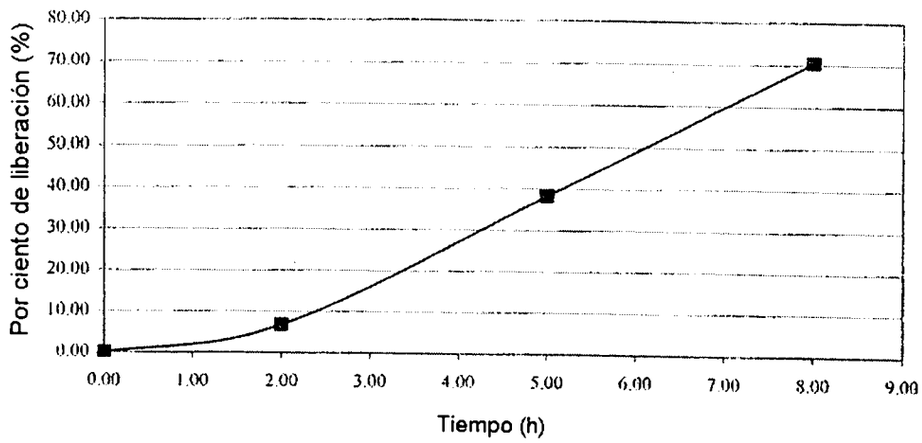
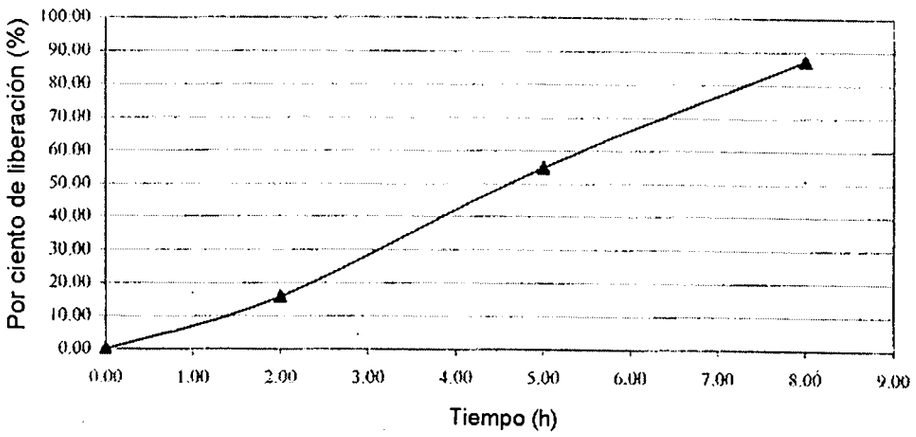


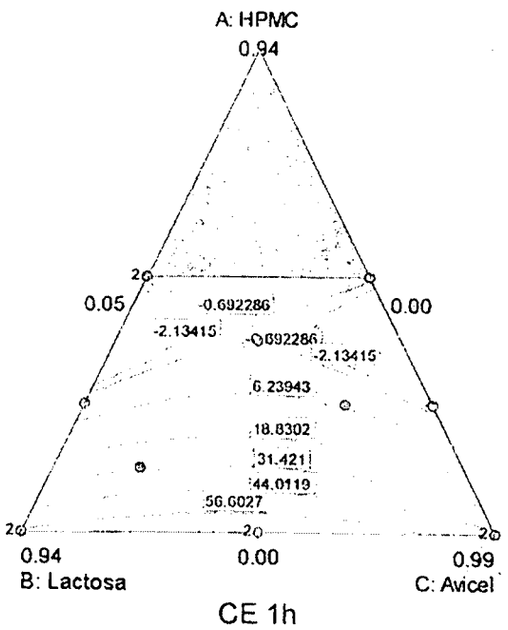
Figura 6


Por ciento de liberación (%)
100.00
90.00
80.00
70.00
60.00
50.00
40.00
30.00
20.00
10.00
0.00
0.00
1.00
2.00
3.00
4.00
5.00
6.00
7.00
8.00
9.00
Tiempo (h)

596

7/54

Figura 7

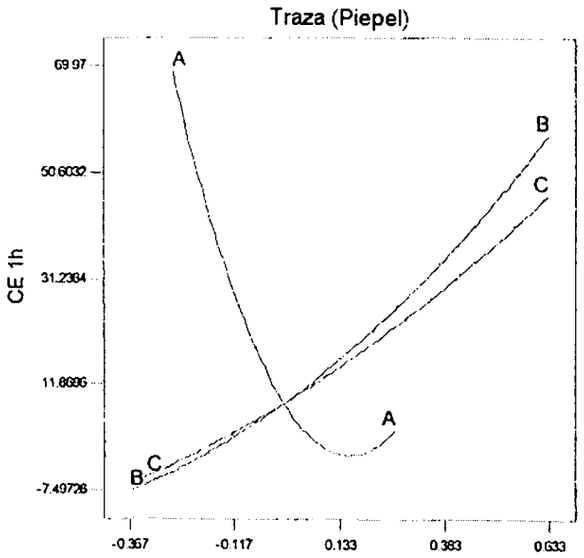


CE 1h

397

8/54

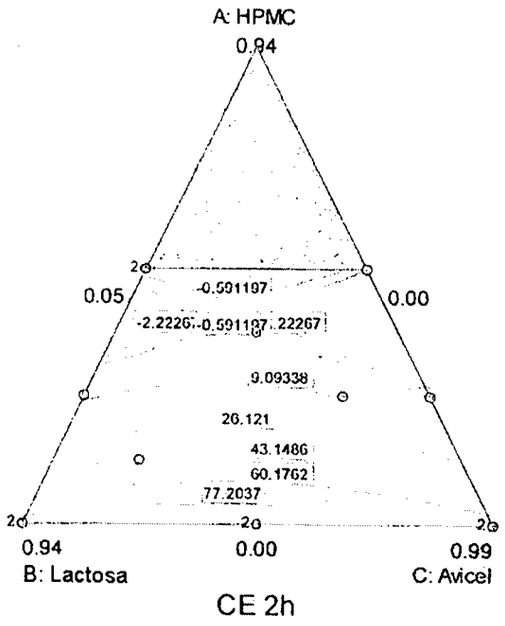
Figura 8



598

9/54

Figura 9

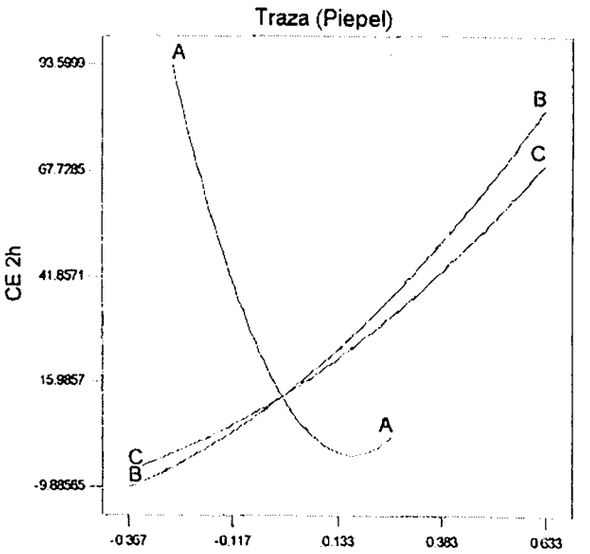


CE 2h

599

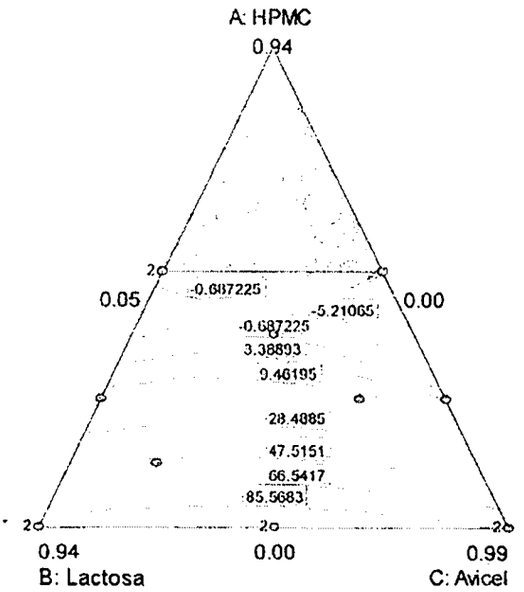
10/54

Figura 10



11/54

Figura 11

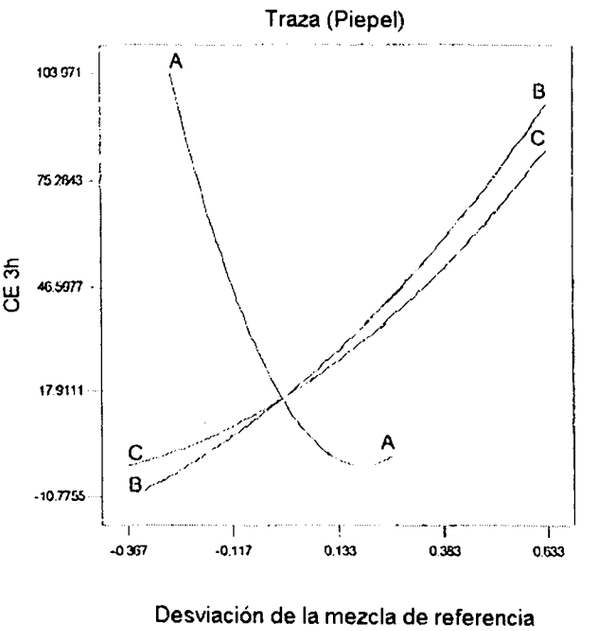


CE 3h

601

12/54

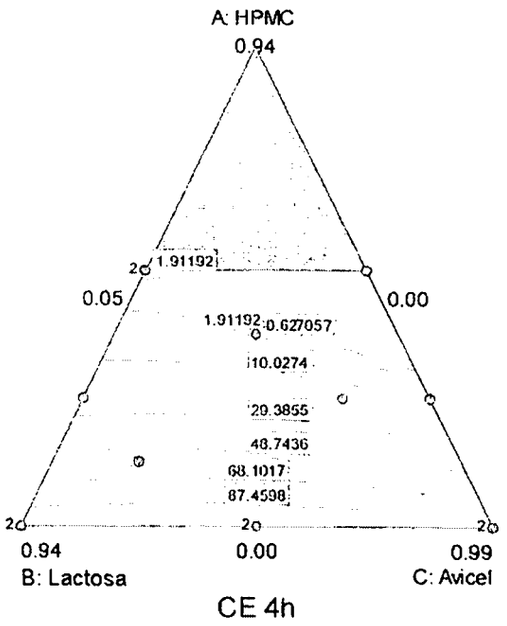
Figura 12



402

13/54

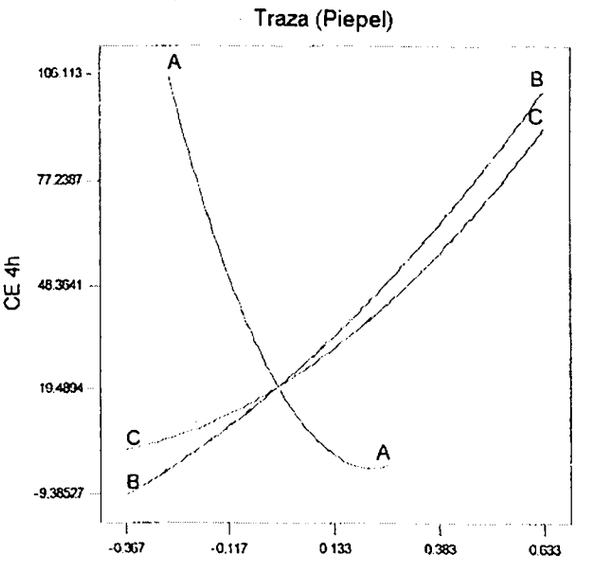
Figura 13



CE 4h

14/54

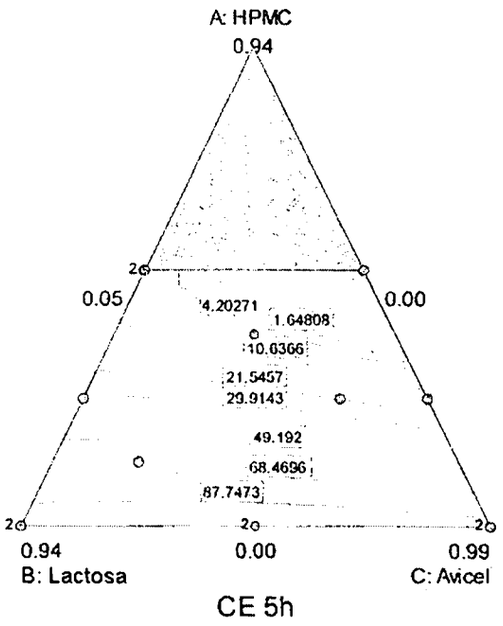
Figura 14



604

15/54

Figura 15

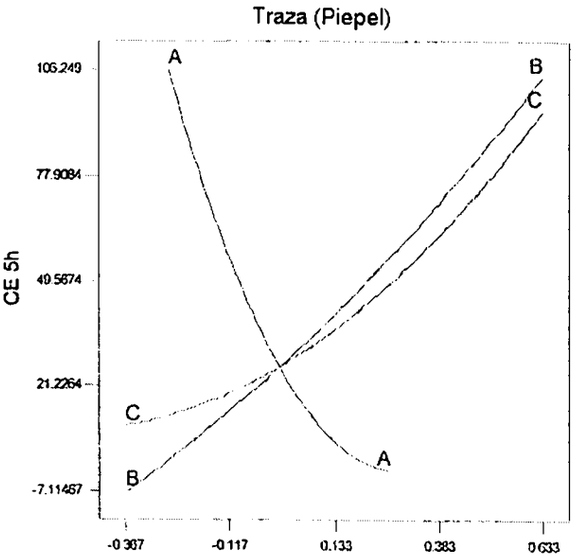


CE 5h

607

16/54

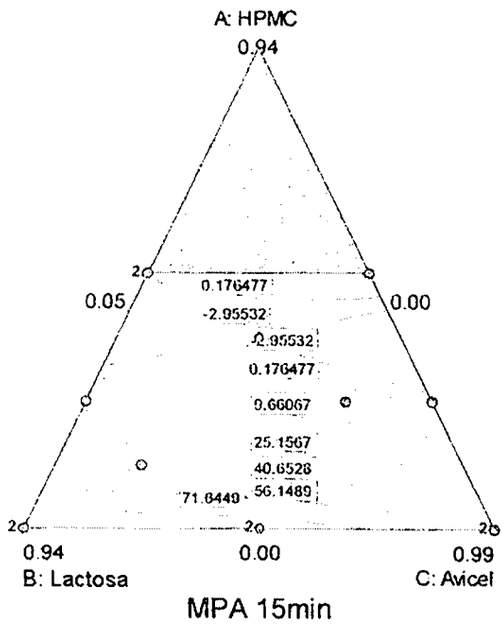
Figura 16



606

17/54

Figura 17

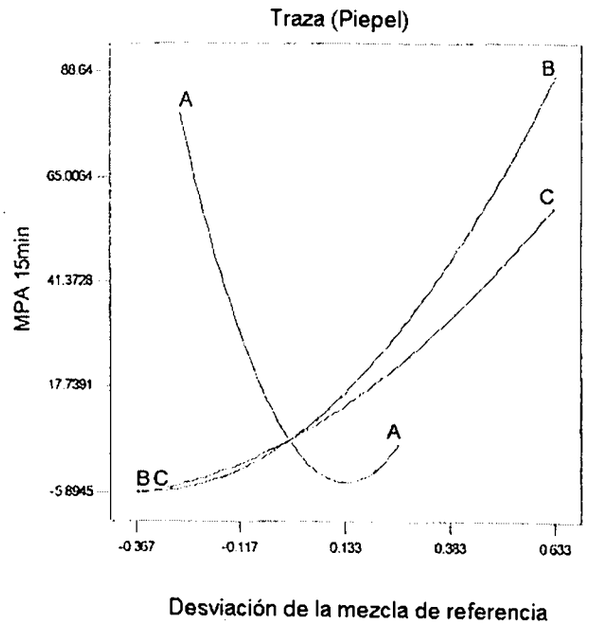


MPA 15min

607

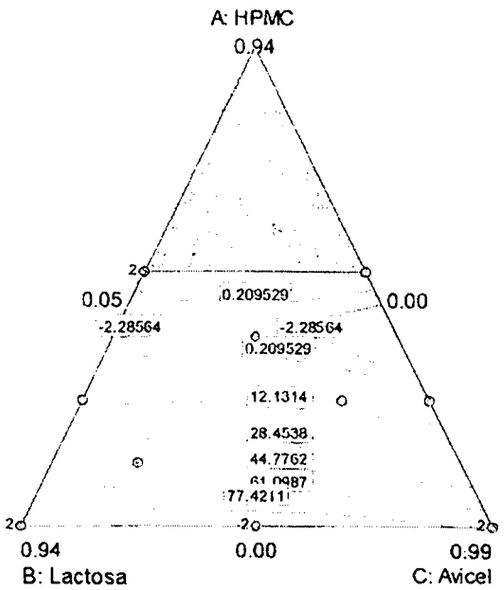
18/54

Figura 18



19/54

Figura 19

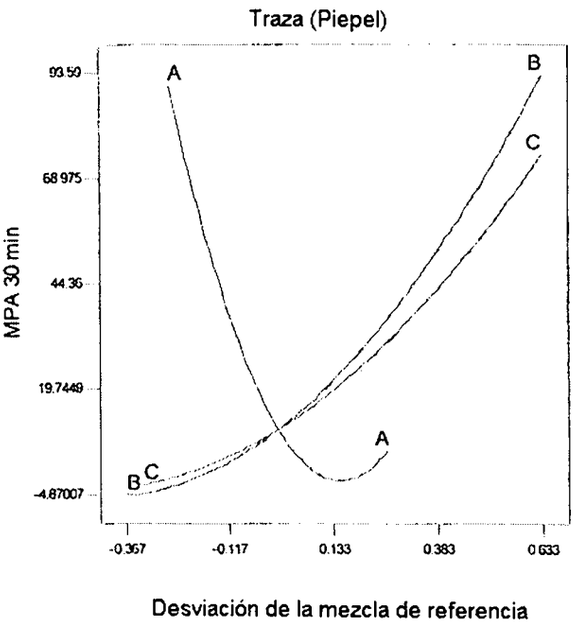


MPA 30 min

607

20/54

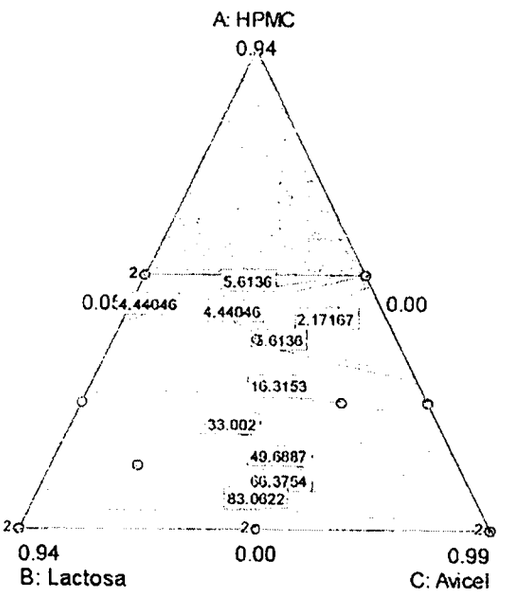
Figura 20



610

21/54

Figura 21

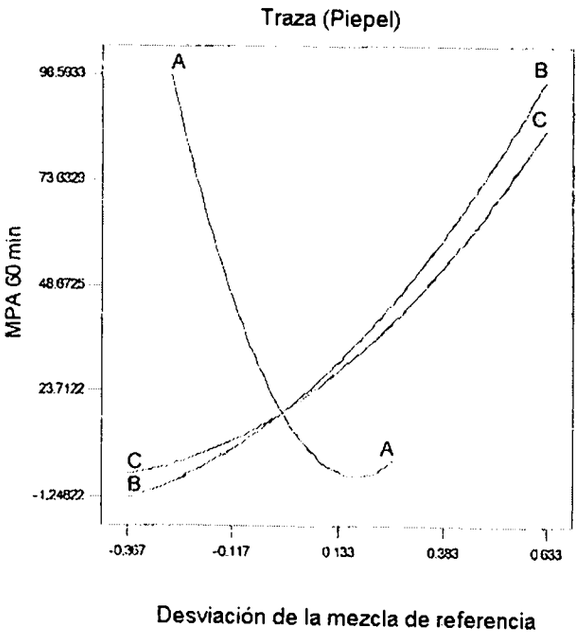


MPA 60 min

611

22/54

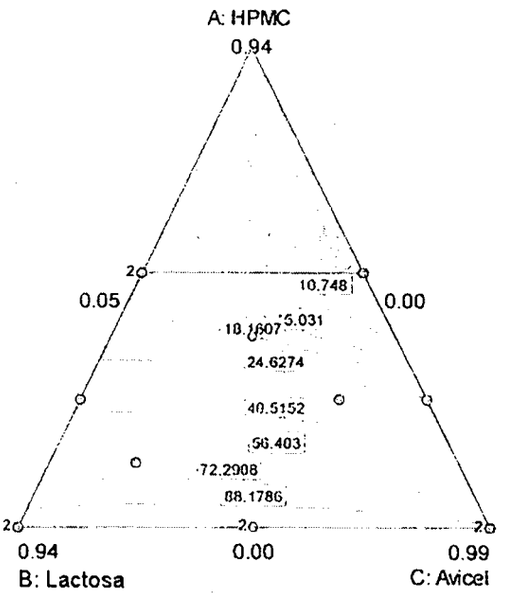
Figura 22



612

23/54

Figura 23

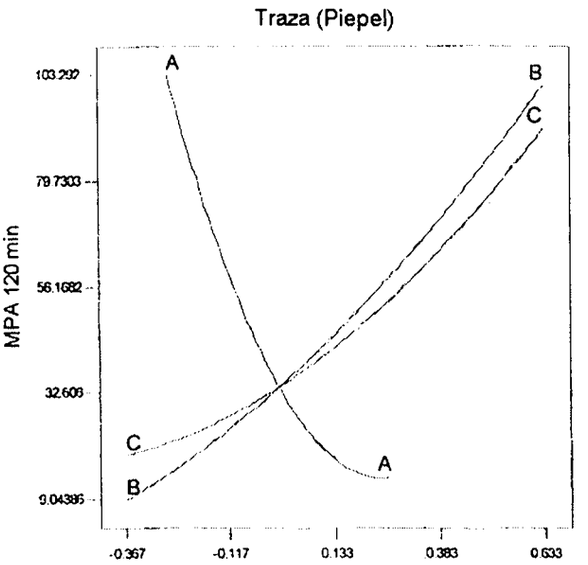


MPA 120 min

613

24/54

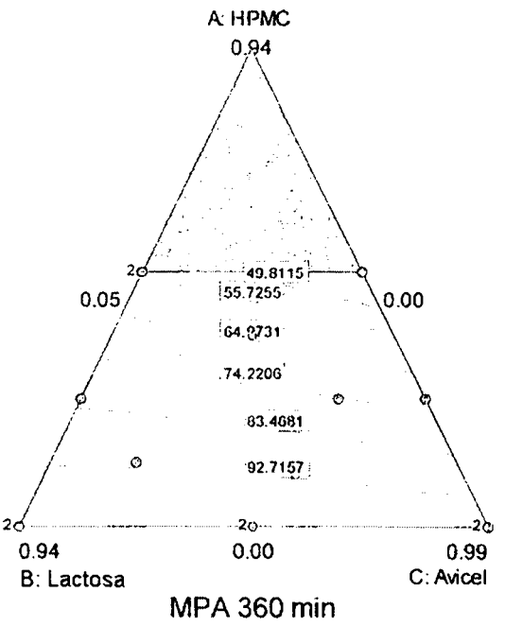
Figura 24



614

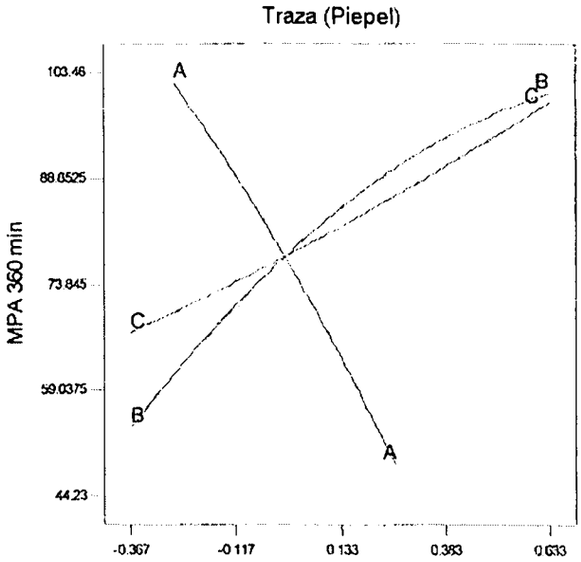
25/54

Figura 25



MPA 360 min

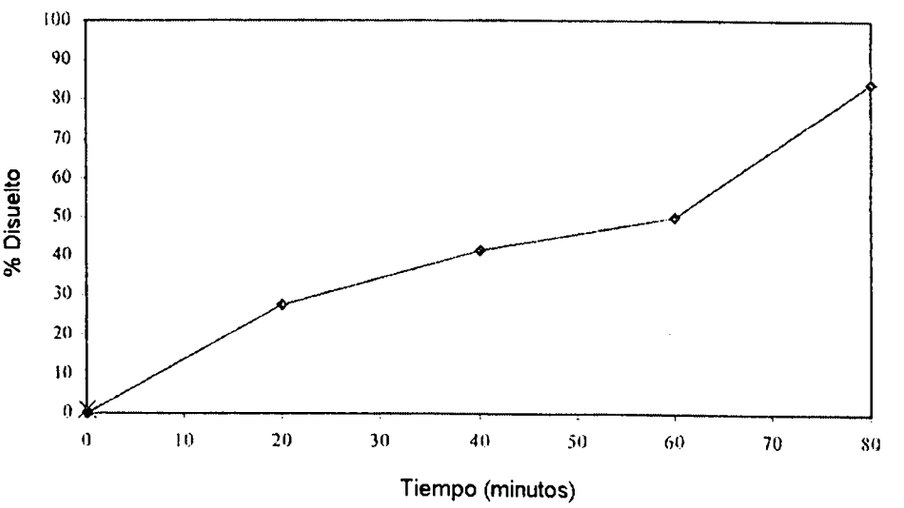
Figura 26


Traza (Piepel)
MPA 360 min
103.46
88.0525
73.645
59.0375
44.23
A
B
C
C
B
A
-0.367
-0.117
0.133
0.383
0.633
Desviación de la mezcla de referencia

616

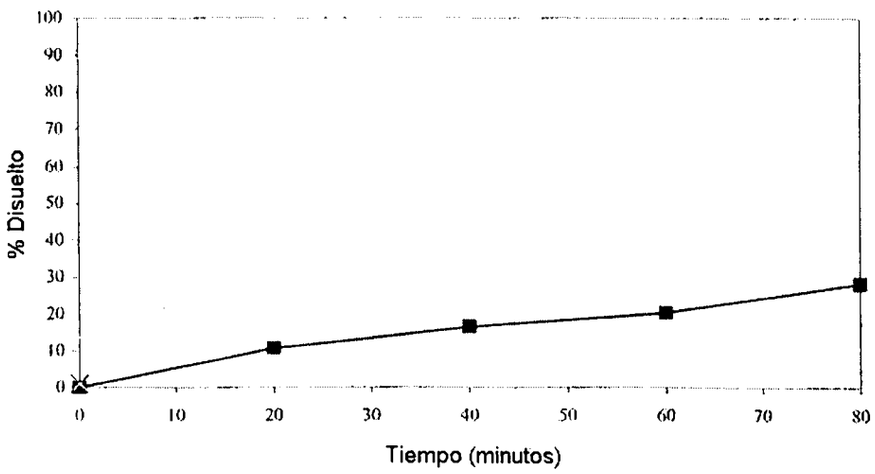
27/54

Figura 27



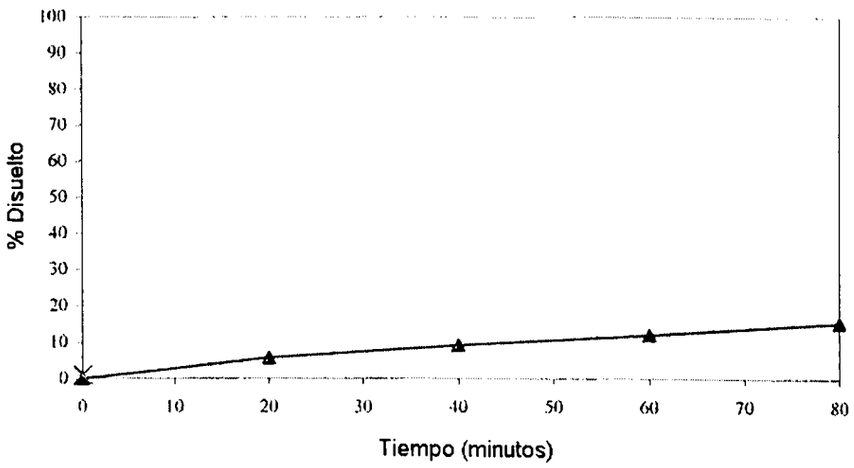
28/54

Figura 28



29/54

Figura 29



619

30/54

Figura 30

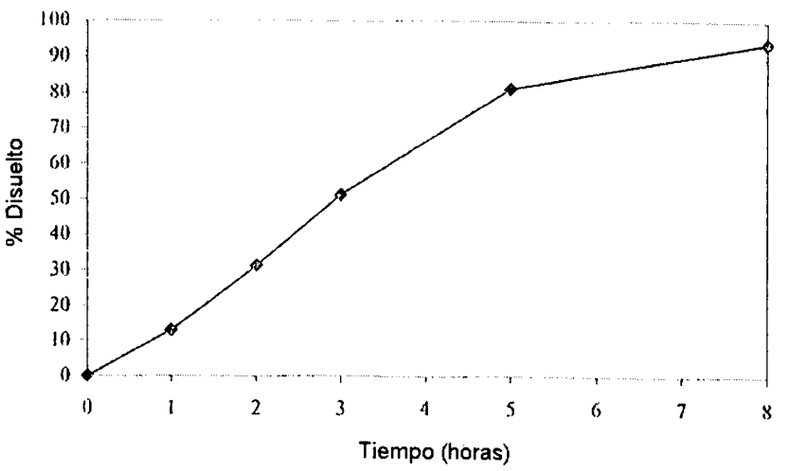
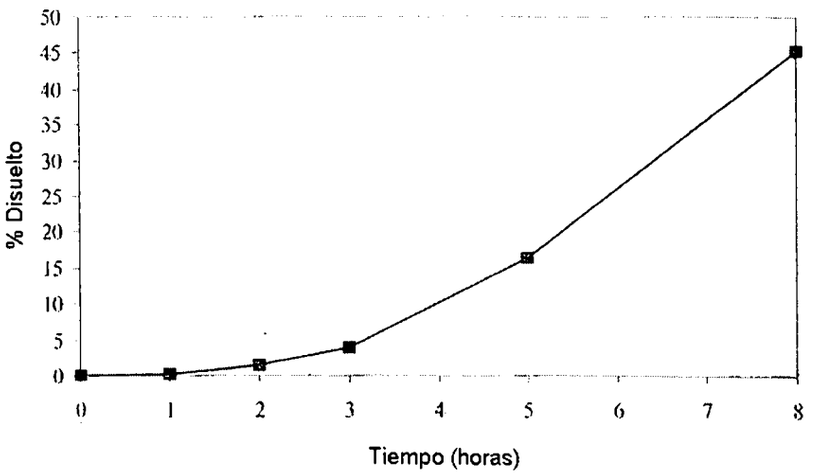


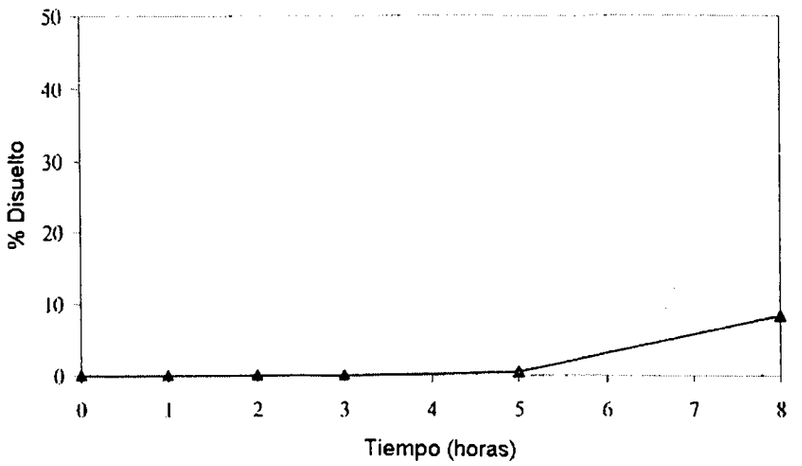
Figura 31



621

32/54

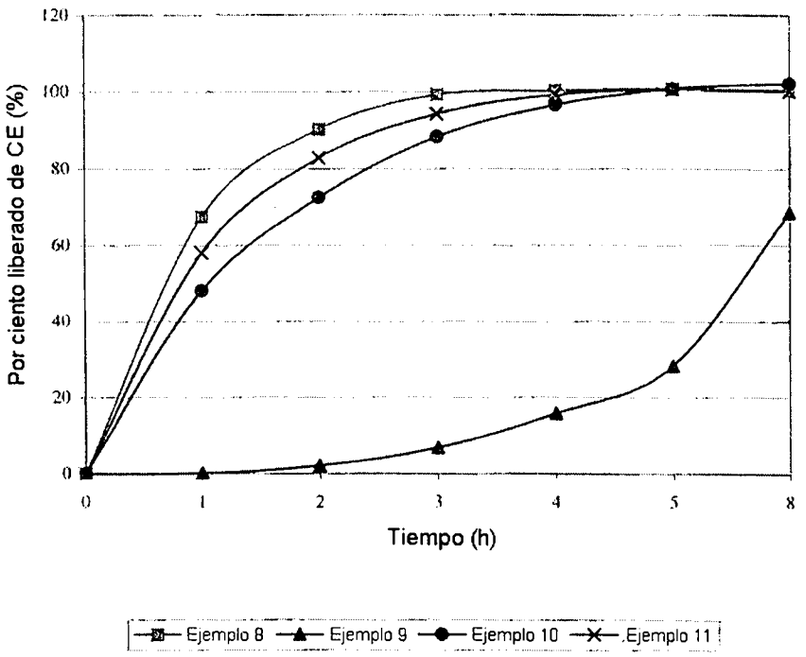
Figura 32



622

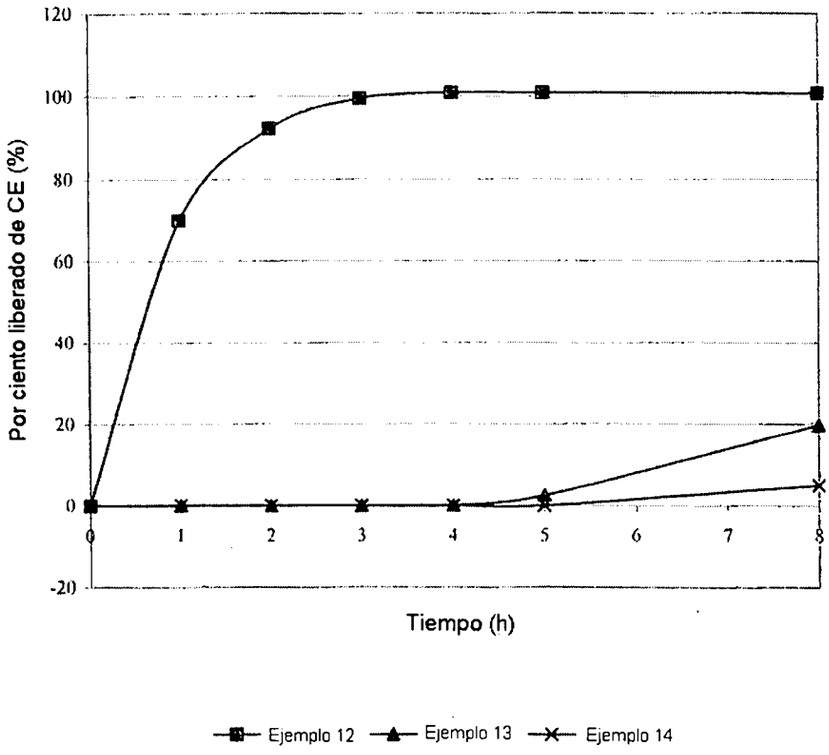
33/54

Figura 33



623

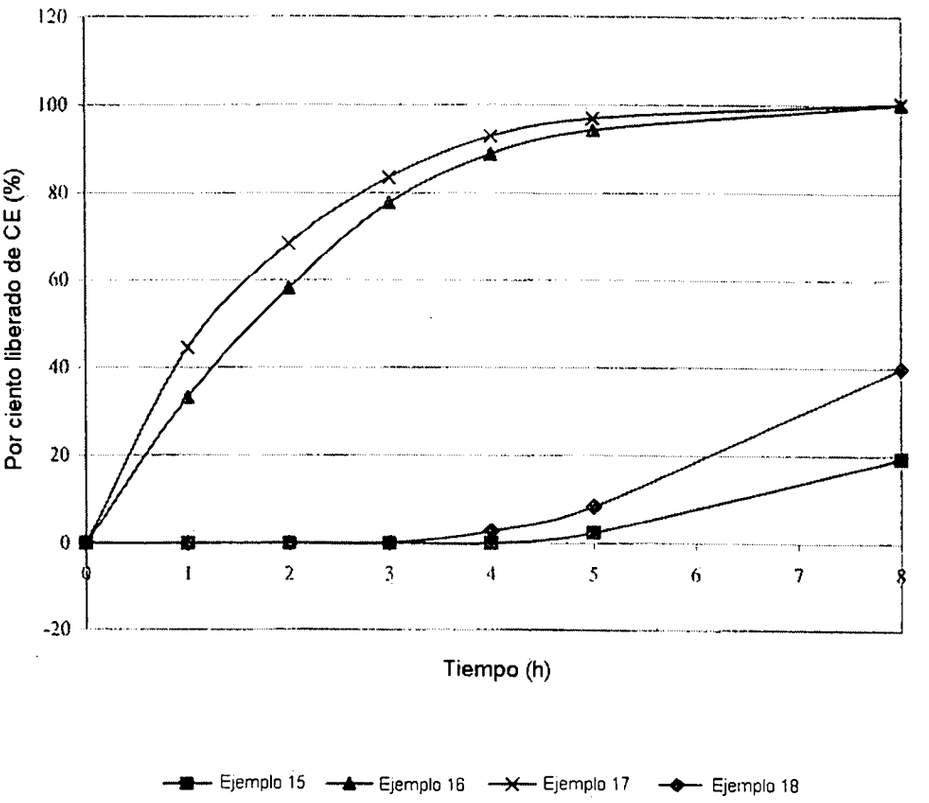
Figura 34



624

35/54

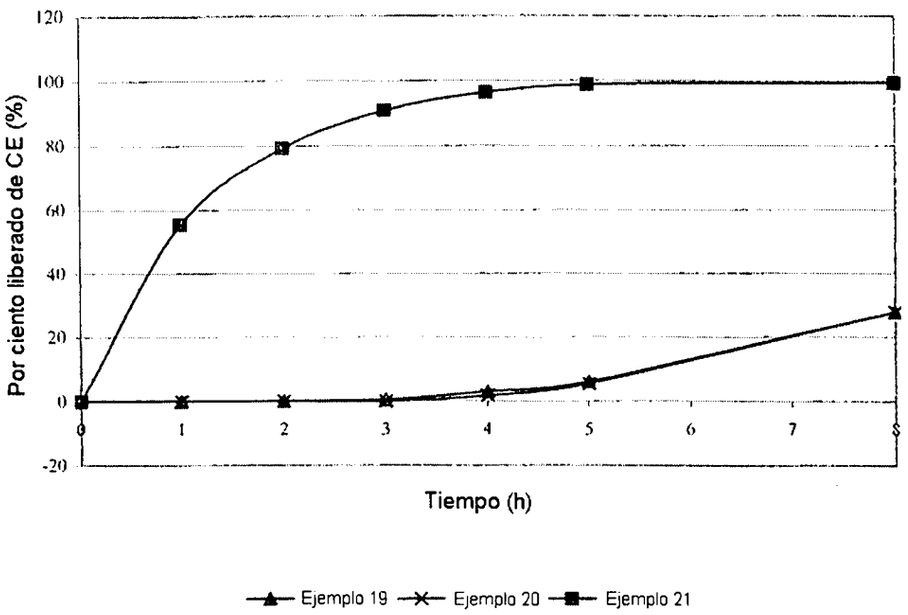
Figura 35



025

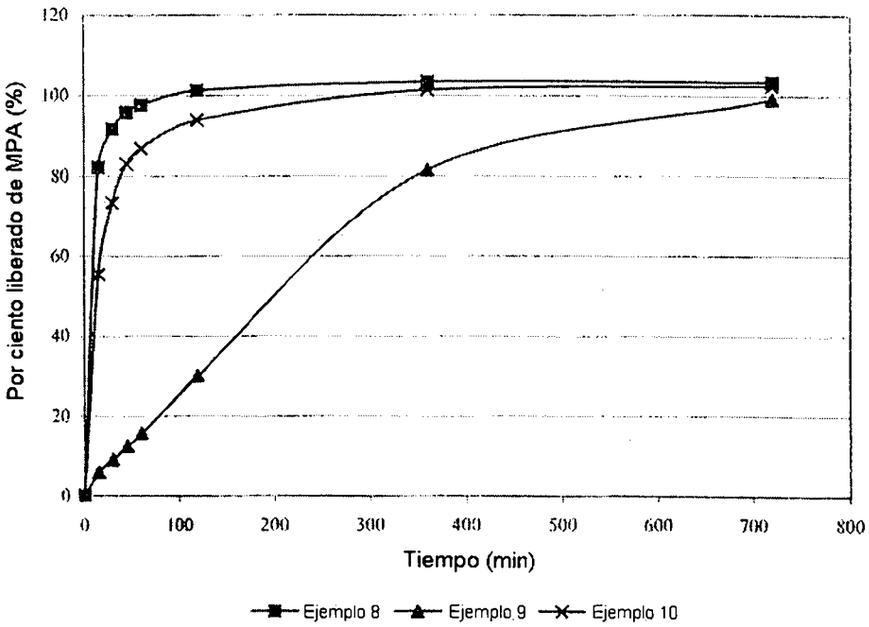
36/54

Figura 36



37/54

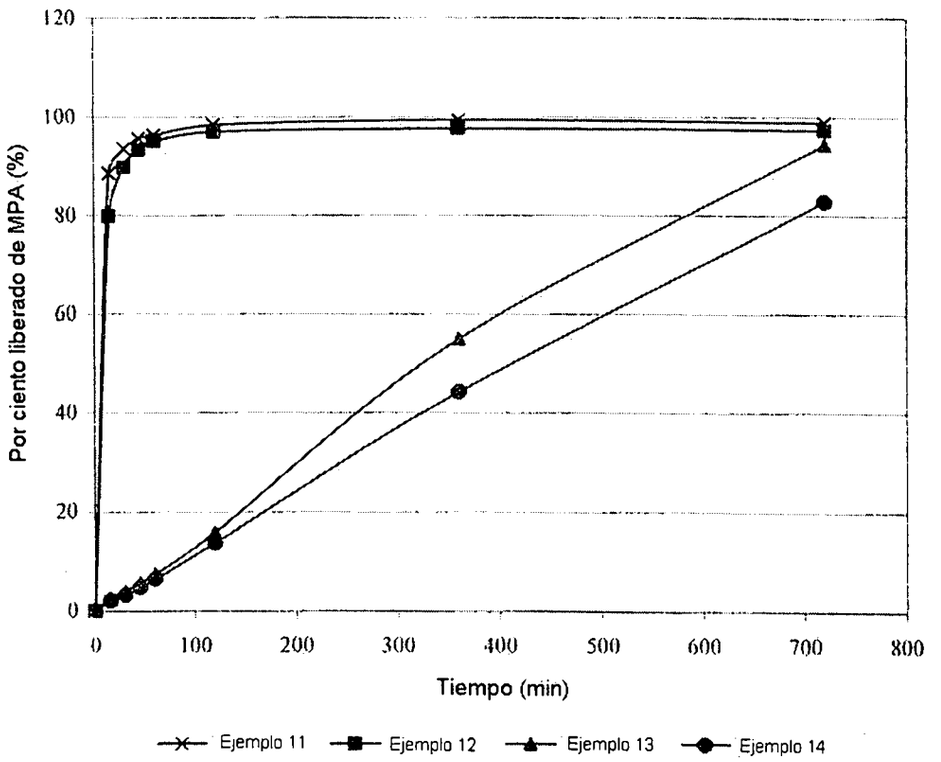
Figura 37



627

38/54

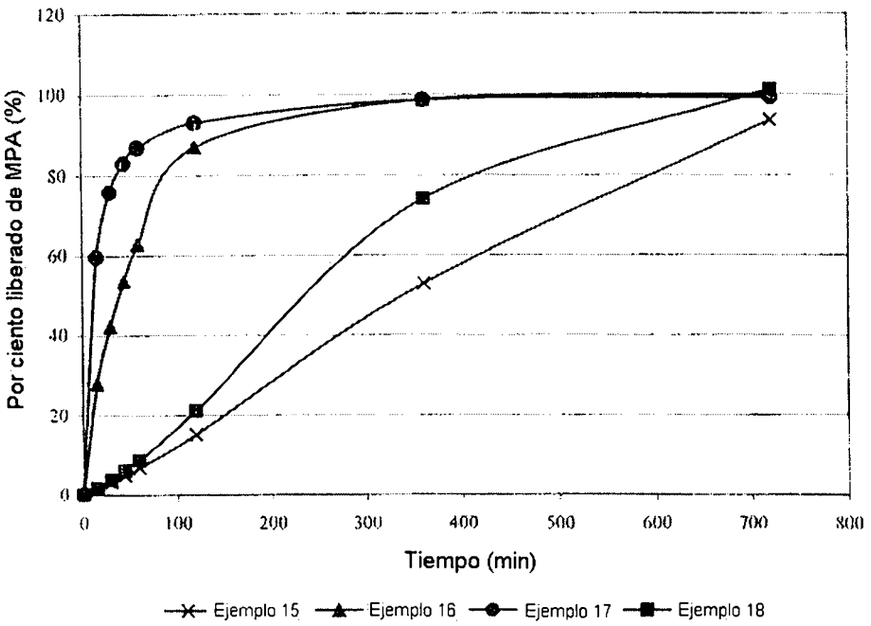
Figura 38



628

39/54

Figura 39



629

Figura 40

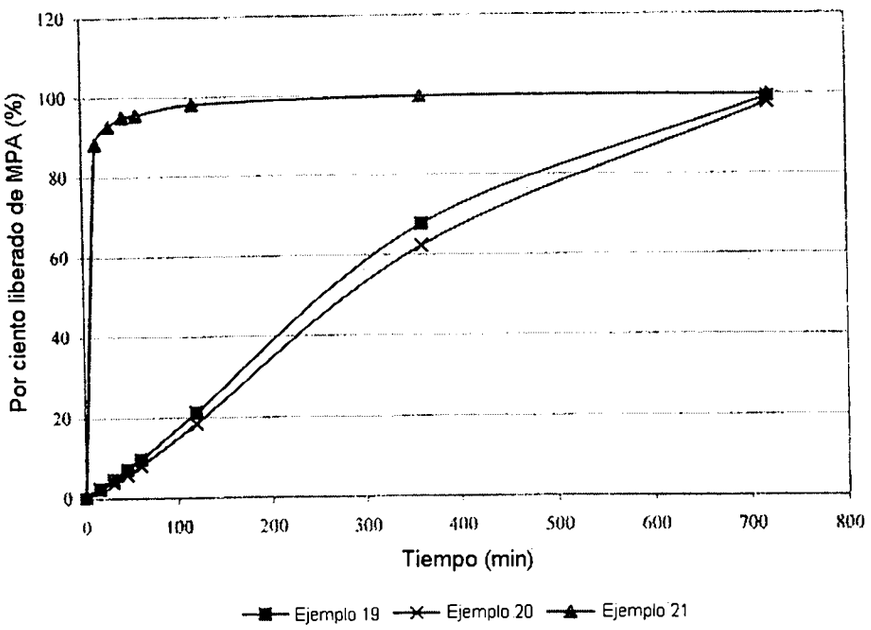
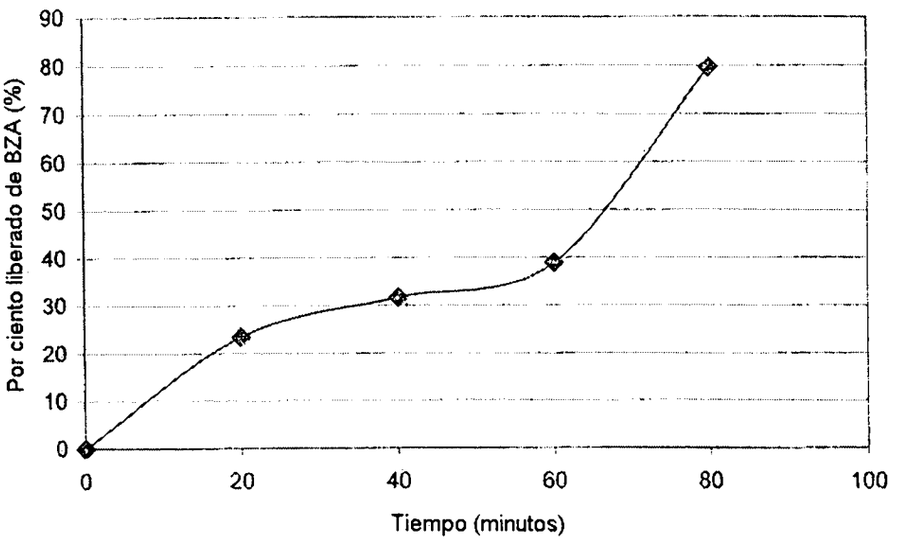


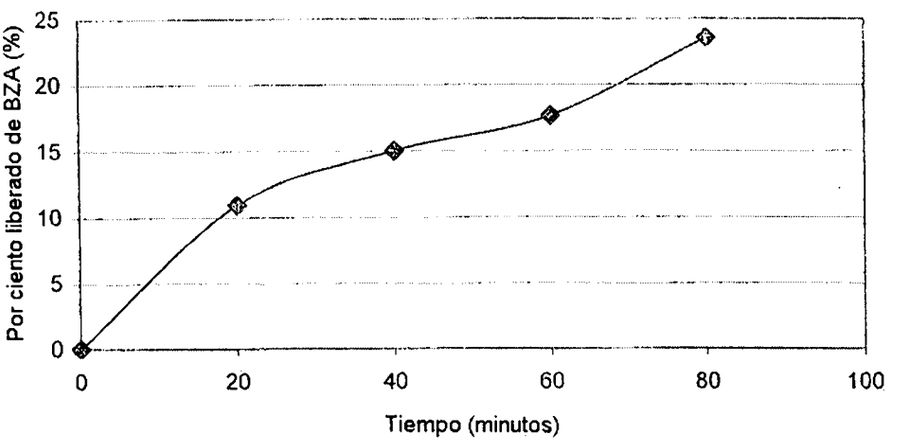
Figura 41


Por ciento liberado de BZA (%)
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
20
40
60
80
100
Tiempo (minutos)

(31)

42/54

Figura 42



43/54

Figura 43

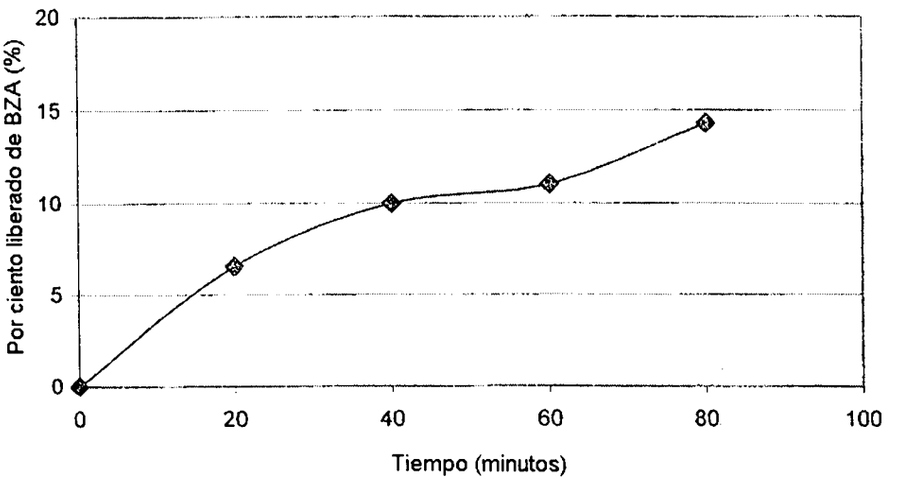
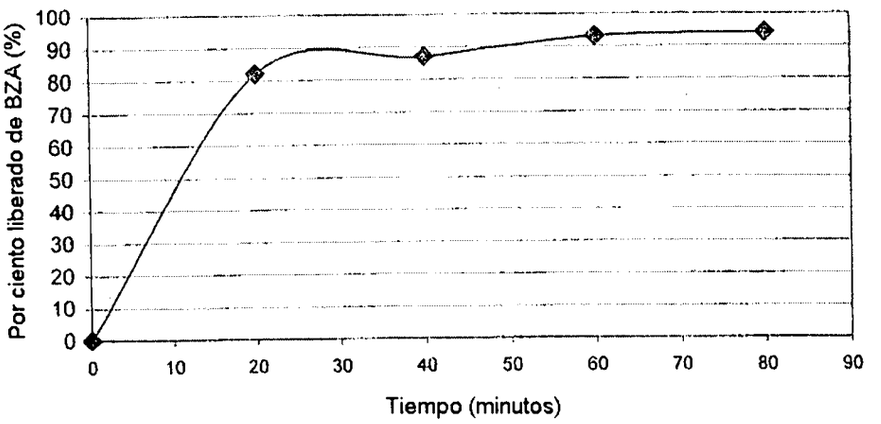


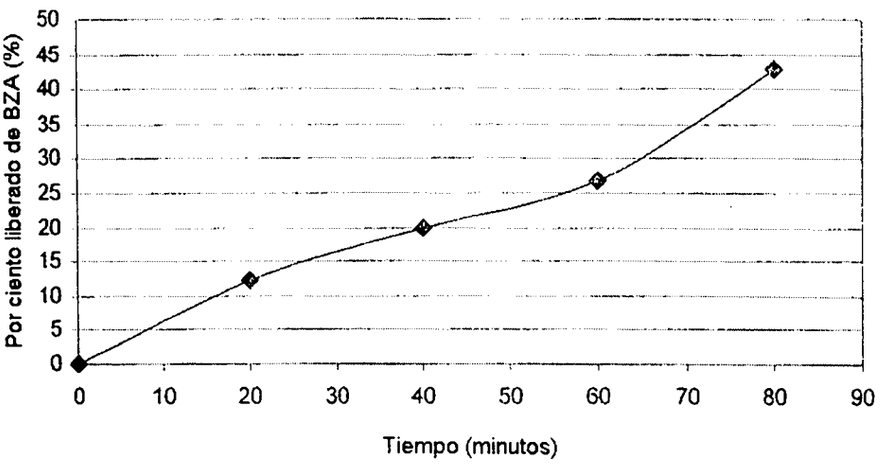
Figura 44


Por ciento liberado de BZA (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
Tiempo (minutos)

634

45/54

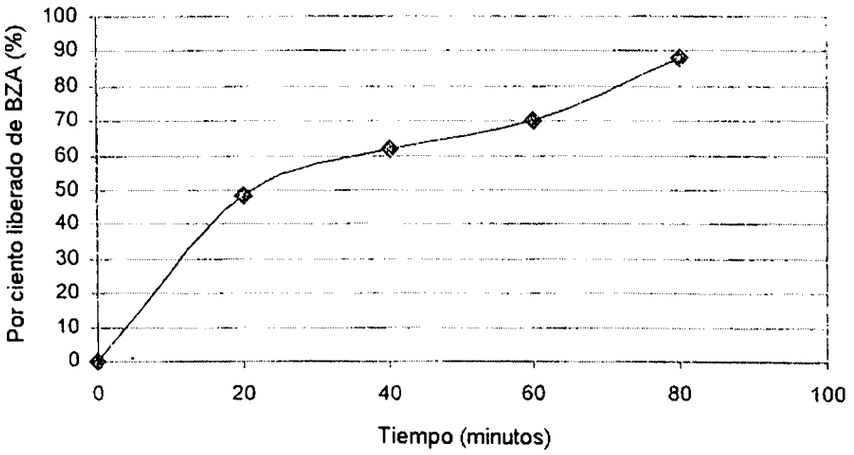
Figura 45



635

46/54

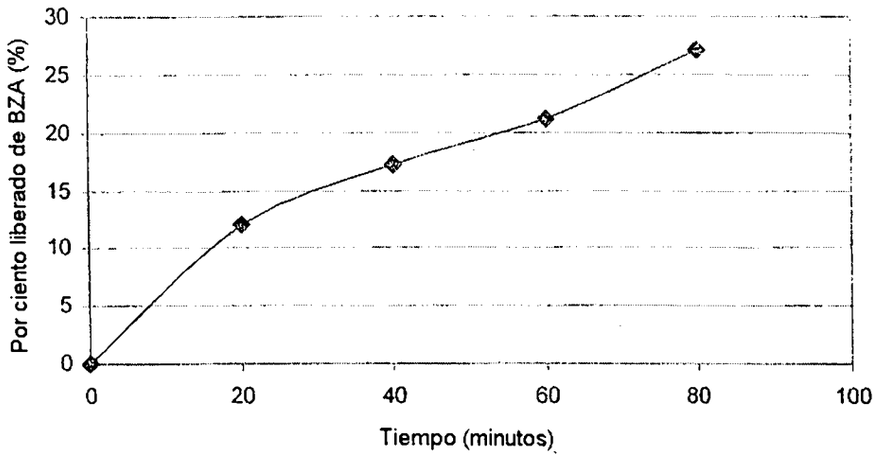
Figura 46



636

47/54

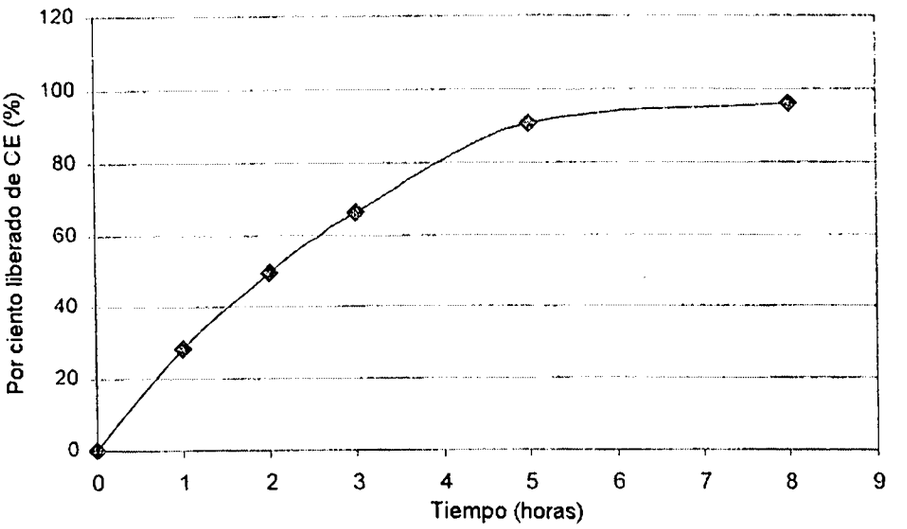
Figura 47



637

48/54

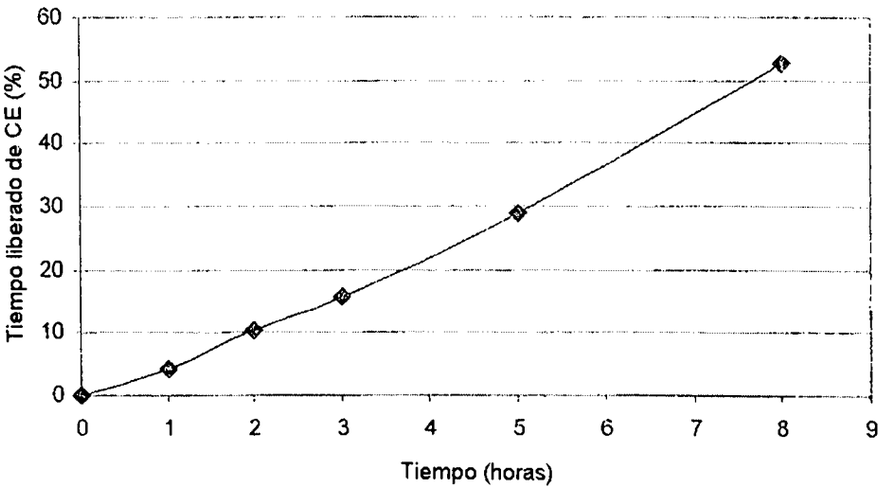
Figura 48



639

49/54

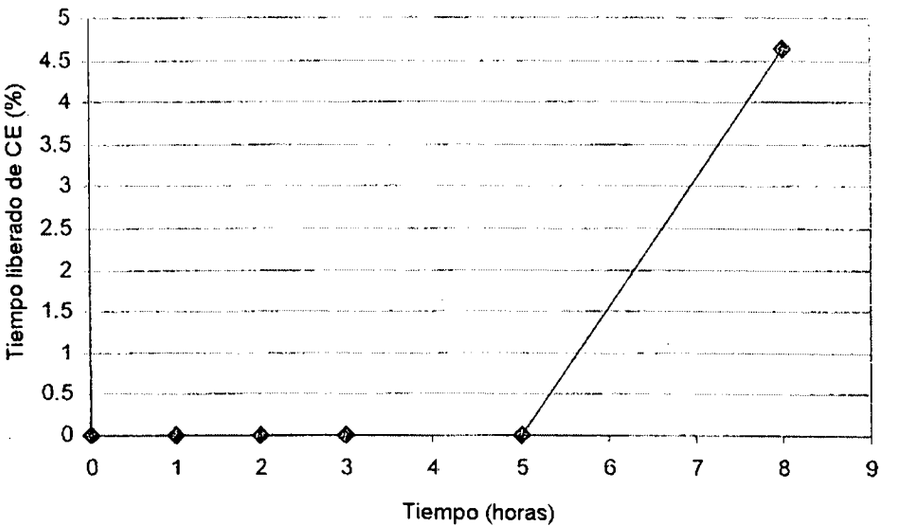
Figura 49



(39

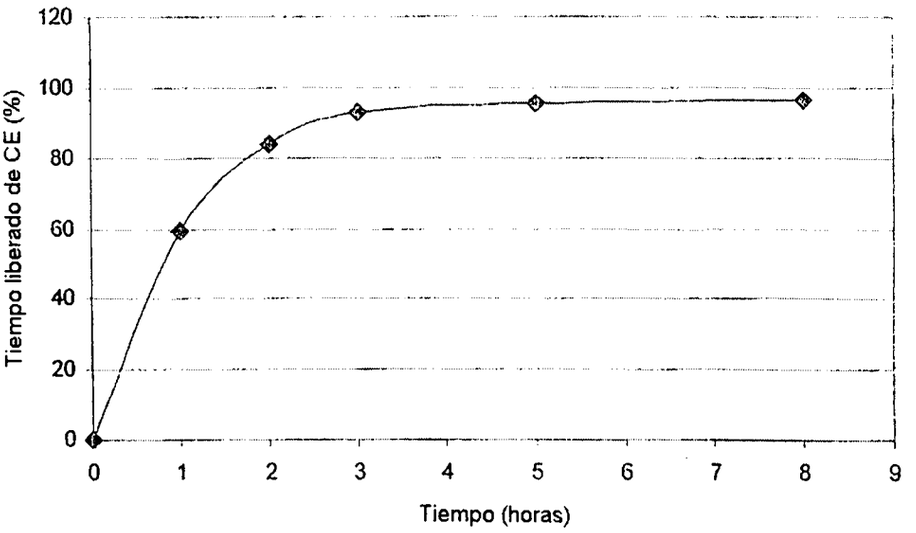
50/54

Figura 50



640

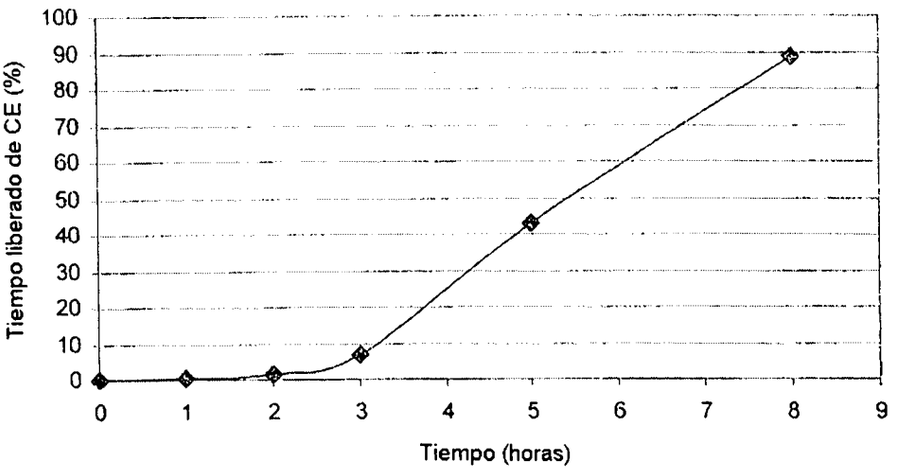
51/54


120
100
80
60
40
20
0
Tiempo liberado de CE (%)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
Tiempo (horas)

641

52/54

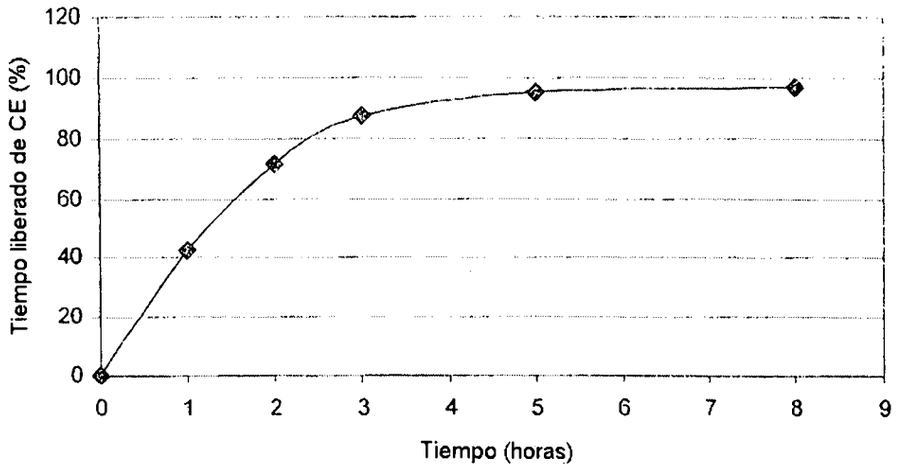
Figura 52



642

53/54

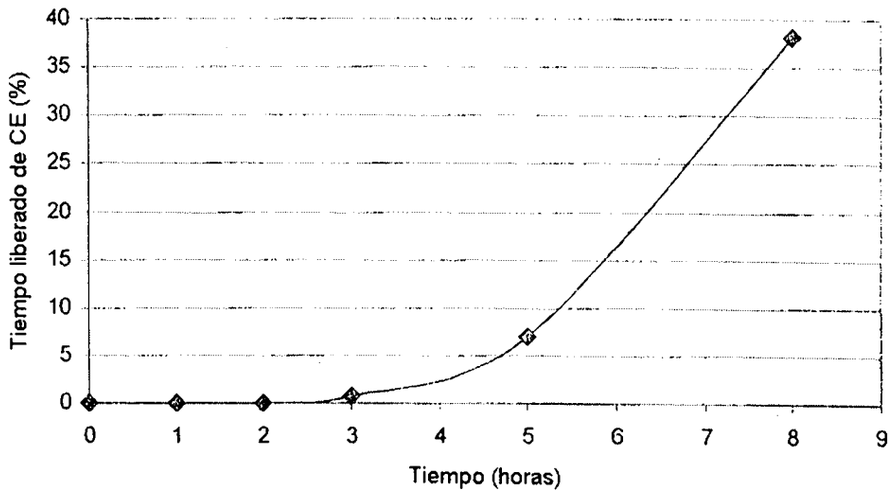
Figura 53



(a43)

54/54

Figura 54



644

2009/005

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-070672- -00000-0000

Fecha: 2009-07-08 16:19:06 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 655

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 24,266
FECHA : MARZO 27 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			23790	27/03/2009	85,162,000.00

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

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

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

645

2009/007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 8001[illegible]

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-070672- -00000-0000

Fecha: 2009-07-08 16:19:06 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 655

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 34,804
FECHA : MAYO 12 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			34531	12/05/2009	72,077,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-02 PRORROGAS Y RENOVACIONES	30 PRORROGAS Y RENOVACIONES	643,000.00
		TOTAL : $	643,000.00

SON: SEISCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

646

2009/007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-070672- -00000-0000

NIT : 800 Fecha: 2009-07-08 16:19:06 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 655

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 34,803
FECHA : MAYO 12 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			34531	12/05/2009	72,077,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-02 PRORROGAS Y RENOVACIONES	30	PRORROGAS Y RENOVACIONES	643,000.00
			TOTAL : $	643,000.00

SON: SEISCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

647

NIT : 800176089-2

2009/009

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 9 - 48,652
FECHA : JULIO 6 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-070672- -00000-0000
Fecha: 2009-07-08 16:19:06 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 655

***** C O N S I G N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA		
BAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA		48090	03/07/2009	85,400,500.00

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

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

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

648

2009/005

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-070672- -00000-0000

Fecha: 2009-07-08 16:19:06 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 655

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 24,240
FECHA : MARZO 27 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			23790	27/03/2009	85,182,000.00

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

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

SON: CUATROCIENTOS CINCUENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

649

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

2009/009

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 48,421
FECHA : JULIO 6 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-070672- -00000-0000
Fecha: 2009-07-08 16:19:06 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 655

***** C O N S I G N A C I O

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			48090	03/07/2009	85,400,500.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	998	VALOR COMPLEMENTO TARIFA A#O ANTR	49,000.00
			TOTAL : $	49,000.00

SON: CUARENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

6TO

2009/008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-070672- -00000-0000

Fecha: 2009-07-08 16:19:06 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 655

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 43,886
FECHA : JUNIO 12 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			43735	12/06/2009	53,237,000.00

***** 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	10,000.00
		TOTAL : $	10,000.00

SON: DIEZ 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.

651

2009/008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-070672- -00000-0000

Fecha: 2009-07-08 16:19:06 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 655

NIT : 900

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 43,887
FECHA : JUNIO 12 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			43735	12/06/2009	53,237,000.00

***** 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	10,000.00
			TOTAL : $	10,000.00

SON: DIEZ 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.

652

2008/023

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-070672- -00000-0000
Fecha: 2009-07-08 16:19:06 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 655

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 08 - 100,281
FECHA : DICIEMBRE 26 DE 2008

***** C O N S I G N A C I O N *****

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.

653

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) ***No.*** 60/884,801 32) ***Fecha*** 12.01.2007 (33) ***País*** US	(51) Int Cl: A61K 9/20; A61K 31/55; A61K 31/565; A61K 31/57; A61K 45/06 (71)Solicitante(s) WYETH (72) Inventor(es) LIU, Xiuying; KRESEVIC, John (74) Apoderado: **ALVARO CORREA ORDOÑEZ**
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 12.08.2009 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 11.01.2008 No. de solicitud PCT/US2008/050899	(87) Publicación internacional Fecha: 24.07.2008 N° publicación: WO/2008/089087
(54) Titulo: COMPOSICIONES DE TABLETA EN TABLETA	

Reivindicación(es):

1. Una composición de tableta en tableta, caracterizada porque comprende:
a) una tableta central que comprende:
uno o más estrógenos;
un componente rellenador/diluyente central que comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 85% en peso de la tableta central;
un componente rellenador/aglomerante central que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% en peso de la tableta central;
un componente polimérico de formación de gel hidrofílico central que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 40% en peso de la tableta central; y
opcionalmente, un componente lubricante central que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la tableta central; y
b) una capa de tableta exterior comprimida que comprende:
uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste de modulador del receptor de estrógeno selectivos y agentes progestacionales;
un componente rellenador/diluyente de la capa exterior que comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 80% en peso de la capa de la tableta exterior comprimida;
un componente rellenador/aglomerante de la capa exterior que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 60% en peso de la capa de la tableta exterior comprimida;
un componente de polímero de formación de gel hidrofílico de la capa exterior que comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 70% en peso de la capa de la tableta exterior comprimida;
opcionalmente, un componente antioxidante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 4% en peso de la capa de la tableta exterior comprimida; y
opcionalmente, un componente lubricante de la capa exterior que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la capa de la tableta exterior comprimida.

65A

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional : A61K 9/20; A61K 31/55; A61K 31/565; A61K 31/57; A61K 45/06

(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) ***País***
	60/884,801	12.01.2007	US

(85) Fecha inicio fase nacional: 12.08.2009

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 11.01.2008
No. de solicitud PCT/US2008/050899

(87) Publicación internacional
Fecha: 24.07.2008
N° publicación: WO/2008/089087

(54) Titulo: COMPOSICIONES DE TABLETA EN TABLETA

655

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional : A61K 9/20; A61K 31/55; A61K 31/565; A61K 31/57; A61K 45/06

(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) *País*
	60/884,801	12.01.2007	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 12.08.2009

(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 11.01.2008
No. de solicitud PCT/US2008/050899

(87) Publicación internacional:
Fecha: 24.07.2008
No. Publicación : WO/2008/089087

(54) Titulo: COMPOSICIONES DE TABLETA EN TABLETA

(57) Resumen: La presente invención se relaciona con composiciones de tableta en tableta que comprenden uno o más estrógenos en una primera capa y un agente terapéutico en una segunda capa, y con procesos para su producción.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-070672- -00000-0000

Fecha: 2009-07-08 16:19:06 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYli Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 655

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN (X) MODELO DE UTILIDAD ( )	( )	( )
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	X	
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		( )
-Descripción de la Invención.		( )
-Dibujos de ser estos pertinentes.		( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		( )
COMPLETA X INCOMPLETA		( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )	( )	( )
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.		
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )	( )	( )
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.		
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )

Firma Responsable: _____

Fecha: 08 de Julio de 2009