



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

(21) **PI0612586-7 A2**

(22) Data de Depósito: 28/06/2006
(43) Data da Publicação: 23/11/2010
(RPI 2081)



(51) Int.Cl.:
A61K 9/36
A61K 31/565
A61K 31/55

(54) Título: **FORMULAÇÕES DE ESTROGÊNIOS
CONJUGADOS E BAZEDOXIFENO**

(30) Prioridade Unionista: 29/06/2005 US 60/694,889

(73) Titular(es): WYETH

(72) Inventor(es): Arwinder Nagi, Lawrence Van Pelt, Ramarao S.
Chatlapalli

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006025348 de 28/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/002823 de 04/01/2007

(57) Resumo: FORMULAÇÕES DE ESTROGÊNIOS CONJUGADOS E BAZEDOXIFENO. A presente invenção refere-se a formulações de dosagem sólidas contendo estrogênios conjugados e bazedoxifeno, ou um sal deste. Em algumas concretizações, as composições incluem um núcleo compreendendo estrogênios conjugados, e pelo menos um revestimento que compreende bazedoxifeno, ou um sal deste.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "FORMULAÇÕES DE ESTROGÊNIOS CONJUGADOS E BAZEDOXIFENO".

Este pedido de patente reivindica o benefício de prioridade ao pedido de patente Provisório dos Estados Unidos Nº de Série 60/694.889, depositado em 29 de junho de 2005, o conteúdo total do qual é incorporado por referência aqui.

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a formulações de dosagem sólidas contendo estrogênios conjugados e bazedoxifeno, ou um sal deste. Em algumas concretizações, as composições incluem um núcleo contendo estrogênios conjugados, e um revestimento que inclui bazedoxifeno, ou um sal deste.

Antecedente da Invenção

O uso de terapia de substituição de hormônio para prevenção de perda de osso em mulheres com pós-menopausa é bem-precedente. O protocolo normal clama pela suplementação de estrogênio usando tais formulações contendo estrona, estriol, etinil estradiol, ou estrogênios conjugados isolados de fontes naturais (por exemplo, estrogênios conjugados Premarin® de Wyeth-Ayerst). Em alguns pacientes, a terapia pode ser contraindicada devido aos efeitos proliferativos de estrogênios não-opostos (estrogênios não dados em combinação com progestins) terem no tecido uterino. Esta proliferação está associada com o risco aumentado de endometriose e/ou câncer endometrial. Os efeitos de estrogênios não-opostos no tecido do seio são menos claros, mas é de algum interesse. A necessidade de estrogênios que pode manter o efeito de poupar o osso, enquanto minimiza os efeitos proliferativos no útero e seio, é evidente.

O uso de indóis como antagonistas de estrogênio tem sido reportado por Von Angerer, Chemical Abstracts, Vol. 99, Nº 7 (1983), Abstract Nº 53886u, Também ver, J. Med. Chem. 1990, 33, 2635-2640; J. Med. 1987, 30, 131-136. Também ver Ger. Offen., DE 3821148 A1 891228 e WO 96/03375. A maioria dos compostos reportados nestas publicações cai em uma classe de compostos melhores caracterizados como sendo "antiestro-

gênios puros". Relatórios adicionais de indol antiestrogênios: WO A 95 17383 (Kar Bio AB), WO A 93 10741, e WO 93/23374 (Otsuka Pharmaceuticals, Japão).

A Patente dos Estados Unidos Nº 5.998.402 descreve 2-fenilindoles que são agonísticos/antagonistas de estrogênio úteis para o tratamento de doenças associadas com deficiência de estrogênio. Os compostos mostram forte ligação ao receptor de estrogênio. Ensaio in vitro, incluindo um ensaio de fosfatase alcalina Ishikawa, e um ensaio de transfecção ERE, mostram que estes compostos são antiestrogênios com pouca ou nenhuma estrogenicidade intrínseca, e eles se comprovam capazes de antagonizar completamente os efeitos de 17 β -estradiol, enquanto mostra pouca ou nenhuma estimulação uterina em um ensaio uterino de rato quando dosado sozinho. Adicionalmente, alguns dos compostos são capazes de inibir perda de osso em um rato ovariectomizado, enquanto mostra pouca ou nenhuma estimulação uterina. Estes compostos também diminuem o ganho de peso normalmente visto em animais ovariectomizados, bem como reduzem os níveis totais de colesterol. Um tal composto preferido é bazedoxifeno, que é 1-[4-azepan-1-il-etóxi]-benzil]2-(4-hidróxi-fenil)-3-metil-1H-indol-5-ol.

O bazedoxifeno é um estrogênio seletivo de tecido para tratamento e prevenção de osteoporose pós-menstrual. Tem sido reportado prevenir perda de osso e proteger o sistema cardiovascular, e reduzir ou eliminar os efeitos negativos no útero e seio (risco potencial de cânceres uterino e de seio).

As Patentes dos Estados Unidos Nºs 5.998.402 e 6.479.535 reportam a preparação de acetato de bazedoxifeno. A preparação sintética de acetato de bazedoxifeno também tem aparecido na literatura geral. Ver, por exemplo, Miller et al., *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 1654-1657. A descrição adicional da atividade biológica do fármaco tem aparecido na literatura geral também (por exemplo, Miller et al., *Drugs of the Future*, **2002**, 27(2), 117-121. Formulações de acetato de bazedoxifeno são também reportadas na Publicação de Pedido de Patente dos Estados Unidos Nº 2002/0031548 A1.

Polimorfos de acetato de bazedoxifeno são descritos nos Pedi-

dos de Patentes Provisórias dos Estados Unidos Nºs de Série 60/560.582, depositado em 7 de abril de 2004, e 60/560.584, depositado em 7 de abril de 2004. Formulações de dispersão de acetato de bazedoxifeno são descritas no Pedido de Patente Provisório dos Estados Unidos Nº de Série
5 60/560.452, depositado em 8 de abril de 2004. Sal de bazedoxifeno ascorbato é descrito no Pedido de Patente Provisório dos Estados Unidos Nº de Série 60/560.454, depositado em 8 de abril de 2004.

Existe uma necessidade de tratamento de fármaco eficaz para mulheres pós-menopausais para aliviar sintomas vasomotores e proteger os
10 ossos sem estimular o endométrio (que pode conduzir a hiperplasia endometrial), ou o seio. A presente invenção é dirigida a estas, bem como outras finalidades importantes.

Resumo da Invenção

Em algumas concretizações, a presente invenção proporciona
15 composições farmacêuticas incluindo um núcleo e pelo menos um revestimento; no qual o núcleo compreende estrogênios conjugados; e o revestimento compreende bazedoxifeno, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste. Em algumas concretizações, os estrogênios conjugados incluem ou consistem em Premarin®.

20 Em algumas concretizações, a composição farmacêutica é um comprimido. Em algumas concretizações, as composições farmacêuticas incluem um núcleo e pelo menos um revestimento; no qual o núcleo inclui estrogênios conjugados; e o revestimento inclui bazedoxifeno, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

25 Em algumas concretizações, o revestimento compreende:

- a) um componente de carga compreendendo de cerca de 5% a cerca de 30% em peso da formulação farmacêutica;
- b) um componente de aglutinante compreendendo de cerca de 1% a cerca de 10% em peso da formulação farmacêutica;
- 30 c) um componente de agente de umedecimento compreendendo de cerca de 0,01% a cerca de 2% em peso da formulação farmacêutica;
- d) um componente de antioxidante opcional compreendendo de

0% a cerca de 2% em peso da formulação farmacêutica;

e) acetato de bazedoxifeno, compreendendo de cerca de 0,1% a cerca de 20% em peso da formulação farmacêutica; e

5 f) um componente de quelante opcional compreendendo de 0% a cerca de 0,1% em peso da formulação farmacêutica.

Em algumas concretizações, os estrogênios conjugados estão presentes em uma quantidade de cerca de 0,10 a cerca de 1,0 mg; ou de cerca de 0,3 a cerca de 0,8 mg; ou de cerca de 0,4 a cerca de 0,5 mg; ou de cerca de 0,5 a cerca de 0,7 mg.

10 Em algumas concretizações, o bazedoxifeno está presente em uma quantidade de cerca de 1 a cerca de 50 mg, baseado no peso da base livre de bazedoxifeno, ou de cerca de 5 a cerca de 25 mg, baseado no peso da base livre de bazedoxifeno, de cerca de 5 a cerca de 15 mg, baseado no peso da base livre de bazedoxifeno, de cerca de 15 a cerca de 25 mg, baseado no peso da base livre de bazedoxifeno, de cerca de 35 a cerca de 45 mg, baseado no peso da base livre de bazedoxifeno.

15 Em algumas concretizações, os estrogênios conjugados estão presentes em uma quantidade de cerca de 0,10 a cerca de 1,0 mg; e o bazedoxifeno está presente em uma quantidade de cerca de 5 a cerca de 50 mg, baseado no peso da base livre de bazedoxifeno.

20 Em algumas concretizações, o estrogênio conjugado é Premarin®, e o bazedoxifeno é acetato de bazedoxifeno.

25 Em algumas concretizações, o componente de carga do revestimento compreende sacarose; o componente de aglutinante do revestimento compreende hidroxipropilmetilcelulose; o componente de agente de umedecimento do revestimento compreende palmitato de sacarose; o componente antioxidante opcional do revestimento, quando presente, compreende ácido ascórbico, ou um sal deste; e o componente de quelante adicional, quando presente, compreende EDTA.

30 Em algumas concretizações, as composições farmacêuticas incluem adicionalmente revestimento de cor. Em algumas concretizações, o revestimento de cor inclui:

a) um componente de carga opcional compreendendo de cerca de 0,01% a cerca de 8% em peso da formulação farmacêutica;

b) um componente de aglutinante opcional compreendendo de cerca de 0,01% a cerca de 2% em peso da formulação farmacêutica; e

5 c) um componente de agente de coloração compreendendo de cerca de 0,01% a cerca de 6% em peso da formulação farmacêutica. Em algumas tais concretizações adicionais, o componente de carga opcional compreende sacarose. Em algumas tais concretizações adicionais, o componente de aglutinante opcional compreende hidroxipropilmetilcelulose. Em
10 algumas outras tais concretizações, o componente de agente de coloração compreende dióxido de titânio.

Em algumas concretizações, as composições farmacêuticas incluem ainda um revestimento claro. Em algumas tais reivindicações, o revestimento claro forma de cerca de 0,01% a cerca de 2% em peso da formulação farmacêutica.

15 Em algumas concretizações, o componente antioxidante opcional, o componente quelante opcional, ou ambos o componente antioxidante opcional e o componente quelante opcional, adicionalmente sendo opcionalmente presentes no revestimento conforme descrito acima, podem também cada independente e opcionalmente estarem presentes em um ou mais do revestimento de cor e do revestimento claro.

A invenção proporciona adicionalmente processos para a preparação de composições farmacêuticas da invenção, e produtos dos processos.

25 Descrição Detalhada

Em algumas concretizações, a presente invenção proporciona composições farmacêuticas incluindo estrogênios conjugados e bazedoxifeno, ou um sal deste. Em algumas concretizações, o estrogênio conjugado inclui ou consiste em Premarin®.

30 As composições farmacêuticas da invenção incluem cápsulas e comprimidos em formulações de cápsula (TIC). Em algumas concretizações, as composições farmacêuticas da invenção são comprimidos.

Em algumas concretizações, as composições farmacêuticas da invenção incluem um núcleo e pelo menos um revestimento; no qual o núcleo inclui estrogênios conjugados, preferivelmente Premarin®, e o revestimento inclui bazedoxifeno, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, preferivelmente acetato de bazedoxifeno.

Em algumas concretizações, o revestimento compreende:

- a) um componente de carga compreendendo de cerca de 5% a cerca de 30% em peso da formulação farmacêutica;
- b) um componente de aglutinante compreendendo de cerca de 1% a cerca de 10% em peso da formulação farmacêutica;
- c) um componente de agente de umedecimento compreendendo de cerca de 0,01% a cerca de 2% em peso da formulação farmacêutica;
- d) um componente de antioxidante opcional compreendendo de 0% a cerca de 2% em peso da formulação farmacêutica;
- e) acetato de bazedoxifeno, compreendendo de cerca de 0,1% a cerca de 20% em peso da formulação farmacêutica; e
- f) um componente de quelante opcional compreendendo de 0% a cerca de 0,1% em peso da formulação farmacêutica.

Em algumas concretizações adicionais, o revestimento compreende:

- a) um componente de carga compreendendo de cerca de 6% a cerca de 12% em peso da formulação farmacêutica;
- b) um componente de aglutinante compreendendo de cerca de 1% a cerca de 6% em peso da formulação farmacêutica;
- c) um componente de agente de umedecimento compreendendo de cerca de 0,1% a cerca de 3% em peso da formulação farmacêutica;
- d) um componente de antioxidante opcional compreendendo de 0% a cerca de 0,5% em peso da formulação farmacêutica;
- e) acetato de bazedoxifeno, compreendendo de cerca de 2% a cerca de 6% em peso da formulação farmacêutica; e
- f) um componente de quelante opcional compreendendo de 0% a cerca de 0,1% em peso da formulação farmacêutica.

Em outras concretizações, o revestimento compreende:

- a) um componente de carga compreendendo de cerca de 12% a cerca de 18% em peso da formulação farmacêutica;
- b) um componente de aglutinante compreendendo de cerca de 4% a cerca de 8% em peso da formulação farmacêutica;
- c) um componente de agente de umedecimento compreendendo de cerca de 0,2% a cerca de 0,5% em peso da formulação farmacêutica;
- d) um componente de antioxidante opcional compreendendo de 0,3% a cerca de 0,8% em peso da formulação farmacêutica;
- e) acetato de bazedoxifeno, compreendendo de cerca de 4% a cerca de 9% em peso da formulação farmacêutica; e
- f) um componente de quelante opcional compreendendo de 0% a cerca de 0,1% em peso da formulação farmacêutica.

Em algumas concretizações proporcionais, o revestimento compreende:

- a) um componente de carga compreendendo de cerca de 20% a cerca de 30% em peso da formulação farmacêutica;
- b) um componente de aglutinante compreendendo de cerca de 6% a cerca de 10% em peso da formulação farmacêutica;
- c) um componente de agente de umedecimento compreendendo de cerca de 0,4% a cerca de 0,8% em peso da formulação farmacêutica;
- d) um componente de antioxidante opcional compreendendo de 0% a cerca de 1,2% em peso da formulação farmacêutica;
- e) acetato de bazedoxifeno, compreendendo de cerca de 7% a cerca de 14% em peso da formulação farmacêutica; e
- f) um componente de quelante opcional compreendendo de 0% a cerca de 0,1% em peso da formulação farmacêutica.

Em algumas concretizações, o núcleo da composição inclui estrogênios conjugados e uma ou mais cargas e/ou agentes de ligação. Em algumas concretizações, os estrogênios conjugados incluem ou consistem em Premarin®. Geralmente, o núcleo inclui estrogênios conjugados em uma quantidade de cerca de 0,10 a cerca de 1,0 mg, e forma de cerca de 45% a

cerca de 80% em peso da formulação farmacêutica. Em algumas concretizações, o núcleo inclui estrogênios conjugados em uma quantidade de cerca de 0,3 a cerca de 0,8 mg. Em algumas concretizações, o núcleo inclui estrogênios conjugados em uma quantidade de cerca de 0,4 a cerca de 0,5 mg; por exemplo, cerca de 0,45 mg, ou de cerca de 0,5 a cerca de 0,7 mg, por exemplo, cerca de 0,625 mg. Em algumas concretizações, o núcleo é um comprimido preenchido contendo estrogênio conjugado, preferivelmente Premarin®.

Em algumas concretizações, as composições farmacêuticas da invenção incluem pelo menos um revestimento que contém bazedoxifeno, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste. Em algumas concretizações, o bazedoxifeno, ou sal farmaceuticamente aceitável deste, está presente em uma quantidade de cerca de 1 a cerca de 50 mg, baseado no peso da base livre de bazedoxifeno. Conforme aqui usado, o termo "baseado no peso da base livre de bazedoxifeno" é pretendido para significar aquela quantidade de bazedoxifeno, ou sal deste, que proporciona o mesmo número de moléculas de bazedoxifeno conforme a massa indicada de base livre de bazedoxifeno. Desse modo, por exemplo, a frase "10 mg de acetato de bazedoxifeno, baseado no peso da base livre de bazedoxifeno", indicaria uma massa de acetato de bazedoxifeno suficiente para proporcionar um número de moléculas de acetato de bazedoxifeno que é o mesmo conforme o número de moléculas de bazedoxifeno presente em 10 mg da forma de base livre de bazedoxifeno. Em algumas concretizações, o bazedoxifeno, ou sal farmaceuticamente aceitável deste, está presente em uma quantidade de cerca de 5 a cerca de 25 mg, ou de cerca de 5 a cerca de 15 mg, ou de cerca de 15 a cerca de 25 mg, ou de cerca de 35 a cerca de 45 mg, baseado no peso da base livre de bazedoxifeno.

Em algumas concretizações, o bazedoxifeno está presente na formulação farmacêutica como o sal de acetato. Em algumas concretizações, o acetato de bazedoxifeno presente no revestimento forma de cerca de 0,1% a cerca de 20% em peso da formulação farmacêutica; ou de cerca de 2% a cerca de 6% em peso da formulação farmacêutica; ou de cerca de

4% a cerca de 9% em peso da formulação farmacêutica; ou de cerca de 7% a cerca de 14% em peso da formulação farmacêutica.

Em adição ao bazedoxifeno, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, o revestimento pode conter uma ou mais cargas, diluentes, ligantes, agentes de umedecimento, e/ou antioxidantes.

Geralmente, o componente de carga do revestimento forma de cerca de 5% a cerca de 30% em peso da formulação farmacêutica; ou de cerca de 6% a cerca de 12% em peso da formulação farmacêutica; ou de cerca de 12% a cerca de 18% em peso da formulação farmacêutica; ou de cerca de 20% a cerca de 30% em peso da formulação farmacêutica. O componente de carga pode incluir uma ou mais cargas conhecidas para serem úteis na técnica, por exemplo, um ou mais açúcares, por exemplo, sacarose, manitol, lactose, e similares, e/ou outras cargas, tais como celulose em pó, celulose microcristalina, malodextrin, sorbitol, amido, xilitol, carboximetil celulose, carboxietil celulose, hidroxietil celulosas, celulosas microcristalinas, amidos, fosfato de dicálcio anidro, sódio glicolatos de amido, e aluminossilicatos de metal. Em algumas concretizações, o componente de carga do revestimento inclui um ou mais açúcares. Conforme aqui usado, o termo "açúcar" se refere a qualquer tipo de carboidratos simples, tais como mono ou dissacarídeo, ou naturalmente obtido, refinado de uma fonte natural, ou artificialmente produzido, e inclui, sem limitação, sacarose, dextrose, maltose, glucose, frutose, galactose, manose, lactose, trehalose, lactulose, levulose, rafinose, ribose, e xilose. O termo "açúcar", conforme aqui usado, também inclui vários "substituintes de açúcar" amplamente conhecidos àqueles versados na técnica de preparação de formas de dosagem sólidas, tais como os álcoois polihídricos (algumas vezes referidos como "álcoois de açúcar" ou sacarídeos hidrogenados), por exemplo, sorbitol, manitol, xilitol, e eritritol, e os derivados de açúcar de álcoois polihídricos, tais como, maltitol, lactitol, isomalt, e polialditol. Conseqüentemente, a recitação do termo "açúcar" genericamente deve ser interpretado para incluir tais compostos específicos, bem como outros não expressamente recitados. Em certas concretizações, o açúcar é um mono ou dissacarídeo, por exemplo, sacarose, dextrose, malto-

se, glucose, frutose, galactose, manose, ou lactose. Em algumas concretizações preferidas, o componente de carga do revestimento inclui ou consiste em sacarose.

5 Geralmente, o componente de aglutinante do revestimento forma de cerca de 1% a cerca de 10% em peso da formulação farmacêutica; ou de cerca de 1% a cerca de 6% em peso da formulação farmacêutica; ou de cerca de 4% a cerca de 8% em peso da formulação farmacêutica; ou de cerca de 6% a cerca de 10% em peso da formulação farmacêutica. O componente de aglutinante também inclui um ou mais ligantes conhecidos para
10 serem úteis na técnica, por exemplo, um ou mais de hidroxipropilmetilcelulose, carboximetil celulose, carboxietil celulose, hidroxietil celulosas, celulosas microcristalinas, amidos, e polivinil pirrolidina (PVP). Em algumas concretizações preferidas, o componente de carga inclui ou consiste em hidroxipropilmetilcelulose.

15 Verificou-se de acordo com a presente invenção que a sacarose, embora não um agente de formação de filme típica similar a hidroxipropil metilcelulose, é particularmente vantajosa quando usada com um grau de viscosidade inferior de hidroxipropil metilcelulose, por exemplo, 3 cps. Conquanto não se deseje estar ligado por qualquer teoria particular, a sacarose
20 é acreditada adicionar corpo ao revestimento, e agir como uma carga solúvel em um processo de revestimento ativo. Geralmente, é benéfico empregar-se uma razão de hidroxipropil metilcelulose para sacarose de cerca de 1:2 a cerca de 1:5, ou de cerca de 1:2 a cerca de 1:4, ou de cerca de 1:2,5 acerca de 1:3,5; ou cerca de 1:3. Tal razão é acreditada proporcionar a viscosidade
25 mais aceitável e características de pulverização da suspensão de carga em 20% de p/p de nível de sólidos para um processo de revestimento contínuo.

Geralmente, o componente de agente de umedecimento do revestimento é selecionado para aumentar a molhabilidade dos componentes do revestimento de carga, e, em particular, bazedoxifeno, e para, portanto,
30 auxiliar na dispersão de bazedoxifeno. Preferivelmente, o agente de umedecimento possui baixas características de espumação, e, preferivelmente, tem atividade antimicrobiana. Geralmente, o componente de agente de umedeci-

mento forma de cerca de 0,01% a cerca de 2% em peso da formulação farmacêutica; ou de cerca de 0,1% a cerca de 3% em peso da formulação farmacêutica; ou de cerca de 0,2% a cerca de 0,5% em peso da formulação farmacêutica; ou de cerca de 0,4% a cerca de 0,8% em peso da formulação farmacêutica. O componente de agente de umedecimento pode incluir um ou mais agentes de umedecimento conhecidos para serem úteis na técnica, por exemplo, um ou mais de ésteres de ácido graxo, tais como palmitato de sacarose, e Poloxâmero 188, alquil sulfatos de metal, lauril sulfato de sódio, polioxietileno sorbitano ésteres de ácido graxo, polietileno glicóis, derivados de óleo de rícino polioxietileno, docusato de sódio, compostos de amina de amônia quaternária, ésteres de açúcar de ácidos graxos, e glicerídeos de ácidos graxos. Em algumas concretizações preferidas, o componente de agente de umedecimento inclui ou consiste em palmitato de sacarose.

Geralmente, o componente de antioxidante opcional do revestimento forma até cerca de 15% em peso, por exemplo, de cerca de 0% a cerca de 15% em peso da formulação farmacêutica; de cerca de 0,01% a cerca de 5% em peso da formulação farmacêutica; de cerca de 0,01% a cerca de 2% em peso da formulação farmacêutica; ou de cerca de 0,1% a cerca de 0,5% em peso da formulação farmacêutica; ou de cerca de 0,3% a cerca de 0,8% em peso da formulação farmacêutica; ou de cerca de 0,6% a cerca de 1,2% em peso da formulação farmacêutica. O componente antioxidante, quando presente, pode incluir um ou mais antioxidantes conhecidos para serem úteis na técnica, por exemplo, um ou mais de ácido ascórbico, ou um sal deste, tais como scorbato de sódio, palmitato de ascorbila, ascorbato de nicotinamida, galato de propila, tocoferol (alfa, beta e gama), BHA/BHT, ácido cítrico e sais deste, por exemplo, citrato de sódio. Em algumas concretizações, o componente antioxidante inclui ou consiste em ácido ascórbico.

Exemplos adicionais de cargas adequadas, ligantes, agentes de umedecimento, e antioxidantes, podem ser encontrados em, por exemplo, *Remington's Pharmaceuticals Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, que é incorporado aqui por referência em sua totalidade.

Geralmente, o componente quelante opcional forma até cerca de 0,1% em peso da formulação farmacêutica. Em algumas concretizações, o componente quelante está presente em uma quantidade de cerca de 0,01% a cerca de 0,10% em peso de revestimento. O componente quelante
5 pode incluir um ou mais agentes quelantes conforme são conhecidos na técnica para uso em formulações farmacêuticas. Um agente quelante preferido é ácido etilenodiaminatetraacético (EDTA). Outros agentes quelantes adequados podem ser encontrados em, por exemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences, supra*.

10 Em algumas concretizações, o componente antioxidante opcional, o componente quelante opcional, ou ambos o componente antioxidante opcional e o componente quelante opcional, adicionalmente estando opcionalmente presentes no revestimento, conforme descrito acima, também podem cada um independente e opcionalmente estarem presentes em um ou
15 mais do revestimento de cor e do revestimento claro, conforme descrito abaixo. Em algumas concretizações, o componente antioxidante e o componente quelante estão ambos presentes juntos em um ou mais dos revestimentos. Desse modo, em algumas tais concretizações, o componente antioxidante e o componente quelante estão ambos presentes no revestimento
20 contendo o agente ativo, por exemplo, bazedoxifeno; ou no revestimento de cor; ou no revestimento claro; ou em qualquer dois dos revestimentos, ou em todos os três dos revestimentos.

Em algumas concretizações, a composição farmacêutica inclui adicionalmente um revestimento de cor. Geralmente, o revestimento de cor é
25 formado sobre o primeiro revestimento descrito acima, e pelo menos um agente colorante. Em algumas concretizações, o revestimento de cor inclui:

- a) um componente de carga opcional incluindo de cerca de 0,01% a cerca de 8% em peso da formulação farmacêutica;
- b) um componente de aglutinante opcional incluindo de cerca
30 de 0,01% a cerca de 2% em peso da formulação farmacêutica; e
- c) um componente de agente de coloração incluindo de cerca de 0,01% a cerca de 6% em peso da formulação farmacêutica.

O revestimento de cor pode também opcionalmente incluir o componente antioxidante antes mencionado, ou o componente quelante antes mencionado, ou ambos, conforme descrito acima.

5 Geralmente, o componente de carga opcional do revestimento de cor pode incluir uma ou mais cargas conforme descrito acima para o primeiro revestimento. Em algumas concretizações, o componente de carga do revestimento de cor, quando presente, inclui ou consiste em sacarose.

10 Geralmente, o componente de aglutinante opcional do revestimento de cor pode incluir uma ou mais ligantes conforme descrito acima para o primeiro revestimento. Em algumas concretizações, o componente de aglutinante do revestimento de cor, quando presente, inclui ou consiste em hidroxipropilmetilcelulose.

15 O componente de agente de coloração pode incluir um ou mais de qualquer da variedade de agentes de coloração conhecidos para serem úteis nas técnicas farmacêuticas. Em algumas concretizações, o componente de agente de coloração inclui ou consiste em dióxido de titânio. Agentes de coloração adicionalmente preferidos incluem, por exemplo, agentes Opa-dry®, por exemplo, Opadry® White YS-1-18202A.

20 Em algumas concretizações, as composições farmacêuticas da invenção incluem um revestimento claro. Em algumas concretizações, o revestimento claro inclui de cerca de 0,01% a cerca de 2% em peso da formulação farmacêutica. Geralmente, o revestimento claro é formado sobre o revestimento de cor, quando presente, conforme descrito acima, alternada ou, diretamente no primeiro revestimento, conforme descrito acima. Quaisquer
25 dos numerosos revestimentos claros conhecidos na técnica são adequados para uso na composição farmacêutica da invenção, por exemplo, revestimentos Opadry®, por exemplo, Opadry® Clear YS-2-19114A.

30 O revestimento claro pode também opcionalmente incluir o componente antioxidante antes mencionado, ou o componente quelante antes mencionado, ou ambos, conforme descrito.

Em algumas concretizações, a invenção proporciona processos para preparação de composições farmacêuticas da invenção. Em algumas

concretizações, os processos são usados para preparar composições farmacêuticas da invenção que incluem:

um núcleo incluindo estrogênios conjugados; e

um primeiro revestimento incluindo bazedoxifeno, ou um sal farmacêuticamente aceitável deste. Em algumas concretizações, o processo inclui:

i) provisão de um núcleo incluindo estrogênios conjugados; e

ii) revestimento do núcleo com uma composição de revestimento compreendendo bazedoxifeno, ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, para formar um núcleo revestido.

Em algumas concretizações, os processos incluem adicionalmente a etapa de:

iii) revestimento do núcleo revestido com uma composição de revestimento de cor para formar uma composição revestida de cor.

Em algumas concretizações, os processos incluem adicionalmente a etapa de:

iv) revestimento da composição de revestimento de cor com uma composição de revestimento claro para formar um revestimento claro nesta.

Tradicionalmente, os revestimentos de açúcar são aplicados a formulações de comprimido usando um processo intermitente. No processo de revestimento de açúcar ativo intermitente, quantidades distintas da suspensão de revestimento de açúcar ativo são aplicadas à superfície de uma forma de dosagem, por exemplo, um comprimido, seguido por uma fase de distribuição e fase de secagem, que é repetida várias centenas de vezes até que o ganho de peso desejado é alcançado. Vários produtos atualmente vendidos são fabricados usando esta técnica. Este processo, contudo, tem algumas limitações. Exemplos de tais limitações são a capacidade de carregamento de fármaco limitada para manter um tamanho de comprimido razoável, e tempos de processo, e a limitação dos excipientes disponíveis que podem ser usados para modificar a taxa de liberação, e variabilidade inerente do processo.

Enquanto tais processos intermitentes são responsáveis pelas presentes formulações, verificou-se de acordo com a presente invenção, que revestimentos de açúcar podem ser aplicados a comprimidos ou outras formas de dosagem revestíveis por um processo contínuo. No processo de revestimento de açúcar contínuo, suspensão ativa é aplicada em uma "maneira contínua", que é similar ao processo de revestimento de filme tradicional a partir do ponto de vista do processo. É conhecido que o açúcar, tal como açúcar em uma solução, não pode ser pulverizado continuamente nos comprimidos devido a suas propriedades físico-químicas inerentes, tais como solubilidade, viscosidade, e suas cinéticas de cristalização, quando secado por aplicação de pulverização nos comprimidos. Contudo, o uso das formulações aqui descritas, com controle apropriado de variáveis de processo, produz um produto de qualidade e estabilidade adequadas, e proporciona as limitações do processo de revestimento de açúcar intermitente descrito acima.

Conseqüentemente, em algumas concretizações, o revestimento do núcleo com a composição de revestimento incluindo bazedoxifeno, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, é realizado por um processo contínuo.

Em algumas concretizações, a composição de revestimento da etapa ii) inclui:

- a) um componente de carga;
- b) um componente de aglutinante;
- c) um componente de agente de umedecimento;
- d) um componente de antioxidante opcional;
- e) acetato de bazedoxifeno; e
- f) um componente de quelante opcional,

no qual o componente de carga, o componente de aglutinante, o componente de agente de umedecimento, o componente de antioxidante opcional, e o componente de quelante opcional são conforme descritos acima. Em algumas concretizações, o componente de carga do revestimento compreende sacarose; o componente de aglutinante do revestimento com-

preende hidroxipropilmetilcelulose; o componente de agente de umedecimento da composição compreende palmitato de sacarose; o componente de antioxidante opcional do revestimento, quando presente, compreende ácido ascórbico, ou um sal deste; e o componente de quelante opcional, quando presente, compreende EDTA.

5

Em algumas concretizações, a composição de revestimento de cor inclui:

um componente de carga opcional;

um componente de aglutinante opcional; e

10

um componente de agente de coloração;

no qual o componente de carga opcional, o componente de aglutinante opcional, e o componente de agente de coloração, são conforme descritos acima. O revestimento de cor pode também opcionalmente incluir o componente de antioxidante antes mencionado, ou o componente de quelante antes mencionado, ou ambos, conforme descrito acima.

15

Em algumas concretizações, o componente de carga opcional da composição de revestimento de cor inclui sacarose; o componente de aglutinante opcional da composição de revestimento de cor inclui hidroxipropilmetilcelulose; e o componente de agente de coloração da composição de revestimento de cor inclui dióxido de titânio. Em algumas concretizações, o componente antioxidante opcional do revestimento de cor, quando presente, compreende ácido ascórbico, ou um sal deste; e o componente de quelante opcional do revestimento de cor compreende EDTA.

20

Em algumas concretizações, o componente de carga da composição de revestimento da etapa ii) forma de cerca de 5% a cerca de 30% em peso da formulação farmacêutica; o componente de aglutinante da composição de revestimento da etapa ii) forma de cerca de 1% a cerca de 10% em peso da formulação farmacêutica; o componente de agente de umedecimento da composição de revestimento da etapa ii) forma de cerca de 0,01% a cerca de 2% em peso da formulação farmacêutica; o componente de antioxidante opcional da composição de revestimento da etapa ii) forma de cerca de 0% a cerca de 2% em peso da formulação farmacêutica; o ace-

25

30

tato de bazedoxifeno forma de cerca de 0,1% a cerca de 20% em peso da formulação farmacêutica; e o componente de quelante opcional do revestimento forma de 0% a cerca de 0,1% em peso da formulação farmacêutica. Em algumas concretizações, os estrogênios conjugados estão presentes em uma quantidade de cerca de 0,10 a cerca de 1,0 mg. Em algumas concretizações adicionais, o bazedoxifeno está presente em uma quantidade de cerca de 1 a cerca de 50 mg, baseado no peso da base livre de bazedoxifeno. Em algumas concretizações adicionais, os estrogênios conjugados estão presentes em uma quantidade de cerca de 0,10 a cerca de 1,0 mg; e o bazedoxifeno está presente em uma quantidade de cerca de 5 a cerca de 50 mg, baseado no peso da base livre de bazedoxifeno.

Em algumas concretizações de cada uma das composições farmacêuticas e processos da invenção, os estrogênios conjugados incluem ou consistem em Premarin®.

Em algumas concretizações de cada uma das composições farmacêuticas e processos da invenção, os estrogênios conjugados estão presentes na composição em uma quantidade de cerca de 0,10 a 1,0 mg; ou de cerca de 0,3 a cerca de 0,8 mg; ou de cerca de 0,4 a cerca de 0,5 mg; ou de cerca de 0,5 a cerca de 0,7 mg.

Em algumas concretizações de cada uma das composições farmacêuticas e processos da invenção, o bazedoxifeno está presente em uma quantidade de cerca de 1 a 50 mg; ou de cerca de 5 a cerca de 25 mg; ou de cerca de 5 a cerca de 15 mg; ou de cerca de 15 a cerca de 25 mg, ou de cerca de 35 a cerca de 45 mg, baseado no peso de base livre de bazedoxifeno.

Em algumas concretizações de cada uma das composições farmacêuticas e processos da invenção, os estrogênios conjugados estão presentes em uma quantidade de cerca de 0,10 a 1,0 mg; e o bazedoxifeno está presente em uma quantidade de cerca de 5 a cerca de 50 mg; baseado no peso de base de bazedoxifeno livre.

Em algumas concretizações de cada uma das composições farmacêuticas e processos da invenção, os estrogênios conjugados estão

presentes na composição em uma quantidade de cerca de 0,4 a 0,5 mg; ou de cerca de 0,5 a cerca de 0,7; e o bazedoxifeno está presente em uma quantidade de cerca de 5 a cerca de 15 mg, ou de cerca de 35 a cerca de 45 mg, baseado no peso de base de bazedoxifeno livre.

5 A presente invenção também proporciona produtos dos processos aqui descritos.

 Será compreendido que as percentagens em peso colocadas para cada um do núcleo, componentes de carga, componentes de aglutinante, componentes de agente de umedecimento, componentes antioxidantes
10 opcionais, componentes quelantes opcionais, componentes de carga opcionais, componentes de aglutinante opcionais, componentes de agente de coloração, e componentes claros das composições aqui descritos, são as percentagens que cada componente compreenderá de uma composição farmacêutica final, incluindo, se presente, os revestimentos de cor e claro.

15 As formulações orais contendo as presentes dispersões sólidas podem compreender uma variedade de formas orais convencionalmente usadas, por exemplo, comprimidos e formas de comprimidos em cápsula. Geralmente, os comprimidos e formas de comprimidos em cápsula são preferidos. As cápsulas ou comprimidos contendo a presente dispersão sólida po-
20 dem também ser combinadas com misturas de outros compostos ativos ou cargas inertes e/ou diluentes, tais como os amidos farmaceuticamente aceitáveis (por exemplo, amido de milho, batata ou tapioca), açúcares, agentes adoçantes artificiais, celulosos em pó, tais como celulosos cristalinas e microcristalinas, farinhas, gelatinas, gomas, etc. Em algumas concretizações
25 preferidas, as formulações são comprimidos.

 As formulações de comprimido podem ser produzidas por compressão convencional, granulação seca, ou métodos de granulação seca, e utilizam diluentes farmaceuticamente aceitáveis (cargas), agentes de ligação, lubrificantes, desintegrantes, agentes de suspensão e estabilização,
30 incluindo aqueles descritos acima, bem como, sem limitação, estearato de magnésio, ácido esteárico, talco, lauril sulfato de sódio, celulose microcristalina, carboximetilcelulose cálcio, polivinilpirrolidona, gelatina, ácido algínico,

goma acácia, goma xantano, citrato de sódio, silicatos complexos, carbonato de cálcio, glicina, dextrin, sacarose, sorbitol, fosfato dicálcio, sulfato de cálcio, lactose, caulim, manitol, cloreto de sódio, talco, amidos secos e açúcar em pó. As formulações orais aqui usadas utilizam retardo de suporte ou formulações de liberação de tempo. As formulações de supositório podem ser produzidas de materiais tradicionais, incluindo manteiga de cacau, com ou sem a adição de ceras para alterar o ponto de fusão dos supositórios, e glicerina. Bases de supositório solúveis em água, tais como polietileno glicóis de vários pesos moleculares, podem também ser usadas.

Os revestimentos de filme úteis com as presentes formulações são conhecidas na técnica, e geralmente consistem em um polímero (usualmente um tipo celulósico de polímero), um corante e um plastificante. Ingredientes adicionais, tais como agentes de umedecimento, açúcares, aromatizantes, óleos e lubrificantes, podem ser incluídos nas formulações de revestimento de filme para conceder certas características ao revestimento de filme. As composições e formulações podem também ser combinadas e processadas como um sólido, em seguida colocadas em uma forma de cápsula, tal como uma cápsula de gelatina.

Conforme será apreciado, alguns componentes das formulações da invenção podem possuir funções múltiplas. Por exemplo, um dado componente pode agir como ambos um ligante ou uma carga. Em alguns tais casos, a função de um dado componente pode ser considerado singular, mesmo embora suas propriedades possam permitir funcionalidade múltipla.

Vários numerosos excipientes adicionais, formas de dosagem, agentes de dispensa e similares que são adequados para uso em conjunto com as dispersões sólidas da invenção são conhecidos na técnica e descritos em, por exemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, que é incorporado aqui por referência em sua totalidade.

Conforme discutido acima, verificou-se de acordo com a presente invenção que revestimentos de açúcar podem ser aplicados aos comprimidos, ou outras formas de dosagem revestíveis, por um processo contínuo.

nuo. Conseqüentemente, em algumas concretizações, a presente invenção proporciona processos para preparação de uma composição farmacêutica, a composição compreendendo:

- 5 um núcleo compreendendo um agente terapêutico; e
- um revestimento opcionalmente compreendendo um segundo agente terapêutico e pelo menos um açúcar;

o processo compreendendo:

- i) provisão de um núcleo compreendendo o primeiro agente ativo; e

- 10 ii) revestimento do núcleo com uma composição de revestimento compreendendo:

- a) um componente de carga que compreende pelo menos um açúcar;

- 15 b) um componente de aglutinante;
- c) um componente de agente de umedecimento;
- d) um componente de antioxidante opcional;
- e) opcionalmente, um segundo agente terapêutico; e
- f) um componente de quelante opcional;

20 no qual a composição de revestimento da etapa ii) é aplicada por uma técnica de revestimento de açúcar contínuo.

Em algumas concretizações:

25 o componente de carga compreende um ou mais de sacarose, manitol, lactose, celulose em pó, celulose microcristalina, malodextrin, sorbitol, amido, xitol, carboximetil celulose, carboxietil celulose, hidroxietil celulosas, celulosas microcristalinas, amidos, fosfato de dicálcio anidro, sódio glicolatos de amido, e aluminossilicatos de metal;

 o componente de aglutinante compreende um ou mais de hidroxipropilmetilcelulose, carboximetil celulose, carboxietil celulose, hidroxietil celulosas, celulosas microcristalinas, e amidos;

30 o componente de agente de umedecimento compreende um ou mais de palmitato de sacarose, Poloxâmero 188, alquil sulfatos de metal, lauril sulfato de sódio, polioxietileno sorbitano ésteres de ácido graxo, polieti-

leno glicóis, derivados de óleo de rícino polioxietileno, docusato de sódio, compostos de amina de amônia quaternária, ésteres de açúcar de ácidos graxos, e glicerídeos de ácidos graxos; e

- 5 o componente de antioxidante opcional, quando presente, compreende um ou mais de ácido ascórbico, ácido cítrico, ascorbato de sódio, palmitato de ascorbila, ascorbato de nicotinamida, galato de propila, alfa tocoferol, beta tocoferol, gama tocoferol, e BHA/BHT; e

o componente quelante opcional, quando presente, compreende EDTA.

- 10 Em algumas concretizações adicionais, o componente de carga do revestimento compreende sacarose; o componente de aglutinante do revestimento compreende hidroxipropilmetilcelulose; o componente de agente de umedecimento do revestimento compreende palmitato de sacarose; o componente de antioxidante opcional do revestimento compreende ácido
- 15 ascórbico, ou um sal deste; e o componente de quelante opcional do revestimento, quando presente, compreende EDTA.

- Em algumas outras concretizações, os processos compreendem adicionalmente a etapa de iii) revestimento do núcleo revestido com uma composição de revestimento de cor para formar uma composição re-
- 20 vestida de cor; e, em algumas concretizações adicionais, os processos compreendem adicionalmente a etapa de iv) revestimento da composição revestida de cor com uma composição de revestimento claro para formar um revestimento claro nesta.

- O primeiro agente terapêutico pode ser qualquer de uma ampla
- 25 variedade de agentes terapêuticos. Conforme aqui usado, o termo "agente terapêutico" também se refere a uma substância que é capaz de exercer um efeito biológico terapêutico *in vivo*. Os agentes terapêuticos podem ser neutros ou positiva ou negativamente carregados. Exemplos de agentes farmacêuticos adequados inclui, entre outros, agentes de diagnóstico, farmacêuticos, fármacos, moléculas orgânicas sintéticas, proteínas, peptídeos, vitami-
- 30 nas, e esteróides. Por exemplo, a composição pode incluir um ou mais esteróides hormonais, tais como acetato de medroxiprogesterona, levonorges-

5 trel, gestodeno, medrogestona, estradiol, estriol, etinilestradiol, mestranol, estrona, dinestrol, hexestrol, dietilestilbestrol, progesterona, desogestrel, norgestimato, hidroxiprogesterona, noretindrona, acetato de noretindrona, norgestrel, megestrol acetato, metiltestosterona, etilestrenol, metandienona, oxandrolona, trimegestona, dionogest, e similares. Adicionalmente, progeste-
10 ronas e/ou antagonistas de progesterona seletivos de tecido, que podem ou não podem ter a funcionalidade esteroidal típica, podem estar presentes na composição. Estes incluem, mas não estão limitados a, RU-486 (mifepristo-
na), ZK 98 299 (onapristona), ZK-137316 (Schering AG, Berlin), ZK-230211 (Schering AG, Berlin), e HRP-2000 (17-acetóxi- β (4-N,N-dimetilaminofenil)-
19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona). Onde desejado, esteróides estrogêni-
cos podem ser usados em combinação.

Os processos da presente invenção são particularmente úteis para uso no revestimento de materiais de núcleo, por exemplo, comprimidos,
15 para produzir uma forma de dosagem revestida. O termo "material de núcleo" se refere a qualquer comprimido, partícula, partícula micronizada, particulado, pélete, pílula, núcleo, grânulo, granulado, massa pequena, semente, grãos, esferas, cristais, contas, aglomerados, misturas destes, e similares, que são suficientemente estáveis física e quimicamente para serem efica-
20 zmente revestidos em um processo de revestimento de açúcar contínuo.

Em uma concretização preferida, o material de núcleo está presente na forma de um comprimido. Conforme aqui usado, o termo "comprimido" se refere a uma forma de dosagem farmacêutica sólida contendo um agente terapêutico com ou sem diluentes adequados, e preparados por métodos ou de compressão ou de moldagem, tais como são bem-conhecidos àqueles versados na técnica. Métodos adequados de formação de comprimidos são descritos, por exemplo, em *Edward M Rudnick et al.*, "Oral Solid Dosage Forms", em *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Ed, Capítulo 45, Alfonso R. Gennaro, ed, Philadelphia College of Pharmacy and Science, Philadelphia, PA (2000), aqui incorporado por referência em sua totalidade. Em algumas concretizações, o material de núcleo é um comprimido formado por métodos de compressão.

Mais freqüentemente, o material de núcleo compreenderá pelo menos um agente terapêutico, conforme definido anteriormente, e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável. O termo "farmacêuticamente aceitável", conforme aqui usado, se refere a materiais que são geralmente não-tóxicos ou prejudiciais a um paciente quando usados nas composições da presente invenção, incluindo quando as composições são administradas por rota oral. O termo "paciente", conforme aqui usado, se refere a animais, incluindo mamíferos, preferivelmente seres humanos. "Excipientes", conforme este termo é aqui usado, se referem a ingredientes que proporcionam volume, concedem características de processamento e compressão satisfatórias, ajudam a controlar a taxa de dissolução, e/ou, de outro modo, dão características físicas desejáveis adicionais ao material de núcleo. Incluídos dentro deste termo, por exemplo, estão diluentes, ligantes, lubrificantes e desintegrantes bem-conhecidos àqueles versados na técnica, conforme descritos, por exemplo, no *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C e The Pharmaceutical Society of Great Britain, Londres, Inglaterra (1986), aqui incorporado por referência em sua totalidade.

Uma ampla variedade de agentes terapêuticos pode ser utilizada em, ou no material de núcleo (isto é, como o primeiro agente terapêutico), ou no revestimento (isto é, como o segundo agente terapêutico). Exemplos específicos de agentes terapêuticos incluem, mas não estão limitados a: acetazolamida, acetohexamida, acrivastina, alatrofloxacin, albuterol, alclofenac, aloxiprin, alproxtradil, alodiaguina, anfotericin, amilobarbital, aspirina, atorfastatin, atovaquona, baclofen, barbital, benazepril, bezafibrato, bromfenac, bumetanida, butobarbital, candesartan, capsaicina, captopril, cevazolina, celecoxib, cefadrina, cefalexin, cerivastatina, cetirizina, clorambucil, cromotiazida, cloropropamida, clorotalidona, cinoxacina, ciprofloxacina, clonofibrato, cloxacilina, cromoglicato, cromolin, dantroleno, diclorofen, diclofenac, dicloxacilina, dicumarol, diflumisal, dimenhidrinato, divalproex, docusato, dronabinol, enoximona, enalapril, enoxacina, enrofloxacin, epalrestat, epoxsartan, ácidos graxos essenciais, estramustina, ácido etacrínico, etotoína,

etodolac, etopozídeo, fenbufen, fenoprofen, fexofenadina, fluconazol, flurbi-
 profen, fluvastatin, fozinopril, fosfenitoin, fumagilin, furozemida, gabapentin,
 genfimbrozil, glicazida, glipizida, glibencamida, gliburida, glimepirida, grepa-
 floxacina, ibufenac, ibuprofen, imipenen, indometacina, irbesartan, isotretino-
 5 in, cetoprofen, cetorolac, lamotrigina, levofloxacina, lisinopril, lomefloxacina,
 losartan, lovastatin, ácido meclofenâmico, ácido mefenâmico, mesalamina,
 metotrexato, metolazona, montelukast, ácido nalidíxico, naproxen, natamici-
 na, nimesulida, nitrofurantuin, ácidos graxos não-essenciais, norfloxacin, nis-
 tatin, ofloxacin, oxacilin, oxaprozin, oxifenbutazona, penicilinas, pentobarbi-
 10 tal, perfloxacin, fenobarbital, fenetoin, pioglitazona, piroxicam, pramipexol,
 pramlucast, pravastatin, probenecid, probucol, propofol, propiltiouracil, qui-
 napril, rabeprazol, repaglinida, rifanpin, rifapentina, sparfloxacina, sulfaben-
 zamida, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfadoxina, sulfaberazina, sulfameta-
 xazol, sulfafurazol, sulfapiridina, sulfasalazina, sulindac, sulfasalazina, sulti-
 15 amina, teomisartan, teniposide, terbutalina, tetrahydrocannabinol, tirofiban,
 tolazamida, tolbutamida, tolcapone, tolmetin, tretinoin, troglitazona, trovaflo-
 xacin, ácido undecenoico, ácido ursodeoxicólico, ácido valproico, valzartan,
 vancomisin, verterporfin, vigabratina, vitaminas K-S(II) e zafirlukast. Agentes
 terapêuticos adicionais incluem abacavir, acabutolol, acrivastina, alatrofloxa-
 20 cina, albuterol, albendazol, alfentanil, alprazolam, alprenolol, amantadina,
 aminorida, aminoglutetimida, amiodarona, amitriptilina, amlodipina, amodia-
 quina, amoxapina, anfetamina, anfotericin, amprenavir, anrinona, ansacrina,
 apomorfina, astemizol, atenolol, atropina, azatioprina, azelastina, azitromina,
 baclofen, benatamina, benidipina, benzexol, benzinidazol, benzotropina, bipe-
 25 riden, bisacodil, bisantreno, bromazepan, bromocriptina, brompenidol, brom-
 feniramina, brotizolam, bupropiom, butenafina, butoconazol, cambendazol,
 campitotecin, carbinixamina, cafadrina, cefalexin, cetirizina, cinarizina, cro-
 lambucil, clorfeniramina, clorproguanil, clordiazepoxida, clorpromazina, clor-
 protixeno, cloroquina, cimetidina, ciprofloxacina, cisaprida, citalopram, clari-
 30 tromcin, clemastina, clemizol, clenbuterol, clofazimina, clomifena, clonaze-
 pam, clopidogrel, clozapina, clotiazepam, clotrimazol, codeína, ciclizina, ci-
 proheptadina, dacarbazina, darodipina, decoquinata, delavirdina, demeclo-

ciclina, dexanfetamina, dexclorfeniramina, dexfenfluramina, diamorfina, diazepam, dietilpropion, dihidrodrocodeína, dihidroergotamina, diltiazem, dimenhidrinato, difenhidramina, difenoxilato, difenil-imidazol, difenilpiralina, dipiridamole, diritromicin, disopiramida, dolasetron, domperidona, donepezil, doxazosin, doxiclina, droperidol, econazol, efavirenz, elipticina, enalapril, enoxacin, enrofloxacin, eperizona, efedrina, ergotamina, eritromicin, atambutol, ationamida, atopropazina, etoperidona, famotidina, felotipina, fenbendazole, fenfluramina, fenoldopam, fentanil, fexofenadina, flecainida, flucitosina, flunarizina, flunitrazepam, fluopromazina, fluoxetina, flufentixol, decanoato de flufentixol, flufenazina, decanoato de flufenazina, flurazepam, fluritromicin, frovatriptan, gabapentin, granisetron, grepafloxacin, guanabenz, halofantina, haloperidol, hiosciamina, imipenem, indinavir, irinotecan, isoxasole, isradipina, itraconazol, cetoconazol, cetotifen, labetalol, lamivudina, lansoprazol, leflunomida, levofloxacin, lisinopril, lomofloxacin, loperamida, loratadina, lorazepam, lormetazepam, lisurida, mepacrina, maprotilina, mazindol, mebendazol, meclizina, medazepam, mefloquina, melonicam, meptazinol, mectopurina, mesalamina, mesoridazina, metformin, metadona, metaqualona, metilfenidato, metilfenobarbital, metisergida, metoclopramida, metoprolol, metronidazol, miazerin, miconazol, midazolam, miglitol, minoxidil, mitomicins, mitoxantrona, modafinil, molindona, montelukast, morfina, montelukast, moxifloxacin, nadolol, nalbufina, naratriptan, natamicina, nefazodona, nelfinavir, nevirapina, nicardipina, nicotina, nifedipina, nimodipina, nimorazol, nisoldipina, nitrazepam, nitrofurazona, nizatidina, norfloxacin, nortriptilina, nistatin, ofloxacin, olanzapina, omeprazol, ondansetron, omidazol, oxamniquina, oxantel, oxatomida, oxazepam, oxfendazol, oxiconazol, oxprenolol, oxibutinin, oxifenciclimima, paroxetina, pentazocina, pentoxifilina, perclorperazina, perfloxacin, perfenazina, fenbenzamina, feniramina, fenoxibenzamina, fentermina, fisostigmina, pimozida, pindolol, pizotifen, pramipexol, pramlucast, praziquantel, prazosin, procarbazona, proclorperazina, proguanil, propranolol, pseudo-efedrina, pirantel, pirimetamina, quetiapina, quinidina, quinina, raloxifena, ranitidina, remifentanil, repaglinida, reserpina, ricobendazol, rifabutin, rifanpin, rifapentina, rimantadina, risperidona, ritonavir, rizatriptan, ropinirola,

rosiglitazona, roxatidina, roxitromicin, salbutamol, saquinavir, selegilina, sertralina, sibutramina, sildenafil, sparfloxacin, apiramicins, atavudina, sufentanil, sulconazol, sulfasalazina, sulpirida, sumatriptam, tactrina, tamoxifen, tansulosin, temazepan, terazosin, terbinafina, terbutalina, terconazol, terfenadina, tetramisole, tiabendazol, tioguanina, tioridazina, tiagabina, ticlopidina, timodol, tinidazol, tioconazol, tirofiban, tizanidina, tolterodina, topotecan, toremifena, tramadol, trazodona, triamterena, triazolam, trifluoperazina, trimetoprim, trimipramina, trometamina, tropicamida, trovafloxacin, vancomycin, venlafaxina, vigabatrim, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vitamina K₅, vitamina K₆, vitamina K₇, zafirlukast, zolmitriptan, zolpidem e zopiclona. Naturalmente, qualquer dos agentes terapêuticos precedentes podem ser incluídos na composição de revestimento, conforme discutido anteriormente, e qualquer dos agentes terapêuticos discutidos com relação à composição de revestimento, alternativamente, podem ser incluídos no material de núcleo.

O material de núcleo pode ser designado pela distribuição pretendida de agentes terapêuticos a serem entregues acima do período de tempo sustentado. Os seguintes são representativos de tais agentes terapêuticos: anti-inflamatórios, antipiréticos, antiespasmódicos ou analgésicos, tais como indometacina, diclofenac, diclofenac sódico, codeína, ibuprofen, fenilbutazona, oxifembutazona, mepirizol, aspirina, etenzamida, acetaminofen, aminopirina, fenacetin, butilescopolamina brometo, morfina, etomidolina, pentazocina, fenoprofen cálcio, naproxen, selecoxip, valdecoxip, e tolamadol, fármacos anti-reumatismo tais como, etodolac, fármacos anti-tuberculose, tais como isoniazida e cloridrato de etambutol, fármacos contra doenças cardiovasculares, tais como, isosorbida dinitrato, nitroglicerina, nifedipina, cloridrato de barnidipina, cloridrato de nicardipina, dipiridamol, anrinona, cloridrato de indenolol, cloridrato de hidralazina, metildopa, furozemida, espironolactona, guanetidina nitrato, reserpina, cloridrato de amosulalol, lisinopril, metoprolol, pilocarpina e talcetin, fármacos antipsicóticos, tais como, cloridrato de clorpromazina, perfenazina, diazepam, lorazepam, clordiazepoxida, adinazolam, alprazolam, metilfanidato, mirnasipran, peroxetin, risperidona, e valproato de sódio, anti-eméticos, tais como, metoclopramida, cloridrato de lamocetron, cloridrato de

granisetron, cloridrato de ondansetron, e cloridrato de azacetron, anti-histaminas, tais como, maleato de clorfeniramina e cloridrato de difenidraina, vitaminas, tais como, tiamina nitrato, acetato de tocoferol, cicotiamina, pirodoxal, fosfato, cobarnamida, ácido ascórbico, e nicotinamida, fármacos anti-
5 gota, tais como, alopurinol, colchicina, e probenecina, fármacos anti-Parkinson, tais como, levodopa e selegrina, sedativos e hipnóticos, tais como, amobarbital, bromuralil uréia, midazolam, e cloral hidrato, anti-neoplásticos, tais como, fluoracin, carmofur, cloridrato de acralvidina, ciclofosfamida, e tiodepa, fármacos antialérgicos, tais como, pseudo-efedrina e terfenadina,
10 descongestionantes, tais como, fenilpropanolamina e efedrina, fármacos de diabetes mellitus, tais como, acetohexamida, insulina, tolbutamida, desmopressin, e glipizida, diuréticos, tais como, hidroclorotiazida, politiazida, e triamterena, bronco dilatadores, tais como, aminofilina, fumarato de formoterol, e teofilina, antitosse, tais como, codeína fosfato, noscapina, dimorfan fosfato,
15 e dextrometorfan, antiarrítmicos, tais como, quinidina nitrato, digitoxin, cloridrato de propafenona, e procainamida, anestésicos tópicos, tais como aminobenzoato de etila, lidocaína, e cloridrato de dibucaína, anti-convulsantes, tais como, fenitoin, etosuximida, e primidona, glucocorticóides sintéticos, tais como, hidro cortisona, prednisolona, triamcinolona, e betametasona, antiulce-
20 rativos, tais como, famotidina, cloridrato de ranitina, cimetidina, sucralfato, sulpirida, teprenona, plaunotol, ácido 5-aminossalicílico, sulfassalazina, omeprazol e lansoprazol, fármacos para o sistema nervoso central, tais como, indeloxazina, idebenona, cloridrato de tiaprida, bifemelano hidrócido, e cálcio homopantotenato, anti-hiperlipoproteinêmicos, tais como, pravastatin sódio,
25 simvastatin, lovastatin e atorvastatin, antibióticos, tais como, cloridrato de ampicilina, ftalilsulfacetamida, cefofetan e josamicin, agentes terapêuticos de BPH, tais como cloridrato de tamulosin, mesilato de doxazosin, e cloridrato de terazosin, fármacos que afetam o movimento uterino, tais como, branilcast, zafilcast, albuterol, ambroxol, budesonida e reproterol, aperfeiçoadores
30 de circulação periférica de derivados de prostaglandina I, tais como, bera-prost sódio, anticoagulantes, hipotensivos, agentes para tratamento de insuficiência cardíaca, agentes usados para tratar as várias complicações de

diabetes, agentes terapêuticos de úlcera péptica, agentes terapêuticos de úlcera de pele, agentes usados para tratar hiperlipemia, tocolíticos, etc. O agente terapêutico pode ser usado em sua forma livre, ou como um sal farmacologicamente aceitável. Além disso, um ou uma combinação de dois ou mais agentes terapêuticos podem estar presentes no material de núcleo.

Em algumas concretizações, o agente terapêutico no material de núcleo inclui estrogênios conjugados. "Estrogênios conjugados" (CE), conforme aqui usados, incluem ambos estrogênios conjugados natural ou sintético, tais como os compostos descritos na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP 23), bem como outros estrogênios assim considerados pelos versados na técnica. Adicionalmente, "estrogênios conjugados" se referem a ésteres de tais compostos, tais como os ésteres de sulfato, sais de tais compostos, tais como sais de sódio, e ésteres dos sais de tais compostos, tais como sais de sódio de um éster sulfato, bem como outros derivados conhecidos na técnica. Alguns exemplos específicos incluem: 17-alfa e beta-dihidroequilin, equilenin, 17-alfa e beta-dihidroequilenin, estrona, 17-beta-estradiol, e seus ésteres de sulfato de sódio.

Embora os CEs sejam tipicamente uma mistura de componentes de estrogênio, tais como estrona e equilin, o material de núcleo pode ser formulado para, ou utilizar tal mistura, ou incluir somente componentes estrogênicos selecionados ou individuais. Estes CEs podem ser de origem sintética ou natural. Exemplos de estrogênios sinteticamente produzidos incluem, entre outros, sulfato de sódio estrona, sulfato de sódio equilin, sulfato de sódio 17 α -dihidroequilin, sulfato de sódio 17 β -dihidroequilin, sulfato de sódio 17- α -estradiol, sulfato de sódio 17- β -estradiol, sulfato de sódio equilenin, sulfato de sódio 17- α -dihidroequilenin, sulfato de sódio 17- β -dihidroequilenin, estropipato e etinil estradiol. Os sais de metal alcalino de 8,9-dehidroestrona e os sais de metal alcalino de 8,9-dehidroestrona sulfato éster, conforme descritos na Patente dos Estados Unidos Nº 5.210.081, que é aqui incorporada por referência, também podem ser usados. Os CEs que ocorrem naturalmente são usualmente obtidos de urina de égua preta e, em seguida, são processados, e podem ser estabilizados. Exemplos de tais processos

são colocados nas Patentes dos Estados Unidos Nºs 2.565.115 e 2.720.483, cada uma das quais sendo aqui incorporada por referência.

Muitos produtos de CE são comercialmente disponíveis. Entre estes são preferidos os que ocorrem naturalmente, conhecidos como Premarin® (Wyeth, Madison, NJ). Outro produto de CE comercialmente disponível
5 preparado de estrogênios sintéticos é Cenestin® (Dutamed Pharmaceuticals, Inc., Cincinnati, Ohio). A dose de CE específica incluída no material de núcleo pode ser qualquer dosagem requerida para alcançar um efeito terapêutico específico, e pode variar dependendo do tratamento específico indicado, e do CE específico incluído no comprimido.
10

Em algumas concretizações, o primeiro agente ativo compreende estrogênios conjugados, e o segundo agente ativo compreende bazedoxifeno, ou um sal deste.

Os materiais, métodos e exemplos apresentados aqui são pretendidos para serem ilustrativos, e não são pretendidos para limitar o escopo da invenção.
15

Exemplos

Exemplo 1

Procedimento para Preparação de Comprimidos Contendo Estrogênios Conjugados/Acetato de bazedoxifeno; 0,45 mg/10 mg
20

A. Preparação de 10% p/p de solução estoque de Hidroxipropil Metilcelulose, USP, 2910,3 cps.

1. 1,900 de água, purificada, USP, foi colocada em um vaso equipado com um misturador de baixo cisalhamento (tipo Lightnin).
25

2. 100 g de Hidroxipropil Metilcelulose, USP, 2910,3 cps, foi adicionado em pequenos incrementos ao vórtice criado na água por agitação moderada da etapa 1.

3. Agitação foi continuada por um mínimo de uma hora, ou até todo o Hidroxipropil Metilcelulose, USP, 2910,3 cps, ser dissolvido.

30 4. Se necessário, adiciona-se água, purificada USP para alcançar o peso teórico total.

B1. Preparação de Suspensão de Revestimento de Carga de Acetato de bazedoxifeno:

1. 428,30 g de água, purificada, USP, foi colocada em um vaso equipado com um misturador de baixo cisalhamento (tipo Lightnin) e alto
5 cisalhamento (tipo Silverson).

2. Com o misturador tipo Lightnin ligado, a água foi aquecida a 60-70°C (alvo 65°C).

3. Com o misturador tipo Lightnin ligado em baixa velocidade, 110,64 g de sacarose, NF foi adicionada, e a mistura foi reaquecida a 65°C,
10 e mantida naquela temperatura por 10 minutos, até a sacarose se dissolver.

4. Com o misturador tipo Lightnin ligado em baixa velocidade, 2,5523 g de palmitato de sacarose foi adicionada, e a mistura foi continuada a baixa velocidade por 10 minutos. Se necessário, a mistura pode ser realizada em alto cisalhamento por 2 minutos com o misturador de alto cisalhamento para
15 dispersar e dissolver qualquer palmitato de sacarose não-dissolvida.

5. A mistura foi então arrefecida a 23-27°C (alvo 25°C). Quando a mistura estava a cerca de 30°C, 4,0837 g de ácido ascórbico, USP, foi vagarosamente adicionado, e a mistura foi continuada usando-se o misturador tipo Lightnin por 10 minutos.

20 6. Quando a mistura alcançou 23-27°C (alvo 25°C), a mistura foi cessada, e 46,054 g de acetato de bazedoxifeno foi adicionado. Os misturadores de baixo cisalhamento e alto cisalhamento foram ambos ligados, e a mistura foi continuada por aproximadamente 15 minutos.

25 7. Ambos os misturadores foram então desligados, as paredes e eixo do misturador foram raspados, e ambos os misturadores foram então ligados por um adicional de 15 minutos.

8. Ambos os misturadores foram então desligados, e uma quantidade suficiente dos 10% p/p de solução estoque de Hidroxipropil Metilcelulose, USP, 2910,3 cps da Etapa B acima foi adicionada para proporcionar
30 408,37 de Hidroxipropil Metilcelulose, USP, 2910,3 cps. A mistura foi misturada em baixa velocidade por 10 minutos, ajustando-se a velocidade do misturador para impedir geração de espuma excessiva.

9. A pasta fluida da Etapa 8 foi trazida para Peso teórico com água, purificada, USP, e a mistura foi continuada por um adicional de 10 minutos com o misturador tipo Lightnin em baixa velocidade.

10. A mistura da suspensão foi continuada com o misturador tipo Lightnin em baixa velocidade, e intermitentemente com o misturador de alto cisalhamento, conforme necessário, enquanto mantém a temperatura a 23-27°C (alvo 25°C). A mistura foi continuada com o misturador de baixo cisalhamento até que o nível da suspensão caísse abaixo da cabeça do agitador.

10 B2. Procedimento Alternado para Preparação de Suspensão de Revestimento de Carga de Acetato de bazedoxifeno

1. Água, USP, purificada foi colocada em um vaso adequado equipado com misturadores de baixo cisalhamento (tipo Lightnin) e alto cisalhamento (tipo Silverson).

15 2. Com o misturador tipo Lightnin ligado, a água foi aquecida a 55-65°C (alvo 60°C).

3. A velocidade do misturador Lightnin foi ajustada para criar um vórtice sem retirar ar na água. O palmitato de sacarose foi lentamente adicionado ao vórtice e misturada por aproximadamente 20 minutos para dissolvê-lo. O misturador de alto cisalhamento foi usado por aproximadamente 5 minutos para dispersar e dissolver quaisquer partículas de palmitato de sacarose.

25 4. Com o misturador tipo Lightnin ligado, Sacarose, NF foi adicionada ao vórtice e reaquecida a 55-65°C (alvo 60°C), e então misturada por aproximadamente 15 minutos para dissolver a sacarose NF. A temperatura foi então mantida a 60°C por aproximadamente 15 minutos, para assegurar que toda a sacarose tenha se dissolvido.

30 5. Com o misturador tipo Lightnin ligado, Hidroxipropil Metilcelulose, USP, 2910,3 cps, foi adicionado ao vórtice, e reaquecido a 55-65°C (alvo 60°C). O misturador de alto cisalhamento pode ser usado durante e após a adição para auxiliar o umedecimento do Hidroxipropil Metilcelulose, USP, 2910,3 cps. A dispersão foi misturada por aproximadamente 15 minu-

tos para dispersar Hidroxipropil Metilcelulose, USP, 2910,3 cps, com a velocidade do misturador sendo ajustada para obter mistura adequada. A temperatura foi mantida a 60°C por aproximadamente 15 minutos para assegurar que todo o Hidroxipropil Metilcelulose, USP, 2910,3 cps, fosse bem disperso sem formar quaisquer acúmulos.

6. Com o misturador tipo Lightnin ligado, a solução a partir da etapa precedente foi arrefecida a 23-27° (alvo 25°C). Uma vez que a temperatura foi diminuída abaixo de 30°C, o ácido ascórbico, USP foi vagarosamente adicionado, e a mistura foi continuada usando-se misturador tipo Lightnin por aproximadamente 10 minutos para dissolver ácido ascórbico, USP.

7. Quando a temperatura alcançou 23-27°C (alvo 25°C), o acetato de bazedoxifeno foi adicionado ao vórtice. Uma vez que todo acetato de bazedoxifeno tenha sido adicionado, o misturador de alto cisalhamento foi ligado, e a mistura foi continuada por aproximadamente 10 minutos, com a energia do misturador de alto cisalhamento sendo ajustada para não gerar espumamento excessivo.

8. Ambos os misturadores foram então desligados, e as paredes do tanque e eixo do misturador foram raspados. Ambos os misturadores foram então ligados nos mesmos assentamentos conforme foram usados na etapa anterior, e a mistura foi continuada por aproximadamente 10 minutos para dispersar o acetato de bazedoxifeno.

9. A suspensão a partir da etapa anterior foi trazida para Peso teórico com água, purificada, USP, conforme necessário, e a mistura foi continuada por um adicional de 10 minutos com o misturador tipo Lightnin em baixa velocidade.

10. A mistura da suspensão com o misturador tipo Lightnin e intermitentemente com o misturador de alto cisalhamento (conforme necessário) foi continuada durante aplicação, enquanto mantém a temperatura a 23-27°C (alvo 25°C). A mistura foi realizada continuamente com o misturador de baixo cisalhamento até que o nível da suspensão caísse abaixo da cabeça do agitador.

C. Preparação de Suspensão de Revestimento de Cor:

1. 675 g de água, purificada, USP, foi colocada em um vaso equipado com um misturador de baixo cisalhamento (tipo Lightnin) e um misturador de alto cisalhamento (tipo Silverson).

5 2. Com o misturador tipo Lightnin ligado, a água foi aquecida a 60-70°C (alvo 65°C).

3. A velocidade do misturador tipo Lightnin foi ajustada para criar um vórtice sem retirar ar na água. 300 g de sacarose, NF foi adicionada ao vórtice, e a mistura foi reaquecida a 60-70°C (alvo 65°C), misturada aproximadamente 15 minutos para dissolver a sacarose, NF, e então mantida
10 naquela temperatura por 15 minutos, tornando certo que toda a sacarose tenha se dissolvido.

4. Com o misturador tipo Lightnin ligado, 10 g de Hidroxipropil Metilcelulose, USP, 2910,3 cps foi adicionado ao vórtice, e a mistura foi reaquecida a 60-70°C (alvo 65°C). O misturador de alto cisalhamento foi usado
15 durante e após a adição para auxiliar o umedecimento da Hidroxipropil Metilcelulose, USP, 2910,3 cps. A mistura foi continuada por 5 minutos, ajustando-se a velocidade do misturador para obter-se mistura adequada. O misturador é mantido a 65°C por 5 minutos, tornando-se certo que todo o Hidroxipropil Metilcelulose USP 2910,3 cps, fosse bem disperso sem formação de
20 acúmulos.

5. Com o misturador tipo Lightnin ligado, a mistura foi arrefecida a 23-27°C (alvo 25°C), trazendo-se a mistura em peso com água, purificada, USP, conforme necessário.

25 6. Não mais do que 2 horas antes da suspensão de cor ser aplicada aos comprimidos, 15 g de dióxido de titânio, NF foi adicionado à mistura, que foi então misturada com o misturador de alto cisalhamento e o misturador de baixo cisalhamento por 10 minutos.

7. Ambos os misturadores foram então desligados, as paredes
30 e eixo do misturador foram raspadas, e ambos os misturadores foram então ligados por um adicional de 5 minutos. A mistura foi continuada com o misturador de baixo cisalhamento durante aplicação de cor.

D. Preparação de Suspensão de Revestimento Claro:

1. 950 g de água purificada, USP, foi colocado em um recipiente de aço inoxidável equipado com um misturador de baixo cisalhamento (tipo Lightnin).

5 2. Com o propulsor no centro e próximo ao fundo do vaso quanto possível, a mistura foi agitada para formar um vórtice sem retirada de ar no líquido.

 3. 50,0 g de Opadry claro, YS-2-19114A foi adicionado vagorosamente, evitando flotação de pó na superfície líquida. A velocidade do agitador foi aumentada para manter o vórtice conforme requerido.

10

E. Procedimento de Revestimento de Comprimido:

1. Premarin® 0,45 mg Comprimidos preenchidos com talco não-triturado foram carregados em um prato de revestimento perfurado.

 2. Suspensão de Revestimento De Carga de Acetato de bazedoxifeno Suficiente a partir da Etapa C acima foi adicionada para alcançar um peso total de 50 mg (± 2 mg) acima do peso preenchido de comprimido inerte (aproximadamente 244,9 de Suspensão de Revestimento de Carga de Acetato de bazedoxifeno por comprimido). Os comprimidos foram revestidos com a suspensão usando uma técnica de revestimento, no qual a suspensão é pulverizada nos comprimidos no prato de revestimento giratório, com secagem concomitante por ar quente, até que o ganho de peso alvo seja alcançado.

15

20

 3. Aproximadamente 15 mg do Revestimento de Cor foi aplicado aos comprimidos (aproximadamente 46,15 mg de suspensão de revestimento de cor foram aplicados aos comprimidos).

25

 4. Aproximadamente 3 mg do Revestimento de Cor foi aplicado aos comprimidos (aproximadamente 60 mg de suspensão de revestimento claro por comprimido).

A composição dos comprimidos é mostrada na Tabela abaixo.

Ingrediente	%P/P	mg/comprimido
Núcleo do Comprimido		
Premarin® 0,45 mg Comprimidos Pre-enchidos com Talco Não-Triturado	77,56	235,0 mg
Revestimento de Bazedoxifeno	8,94	27,10 mg
Sacarose, NF	3,30	10,00 mg
Hidroxipropil Metilcelulose, USP, 2910,3 cps (Pharmacoat 603)	0,21	194,9 mg
Água, USP Purificada ^a	0,33	0,625 mg
Palmitato de sacarose	3,72	1,000 mg
Ácido Ascórbico, USP	4,57	11,28 mg
Acetato de bazedoxifeno (88,68% de base livre de bazedoxifeno) ^c	0,15	13,85 mg
Revestimento de Cor ^b	0,23	0,46 mg
Sacarose, NF	0,99	0,69 mg
Hidroxipropil Metilcelulose, USP, 2910,3 cps (Pharmacoat 603)	100,00	31,15 mg
Dióxido de Titânio, USP		3,00 mg
Água, USP Purificada ^a		57,00 mg
Revestimento Claro ^b		303 mg
Opadry Claro YS-2-19114A		
Água, USP Purificada ^a		
TOTAL		

^aRemovido durante processamento.

^bAs quantidades dos ingredientes por comprimido representam as quantidades teóricas de sólidos de revestimento aplicados. Por distinção, a quantidade de água e ingredientes de revestimento usados podem variar. Estes não devem exceder +/- 10% dos valores teóricos.

^cA potência de acetato de bazedoxifeno pode variar, e a quantidade na fórmula deve ser ajustada conseqüentemente com um ajuste correspondente na quantidade de Sacarose.

Exemplo 2

Procedimento para Preparação de Comprimidos Contendo Estrogênios Conjugados/Acetato de bazedoxifeno; 0,45 mg / 20 mg

O procedimento é essencialmente conforme descrito no Exemplo 1, exceto que:

- a) a Suspensão de Revestimento de Cor continha:
125,00 de Opadry White YS-1-18202 A;
875,00 de água, USP, purificada; e
- b) a Suspensão de Revestimento Claro continha:
50,00 de Opadry Claro YS-2-19114A;
950,00 de água, USP, purificada; e
- c) o seguinte procedimento de revestimento de comprimido foi usado:
 1. Premarin® 0,45 mg comprimidos preenchidos com talco não-triturado foram carregados em um prato de revestimento perfurado.
 2. Suspensão de Revestimento De Carga de Acetato de bazedoxifeno Suficiente foi adicionada para alcançar um peso total de 100 mg ($\pm$ 2 mg) acima do peso preenchido de comprimido inerte (aproximadamente 489,8 mg de Suspensão de Revestimento de Carga de Acetato de bazedoxifeno por comprimido). Os comprimidos foram revestidos com a suspensão usando a técnica de revestimento de açúcar contínuo, conforme descrito no Exemplo 1.
 3. Aproximadamente 17 mg do Revestimento de Cor foi aplicado aos comprimidos (aproximadamente 136 mg de suspensão de revestimento de cor por comprimido).
 4. Aproximadamente 4 mg do Revestimento Claro foi aplicado aos comprimidos (aproximadamente 80 mg de suspensão de revestimento claro por comprimido).

A composição dos comprimidos é mostrada na Tabela abaixo.

Ingrediente	%P/P	mg/comprimido
Núcleo do Comprimido		
Premarin® 0,45 mg Comprimidos Preenchidos	66,01	235,0 mg
com Talco Não-Triturado	15,22	54,19 mg
Revestimento de Bazedoxifeno	5,62	20,00 mg
Sacarose, NF	0,35	389,8 mg
Hidroxipropil Metilcelulose, USP, 2910,3 cps	0,56	1,250 mg
(Pharmacoat 603)	6,34	2,000 mg
Água, USP Purificada ^a	4,78	22,56 mg
Palmitato de sacarose	1,12	17,00 mg
Ácido Ascórbico, USP	100,00	119,0 mg
Acetato de bazedoxifeno (88,68% de base livre de bazedoxifeno) ^c		4,00 mg
Revestimento de Cor ^b		76,00 mg
Opadry Claro YS-1-18202 A		356 mg
Água, USP Purificada ^a		
Revestimento Claro ^b		
Opadry Claro YS-2-19114A		
Água, USP Purificada ^a		
TOTAL		

^aRemovido durante processamento.

- ^bAs quantidades dos ingredientes por comprimido representam as quantidades teóricas de sólidos de revestimento aplicados. Por distinção, a quantidade de água e ingredientes de revestimento usados podem variar. Estes não devem exceder +/- 10% dos valores teóricos.

^cA potência de acetato de bazedoxifeno pode variar, e a quantidade na fórmula deve ser ajustada conseqüentemente com um ajuste correspondente na quantidade de Sacarose.

10 Exemplo 3

Procedimento para Preparação de Comprimidos Contendo Estrogênios Conjugados/Acetato de bazedoxifeno; 0,45 mg / 40 mg

O procedimento é essencialmente conforme descrito no Exemplo 1, exceto que:

a) a Suspensão de Revestimento de Cor continha:

125,00 de Opadry White YS-1-18202 A;

5

875,00 de água, USP, purificada; e

b) a Suspensão de Revestimento Claro continha:

50,00 de Opadry Claro YS-2-19114A;

950,00 de água, USP, purificada; e

10 c) o seguinte procedimento de revestimento de comprimido foi usado:

1. Premarin® 0,45 mg comprimidos preenchidos com talco não-triturado foram carregados em um prato de revestimento perfurado.

15 2. Suspensão de Revestimento De Carga de Acetato de bazedoxifeno Suficiente foi adicionada para alcançar um peso total de 200 mg ($\pm$ 2 mg) acima do peso preenchido de comprimido inerte (aproximadamente 979,6 mg de Suspensão de Revestimento de Carga de Acetato de bazedoxifeno por comprimido). Os comprimidos foram revestidos com a suspensão usando a técnica de revestimento de açúcar contínuo, conforme descrito no Exemplo 1.

20 3. Aproximadamente 22 mg do Revestimento de Cor foi aplicado aos comprimidos (aproximadamente 176 mg de suspensão de revestimento de cor por comprimido).

25 4. Aproximadamente 5 mg do Revestimento Claro foi aplicado aos comprimidos (aproximadamente 100 mg de suspensão de revestimento claro por comprimido).

A composição dos comprimidos é mostrada na Tabela abaixo.

Ingrediente	%P/P	mg/comprimido
Núcleo do Comprimido		
Premarin® 0,45 mg Comprimidos Preenchidos	50,87	235,0 mg
com Talco Não-Triturado	23,46	108,38 mg
Revestimento de Bazedoxifeno	8,66	40,00 mg
Sacarose, NF	0,54	779,6 mg
Hidroxipropil Metilcelulose, USP, 2910,3 cps	0,87	2,50 mg
(Pharmacoat 603)	9,77	4,000 mg
Água, USP Purificada ^a	4,76	45,11 mg
Palmitato de sacarose	1,08	22,00 mg
Ácido Ascórbico, USP	100,00	154,0 mg
Acetato de bazedoxifeno (88,68% de base livre de bazedoxifeno) ^c		5,00 mg
Revestimento de Cor ^b		95,00 mg
Opadry Claro YS-1-18202 A		462 mg
Água, USP Purificada ^a		
Revestimento Claro ^b		
Opadry Claro YS-2-19114A		
Água, USP Purificada ^a		
TOTAL		

^aRemovido durante processamento.

^bAs quantidades dos ingredientes por comprimido representam as quantidades teóricas de sólidos de revestimento aplicados. Por distinção, a quantidade de água e ingredientes de revestimento usados podem variar. Estes não devem exceder +/- 10% dos valores teóricos.

^cA potência de acetato de bazedoxifeno pode variar, e a quantidade na fórmula deve ser ajustada conseqüentemente com um ajuste correspondente na quantidade de Sacarose.

10 Exemplo 4

Procedimento para Preparação de Comprimidos Contendo Estrogênios Conjugados/Acetato de bazedoxifeno; 0,625 mg / 10 mg

O procedimento é essencialmente conforme descrito no Exemplo 1, exceto que os comprimidos aos quais os revestimentos foram aplicados foram Premarin® 0,625 mg Comprimidos Preenchidos com Talco Não-Triturado.

A composição dos comprimidos é mostrada na Tabela abaixo.

Ingrediente	%P/P	mg/comprimido
Núcleo do Comprimido		
Premarin® 0,625 mg Comprimidos Preenchidos com Talco Não-Triturado	77,56	235,0 mg
Revestimento de Bazedoxifeno	8,94	27,10 mg
Sacarose, NF	3,30	10,00 mg
Hidroxipropil Metilcelulose, USP, 2910,3 cps	0,21	194,9 mg
(Pharmacoat 603)	0,33	0,625 mg
Água, USP Purificada ^a	3,72	1,000 mg
Palmitato de sacarose	4,57	11,28 mg
Ácido Ascórbico, USP	0,15	13,85 mg
Acetato de bazedoxifeno (88,68% de base livre de bazedoxifeno) ^c	0,23	0,46 mg
Revestimento de Cor ^b	0,99	0,69 mg
Sacarose, NF	100,00	31,15
Hidroxipropil Metilcelulose, USP, 2910,3 cps (Pharmaco 603)		3,00 mg
Dióxido de Titânio, USP		57,00 mg
Água, USP Purificada ^a		303 mg
Revestimento Claro ^b		
Opadry Claro YS-2-19114A		
Água, USP Purificada ^a		
TOTAL		

5

^aRemovido durante processamento.

^bAs quantidades dos ingredientes por comprimido representam as quantidades teóricas de sólidos de revestimento aplicados. Por distinção, a quantidade de água e ingredientes de revestimento usados podem variar.

Estes não devem exceder +/- 10% dos valores teóricos.

^cA potência de acetato de bazedoxifeno pode variar, e a quantidade na fórmula deve ser ajustada conseqüentemente com um ajuste correspondente na quantidade de Sacarose.

5 Exemplo 5

Procedimento para Preparação de Comprimidos Contendo Estrogênios Conjugados/Acetato de bazedoxifeno; 0,625 mg / 10 mg

O procedimento é essencialmente conforme descrito no Exemplo 2, exceto que os comprimidos aos quais os revestimentos foram aplicados foram Premarin® 0,625 mg Comprimidos Preenchidos com Talco Não-Triturado.

A composição dos comprimidos é mostrada na Tabela abaixo.

Ingrediente	%P/P	mg/comprimido
Núcleo do Comprimido		
Premarin® 0,625 mg Comprimidos Preenchidos com Talco Não-Triturado	66,01	235,0 mg
Revestimento de Bazedoxifeno	15,22	54,19 mg
Sacarose, NF	5,62	20,00 mg
Hidroxipropil Metilcelulose, USP, 2910,3 cps	0,35	398,8 mg
(Pharmacoat 603)	0,56	1,250 mg
Água, USP Purificada ^a	6,34	2,000 mg
Palmitato de sacarose	4,78	22,56 mg
Ácido Ascórbico, USP	1,12	17,00 mg
Acetato de bazedoxifeno (88,68% de base livre de bazedoxifeno) ^c	100,00	119,0 mg
Revestimento de Cor ^b		4,00 mg
Opadry White YS-1-18202 A		76,00
Água, USP Purificada ^a		356 mg
Revestimento Claro ^b		
Opadry Claro YS-2-19114A		
Água, USP Purificada ^a		
TOTAL		

^aRemovido durante processamento.

^bAs quantidades dos ingredientes por comprimido representam as quantidades teóricas de sólidos de revestimento aplicados. Por distinção, a quantidade de água e ingredientes de revestimento usados podem variar. Estes não devem exceder +/- 10% dos valores teóricos.

- 5 ^cA potência de acetato de bazedoxifeno pode variar, e a quantidade na fórmula deve ser ajustada conseqüentemente com um ajuste correspondente na quantidade de Sacarose.

Exemplo 6

- 10 Procedimento para Preparação de Comprimidos Contendo Estrogênios Conjugados/Acetato de bazedoxifeno; 0,625 mg / 40 mg

O procedimento é essencialmente conforme descrito no Exemplo 3, exceto que os comprimidos aos quais os revestimentos foram aplicados foram Premarin® 0,625 mg Comprimidos Preenchidos com Talco Não-Triturado.

A composição dos comprimidos é mostrada na Tabela abaixo.

Ingrediente	%P/P	mg/comprimido
Núcleo do Comprimido		
Premarin® 0,625 mg Comprimidos Preenchidos	50,87	235,0 mg
com Talco Não-Triturado	23,46	108,38 mg
Revestimento de Bazedoxifeno	8,66	40,00 mg
Sacarose, NF	0,54	779,6 mg
Hidroxipropil Metilcelulose, USP, 2910,3 cps	0,87	2,50 mg
(Pharmacoat 603)	9,77	4,000 mg
Água, USP Purificada ^a	4,76	45,11 mg
Palmitato de sacarose	1,08	22,00 mg
Ácido Ascórbico, USP	100,00	154,0 mg
Acetato de bazedoxifeno (88,68% de base livre de bazedoxifeno) ^c		5,00 mg
Revestimento de Cor ^b		95,00
Opadry White YS-1-18202 A		462 mg
Água, USP Purificada ^a		
Revestimento Claro ^b		
Opadry Claro YS-2-19114A		
Água, USP Purificada ^a		
TOTAL		

^aRemovido durante processamento.

^bAs quantidades dos ingredientes por comprimido representam as quantidades teóricas de sólidos de revestimento aplicados. Por distinção, a quantidade de água e ingredientes de revestimento usados podem variar.

5 Estes não devem exceder +/- 10% dos valores teóricos.

^cA potência de acetato de bazedoxifeno pode variar, e a quantidade na fórmula deve ser ajustada conseqüentemente com um ajuste correspondente na quantidade de Sacarose.

10 É pretendido que cada uma das patentes, pedidos de patente, e publicações impressas, incluindo livros mencionados neste documento de patente, sejam aqui incorporados por referência em sua totalidade.

Conforme aqueles versados na técnica apreciarão, numerosas mudanças e modificações podem ser feitas às concretizações preferidas da invenção sem fugir do espírito da invenção. É pretendido que todas tais variações caiam dentro do escopo da invenção.

15

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica compreendendo um núcleo e pelo menos um revestimento; no qual o núcleo compreende estrogênios conjugados; e o revestimento compreende bazedoxifeno, ou um sal farmacêuticamente aceitável deste.
5
2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, no qual a composição farmacêutica é um comprimido.
3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, no qual os estrogênios conjugados estão presentes em uma quantidade de cerca de 0,10 a cerca de 1,0 mg.
10
4. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, no qual os estrogênios conjugados estão presentes em uma quantidade de cerca de 0,3 a cerca de 0,8 mg.
5. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, no qual os estrogênios conjugados estão presentes em uma quantidade de cerca de 0,4 a cerca de 0,5 mg.
15
6. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, no qual os estrogênios conjugados estão presentes em uma quantidade de cerca de 0,5 a cerca de 0,7 mg.
7. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, no qual o bazedoxifeno está presente em uma quantidade de cerca de 1 a cerca de 50 mg, baseado no peso da base livre de bazedoxifeno.
20
8. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, no qual o bazedoxifeno está presente em uma quantidade de cerca de 5 a cerca de 25 mg, baseado no peso da base livre de bazedoxifeno.
25
9. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, no qual o bazedoxifeno está presente em uma quantidade de cerca de 5 a cerca de 15 mg, baseado no peso da base livre de bazedoxifeno.
30
10. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma

das reivindicações 1 a 6, no qual o bazedoxifeno está presente em uma quantidade de cerca de 15 a cerca de 25 mg, baseado no peso da base livre de bazedoxifeno.

5 11. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, no qual o bazedoxifeno está presente em uma quantidade de cerca de 35 a cerca de 45 mg, baseado no peso da base livre de bazedoxifeno.

10 12. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, no qual os estrogênios conjugados estão presentes em uma quantidade de cerca de 0,10 a cerca de 1,0 mg; e o bazedoxifeno está presente em uma quantidade de cerca de 5 a cerca de 50 mg, baseado no peso da base livre de bazedoxifeno.

13. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, no qual o bazedoxifeno é acetato de bazedoxifeno.

15 14. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, no qual o revestimento compreende:

a) um componente de carga compreendendo de cerca de 5% a cerca de 30% em peso da formulação farmacêutica;

20 b) um componente de aglutinante compreendendo de cerca de 1% a cerca de 10% em peso da formulação farmacêutica;

c) um componente de agente de umedecimento compreendendo de cerca de 0,01% a cerca de 2% em peso da formulação farmacêutica;

d) um componente de antioxidante opcional compreendendo de 0% a cerca de 2% em peso da formulação farmacêutica;

25 e) acetato de bazedoxifeno, compreendendo de cerca de 0,1% a cerca de 20% em peso da formulação farmacêutica; e

f) um componente de quelante opcional compreendendo de 0% a cerca de 0,1% em peso da formulação farmacêutica.

30 15. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 14, no qual o núcleo compreende de cerca de 45% a cerca de 80% em peso da formulação farmacêutica.

16. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação

14 ou 15, no qual os estrogênios conjugados estão presentes em uma quantidade de cerca de 0,10 a cerca de 1,0 mg; e o bazedoxifeno está presente em uma quantidade de cerca de 5 a cerca de 25 mg, baseado no peso da base livre de bazedoxifeno.

5 17. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, no qual o revestimento compreende:

a) um componente de carga compreendendo de cerca de 6% a cerca de 12% em peso da formulação farmacêutica;

10 b) um componente de aglutinante compreendendo de cerca de 1% a cerca de 6% em peso da formulação farmacêutica;

c) um componente de agente de umedecimento compreendendo de cerca de 0,1% a cerca de 3% em peso da formulação farmacêutica;

d) um componente de antioxidante opcional compreendendo de 0% a cerca de 0,5% em peso da formulação farmacêutica;

15 e) acetato de bazedoxifeno, compreendendo de cerca de 2% a cerca de 6% em peso da formulação farmacêutica; e

f) um componente de quelante opcional compreendendo de 0% a cerca de 0,1% em peso da formulação farmacêutica.

20 18. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, no qual o revestimento compreende:

a) um componente de carga compreendendo de cerca de 12% a cerca de 18% em peso da formulação farmacêutica;

b) um componente de aglutinante compreendendo de cerca de 4% a cerca de 8% em peso da formulação farmacêutica;

25 c) um componente de agente de umedecimento compreendendo de cerca de 0,2% a cerca de 0,5% em peso da formulação farmacêutica;

d) um componente de antioxidante opcional compreendendo de 0,3% a cerca de 0,8% em peso da formulação farmacêutica;

30 e) acetato de bazedoxifeno, compreendendo de cerca de 4% a cerca de 9% em peso da formulação farmacêutica; e

f) um componente de quelante opcional compreendendo de 0% a cerca de 0,1% em peso da formulação farmacêutica.

19. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, no qual o revestimento compreende:

a) um componente de carga compreendendo de cerca de 20% a cerca de 30% em peso da formulação farmacêutica;

5 b) um componente de aglutinante compreendendo de cerca de 6% a cerca de 10% em peso da formulação farmacêutica;

c) um componente de agente de umedecimento compreendendo de cerca de 0,4% a cerca de 0,8% em peso da formulação farmacêutica;

d) um componente de antioxidante opcional compreendendo de 10 0% a cerca de 1,2% em peso da formulação farmacêutica;

e) acetato de bazedoxifeno, compreendendo de cerca de 7% a cerca de 14% em peso da formulação farmacêutica; e

f) um componente de quelante opcional compreendendo de 0% a cerca de 0,1% em peso da formulação farmacêutica.

15 20. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 19, no qual:

o componente de carga do revestimento compreende um ou mais de sacarose, manitol, lactose, celulose em pó, celulose microcristalina, malodextrin, sorbitol, amido, xilitol, carboximetil celulose, carboxietil celulose, 20 hidroxietil celulosas, celulosas microcristalinas, amidos, fosfato de dicálcio anidro, sódio glicolatos de amido, e aluminossilicatos de metal;

o componente de aglutinante do revestimento compreende um ou mais de hidroxipropilmetilcelulose, carboximetil celulose, carboxietil celulose, hidroxietil celulose, celulosas microcristalinas, e polivinil pirrolidina;

25 o componente de agente de umedecimento do revestimento compreende um ou mais de palmitato de sacarose, Poloxâmero 188, alquil sulfatos de metal, lauril sulfato de sódio, polioxietileno sorbitano ésteres de ácido graxo, polietileno glicóis, derivados de óleo de rícino polioxietileno, docusato de sódio, compostos de amina de amônia quaternária, ésteres de 30 açúcar de ácidos graxos, e glicerídeos de ácidos graxos; e

o componente de antioxidante opcional do revestimento, quando presente, compreende um ou mais de ácido ascórbico ou um sal deste, ascor-

bato de sódio, ácido cítrico, palmitato de ascorbila, ascorbato de nicotinamida, galato de propila, alfa tocoferol, beta tocoferol, gama tocoferol, e BHA/BHT; e

o componente quelante opcional do revestimento, quando presente, compreende EDTA.

5 21. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 19, no qual:

o componente de carga do revestimento compreende sacarose;

o componente de aglutinante do revestimento compreende hidroxipropilmetilcelulose;

10 o componente de agente de umedecimento do revestimento compreende palmitato de sacarose;

o componente de antioxidante opcional do revestimento, quando presente, compreende ácido ascórbico, ou um sal deste; e

15 o componente de quelante opcional do revestimento, quando presente, compreende EDTA.

22. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 21, compreendendo adicionalmente revestimento de cor.

23. Composição de revestimento, de acordo com a reivindicação 22, no qual o revestimento de cor compreende:

20 a) um componente de carga compreendendo de cerca de 0,01% a cerca de 8% em peso da formulação farmacêutica;

b) um componente de aglutinante opcional compreendendo de cerca de 0,01% a cerca de 2% em peso da formulação farmacêutica;

25 c) um agente de coloração compreendendo de cerca de 0,01% a cerca de 6% em peso da formulação farmacêutica;

d) um componente de antioxidante opcional compreendendo de 0% a cerca de 2% em peso da formulação farmacêutica; e

e) um componente de quelante opcional compreendendo de 0% a cerca de 0,1% em peso da formulação farmacêutica.

30 24. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 23, no qual:

o componente de carga opcional compreende sacarose;

o componente de aglutinante opcional compreende hidroxipropilmetilcelulose; e

o componente de agente de coloração compreende dióxido de titânio;

5 o componente de antioxidante opcional compreende ácido ascórbico, ou um sal deste; e

o componente de quelante opcional compreende EDTA.

25. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 24, compreendendo adicionalmente um revestimen-
10 to claro.

26. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 25, no qual o revestimento claro compreende de cerca de 0,01% a cerca de 2% em peso da formulação farmacêutica.

27. Composição farmacêutica, compreendendo:
15 um núcleo compreendendo estrogênios conjugados em uma quantidade de cerca de 0,10 mg a cerca de 1,0 mg;

um primeiro revestimento;

um agente de cor; e

um revestimento claro;

20 no qual:

o núcleo compreende de cerca de 45% a cerca de 80% em peso da formulação farmacêutica.

o primeiro revestimento compreende:

a) um componente de carga compreendendo de cerca de 5% a
25 cerca de 30% em peso da formulação farmacêutica;

b) um componente de aglutinante compreendendo de cerca de 1% a cerca de 10% em peso da formulação farmacêutica;

c) um componente de agente de umedecimento compreendendo de cerca de 0,01% a cerca de 2% em peso da formulação farmacêutica;

30 d) um componente de antioxidante opcional compreendendo de 0% a cerca de 2% em peso da formulação farmacêutica;

e) acetato de bazedoxifeno, compreendendo de cerca de 0,1%

a cerca de 20% em peso da formulação farmacêutica; e

f) um componente de quelante opcional compreendendo de 0% a cerca de 0,1% em peso da formulação farmacêutica;

o revestimento de cor compreende:

5 g) um componente de carga opcional compreendendo de cerca de 0,01% a cerca de 8% em peso da formulação farmacêutica;

h) um componente de aglutinante opcional compreendendo de cerca de 0,01% a cerca de 2% em peso da formulação farmacêutica;

10 i) um componente de agente de coloração compreendendo de cerca de 0,01% a cerca de 6% em peso da formulação farmacêutica;

j) um componente de antioxidante opcional compreendendo de 0% a cerca de 2% em peso da formulação farmacêutica;

k) um componente de quelante opcional compreendendo de 0% a cerca de 0,1% em peso da formulação farmacêutica; e

15 o revestimento claro compreendendo de cerca de 0,01% a cerca de 2% em peso da formulação farmacêutica; referido revestimento claro compreendendo um componente de antioxidante opcional compreendendo de cerca de 0% a cerca de 2% em peso da formulação farmacêutica; e um componente de quelante opcional compreendendo de cerca de 0% a cerca de 0,1% em peso da formulação farmacêutica.

28. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 27, no qual a composição contém de cerca de 1 mg a cerca de 50 mg de bazedoxifeno, baseado no peso da base livre de bazedoxifeno.

25 29. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 27 ou 28, no qual:

o componente de carga do primeiro revestimento compreende sacarose;

o componente de aglutinante do primeiro revestimento compreende hidroxipropilmetilcelulose;

30 o componente de agente de umedecimento do primeiro revestimento compreende palmitato de sacarose;

o componente de antioxidante opcional do primeiro revestimen-

to, quando presente, compreende ácido ascórbico, ou um sal deste;

o componente de quelante opcional do primeiro revestimento, quando presente, compreende EDTA;

5 o componente de carga opcional do revestimento de cor, quando presente, compreende sacarose;

o componente de aglutinante opcional do revestimento de cor, quando presente, compreende hidroxipropilmetilcelulose;

o componente de antioxidante opcional do revestimento de cor, quando presente, compreende ácido ascórbico, ou um sal deste;

10 o componente de quelante opcional do revestimento de cor, quando presente, compreende EDTA;

o componente de agente de coloração do revestimento de cor compreende dióxido de titânio.

30. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29, no qual os estrogênios conjugados compreendem Premarin®.

31. Processo para preparação de uma composição farmacêutica, a composição compreendendo:

20 um núcleo compreendendo estrogênios conjugados; e um primeiro revestimento compreendendo bazedoxifeno ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

o processo compreendendo:

i) provisão de um núcleo compreendendo estrogênios conjugados; e

25 ii) revestimento do núcleo com uma composição de revestimento compreendendo bazedoxifeno, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, para formar um núcleo revestido.

32.- Processo, de acordo com a reivindicação 31, compreendendo adicionalmente a etapa de:

30 iii) revestimento do núcleo revestido com uma composição de revestimento de cor para formar uma composição revestida de cor.

33. Processo, de acordo com a reivindicação 32, compreendendo

dendo adicionalmente a etapa de:

iv) revestimento da composição revestida de cor com uma composição de revestimento claro para formar um revestimento claro nesta.

34. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 31 a 33, no qual a composição de revestimento da etapa ii) compreende:

- a) um componente de carga;
- b) um componente de aglutinante;
- c) um componente de agente de umedecimento;
- d) um componente de antioxidante opcional;
- 10 e) acetato de bazedoxifeno; e
- f) um componente de quelante opcional.

35. Processo, de acordo com a reivindicação 34, no qual:
o componente de carga do revestimento compreende um ou mais de sacarose, manitol, lactose, celulose em pó, celulose microcristalina, 15 malodextrin, sorbitol, amido, xilitol, carboximetil celulose, carboxietil celulose, hidroxietil celulosas, celulosas microcristalinas, amidos, fosfato de dicálcio anidro, glicolatos de sódio de amido, e aluminossilicatos de metal;

o componente de aglutinante do revestimento compreende um ou mais de hidroxipropilmetilcelulose, carboximetil celulose, carboxietil celu- 20 lose, hidroxietil celulose, celulosas microcristalinas, e polivinil pirrolidina;

o componente de agente de umedecimento do revestimento compreende um ou mais de palmitato de sacarose, Poloxâmero 188, alquil sulfatos de metal, lauril sulfato de sódio, polioxietileno sorbitano ésteres de ácido graxo, polietileno glicóis, derivados de óleo de rícino polioxietileno, do- 25 cusato de sódio, compostos de amina de amônia quaternária, ésteres de açúcar de ácidos graxos, e glicerídeos de ácidos graxos; e

o componente de antioxidante opcional do revestimento, quando presente, compreende um ou mais de ácido ascórbico ou um sal deste, ascorbato de sódio, ácido cítrico, palmitato de ascorbila, ascorbato de nicoti- 30 namida, galato de propila, alfa tocoferol, beta tocoferol, gama tocoferol, e BHA/BHT; e

o componente quelante opcional do revestimento, quando pre-

sente, compreende EDTA.

36. Processo, de acordo com a reivindicação 34, no qual:

o componente de carga do revestimento compreende sacarose;

5 o componente de aglutinante do revestimento compreende hidroxipropilmetilcelulose;

o componente de agente de umedecimento do revestimento compreende palmitato de sacarose;

o componente de antioxidante opcional do revestimento, quando presente, compreende ácido ascórbico, ou um sal deste; e

10 o componente de quelante opcional do revestimento, quando presente, compreende EDTA.

37. Processo, de acordo com a reivindicação 36, no qual a composição de revestimento da etapa ii) é aplicada por uma técnica de revestimento de açúcar contínuo.

15 38. Processo, de acordo com a reivindicação 32, no qual a composição de revestimento de cor compreende:

um componente de carga opcional;

um componente de aglutinante opcional;

um componente de agente de coloração;

20 um componente de antioxidante opcional; e

um componente de quelante opcional.

39. Processo, de acordo com a reivindicação 38, no qual:

o componente de carga opcional da composição de revestimento de cor compreende sacarose;

25 o componente de aglutinante opcional da composição de revestimento de cor compreende hidroxipropilmetilcelulose;

o componente de agente de coloração da composição de revestimento de cor compreende dióxido de titânio;

30 o componente de antioxidante opcional da composição de revestimento de cor compreende ácido ascórbico, ou um sal deste; e

o componente de quelante opcional da composição de revestimento de cor compreende EDTA.

40. Processo, de acordo com a reivindicação 36, no qual:

- a) o componente de carga da composição de revestimento da etapa ii) compreende de cerca de 5% a cerca de 30% em peso da formulação farmacêutica;
- 5 b) o componente de aglutinante da composição de revestimento da etapa ii) compreende de cerca de 1% a cerca de 10% em peso da formulação farmacêutica;
- c) o componente de agente de umedecimento da composição de revestimento da etapa ii) compreende de cerca de 0,01% a cerca de 2% em peso da formulação farmacêutica;
- 10 d) o componente de antioxidante opcional da composição de revestimento da etapa ii) compreende de 0% a cerca de 2% em peso da formulação farmacêutica;
- e) o acetato de bazedoxifeno compreende de cerca de 0,1% a cerca de 20% em peso da formulação farmacêutica; e
- 15 f) o componente de quelante opcional da composição de revestimento da etapa ii) compreende de 0% a cerca de 0,1% em peso da formulação farmacêutica.

41. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 31 a 40, no qual os estrogênios conjugados estão presentes em uma quantidade de cerca de 0,10 a cerca de 1,0 mg.

42. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 41, no qual o bazedoxifeno está presente em uma quantidade de cerca de 1 a cerca de 50 mg, baseado no peso da base livre de bazedoxifeno.

25 43. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 40, no qual os estrogênios conjugados estão presentes em uma quantidade de cerca de 0,10 a cerca de 1,0 mg; e o bazedoxifeno está presente em uma quantidade de cerca de 5 a cerca de 50 mg, baseado no peso da base livre de bazedoxifeno.

30 44. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 43, no qual os estrogênios conjugados compreendem Premarin®.

45. Produto do processo como definido em qualquer uma das reivindicações 31 a 44.

46. Processo para preparação de uma composição farmacêutica, a composição compreendendo:

5 um núcleo compreendendo um agente terapêutico; e
 um revestimento opcionalmente compreendendo um segundo agente terapêutico e pelo menos um açúcar;

o processo compreendendo:

10 i) provisão de um núcleo compreendendo o primeiro agente ativo; e

 ii) revestimento do núcleo com uma composição de revestimento compreendendo:

 a) um componente de carga que compreende pelo menos um açúcar;

15 b) um componente de aglutinante;
 c) um componente de agente de umedecimento;
 d) um componente de antioxidante opcional;
 e) opcionalmente, um segundo agente terapêutico; e
 f) um componente de quelante opcional;

20 no qual a composição de revestimento da etapa ii) é aplicada por uma técnica de revestimento de açúcar contínuo.

47. Processo, de acordo com a reivindicação 46, no qual:

 o componente de carga compreende um ou mais de sacarose, manitol, lactose, celulose em pó, celulose microcristalina, malodextrin, sorbitol, amido, xilitol, carboximetil celulose, carboxietil celulose, hidroxietil celulo-
25 ses, celulosas microcristalinas, amidos, fosfato de dicálcio anidro, sódio glicolatos de amido, e aluminossilicatos de metal;

 o componente de aglutinante compreende um ou mais de hidroxipropilmetilcelulose, carboximetil celulose, carboxietil celulose, hidroxietil
30 celulose, celulosas microcristalinas, e polivinil pirrolidina;

 o componente de agente de umedecimento compreende um ou mais de palmitato de sacarose, Poloxâmero 188, alquil sulfatos de metal,

lauril sulfato de sódio, polioxietileno sorbitano ésteres de ácido graxo, polietileno glicóis, derivados de óleo de rícino polioxietileno, docusato de sódio, compostos de amina de amônia quaternária, ésteres de açúcar de ácidos graxos, e glicerídeos de ácidos graxos; e

5 o componente de antioxidante opcional, quando presente, compreende um ou mais de ácido ascórbico ou um sal deste, ascorbato de sódio, ácido cítrico, palmitato de ascorbila, ascorbato de nicotinamida, galato de propila, alfa tocoferol, beta tocoferol, gama tocoferol, e BHA/BHT; e

10 o componente quelante opcional, quando presente, compreende EDTA.

48. Processo, de acordo com a reivindicação 46, no qual:

o componente de carga do revestimento compreende sacarose;

o componente de aglutinante do revestimento compreende hidroxipropilmetilcelulose;

15 o componente de agente de umedecimento do revestimento compreende palmitato de sacarose;

o componente de antioxidante opcional do revestimento, quando presente, compreende ácido ascórbico, ou um sal deste; e

20 o componente de quelante opcional do revestimento, quando presente, compreende EDTA.

49. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 46 a 48, compreendendo adicionalmente a etapa de:

iii) revestimento do núcleo revestido com uma composição de revestimento de cor para formar uma composição revestida de cor.

25 50. Processo, de acordo com a reivindicação 49, compreendendo adicionalmente a etapa de:

iv) revestimento da composição revestida de cor com uma composição de revestimento claro para formar um revestimento claro nesta.

30 51. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 46 a 50, no qual o primeiro agente terapêutico compreende estrogênios conjugados, e o segundo agente terapêutico compreende bazedoxifeno, ou um sal deste.

RESUMO

Patente de Invenção: **"FORMULAÇÕES DE ESTROGÊNIOS CONJUGADOS E BAZEDOXIFENO"**.

5 A presente invenção refere-se a formulações de dosagem sólidas contendo estrogênios conjugados e bazedoxifeno, ou um sal deste. Em algumas concretizações, as composições incluem um núcleo compreendendo estrogênios conjugados, e pelo menos um revestimento que compreende bazedoxifeno, ou um sal deste.