



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0718558-8 A2



(22) Data de Depósito: 05/11/2007
(43) Data da Publicação: 19/11/2013
(RPI 2237)

(51) Int.Cl.:
A61K 9/28
A61K 9/20
A61K 31/565
A61P 5/30
A61P 5/34

(54) Título: FORMA DE DOSAGEM SÓLIDA,
COMPOSIÇÃO AQUOSA, MÉTODO PARA PREPARAR
UMA FORMA DE DOSAGEM SÓLIDA, E, PRODUTO

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 07/11/2006 US 60/864,718

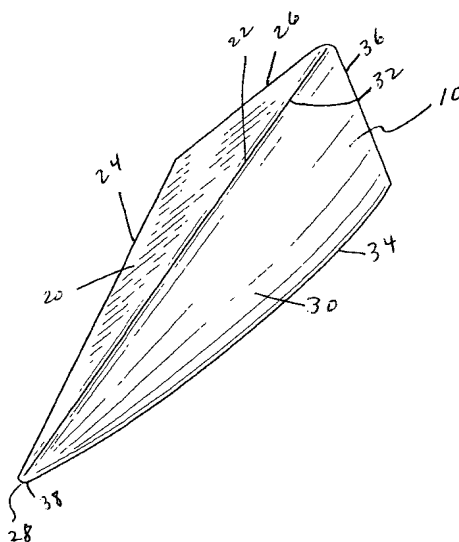
(73) Titular(es): Wyeth

(72) Inventor(es): John Kresevic, Nizamuddin Baksh, Robin
Enever, Sheetal Kulkarni, Xiuying Liu

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & Cia

(86) Pedido Internacional: PCT US2007083632 de
05/11/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/058074de
15/05/2008



“FORMA DE DOSAGEM SÓLIDA, COMPOSIÇÃO AQUOSA, MÉTODO PARA PREPARAR UMA FORMA DE DOSAGEM SÓLIDA, E, PRODUTO”

CAMPO DA INVENÇÃO

A invenção é dirigida, de um modo geral, ao campo das formulações farmacêuticas. De um modo mais específico, a invenção refere-se a composições contendo açúcar, adequadas para o uso em preparações sólidas, tais que comprimidos, pílulas, grânulos e grãos. Métodos de uso de tais revestimentos são providos, assim como formas de dosagem sólidas, revestidas com as composições. Em algumas modalidades, os métodos fornecem comprimidos revestidos com açúcar, que compreendem estrogênios conjugados, e uma progestina, por exemplo o acetato de medroxiprogesterona.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

O revestimento com açúcar é amplamente conhecido há décadas e é ainda utilizado na indústria de confeitaria em uma larga extensão. Infelizmente, o revestimento com açúcar é um processo em vários estágios e tedioso, e é altamente dependente do uso de mão de obra humana habilitada. Deste modo, a indústria farmacêutica subutiliza este processo perdido para o desenvolvimento de drogas. No entanto, novas tecnologias de processamento remediaram vários dos aspectos de revestimento com açúcar, que foram baseados na habilidade individual de pessoas envolvidas no processo de revestimento, e ele está sendo utilizada como uma outra opção para a indústria farmacêutica mais uma vez. Deste modo, comparado a procedimentos de revestimento de filme modernos, o revestimento de açúcar manteve, até hoje, o seu significado como um procedimento de revestimento a despeito de suas desvantagens, tais que os seus períodos de tempo de processamento mais longos.

De um modo clássico, o revestimento com açúcar tem sido executado em painéis de aço inoxidável rotativas, sólidas. No entanto,

durante a modernização do processo, o revestimento de açúcar farmacêutico foi transferido de painéis sólidos a painéis perfurados, de um modo a reduzir a quantidade de cristais de sacarose que aderem aos comprimidos durante os longos ciclos de revestimento. As painéis de revestimento perfurados também

5 demonstraram ser vantajosas em proporcionar uma passagem de ar mais eficiente através do leito de comprimidos na painel, de um modo a que sejam produzidos comprimidos mais elegantes e em períodos de processamento ligeiramente mais curtos.

O processo de revestimento com açúcar consiste em vários

10 estágios, tais que a vedação, o subrevestimento, que é opcional e é também considerado com um enchimento inerte de modo a arredondar as extremidades antes dos revestimentos finais e do revestimento de cor. No passado, um outro estágio de revestimento também teria sido empregado para preparar a superfície para a cor, assim como um processo de estágio de

15 acabamento para um acabamento superficial muito elegante sobre o estágio de Cor. O primeiro estágio, que é o estágio de vedação, envolve a aplicação de uma solução alcoólica de um resina, tal que shellac. Revestimento suficiente é aplicado ao leito do comprimido, de um modo a cobrir todas as superfícies do comprimido. Talco ou Sulfato de cálcio é usado, de um modo a evitar a

20 aderência do comprimido à painel. A maior parte do aumento de ganho de peso ocorre no estágio seguinte, que é o estágio de subrevestimento, também conhecido como o estágio de revestimento inerte. Se um sobrerrevestimento ativo for desejado, é possível introduzir aqui um estágio adicional, em que uma droga ativa é adicionada na suspensão de revestimento. Vide as Patentes

25 US N°s 5. 547.948, 5.759.576 e 5.759. 577, de R. J. Barcomb. Isto pode servir para separar duas substâncias ativas, que sejam interativas, uma no núcleo do comprimido e outra no revestimento, de um modo a proporcionar uma liberação imediata do ingrediente ativo a partir do revestimento. Corantes solúveis em água ou lacas insolúveis em água podem ser incorporados no

estágio de revestimento colorido, de um modo a proporcionar uma aparência estática ao comprimido. Finalmente, uma cera, tal que a Cera de Carnaúba, é dispersada em um solvente orgânico, tal que um Álcool Mineral, que é aplicado sobre os comprimidos revestidos em panelas de polimento, de um modo a conferir um brilho final aos comprimidos.

Uma das desvantagens de um revestimento com açúcar tradicional é a necessidade quanto ao subrevestimento ou quanto ao estágio de enchimento inerte, de um modo a prover uma superfície lisa e uniforme para o sobrerrevestimento. O formato do comprimido desempenha uma função muito importante – embora tal possa ser menos importante no caso de comprimidos quase redondos, ela tem sido necessária para comprimidos com extremidades. Um comprimido profundamente convexo, redondo, é muito mais fácil de ser revestido do que um comprimido oval; no entanto, isso depende, na realidade, das características da suspensão. Este procedimento é, muitas vezes, demorado e tedioso.

Uma outra dificuldade no que se refere a revestimentos de açúcar é a tendência a que ocorra a formação de fissuras no revestimento. Razões potenciais para a formação de fissuras incluem a baixa resistência mecânica do revestimento, exacerbada pela plastificação inadequada ou pela pigmentação do aglutinante ou excessiva; as diferenças nas características de expansão térmica ou de umidade entre o núcleo e o revestimento; e a recuperação elástica estendida do núcleo após a compactação.

Pode ser observado que existe uma necessidade quanto a revestimentos de açúcar intensificadas, e quanto a processos para a sua preparação, que resolvam as desvantagens dos revestimentos com açúcar tradicionais. A presente invenção é dirigida tanto a estes, como a outros fins.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO:

A presente invenção provê composições e processos para o revestimento com açúcar de comprimidos, e os similares, que elimina a

necessidade quanto a um subrevestimento ou quanto ao estágio de enchimento inerte, de um modo a prover uma superfície lisa e uniforme para o sobrerrevestimento e que permite o revestimento direto sobre os núcleos do comprimido. Deste modo, os processos da invenção são mais econômicos e mais eficientes do que os processos de revestimento com açúcar tradicionais. Uma outra vantagem dos processos presentes é uma redução da formação de fissuras nos comprimidos revestidos.

A invenção provê ainda formas de dosagem sólidas, que contêm um revestimento de acordo com as composições aqui descritas. Deste modo, de acordo com a presente invenção, é provida uma forma de dosagem sólida, que compreende um material de núcleo, e pelo menos um revestimento disposto sobre o mesmo, em que o revestimento compreende:

de cerca de 30% a cerca de 95% em peso de pelo menos um açúcar;

de cerca de 0,3% em peso, a cerca de 0,8% em peso de pelo menos um diluente/aglutinante;

de cerca de 0,28% em peso, a cerca de 0,4% em peso de pelo menos um tensoativo;

de cerca de 4% em peso, a cerca de 6 por cento, em peso de pelo menos um aglutinante;

de um modo opcional, pelo menos um plastificante em uma quantidade de até cerca de 5% em peso;

de um modo opcional, um agente de deslizamento, em uma quantidade de até 3% em peso;

de um modo opcional, um agente terapêutico, em uma quantidade de até 10% em peso.

Em algumas outras modalidades, o revestimento inclui ou consiste de:

de cerca de 70% em peso, a cerca de 95% em peso de pelo

menos um açúcar;

de cerca de 0,3% em peso, a cerca de 0,8% em peso de pelo menos um diluente/aglutinante;

5 menos um tensoativo;

de cerca de 4% em peso, a cerca de 6% em peso de pelo menos um aglutinante;

de um modo opcional, de cerca de 0,5% em peso a cerca de 1,5% em peso de pelo menos um plastificante;

10 de um modo opcional, um agente de deslizamento, em uma quantidade de até 1% em peso; e

de um modo opcional, um agente terapêutico em uma quantidade de até 5% em peso.

15 Em algumas modalidades, a razão de percentual em peso de aglutinante para o percentual em peso de diluente/aglutinante no revestimento é de cerca de 8:1 a cerca de 12:1, ou é de cerca de 10:1.

20 Em algumas modalidades, a razão de percentual, em peso, de aglutinante para o percentual, em peso, de tensoativo no revestimento é de cerca de 12:1 a cerca de 20:1, ou é de cerca de 15:1 a cerca de 18:1; ou é de cerca de 16:1 a cerca de 17:1.

Em algumas modalidades, a razão do percentual, em peso, de diluente/aglutinante para o percentual, em peso, de tensoativo no revestimento é de cerca de 1,2:1 para cerca de 2:1; ou de cerca de 1,5:1 a cerca de 1,8:1.

25 Em algumas modalidades, a razão do percentual, em peso, de diluente/aglutinante para o percentual, em peso, de tensoativo no revestimento é de cerca de 12:1 a cerca de 20:1; ou é de cerca de 15:1 a cerca de 18:1; ou é de cerca de 16:1 a cerca de 17:1.

Em algumas modalidades, a razão do percentual em peso de diluente/aglutinante para o percentual em peso de tensoativo no revestimento

é de cerca de 1,2:1 a cerca de 2:1; ou é de cerca de 1,5:1 a cerca de 1,8:1.

Em algumas modalidades, a razão do percentual em peso de aglutinante; para o percentual em peso de tensoativo; para o percentual em peso de diluente/aglutinante no revestimento é de cerca de 10:0,6:1.

5 Em algumas outras modalidades, o revestimento inclui ou consiste de:

de cerca de 87% em peso, a cerca de 94% em peso de pelo menos um açúcar;

10 de cerca de 0,4% em peso, a cerca de 0,6% em peso de pelo menos um diluente/aglutinante;

de cerca de 0,28% em peso, a cerca de 0,32% em peso de pelo menos um tensoativo;

de cerca de 4% em peso, a cerca de 6% em peso de pelo menos um aglutinante;

15 de cerca de 0,5% em peso, a cerca de 1,5% em peso de pelo menos um plastificante;

de um modo opcional, um agente de deslizamento, em uma quantidade de até cerca de 1% em peso; e

20 de um modo opcional, um agente terapêutico em uma quantidade de até cerca de 5% em peso.

Em algumas tais modalidades, a razão do percentual em peso de aglutinante para o percentual em peso de diluente/aglutinante no revestimento é de cerca de 8:1 a cerca de 12:1; ou é de cerca de 10:1.

25 Em algumas tais outras modalidades, a razão do percentual em peso de aglutinante para o percentual em peso de tensoativo no revestimento é de cerca de 12,5:1 a cerca de 20:1; ou é de cerca de 15:1 a cerca de 18:1; ou é de cerca de 16:1 a cerca de 17:1.

Em algumas outras tais modalidades, a razão do percentual em peso de diluente/aglutinante para o percentual em peso de tensoativo no

revestimento é de cerca de 1,25:1 a cerca de 2:1; ou é de cerca de 1,5:1 a cerca de 1,8:1.

Em algumas outras tais modalidades, a razão do percentual em peso de aglutinante; para o percentual em peso de tensoativo; para o percentual em peso de diluente/aglutinante no revestimento é de cerca de 10:0,6:1.

Em algumas modalidades, o plastificante, o agente de deslizamento e o agente terapêutico estão, cada um, presente no revestimento.

Em algumas modalidades, o material do núcleo inclui os estrogênios conjugados.

Em algumas modalidades, as formas de dosagem incluem um ou mais revestimentos adicionais, por exemplo, um revestimento de cor e/ou um revestimento de polimento.

Em algumas modalidades, a presente invenção provê composições aquosas, úteis para preparar as formas de dosagem da invenção. Em algumas modalidades, as composições aquosas incluem um componente sólido e água. Em algumas modalidades, o componente sólido inclui ou consiste de:

pelo menos um açúcar, em uma quantidade de a partir de cerca de 30% em peso, a cerca de 95% em peso, do componente sólido;

pelo menos um diluente/aglutinante, em uma quantidade de a partir de cerca de 0,3% em peso, a cerca de 0,8% em peso, do componente sólido;

pelo menos um tensoativo, em uma quantidade de a partir de cerca de 0,28% em peso, a cerca de 0,4% em peso, do componente sólido;

pelo menos um aglutinante, em uma quantidade de a partir de cerca de 4% em peso, a cerca de 6% em peso, do componente sólido;

de um modo opcional, pelo menos um plastificante, em uma quantidade de até cerca de 5% em peso, do componente sólido;

de um modo opcional, pelo menos um agente de deslizamento, em uma quantidade de até cerca de 3% em peso, do componente sólido; e

de um modo opcional, um agente terapêutico, em uma quantidade de até cerca de 10% em peso, do componente sólido; em que a
5 água está presente em uma quantidade de a partir de cerca de 30% a cerca de 50% em peso, da composição aquosa.

Em algumas modalidades adicionais, o componente sólido inclui ou consiste de:

de cerca de 70% em peso, a cerca de 95% em peso, do açúcar;
10 de cerca de 0,3% em peso, a cerca de 0, 8% em peso, do diluente/aglutinante;

de cerca de 0,28% em peso, a cerca de 0, 4% em peso, do tensoativo;

de cerca de 4% em peso, a cerca de 6% em peso, do
15 aglutinante;

de um modo opcional, de cerca de 0,5% em peso, a cerca de 1,5% em peso, do plastificante;

de um modo opcional, até cerca de 1% em peso, do agente de deslizamento; e

20 de um modo opcional, até cerca de 5% em peso, do agente terapêutico.

Em algumas modalidades adicionais, o componente sólido inclui ou consiste de:

de cerca de 87% em peso, a cerca de 94% em peso, do açúcar;
25 de cerca de 0,4% em peso, a cerca de 0, 6% em peso, do diluente/aglutinante;

de cerca de 0,28% em peso, a cerca de 0, 32% em peso, do tensoativo;

de cerca de 4% em peso, a cerca de 6% em peso, do

diluyente/aglutinante;

de cerca de 0,28% em peso, a cerca de 0,32% em peso, do tensoativo;

5 de cerca de 4% em peso, a cerca de 6% em peso, do aglutinante;

de cerca de 0, 5% em peso, a cerca de 1, 5% em peso, de um plastificante;

de um modo opcional, até cerca de 1% em peso, do agente de deslizamento; e

10 de um modo opcional, até cerca de 5% em peso, do agente terapêutico.

Em algumas modalidades das formas de dosagem e dos componentes sólidos das composições aquosas da invenção, o açúcar inclui ou consiste de sacarose; o diluyente/aglutinante inclui ou consiste de celulose microcristalina; o tensoativo inclui ou consiste de lauril sulfato de sódio; e o aglutinante inclui ou consiste de uma polivinil pirrolidona. Em algumas modalidades, o plastificante, quando presente, inclui ou consiste de um polietileno glicol; o agente de deslizamento, quando presente, inclui ou consiste de sílica; e o agente terapêutico, quando presente, inclui ou consiste

15

20 de uma progestina, por exemplo, o acetato de medroxiprogesterona.

Em algumas modalidades, nos componentes sólidos das composições aquosas da invenção, as razões dos percentuais em peso do aglutinante, tensoativo e aglutinante são como acima descritos.

A presente invenção provê ainda processos para preparar uma

25 forma de dosagem sólida. Em algumas modalidades, os processos incluem um revestimento de um material de núcleo com uma composição aquosa da invenção. Em algumas modalidades, os processos incluem ainda a aplicação de um ou mais revestimentos adicionais ao material de núcleo revestido, tal que um revestimento de cor, um revestimento de polimento, ou ambos um

revestimento de cor e um revestimento de polimento.

Em algumas modalidades de cada uma ou das formas de dosagem da invenção, o material de núcleo inclui pelo menos um agente terapêutico. Em algumas modalidades, o estrogênio consiste em estrogênios conjugados. Em algumas modalidades, o revestimento das formas de dosagem sólidas inclui uma progestina, por exemplo o acetato de medroxiprogesterona.

A invenção também provê os produtos dos processos aqui descritos.

DESCRIÇÃO DOS DESENHOS:

As Figuras 1-5 apresentam uma configuração de defletor e de uma panela de revestimento que incorporam os defletores apropriados para a preparação das formas de dosagem de acordo com a invenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO:

Concentrações, quantidades, percentuais, e outros dados numéricos podem ser aqui expressos ou apresentados em um formato de faixa. Deve ser entendido que um tal formato de faixa é usado meramente para a conveniência e brevidade e, deste modo, deve ser interpretado de um modo flexível, para incluir não apenas os valores numéricos citados de um modo explícito, mas também os limites da faixa, de um modo a incluir cada um dos valores numéricos individuais ou as subfaixas abrangidas dentro de tal faixa, tal como se cada valor numérico e subfaixa fosse citado de um modo explícito.

Como uma ilustração, uma faixa de concentração de “cerca de 1% em peso a cerca de 10% em peso” deve ser interpretada como incluindo não apenas a concentração citada de um modo explícito de cerca de 1% em peso a cerca de 10% em peso, mas também as concentrações individuais e as subfaixas dentro da faixa indicada. Deste modo, nesta faixa numérica, estão incluídas as concentrações individuais, tais que de 2% em peso, 5% em peso, e 8% em peso, e as subfaixas, tais que a partir de 1% em peso a 3% em peso;

de 5% em peso a 9% em peso, etc. O mesmo princípio aplica-se a faixas que citam apenas um valor numérico.

De um modo similar, uma faixa de terminação aberta, citada como “ inferior a cerca de 10% em peso” ou “ de até cerca de 5% em peso”
5 deve ser interpretada como incluindo todos os valores e faixas, tal como acima elaborado. Além disso, é entendido que limitações funcionais podem existir para os limites não expressamente citados por uma faixa de terminação aberta, e que tais limitações são incluídas inerentemente como parte da exposição do presente pedido, embora não expressamente citadas. Uma tal
10 interpretação deve ser aplicar independentemente da extensão da faixa ou das características que estejam sendo descritas.

Em algumas modalidades, a presente invenção provê formas de dosagem sólidas, que incluem um material de núcleo, e pelo menos um revestimento disposto sobre o mesmo. Em algumas modalidades, o
15 revestimento inclui ou consiste de:

de cerca de 30% em peso, a cerca de 95% em peso de pelo menos um açúcar;

de cerca de 0,3% em peso, a cerca de 0,8% em peso de pelo menos um diluente/aglutinante;

20 de cerca de 0,28% em peso, a cerca de 0,4% em peso de pelo menos um tensoativo;

de cerca de 4% em peso, a cerca de 6% em peso de pelo menos um aglutinante;

25 de um modo opcional, pelo menos um plastificante em uma quantidade de até cerca de 5% em peso;

de um modo opcional, um agente de deslizamento, em uma quantidade de até cerca de 3% em peso; e

de um modo opcional, um agente terapêutico em uma quantidade de até cerca de 10% em peso.

Em algumas outras modalidades, o revestimento inclui ou consiste de:

de cerca de 70% em peso, a cerca de 95% em peso de pelo menos um açúcar;

5 de cerca de 0,3% em peso, a cerca de 0,8% em peso de pelo menos um diluente/aglutinante;

de cerca de 0,28% em peso, a cerca de 0,4% em peso de pelo menos um tensoativo;

10 de cerca de 4% em peso, a cerca de 6% em peso de pelo menos um aglutinante;

de um modo opcional, de cerca de 0, 5% em peso, a cerca de 1, 5% em peso de pelo menos um plastificante;

de um modo opcional, um agente de deslizamento, em uma quantidade de até cerca de 1% em peso; e

15 de um modo opcional, um agente terapêutico em uma quantidade de até cerca de 5% em peso.

Em algumas modalidades preferidas, a razão do percentual em peso de aglutinante para o percentual em peso de diluente/aglutinante no revestimento é de cerca de 8:1 a cerca de 12:1, de um modo preferido de cerca de 10:1.

20 Em algumas outras modalidades preferidas, a razão do percentual em peso de aglutinante para o percentual em peso de tensoativo no revestimento é de cerca de 12:1 a cerca de 210:1, de um modo preferido de cerca de 15:1 a cerca de 18:1, de um modo mais preferido de cerca de 16:1 a cerca de 17:1.

25 Em algumas modalidades, a razão do percentual em peso de diluente/aglutinante para o percentual em peso de tensoativo no revestimento é de cerca de 1,2:1 a cerca de 2:1; de um modo preferido de cerca de 1,5:1 a cerca de 1,8:1.

Em algumas modalidades, a razão de percentual em peso de aglutinante; para o percentual em peso de tensoativo; para o percentual em peso de diluente/aglutinante no revestimento é de cerca de 10:0,6:1.

5 Em algumas outras modalidades, o revestimento inclui ou consiste de:

de cerca de 87% em peso, a cerca de 94% em peso de pelo menos um açúcar;

de cerca de 0,4% em peso, a cerca de 0,6% em peso de pelo menos um diluente/aglutinante;

10 de cerca de 0,28% em peso, a cerca de 0,32% em peso de pelo menos um tensoativo;

de cerca de 4% em peso, a cerca de 6% em peso de pelo menos um aglutinante;

15 de cerca de 0, 5% em peso, a cerca de 1, 5% em peso de pelo menos um plastificante;

de um modo opcional, um agente de deslizamento, em uma quantidade de até cerca de 1% em peso; e

de um modo opcional, um agente terapêutico em uma quantidade de até 5% em peso.

20 Em algumas tais modalidades, a razão do percentual em peso de aglutinante para o percentual em peso de diluente/aglutinante no revestimento é, de um modo preferido, de cerca de 8:1 a cerca de 12:1; de um modo preferido de cerca de 10:1.

25 Em algumas outras tais modalidades, a razão do percentual em peso de aglutinante para o percentual em peso de tensoativo no revestimento é, de um modo preferido, de cerca de 12, 5:1 a cerca de 20:1; de um modo preferido de cerca de 15:1 a cerca de 18:1; de um modo preferido de cerca de 16:1 a cerca de 17:1.

Em algumas tais modalidades, a razão do percentual em peso

de aglutinante para o percentual em peso de tensoativo no revestimento é, de um modo preferido, de cerca de 1,25:1 a cerca de 2:1, de um modo preferido de cerca de 1,5:1 a cerca de 1,8:1.

5 Em algumas modalidades preferidas de cada uma das formas de dosagem precedentes. A razão do percentual em peso de aglutinante; para o percentual em peso de tensoativo; para o percentual em peso de diluente/aglutinante no revestimento é de cerca de 10:0,6:1.

10 Em algumas modalidades, a invenção provê formas de dosagem sólidas, que compreendem um material de núcleo e pelo menos um revestimento disposto sobre as mesmas, em que o revestimento inclui ou consiste de:

de cerca de 87% em peso, a cerca de 94% em peso de pelo menos um açúcar;

15 de cerca de 0,4% em peso, a cerca de 0,6% em peso, de celulose microcristalina;

de cerca de 0,28% em peso, a cerca de 0,32% em peso, de lauril sulfato de sódio;

de cerca de 4% em peso, a cerca de 6% em peso, de uma polivinilpirrolidona;

20 de cerca de 0,5% em peso, a cerca de 1,5% em peso de pelo menos um plastificante;

de um modo opcional, um agente de deslizamento, em uma quantidade de até cerca de 1% em peso; e

25 acetato de medroxiprogesterona em uma quantidade de até cerca de 5% em peso;

e em que o material do núcleo compreende estrogênios conjugados. Em algumas tais modalidades, o açúcar inclui ou consiste de sacarose. Em tais outras modalidades, o açúcar inclui ou consiste de sacarose; o plastificante inclui ou consiste de polietileno glicol; e o aglutinante inclui ou

consiste de Povidona K25; Em algumas tais outras modalidades, a razão do percentual em peso de aglutinante; para o percentual em peso de tensoativo; para o percentual em peso de diluente/aglutinante é de cerca de 10:0,6:1.

As composições da presente invenção são, de um modo particular, adequadas para o uso no revestimento de um material de núcleo para produzir uma forma de dosagem sólida. O termo “material de núcleo” refere-se a qualquer comprimido, pequena cápsula, partícula, partícula micronizada, material em partículas, pelota, pílula, núcleo, pó, grânulo, granulado, pequena massa, semente, fragmentos, esferas, cristais, contas, aglomerados, misturas dos mesmos, e os similares. De um modo típico, o material de núcleo preferido deverá estar em uma forma suficientemente estável física e quimicamente, de modo a que seja efetivamente revestido em um sistema que envolve algum movimento, tal que, por exemplo, um comprimido em uma panela de revestimento perfurada.

Em uma modalidade preferida, o material do núcleo está presente sob a forma de um comprimido. Como aqui usado, o termo “comprimido” refere-se a uma forma de dosagem farmacêutica sólida, que contém um agente terapêutico com ou sem diluentes adequados e preparado ou através de métodos de compressão ou de moldagem, tais que aqueles bem conhecidos daqueles de habilidade ordinária na arte. Métodos adequados de formar comprimidos são descritos, por exemplo, em Edward M. Rudnick, et al. “Oral Solid Dosage Forms”, em Remington : The Science and Practice of Pharmacy, 10ª Ed. Capítulo 45, Alfonso R. Gennaro, Ed., Philadelphia College of Pharmacy and Science, Filadélfia, PA (2000), aqui incorporado a título referencial, em sua totalidade. Em algumas modalidades preferidas, o material de núcleo consiste em um comprimido formado através de métodos de compressão.

De um modo mais frequente, o material de núcleo irá compreender pelo menos um agente terapêutico, e pelo menos um excipiente

farmaceuticamente aceitável. Como aqui usado, o termo “agente terapêutico” refere-se a uma substância, que é capaz de exercer um efeito biológico terapêutico *in vivo*. Os agentes terapêuticos podem ser neutros ou positivamente ou negativamente carregados. Exemplos de agentes farmacêuticos adequados incluem, *inter alia*, agentes de diagnóstico, substâncias farmacêuticas, drogas, moléculas orgânicas sintéticas, proteínas, peptídeos, vitaminas e esteróides. O termo “farmaceuticamente aceitável”, como aqui usado, refere-se a materiais, que são, de um modo genérico, não tóxicos ou danosos para um paciente, quando usados nas composições da presente invenção, incluindo quando as composições são administradas através de via oral. O termo “paciente”, como aqui usado, refere-se a animais, incluindo mamíferos, de um modo preferido humanos. “Excipientes”, tal como aquele termo é aqui usado, refere-se a ingredientes que proporcionam massa, conferem um processamento satisfatório e características de compressão, auxiliam a controlar a taxa de dissolução, e/ou de um outro modo conferem características físicas desejáveis adicionais, ao material do núcleo. Estão incluídos dentro deste termo, por exemplo, diluentes, aglutinantes, lubrificantes e agentes de desintegração bem conhecidos daqueles de habilidade ordinária na arte, tal com descrito, por exemplo, no *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association, Washington, D. C. e The Pharmaceutical Society of Great Britain, London, Inglaterra (1986), aqui incorporados, a título referencial, em sua totalidade. Excipientes adequados podem incluir, por exemplo, material celulósico, tal que hipromelose, hidroxipropilcelulose (HPC), hidroxietilcelulose (HEC), carboximetilcelulose, celulose microcristalina, etil celulose, metil celulose, e seus derivados e sais; outros compostos orgânicos, tais que polietileno glicol (PEG), talco, lactose, e outros açúcares (tal como acima descrito), acácia, dextrina, ácido algínico, resina de etil celulose, gelatina, goma guar, metil celulose, amido previamente

gelatinizado, alginato de sódio, amido, zeína, polivinilpirrolidona, copolímero de vinil pirrolidona -acetato de vinila, copolímero de acetato de vinila – ácido crotônico e copolímero de ácido de acrilato de etila-metacrilato; plastificantes, tais que propileno glicol, glicerina, trimetilol propano, polímeros de polietileno glicol, sebaçato de dibutila, monoglicerídeos acetilados, ftalato de dietila, triacetina, triacetato de glicerila, citrato de acetiltrieta e citrato de trieta; e lubrificantes, tais que talco, estearato de magnésio, estearato de cálcio, ácido esteárico, óleos vegetais hidrogenados, lauril sulfato de magnésio, benzoato de sódio, uma mistura de benzoato de sódio e acetato de sódio, cloreto de sódio, leucina, e Carbowax® 4000.

Uma ampla variedade de agentes terapêuticos pode ser utilizada no material do núcleo. Exemplos específicos de agentes terapêuticos incluem, mas não estão limitados a: acetazolamida, acetoexamida, acrivastina, alatrofloxacina, albuterol, alclofenac, aloxiprina, alprostadil, amodiaquina, anfotericina, amilobarbital, aspirina, atorvastatina, atovaquona, baclofeno, barbital, benazepril, bezafibrato, bromofenaco, bumetanida, butobarbital, candesartano, capsaicina, captopril, cefazolina, celecoxib, cefadrina, cefalexina, cerivastatina, cetirizina, clorambucil, clorotiazida, clorpropamida, clortalidona, cinoxacina, ciclprofloxacina, clinofibrato, cloxacilina, cromoglicato, cromolina, dantroleno, diclorofeno, diclofenaco, dicloxacilina, dicumarol, diflunisal, dimeniidrinato, divalproex, docusato, dronabinol, enoximona, enalapril, enoxacina, enrofloxacina, epalrestat, eposartano, ácidos graxos essenciais, estramustina, ácido etacrínico, etotoína, etodolaco, etoposídeo, fenbufeno, fenoprofeno, fexofenadina, fluconazol, flurbiprofeno, fluvastatina, fosinopril, fosfenitoína, fumagilina, furosemida, gabapentina, gemfibrozil, gliclazida, glipizida, glibenclamida, gliburida, glimepirida, grepafloxacina, ibufenaco, ibuprofeno, imiopenem, indometacina, irbesartano, isotretinoína, cetoprofeno, cetorolac, lamotrigina, levofloxacina, lisinopril, lomefloxacina, losartano, lovastatina, ácido meclofenâmico, ácido

mefenâmico, mesalamina, metotrexato, metolazona, montelukast, ácido
 nalidíxico, naproxeno, natamicina, nimesulida, nitrofurantoína, ácidos graxos
 não-essenciais, norfloxacin, nistatina, ofloxacin, oxacilina, oxaprozina,
 oxifenbutazona, penicilinas, pentobarbital, perfloxacin, fenobarbital,
 5 fenitoína, pioglitazona, piroxicam, pramipexol, pranlucast, pravastatina,
 probenecid, probucol, propofol, propiltiouracil, quinapril, rabeprazol,
 repaglinida, rifampina, rifapentina, esparfloxacin, sulfabenzamida,
 sulfacetamida, sulfadizina, sulfadoxina, sulfamerzina, sulfametoxazol,
 sulfafurazol, sulfapiridina, sulfasalazina, sulindaco, sulfasalazina, sultiame,
 10 termisartano, teniposídeo, terbutalina, tetraidrocanabinol, tirofibano,
 tolazamida, tolbutamida, tolcapone, tolematina, tretinoína, troglitazona,
 trovafloxacin, ácido undecenóico, ácido ursodeoxicólico, ácido valpróico,
 varsartano, vancomicina, verteporfina, vigabatrina, vitamina K-S (II) e
 zafirlucast. Agentes terapêuticos adicionais incluem abacavir, acebutolol,
 15 acrivastina, alatrofloxacin, albuterol, albendazol, alfentamil, alprozolam,
 alprenolol, amantadina, amilorida, aminoglutetimida, amiodarona,
 amitriptilina, amlodipina, amodiaquina, amoxapina, anfetamina, anfericina,
 amprenavir, amrinona, amsacrina, apomorfina, astemizol, atenolol, atropina,
 azatioprina, azelastina, aziromicina, baclofeno, benetamina, benidipina,
 20 benzexol, benznidazol, benztropina, biperideno, bisacodila, bisantreno,
 bromazepam, bromocriptina, bromperidol, bromfeniramina, brotizolam,
 bupropiona, butenafina, butoconazol, cambendazol, camptotecina,
 carbinoxamina, cefadrina, cefalexina, cetirizina, cinarizina, clorambucil,
 clorfeniramina, clorproguanil, clordiazepóxido, clorpromazina, clorpotixeno,
 25 cloroquina, cimetidina, ciprofloxacin, cisaprida, citalopram, claritromicina,
 clemastina, clemizol, clenbuterol, clofazimina, clomifeno, clonazepam,
 clopidogrel, clozapina, clotiazepam, clotrimazol, codeína, ciclizina,
 ciproheptadina, decarbazina, darodipina, decoquinato, delavirdina, demeclo-
 ciclina, dexamfetamina, dexclorfeniramina, dexfenfluramina, diamorfina,

diazepam, dietilpropiona, diidrocodeína, diidroergotamina, diltiazem,
 dimenidrinato, difenilidramina, difenoxilato, difenil-imidazol, difenilpiralina,
 pipiridamol, diritromicina, diisopiramida, dolasetrona, domperidona,
 donepezil, doxazosina, doxiciclina, droperidol, econazol, efavirenz, elipticina,
 5 enalapril, enoxacina, enrofloxacina, eperisona, efedrina, ergotamina,
 eritromicina, etambutol, etionamida, etopropazina, etoperidona, famotidina,
 felodipina, fenbendazol, fenfluramina, fenoldopam, fentanila, fexofenadina,
 flexainida, flucitosina, flunarizina, flunitrazepam, fluopromazina, floxetina,
 flufentixol, decanoato de flufentixol, flufenzina, decanoato de flufenazina,
 10 flurazepam, fluritromicina, frovatriptano, gabapentina, granisetrona,
 grepafloxacina, guanabenz, halofantrina, haloperidol, hiosciamina, imipenem,
 indinavir, irinotecano, isoxazol, isradipina, itraconazol, cetoconazol,
 cetotifeno, labetalol, lamivudina, lanosprazl, leflunomida, levofloxacina,
 lisinopril, lomefloxacina, loperamida, loratidina, lorazepam, lormetazepam,
 15 lisurida, mepacrina, maprotilina, mazindol, mebendazol, meclozina,
 medazepam, mefloquina, melonicam, meptazinol, mrcaptopurina,
 mesalamina, msoridazina, metformina, metadona, metaqualona,
 metilfenidato, metilfenobarbital, metisergida, metoclopramida, metoprolol,
 metronidazol, mianserina, miconazol, idazolam, miglitol, monoxidil,
 20 mitomicinas, metoxantrona, modafinil, molindona, mentelucast, morfina,
 mxifloxacina, nadolol, nalbufina, naratriptano, natamicina, nefazodona,
 nelfinavir, nevirapina, nicardipina, nicotina, nifedipina, nimodipina,
 nimorazol, nisoldipina, nitrazepam, nitrfurazona, nizatidina, norfloxacina,
 nortriptilina, nistatina, ofloxacina, olanzapina, omeprazol, ondansetrona,
 25 omidazol, oxaminiquina, oxantel, oxatmida, oxazepam, oxfendazol,
 oxiconazol, oxprendlol, oxibutinina, oxifencicililina, paroxetina, pentazocina,
 pentoxifilina, perclorperazina, perfloxacina, perfenazina, fenbenzamina,
 feniramina, fenoxibenzamina, fentermina, fisostigmina, pimoozida, pindolol,
 pizotifeno, pramipexol, pranlucast, praziquantel, prazosina, procarbazona,

proclorperazina, proguanil, propanolol, pseudoefedrina, pirantel, pirimetamina, quetipina, quinidina, quinina, raloxifen, ranitidina, remofentanila, repaglinida, reserpina, ricobendazol, rifabutina, rifampina, m rifapentina, rimantadina, risperidona, ritonavir, rizatriptano, ropinirol, 5 rosiglitazona, roxatidina, roxitromicina, salbutamol, esquinavir, selegilina, sertralina, sibutramina, sildenafil, esparfloxacina, espiramicinas, estavudina, sufentanila, sulconazol, sulfasalazina, sulpirida, sumatriptano, tacrina, tamoxifeno, tamsulosina, temazepam, terazosina, terbinafina, terbutalina, terconazol, terfenadrina, teramisol, tiabendazol, tioguanina, tioridazina, 10 tiagabina, ticlopidina, timolol, tinidazol, tioconazol, tirofibano, tizanidina, tolterodina, topotecano, toremifeno, tramadol, trazodona, triamtereno, triazolam, trifluoperazina, trimetoprima, trimipramina, trometamina, tropicamida, trovafloxacina, vancomicina, venlafaxina, vigabatrina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vitamina K₅, vitamina k₆, vitamina k₇, 15 zafirlucast, zolmitriptano, zolpidem e zopiclone. Naturalmente, qualquer um dos agentes terapêuticos precedentes pode ser incluído na composição de revestimento, como previamente discutido, e qualquer um dos agentes terapêuticos discutidos com relação à composição de revestimento pode ser alternativamente incluído no material de núcleo.

20 O material de núcleo pode ser projetado para a distribuição de agentes terapêuticos destinados a ser fornecidos durante um período de tempo sustentado. Os seguintes são representativos de tais agentes terapêuticos: anti-inflamatórios, antipiréticos, antiespasmódicos ou analgésicos, tais que indometacina, diclofenaco, diclofenaco sódico, codeína, ibuprofeno, 25 fenilbutazona, oxifenbutazona, mepirizol, aspirina, etenzamida, acetaminofeno, aminopirina, fenacetina, brometo de butilescopolamina, morfina, etomidolona, pentazocina, fenoprofeno cálcico, naproxeno, selecoxip, valdecoxip, e tolamadol, drogas antirreumáticas, tais que etodolaco, drogas antituberculose, tais que isoniazida e hidrocloreto de

etambutol, drogas cardiovasculares, tais que dinitrato de isosorbeto, nitroglicerina, nifedipina, hidrocloreto de barinidipina, hidrocloreto de nicardipina, dipiridamol, amrinona, hidrocloreto de indenolol, hidrocloreto de hidralazina, metildopa, furosemida, lisinopril, metoprolol, pilocarpina, e

5 talcetina, drogas antipsicóticas, tais que hidrocloreto de clorpromazina, hidrocloreto de amitriptilina nemonaprida, haloperidol, hidrocloreto de moperona, perfenazina, diazepam, lorazepam, clorodiazepóxido, adinazolam, alprazolam, metilfenidato, mirnasiprano, peroxetina, risperidona, e valproato de sódio, e antieméticos, tais que metoclopramida, hidrocloreto de

10 lamocetrone, hidrocloreto de granisetrona, hidrocloreto de ondasetrona, e hidrocloreto de azacetrona, anti-histamínicos, tais que maleato de clorfeniramina e hidrocloreto de difeniframina, vitaminas, tais que nitrato de tiamina, acetato de tocoferol, ciclotiamina, fosfato de piridoxal, cobarnamida, ácido ascórtico, e nicotinamida, drogas antigota, tais que alopurinol,

15 cloquicina, e ácido ascórtico, e nicotinamida, drogas antigota, tais que alopurinol, colquicina, e probenecida, drogas contra o mal de Parkinson, tais que levodopa e selegrina, sedativos e hipnóticos, tais que amobarbital, bromuralil uréia, midazolam, e hidrato de cloral, antineoplásticos, tais que fluorouracila, carmofur, hidrocloreto de acralvidina, ciclofosfamida, e

20 tiodepa, drogas antialérgicas, tais que pseudoefedrina e terfenadina, descongestionantes, tais que fenil propanolamina e efedorina, drogas contra o diabetes melitus, tais quea acetoexamida, insulina, tolbutamida, desmopressina, e glipizida, diuréticos, tais que hidroclorotiazida, politiazida, e tiamtereno, broncodilatadores, tais que aminofilina, fumarato de fomoterol e

25 teofilina, antitussígenos, tais que fosfato de codeína, noscapina, fosfato de dimorfano, e dextrometorfano, antiarrítmicos, tais que o nitrato de quinidina, digitoxina, hidrocloreto de propafenona, e procainamida, anestésicos tópicos, tais que o aminobenzoato de etila, lidocaína, e hidrocloreto de dibucaína, anticonvulsivos, tais que fenitoína, etossuximida, e pirimidona,

glicocorticóides sintéticos, tais que hidrocortisona, prednisolona, triamcinlona, e betametasona, antiulcerativos, tais que famotidina, hidrocloreto de ranitidina, cimetidina, sucralfato, sulpirida, teprenona, plaunotol, ácido 5-aminossalicílico, sulfassalazina, omeprazol, e lansoprazol, 5 drogas do sistema nervoso central, tais que indeloxazina, idebenona, hidrocloreto de tiaprida, bifemelano hidrocida, e homopantotenato de cálcio, e antiiperlipoproteinêmicos, tais que pravastatina sódica, simvastatina, lovastatina, e atorvastatina, antibióticos, tais que o hidrocloreto de ampicilina, ftalilsulfacetamida, cefotetano, e josamicina, agentes terapêuticos de BPH, 10 tais que hidrocloreto de tamsulosina, mesilato de doxazosina, e hidrocloreto de terazosina, drogas que afetam a motilidade uterina, tais que branilcast, zafilcast, albuterol, ambroxol, budesonida, e reproterol, intensificadores da circulação periférica de derivados de prostaglandina I, tais que beraprost sódico, anticoagulantes, hipotensivos, agentes para tratamento de 15 insuficiência cardíaca, agentes usados para tratar as várias complicações do diabetes, agentes usados para tratar hiperlipemia, tocolíticos, etc. O Agente terapêutico pode ser usado em sua forma livre ou como um sal farmaceuticamente aceitável. Além disso, um ou uma combinação de dois ou mais agentes terapêuticos podem estar presentes no material do núcleo.

20 Em algumas modalidades, o agente terapêutico no material do núcleo inclui os estrogênios conjugados. “Estrogênios conjugados “ (CE), como aqui usado, inclui tanto estrogênios conjugados naturais e sintéticos, tais que os compostos descritos na United States Pharmacopeia (USP 23), assim como outros estrogênios assim considerados por aqueles versados na 25 arte. Além disso, “estrogênios conjugados” refere-se a ésteres de tais compostos, tais que os ésteres de sulfato, sais de tais compostos, tais que os sais de sódio, e os ésteres dos sais de tais compostos, tais que os sais de sódio de um éster de sulfato, assim como outros derivados conhecidos na arte. Alguns exemplos específicos incluem: 17-alfa e beta-diidroequilina,

equilenina, 17-alfa e beta-diidroequilenina, estrona, 17-beta estradiol, e os seus ésteres de sulfato de sódio.

Embora os CE sejam, de um modo típico, uma mistura de componentes estrogênicos, tais que estrona equilina, o material de núcleo
5 pode ser formulados de um modo a utilizar uma tal mistura, ou de um modo a incluir apenas compostos estrogênicos selecionados ou individuais. Estes CE podem ser de origem natural ou sintética. Exemplos de estrogênios produzidos de um modo sintético incluem, *inter alia*, sulfato de estrona sódico, sulfato de equilina sódico, sulfato de 17 α -diidroequilina sódico,
10 sulfato de 17 β -diidroequilina sódico, sulfato de 17 α -estradiol sódico, sulfato de 17 β -estradiol sódico, sulfato de equilenina sódico, sulfato de 17 α -diidroequilenina sódico, sulfato de 17 β -diidroequilenina sódico, estropipato e etinil estradiol. Os sais de metal alcalino de 8,9-desidroestrona e os sais de metal alcalino do éster de sulfato de 8,9-desidroestrona, tal como descrito na
15 Patente U. S, Nº 5. 210. 081, que é incorporada a este a título referencial, podem ser também usados. Os CE de ocorrência natural são obtidos de um modo usual, a partir de urina de éguas grávidas e então processados e podem ser então estabilizados. Exemplos de tais processos são expostos na Patente U. S. Nº 2.565. 115 e 2.720.483, cada uma das quais é incorporada a este, a
20 título referencial.

Muitos produtos de CE estão comercialmente disponíveis. É preferido dentre estes o produto de CE de ocorrência natural conhecido como Premarin® (Wyeth, Madison, NJ). Um outro produto CE comercialmente disponível, preparado a partir de estrogênios sintéticos é o Cenestin®
25 (Duramed Pharmaceuticals, Inc., Cincinnati, Ohio). A dose de CE específica, incluída no material de núcleo, podem ser qualquer dosagem requerida para que seja alcançado um efeito terapêutico específico, e pode variar dependendo do tratamento específico indicado, e do CE específico incluído no comprimido. No entanto, de um modo geral, as dosagens de CE incluídas no

comprimido podem estar em uma faixa de cerca de 0, 1 mg de forma de dosagem/CE a cerca de 5,0 mg de forma de dosagem/CE, com dosagens de a partir de cerca de 0,3 mg de forma de dosagem/CE a cerca de 0,3 mg de forma de dosagem de CE, cerca de 0,45 mg de forma de dosagem/CE, cerca de 0,625 mg de forma de dosagem/CE, cerca de 0,9 mg de forma de dosagem/CE, ou de cerca de 1, 25 mg de forma de dosagem/CE. Visto de um modo alternativo, com base no peso total da forma de dosagem sólida, em uma base em peso seco, a quantidade de forma de dosagem/CE pode estar em uma faixa de cerca de 0,05% em peso, a cerca de 1,0% em peso, com quantidades de a partir de 0,1% em peso, a cerca de 0,3% em peso, sendo preferidas.

Em algumas modalidades, a invenção é dirigida a composições adequadas para o uso no revestimento de um material de núcleo, tal como acima descrito. As composições incluem um solvente, de um modo preferido água, e um componente sólido, que pode incluir, de um modo opcional, um agente terapêutico. De um modo preferido, a composição está sob a forma de uma suspensão aquosa. Obtida através da combinação de cerca de 30% em peso a cerca de 98% em peso, de água, e de cerca de 2% em peso, a cerca de 70% em peso, de componente sólido. Em certas modalidades, a composição inclui de cerca de 30% em peso a cerca de 50% em peso, de água e de cerca de 50% em peso, a cerca de 70% em peso, do componente sólido. Em uma tal modalidade, a composição inclui cerca de 40% em peso, de água, e de cerca de 60%, de componente sólido.

As composições aquosas da invenção são úteis, *inter alia*, de um modo a preparar as formas de dosagem da invenção. As formas de dosagem podem incluir um material de núcleo, tal como descrito acima, e um revestimento sobre o mesmo, provido através do revestimento do núcleo com uma composição aquosa da invenção. Deste modo na presente invenção, a composição do componente sólido das composições aquosas da invenção

reflete a composição do revestimento dos materiais de núcleo nas formas de dosagem da invenção.

O componente sólido contém, *inter alia*, um ou mais açúcares. Como aqui usado, o termo “açúcar” refere-se a qualquer tipo de carboidrato simples, tal que um mono ou dissacarídeo, seja obtido naturalmente, refinado a partir de uma fonte natural, ou produzido artificialmente, e inclui, sem limitação, sacarose, levulose, rafinose, ribose, e xilose. O termo “açúcar”, como aqui usado, também inclui vários substitutos de açúcar, amplamente conhecidos daqueles de habilidade ordinária na arte de preparação de formas de dosagem sólidas, tais que os álcoois poliídricos (algumas vezes referidos como a álcoois de açúcar” ou sacarídeos hidrogenados), por exemplo sorbitol, manitol, xilitol, e eritritol, e os derivados de açúcar de álcoois poliídricos, tais que matitol, lactitol, isomalte, e polialditol. Deste modo, a menção do termo “açúcar”, de um modo genérico deve ser interpretada como incluindo tais compostos específicos, assim como outros não expressamente citados. Em certas modalidades, o componente sólido das composições da invenção incluem pelo menos um açúcar, que é um mono- ou dissacarídeo, por exemplo, sacarose, dextrose, maltose, glicose, frutose, galactose, manose, lactose. Em algumas modalidades, o açúcar é sacarose.

De um modo genérico, o componente sólido contém de cerca de 30% em peso, a cerca de 95% em peso, de açúcar. Em ainda outras modalidades, o componente sólido contém de cerca de 70 a cerca de 95% em peso, de açúcar. Em ainda outras modalidades, o componente sólido contém de cerca de 87 a cerca de 94% em peso, de açúcar. Em ainda outras modalidades, o componente sólido contém cerca de 91% em peso, de açúcar.

O componente sólido contém também um diluente/aglutinante. Como aqui usado, o termo “diluente/aglutinante” tem a intenção de significar um composto, que é conhecido como funcionando com um diluente, como um aglutinante, ou ambos como um diluente e um aglutinante em formulações

farmacêuticas. Um diluente/aglutinante preferido é celulose microcristalina. Outros diluentes/aglutinantes adequados incluem outros derivados de celulose, tais que hidroxietil celulose (HEC), hidroxietilmetil celulose (HEMC), celulose pulverizada, carboximetil celulose, hidroxipropil celulose (HPC), hidroximetilpropil celulose (HPMC), e outros agentes, que são conhecidos como funcionando como diluentes e aglutinantes em formas de dosagem farmacêuticas, tais que o ácido algínico, óxido de polietileno, alginato de sódio, maltodextrina, amido pré-gelatinizado, zeína, goma acácia, goma guar, carbômero, e amido. Em algumas modalidades, o diluente/aglutinante pode ser um açúcar, contanto que ele não seja o mesmo açúcar empregado como o componente de açúcar nos revestimentos da invenção. De um modo geral, o diluente/aglutinante está presente no componente sólido em uma quantidade de a partir de 0,3%,m em peso, a cerca de 0,8% em peso. Em algumas modalidades, o diluente/aglutinante está presente em uma quantidade de cerca de 0,4%,m em peso, a cerca de 0, 6% em peso. Em algumas modalidades preferidas, o diluente/aglutinante está presente em uma quantidade de cerca de 0, 5% em peso, do componente sólido.

Deverá ser apreciado que o diluente/aglutinante é empregado nos presentes revestimentos em quantidades relativamente pequenas, comparadas ao uso típico de um diluente em formulações farmacêuticas. Foi descoberto, de acordo com a presente invenção, que a presença do diluente/aglutinante em tais quantidades, em conjunção com as quantidades de tensoativo e aglutinante aqui descritas, proporcionam benefícios significativos aos revestimentos da invenção em termos de, por exemplo, aparência, formação de fissuras reduzida e características de dissolução.

O componente sólido também contém um tensoativo. O tensoativo pode ser selecionado a partir daqueles conhecidos como sendo úteis na arte, incluindo, por exemplo, sulfatos de metal alcalino, tais que lauril

sulfato de sódio, ésteres de ácido graxo de polioxietileno sorbitano, derivados de óleo de rícino de polioxietileno, docusato sódico, ésteres de açúcar de ácidos graxos e glicerídeos de ácidos graxos, sais alcalinos de ácidos graxos, copolímeros de polietileno – propileno glicol, fosfatidil colina, ésteres de ácido graxo de polietileno glicol, éteres alquílicos de polioxietileno, ésteres de ácido graxo de sorbitano, ésteres de ácido graxo de polietileno glicol, docusato sódico, ésteres de sorbitano e cera emulsificante. Em algumas modalidades preferidas, o tensoativo inclui ou consiste de lauril sulfato de sódio.

De um modo geral, o tensoativo está presente no componente sólido em uma quantidade de a partir de 0, 28% em peso, a cerca de 0,4% em peso. Em algumas modalidades, o tensoativo está presente em uma quantidade de a partir de cerca de 0, 28% em peso, a cerca de 0,32% em peso. Em algumas modalidades preferidas, o tensoativo está presente em uma quantidade de cerca de 0,3% em peso, do componente sólido.

O componente sólido contém ainda pelo menos um aglutinante. O aglutinante pode ser qualquer um de uma variedade de agentes, que são conhecidos como funcionando como aglutinantes em formas de dosagem farmacêutica, contanto que o diluente/aglutinante e o aglutinante não sejam os mesmos. Os aglutinantes adequados incluem gelatina, polivinil pirrolidona (PVP), hidroxipropilmetil celulose (HPMC), amido pré-gelatinizado, amido simples, hidroxipropil celulose (HPC) e carboximetil celulose (CMC). Em algumas modalidades preferidas, o aglutinante inclui ou consiste de uma polivinil pirrolidona, por exemplo Povidona K 25.

De um modo geral, o aglutinante está presente no componente sólido em uma quantidade de a partir de cerca de 4% em peso, a cerca de 6% em peso. Em algumas modalidades preferidas, o aglutinante está presente em uma quantidade de cerca de 5% em peso, do componente sólido.

O componente sólido das composições pode também, de um

modo opcional, conter um ou mais plastificantes. Os plastificantes adequados são bem conhecidos daqueles versados na arte, e incluem, por exemplo, propileno glicol, glicerina, trimetilolpropano, polímeros de polietileno glicol (PEG), sebaçato de dibutila, monoglicerídeos acetilados, ftalato de dietila, triacetina, triacetato de glicerila, citrato de acetiltrietila e citrato de trietila. Em certas modalidades, um polímero de PEG é usado. Tais polímeros estão comercialmente disponíveis por graus de peso molecular médio, tais que de PEG 100 a PEG 4.000. Em algumas modalidades preferidas, o plastificante inclui ou consiste de PEG 400. Outros plastificantes adequados incluem ftalato de dibutila, citrato de tributila, ftalato de dimetila, pirrolidonas, DBS (sebaçato de dibutila), DBP (ftalato de dibutila), DEP (ftalato de dietila), DMP (ftalato de dimetila), PVAP (ftalato de acetato de polivinila), TEC (citrato de trietila), TBC (citrato de tributila), glicerila, monoestearato de glicerina, sorbitol, óleo mineral, trietanolamina, triacetina, ácido esteárico, citrato de acetiltributila, citrato de acetiltrietila, e dextrina. Quando presente, o plastificante é empregado, de um modo geral, no componente sólido em uma quantidade de até cerca de 5% em peso. Em algumas modalidades preferidas, o plastificante está presente em uma quantidade de cerca de 1% em peso, do componente sólido.

O componente sólido das composições pode também conter um ou mais agentes de deslizamento. Os agentes de deslizamento são bem conhecidos daqueles versados na arte e incluem, por exemplo, sílica, fosfato de cálcio dibásico, carbonato de magnésio, óxido de magnésio, silicato de cálcio, dióxido de silício, aerogéis de dióxido de silício, silicato de cálcio aquoso (Talco), trissilicato de magnésio, e silicato de magnésio. Em algumas modalidades preferidas, o agente de deslizamento inclui ou consiste de sílica, por exemplo Cab-O-Sil®. Quando presente, o agente de deslizamento é empregado, de um modo geral, no componente sólido em uma quantidade de até cerca de 3%, peso. Em algumas modalidades, o agente de deslizamento

está presente em uma quantidade de até cerca de 1% em peso. Em algumas modalidades preferidas, o agente de deslizamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,5% em peso, do componente sólido.

Componente sólido das composições pode também conter, de um modo opcional, um ou mais agentes terapêuticos, que podem ser qualquer um daqueles previamente definidos. Em um exemplo não-limitativo, o componente sólido pode incluir um ou mais esteróides hormonais, tais que acetato de medroxiprogesterona, levonorgestrel, gestodene, medrogestona, estradiol, estriol, etinilestradiol, mestranol, estrona, dienestrol, hexestrol, dietilestilbestrol, progesterona, desogestrel, norgestimato, hidroxiprogesterona, norentindrona, acetato de noretindona, oxandrolona, trimegestona, dionogest, e os similares. Estes incluem, mas não estão limitados a: RU – 486 (mifeprostona), ZK 98 299 (onapristona), ZK-137316 (Schering AG, Berlim), ZK-230211 (Schering AG, Berlim), e HRP – 2000 (17-acetóxi-[11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona). Quando desejado, os esteróides estrogênicos e os esteróides progestogênicos podem ser usados de um modo combinado.

Em adição às composições de revestimento previamente descritas, a presente invenção é também dirigida a formas de dosagem sólidas, que compreendem um material de núcleo e um ou mais revestimentos dispostos sobre o mesmo, como cada elemento foi até aqui descrito. Em certas modalidades, a forma de dosagem consiste em um comprimido revestido. Em algumas modalidades, as formas de dosagem compreendem de cerca de 30% em peso, a cerca de 70% em peso, do revestimento, e em ainda outras modalidades, de cerca de 40% em peso, a cerca de 60% em peso, do material de núcleo e de cerca de 40% em peso, a cerca de 60% em peso, do revestimento. As formas de dosagem sólidas podem também incluir, de um modo opcional, um ou mais revestimentos adicionais, por exemplo um revestimento de açúcar adicional como aqui descrito, disposto ou sobre o topo

do revestimento previamente descrito, ou de um modo intermediário entre o núcleo e o revestimento. A forma de dosagem sólida pode também incluir um ou mais de um revestimento de cor e/ou revestimentos de polimento. Em algumas modalidades, o revestimento de cor consiste em de cerca de 0, 5% em peso, a cerca de 15% em peso, da forma de dosagem, e/ou de um revestimento de polimento, que constitui de cerca de 0,01% em peso, a cerca de 5% em peso, da forma de dosagem.

Quaisquer dos agentes terapêuticos podem ser utilizados no núcleo ou no revestimento de açúcar. Em algumas modalidades preferidas, a invenção provê comprimidos revestidos, que utilizam estrogênicos conjugados, tais que a dessecação de estrogênios conjugados com lactose, no material de núcleo, e uma progestina, por exemplo, o acetato de medroxiprogesterona, no revestimento de açúcar. Em certas modalidades, os estrogênios conjugados estão presentes em uma quantidade de cerca de 0,1 mg CE/forma de dosagem a cerca de 5,0 mg CE/forma de dosagem, ou de cerca de 0,3 mg CE/forma de dosagem a cerca de 2 mg CE/forma de dosagem. Em algumas modalidades, a dosagem de CE é de cerca de 0,3 mg CE/forma de dosagem, de cerca de 0,45 mg CE/forma de dosagem, de cerca de 0, 625 mg CE/forma de dosagem, de cerca de 0,9 mg CE/forma de dosagem, de cerca de 1, 25 mg CE/forma de dosagem, ou de 2,5 mg CE/forma de dosagem. De um modo preferido, o CE está presente no núcleo do comprimido, que pode ser revestido com uma composição de revestimento como aqui descrita, em uma quantidade de a partir de cerca de 30% em peso, a cerca de 75% em peso, com base no peso total da forma de dosagem sólida, de um modo a produzir um comprimido revestido. Um revestimento de cor opcional e/ou um revestimento de polimento podem ser aplicados, tal como previamente descrito.

Foi verificado, de acordo com a presente invenção, que o controle da razão da quantidade de aglutinante, por exemplo

polivinilpirrolidona, e de diluente/aglutinante, por exemplo celulose microcristalina, proporciona vantagens significativas em termos de propriedades das formas de dosagem, incluindo o processamento, e as características de dissolução dos mesmos. Vantagens adicionais, que incluem as intensificações adicionais às propriedades antes mencionadas, são proporcionadas através do controle da quantidade de tensoativo empregada nas composições de revestimento. Deste modo, em algumas modalidades preferidas, a razão de percentual em peso de aglutinante para o percentual em peso de diluente/aglutinante no revestimento é de cerca de 8:1 a cerca de 12:1, ou é de cerca de 10:1. Em algumas modalidades adicionais, a razão do percentual em peso de aglutinante para o percentual em peso de tensoativo no aglutinante é de cerca de 12:1 a cerca de 20:1, ou é de cerca de 15:1 a cerca de 18:1; ou é de cerca de 16:1 a cerca de 17:1. Em algumas modalidades adicionais, a razão do percentual em peso de diluente/aglutinante para o percentual em peso de tensoativo no revestimento é de cerca de 1, 2:1 a cerca de 2:1; ou é de cerca de 1,5:1 a cerca de 1,8:1. Em algumas outras modalidades, a razão do percentual em peso de aglutinante; para o percentual em peso de tensoativo; para o percentual em peso de diluente/aglutinante no revestimento é de cerca de 10:0,6:1.

Em algumas modalidades, no revestimento da forma de dosagem sólida, tal como descrito em qualquer uma das modalidades precedentes, ou combinações das mesmas:

o açúcar compreende sacarose;

o diluente/aglutinante compreende celulose microcristalina;

o tensoativo compreende lauril sulfato de sódio; e

o aglutinante compreende uma polivinilpirrolidona.

Em algumas modalidades, o revestimento da forma de dosagem sólida, tal como descrito em qualquer uma das modalidades precedentes, ou combinações das mesmas:

- o açúcar compreende sacarose;
- o diluente/aglutinante compreende celulose microcristalina;
- o tensoativo compreende lauril sulfato de sódio;
- o aglutinante compreende uma polivinilpirrolidona;
- 5 o plastificante, quando presente, compreende um polietileno glicol;
- o agente de deslizamento, quando presente, compreende sílica;
- e
- o agente terapêutico, quando presente, compreende o acetato de medroxiprogesterona.
- 10

Em algumas modalidades, o agente terapêutico da forma de dosagem sólida compreende uma progestina. Em algumas modalidades, o agente terapêutico da forma de dosagem sólida compreende o acetato de medroxiprogesterona.

- 15 Em algumas modalidades, o plastificante, o agente de deslizamento, e o agente terapêutico está presente, cada um, no revestimento.

Em algumas modalidades, a forma de dosagem sólida compreende ainda um revestimento de cor.

- 20 Em algumas modalidades, no componente sólido da composição aquosa, tal como descrito em qualquer uma das modalidades precedentes, ou combinações das mesmas:

- o açúcar compreende sacarose;
- o diluente/aglutinante compreende celulose microcristalina;
- o tensoativo compreende lauril sulfato de sódio; e
- 25 o aglutinante compreende uma polivinil pirrolidona.

Em algumas modalidades, o componente sólido da composição aquosa, tal como descrito em qualquer uma das modalidades precedentes, ou combinações das mesmas:

- o açúcar compreende sacarose;

o diluente/aglutinante compreende celulose microcristalina;
o tensoativo compreende lauril sulfato de sódio;
o aglutinante compreende uma polivinil pirrolidona;
o plastificante, quando presente, compreende um polietileno

5 glicol;

o agente de deslizamento, quando presente, compreende sílica;

e

o agente terapêutico, quando presente, compreende o acetato de medroxiprogesterona.

10 Em algumas modalidades, o agente terapêutico da composição aquosa compreende uma progestina. Em algumas modalidades, o agente terapêutico da composição aquosa compreende o acetato de medroxiprogesterona.

15 Em algumas modalidades, o plastificante, o agente de deslizamento, e o agente terapêutico está, cada um, presente no componente sólido.

20 Uma vantagem da presente invenção consiste em que uma ampla variedade de núcleos de comprimido, preparados de acordo com os vários processos conhecidos na arte, possa ser prontamente revestida com as composições de revestimento da presente invenção, de um modo a prover um núcleo de comprimido revestido. Deste modo, em algumas modalidades, a presente invenção é dirigida a processos que incluem prover um núcleo de comprimido e aplicar sobre o núcleo, por exemplo, através de pulverização, uma composição de revestimento de açúcar, tal como previamente descrito.

25 Em certas modalidades, a composição de revestimento de açúcar é disposta diretamente sobre o núcleo do comprimido, sem que haja uma necessidade quanto a camadas de vedação intervenientes, tal como usado, de um modo típico, em métodos de revestimento com açúcar tradicionais. Se desejado, no entanto, uma camada de vedação, tal que shellac,

e outros agentes conhecidos daqueles versados na arte, pode ser aplicada ao núcleo do comprimido, antes da aplicação da composição de revestimento de açúcar. Em algumas modalidades, a composição de revestimento de açúcar contém um agente terapêutico, tal que o acetato de medroxiprogesterona, como previamente descrito, e é disposta diretamente sobre o núcleo do comprimido, sem que o agente terapêutico contendo o revestimento de açúcar seja primeiramente aplicado, ou uma camada de vedação interveniente.

Embora os processos da presente invenção possam ainda incluir os estágios de pulverizar um revestimento de cor e/ou um revestimento de polimento sobre o revestimento de açúcar, tais estágios são opcionais, e todos os estágios de revestimentos podem ser executados em uma panela de revestimento única, ou de um modo sequencial. Além disso, o estágio de impressão de um logo, marca registrada, palavra, símbolo ou os similares, pode ser incluído nos processos da presente invenção. A impressão pode ser efetuada através de qualquer um dos métodos bem conhecidos daqueles versados na arte.

Deste modo, o processo da presente invenção pode compreender os estágios de prover núcleos de comprimido, colocar os núcleos do comprimido no interior de uma panela de revestimento, tal que uma panela de revestimento perfurada, comumente utilizada em aplicações de revestimento com açúcar, tal que uma panela perfurada com ventilações laterais, e então pulverizar os núcleos do comprimido com uma composição de revestimento de açúcar, tal como aqui descrito. Em algumas modalidades, a pulverização é efetuada através do uso de descargas incrementais da composição de revestimento, até que um peso de revestimento desejado seja aplicado. Um procedimento similar pode ser empregado de um modo a prover quaisquer revestimentos de cor ou revestimentos de polimento. As técnicas de pulverização para os comprimidos revestidos são bem conhecidas daqueles versados na arte, e são descritas, por exemplo, em Stuart C. Porter, "Coating

of Pharmaceutical Dosage Forms”, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20^a Ed, Chap. 46, Alfonso R. Gennaro, Ed., Philadelphia College of Pharmacy and Science, Filadélfia, PA (2000), aqui incorporado a título referencial, em sua totalidade.

5 A invenção é também dirigida aos produtos de tais processos, incluindo, por exemplo, um núcleo de comprimido revestido, ou um tal núcleo revestido tendo um ou mais revestimentos de cor adicionais e/ou revestimentos de polimento, tal como descrito acima.

 Os processos da presente invenção são muito mais simples, operacionalmente menos intensivos e menos baseados na habilidade do
10 operador do que as técnicas de revestimento com açúcar tradicionais, conhecidas na arte precedente. De um modo adicional, devido a uma combinação única dos ingredientes utilizados na composição de revestimento com açúcar, os comprimidos revestidos, produzidos através dos processos da
15 presente invenção, são notavelmente duros, duráveis, e resistentes a fissuras, mesmo quando núcleos de comprimido altamente higroscópicos são utilizados. Em algumas modalidades, uma pluralidade de núcleos de comprimido revestidos com as composições de revestimento de açúcar da presente invenção, contêm menos do que 6 por cento dos núcleos de
20 comprimido revestidos. Em outras tais modalidades, o percentual de fissuras é de cerca de 1 a cerca de 5 por cento; e ainda em outras modalidades, menos do que 1 por cento. De um modo adicional, o revestimento proporciona uma barreira excelente para evitar a liberação de odores a partir do núcleo do comprimido, e de um modo a evitar com que os elementos atmosféricos
25 alcancem e degradem o(s) agente(s) terapêutico(s) no núcleo do comprimido. Deste modo, as composições de revestimento e os processos aqui descritos são, de um modo particular, bastante bem adequados para a preparação de formas de dosagem sólidas, que utilizam agentes terapêuticos ou outros materiais tendo odores fortes, tais que os compostos contendo enxofre, no

material do núcleo.

A invenção será descrita em maiores detalhes através de exemplos específicos. Os exemplos que se seguem são fornecidos para propósitos ilustrativos, e não têm a intenção de limitar a invenção de nenhum modo. Aqueles de habilidade na arte irão prontamente reconhecer uma variedade de parâmetros não críticos, que podem ser alterados ou modificados, de um modo a fornecer essencialmente os mesmos resultados.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1

10 PREPARAÇÃO DE COMPRIMIDOS REVESTIDOS DE PREMARIN/MPA (0,45/1,5 mg)

Os comprimidos revestidos foram preparados através do revestimento de um material de núcleo de comprimido contendo estrogênios conjugados (Premarin®; 0,45 mg) junto com uma suspensão de revestimento aquosa (60% de sólidos; 40% de água) contendo acetato de medroxiprogesterona (MPA) de um modo a prover 1,5 mg de MPA por comprimido revestido, de acordo com os procedimentos abaixo. O comprimido revestido foi então revestido com uma suspensão de revestimento colorida, de um modo a prover um revestimento colorido, e então adicionalmente revestido com uma suspensão de polimento, de um modo a prover um revestimento de polimento. As composições da suspensão de revestimento; a suspensão de revestimento colorida, e a suspensão de polimento são apresentados na Tabela 1 abaixo:

Tabela 1
Composição de Suspensões de Revestimento

Descrição	Amt/Comprimido (mg)	% de sólidos
Suspensão de Revestimento Aquosa		
Acetato de Medroxiprogesterona, USP Micronizado @		
100% ^a	1, 59	1,50
Sacarose, NF	96,672	91,2
Celulose Microcristalina, NF	0,53	0,50
Lauril Sulfato de Sódio, NF	0,318	0,30
Polietileno Glicol 400, NF	1,06	1,0
Povidona K25, USP	5,3	5,0
Cab-O-Sil, NF	0, 53	0, 50
Água, USP, Purificada ^b	70, 67	---
Totais	106,0	100
Suspensão de Revestimento de cor		
Sacarose, NF	23,4904	94,0
Dióxido de Titânio, USP	0,7692	3,1
Povidona K25, USP	0,6154	2,4
Cab-O-Sil, NF	0,1250	0,5
Água, USP, Purificada ^b	13,4615	---
Totais	25,0	100
Suspensão de Revestimento de Polimento		
Cera de Carnaúba, NF # 120	0,222	100
Álcoois Minerais, Inodoros ^b	0,469	---
Totais	0,222	100

^a Indica que a potência de Acetato de Medroxiprogesterona, Micronizado USP 100% pode variar e que a quantidade na formulação precisa ser ajustada de um modo correspondente.

- 5 Se a quantidade de MPA for ajustada, quantidade de Sacarose é ajustada de um modo correspondente. Uma sobrecarga de 6% é incluída, de modo a compensar quanto a perdas de manufatura durante o revestimento.

^b Removido durante o processamento

Equipamento de Revestimento

- 10 Três tipos diferentes de painéis foram usados: painel Colton de 12" (30, 48 cm), painel Compu-Lab 19" (48, 26 cm) e painel Compu-Lab 24" (60, 96 cm). A velocidade da placa foi ajustada a de 15-20 rpm para a placa de 12" (30, 48 cm), de 10-12 rpm para a de 19" (48, 26), de 12-20 rpm

para a panela de 24" (60, 96 cm). A panela Colton de 12" (30, 48 cm) não continha quaisquer defletores, enquanto que as panelas de 19" (48, 26 cm) e de 24" (60, 96 cm) continham defletores, que permitiam a mistura eficiente dos comprimidos.

5 Em um procedimento adicional, o processo foi escalonado em uma panela GCX-1000 (manufaturada por Glatt Air Technologies-diâmetro interno de 40" (101, 16 cm), que é usada para o revestimento de bateladas em escala de produção.

10 Os comprimidos enchidos foram então coloridos usando a suspensão colorida contendo dióxido de titânio, como acima mostrado.

Preparação de Revestimento de MPA:

A preparação de revestimento de MPA foi preparada usando os estágios que se seguem:

15 1. Água purificada foi adicionada a um recipiente revestido com camisa apropriadamente dimensionado. Enquanto sob misturação com um misturador de alto cisalhamento, a água foi aquecida a de $65^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ e a Sacarose foi adicionada. A mistura foi novamente aquecida a 65°C e misturada até que toda a sacarose fosse dissolvida.

20 2. A solução foi resfriada a de $40\text{-}45^{\circ}\text{C}$. Usando um misturador de alto cisalhamento, Polietileno Glicol, Povidona K25, Celulose Microcristalina, e Cab-O-Sil foram adicionados lentamente ao vórtice. Os excipientes foram misturados até que a suspensão fosse completada. A suspensão foi misturada usando um misturador de alto cisalhamento durante mais um minuto, uma ou mais vezes, o quanto necessário para assegurar uma
25 mistura completa.

3. Enquanto sob misturação com o misturador de alto cisalhamento, a suspensão acima foi resfriada a de $35\text{-}39^{\circ}\text{C}$ e o lauril sulfato de sódio e o MPA foram lentamente adicionados. A suspensão foi misturada de um modo contínuo usando um misturador de baixo cisalhamento, ao

mesmo tempo em que a temperatura do tanque foi mantida a de 35°C a 39°C durante todo o processo de aplicação.

Aplicação da Suspensão de Revestimento de MPA usando Aparelhos de Revestimento Comp-U-Lab ou Colton

- 5 1. A um tamanho de panela de revestimento perfurada previamente selecionado (foram utilizadas panelas de 12, 19 e 24 polegadas (30, 48 cm, 48, 26 cm e 60, 06 cm) (panela sólida no caso da configuração Colton), foi carregada uma quantidade apropriada de núcleos de comprimido de hidrogel Premarin.
- 10 2. A temperatura de entrada foi ajustada a 40°C e entrada de fluxo de ar a 5 cfm. Os comprimidos foram previamente aquecidos a cerca de 30°C, ponto de orvalho de 11°C e temperatura de exaustão a 35°C. As condições de Colton foram ajustadas manualmente.
- 15 3. Com a panela girando nos rpm's previamente selecionados (tamanho de panela pendente), cargas incrementais de suspensão de revestimento de MPA foram aplicadas com uma seringa (e/ou dispositivo de medição), até que um ganho de peso de comprimido médio de 106 mg fosse alcançado. Cada carga foi seguida por um ciclo de jogo de tombamento de 180-300 segundo (sem passagem de ar através da panela de revestimento)
- 20 seguida por uma fase de secagem de 60-180 segundos.

Preparação de suspensão de revestimento de cor

- 25 1. Água purificada foi adicionada a um recipiente cm camisa apropriadamente dimensionado. Enquanto sob mistura com um misturador de alto cisalhamento, a água foi aquecida a 65°C $\pm$ 5°C e a Sacarose foi adicionada. A suspensão foi novamente aquecida a 65°C, e a agitação continuada até que toda a sacarose fosse dissolvida.
2. A Povidona e o Dióxido de Titânio foram adicionados, e a suspensão misturada usando um misturador de alto cisalhamento, de um modo a assegurar a suspensão homogênea.

3. O Cab-O-Sil foi adicionado e a suspensão misturada usando um misturador de alto cisalhamento, de um modo a produzir uma suspensão homogênea.

5 4. A suspensão foi resfriada a de 35-39°C. A mistura foi efetuada de um modo contínuo usando um misturador de alto cisalhamento, ao mesmo tempo em que a temperatura do tanque era mantida a 35°C a 39°C durante todo o processo de aplicação.

Aplicação da Suspensão de Revestimento de cor

10 1. Uma quantidade apropriada de comprimidos enchidos com Premarin/MPA foram carregados em uma panela de revestimento perfurada de 24" (60, 06 cm), instalada em um aparelho de revestimento Comp-U-Lab.

2. A temperatura de entrada foi ajustada para 40°C e um fluxo de ar de entrada a 75 cfm. Os comprimidos foram previamente aquecidos a cerca de 30°C, ponto de orvalho de 11°C e temperatura de exaustão a 35°C.

15 3. Com a panela girando a cerca de 18 rpm, cargas incrementais de suspensão de revestimento colorido foram aplicadas, até que um ganho de peso de comprimido médio de 25 mg fosse alcançado. Cada carga foi seguida por um ciclo de jogo de tombamento de 180-300 segundos (sem passagem de ar através da panela de revestimento) seguido por uma fase de secagem de 60-180 segundos.

20

Preparação e Aplicação de Revestimento de Polimento

1. A suspensão de revestimento de polimento foi preparada através da suspensão da Cera de Carnaúba, NF, # 120 em Álcoois Minerais, Inodoros, com agitação vigorosa.

25 2. A suspensão de polimento foi aplicada aos comprimidos sendo girados, com uma rotação continuada até que um brilho satisfatório fosse alcançado.

Estudos de Dissolução

A dissolução foi determinada em um aparelho tendo 900 ml de

0,54% de Lauril Sulfato de Sódio (SLS) em água, equipado com uma pá rotativa a 75 rpm. Uma amostra filtrada do meio de dissolução foi tomada em períodos de tempo especificados. A liberação da substância ativa foi determinada através de cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa.

Variação de Peso

Amostras de aproximadamente 150 comprimidos foram tomadas em ganhos de peso previamente determinados durante o processo de enchimento. A variação de peso de 1000 comprimidos foi avaliada usando o aparelho de teste Mocon Automatic Balance Analysis (Modern Controls, INC., Minneapolis, MN).

Integridade e Permeabilidade do Solvente (Formação de Fissuras)

Teste de Integridade

100 comprimidos foram introduzidos por deslizamento em um tubo Plexiglass (I.D uma polegada (2,54 cm) X 36 polegadas (91, 44 cm) a 37 graus:± 2 graus) ao interior de um béquer de aço inoxidável de 1 litro (mantidos em um mesmo ângulo). Este estágio foi repetido quatro vezes adicionais. Os mesmos comprimidos foram usados para o teste de permeabilidade de solvente.

Teste de Permeabilidade de Solvente

Os 100 comprimidos foram colocados em um recipiente adequado e quantidade suficiente de solução de Corante (D&C Green # 6 dissolvido em acetato de etila) foi adicionada de um modo a cobrir os comprimidos. O recipiente foi então vedado e deixado em repouso durante 18-24 horas. Após o período especificado, os comprimidos foram removidos a partir da solução de Corante e enxaguados várias vezes com acetato de etila claro, de um modo a remover qualquer corante em excesso. Os comprimidos foram deixados secar em temperatura ambiente. Os números de comprimidos que apresentaram fissuras foram então determinados através de observação.

Aparência

A aparência dos 100 comprimidos foi determinada visualmente ou sob um conjunto de lentes de ampliação, de um modo a observar as anormalidades superficiais.

5

Resultados

Um número de experimentos foram conduzidos de um modo a examinar o efeito da variação do nível de celulose microcristalina (MCC) sobre o perfil de dissolução da substância ativa. A Tabela 2 apresenta a concentração de MCC no revestimento de açúcar para cada batelada. A quantidade de dióxido de silício no revestimento de açúcar para as Bateladas 1 a 4 foi de 0%, 0,5%, 0% e 1%, respectivamente. A concentração de Povidona (PVP), polietileno glicol (PEG) e lauril sulfato de sódio (SLS) no revestimento de açúcar para cada batelada foi mantida a 5%, 1% e 0%, respectivamente. A quantidade de sacarose no revestimento de açúcar foi ajustada a partir da quantidade na Tabela 1, de um modo a manter o nível de sólidos desejado.

Como pode ser observado na Tabela 2, à medida em que a quantidade de celulose microcristalina foi aumentada a partir de 0, 8% de MCC (celulose microcristalina) para 5,0% de MCC, o perfil de dissolução da substância ativa diminuiu ou foi retardado. A quantidade de Povidona foi mantida constante a 5% em todas estas bateladas.

Tabela 2

Influência de Vários Níveis de Celulose Microcristalina sobre a Dissolução de Substância Ativa nos Comprimidos

Tempo (hora)	Batelada			
	1 (0,8% MCC)	2 (1,2% MCC)	3 (3,0% MCC)	4 (5,0% MCC)
0	0	0	0	0
0,25	8,99	7,07	3,59	3,1
0,5	22,54	19,64	10,71	10,1
0,75	38,61	51,74	36,37	31,3
1	56,97	69,94	50,81	44,8
Infinito (30 minutos A 200 rpm)	111,81	110,21	99,03	100,7

Uma segunda série de experimentos foi conduzida de um modo a examinar o efeito da variação da concentração de PVP e CC sobre a formação de fissuras e a aparência das formulações revestidas. As Tabelas 3 e 4 apresentam as concentrações relativas de PVP e de MCC no revestimento de açúcar. A quantidade de PEG no revestimento de açúcar foi de 0,1% para a Batelada 15 e de 1% para as bateladas restantes. A quantidade de dióxido de silício no revestimento de açúcar foi de 0% para a Batelada 5 e de 0, 5% para as bateladas restantes. A quantidade de MPA foi de 1,5% para as Bateladas 5-9, de 0, 75% para a Batelada 10, de 1,1% para as Bateladas 11-12, e de 1, 3% para as Bateladas 13-15. Não foi adicionado SLS a qualquer uma das bateladas. A quantidade de sacarose foi ajustada de um modo correspondente para manter o nível de sólidos desejado.

Como pode ser observado na Tabela 3, à medida em que a quantidade de PVP é aumentada de 5% para 7%, todas as bateladas forneceram 0% de resultados de formação de fissuras. A batelada contendo 5% de PVP forneceu comprimidos de excelente aparência, quando comparada com a batelada contendo 7% de PVP, na qual os comprimidos pareceram apresentar pequenos orifícios.

Tabela 3

Influência de Vários Níveis de Povidona sobre a Aparência de Formação de Fissura dos Comprimidos

Batelada #	5	6	7	8	9	10	11	12	13
% Sólidos	64,80%	65%	65%	65%	65%	65%	65%	60%	60%
% Povidona	8%	5%	5%	8%	8%	8%	8%	6%	7%
% MCC	0,8%	3%	7%	6%	6%	6%	6%	4%	3%
Panela Usada	12"	12"	12"	12"	12"	19"	19"	19"	19"
% Fissurado	10	2	7	1	5	0	0	0	0

Como observado na Tabela 4, a proporção de PVP e de celulose microcristalina é significativa para a redução de formação de fissuras e obtenção das características de liberação apropriadas da forma de dosagem.

Tabela 4

Influência dos Vários Níveis de Povidona e de Celulose Microcristalina sobre a Formação de Fissura dos Comprimidos.

Batelada	14 P/5% Povidona	15 P/6% Povidona	16 P/7% Povidona
% Sólidos	60%	60%	60%
% Celulose Microcristalina	2%	1,30%	3,00%
Panela Usada	24"	24"	19"
Aparência dos Comprimidos	Excelente	Áspero	Furinhos
Formação de Fissuras%	0	0	0

Embora as bateladas 8, 10, 11 e 12 forneçam baixos resultados de formação de fissuras, o alto percentual de PVP originou problemas no processamento. A formulação contendo 5% de PVP (Kollidon K 25) e 0, 5% de celulose microcristalina, que forneceu bons resultados em termos de formação de fissuras, dissolução e aparência é preferida.

Embora a batelada 14 na Tabela 4 tenha fornecido bons resultados (aparência excelente e nenhuma formação de fissuras), ela não foi comparável às características de dissolução do produto comercial referido, tal como mostrado na Tabela 5.

Tabela 5

Influência dos vários níveis de Lauril Sulfato de Sódio sobre a Dissolução de MPA nos Revestimentos de Açúcar dos Comprimidos

Tempo (hora)	14 14 p/0% de SLS e 2% de MCC	17 p/0, 15% de SLS e 1% de MCC	18 18 p/0, 25% de SLS e 0, 5% de MCC	19 19 p/0, 3% de SLS e 0,5% de MCC	Referência
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	4	7	9	11	15
0,5	9	12	14	19	21
0,75	13	15	18	25	27
1	16	18	22	29	32
2	26	27	37	40	49
6	49	47	64	77	67
12	83	84	95	94	93

Uma série adicional de experimentos foi conduzida de um modo a examinar o efeito de SLS e de MCC no revestimento de açúcar. A concentração de PVP, PEG e dióxido de silício no revestimento de açúcar para cada batelada foi mantida em 5%, 1% e 0, 5%, respectivamente. A

concentração de MPA no revestimento de açúcar para as Bateladas 14, 17, 18 e 19 foram de 1,3%, 1,5% e 1,1%, respectivamente. A quantidade de sacarose foi ajustada, de um modo a manter o nível de sólidos desejado. De um modo a alcançar a aparência desejada e as características de dissolução, o MCC foi
5 diminuído em 2% na batelada 14 e em 0,5% nas bateladas 18 e 19, de um modo a aumentar o perfil de dissolução. O PVP permaneceu constante (5%) para as bateladas 14, 17, 18 e 19. De um modo a alcançar as características de dissolução desejadas, lauril sulfato de sódio (SLS) foi introduzido na formulação, de um modo a auxiliar à liberação de MPA. O aumento da
10 concentração inicial de lauril sulfato de sódio em de 0, 25% na batelada 18 e de 0,3% na batelada 19 proporcionou o aumento desejado na dissolução da substância ativa. Perfil de dissolução foi comparado àquele de uma batelada comercial (referência) contendo o acetato de medroxiprogesterona e foi verificado que a batelada contendo 0,3% de SLS forneceu um resultado
15 satisfatório.

Uma formulação contendo 5% de PVP, 0, 5% de celulose microcristalina, 1% de polietileno glicol, 0, 5% de Cab-O-Sil e 0, 3% de SLS com 60% de conteúdo de sólidos foi preparada e forneceu um perfil de dissolução similar ao produto comercial. Esta formulação permaneceu
20 estável sob as condições (25°C/60% RH e 40°C/75% RH) durante até 6 meses.

Escalonamento de Formulação em Glatt GCX – 1000

De um modo a avaliar se o escalonamento teria qualquer efeito sobre o produto, a forma de dosagem foi preparada usando um aparelho de
25 revestimento Glatt GCX – 1000 (tamanho de panela 40” (101, 60 cm). O procedimento foi o mesmo que acima para as painelas menores, exceto quanto à aplicação da suspensão de revestimento, que foi aplicada de acordo com o procedimento que se segue:

Aplicação de Suspensão de Revestimento de MPA Quando do Escalonamento em GCX –1000

1. Aproximadamente 166. 666 núcleos de comprimido de hidrogel Premarin® foram carregados na panela do aparelho de revestimento GCX -1000.

2. A temperatura de admissão foi ajustada para 35°C e o fluxo de ar de admissão em 250 cfm. Os comprimidos foram previamente aquecidos a cerca de 30°C, ponto de orvalho de 12°C e temperatura de exaustão a 30°C.

3. Duas pistolas Graco (Graco; Número parcial 948-864) foram montadas em igual distância do tiro. Bocais hidráulicos (pontas Spraying Systems 11001-SS) foram instalados sobre pistolas Graco, e uma bomba Graco (bomba de pistão) foi conectada à linha de suprimento da suspensão. A pressão de pulverização da suspensão foi ajustada a uma pressão de 80 – 100 psi (552 kPa -690 kPa), de um modo a produzir uma pulverização em configuração de fole, que cobriu todo o leito do comprimido. Com a panela girando a 10 rpm, cargas incrementais de suspensão de revestimento de MPA foram pulverizadas, até que fosse alcançado um ganho de peso de comprimido médio de 106 mg. Cada carga foi seguida por um ciclo de jogo de tombamento de 180 -300 segundos (sem passagem de ar através da panela de revestimento) seguido por uma fase de secagem de 60-180 segundos.

As duas bateladas foram preparadas de um modo a comparar a reprodutibilidade e a robustez d processo. Neste estudo, a panela GCX -1000 consistia de 4 defletores e de duas pistolas de revestimentos de açúcar, equipadas com bocais hidráulicos, descritos abaixo em mais detalhes. Os perfis de dissolução e a variação de peso foram efetuados sobre os comprimidos polidos finais. Os testes de variação de peso foram executados durante o processo de enchimento, em determinados ganhos de peso. Foi verificado que as bateladas forneceram resultados em termos de dissolução, que foram comparáveis a um produto de referência.

De um modo a determinar a variação de peso durante o processo de revestimento, três bateladas foram preparadas, e a variação de peso foi testada em ganhos de peso de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% e 100%. Todas as três bateladas forneceram uma variação de peso final de menos do que 3, 5%.

Os dados precedentes mostram que o processo é robusto e reprodutível.

Configuração de Defletor/Panela de Revestimento Usados nos Presentes Estudos

Embora qualquer configuração de panela de revestimento e de defletor possa ser usada de acordo com a presente invenção, as Figuras 1-5 apresentam o uso de uma configuração de panela de revestimento e de defletor no Aparelho de Revestimento Comp-U-Lab (Exemplo 2) e em estudos de escalonamento de GCX –1000 aqui descritos. Vide também o Pedido Provisório U. S. de Nº Serial 60/864.726, depositado em 7 de novembro de 2006, intitulado “Sugar Coating Process and Baffles Therefor”, que é incorporado a este a título referencial.

Com referência à Figura 1, defletores (10) foram usados no equipamento acima descrito. O defletor (10) compreende um primeiro lado (20) e um segundo lado (30). O primeiro lado (20) compreende três extremidades: uma extremidade de topo (22), uma extremidade de fundo (24), e uma extremidade lateral (26). A extremidade de topo (22) e a extremidade de fundo (24) do primeiro lado (20) convergem para formar uma primeira ponta lateral (28), distal à extremidade lateral (26) do primeiro lado (20). Em algumas modalidades, o primeiro lado (20) é chato ou planar e não apresenta curvatura.

Também com referência à Figura 1, o segundo lado (30) também compreende três extremidades: uma extremidade de topo (32), uma extremidade de fundo (34), e uma extremidade lateral (36). A extremidade de

topo (32) e a extremidade de fundo (4) do segundo lado (30) convergem para formar uma segunda ponta lateral (38), distal à extremidade lateral (36) do segundo lado (30). Em algumas modalidades, o segundo lado (30) é curvado em um modo convexo a partir da extremidade lateral (36) à segunda ponta lateral (38).

Ainda com referência à Figura 1, o primeiro lado (20) e o segundo lado (30) são unidos em cada uma das respectivas extremidades de topo (22) e (32), deste modo formando uma unidade de defletor (10) com a primeira ponta lateral (28) convergindo com a segunda ponta lateral (38). Em algumas modalidades, a união das laterais (20) e (30) pode ser efetuada através de um ou mais retentores (não mostrados), comumente usados na arte. Os retentores podem ser, por exemplo, retentores mecânicos, tais que cavilhas, parafusos, articulações, rebites e os similares. De um modo adicional, os retentores podem incluir agentes químicos, tais que colas, epóxis, e os similares. De um modo alternativo, a junta formada pelo primeiro e segundo lados (20) e (30) pode ser sem costura. Deste modo, em algumas modalidades, o primeiro e o segundo lados (20) e (30) podem ser manufaturados como uma unidade integral única.

Com referência à Figura 2, a união do primeiro e do segundo lados (20) e (30) cria um ângulo interno (40) de não menos do que 45°, não menos do que 50°, não menos do que cerca de 55°, não menos do que cerca de 60°, não menos do que 65°, não menos do que cerca de 70°, não menos do que 75°, não menos do que 80°, ou não menos do que cerca de 85°. O ângulo interno (40) formado pelos primeiro e segundo lados (20) e (30) é também não maior do que cerca de 120°, não maior do que cerca de 115°, não maior do que cerca de 110°, não maior do que cerca de 105°, não maior do que cerca de 100°, ou não maior do que cerca de 95°. Em algumas modalidades, o ângulo interno é de cerca de 90°. Neste contexto, o termo “cerca de” significa $\pm 1^\circ$. Com referência à Figura 1, em algumas modalidades, o comprimento do

defletor a partir da primeira ponta lateral (28) e/ou segunda ponta lateral (38) ao longo das extremidades de topo (22) e/ou (32) é de, pelo menos, cerca de 6 polegadas (15, 24 cm), pelo menos cerca de 8 polegadas (20,32 cm), pelo menos cerca de 10 polegadas (25,40 cm), pelo menos cerca de 12 polegadas (30, 48 cm), pelo menos cerca de 14 polegadas (35, 56 cm), pelo menos cerca de 16 polegadas (40, 64 cm), pelo menos cerca de 18 polegadas (45,72 cm), pelo menos cerca de 20 polegadas (50, 80 cm), pelo menos cerca de 24 polegadas (60, 96 cm), ou mais longo. Em algumas modalidades, o comprimento do defletor a partir da ponta do primeiro lado e/ou da ponta do segundo lado (38) ao longo das extremidades de topo (22) e/ou (32) é selecionado de um modo tal que o intervalo entre a convergência da ponta do primeiro lado (28) e da ponta do segundo lado (38) e o final da superfície cilíndrica (52) é como descrito abaixo.

Também com referência à Figura 2, a altura do defletor (10) está em uma faixa de cerca de 1 polegada (2,54 cm) a cerca de 8 polegadas (20,32 cm), ou de cerca de 5 polegadas (12,70 cm) a cerca de 8 polegadas (20,32 cm), ou de cerca de 7 polegadas (45,16 cm) a cerca de 8 polegadas (20,32 cm), ou de cerca de 2 polegadas (5,08 cm) a cerca de 4 polegadas (10,16 cm). Como aqui usado, a altura do defletor é a distância entre a interseção da extremidade lateral (26) e a extremidade lateral (36), e um ponto superficial. Como aqui usado, um ponto superficial refere-se a um ponto sobre a superfície, que está a meio caminho entre o ponto, no qual a extremidade lateral (26) intercepta a superfície e o ponto, no qual a extremidade lateral (36) intercepta a superfície, quando o defletor é colocado sobre a superfície (por exemplo, vide Figura 4). Com referência à Figura 3, em algumas modalidades, a altura do defletor (10) é de cerca de 3 polegadas (7,62 cm). Em algumas modalidades, a altura do defletor (10) é de cerca de 6,5 polegadas (16, 51 cm). Em adição, o defletor (10) compreende um comprimento, que não é inferior a 1/16 polegada (0, 158 cm), não é inferior a

1/2 polegada (1,27 cm), ou não é inferior a 1 polegada (2,54 cm) e não é maior do que 4 polegadas (10,16 cm), não é maior do que 3 polegadas (7,62 cm), ou não é maior do que cerca de 2 polegadas (5,08 cm) sendo menor do que a largura da superfície cilíndrica (52) da panela de revestimento (50),
5 deste modo deixando um intervalo entre a ponta única do defletor (10) e a extremidade da superfície cilíndrica (52) da panela de revestimento (50). Neste contexto, o termo “cerca de” significa $\pm 1/4$ de polegada (0,635 cm).

Os lados (20) e (30) do defletor (10) podem ser perfurados ou não-perfurados, e podem ser produzidos a partir de qualquer material
10 adequado para o revestimento de formulações farmacêuticas, que inclua, mas não esteja limitado a, metais, tais que o aço inoxidável, plástico, fibra de vidro, Teflon™, e os similares. Em algumas modalidades, as superfícies dos lados (20) e (30) são lisas.

Em algumas modalidades, a invenção provê uma panela de
15 revestimento (50). Com referência à Figura 3, a panela de revestimento (50) compreende uma superfície cilíndrica (52) para receber uma formulação farmacêutica, uma parede externa (54) em contato com uma extremidade da superfície cilíndrica (52), uma parede interna (56) em contato com a outra extremidade da superfície cilíndrica (52), e pelo menos um defletor (10), tal
20 como acima descrito. Com referência à Figura 4, as extremidades laterais (26) e (36) dos lados (20) e (30) do defletor (10) são colocadas em contato com a parede interna (56) ou a parede externa (54) da panela de revestimento (50). As extremidades de fundo (24) e (34) dos lados (20) e (30) que formam o defletor (10) entram em contato com a superfície cilíndrica (52) da panela de
25 revestimento (50). A panela de revestimento (50) pode compreender pelo menos um, pelo menos dois, pelo menos três, pelo menos quatro, pelo menos cinco, pelo menos seis defletores (10). Os defletores (10) podem ser fixados à panela de revestimento (50) através de quaisquer métodos conhecidos daquele versado na arte, que incluem, por exemplo, aqueles meios acima descritos.

Em algumas modalidades, a ponta de pelo menos um defletor (10) formado pela convergência da primeira ponta lateral (28) e a segunda ponta lateral (38) não se estende sobre a largura total da superfície cilíndrica (52). Com referência à Figura 4, isto deixa um intervalo entre a convergência da primeira ponta lateral (28) e a segunda ponta lateral (38) e a extremidade da superfície cilíndrica (52). Em algumas modalidades, a ponta de todos os defletores (10) formada pela convergência da primeira ponta lateral (28) e da segunda ponta lateral não se estende sobre a largura total da superfície cilíndrica (52).

Em algumas modalidades, o intervalo entre a convergência da primeira ponta lateral (28) e da segunda ponta lateral (38) e a extremidade da superfície cilíndrica (52) é uma distância, que é de cerca de 2% a cerca de 50% do comprimento do defletor a partir da primeira ponta lateral (28) e/ou da segunda ponta lateral (38) ao longo das extremidades de topo (22) e/ou (32); ou de cerca de 2% a cerca de 30% de um tal comprimento; ou de cerca de 2% a cerca de 20% de um tal comprimento; ou de cerca de 2% a cerca de 15% de um tal comprimento; ou de cerca de 10% a cerca de 15% de um tal comprimento, ou de cerca de 12% a cerca de 13% de um tal comprimento, ou de cerca de 2% a cerca de 10% de um tal comprimento. Em algumas modalidades, o intervalo é de cerca de 12,5% de um tal comprimento.

Quando dois ou mais defletores (10) estão presentes dentro de uma panela de revestimento (50), em algumas modalidades, pelo menos dois dos defletores (10) estão orientados na direção oposta. Com referência à Figura 3, os dois defletores (10) são orientados de um modo tal que as extremidades laterais (26) e (36) de um defletor (10) estejam em contato com a parede interna (56) da panela de revestimento (50) ao mesmo tempo em que as extremidades laterais (26) e (36) do outro defletor (10) estejam em contato com a parede externa (54) da panela de revestimento (50). Esta orientação é também ilustrada nas Figuras 4 e 5.

Em algumas modalidades, conforme ilustrado na Figura 4, o lado plano (20) do defletor (10) é alinhado perpendicularmente com a superfície cilíndrica (52) da panela de revestimento (50). Em outras modalidades, o lado plano (20) do defletor (10) pode estar alinhado em qualquer ângulo desejado com a superfície cilíndrica (52) da panela de revestimento (50).

Em algumas modalidades, a invenção provê um aparelho de revestimento (não conhecido), que compreende uma panela de revestimento (50), tal como acima descrita. Os aparelhos de revestimento são bem conhecidos para aqueles versados na arte e estão disponíveis comercialmente. Aparelhos de revestimento adequados incluem, mas não estão limitados a, um aparelho de revestimento Comp-U-Lab de 24" (60, 96 cm) (Thomas Engineering, Inc., Hoffman States, IL) e um aparelho de revestimento GCX -1000.

Os defletores podem ser preparados através de métodos de revestimento convencionais para a manufatura de um defletor. Por exemplo, um gabarito do defletor (10), tal que um gabarito de papelão, madeira ou plástico, pode ser criado usando o contorno da panela de revestimento (50). Um material de defletor, tal que qualquer um dos materiais acima descritos, pode ser cortado e moldado de acordo com o gabarito. Em algumas modalidades, a configuração do defletor (10) pode ser executada através do uso de um torno mecânico. Os defletores (10) podem ser fixados através de quaisquer meios à panela de revestimento (50). Em algumas modalidades, os defletores (10) são rosqueados à panela de revestimento (50) através dos orifícios do leito perfurado previamente existentes.

EXEMPLO 2

COMPOSIÇÕES DE REVESTIMENTO

Revestimento Exemplar de Formulações Farmacêuticas Usando Defletores Descritos nas Figuras 1-5

Comprimidos de Premarin à base de hidrogel moldados de

modo biconvexo oval, com 0,412 polegada (1,04 cm) x 0,225 polegada (0,571 cm) x 0,034 polegada (0,086 cm) de dimensões foram usados para os testes de revestimento. Os comprimidos contêm 0,375% de Estrogênios Conjugados, 15% de celulose microcristalina (Avicel PH 101), 48,51% de Monoidrato de Lactose Secado por Pulverização, 27,5% de HPMC K 100 M CR, e 0,25% de Estearato de Magnésio e possuíam um peso médio de 120 mg com um desvio padrão relacionado em uma faixa de 0,5 a 1,4%. A dureza dos núcleos do comprimido estavam em uma faixa de 7 a 10 scu.

Várias características da formulação farmacêutica revestida foram observadas e monitoradas incluindo, por exemplo, a aparência física, o percentual de revestimentos de açúcar fissurados, a variação do peso (em diferentes ganhos de peso), e a uniformidade de conteúdo de MPA e dos comprimidos resultantes.

Tabela 6: Composição da Suspensão de Revestimento de Carga

Descrição	Ingestão/Comprimido
Premarin 0,45 mg núcleo do comprimido	120,0
Acetato de Medroxiprogesterona, USP Micronizado @ 100% (A)	1,59
Sacarose, NF	96,672
Celulose Microcristalina, NF	0,53
Lauril Sulfato de Sódio	0,318
Polietileno Glicol 400, NF	1,06
Povidona K25, USP	5,3
Cab-O-Sil, NF	0,53
Água, USP, Purificado (B)	70,67

(A) Indica que a potência do Acetato de Medroxiprogesterona, USP, 100% Micronizado, pode variar e que a quantidade na formulação precisa ser ajustada de um modo correspondente. Se a quantidade de MPA for ajustada, a quantidade de sacarose será ajustada de um modo correspondente. Uma sobre carga é incluída de modo a compensar quanto a perdas de manufatura durante o revestimento.

(B) Indica removido durante o processamento.

Tabela 7: Composição da Composição de Revestimento de cor

Descrição	Ingestão/Comprimido (mg)
Premarin/MPA (0,45/1,5 mg) Comprimido Enchido	226
Sacarose, NF	23,4904
Dióxido de Titânio USP	0,7692
Povidona K25, USP	0,6154
Cab-O-Sil, NF	0,1250
Água, USP, Purificado (A)	13,4615

(A) Indica removido durante o processamento.

Tabela 8: Composição da Suspensão de Polimento

Descrição	Ingestão/Comprimido (mg)
Premarin/MPA (0,45/1, 5 mg) Comprimido colorido	251
Cera de Carnaúba, NF, # 120	0,222
Álcoois Minerais, Inodoros (A)	0,469

(A) Indica removido durante o processamento

5

Processo de Manufatura

Preparação de Suspensões de Carga de MPA

As suspensões de carga de MPA foram preparadas usando os estágios que se seguem:

1) Adicionar água, purificada em um recipiente com camisa dimensionado apropriadamente; ao mesmo tempo em que é efetuada a mistura com um misturador de alto cisalhamento, aquecer a água a de $65^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ e adicionar sacarose; aquecer novamente a 65°C ; misturar até que toda a sacarose seja dissolvida.

2) Resfriar a solução acima a de $40-45^{\circ}\text{C}$; adicionar lentamente ao vórtice usando um misturador de alto cisalhamento, o Polietileno Glicol, Povidona K 25, Celulose Microcristalina, e Cab-O-Sil; misturar a solução acima durante mais 1 minuto usando um misturador de alto cisalhamento.

3) Enquanto sob mistura com o misturador de alto cisalhamento, resfriar a suspensão acima a de $35-39^{\circ}\text{C}$ e adicionar lentamente

Lauril Sulfato de Sódio e MPA.

4) Misturar continuamente usando um misturador de baixo cisalhamento, ao mesmo tempo em que a temperatura do tanque é mantida a de 35°C a 39°C durante todo o processo de aplicação.

5 **Aplicação e Suspensão de Carga de MPA Quando do Uso de um Aparelho de Revestimento Comp – U-Lab**

1) À panela de revestimento perfurada de 24” (60,96 cm) com os diferentes defletores designados, foram carregados aproximadamente 33.333 núcleos de comprimidos de hidrogel Premarin.

10 2) A temperatura de entrada foi ajustada em 40°C e o fluxo de ar de entrada a 75 cfm; os comprimidos foram previamente aquecidos a cerca de 30°C, ponto de orvalho de 11°C e temperatura de exaustão a 35°C.

15 3) Com a panela girando a 18 rpm, aplicar cargas incrementais de suspensão de carga de MPA por meio de uma seringa até que seja alcançado um ganho de peso de comprimido médio de 106 mg; cada carga é seguida por um ciclo de jogo de tombamento de 180-300 segundo (sem passagem de ar através da panela de revestimento) seguido por uma fase de secagem de 60-180 segundos.

20 **Aplicação de Suspensão de Carga de MPA Quando do Escalonamento para GCX-1000**

1) À panela do aparelho de revestimento GCX-1000 com os diferentes defletores designados, foram carregados aproximadamente 166.666 núcleos de comprimido de hidrogel Premarin.

25 2) Ajustar a temperatura de entrada a 35°C e o fluxo de ar de entrada a 250 cfm; aquecer previamente os comprimidos a cerca de 30°C, ponto de orvalho de 12°C e temperatura de exaustão a 30°C.

3) Montar duas pistolas Graco em igual distância no tiro; instalar bocais hidráulicas (pontas) Spraying Systems 11001-SS) sobre as pistolas Graco; conectar uma bomba Graco (bomba de pistão) à linha de

suprimento da suspensão; ajustar a pressão de pulverização da suspensão em uma pressão de 80-100 psi (552 kPa -690 kPa), de um modo a produzir uma pulverização em forma de fole, que cobre a totalidade do leito de comprimidos; com a panela girando a 10 rpm, pulverizar cargas incrementais de suspensão de carga de MPA, até que um ganho de peso de comprimido médio de 106 mg seja alcançado; cada carga é seguida por um ciclo de jogo de tombamento de 180-300 segundo (sem passagem de ar através da panela de revestimento) seguido por uma fase de secagem de 60-180 segundos.

Preparação de Suspensões coloridas

10 1) Adicionar água, purificada em um recipiente com camisa apropriadamente dimensionado; ao mesmo tempo em que é efetuada a mistura com um misturador de alto cisalhamento, aquecer a água a $65^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ e adicionar Sacarose; aquecer novamente a 65°C ; continuar a agitação até que toda a sacarose tenha sido dissolvida.

15 2) Adicionar a Povidona e o Dióxido de Titânio; misturar usando um misturador de alto cisalhamento, de um modo a assegurar uma suspensão homogênea.

3) Adicionar Cab-O-Sil e misturar usando um misturador de alto cisalhamento, de um modo a produzir uma suspensão homogênea.

20 4) Resfriar a suspensão a de $35\text{-}39^{\circ}\text{C}$.

5) Misturar de um modo contínuo usando o misturador de baixo cisalhamento, ao mesmo tempo em que a temperatura do tanque é mantida em de 35°C a 39°C durante todo o processo de aplicação.

Aplicação de Suspensão colorida

25 1) A uma panela de revestimento perfurada de 24" (60, 96 cm), instalada no aparelho de revestimento Comp-U-Lab com os defletores especialmente projetados, carregar aproximadamente 33.333 comprimidos enchidos com Premarin/MPA.

2) Ajustar a temperatura de entrada a 40°C e o fluxo de ar de

entrada a 75 cfm; aquecer previamente os comprimidos a cerca de 30°C, ponto de orvalho de 11°C e temperatura de exaustão a 35°C.

- 3) Com a panela girando a 18 rpm, aplicar cargas incrementais de suspensão colorida, até que seja alcançado um ganho de peso de comprimido médio de 25 mg; cada carga é seguida por um ciclo de jogo de tombamento de 180-300 segundos (sem passagem de ar através da panela) seguido por uma fase de secagem de 60-180 segundos.

Preparação e Aplicação de Polimento

- 1) Preparar a suspensão de polimento através da suspensão da Cera de Carnaúba, NF, # 120 nos Álcoois Minerais, Inodoros, com agitação vigorosa.

3) Aplicar a suspensão de polimento aos comprimidos em rotação; continuar a rotação até que um brilho satisfatório seja obtido.

Avaliação da Aparência Física e Percentual de Formação de Fissuras do Comprimido

A aparência física dos comprimidos foi examinada através da observação da superfície dos comprimidos visualmente, ou com lentes de ampliação, quanto a anomalias superficiais durante a corrida de revestimento. Na maioria dos casos, o revestimento com açúcar tem a intenção de intensificar a aparência dos comprimidos. A qualidade de quaisquer processos de aplicação de Cor e de polimento subsequentes depende, em um alto grau, da uniformidade do revestimento de carga do substrato. Deste modo, é importante assegurar que os comprimidos enchidos não formem fissuras ou não apresentem lascas.

A aparência física e o percentual de comprimidos que apresentam fissuras das bateladas manufaturadas com os diferentes defletores foi avaliada. Os resultados são apresentados na Tabela 9. Os comprimidos revestidos com o uso do revestimento da presente invenção e o Defletor das Figuras 1 a 5 produziu comprimidos de aparência elegante e um baixo

percentual de comprimidos que apresentam fissuras.

Para os estudos de formação de fissuras do comprimido, os comprimidos revestidos foram introduzidos por deslizamento em um tubo ao interior de um béquer de aço inoxidável. O processo foi repetido quatro vezes. Subsequentemente, os revestimentos de açúcar foram examinados quanto ao percentual de formação de fissuras. Os resultados estão relatados na Tabela 9 acima.

Tabela 9

Aparência física, Taxa de Formação de Fissuras, e Variação de Peso dos Comprimidos Revestidos em um Ganho de Peso Objetivado de 106 mg

Aparência Física	Taxa de Formação de Fissuras	Variação em Peso
Excelente	3	2,26

Este pedido reivindica o benefício da prioridade do Pedido Provisório U. S. de Nº. Serial 60/864. 718, depositado em 7 de novembro de 2006, que é incorporado a este, a título referencial, em sua totalidade.

As exposições de cada patente, pedido de patente e publicação, incluindo livros, citados ou descritos neste documento são incorporados a este, a título referencial, em sua totalidade. Várias modificações da invenção, em adição àquelas aqui descritas, serão evidentes para aqueles versados na arte a partir da descrição que se segue. É ainda intencionado que tais modificações recaiam dentro do escopo das reivindicações apenas.

REIVINDICAÇÕES

1. Forma de dosagem sólida, caracterizada pelo fato de que compreende um material de núcleo e pelo menos um revestimento disposto sobre o mesmo, em que o revestimento compreende:

5 de cerca de 30% em peso, a cerca de 95% em peso de pelo menos um açúcar;

 de cerca de 0,3% em peso, a cerca de 0, 8% em peso de pelo menos um diluente/aglutinante;

10 de cerca de 0,28% em peso, a cerca de 0,4% em peso de pelo menos um tensoativo;

 de cerca de 4% em peso, a cerca de 6% em peso de pelo menos um aglutinante;

 de um modo opcional, pelo menos um plastificante em uma quantidade de até cerca de 5% em peso;

15 de um modo opcional, um agente de deslizamento, em uma quantidade de até cerca de 3% em peso; de um modo opcional, um agente terapêutico em uma quantidade de até cerca de 10% em peso;

20 2. Forma de dosagem sólida de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o diluente/aglutinante e o aglutinante não são os mesmos.

 3. Forma de dosagem sólida de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o revestimento compreende:

 -de cerca de 70% em peso, a cerca de 95% em peso de pelo menos um açúcar.

25 4. Forma de dosagem sólida de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o revestimento compreende:

 de cerca de 87% em peso, a cerca de 94% em peso de pelo menos um açúcar.

 5. Forma de dosagem sólida de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que o revestimento compreende de cerca de 0,4% em peso, a cerca de 0,6% em peso de pelo menos um diluente/aglutinante.

5 6. Forma de dosagem sólida de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que o revestimento compreende de cerca de 0,28% em peso, a cerca de 0,32% em peso de pelo menos um tensoativo.

10 7. Forma de dosagem sólida de qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que o revestimento compreende de cerca de 0,5% em peso, a cerca de 1,5% em peso de pelo menos um plastificante.

8. Forma de dosagem sólida de qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que o revestimento compreende até cerca de 1% em peso, de um agente de deslizamento.

15 9. Forma de dosagem sólida de qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que o revestimento compreende até cerca de 0,5% em peso, de um agente de deslizamento.

20 10. Forma de dosagem sólida de qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que, no revestimento, a razão do percentual em peso de aglutinante para o percentual em peso de diluente/aglutinante é de cerca de 8:1 a cerca de 12:1.

25 11. Forma de dosagem sólida de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que, no revestimento, a razão do percentual em peso de aglutinante para o percentual em peso de diluente/aglutinante é de cerca de 10:1.

12. Forma de dosagem sólida de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 11, caracterizada pelo fato de que, no revestimento, a razão do percentual em peso de aglutinante para o percentual em peso de tensoativo é de cerca de 12:1 a cerca de 20:1.

13. Forma de dosagem sólida de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que, no revestimento, a razão do percentual em peso de aglutinante para o percentual em peso de tensoativo é de cerca de 15:1 a cerca de 18:1.

5 14. Forma de dosagem sólida de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que, no revestimento, a razão do percentual em peso de aglutinante para o percentual em peso de tensoativo é de cerca de 16:1 a cerca de 17:1.

10 15. Forma de dosagem sólida de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizada pelo fato de que, no revestimento, a razão do percentual em peso de diluente/aglutinante para o percentual em peso de tensoativo é de cerca de 1,2:1 a cerca de 2:1.

15 16. Forma de dosagem sólida de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de que, no revestimento, a razão do percentual em peso de diluente/aglutinante para o percentual em peso de tensoativo é de cerca de 1,5:1 a cerca de 1,8:1.

20 17. Forma de dosagem sólida de qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizada pelo fato de que, no revestimento, a razão do percentual em peso de aglutinante; para o percentual em peso de tensoativo; para o percentual em peso de diluente/aglutinante, é de cerca de 10:0,6:1.

25 18. Forma de dosagem sólida de qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizada pelo fato de que o plastificante, o agente de deslizamento, e o agente terapêutico, cada um, está presente no revestimento.

19. Forma de dosagem sólida de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizada pelo fato de que, no revestimento, o açúcar compreende sacarose.

20. Forma de dosagem sólida de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 19, caracterizada pelo fato de que, no revestimento, o diluente/aglutinante compreende celulose microcristalina.

21. Forma de dosagem sólida de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, caracterizada pelo fato de que, no revestimento, o
5 tensoativo compreende lauril sulfato de sódio.

22. Forma de dosagem sólida de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, caracterizada pelo fato de que, no revestimento, o aglutinante compreende uma polivinil pirrolidona.

23. Forma de dosagem sólida de acordo com qualquer uma das
10 reivindicações 1 a 22, caracterizada pelo fato de que, no revestimento, o plastificante, quando presente, compreende um polietileno glicol.

24. Forma de dosagem sólida de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, caracterizada pelo fato de que, no revestimento, o agente de deslizamento, quando presente, compreende sílica.

15 25. Forma de dosagem sólida de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, caracterizada pelo fato de que, no revestimento, o agente terapêutico, quando presente, compreende uma progestina.

26. Forma de dosagem sólida de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, caracterizada pelo fato de que, no revestimento, o
20 agente terapêutico, quando presente, compreende o acetato de medroxiprogesterona.

27. Forma de dosagem sólida de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, caracterizada pelo fato de que o material do núcleo compreende estrogênios conjugados.

25 28. Forma de dosagem sólida de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um revestimento colorido.

29. Composição aquosa, caracterizada pelo fato de que compreende água e um componente sólido, em que:

o componente sólido compreende:

pelo menos um açúcar, em uma quantidade de a partir de cerca de 30% em peso, a cerca de 95% em peso, do componente sólido;

5 pelo menos um diluente/aglutinante, em uma quantidade de a partir de cerca de 0,3% em peso, a cerca de 0,8% em peso, do componente sólido;

pelo menos um tensoativo, em uma quantidade de a partir de cerca de 0,28% a cerca de 0,4% em peso, do componente sólido;

pelo menos um aglutinante, em uma quantidade de a partir de cerca de 4% em peso, a cerca de 6% em peso, do componente sólido;

10 de um modo opcional, pelo menos um plastificante, em uma quantidade de até cerca de 5% em peso, do componente sólido;

de um modo opcional, pelo menos um agente de deslizamento, em uma quantidade de até cerca de 3% em peso, do componente sólido; e

15 de um modo opcional, um agente terapêutico, em uma quantidade de até cerca de 10% em peso, do componente sólido;

em que a água compreende de cerca de 30% a cerca de 50% em peso, da composição aquosa.

30. Composição aquosa de acordo com a reivindicação 29, caracterizada pelo fato de que o componente sólido compreende de cerca de 70% em peso, a cerca de 95% em peso, do açúcar.

31. Composição aquosa de acordo com a reivindicação 29, caracterizada pelo fato de que o componente sólido compreende de cerca de 87% em peso, a cerca de 94% em peso, do açúcar.

32. Composição aquosa de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 31, caracterizada pelo fato de que o componente sólido compreende de cerca de 0,3% em peso, a cerca de 0,8% em peso, do diluente/aglutinante.

33. Composição aquosa de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 31, caracterizada pelo fato de que o componente sólido

compreende de cerca de 0,4% em peso, a cerca de 0,6% em peso, do diluente/aglutinante.

34. Composição aquosa de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 33, caracterizada pelo fato de que o componente sólido
5 compreende de cerca de 0,28% em peso, a cerca de 0,4% em peso, do tensoativo.

35. Composição aquosa de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 33, caracterizada pelo fato de que o componente sólido
10 compreende de cerca de 0,28% em peso, a cerca de 0,32% em peso, do tensoativo.

36. Composição aquosa de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 35, caracterizada pelo fato de que o componente sólido
compreende de cerca de 4% em peso, a cerca de 6% em peso, do aglutinante.

37. Composição aquosa de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 36, caracterizada pelo fato de que o componente sólido
15 compreende, de um modo opcional, de cerca de 0,5% em peso, a cerca de 1, 5% em peso, do plastificante.

38. Composição aquosa de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 38, caracterizada pelo fato de que o componente sólido
20 compreende, de um modo opcional, até cerca de 5% em peso, do agente terapêutico.

39. Composição aquosa de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 38, caracterizada pelo fato de que o componente sólido
25 compreende, de um modo opcional, até cerca de 5% em peso, do agente terapêutico.

40. Composição aquosa de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 39, caracterizada pelo fato de que o compreende sólido
compreende o açúcar, que compreende sacarose.

41. Composição aquosa de acordo com qualquer uma das

reivindicações 29 a 40, caracterizada pelo fato de que o componente sólido compreende o diluente/aglutinante, que compreende celulose microcristalina.

5 42. Composição aquosa de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 41, caracterizada pelo fato de que o componente sólido compreende o tensoativo, que compreende lauril sulfato de sódio.

43. Composição aquosa de qualquer uma das reivindicações 29 a 42, caracterizada pelo fato de que o componente sólido compreende o aglutinante, que compreende uma polivinilpirrolidona.

10 44. Composição aquosa de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 43, caracterizada pelo fato de que o componente sólido compreende o agente terapêutico que compreende uma progestina.

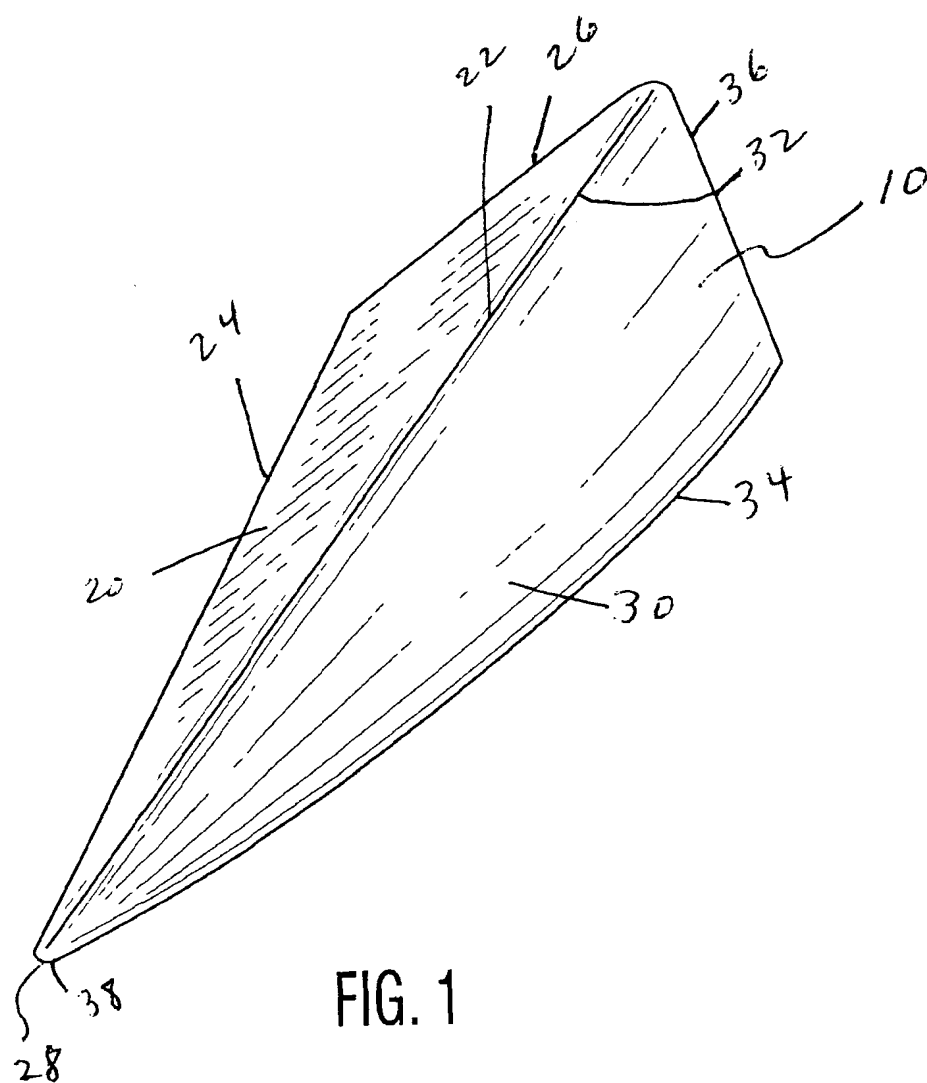
15 45. Composição aquosa de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 44, caracterizada pelo fato de que o componente sólido compreende o agente terapêutico, que quando presente compreende o acetato de medroxiprogesterona.

46. Composição aquosa de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 45, caracterizada pelo fato de que o componente sólido, que compreende o plastificante, o agente de deslizamento, e o agente terapêutico, e que cada um está presente no componente sólido.

20 47. Método para preparar uma forma de dosagem sólida, caracterizado pelo fato de que compreende revestir um material de núcleo com uma composição aquosa como definida em qualquer uma das reivindicações 29 a 46.

25 48. Método de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que compreende ainda o estágio de aplicar um revestimento de cor, um revestimento de polimento, ou ambos um revestimento de cor e um revestimento de polimento ao material de núcleo revestido.

49. Produto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com o método como definido nas reivindicações 47 ou 48.



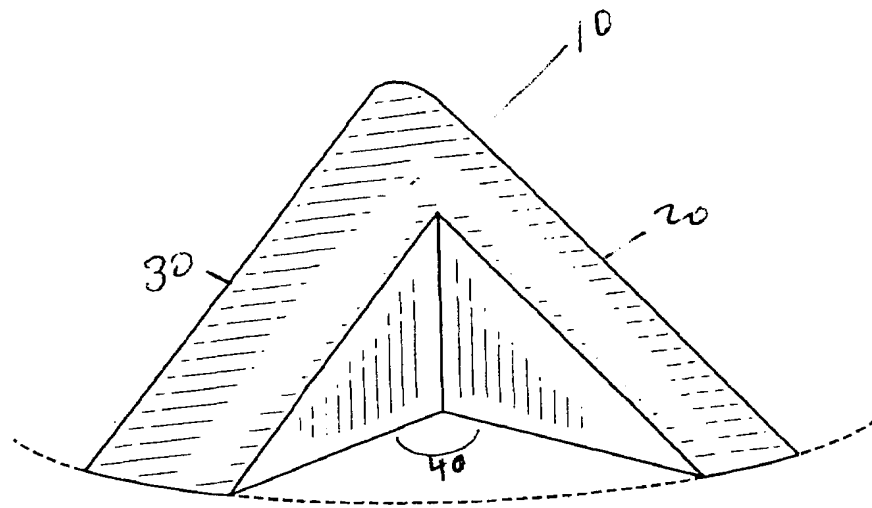
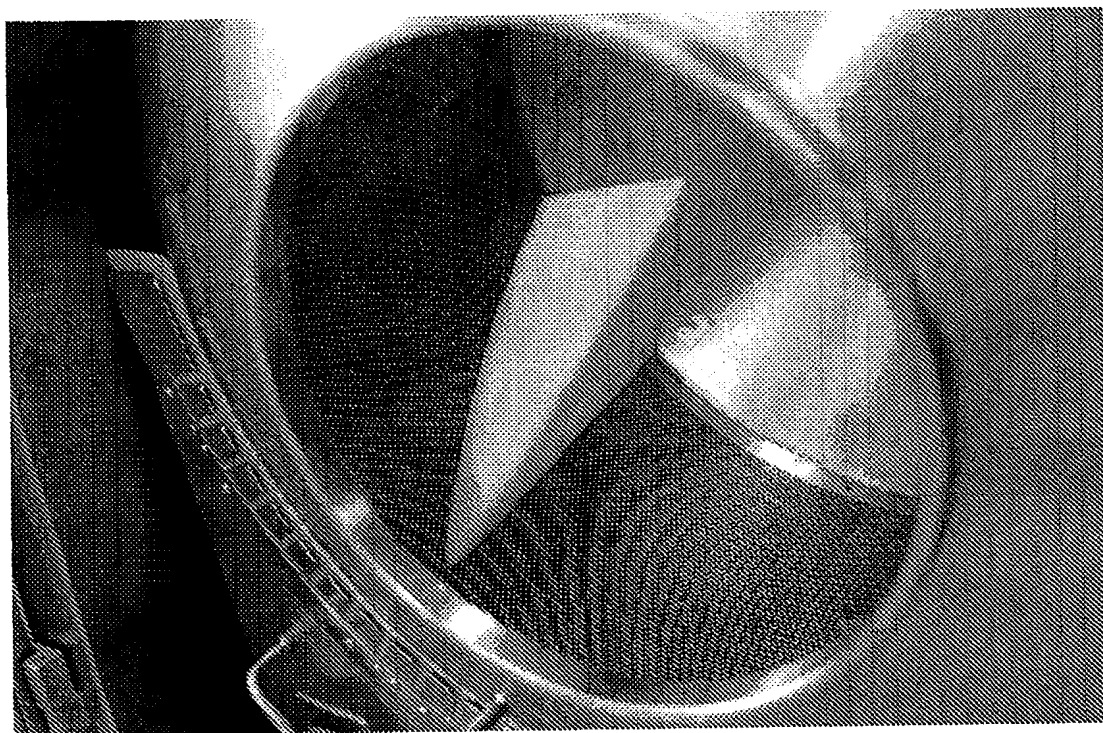


FIG. 2

Fig. 5



Defletos instalado na panela

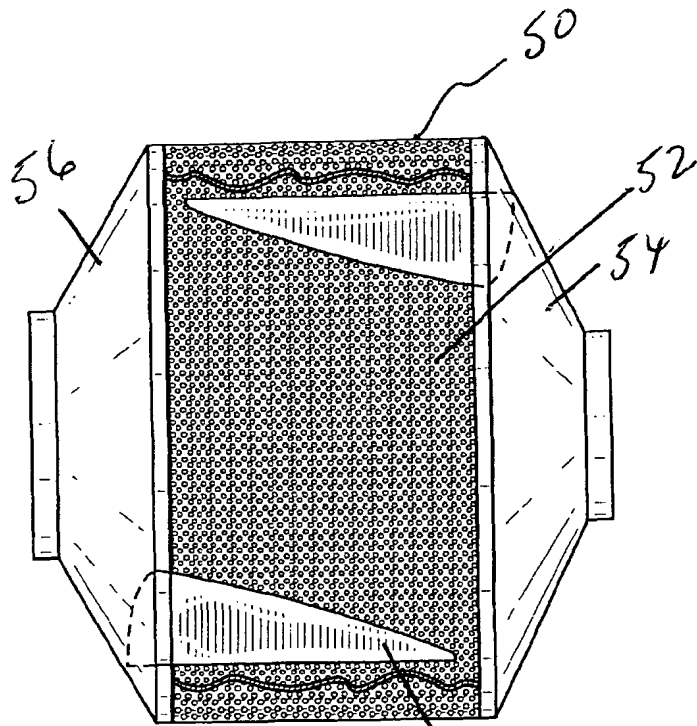


Fig. 3 10

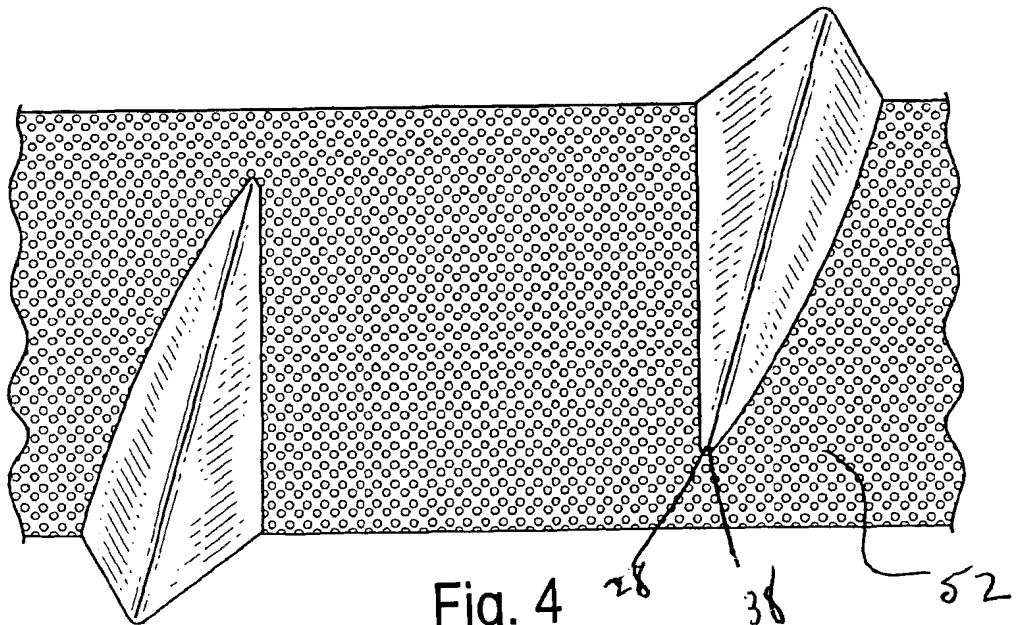


Fig. 4 28 38 52

RESUMO

“FORMA DE DOSAGEM SÓLIDA, COMPOSIÇÃO AQUOSA, MÉTODO PARA PREPARAR UMA FORMA DE DOSAGEM SÓLIDA, E, PRODUTO”

5 A invenção provê composições contendo açúcar, adequadas para o uso em preparações sólidas de revestimento, tais que comprimidos, pílulas, grânulos e grãos. São providos métodos de uso de tais revestimentos, assim como as formas de dosagem sólidas revestidas com as composições. Em algumas modalidades, os métodos fornecem comprimidos revestidos com açúcar, que compreendem estrogênios conjugados, e uma progestina, por
10 exemplo acetato de medroxiprogesterona.