

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 363**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/565** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.06.2005 PCT/US2005/019972**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.12.2005 WO05120466**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2005 E 05760431 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017 EP 1753407**

54 Título: **Revestimientos de azúcar y procedimientos para su obtención**

30 Prioridad:

**07.06.2004 US 577668 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**11.07.2017**

73 Titular/es:

**WYETH LLC (100.0%)  
235 East 42nd Street  
New York, NY 10017-5755, US**

72 Inventor/es:

**CLARK, JOHN, C.;  
MICHELUCCI, JOHN, J. y  
SHERMAN, DEBORAH, M.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 623 363 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Revestimientos de azúcar y procedimientos para su obtención

**Campo de la invención**

5 La invención concierne de forma general al campo de las formulaciones farmacéuticas. Más específicamente, la invención se refiere a composiciones que contienen azúcar adecuadas para su uso en el revestimiento de preparaciones sólidas, tales como comprimidos, píldoras, granulados y granos. Se proporcionan procedimientos para el uso de dichos revestimientos, tales como formas de dosificación sólidas revestidas con dichas composiciones.

**Antecedentes de la invención**

10 Se han revestido formas de dosificación farmacéuticas sólidas, en particular sobre todo comprimidos, utilizando una amplia gama de materiales y procedimientos. Se hace así tanto por razones estéticas como por razones prácticas. Por ejemplo, el revestimiento de comprimidos puede enmascarar un sabor u olor desagradable, puede facilitar su ingestión por parte del paciente y puede servir para mejorar el aspecto final de la forma de dosificación. Igualmente, los revestimientos pueden proteger un producto frente a los efectos del aire, la humedad y la luz, pueden mejorar la  
15 identificación del producto y pueden facilitar su manejo en líneas de carga y envasado durante la fabricación.

Normalmente, las formas de dosificación farmacéuticas pueden estar revestidas con azúcar o con película. Se han preparado composiciones de revestimiento de azúcar convencionales como soluciones acuosas de azúcar (jarabes), siendo lo más común sacarosa, y se ha señalado que se obtienen comprimidos con unas propiedades herméticas  
20 excelentes y una superficie lisa gracias a la formación de las estructuras de los cristales de azúcar estancas que forman bloque. Otros agentes adicionales que se pueden incluir en los comprimidos revestidos con azúcar incluyen talco (utilizado como agente de dispersión del revestimiento de azúcar), carbonato cálcico precipitado (utilizado como agente de suspensión del revestimiento de azúcar), gelatina, goma arábica y pululano (utilizados como aglutinantes del revestimiento de azúcar) y cera de carnauba (que se aplica frecuentemente como agente de  
abrillantado del revestimiento de azúcar).

25 Lamentablemente, el revestimiento con azúcar es un procedimiento tedioso de múltiples etapas y depende en gran medida de una mano de obra especializada. El procedimiento de revestimiento con azúcar normal puede subdividirse en seis etapas principales: (1) sellado; (2) sub-revestimiento; (3) alisamiento; (4) revestimiento de color; (5) pulido; e (6) impresión. En manos de un trabajador experto, los productos revestidos con azúcar presentan un aspecto elegante, sin embargo, existen ciertos problemas en torno al procedimiento y el producto acabado. Por  
30 ejemplo, el procedimiento de revestimiento con azúcar requiere mantener los comprimidos en volteo constante, lo que conlleva complicaciones, como la fragmentación de las unidades que no son lo bastante resistentes como para soportar la tensión encontrada. Por otra parte, otros problemas que pueden estar presentes y que se deben abordar son la falta de uniformidad del color, revestimientos ásperos o excesivamente blandos y/o el marmoleado.

35 Como tentativa para resolver algunas de estas complicaciones, en la década de 1950, en la industria farmacéutica, se introdujo un revestimiento de película. El revestimiento con película implica el depósito de una membrana normalmente polimérica, uniforme y fina sobre un sustrato, normalmente a través de una técnica de pulverización. Las ventajas del procedimiento de revestimiento con película incluyen un mínimo aumento de peso de la forma de dosificación final, una reducción de los tiempos del procesamiento y una mejor resistencia al descascarillado.

40 Se han utilizado asimismo revestimientos de película para modificar la liberación de los constituyentes del núcleo del comprimido, como por ejemplo a través de revestimientos entéricos en los que el polímero empleado en el revestimiento es esencialmente impermeable al pH gástrico, pero soluble en el pH más alto de los intestinos. Otra aplicación más del revestimiento de película radica en la formulación de revestimientos de liberación prolongada que ayudan a eliminar la necesidad de regímenes de múltiples dosis de un agente terapéutico en particular. Se conocen  
45 diferentes tipos de enfoques de liberación sostenida. Uno de dichos enfoques consiste en un revestimiento de difusión que implica depositar un revestimiento (normalmente desde un disolvente orgánico) sobre un núcleo sustrato soluble con una membrana porosa que es permeable al agua pero insoluble en agua. El perfil de liberación del agente terapéutico se puede modificar mediante la inclusión de sustancias hidrosolubles dentro de la membrana. Dichas sustancias se disuelven con los fluidos gastrointestinales, creando en virtud de ello poros dentro de la película. Dichos poros permiten que los fluidos gastrointestinales pasen a través de la membrana y disuelvan el  
50 agente terapéutico dentro del núcleo del comprimido. La velocidad de difusión se puede controlar mediante el grosor de los áridos de la membrana de difusión. Para que funcione apropiadamente este sistema, los constituyentes de la formulación de revestimiento de difusión deberán presentar unas buenas propiedades de resistencia mecánica y flexibilidad. Lamentablemente, sin embargo, cuando se depositan sobre el sustrato estas formulaciones de revestimiento, frecuentemente carecen de la resistencia mecánica y la flexibilidad necesarias, lo que conlleva la  
55 ruptura de la película depositada durante la disolución en el tracto gastrointestinal. Esto, a su vez, da cabida a la repentina liberación de todo el contenido del sustrato que contiene el agente terapéutico teniendo lugar un fenómeno denominado "vaciado rápido de dosis". Una situación así es claramente indeseable para las formas de dosificación de liberación sostenida dada la mayor cantidad de agente terapéutico que se encuentra en ellas en comparación con

las formulaciones convencionales.

Por otra parte, a pesar de las ventajas que proporcionan los revestimientos de película, el procedimiento de revestimiento con película está ligado a ciertas complicaciones, entre las que se incluyen la tendencia a estratificarse si los comprimidos que se han de revestir no son lo suficientemente resistentes, la incapacidad para esconder defectos en el núcleo del comprimido, el moteado y similares. Por irónico que parezca, el uso de disolventes orgánicos en el revestimiento de película, que da cabida a una serie de ventajas de procedimiento, también supone algunas de las desventajas más importantes. Como consecuencia de su volatilidad, el uso de disolventes orgánicos en el procedimiento de revestimiento con película puede suponer riesgos de inflamabilidad, así como problemas en cuanto a sus efectos para el medioambiente y la posible toxicidad para los operarios. Los disolventes orgánicos suponen además un mayor coste en el procedimiento global dados los costes de los disolventes en sí o los que se suman para reducir sus posibles riesgos.

Asimismo, es posible que el revestimiento con película no sea el adecuado para comprimidos que contienen un núcleo particularmente higroscópico que sea apto para hincharse ya sea durante el procesado o en almacenamiento. Por ejemplo, los comprimidos revestidos con película con núcleos de hidrogel, que contienen porcentajes relativamente altos de materiales celulósicos hidrosolubles en los núcleos del comprimido tienden a agrietarse. Los comprimidos con revestimientos agrietados son inaceptables, tanto desde el punto de vista estético como desde el punto de vista funcional; disminuyen el aspecto elegante, la facilidad de ingestión y las propiedades de enmascaramiento del olor y el principio activo en los núcleos de los comprimidos puede quedar expuesto a las condiciones del entorno perjudiciales para la estabilidad de producto.

La presente invención aborda uno o más de estos problemas proporcionando revestimientos que presentan buenas propiedades de resistencia mecánica y flexibilidad cuando se aplican a un sustrato, reduciendo de este modo la posibilidad de agrietamiento. La formulación de revestimiento de la presente invención utiliza asimismo un sistema de disolventes acuosos eliminando o al menos reduciendo así el uso de disolventes orgánicos en el procedimiento de revestimiento de película antes descrito. Al mismo tiempo, se pueden aplicar las composiciones de forma general utilizando un equipo de revestimiento de película tradicional y, por tanto, se pueden utilizar en procedimientos más sencillos y menos laboriosos que los necesarios para producir los comprimidos revestidos con azúcar de la técnica anterior.

### **Sumario de la invención**

En un modo de realización, la invención se refiere a composiciones que comprenden agua y un componente de sólidos que comprende: de 30 % en peso a 60 % en peso de al menos un azúcar; de 5 % en peso a 10 % en peso de al menos un aglutinante; de 3 % en peso a 10 % en peso de al menos una hidroxialquil celulosa; de 15 % en peso a 50 % en peso de al menos un polímero hidrosoluble; el agente terapéutico acetato de medroxiprogesterona en una cantidad de hasta 3 % en peso, un segundo polímero que es hidrosoluble o dispersable en agua, en una cantidad de hasta 20 % en peso; y opcionalmente, al menos un plastificante en una cantidad de hasta 8 % en peso; en las que el azúcar comprende sacarosa; el aglutinante comprende celulosa microcristalina, la hidroxialquil celulosa comprende hidroxipropil celulosa; el polímero hidrosoluble comprende hidroxipropil metil celulosa; el segundo polímero comprende un polimetacrilato; y el plastificante, cuando está presente, comprende polietilenglicol.

La invención se refiere también a formas de dosificación sólidas que comprenden un material de núcleo y uno o más revestimientos dispuestos encima, en las que el revestimiento comprende: de 30 % en peso a 60 % en peso de al menos un azúcar; de 5 % en peso a 10 % en peso de al menos un aglutinante; de 3 % en peso a 10 % en peso de al menos una hidroxialquil celulosa; de 15 % en peso a 50 % en peso de al menos un polímero hidrosoluble; el agente terapéutico acetato de medroxiprogesterona en una cantidad de hasta 3 % en peso; un segundo polímero que es hidrosoluble o dispersable en agua, en una cantidad de hasta 20 % en peso; y opcionalmente, al menos un plastificante en una cantidad de hasta aproximadamente 8 % en peso; en las que, en el revestimiento, el azúcar comprende sacarosa; el aglutinante comprende celulosa microcristalina, la hidroxialquil celulosa comprende hidroxipropil celulosa; el polímero hidrosoluble comprende hidroxipropil metil celulosa; el segundo polímero comprende un polimetacrilato; y el plastificante comprende polietilenglicol.

En otro modo de realización, la invención se refiere a un procedimiento que comprende: proporcionar un núcleo de comprimido; pulverizar o aplicar de otro modo sobre dicho núcleo de comprimido una composición de revestimiento de azúcar que comprende agua y un componente de sólidos que comprende: de 30 % en peso a 60 % en peso de al menos un azúcar; de 5 % en peso a 10 % en peso de al menos un aglutinante; de 3 % en peso a 10 % en peso de al menos una hidroxialquil celulosa; de 15 % en peso a 50 % en peso de al menos un polímero hidrosoluble; el agente terapéutico acetato de medroxiprogesterona en una cantidad de hasta 3 % en peso; un segundo polímero que es hidrosoluble o dispersable en agua, en una cantidad de hasta 20 % en peso; y opcionalmente, al menos un plastificante en una cantidad de hasta aproximadamente 8 % en peso; en la que, el azúcar comprende sacarosa; el aglutinante comprende celulosa microcristalina, la hidroxialquil celulosa comprende hidroxipropil celulosa; el polímero hidrosoluble comprende hidroxipropil metil celulosa; el segundo polímero comprende un polimetacrilato; y el plastificante, cuando está presente, comprende polietilenglicol; con el resultado de un núcleo de comprimido revestido.

**Descripción de los dibujos**

La **Figura 1** presenta los niveles de AMP en plasma en seis perros beagle tras la administración oral de la formulación en comprimido descrita en el ejemplo 3.

**Descripción detallada de la invención**

5 Las concentraciones, cantidades, porcentajes y otros datos numéricos pueden aparecer expresados o presentados en el presente documento en formato intervalo. Debe entenderse que dicho formato intervalo se utiliza meramente para mayor comodidad y brevedad y por tanto se debe interpretar con flexibilidad que no solamente incluye los valores numéricos citados de forma explícita como límites del intervalo, sino también cada uno de los valores numéricos o sub-intervalos que abarca el intervalo como si se citaran de forma explícita cada uno de dichos valores numéricos y sub-intervalos.

10 Así por ejemplo, se deberá interpretar que un intervalo de concentración de "aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 10 % en peso" incluye no solamente la concentración citada explícitamente de aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 10 % en peso, sino también cada una de las concentraciones y sub-intervalos que entran dentro del intervalo indicado. Por lo tanto, se incluyen en este intervalo numérico concentraciones como 2 % en peso, 5 % en peso, y 8 % en peso, y sub-intervalos como de 1 % en peso a 3 % en peso %, de 5 % en peso a 9 % en peso, etc. El mismo principio se aplica a los intervalos en los que se cita solo un valor numérico.

15 Igualmente, se deberá interpretar que un intervalo abierto citado como "menos de aproximadamente 10 % en peso" incluye todos los valores e intervalos como se ha explicado. Por otra parte, debe entenderse que pueden existir limitaciones funcionales para límites no citados expresamente para el intervalo abierto y que dichas limitaciones quedan inherentemente incluidas como parte de la divulgación de la presente solicitud, aunque no se citen de forma expresa. Deberá aplicarse dicha interpretación independientemente del alcance del intervalo o las características que se describen.

20 En un modo de realización, la invención se refiere a composiciones adecuadas para su uso en el revestimiento de una preparación sólida, como un comprimido, una píldora, un granulado o similar. Las composiciones comprenden agua y un componente de sólidos, e incluyen también un agente terapéutico. Hasta aproximadamente un 50 % en peso del agua puede estar reemplazado por otro sustituyente, como por ejemplo un alcohol. Preferentemente, la composición es en forma de una suspensión acuosa, obtenida por combinación de aproximadamente 30 % en peso a aproximadamente 98 % en peso de agua, y de aproximadamente 2 % en peso a aproximadamente 70 % en peso de los componentes sólidos. En ciertos modos de realización, la composición comprende de aproximadamente 75 % en peso a aproximadamente 85 % en peso de agua y de aproximadamente 15 % en peso a aproximadamente 25 % en peso de los componentes sólidos. En uno de dichos modos de realización, la composición comprende aproximadamente 82 % en peso de agua.

25 El componente de sólidos contiene, entre otros, uno o más azúcares. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "azúcar" se refiere a cualquier tipo de carbohidrato, como por ejemplo mono- o disacárido, ya sea obtenido de forma natural, obtenido de una fuente natural o producido artificialmente, e incluye, sin limitación, sacarosa, dextrosa, maltosa, glucosa, fructosa, galactosa, manosa, lactosa, trehalosa, lactulosa, levulosa, rafinosa, ribosa y xilosa. El término "azúcar," tal como se utiliza en el presente documento incluye también diversos "sustitutos del azúcar" conocidos de forma generalizada entre las personas especializadas en la técnica de la preparación de formas de dosificación sólidas, tales como alcoholes polihídricos (a veces denominados "alcoholes de azúcar" o sacáridos hidrogenados), como por ejemplo sorbitol, manitol, xilitol y eritritol, y los derivados de azúcar de alcoholes polihídricos, tales como maltitol, lactitol, isomalta y polialditol. Por consiguiente, al citar el término "azúcar" deberá interpretarse genéricamente que incluye dichos compuestos específicos, así como otros que no se citan expresamente.

30 En contraste con los revestimientos de azúcar tradicionales, que se producen utilizando jarabes que contienen hasta un 80 % en peso de azúcares, sobre la base del peso en seco, las composiciones de la presente invención contienen un componente de sólidos que comprende de 30 % en peso a 60 % en peso de al menos un azúcar, y comprende sacarosa. En algunos modos de realización, el componente de sólidos contiene de 35 % en peso a 55 % en peso de azúcar. En otro modo de realización más, el componente de sólidos contiene de 35 a 45 % en peso de azúcar.

35 El componente de sólidos contiene también un aglutinante, que comprende celulosa microcristalina, en una cantidad de 5 % en peso a 10 % en peso. En algunos modos de realización, el aglutinante está presente en una cantidad de 5,5 % en peso a 9 % en peso, o en otros modos de realización, en una cantidad de 5,5 a 7,5 % en peso.

40 El componente de sólidos contiene además de 3 % en peso a 10 % en peso de al menos una hidroxialquil celulosa en la que el grupo alquilo tiene entre uno y diez átomos de carbono. Entre las hidroxialquil celulosas representativas se incluyen, sin limitación, hidroxietil celulosa (HEC) e hidroxipropil celulosa (HPC). La hidroxialquil celulosa comprende HPC. En algunos modos de realización, el componente de sólidos comprende de 4 % en peso a 7 % en peso de hidroxialquil celulosas; y en otros modos de realización, de 4 a 5,5 % en peso de hidroxialquil celulosas.

Además, el componente de sólidos contiene de 15 % en peso a 50 % en peso de al menos un polímero hidrosoluble. Los polímeros hidrosolubles adecuados para su uso en los revestimientos y como excipientes en formas de dosificación farmacéuticas son conocidos de forma generalizada entre las personas especializadas en la técnica e incluyen, entre otros Hipromelosa (hidroxipropil metilcelulosa), acacia, carboximetilcelulosa sódica, dextrina, ácido algínico, gelatina, goma guar, metilcelulosa, alginato sódico, zeína, polivinilpirrolidona, copolímero vinilpirrolidina-acetato de vinilo, copolímero de acetato de vinilo-ácido crotonico y copolímero de acrilato de etilo-ácido metacrílico. El polímero hidrosoluble comprende Hipromelosa. La cantidad específica de polímero hidrosoluble que se utiliza en el componente de sólidos varía dependiendo del polímero seleccionado. En algunos modos de realización, el polímero hidrosoluble está presente en una cantidad de 25 % en peso a 40 % en peso, más en particular, en una cantidad de 20 % en peso a 30 % en peso.

El componente de sólidos de las composiciones contiene opcionalmente al menos un plastificante. Los plastificantes adecuados también son conocidos entre las personas especializadas en la técnica e incluyen, por ejemplo, propilenglicol, glicerina, trimetilolpropano, polímeros de polietilenglicol (PEG), sebacato de dibutilo, monoglicéridos acetilados, ftalato de dietilo, triacetina, triacetato de glicerilo, citrato de acetiltriethyl y citrato de triethyl. En ciertos modos de realización, se usa un polímero PEG. Dichos polímeros están disponibles en el mercado por calidades de peso molecular medio, tales como PEG 100 a PEG 4,000. En algunos modos de realización, se usa PEG 400. El plastificante está presente en los componentes sólidos en una cantidad de 0 % en peso a 8 % en peso. En algunos modos de realización, el plastificante está presente en una cantidad de 5 % en peso a 7 % en peso, o de 2 % en peso a 4 % en peso o de 2,5 a 3,5 % en peso.

El componente de sólidos de las composiciones contiene también un segundo polímero, que es hidrosoluble, o que es dispersable en agua, es decir, es capaz de formar una dispersión acuosa. El segundo polímero comprende un polimetacrilato como Eudragit® NE30D, NE40D, RS30D y RL30D (Degussa Corp., Parsippany, NJ) y Kollicoat® MAE30DP (BASF Corp.). En algunos modos de realización, el segundo polímero puede ser una mezcla de uno o más polímeros adecuados, como por ejemplo una mezcla de RS30D y RL30D; y por tanto, el componente de sólidos de las composiciones comprendería al menos dos polímeros adicionales. En algunos modos de realización, el polimetacrilato contiene ésteres de ácido metacrílico neutros. En algunos modos de realización, el polimetacrilato contiene ésteres de ácido metacrílico neutros que tienen cloruro de metacrilato de trimetil amonio etilo en una relación molar entre los grupos amonio cuaternario y los grupos éster neutros de 1:20, o en otros modos de realización, de 1:40. En algunos modos de realización, el polimetacrilato contiene ésteres de ácido metacrílico neutros sin grupos funcionales. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "grupos funcionales" se refiere a átomos o grupos de átomos pequeños (por ejemplo, de dos a cuatro átomos) que presentan una reactividad característica cuando se tratan con determinados reactivos; por ejemplo, y sin limitación, el término incluye, alcanos, alquenos, alquilenos, haluros de alquilo, benceno, aminas, amonio, éteres, alcoholes, aldehídos, cetonas y ácidos carboxílicos. En algunos modos de realización, el segundo polímero, que es hidrosoluble o dispersable en agua, está en una cantidad de 3 % en peso a 20 % en peso sobre la base del porcentaje de sólidos en el componente de sólidos de la composición.

Las composiciones pueden incluir también ingredientes opcionales, como agentes aromatizantes, edulcorantes artificiales, pigmentos colorantes, lubricantes, sustancias de deslizamiento, tensioactivos. La selección de dichos ingredientes alternativos entra dentro del criterio de la persona especializada en la técnica.

Tal como se ha señalado anteriormente, las composiciones comprenden acetato de medroxiprogesterona y pueden incluir también uno o más agentes terapéuticos. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "agente terapéutico" se refiere también a una sustancia que es capaz de ejercer un efecto biológico terapéutico *in vivo*. El agente terapéutico puede ser neutro o estar cargado positiva o negativamente. Entre los ejemplos de agentes farmacéuticos adecuados se incluyen, entre otros, agentes de diagnóstico, productos farmacéuticos, fármacos, moléculas orgánicas sintéticas, proteínas, péptidos, vitaminas y esteroides. Por ejemplo, la composición puede incluir uno o más esteroides hormonales, como acetato de medroxiprogesterona, levonorgestrel, gestodeno, medrogestona, estradiol, estriol, etinilestradiol, mestranol, estrona, dienestrol, hexestrol, dietilstilbestrol, progesterona, desogestrel, norgestimato, hidroxiprogesterona, noretindrona, acetato de noretindona, norgestrel, acetato de megestrol, metiltestosterona, etilestrenol, metandienona, oxandrolona, trimegestona, dionogest, y similares. Adicionalmente, pueden estar presentes en la composición progesteronas selectivas de tejido y/o antagonistas de progesterona, que pueden tener o no la funcionalidad esteroidea típica. Entre ellas se incluyen, sin limitarse sólo a ellas: RU-486 (mifepristona), ZK 98 299 (onapristona), ZK-137316 (Schering AG, Berlín), ZK-230211 (Schering AG, Berlín), y HRP-2000 (17-acetoxi-[11β-(4-N,N-dimetilaminofenil)]-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona). Cuando se desee, se pueden utilizar en combinación esteroides estrogénicos y esteroides progestogénicos.

La composición de la presente invención es particularmente adecuada para su uso en el revestimiento de un material de núcleo, para producir una forma de dosificación sólida. La expresión "material de núcleo" se refiere a cualquier comprimido, comprimido encapsulado, partícula, partícula micronizada, conjunto de partículas, microgránulo, píldora, núcleo, polvo, gránulo, granulado, masa pequeña, semilla, brizna, esfera, cristales, perlas, aglomerados, mezclas de ellos y similares. Normalmente, el material de núcleo preferible será una forma lo bastante física y químicamente estable como para ser revestida en un sistema que implique cierto movimiento del comprimido, como por ejemplo en una bandeja perforada de revestimiento.

En un modo de realización preferente, el material de núcleo está presente en forma de comprimido. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "comprimido" se refiere a una forma de dosificación farmacéutica sólida que contiene un agente terapéutico con y sin diluyentes adecuados y preparado a través de procedimientos de compresión o moldeo tal como conocen las personas especializadas en la técnica. Por ejemplo, en Edward M Rudnick, y col., Oral Solid Dosage Forms, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Ed., Chap. 45, Alfonso R. Gennaro, ed., Philadelphia College of Pharmacy and Science, Filadelfia, PA (2000), se describen procedimientos adecuados para formar comprimidos. En modos de realización más preferentes, el material de núcleo es un comprimido formado a través de procedimientos de compresión.

Es sobre todo frecuente que el material de núcleo comprenda al menos un agente terapéutico, tal como se ha definido anteriormente, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. La expresión "farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a materiales que generalmente no son tóxicos o perjudiciales para el paciente cuando se emplean en las composiciones de la presente invención, incluyendo cuando se administran las composiciones por vía oral. El término "paciente," tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a animales, incluyendo mamíferos, preferentemente seres humanos. "Excipientes," tal como se utiliza dicho término en el presente documento, se refiere a ingredientes que proporcionan volumen, imparten características de tratamiento y compresión satisfactorias, ayudan a controlar la velocidad de disolución y/o proporcionan de otro modo características físicas deseables adicionales al material del núcleo. Dentro de dicho término se incluyen por ejemplo diluyentes, aglutinantes, lubricantes y disgregantes perfectamente conocidos entre las personas especializadas en la técnica, tal como se describe por ejemplo en el manual Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C. and the Pharmaceutical Society of Great Britain, Londres, Inglaterra, (1986). Entre los excipientes adecuados se pueden incluir por ejemplo material celulósico como hipromelosa, HPC, HEC, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, etil celulosa, metil celulosa, y sus derivados y sales; otros compuestos orgánicos, como PEG, talco, lactosa y otros azúcares (como se ha descrito anteriormente), acacia, dextrina, ácido algínico, resina de etil celulosa, gelatina, goma guar, metil celulosa, almidón pregelatinizado, alginato sódico, almidón, zeína, polivinilpirrolidona, copolímero de vinilpirrolidina- acetato de vinilo, copolímero de acetato de vinilo -ácido crotonico y copolímero de acrilato de etilo-ácido metacrílico; plastificantes como propilenglicol, glicerina, trimetilolpropano, polímeros PEG, sebacato de dibutilo, monoglicéridos acetilados, ftalato de dietilo, triacetina, triacetato de glicerilo, citrato de acetiltriethyl y citrato de triethyl; y lubricantes como talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados, lauril sulfato de magnesio, benzoato sódico y una mezcla de benzoato sódico y acetato sódico, cloruro de sodio, leucina y Carbowax® 4000.

Se puede utilizar una amplia variedad de agentes terapéuticos en el material de núcleo. Entre los ejemplos específicos de agentes terapéuticos se incluyen, sin limitarse solo a ellos: acetazolamida, acetoexamida, acrivastina, alatrofloxacin, albuterol, alclofenac, aloxiprina, alprostadil, amodiaquina, amfotericina, amilobarbital, aspirina, atorvastatina, atovaquona, baclofen, barbital, benazepril, bezafibrato, bromfenac, bumetanida, butobarbital, candesartan, capsaicina, captopril, cefazolina, celecoxib, cefadrina, cefalexina, cerivastatina, cetirizina, clorambucil, clortiazida, clorpropamida, clortalidona, cinoxacina, ciprofloxacina, clofibrato, cloxacilina, cromoglicato, cromolina, dantroleno, diclorofeno, diclofenaco, dicloxacilina, dicumarol, diflunisal, dimenhidrinato, divalproex, docusato, dronabinol, enoximona, enalapril, enoxacina, enrofloxacin, epalrestat, eprosartan, ácidos grasos esenciales, estramustina, ácido etacrínico, etotoína, etodolac, etoposida, fenbufeno, fenoprofeno, fexofenadina, fluconazol, flurbiprofeno, fluvastatina, fosinopril, fosfenitoína, fumagilina, furosemida, gabapentina, gemfibrozil, gliclazida, glipizide, glibenclamida, gliburida, glimepirida, grepafloxacin, ibufenaco, ibuprofeno, imipenem, indometacina, irbesartan, isotretinoína, ketoprofeno, ketorolaco, lamotrigina, levofloxacin, lisinopril, lomefloxacin, losartán, lovastatina, ácido meclofenámico, ácido mefenamico, mesalamina, metotrexato, metolazona, montelukast, ácido nalidíxico, naproxeno, natamicina, nimesulida, nitrofurantoina, ácidos grasos no esenciales, norfloxacin, nistatina, ofloxacin, oxacilina, oxaprozina, oxyfenbutazona, penicilinas, pentobarbital, perfloxacin, fenobarbital, fenitoina, pioglitazona, piroxicam, pramipexol, pranlukast, pravastatina, probenecid, probucol, propofol, propiltiouracilo, quinapril, rabeprazol, repaglinida, rifampicina, rifapentina, sparfloxacin, sulfabenzamida, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfadoxina, sulfamerazina, sulfametoxazol, sulfafurazol, sulfapiridina, sulfasalazina, sulindac, sulfasalazina, sultiam, telmisartán, teniposida, terbutalina, tetrahydrocannabinol, tirofiban, tolazamida, tolbutamida, tolcapona, tolmetina, tretinoína, troglitazona, trovafloxacin, ácido undecenoico, ácido ursodeoxicólico, ácido valpróico, valsartán, vancomicina, verteporfina, vigabatrina, vitamina K-S (II) y zafirlukast. Otros agentes terapéuticos incluyen abacavir, acebutolol, acrivastina, alatrofloxacin, albuterol, albendazol, alfentanil, alprazolam, alprenolol, amantadina, amilorida, aminoglutetimida, amidarona, amitriptilina, amlodipina, amodiaquina, amoxapina, anfetamina, amfotericina, amprenavir, amrinona, amsacrina, apomorfina, astemizol, atenolol, atropina, azatioprina, azelastina, azitromicina, baclofen, benetamina, benidipina, benzhexol, benznidazol, benzotropina, biperiden, bisacodil, bisanthrene, bromazepam, bromocriptina, bromperidol, bromfeniramina, brotizolam, bupropion, butenafina, butoconazol, cambendazol, camptotecina, carbinoxamina, cefadrina, cefalexina, cetirizina, cinarizina, clorambucil, clorfeniramina, clorproguanil, clordiazepoxida, clorpromazina, clorprotixeno, cloroquina, cimetidina, ciprofloxacina, cisaprida, citalopram, claritromicina, clemastina, clemizol, clenbuterol, clofazimina, clomifeno, clonazepam, clonidogrel, clozapina, clotiazepam, clotrimazol, codefina, ciclizina, ciproheptadina, dacarbazina, darodipina, decoquinato, delavirdina, demeclo-ciclina, dexanfetamina, dexclorfeniramina, dexfenfluramina, diamorfina, diazepam, dietilpropión, dihidrocodeína, dihidroergotamina, diltiazem, dimenhidrinato, difenhidramina, difenoxilato, difenilimidazol, difenilpiralina, dipiridamol, diritromicina, disopiramida, dolasetron, domperidona, donepezil, doxazosina,

- doxiciclina, droperidol, econazol, efavirenz, ellipticin, enalapril, enoxacina, enrofloxacin, eperisona, efedrina, ergotamina, eritromicina, etambutol, etionamida, etopropazina, etoperidona, famotidina, felodipina, fenbendazol, fenfluramina, fenoldopam, fentanil, fexofenadina, flecainida, flucitosina, flunarizina, flunitrazepam, fluopromazina, fluoxetina, flufentixol, decanoato de flufentixol, flufenazina, decanoato de flufenazina, flurazepam, fluritromicina, 5 frovatriptán, gabapentina, granisetron, grepafloxacin, guanabenz, halofantrina, haloperidol, hyoscyamine, imipenem, indinavir, irinotecan, isoxazol, isradipina, itraconazol, ketoconazol, ketotifeno, labetalol, lamivudina, lanosprazol, leflunomida, levofloxacin, lisinopril, lomefloxacin, loperamida, loratadina, lorazepam, lormetazepam, lisurida, mepacrina, maprotilina, mazindol, mebendazol, meclizina, medazepam, mefloquina, melonicam, meptazinol, mercaptopurina, mesalamina, mesoridazina, metformina, metadona, metaqualona, metilfenidato, metilfenobarbital, 10 metisergida, metoclopramida, metoprolol, metronidazol, mianserina, miconazol, midazolam, miglitol, minoxidil, mitomicinas, mitoxantrona, modafinil, molindona, montelukast, morfina, moxifloxacin, nadolol, nalbufina, naratriptán, natamicina, nefazodona, nelfinavir, nevirapina, nicardipina, nicotina, nifedipina, nimodipina, nimorazol, nisoldipina, nitrazepam, nitrofurazona, nizatidina, norfloxacin, nortriptilina, nistatina, ofloxacin, olanzapina, omeprazol, ondansetrón, omidazol, oxamniquina, oxantel, oxatamida, oxazepam, oxfendazol, oxiconazol, oxprenolol, oxibutinina, 15 oxifenciclina, paroxetina, terbinafina, pentoxifilina, perclorperazina, perfloxacin, perfenazina, fenbenzamina, feniramina, fenoxibenzamina, fentermina, fisostigmina, pimizida, pindolol, pizotifeno, pramipexol, pranlukast, praziquantel, prazosina, procarbazona, proclorperazina, proguanil, propranolol, pseudoefedrina, pirantel, pirimetamina, quetiapina, quinidina, quinina, raloxifeno, ranitidina, remifentanil, repaglinida, reserpina, ricobendazol, rifabutina, rifampina, rifapentina, rimantadina, risperidona, ritonavir, rizatriptan, ropinirol, rosiglitazona, roxatidina, 20 roxitromicina, salbutamol, saquinavir, selegilina, sertralina, sibutramina, sildenafil, sparfloxacin, spiramicinas, estavudina, sufentanil, sulconazol, sulfasalazina, sulpirida, sumatriptán, tacrina, tamoxifeno, tamsulosina, temazepam, terazosin, terbinafina, terbutalina, terconazol, terfenadina, tetramisol, tiabendazol, tioguanina, tioridazina, tiagabina, ticlopidina, timolol, tinidazol, tioconazol, tirofiban, tizanidina, tolterodina, toptecán, toremifeno, tramadol, trazodona, triamtereno, triazolam, trifluoperazina, trimetoprim, trimipramina, trometamina, tropicamida, 25 trovafloxacin, vancomicina, venlafaxina, vigabatrina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vitamina K5, vitamin aK6, vitamina K7, zafirlukast, zolmitriptán, zolpidem y zopiclone. Naturalmente, cualquiera de los agentes terapéuticos mencionados puede incluirse en la composición de revestimiento, tal como se ha explicado anteriormente, y cualquiera de los agentes terapéuticos explicados en relación con la composición de revestimiento puede incluirse alternativamente en el material de núcleo.
- 30 El material de núcleo puede estar diseñado para entregar agentes terapéuticos previstos para una entrega a lo largo de un período de tiempo sostenido. A continuación, se enumeran agentes terapéuticos representativos en este sentido: anti-inflamatorios, antipiréticos, anti-espasmódicos o analgésicos como indometacina, diclofenaco, diclofenaco sódico, codeína, ibuprofeno, fenilbutazona, oxifenbutazona, mepirizol, aspirina, etenzamida, acetaminofeno, aminopirina, fenacetina, bromuro de butilscopolamina, morfina, etomidolona, pentazocina, 35 fenoprofeno cálcico, naproxeno, selecxip, valdecoxip, y tolamadol, fármacos anti-reumáticos como etodolac, fármacos anti-tuberculosos como isoniazida e hidrocloreto de etambutol, fármacos cardiovasculares como dinitrato, nitroglicerina, nifedipina, hidrocloreto de barnidipina, hidrocloreto de nicardipina, dipiridamol, amrinona, hidrocloreto de indenolol, hidrocloreto de hidralazina, metildopa, furosemida, espirolactona, nitrato de guanetidina, reserpina, hidrocloreto de amosulalol, lisinopril, metoprolol, pilocarpina, y talceta, fármacos antipsicóticos como hidrocloreto de clorpromazina, hidrocloreto de amitriptilina, nemonaprida, haloperidol, hidrocloreto de moperona, perfenazina, diazepam, lorazepam, clordiazepoxida, adinazolam, alprazolam, metilfenidato, mirmasipran, peroxetina, risperidona, y valproato sódico, antieméticos como metoclopramida, hidrocloreto de lamocetron, hidrocloreto de granisetron, hidrocloreto de ondansetrón e hidrocloreto de azacetron, antihistamínicos como maleato de clorfeniramina e hidrocloreto de difenhidramina, vitaminas como nitrato de tiamina, acetato de tocoferol, cicotiamina, fosfato de 45 piridoxal, cobarnamide, ácido ascórtico y nicotinamida, fármacos antigotosos como alopurinol, colchicina, y probenecida, fármacos antiparkinsonianos como levodopa y selegrina, sedante e hipnóticos como amobarbital, bromural urea, midazolam, e hidrato de cloral, antineoplásicos como fluorouracilo, carmofur, hidrocloreto de acralvidina, ciclofosfamida y tiodepa, fármacos anti-alérgicos como pseudoefedrina y terfenadina, descongestionantes como fenilpropanolamina y efedrina, fármacos anti-diabéticos contra la diabetes mellitus como acetohexamida, insulina, tolbutamida, desmopresina, y glipizida, diuréticos como hidrocloreto de acetazolamida, politiazida y triamtereno, broncodilatadores como aminofilina, fumarato de formoterol y teofilina, antitusivos como fosfato de codeína, noscapina, fosfato de dimemorano y dextrometorano, antiarrítmicos como nitrato de quinidina, digitoxina, hidrocloreto de propafenona, y procainamida, anestésicos tópicos como aminobenzoato de etilo, lidocaína y hidrocloreto de dibucaína, anticonvulsivos como fenitoína, etosuximida y primidona, glucocorticoides sintéticos como 55 hidrocortisona, prednisolona, triamcinolona y betametasona, antiulcerantes como famotidina, hidrocloreto de ranitidina, cimetidina, sucralfato, sulpirida, teprenona, plaunotol, ácido 5-aminosalicílico, sulfasalazina, omeprazol, y lansoprazol, fármacos para el sistema nervioso central, como indeloxazina, idebenona, hidrocloreto de tiaprida, hidróxido de bifemelano y homopantotenato cálcico, antihiperlipoproteínémicos como pravastatina sódica, simvastatina, lovastatina y atorvastatina, antibióticos como hidrocloreto de ampicilina, ftalilsulfacetamida, cefotetan, y josamicina, agentes terapéuticos para HPB como hidrocloreto de tamsulosina, mesilato de doxazosina e hidrocloreto de terazosina, fármacos que afectan a la motilidad uterina como branylcast, zafylcast, albuterol, ambroxol, budesonida, y reprofertil, agentes para mejorar la circulación periférica de derivados de prostaglandina I como beraprost de sodio, anticoagulantes, hipotensores, agentes para el tratamiento de insuficiencia cardíaca, agentes utilizados para tratar varias complicaciones de la diabetes, agentes para tratar úlcera péptica, agentes terapéuticos 60 para úlceras cutáneas, agentes utilizados para tratar hiperlipidemia, tocolíticos, etc. El agente terapéutico se puede

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

En algunos modos de realización, el agente terapéutico en el material de núcleo incluye estrógenos conjugados. "Estrógenos conjugados" (EC), tal como se utiliza en el presente documento incluye estrógenos conjugados tanto naturales como sintéticos, tales como los compuestos descritos en la Farmacopea de Estados Unidos (USP 23), así como otros estrógenos que consideren los especialistas en la técnica. Además, "estrógenos conjugados" se refiere a ésteres de dichos compuestos, como ésteres del sulfato, sales de dichos compuestos, como sales sódicas, y ésteres de las sales de dichos compuestos, como sales sódicas de un éster del sulfato, así como otros derivados conocidos en la técnica. Algunos ejemplos específicos incluyen: 17-alfa y beta-dihidroequilina, equilenina, 17-alfa y beta-dihidroequilina, estrona, 17-beta-estradiol, y sus ésteres del sulfato sódico.

Aunque los EC son normalmente una mezcla de componentes estrogénicos como estrona y equilina, el material de núcleo se puede formular o bien para utilizar dicha mezcla o bien para incluir solamente componentes estrogénicos seleccionados o por separado. Dichos EC pueden ser de origen sintético o natural. Entre los ejemplos de estrógenos producidos sintéticamente se incluyen, entre otros, sulfato sódico de estrona, sulfato sódico de equilina, sulfato sódico de 17 $\alpha$ -dihidroequilina, sulfato sódico de 17 $\beta$ -dihidroequilina, sulfato sódico de 17 $\alpha$ -estradiol, sulfato sódico de 17 $\beta$ -estradiol, sulfato sódico de equilenina, sulfato sódico de 17 $\alpha$ -dihidroequilina, sulfato sódico de 17 $\beta$ -dihidroequilina, estropipato y etinil estradiol. También se pueden utilizar las sales de metal alcalino de 8,9-dehidroestrona y las sales de metal alcalino de éster de sulfato de 8,9-dehidroestrona, tal como se describen en la patente EE.UU. No. 5.210.081. Los EC naturales se obtienen habitualmente de la orina de yeguas preñadas que se tratan después y que se pueden estabilizar. En las patentes EE.UU. Nos. 2.565.115 y 2.720.483 se describen ejemplos de dichos procedimientos .

Muchos productos de EC están disponibles en el mercado actualmente. Entre ellos, es de preferencia el producto de EC natural conocido como Premarin® (Wyeth, Madison, NJ). Otro producto de EC disponible en el mercado preparado a partir de estrógenos sintéticos es Cenestin® (Duramed Pharmaceuticals, Inc., Cincinnati, Ohio). La dosis de EC específica que se incluya en el material de núcleo puede ser cualquier dosis necesaria para conseguir un efecto terapéutico específico y puede variar dependiendo del tratamiento específico indicado y el EC específico incluido en el comprimido. Sin embargo, en general, las dosis de EC incluidas en el comprimido pueden estar comprendidas dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 mg EC/forma de dosificación a aproximadamente 5,0 mg EC/forma de dosificación, con preferencia de dosis comprendidas entre aproximadamente 0,3 mg EC/forma de dosificación y aproximadamente 2 mg EC/forma de dosificación. En algunos modos de realización, la dosis de EC es de aproximadamente 0,3 mg EC/forma de dosificación, aproximadamente 0,45 mg EC/forma de dosificación, aproximadamente 0,625 mg EC/forma de dosificación, aproximadamente 0,9 mg EC/forma de dosificación, o aproximadamente 1,25 mg EC/forma de dosificación. Desde un punto de vista alternativo, sobre la base del peso total de la forma de dosificación sólida, sobre la base del peso en seco, la cantidad de EC/forma de dosificación puede estar comprendida en el intervalo de aproximadamente 0,05 % en peso a aproximadamente 1,0 % en peso, con preferencia de cantidades de 0,1 % en peso a aproximadamente 0,3 % en peso.

Por tanto, además de las composiciones de revestimiento que se han descrito anteriormente, la presente invención concierne también a formas de dosificación sólidas que comprenden un material de núcleo y uno o más revestimientos dispuestos encima, tal como se ha descrito cada uno de los elementos anteriormente en el presente documento. En ciertos modos de realización, las formas de dosificación sólidas comprenden de aproximadamente 30 % en peso a aproximadamente 70 % en peso del material de núcleo, y de aproximadamente 30 % en peso a aproximadamente 70 % en peso del revestimiento, y en otros modos de realización más, de aproximadamente 40 % en peso a aproximadamente 60 % en peso del material de núcleo y de aproximadamente 40 % en peso a aproximadamente 60 % en peso del revestimiento. Las formas de dosificación sólidas pueden incluir también opcionalmente uno o más revestimientos adicionales. Por ejemplo, un revestimiento de azúcar más, tal como se describe en el presente documento, dispuesto o bien encima del revestimiento descrito o bien entre el núcleo y el revestimiento. La forma de dosificación sólida también puede incluir un revestimiento de color y/o un revestimiento de pulido. En algunos modos de realización, el revestimiento de color constituye de aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 10 % en peso de la forma de dosificación, y/o un revestimiento de pulido, que constituye de aproximadamente 0,1 % en peso a aproximadamente 5 % en peso de la forma de dosificación.

En modos de realización preferentes, la forma de dosificación sólida se presenta en forma de comprimido revestido en el que el material de núcleo comprende al menos un agente terapéutico y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunos modos de realización, el excipiente en el material de núcleo puede incluir uno o más materiales celulósicos en una cantidad acumulativa de aproximadamente 15 % en peso a aproximadamente 50 % en peso de la forma de dosificación sólida; de aproximadamente 18 % en peso a aproximadamente 40 % en peso de la forma de dosificación sólida; o de aproximadamente 40 % en peso a aproximadamente 45 % en peso de la forma de dosificación sólida. En algunos modos de realización, el material celulósico incluye hipromelosa, celulosa microcristalina, y carboximetilcelulosa sólida, y mezclas de los mismos.

Además del material celulósico, en ciertos modos de realización, el material de núcleo incluye también un excipiente de azúcar, como lactosa. Una forma preferente de lactosa es monohidrato de lactosa, perfectamente conocido entre las personas especializadas en la técnica. En algunos modos de realización, la forma de dosificación de la invención

es un comprimido revestido que comprende un núcleo de comprimido que contiene de aproximadamente 4 % en peso a aproximadamente 35 % en peso de monohidrato de lactosa y de aproximadamente 20 % en peso a aproximadamente 40 % en peso de material celulósico, sobre la base del peso total de la forma de dosificación sólida. En otro modo de realización más, el material celulósico es una mezcla de celulosa microcristalina e hipromelosa. Se puede utilizar asimismo un lubricante, como por ejemplo estearato de magnesio, en el núcleo del comprimido de dichos modos de realización, normalmente, en una cantidad de hasta aproximadamente 1 % en peso, en sobre la base del peso total de la forma de dosificación sólida.

Estas formulaciones de la invención se pueden utilizar con cualquiera de los agentes terapéuticos antes mencionados, si bien son particularmente adecuadas para comprimidos revestidos en los que se utilizan estrógenos conjugados, como por ejemplo el producto de la desecación de estrógenos conjugados con lactosa. En algunos modos de realización, se incluye en el núcleo del comprimido de aproximadamente 3 % en peso a aproximadamente 15 % en peso de la desecación de estrógenos conjugados con lactosa (aproximadamente 4,3 % en peso de estrógenos conjugados), sobre la base del peso total de la forma de dosificación sólida. En otros modos de realización más se incluye en el núcleo del comprimido de aproximadamente 4 % en peso a aproximadamente 10 % en peso de la desecación de estrógenos conjugados con lactosa (aproximadamente 4,3 % en peso de estrógenos conjugados). En ciertos modos de realización, los estrógenos conjugados están presentes en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg EC/forma de dosificación a aproximadamente 5,0 mg EC/forma de dosificación o de aproximadamente 0,3 mg EC/forma de dosificación a aproximadamente 2 mg EC/forma de dosificación. En algunos modos de realización, la dosificación de EC es de aproximadamente 0,3 mg EC/forma de dosificación, aproximadamente 0,45 mg EC/forma de dosificación, aproximadamente 0,625 mg EC/forma de dosificación, aproximadamente 0,9 mg EC/forma de dosificación, o aproximadamente 1,25 mg EC/forma de dosificación. Desde un punto de vista alternativo, en dichos modos de realización, la cantidad de EC/forma de dosificación sobre la base del peso total de la forma de dosificación sólida (sobre la base del peso en seco), está presente en un intervalo de aproximadamente 0,05% % en peso a aproximadamente 1,0 % en peso, o también, de 0,1 % en peso a aproximadamente 0,3 % en peso. Se puede revestir entonces el núcleo del comprimido con la composición de revestimiento antes descrita, en una cantidad comprendida entre aproximadamente 30 % en peso y aproximadamente 75 % en peso, sobre la base del peso total de la forma de dosificación sólida para producir un comprimido revestido. Se puede aplicar asimismo un revestimiento de color opcional y/o un revestimiento de pulido opcional, tal como se ha descrito anteriormente.

En ciertos modos de realización, la forma de dosificación sólida comprende un material de núcleo y al menos un revestimiento, en la que el material de núcleo incluye (sobre la base del peso total de la forma de dosificación sólida sobre la base del peso en seco) de aproximadamente 0,1 % en peso a aproximadamente 0,3 % en peso de estrógenos conjugados; de aproximadamente 4 % en peso a aproximadamente 35 % en peso de al menos un azúcar, como por ejemplo monohidrato de lactosa; de aproximadamente 5 % en peso a aproximadamente 10 % en peso de al menos un aglutinante, como por ejemplo celulosa microcristalina; de aproximadamente 10 % en peso a aproximadamente 35 % en peso de al menos un polímero hidrosoluble, como por ejemplo hidroxipropil metil celulosa; y de aproximadamente 0 a aproximadamente 1 % en peso de al menos un lubricante, como por ejemplo estearato de magnesio. En algunos de dichos modos de realización, la forma de dosificación sólida comprende además un revestimiento de color, un revestimiento de pulido o tanto un revestimiento de color como un revestimiento de pulido.

Una de las principales ventajas de la presente invención es que se puede revestir fácilmente una gran variedad de núcleos de comprimido preparados de acuerdo con los distintos procedimientos conocidos dentro de la especialidad, con la composición de revestimiento de la presente invención, empleando sencillas técnicas de pulverización, más frecuentemente asociadas con las aplicaciones de revestimiento de película. Por lo tanto, en un modo de realización más, la presente invención concierne a procedimientos que comprenden proporcionar un núcleo de comprimido y aplicar, p.ej., por pulverización, sobre el núcleo una composición de revestimiento de azúcar, tal como se ha descrito anteriormente. La invención concierne asimismo a los productos de dichos procedimientos, p.ej., un núcleo de comprimido revestido. Debe señalarse, sin embargo, que aunque la aplicación de dichas técnicas de pulverización proporciona ciertas ventajas, no es necesario en absoluto aplicar la composición de esta manera. Otros procedimientos para el revestimiento de formas de dosificación farmacéuticas, como por ejemplo el uso de un procedimiento de aplicación de lecho fluidizado, se conocen perfectamente entre las personas especializadas en esta técnica.

En ciertos modos de realización, se deposita la composición de revestimiento de azúcar directamente sobre el núcleo de comprimido sin necesidad de capas de sellado intermedias, como las utilizadas normalmente en los procedimientos de revestimiento con azúcar tradicionales. No obstante, si se desea, se puede aplicar una capa de sellado, como por ejemplo shellac y otros agentes conocidos entre las personas especializadas en la técnica, sobre el núcleo de comprimido antes de aplicar la composición de revestimiento de azúcar. En algunos modos de realización, se dispone directamente sobre el núcleo del comprimido la composición de revestimiento de azúcar, que contiene acetato de medroxiprogesterona, tal como se ha descrito anteriormente, sin aplicar primero un revestimiento de azúcar que no contiene un agente terapéutico ni una capa de sellado intermedia.

En algunos modos de realización, la composición de revestimiento de azúcar se aplica en una relación entre el revestimiento de azúcar y el núcleo del comprimido de 3:1 a aproximadamente 1:3, o en una relación de

aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2, o en una relación de aproximadamente 1,25:1 a aproximadamente 1:1,25; proporcionando de este modo un comprimido revestido. En algunos modos de realización, se pulveriza la composición de revestimiento de azúcar a un caudal del aire de aproximadamente 14,16 m<sup>3</sup>/min (500 pies cúbicos por minuto) a aproximadamente 254,9 m<sup>3</sup>/min (9000 pies cúbicos por minuto); y también a un caudal del aire de aproximadamente 28,32 m<sup>3</sup>/min (1000 pies cúbicos por minuto) a aproximadamente 141,6m<sup>3</sup>/min (5000 pies cúbicos por minuto). En algunos modos de realización, la temperatura del núcleo del comprimido es aproximadamente 35 °C a aproximadamente 50 °C, mientras que la temperatura de entrada es de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 80 °C. Si bien los procedimientos de la presente invención pueden incluir además las etapas de pulverización de un revestimiento de color y/o un revestimiento de pulido sobre el revestimiento de azúcar, dichas etapas son opcionales y se pueden llevar a cabo todas las etapas de revestimiento en una única bandeja de revestimiento. Asimismo, se puede incluir en los procedimientos de la presente invención de manera opcional una etapa de impresión de un logo, nombre comercial, palabra, símbolo o similar. La impresión se puede llevar a cabo a través de cualquiera de los procedimientos perfectamente conocidos entre las personas especializadas en la técnica.

Por lo tanto, el procedimiento de la presente invención puede comprender las etapas de proporcionar núcleos de comprimido, colocando los núcleos de comprimido sobre una bandeja de revestimiento, como por ejemplo una bandeja de revestimiento perforada como las utilizadas habitualmente en las aplicaciones de revestimiento de película, como por ejemplo una bandeja perforada con ventilaciones laterales, pulverizando a continuación secuencialmente los núcleos del comprimido con la composición de revestimiento de azúcar, el revestimiento de color y el revestimiento de pulido (si se desea). Las técnicas de pulverización para el revestimiento de comprimidos se conocen perfectamente entre las personas especializadas en la técnica, describiéndose por ejemplo en Stuart C. Porter, *Coating of Pharmaceutical Dosage Forms*, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>a</sup> Ed., Chap. 46, Alfonso R. Gennaro, ed., Philadelphia College of Pharmacy and Science, Filadelfia, PA (2000).

Los procedimientos de la presente invención son mucho más simples, menos laboriosos y menos dependientes de un operador experto que las técnicas de revestimiento con azúcar tradicionales conocidas en la técnica anterior. Asimismo, gracias a la combinación de ingredientes única utilizada en la composición de revestimiento de azúcar y el volumen del revestimiento de azúcar que se aplica, los comprimidos revestidos producidos a través de los procedimientos de la presente invención son marcadamente duros, resistentes y resistentes al agrietado, incluso cuando se utilizan núcleos de comprimidos altamente higroscópicos. En algunos modos de realización, una pluralidad de núcleos de comprimido revestidos con las composiciones de revestimiento de azúcar de la presente invención contiene agrietamiento en menos de un 6 por ciento de los núcleos de comprimido revestidos. En otros modos de realización más, el porcentaje de grietas es de menos de 6 por ciento de los núcleos del comprimido revestidos. En otros modos de realización más, el porcentaje de grietas es de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento; y en otro modo de realización más aún, menos de 1 por ciento. Asimismo, el revestimiento proporciona una excelente barrera para prevenir la liberación de olores desde el núcleo del comprimido y para prevenir que elementos atmosféricos alcancen y degraden el agente terapéutico(s) en el núcleo del comprimido. Por tanto, las composiciones de revestimiento y los procedimientos descritos en el presente documento son particularmente adecuados para preparar formas de dosificación sólidas que utilizan agentes terapéuticos u otros materiales que tienen olores intensos, como por ejemplo compuestos con contenido en azufre, en el material del núcleo.

Por otra parte, tal como se ha explicado anteriormente, la composición de revestimiento de azúcar incluye uno o más agentes terapéuticos, además del agente(s) terapéutico(s) que está(n) presente(s) dentro del núcleo del comprimido. Por tanto, se pueden separar agentes terapéuticos mediante su compartimentación ya sea en el núcleo o en el revestimiento para minimizar de este modo una interacción química no deseada entre los agentes. Asimismo, dado que el revestimiento y el núcleo del comprimido se pueden diseñar para la liberación de sus ingredientes a diferentes velocidades, la presente invención se puede utilizar para proporcionar en una sola forma de dosificación, una formulación del (los) agente(s) terapéutico(s) tanto de liberación rápida como de liberación sostenida. Se ha descubierto también de manera inesperada que el uso en un revestimiento de azúcar que contiene un agente terapéutico de un agente de liberación controlada, como los que se utilizan tradicionalmente para controlar la difusión del fármaco desde el núcleo terapéutico, permite un control eficaz del agente terapéutico en el propio revestimiento de azúcar. Por lo tanto, el segundo polímero de las composiciones de revestimiento de azúcar de la invención funciona como el agente de liberación controlada que se ha mencionado e incluye un polimetacrilato que funcionara para retardar la liberación del agente terapéutico activo desde el revestimiento. En algunos modos de realización preferentes, el segundo polímero, que es hidrosoluble o dispersable en agua es Eudragit® NE30D. Las características de la composición de revestimiento de la presente invención, tal como se han descrito, son particularmente útiles cuando entregan ciertos agentes terapéuticos como hormonas, en cuyo caso, por ejemplo, una liberación rápida de una hormona localizada en el revestimiento puede ir seguida de una liberación sostenida y lenta de una segunda hormona desde el núcleo del comprimido. Naturalmente, esta propiedad de las formas de dosificación sólidas se puede aprovechar también para proporcionar tanto una liberación rápida como una liberación sostenida de un solo agente terapéutico, conteniendo tanto el núcleo del comprimido como el revestimiento el mismo agente terapéutico.

**Ejemplos**

La invención se demuestra con más profundidad con los siguientes ejemplos. Los ejemplos tienen un fin ilustrativo, no pretendiéndose que limiten el alcance de la presente invención.

**Ejemplo 1**

## 5 PREPARACIÓN DE COMPRIMIDOS REVESTIDOS CON 1,25 MG DE ESTRÓGENO CONJUGADO

<b>Núcleo de comprimido</b>	<b>Cant/ comprimido (mg)</b>
Desecación EC con lactosa @ 42,9 mg/g	20,14
Monohidrato de lactosa, NF (Secado pulverización)	120,3
Celulosa microcristalina, NF	36,0
Hipromelosa, USP, 2208, K100M (100.000 cps)	54,0
Estearato de magnesio, NF	0,600
<b>Total</b>	<b>240,0</b>
<b>Suspensión carga de revestimiento de azúcar (A)</b>	
Hidroxipropil Celulosa, NF	13,80
Hipromelosa, USP, 2910, E5 (5 cps)	59,8
Hipromelosa, USP, 2910, E15 (15 cps)	15,00
Celulosa microcristalina, NF	18,40
Polietilenglicol 400, NF	8,05
Sacarosa, NF	115,0
<b>Total</b>	<b>230</b>
<b>Suspensión de color (B)</b>	
Opadry® II, Amarillo, 40L12916	15,00
<b>Solución de pulido (C)</b>	
Opaglos® 2, Transparente, 98Z19173	10,00
<b>Peso de comprimido acabado total</b>	<b>495</b>
<b>Núcleo de comprimido</b>	
1. Introducir el monohidrato de lactosa, NF, la desecación de EC con lactosa, la celulosa microcristalina, NF y la Hipromelosa, USP, 2208 (K100M Premium, CR) en una mezcladora de alta cizalla. Mezclar todos los ingredientes sólo con reja de arado.	
2. Granular la mezcla con agua, U.S.P., purificar la mezcla con rejas de arado y cuchillas.	
3. Ajustar el tamaño del granulado utilizando un molino de cortado.	
4. Secar el granulado en una secadora de lecho fluidizado.	
5. Ajustar el tamaño del granulado seco utilizando un molino de cortado.	
6. Transferir el granulado a una Mezcladora V. Mezclar.	
7. Introducir el Estearato de magnesio, NF en la mezcladora V de la etapa nº 6. Mezclar.	
8. Comprimir el granulado hasta conseguir objetivos de peso de comprimido, dureza y espesor utilizando una herramienta para tamaño ovalado apropiada sobre una prensa para comprimidos rotatoria.	

Se han desarrollado y preparado formulaciones y procedimientos de fabricación similares para obtener comprimidos que contienen EC en concentraciones de 0,3 mg, 0,45 mg, 0,625 mg y 0,9 mg.

**Suspensión de carga de revestimiento de azúcar (A)**

- 10 1. Colocar el agua purificada en un recipiente de acero inoxidable adecuado.
2. Con mezclado, añadir la hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, 2910, E5, hidroxipropil metilcelulosa, 2910, E15, y el polietilenglicol 400 a la Etapa nº1.
3. Con mezclado, añadir la sacarosa a la Etapa nº2 y mezclar hasta que queden disueltos todos los ingredientes.
- 15 4. Con mezclado, añadir la celulosa microcristalina a la Etapa nº3.
5. Dejar desairear la Etapa nº4, llevar a un peso teórico con agua purificada con mezclado y enfriar a temperatura ambiente antes de su uso, si es necesario.
6. Continuar el mezclado de la Etapa nº5 hasta completar la aplicación de la carga.

**Suspensión de Color (B)**

- 20 1. Introducir el agua purificada en un recipiente de acero inoxidable adecuado.
2. Con mezclado, añadir Opadry® II Amarillo (Colorcon, West Point, PA) a la Etapa nº1. Continuar agitando hasta completar la suspensión.
3. Llevar la Etapa nº2 a un peso teórico con agua purificada, con mezclado, si es necesario.

4. Continuar el mezclado de la Etapa nº3 hasta completar la aplicación de color.

Solución de Pulido (C)

1. Introducir el agua purificada a un recipiente de acero inoxidable adecuado.

5 2. Con mezclado, añadir el Opaglos® 2 Transparente (Colorcon, West Point, PA) a la Etapa nº1. Continuar el mezclado hasta completar la solución.

Antes de la aplicación, dejar desairear la solución y llevar la Etapa nº2 a un peso teórico con agua purificada con mezclado, si es necesario. No es necesario el mezclado durante la aplicación.

Revestimiento de comprimido

- 10 1. Cargar los núcleos de comprimido comprimidos en una bandeja(s) de revestimiento perforada(s).  
 2. Aplicar suficiente suspensión de carga de revestimiento de azúcar (A) a los núcleos de comprimido de la Etapa nº1 para conseguir la ganancia de peso de revestimiento deseada por encima del peso medio del núcleo de comprimido  
 15 3. Aplicar suficiente suspensión de color (B) a los comprimidos cargados de la Etapa nº2 para conseguir la ganancia de peso del revestimiento deseada por encima del peso medio del comprimido cargado.  
 4. Aplicar suficiente solución de pulido (C) a los comprimidos con color de la Etapa nº3 para conseguir la ganancia de peso del revestimiento deseada por encima del peso medio del comprimido coloreado.

**Ejemplo 2**

20 La composición del núcleo de comprimido utilizada en el Ejemplo 1 contiene polímeros de tipo hidrogel (Hipromelosa) que son útiles para modificar/controlar la liberación del ingrediente activo. Sin embargo, este tipo de núcleo de comprimido es flexible y tendente a hincharse. Los revestimientos de azúcar convencionales suelen ser frágiles y tienden a descascarillarse, agrietarse y desintegrarse como consecuencia de las condiciones de tratamiento y/o si se exponen a un esfuerzo mecánico inapropiado (Pharmaceutical Coating Technology, Cole E, Hogan J., Aulton M., 1995, página 62, sección 3.5). Este ejemplo demuestra la capacidad de resistencia al agrietamiento de la composición de revestimiento de la presente invención.

25 Como controles, se revistieron comprimidos que contenían polímeros de hidrogel y 1,25 mg/comprimido de estrógenos hidrosolubles, similares a los núcleos de comprimido descritos en el Ejemplo 1, con un revestimiento de azúcar convencional. Cuando se maltrataron físicamente de forma exagerada los comprimidos revestidos, la inmensa mayoría de los comprimidos desarrollaron grietas en el revestimiento. Cuando se revistieron los mismos comprimidos con una composición de revestimiento de azúcar de la presente invención, similar a la suspensión de revestimiento de azúcar utilizada en el Ejemplo 1 y alcanzando la misma ganancia de peso de recubrimiento, no se observaron grietas en el revestimiento. En la Tabla 1 se presentan estos datos. Asimismo se incluyen los datos de núcleos de comprimido tradicionales (sin hinchado) revestidos con un revestimiento de azúcar convencional. Estos datos demuestran también que se puede observar cierto agrietamiento del revestimiento incluso sobre estos núcleos  
 30 de comprimido más estables con revestimiento de azúcar convencional.  
 35

**Tabla 1**

<b>NUEVA FORMULACIÓN DE COMPRIMIDO</b>			
<b>Agrietamiento de comprimido revestido en condiciones de maltrato físico exagerado</b>			
Formulación	Número de lotes de ensayo	Nº total de comprimidos de ensayo	% medio de grietas
Núcleo de hidrogel y composición de revestimiento de azúcar de la presente invención	7	7x100=700	0
Núcleo tradicional y revestimiento de azúcar convencional	5	5x 100=500	14
Núcleo de hidrogel y revestimiento de azúcar convencional	7	7x100=700	95

**Ejemplo 3**

40 PREPARACIÓN DE COMPRIMIDOS REVESTIDOS CON 0,45 MG EC/1,5 MG AMP CON REVESTIMIENTO INTERMEDIO

45 En este ejemplo, se prepararon núcleos de comprimido de 0,45 mg de EC y se revistieron con una suspensión de revestimiento de azúcar, de acuerdo con la formulación y el procedimiento de fabricación del Ejemplo 1, con la excepción de que el peso del núcleo de comprimido era 120 mg y el total de revestimiento de azúcar con carga de sólidos fue 90 mg. A continuación, se aplicó una suspensión de carga de activo que contenía acetato de medroxiprogesterona (AMP), seguido de revestimientos de color y de pulido, tal como se describe más adelante. Alternativamente, otra posibilidad fue pulverizar directamente la suspensión de carga de activo sobre los núcleos de

comprimido sin la etapa de revestimiento intermedio (p.ej., un primer revestimiento de azúcar de la presente invención, como la del Ejemplo 4, más adelante).

0,45 mg/comprimido de EC/1,50 mg/comprimido de preparación AMP		
Ingrediente	Aportación/Unidad de dosis	
	Aportación	Unidad
<b>Núcleo revestido con azúcar</b>	210	mg
<b>Revestimiento de suspensión de carga de activo AMP (D)</b>		
Acetato de medroxiprogesterona, USP	1,5	mg
Sacarosa, NF	50,5	mg
Celulosa microcristalina, NF	8,31	mg
Hidroxipropil Celulosa, NF	6,23	mg
Hipromelosa, 2910, USP, E6 (6 cps)	27,1	mg
Hipromelosa, 2910, USP, E15 (15 cps)	6,75	mg
Polietilenglicol 400, NF	3,63	mg
Agua purificada, USP *	474	mg
<b>Suspensión de color (E)</b>		
Hipromelosa, 2910, USP, E3 (3 cps)	7,79	mg
Polietilenglicol 400, NF	0,780	mg
Dióxido de titanio, USP	2,86	mg
Óxido férrico, NF, Amarillo	0,571	mg
Agua purificada, USP *	69,6	mg
<b>Suspensión de Pulido (F)</b>		
Opaglos® 2, Transparente, 97W19196	6,0	mg
Agua purificada, USP *	114	mg
<b>Peso total comprimido</b>	332	mg

\* Retirado durante el tratamiento.

- 5 Se preparan el núcleo de comprimido y la suspensión de carga del revestimiento de azúcar sustancialmente tal como se expone en el Ejemplo 1.

Suspensión de carga de activo AMP (D)

1. Colocar el agua purificada en un recipiente de acero inoxidable adecuado.
2. Con mezclado, añadir el polvo de AMP hasta que quede dispersado uniformemente.
- 10 3. Con mezclado, añadir la Hipromelosa, 2910, E6, Hipromelosa, 2910, E15, hidroxipropil celulosa, y el polietilenglicol 400 la sacarosa; mezclar hasta que queden disueltos todos los ingredientes.
4. Dejar desairear la suspensión.
5. Con mezclado, añadir la celulosa microcristalina.
- 15 6. Llevar la suspensión al peso teórico con agua purificada con mezclado y continuar el mezclado hasta completar la aplicación.

Suspensión de color (E)

1. Colocar una porción de agua purificada en un recipiente de acero inoxidable adecuado.
2. Con mezclado, añadir el óxido férrico y el dióxido de titanio; mezclar hasta que quede uniforme.
3. Introducir el resto del agua purificada en un recipiente de acero inoxidable adecuado.
- 20 4. Con mezclado, añadir la Hipromelosa, E3 y PEG 400 y agitar hasta que queden disueltos.
5. Añadir la mezcla de color de la Etapa nº2 y continuar agitando hasta completar la suspensión.
6. Dejar desairear la suspensión y llevar al peso teórico con agua purificada. Continuar el mezclado hasta completar la aplicación de color.

Solución de pulido (F)

- 25 1. Añadir el agua purificada a un recipiente de acero inoxidable adecuado.
2. Con mezclado, añadir el Opaglos® 2 Transparente. Continuar el mezclado hasta completar la solución. Dejar desairear la solución y llevar al peso teórico con agua purificada con mezclado, si es necesario.

## Revestimiento de comprimido

1. Cargar los núcleos de comprimidos preparados en bandeja(s) de revestimiento perforadas.
2. Aplicar suficiente suspensión de carga de revestimiento de azúcar (A) a los núcleos de comprimido de la Etapa nº1 para conseguir un peso medio de sólidos de carga de 90 mg ( $\pm$  5 mg) por encima del peso medio del núcleo comprimido.
3. Aplicar suficiente suspensión de carga de activo (D) al núcleo de comprimidos de la Etapa nº2 para conseguir un peso medio de sólidos de carga de 104 mg ( $\pm$  5 mg) por encima del peso medio del núcleo de comprimido de carga inerte.
4. Aplicar suficiente suspensión de color (E) a los comprimidos cargados de la Etapa nº3 para conseguir un peso medio de sólidos de color de 12 mg ( $\pm$  2 mg) por encima del peso medio del comprimido cargado con AMP.
5. Aplicar suficiente solución de pulido (F) a los comprimidos coloreados de la Etapa nº4 para conseguir un peso medio total de sólidos de pulido de 6 mg ( $\pm$  1 mg) por encima del peso medio del comprimido coloreado.

La utilidad del comprimido de 0,45 mg/1,5 mg EC/AMP queda corroborada además por los datos *in vivo* reales de un estudio de biodisponibilidad piloto en perros. La Figura 1 muestra los niveles en plasma de AMP en 6 perros beagle tras la administración oral de la formulación de comprimido objeto de la invención. Este dato confirma que este tipo de formulación tiene la capacidad de proporcionar niveles en sangre reproducibles y es un sistema de entrega viable para esta clase de perros.

**Ejemplo 4**

## PREPARACIÓN DE COMPRIMIDOS REVESTIDOS DE 0,45 MG EC/1,5 MG AMP– REVESTIMIENTO CON CONTENIDO EN AMP I APLICADO DIRECTAMENTE

En este ejemplo, se prepararon núcleos de comprimido de EC de 0,45 mg y se revistieron con una suspensión de revestimiento de carga de activo de acuerdo con el procedimiento de fabricación del ejemplo 3, a excepción de que se pulverizó directamente la suspensión de revestimiento con carga de activo sobre el núcleo de comprimido. Es decir, el comprimido revestido contenía un revestimiento de azúcar, que contenía AMP y no se aplicó inicialmente ningún revestimiento de azúcar sin activo intermedio o sellado después sobre el núcleo del comprimido.

Preparación de comprimido de 0,45 mg/ EC/ comprimido de 1,50 mg/ AMP

Ingrediente	Aportación/ Unidad de dosis	
	Aportación	Unidad
<b>Núcleo de comprimido</b>	120	mg
Desecación EC con lactosa @ 42,9 mg/g	10,5	mg
Monohidrato de lactosa, NF (Secado pulverización)	58,2	mg
Celulosa microcristalina, NF, EP	18,0	mg
Hipromelosa, USP, 2208, K100M (100,000 cps)	33,0	mg
Estearato de magnesio, NF, EP	0,300	mg
<b>Revestimiento de suspensión de carga de activo AMP (G)</b>		
Acetato de medroxiprogesterona, USP	1,5	mg
Sacarosa, NF	36,5	mg
Celulosa microcristalina, NF, EP	6,09	mg
Hidroxipropil Celulosa, Klucel® EF Pharma, NF	4,57	mg
Hipromelosa, 2910, USP, E6	19,8	mg
Hipromelosa, 2910, USP, E15	4,95	mg
Polietilenglicol 400, NF	2,66	mg
Dispersión de poliácrlato 30 % (Eudragit® NE30D), EP	46,5*	mg
Agua purificada, USP**	300	mg
<b>Suspensión de color (H)</b>		
Hipromelosa, 2910, USP, E6	3,40	mg
Polietilenglicol 400, NF	0,340	mg
Dióxido de titanio, USP	1,07	mg
Óxido férrico, NF, Amarillo	0,187	mg
Agua purificada, USP**	30,7	mg

(continuación)

Ingrediente	Aportación/ Unidad de dosis	
	Aportación	Unidad
<b>Suspensión de pulido (I)</b>		
Opaglos® 2, Transparente, 98Z19173	2,0	mg
Agua purificada, USP**	38	mg
<b>Peso total del comprimido</b>	<b>217</b>	<b>mg</b>
* 13,9 mg de sólidos		
** Retirado durante el tratamiento		

Se preparó el núcleo del comprimido sustancialmente, tal como se expone en el Ejemplo 1.

#### Suspensión de carga de activo AMP (G)

1. Colocar el agua purificada en un recipiente de acero inoxidable adecuado.
2. Con mezclado, añadir el polvo de AMP hasta que quede dispersado uniformemente.
3. Con mezclado, añadir las Hipromelosas, hidroxipropil celulosa, polietilenglicol 400 y sacarosa; mezclar hasta que todos los ingredientes queden uniformemente dispersados.
4. Con mezclado, añadir la celulosa microcristalina hasta que quede uniformemente dispersada. Enfriar la suspensión a temperatura ambiente.
5. Con mezclado, añadir la dispersión de poliacrilato al 30 % (Eudragit® NE 30 D) EP a través de un tamiz de acero inoxidable. Mezclar hasta que quede uniformemente dispersado.
6. Llevar la suspensión de la Etapa nº5 al peso teórico con agua purificada con mezclado, si es necesario.
7. Continuar el mezclado hasta completar la aplicación de la carga de AMP.

#### Suspensión de color (H)

1. Colocar el agua purificada en un recipiente de acero inoxidable adecuado.
2. Con mezclado, añadir el óxido férrico y el dióxido de titanio hasta que quede una mezcla uniforme.
3. Añadir la Hipromelosa, 2910, USP, E6 y PEG 400; continuar el mezclado hasta completar la suspensión.
4. Dejar desairear la suspensión de la Etapa nº3 y llevar la suspensión al peso teórico con agua purificada, con mezclado, si es necesario.
5. Continuar el mezclado hasta completar la aplicación de color.

#### Solución de pulido (I)

1. Introducir agua purificada en un recipiente de acero inoxidable adecuado.
2. Con mezclado, añadir el Opaglos® 2 Transparente. Continuar el mezclado hasta completar la solución.
3. Antes de la aplicación, dejar desairear la solución y llevar al peso teórico con agua purificada con mezclado, si es necesario.

#### Revestimiento de comprimido

1. Cargar los núcleos de comprimido en una bandeja(s) de revestimiento perforadas(s).
2. Aplicar suficiente suspensión de carga de activo (G) a los núcleos de comprimido de la Etapa nº1 para conseguir un peso medio de sólidos de carga de 90 mg ( $\pm$  2 mg) por encima del peso medio del núcleo de comprimido.
3. Curar los comprimidos a una temperatura de lecho de comprimido de 45-50 °C durante aproximadamente 1 hora.
4. Aplicar suficiente suspensión de color (H) a los comprimidos cargados con AMP de la Etapa nº3 para conseguir un peso medio de sólidos de color de 5 mg ( $\pm$  1 mg) por encima del peso medio del comprimido cargado con AMP.
5. Aplicar suficiente solución de Pulido (I) a los comprimidos coloreados de la Etapa nº4 para conseguir un peso medio total de sólidos de pulido de 2 mg ( $\pm$  1 mg) por encima del peso medio del comprimido coloreado.

De manera similar, se pueden preparar formulaciones que tienen un revestimiento de carga de azúcar medio que contiene AMP en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 10 mg tal como se describe en cualquiera de los ejemplos anteriores.

#### Ejemplo 5

El ejemplo esclarecedor que se expone a continuación describe la producción de comprimidos revestidos de la presente invención que contienen una mezcla de sustancias estrogénicas conjugadas sintéticas, sulfato sódico de estrona, sulfato sódico de equilina, sulfato sódico de 17 $\alpha$ -dihidroequilina, sulfato sódico 17 $\beta$ -dihidroequilina, sulfato sódico 17 $\alpha$ -estradiol, sulfato sódico de 17 $\beta$ -estradiol, sulfato sódico de equilenina, sulfato sódico de 17 $\alpha$ -dihidroequilenina, sulfato sódico de 17 $\beta$ -dihidroequilenina. Utilizando los procedimientos conocidos de forma

generalizada entre las personas especializadas en la técnica, se mezclan las sustancias estrogénicas conjugadas con los excipientes utilizados habitualmente y se comprimen para formar núcleos de comprimido de distintas concentraciones que contienen por ejemplo 0,3 mg, 0,45 mg, 0,625 mg, 0,9 mg, y 1,25 mg de EC. Los núcleos de comprimidos se pueden revestir a continuación tal como se ha descrito en cualquiera de los ejemplos anteriores.

## 5 Ejemplo 6

### ESTUDIO DE DISOLUCIÓN DE PREPARACIONES DE COMPRIMIDO EC 0,45 mg/COMPRIMIDO AMP 1,50 mg

Dado que es posible diseñar el revestimiento de azúcar y el núcleo del comprimido con carga de activo para liberar sus ingredientes a diferentes velocidades, la presente invención se puede utilizar para proporcionar, en una forma de dosificación única una formulación del (los) agente(s) terapéutico(s) tanto de liberación rápida como de liberación sostenida. El tiempo de liberación desde el revestimiento puede estar influido por ejemplo por el total de sólidos del activo aplicado sobre el núcleo, el espesor del revestimiento de azúcar con la carga de activo aplicado y la presencia de un agente de control de la liberación. En este ejemplo se midieron los perfiles de disolución de AMP de tres formulaciones de 0,45 mg /comprimido de EC/1,50 mg /comprimido de AMP. Se obtuvieron las preparaciones tal como se ha descrito en los ejemplos anteriores. En las tres preparaciones se aplicó directamente el revestimiento de azúcar con carga de AMP sobre el núcleo de los comprimidos de EC. El revestimiento de azúcar con carga de AMP de una de las formulaciones incluyó además un segundo polímero tal como se ha descrito anteriormente, es decir, polimetacrilato (15 % Eudragit® NE30D), y el total de sólidos del revestimiento de azúcar con AMP aplicado fue 90 mg como el del Ejemplo 4. Los revestimientos de azúcar con AMP de las otras dos formulaciones fueron similares en las composiciones de la suspensión de carga de azúcar y activo (D) y (S) del Ejemplo 3 y 11, respectivamente, es decir, con un polímero hidrosoluble, siendo el total de sólidos de revestimiento de azúcar y AMP 90 mg y 200 mg, respectivamente. Se pulieron las tres formulaciones.

#### Porcentaje de AMP disuelto#

Tiempo (min.)	1,5 mg AMP+ 15 % NE30D @ 90 mg	1,5 mg AMP@ 200 mg	1,5 mg AMP@ 90 mg
15	2	10	12
30	4	27	42
45	7	44	67
60	10	60	83

# La disolución se realizó a 50 rpm, en 0,54 % SLS, 0,02 M acetato sódico, pH 4,5 en vasos normales con dispositivos de inmersión (sinkers);  
n=6

Los datos confirman que el revestimiento que contiene un segundo polímero, como el utilizado tradicionalmente para retardar la liberación de los agentes terapéuticos desde un núcleo de comprimido, puede retardar eficazmente la liberación del agente terapéutico desde el revestimiento aplicado sobre el núcleo de comprimido. Los datos también confirman que una mayor cantidad de revestimiento de azúcar con carga de activo aplicada sobre el núcleo de comprimido puede ralentizar la liberación del agente terapéutico en comparación con una menor cantidad de revestimiento de azúcar con carga de activo aplicada de manera similar sobre el núcleo del comprimido.

Los Ejemplos 7-10 presentan las composiciones de comprimidos revestidos de la invención que contienen 0,3 mg, 0,45 mg, 0,625 mg, 0,9 mg de estrógenos conjugados, respectivamente. El núcleo de comprimido y la suspensión de carga del revestimiento de azúcar se preparan sustancialmente, tal como se ha expuesto en los ejemplos anteriores.

## Ejemplo 7

### COMPOSICIÓN DE COMPRIMIDO REVESTIDO CON 0,3 MG DE ESTRÓGENO CONJUGADO

Núcleo de comprimido	Cant/comprimido (mg)
Desecación EC con lactosa @ 4,29 % EC	6,993
Monohidrato de lactosa (Secado pulverización)	61,7
Celulosa microcristalina	18,0
Hipromelosa 2208, K100M (100.000 cps)	33,0
Estearato de magnesio	0,300
Total	120 mg

(continuación)

**Suspensión de carga de revestimiento de azúcar (J)**

Sacarosa	45,0
Celulosa microcristalina	7,20
Hidroxipropil Celulosa	5,40
Hipromelosa, 2910, E6 (6 cps)	23,4

**Suspensión de carga de revestimiento de azúcar (J)**

Hipromelosa, 2910, E15 (15 cps)	5,85
Polietilenglicol 400	3,15
Total	90

**Suspensión de color (K)**

Opadry® Verde	5,00
---------------	------

**Solución de pulido (L)**

Opaglos® 2, Transparente	3,00
Peso total de comprimido acabado	218

**Ejemplo 8**

COMPOSICIÓN DE COMPRIMIDOS REVESTIDOS CON 0,45 MG ESTRÓGENO CONJUGADO

<b>Núcleo de comprimido</b>	<b>Cant/comprimido (mg)</b>
Desecación EC con lactosa @ 4,29 % EC	10,4895
Monohidrato de lactosa (Secado pulverización)	58,2
Celulosa microcristalina	18,0
Hipromelosa 2208, K100M (100,000 cps)	33,0
Estearato de magnesio	0,300
Total	120 mg
<b>Suspensión de carga de revestimiento de azúcar (M)</b>	
Sacarosa	45,0
Celulosa microcristalina	7,20
Hidroxipropil celulosa	5,40
Hipromelosa, 2910, E6 (6 cps)	23,4
Hipromelosa, 2910, E15 (15 cps)	5,85
Polietilenglicol 400	3,15
Total	90
<b>Suspensión de color (N)</b>	
Opadry® Azul	5,00
<b>Solución de pulido (O)</b>	
Opaglos® 2, Transparente	3,00
Peso total de comprimido acabado	218

5

**Ejemplo 9**

COMPOSICIÓN DE COMPRIMIDOS REVESTIDOS CON 0,635 MG ESTRÓGENO CONJUGADO

<b>Núcleo de comprimido</b>	<b>Cant/comprimido (mg)</b>
Desecación EC con lactosa @ 4,29 % EC	14,5688
Monohidrato de lactosa (Secado pulverización)	54,1
Celulosa microcristalina	18,0
Hipromelosa 2208, K100M (100.000 cps)	33,0
Estearato de magnesio	0,300
Total	120 mg

(continuación)

**Suspensión de carga de revestimiento de azúcar (P)**

Sacarosa	45,0
Celulosa microcristalina	7,20
Hidroxipropil Celulosa	5,40
Hipromelosa, 2910, E6 (6 cps)	23,4
Hipromelosa, 2910, E15 (15 cps)	5,85
Polietilenglicol 400	3,15

Total 90

**Suspensión de color (Q)**

Opadry® Granate 5,00

**Solución de pulido (R)**

Opaglos® 2, Transparente 3,00

Peso total de comprimido acabado 218

**Ejemplo 10**

COMPOSICIÓN DE COMPRIMIDOS REVESTIDOS CON 0,9 MG DE ESTRÓGENO CONJUGADO

**Núcleo de comprimido Cant/comprimido (mg)**

Desecación EC con lactosa @ 4,29 % EC	20,979
Monohidrato de lactosa (Secado pulverización)	78,0
Celulosa microcristalina	26,0
Hipromelosa 2208, K100M (100.000 cps)	47,6
Estearato de magnesio	0,433

Total 173 mg

**Suspensión de carga de revestimiento de azúcar (S)**

Sacarosa	65,0
Celulosa microcristalina	10,4
Hidroxipropil Celulosa	7,80
Hipromelosa, 2910, E6 (6 cps)	33,8
Hipromelosa, 2910, E15 (15 cps)	8,45
Polietilenglicol 400	4,55

Total 130

**Suspensión de color (T)**

Opadry® Blanco 7,00

Solución de pulido (U)

Opaglos® 2, Transparente 3,00

Peso total comprimido acabado 313

5 El Ejemplo 11 presenta la composición de un comprimido revestido de la invención que contiene 0,45 mg de estrógenos conjugados y 1,50 mg de AMP

**Ejemplo 11**

10 COMPOSICIÓN DE COMPRIMIDOS REVESTIDOS CON 0,45 MG EC/ 1,5 MG AMP – REVESTIMIENTO CON CONTENIDO EN AMP II APLICADO DIRECTAMENTE

**Núcleo de comprimido Cant/comprimido (mg)**

Desecación EC con lactosa @ 4,29 % EC	10,49
Monohidrato de lactosa, NF/EP (polvo)	58,21
Celulosa microcristalina, NF/EP	18,0
Hipromelosa, USP, 2208 (100.000 cps) (K100M Prem, CR)	33,0
Estearato de magnesio, NF/EP, Hyqual origen vegetal	0,300

Total 120 mg

## ES 2 623 363 T3

(continuación)

<b>Revestimiento suspensión de carga con AMP active (S)</b>	
Acetato de medroxiprogesterona, USP/EP	1,500
Sacarosa, NF	98,50
Celulosa microcristalina, NF/EP	16,00
Hidroxipropil Celulosa, Klucel EF Pharma, NF	12,00
Hipromelosa, 2910, USP/EP E6	52,00
Hipromelosa, 2910, USP E15	13,00
Polietilenglicol 400, NF	7,000
<b>Total</b>	<b>200</b>
<b>Suspensión de color (T)</b>	
Spectrablend Amarillo	6,00
<b>Solución de pulido (U)</b>	
Opaglos® 2, Transparente	1,50
<b>Peso total de comprimido acabado</b>	<b>328</b>

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición en forma de una suspensión acuosa que comprende agua y un componente de sólidos que comprende:
  - 5 de 30 por ciento en peso a 60 por ciento en peso de al menos un azúcar;
  - de 5 por ciento en peso a 10 por ciento en peso de al menos un aglutinante;
  - de 3 por ciento en peso a 10 por ciento en peso de al menos una hidroxialquil celulosa;
  - de 15 por ciento en peso a 50 por ciento en peso de al menos un polímero hidrosoluble;
  - el agente terapéutico acetato de medroxiprogesterona en una cantidad de hasta 3 por ciento en peso;
  - 10 un segundo polímero que es hidrosoluble o dispersable en agua, en una cantidad de hasta 20 por ciento en peso; y
  - opcionalmente, al menos un plastificante en una cantidad de hasta 8 por ciento en peso;
 en la que
  - 15 el azúcar comprende sacarosa;
  - el aglutinante comprende celulosa microcristalina;
  - la hidroxialquil celulosa comprende hidroxipropil celulosa;
  - el polímero hidrosoluble comprende hidroxipropil metilcelulosa;
  - el segundo polímero comprende un polimetacrilato;
  - y el plastificante, cuando está presente, comprende polietilenglicol.
2. La composición de la reivindicación 1 que comprende:
  - 20 de 75 por ciento en peso a 85 por ciento en peso de agua; y
  - de 15 por ciento en peso a 25 por ciento en peso del componente de sólidos.
3. La composición de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el componente de sólidos comprende:
  - 25 de 35 por ciento en peso a 55 por ciento en peso de al menos un azúcar;
  - de 5,5 por ciento en peso a 9 por ciento en peso de al menos un aglutinante;
  - de 4 por ciento en peso a 7 por ciento en peso de al menos una hidroxialquil celulosa;
  - de 25 por ciento en peso a 40 por ciento en peso de al menos un polímero hidrosoluble;
  - de 0,001 por ciento en peso a 3 por ciento en peso del agente terapéutico acetato de medroxiprogesterona;
  - de 3 por ciento en peso a 20 por ciento en peso de un segundo polímero que es hidrosoluble o dispersable en agua; y
  - 30 de 2 por ciento en peso a 4 por ciento en peso de al menos un plastificante.
4. La composición de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el componente de sólidos comprende:
  - 35 de 35 por ciento en peso a 45 por ciento en peso de al menos un azúcar;
  - de 5,5 por ciento en peso a 7,5 por ciento en peso de al menos un aglutinante;
  - de 4 por ciento en peso a 5,5 por ciento en peso de al menos una hidroxialquil celulosa;
  - de 20 por ciento en peso a 30 por ciento en peso de al menos un polímero hidrosoluble;
  - de 0,001 por ciento en peso a 3 por ciento en peso del agente terapéutico acetato de medroxiprogesterona;
  - de 3 por ciento en peso a 20 por ciento en peso de un segundo polímero que es hidrosoluble o dispersable en agua; y
  - de 2,5 por ciento en peso a 3,5 por ciento en peso de al menos un plastificante.
- 40 5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el acetato de medroxiprogesterona está en una cantidad de 0,5 mg a 10 mg.
6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el polimetacrilato comprende ésteres de ácido metacrílico neutros.
- 45 7. La composición de la reivindicación 6, en la que los ésteres de ácido metacrílico neutros comprenden cloruro de metacrilato de trimetil amonio etilo en una relación molar entre los grupos amonio cuaternario y los grupos éster neutros de 1:20.
8. La composición de la reivindicación 6, en la que los ésteres de ácido metacrílico neutros comprenden cloruro de metacrilato trimetil amonio etilo en una relación molar entre los grupos amonio cuaternario y los grupos éster neutros de 1:40.
- 50 9. La composición de la reivindicación 6, en la que los ésteres de ácido metacrílico neutros están sin grupos funcionales.

10. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el segundo polímero está en una cantidad de 3 por ciento en peso a 20 por ciento en peso del componente de sólidos.
11. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 adecuada para aplicación por pulverización.
- 5 12. Una forma de dosificación sólida que comprende un material de núcleo y al menos un revestimiento dispuesto encima, en la que el revestimiento comprende:
- 10 de 30 por ciento en peso a 60 por ciento en peso de al menos un azúcar;  
de 5 por ciento en peso a 10 por ciento en peso de al menos un aglutinante;  
de 3 por ciento en peso a 10 por ciento en peso de al menos una hidroxialquil celulosa;  
de 15 por ciento en peso a 50 por ciento en peso de al menos un polímero hidrosoluble;  
un agente terapéutico que es acetato de medroxiprogesterona en una cantidad de hasta 3 por ciento en peso;  
un segundo polímero que es hidrosoluble o dispersable en agua, en una cantidad de hasta 20 por ciento en peso; y  
opcionalmente, al menos un plastificante en una cantidad de hasta 8 por ciento en peso;
- en la que, en el revestimiento:
- 15 el azúcar comprende sacarosa;  
el aglutinante comprende celulosa microcristalina;  
la hidroxialquil celulosa comprende hidroxipropil celulosa;  
el polímero hidrosoluble comprende hidroxipropil metilcelulosa;  
el segundo polímero comprende un polimetacrilato;  
20 y el plastificante comprende polietilenglicol.
13. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 12, en la que el revestimiento comprende:
- 25 de 35 por ciento en peso a 55 por ciento en peso de al menos un azúcar;  
de 5,5 por ciento en peso a 9 por ciento en peso de al menos un aglutinante;  
de 4 por ciento en peso a 7 por ciento en peso de al menos una hidroxialquil celulosa;  
de 25 por ciento en peso a 40 por ciento en peso de al menos un polímero hidrosoluble;  
de 0,001 por ciento en peso a 3 por ciento en peso del agente terapéutico acetato de medroxiprogesterona;  
opcionalmente, de 3 por ciento en peso a 20 por ciento en peso de un segundo polímero que es hidrosoluble o dispersable en agua; y  
de 2 por ciento en peso a 4 por ciento en peso de al menos un plastificante.
- 30 14. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 12, en la que el revestimiento comprende:
- 35 de 35 por ciento en peso a 45 por ciento en peso de al menos un azúcar;  
de 5,5 por ciento en peso a 7,5 por ciento en peso de al menos un aglutinante;  
de 4 por ciento en peso a 5,5 por ciento en peso de al menos una hidroxialquil celulosa;  
de 20 por ciento en peso a 30 por ciento en peso de al menos un polímero hidrosoluble;  
de 0,001 por ciento en peso a 3 por ciento en peso del agente terapéutico acetato de medroxiprogesterona;  
opcionalmente, de 3 por ciento en peso a 20 por ciento en peso del segundo polímero que es hidrosoluble o dispersable en agua; y  
de 2,5 por ciento en peso a 3,5 por ciento en peso de al menos un plastificante.
- 40 15. La forma de dosificación sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en la que el polimetacrilato comprende ésteres de ácido metacrílico neutros.
16. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 15, en la que los ésteres de ácido metacrílico neutros comprenden cloruro de metacrilato de trimetil amonio etilo en una relación molar entre los grupos amonio cuaternario y los grupos éster neutros de 1:20.
- 45 17. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 15, en la que los ésteres de ácido metacrílico neutros comprenden cloruro de metacrilato de trimetil amonio etilo en una relación molar entre los grupos amonio cuaternario y los grupos éster neutros de 1:40.
18. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 15, en la que los ésteres de ácido metacrílico neutros están sin grupos funcionales.
- 50 19. La forma de dosificación sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 18, en la que el segundo polímero del revestimiento está en una cantidad de 3 por ciento en peso a 20 por ciento en peso.
20. La forma de dosificación sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 19, que está en forma de un comprimido revestido.

21. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 20, que comprende además un revestimiento de color, un revestimiento de pulido, o tanto un revestimiento de color como un revestimiento de pulido.
22. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 20 o la reivindicación 21, en la que el revestimiento se dispone directamente sobre el material de núcleo.
- 5 23. La forma de dosificación sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 22, en la que:  
 el material de núcleo comprende de 30 por ciento en peso a 70 por ciento en peso de la forma de dosificación; y el revestimiento comprende de 30 por ciento en peso a 70 por ciento en peso de la forma de dosificación.
24. La forma de dosificación sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 22, en la que:  
 10 el material de núcleo comprende de 40 por ciento en peso a 60 por ciento en peso de la forma de dosificación; y el revestimiento comprende de 40 por ciento en peso a 60 por ciento en peso de la forma de dosificación.
25. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 23, que comprende además:  
 de 0,5 por ciento en peso a 10 por ciento en peso de un revestimiento de color; y de 0,1 por ciento en peso a 5 por ciento en peso de un revestimiento de pulido.
26. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 24, que comprende además:  
 15 de 0,5 por ciento en peso a 10 por ciento en peso de un revestimiento de color; y de 0,1 por ciento en peso a 5 por ciento en peso de un revestimiento de pulido.
27. La forma de dosificación sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 20, en la que el material de núcleo comprende un agente terapéutico.
28. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 27, en la que el material de núcleo comprende además al  
 20 menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
29. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 28, en la que el excipiente del material de núcleo comprende un material celulósico, un azúcar, o una mezcla de los mismos.
30. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 29, en la que el material celulósico del excipiente del material del núcleo está presente en una cantidad de 15 por ciento en peso a 50 por ciento en peso sobre la base del peso  
 25 total de la forma de dosificación sólida.
31. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 29, en la que el material celulósico del excipiente del material de núcleo está presente en una cantidad de 18 por ciento en peso a 40 por ciento en peso sobre la base del peso total de la forma de dosificación sólida.
32. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 29, en la que el material celulósico del excipiente del material de núcleo está presente en una cantidad de 40 por ciento en peso a 45 por ciento en peso sobre la base del peso  
 30 total de la forma de dosificación sólida.
33. La forma de dosificación sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 32, en la que el azúcar del excipiente del material de núcleo comprende lactosa o monohidrato de lactosa.
34. La forma de dosificación sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 30 a 33, en la que el excipiente farmacéuticamente aceptable del material de núcleo comprende una mezcla de monohidrato de lactosa y uno o más entre hidroxipropil metil celulosa, celulosa microcristalina o carboximetil celulosa sódica.  
 35
35. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 34, en la que la mezcla del excipiente del material de núcleo comprende de 4 por ciento en peso a 35 por ciento en peso de monohidrato de lactosa y de 20 por ciento en peso a 40 por ciento en peso de material celulósico sobre la base del peso total de la forma de dosificación sólida.
- 40 36. La forma de dosificación sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 27 a 35, en el que el agente terapéutico del material de núcleo es un estrógeno conjugado o una combinación de estrógenos conjugados.
37. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 36, en la que los estrógenos conjugados se proporcionan como una desecación de estrógenos conjugados con lactosa.
- 45 38. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 37, en la que los estrógenos conjugados están presentes en la desecación de estrógenos conjugados con lactosa en una concentración de 4,3 por ciento en peso.
39. La forma de dosificación sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 38, en la que los estrógenos conjugados están presentes en una cantidad de 0,1 mg a 5 mg; o de 0,3 mg a 2 mg.

40. La forma de dosificación sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 39, en la que los estrógenos conjugados están presentes, sobre la base del peso total de la forma de dosificación sólida, sobre la base del peso en seco, en una cantidad de 0,05 por ciento en peso a 1,0 por ciento en peso; o de 0,1 por ciento en peso a 0,3 por ciento en peso.
- 5 41. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 36, en la que, sobre la base del peso total de la forma de dosificación sólida, sobre la base del peso en seco, el material de núcleo comprende:
- de 0,1 por ciento en peso a 0,3 por ciento en peso de estrógenos conjugados;  
 de 4 por ciento en peso a 35 por ciento en peso de monohidrato de lactosa;  
 de 5 por ciento en peso a 10 por ciento en peso de celulosa microcristalina;  
 10 de 10 por ciento en peso a 35 por ciento en peso de hidroxipropil metil celulosa; y  
 de 0 a 1 por ciento en peso de un lubricante.
42. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 41, en la que el revestimiento comprende en peso como porcentaje de los sólidos en el revestimiento:
- 15 de 35 por ciento en peso a 55 por ciento en peso de sacarosa;  
 de 5,5 por ciento en peso a 9 por ciento en peso de celulosa microcristalina;  
 de 4 por ciento en peso a 7 por ciento en peso de hidroxipropil celulosa;  
 de 25 por ciento en peso a 40 por ciento en peso de hidroxipropil metilcelulosa;  
 opcionalmente, de 0,001 por ciento en peso a 3 por ciento en peso de un agente terapéutico;  
 20 opcionalmente, de 3 por ciento en peso a 20 por ciento en peso de un segundo polímero que es hidrosoluble o dispersable en agua; y  
 de 2 por ciento en peso a 4 por ciento en peso de polietilenglicol.
43. Una forma de dosificación sólida de la reivindicación 12, que comprende:
- un núcleo de comprimido que comprende:
- 25 11 mg de desecación de estrógenos conjugados con lactosa que contiene 4,3 por ciento en peso de estrógenos conjugados;  
 58 mg de monohidrato de lactosa;  
 18 mg de celulosa microcristalina;  
 33 mg de hidroxipropil metilcelulosa; y
- 30 menos de 1 mg de un lubricante;  
 un revestimiento que comprende:
- 35 1,5 mg de acetato de medroxiprogesterona;  
 37 mg de sacarosa;  
 6 mg de celulosa microcristalina;  
 4,5 mg de hidroxipropil celulosa;  
 25 mg de hidroxipropil metilcelulosa;  
 3 mg de polietilenglicol 400; y  
 47 mg de polimetacrilato;
- un revestimiento de color que comprende de 0,2 mg de un agente colorante; y  
 un revestimiento de pulido que comprende 2 mg de un agente de pulido.
- 40 44. Un procedimiento que comprende:
- proporcionar un núcleo de comprimido;  
 aplicar sobre el núcleo de comprimido una composición de revestimiento de azúcar que comprende agua y un componente de sólidos, tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para proporcionar un núcleo de comprimido revestido.
- 45 45. El procedimiento de la reivindicación 44, que comprende además la etapa de aplicar un revestimiento de color, un revestimiento de pulido, o tanto un revestimiento de color como un revestimiento de pulido, sobre el núcleo de comprimido revestido.
46. El procedimiento de la reivindicación 44 o la reivindicación 45, en el que el núcleo de comprimido comprende un agente terapéutico y uno o más materiales celulósicos, en el que los materiales celulósicos comprenden de 30 por ciento en peso a 50 por ciento en peso del núcleo de comprimido.
- 50 47. El procedimiento de la reivindicación 46, en el que el núcleo de comprimido comprende además de 10 por ciento en peso a 65 por ciento en peso de monohidrato de lactosa, sobre la base del peso del núcleo de comprimido.

48. El procedimiento de la reivindicación 44, en el que el núcleo de comprimido comprende, sobre la base del peso del núcleo de comprimido:
- de 5 por ciento en peso a 15 por ciento en peso de desecación de estrógenos conjugados con lactosa que contienen 4,3 por ciento en peso de estrógenos conjugados;
  - de 10 por ciento en peso a 65 por ciento en peso de al menos un azúcar;
  - de 10 por ciento en peso a 20 por ciento en peso de al menos un aglutinante;
  - de 15 por ciento en peso a 70 por ciento en peso de al menos un polímero hidrosoluble; y
  - de 0 a 1 por ciento en peso de al menos un lubricante.
49. El procedimiento de la reivindicación 48, en el que en el núcleo de comprimido: el azúcar comprende monohidrato de lactosa; el aglutinante comprende celulosa microcristalina; y el polímero hidrosoluble comprende hidroxipropil metil celulosa.
50. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 49, que comprende además la etapa de aplicar un revestimiento de color, un revestimiento de pulido o tanto un revestimiento de color como un revestimiento de pulido, sobre el núcleo de comprimido revestido.
51. El procedimiento de la reivindicación 45 o 50, en el que el núcleo de comprimido se coloca en una bandeja, a continuación se pulveriza secuencialmente con la composición de revestimiento de azúcar, un revestimiento de color y un revestimiento de pulido.
52. El procedimiento de la reivindicación 51, en el que dicha bandeja es una bandeja perforada.
53. El procedimiento de la reivindicación 52, en el que dicha bandeja perforada tiene ventilación lateral.
54. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 51 a 53, en el que la composición de revestimiento de azúcar se pulveriza a un caudal del aire comprendido entre 14,16 metros cúbicos por minuto y 254,9 metros cúbicos por minuto.
55. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 51 a 53, en el que la composición de revestimiento de azúcar se pulveriza a un caudal del aire comprendido entre 28,32 metros cúbicos por minuto y 141,6 metros cúbicos por minuto.
56. El procedimiento de la reivindicación 54 o la reivindicación 55, en el que el núcleo de comprimido está a una temperatura de 35 grados centígrados a 50 grados centígrados con una temperatura del aire de entrada de 50 grados centígrados a 80 grados centígrados.
57. El procedimiento de la reivindicación 44, en el que el núcleo de comprimido comprende además un estrógeno conjugado o una combinación de estrógenos conjugados.

Niveles de AMP en plasma en perros Beagle tras administración oral de 0,45/1,5 mg comprimido Premarin/AMP L22891-199

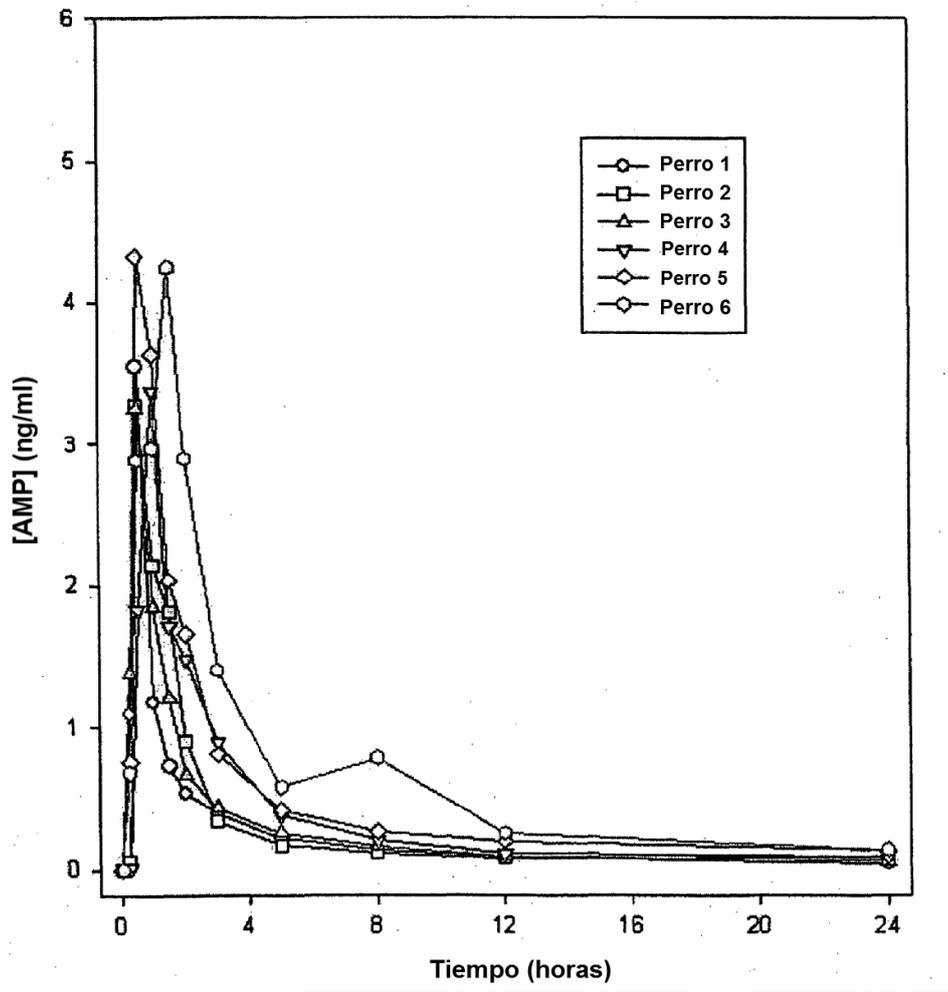


FIGURA 1