

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 838**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/585 (2006.01)
A61K 31/567 (2006.01)
A61K 31/525 (2006.01)
A61P 15/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.06.2007 PCT/EP2007/005764**
87 Fecha y número de publicación internacional: **10.01.2008 WO08003432**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2007 E 07764936 (6)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2040683**

54 Título: **Composición farmacéutica que contiene un ácido tetrahidrofólico**

30 Prioridad:

06.07.2006 EP 06014002

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.07.2017

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

KING, KRISTINA

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 626 838 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que contiene un ácido tetrahidrofólico

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas sólidas, en particular a anticonceptivos orales, que comprenden un ácido 5-metil-(6)-tetrahidrofólico tal como 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato de calcio. Las composiciones proporcionadas por la presente invención permiten buena estabilidad del ácido 5-metil-(6)-tetrahidrofólico con el almacenamiento, mientras que todavía aseguran una liberación rápida y fiable del estrógeno y el progestágeno presente en la composición.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 En las mujeres embarazadas, la corrección de los bajos niveles en suero de folato dura al menos dos meses, y las reservas pueden durar tan solo algunas semanas. Según una recomendación del servicio de salud pública, todas las mujeres que pueden quedarse embarazadas deben, por tanto, consumir 400 µg/día de ácido fólico para reducir el riesgo de anomalías congénitas (MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 1992;41(RR-14):1-7). El aporte complementario de ácido fólico inmediatamente antes de interrumpir el uso de anticonceptivos orales, o inmediatamente después de
15 haber obtenido una prueba de embarazo positiva, puede ser insuficiente para proteger óptimamente al feto en desarrollo. Además, múltiples estudios de mujeres que toman anticonceptivos orales muestran niveles en suero de folato reducidos con respecto a los controles negativos. Mecanismos postulados informados para este fenómeno incluyen disminución de la absorción de poliglutamatos, aumento de la eliminación de ácidos fólicos, aumento de la producción de proteínas de unión a folato e inducción de enzimas microsómicas hepáticas dependientes de folato.
20 Así, una disminución del nivel en suero de folato entre los usuarios de anticonceptivos orales plantea un riesgo adicional de tales usuarias que se quedan embarazadas en el plazo de tres a seis meses tras la interrupción del uso.

Por consiguiente, el ácido fólico debe añadirse idealmente a los anticonceptivos orales ya que la ingesta de ácido fólico adecuada durante el periodo periconcepcional ayuda a proteger contra varias malformaciones congénitas, que incluyen defectos del tubo neural, tales como espina bífida (un cierre incompleto de la médula espinal y la columna
25 espinal), anencefalia (subdesarrollo grave del cerebro) y encefalocele (cuando el tejido cerebral sobresale por fuera de la piel de una abertura anormal en el cráneo). Todos estos defectos se producen durante los primeros 28 días de embarazo - normalmente antes de que una mujer sepa incluso que está embarazada.

Sin embargo, la incorporación de ácido fólico en los anticonceptivos orales puede plantear un grave riesgo para la salud por que suprimirá los síntomas de la deficiencia de vitamina B12, tales como la anemia. Por ejemplo, el ácido fólico pueden corregir la anemia asociada a deficiencia de vitamina B12, pero, desafortunadamente, el ácido fólico no corregirá los cambios en el sistema nervioso que resultan de la deficiencia de vitamina B12. Por tanto, podría producirse daño nervioso permanente si no se trata la deficiencia de vitamina B12. El presente inventor ha sugerido, por tanto, incorporar un ácido tetrahidrofólico, tal como el derivado de ácido fólico natural, 5-metil-(6S)-
30 tetrahidrofólico, que se forma en la vía catabólica bastante complicada del profármaco ácido fólico, en un anticonceptivo oral. La incorporación de ácidos tetrahidrofólicos, tales como ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico, en el anticonceptivo oral podría proporcionar todos los efectos beneficiosos asociados al ácido fólico, pero sin la posible desventaja de enmascarar la anemia de la deficiencia de vitamina B12.

Sin embargo, los ácidos tetrahidrofólicos son extremadamente inestables y son altamente susceptibles a la oxidación y humedad. Por consiguiente, la incorporación de un ácido tetrahidrofólico en productos farmacéuticos orales sólidos, tales como anticonceptivos orales, representa un gran reto desde el punto de vista de la formulación. No solo debe la composición farmacéutica sólida resultante presentar una estabilidad satisfactoria (con respecto al ácido tetrahidrofólico) con el almacenamiento, sino que la misma fabricación de la propia composición se considera problemática ya que se espera que la exposición a excipientes oxidantes, humedad y/o al aire abierto durante el
40 proceso de fabricación produzcan la degradación del ácido tetrahidrofólico y debe, por tanto, evitarse. Además, y como será evidente de los ejemplos proporcionados en el presente documento, el problema de estabilizar el ácido tetrahidrofólico no puede resolverse en aislamiento, ya que ha resultado que la estabilización del ácido tetrahidrofólico en muchos casos produce sorprendentemente la insuficiente liberación de otros agentes activos de la composición.

Además, en un anticonceptivo oral el ácido tetrahidrofólico se considera un principio activo. Por tanto, las medidas de estabilización estándar normalmente usadas en los productos de suplementos vitamínicos, tales como sobredosis y límites de especificación más anchos, no son aplicables a propósito de los anticonceptivos orales. Sobredosis típicas en los productos de suplementos vitamínicos son hasta el 25 % y la dosis de Metafolin[®] en algunos productos de suplementos vitamínicos es de 0,6-5,6 mg superior a la dosis diaria recomendada (0,45 mg). Como los problemas de estabilidad son más pronunciados cuando se incorporan en composiciones farmacéuticas en bajas
55 concentraciones, la preparación de composiciones farmacéuticas estables que contienen bajas dosificaciones de un ácido tetrahidrofólico es un reto exigente por lo que a ella respecta.

Sin embargo, el presente inventor ha tenido sorprendentemente éxito, mediante la cuidadosa selección de excipientes críticos y/o procesos de fabricación, en preparar anticonceptivos orales que, por una parte, presentan

una estabilidad satisfactoria con respecto al ácido tetrahidrofólico, y, por otra parte, todavía cumplen los requisitos necesarios con respecto a la liberación, y de ahí la biodisponibilidad, del estrógeno y el progestágeno presente en la composición.

5 El documento WO 03/070255 describe kits para la anticoncepción y terapia de reemplazo hormonal que contienen uno o más esteroides, tales como estrógenos y progestágenos; uno o más componentes de tetrahidrolato; y vitamina B12.

El documento US 6.190.693 se refiere a composiciones farmacéuticas, adecuadas como anticonceptivo oral o en terapia de reemplazo hormonal, que contienen ácido fólico.

10 El documento US 6.011.040 se refiere al uso de tetrahidrolatos para influir en el nivel de homocisteína, en particular para ayudar en la remetilación de homocisteína.

El documento US 6.441.168 describe sales cristalinas estables de ácido 5-metiltetrahidrofólico.

SUMARIO DE LA INVENCION

15 La presente invención se refiere a un proceso para la fabricación de una forma de dosificación oral sólida que comprende un progestágeno, un estrógeno, un ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente o vehículo farmacéutico aceptable,

en el que la disolución *in vitro* del progestágeno es tal que al menos el 70 % se disuelve en la forma de dosificación oral sólida en el plazo de 30 minutos, como se ha determinado por el Método II de paleta de la USP XXIX usando agua a 37 °C como medio de disolución y 50 rpm como velocidad de agitación, y la forma de dosificación oral sólida no contiene vitamina B12,

20 en el que el proceso comprende las etapas de: (i) someter un progestágeno, un estrógeno y al menos un excipiente farmacéutico aceptable a un proceso de granulación, (ii) mezclar un ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con los gránulos formados en la etapa (i) al final de, o cerca del final de, el proceso de granulación, y (iii) opcionalmente continuar el proceso de granulación, y (iv) formular los gránulos en formas de dosificación orales sólidas.

25 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Fig. 1 muestra la estabilidad de 5-metil-(6S)-tetrahidrolato de calcio en un comprimido preparado como se describe en el Ejemplo 1. El eje y indica el porcentaje de 5-metil-(6S)-tetrahidrolato de calcio que queda después del almacenamiento, además de la suma de los productos de descomposición. El eje x indica el tiempo de almacenamiento en meses. • 25 °C/60 % de HR (recipiente cerrado); ◆ 40 °C/75 % de HR (recipiente cerrado); ▪ 30 25 °C/60 % de HR (recipiente cerrado); ▲ 40 °C/75 % de HR (recipiente cerrado).

La Fig. 2 muestra la disolución de drospirenona, etinilestradiol y 5-metil-(6S)-tetrahidrolato de calcio de los comprimidos preparados en el Ejemplo 1. El eje y indica la cantidad disuelta y el eje x indica el tiempo de la prueba de disolución en minutos. ▲ drospirenona; ▪ etinilestradiol; ◆ 5-metil-(6S)-tetrahidrolato de calcio.

35 La Fig. 3 muestra la disolución de drospirenona de comprimidos preparados en los ejemplos. El eje y indica la cantidad disuelta y el eje x indica el tiempo de la prueba de disolución en minutos. ◆ Ejemplo 1; ▪ Ejemplo 4; ▲ Ejemplo 5; X Ejemplo 6; Δ Yasmin[®]; □ Yaz[®].

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

40 El término "estrógeno" se indica para englobar todos los compuestos (compuestos naturales o sintéticos, esteroideos o no esteroideos) que presentan actividad estrogénica. Tales compuestos engloban, entre otros, estrógenos conjugados, agonistas específicos del receptor de estrógenos y compuestos no esteroideos que presentan actividad estrogénica. El término pretende además englobar todas las formas isoméricas y físicas de los estrógenos que incluyen hidratos, solvatos, sales y complejos, tales como complejos con ciclodextrinas. Más particularmente, el estrógeno puede seleccionarse del grupo que consiste en etinilestradiol, estradiol, sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, estrona, mestranol, estriol, succinato de estriol y estrógenos conjugados, que 45 incluyen estrógenos equinos conjugados tales como sulfato de estrona, sulfato de 17β-estradiol, sulfato de 17α-estradiol, sulfato de equilina, sulfato de 17β-dihidroequilina, sulfato de 17α-dihidroequilina, sulfato de equilenina, sulfato de 17β-dihidroequilenina y 17α-dihidrosulfato de equilenina. Estrógenos interesantes particulares están seleccionados del grupo que consiste en etinilestradiol, estradiol, sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, estrona, mestranol y sulfato de estrona. Más preferentemente, el estrógeno está seleccionado del grupo que consiste en etinilestradiol, estradiol y mestranol. El estrógeno más preferido es etinilestradiol. 50

En el presente contexto, el término "progestágeno" (también denominado algunas veces "gestágeno") cubre compuestos de hormona sintéticos que ejercen propiedades antiestrogénicas (que contrarrestan los efectos de los estrógenos en el cuerpo) y antigonadotrópicas (que inhiben la producción de esteroides sexuales y gónadas).

Ejemplos específicos de progestágenos incluyen, pero no se limitan a, progestágenos seleccionados del grupo que consiste en levo-norgestrel, norgestrel, noretindrona (noretisterona), dienogest, acetato de noretindrona (noretisterona), diacetato de etinodiol, didrogesterona, acetato de medroxiprogesterona, noretinodrel, alilestrenol, linestrenol, acetato de quingestanol, medrogestona, norgestrienona, dimetisterona, etisterona, acetato de clormadinona, megestrol, promegestona, desogestrel, 3-ceto-desogestrel, norgestimato, gestodeno, tibolona, acetato de ciproterona y drospirenona. Un progestágeno preferido particular es drospirenona.

El término "cantidad terapéuticamente equivalente de etinilestradiol" significa que otros estrógenos se administran en cantidades que dan lugar al mismo efecto terapéutico que la cantidad especificada de etinilestradiol. Asimismo, el término "cantidad terapéuticamente equivalente de drospirenona" significa que otros progestágenos se administran en cantidades que dan lugar al mismo efecto terapéutico que la cantidad especificada de drospirenona. Es rutinario para aquellos expertos en la materia determinar cantidades terapéuticamente equivalentes o dosificaciones de tales otros estrógenos y/o progestágenos cuando se conoce la dosis eficaz de etinilestradiol y/o drospirenona. Por ejemplo, el artículo de Timmer y Geurts proporciona orientación de cómo pueden determinarse dosis equivalentes (véase "Bioequivalence assessment of three different estradiol formulations in postmenopausal women in an open, randomised, single-dose, 3-way cross-over" en *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 24(1):47-53,1999). Además, se hace referencia al documento EP 1 253 607 que proporciona una descripción detallada de cantidades terapéuticamente equivalentes de etinilestradiol y estradiol, por una parte, y diversos progestágenos, por otra parte. Para más detalles referentes a la determinación de equivalentes de dosis de diversos estrógenos y progestágenos, se hace referencia a "Probleme der Dosisfindung: Sexualhormone" [Problemas para encontrar dosis: Hormonas sexuales]; F. Neumann et al. en "Arzneimittelforschung" (Investigación de agentes farmacéuticos) 27, 2a, 296-318 (1977), además de "Aktuelle Entwicklungen in der hormonalen Kontrazeption" [Desarrollos actuales en la anticoncepción hormonal]; H. Kuhl en *Gynäkologe* [Ginecólogo] 25: 231-240 (1992).

Cuando se usa en el presente documento, el término "micronizado" pretende significar que la distribución del tamaño de partícula es tal que al menos el 90 % de las partículas tienen un diámetro de partícula inferior a 30 μm (calculado a partir de la curva de distribución de volumen con la suposición de partículas esféricas), es decir, un valor d_{90} de como máximo 30 μm . Por tanto, es importante tener en cuenta que siempre que los términos "distribución del tamaño de partícula", "diámetro de partícula", " d_{90} ", etc., se usen en el presente documento, debe entenderse que los valores específicos o intervalos usados en conexión con ellos siempre pretenden determinarse a partir de la curva de distribución de volumen con la suposición de partículas esféricas.

Como se entenderá de la presente divulgación, que incluye los ejemplos proporcionados en el presente documento, es de suma importancia que el estrógeno, además del progestágeno, se libere de una forma rápida y fiable bajo condiciones neutras o ácidas. Así, en el presente contexto, el término "liberación rápida" o "liberación inmediata", cuando se usan a propósito del término estrógeno, significa que al menos el 70 % del estrógeno, por ejemplo etinilestradiol, se disuelve de la composición en el plazo de 30 minutos, como se ha determinado por el Método II de paleta de la USP XXIX usando agua, o HCl 0,1 N, a 37 °C como medio de disolución y 50 rpm como velocidad de agitación. En una realización preferida de la invención, al menos el 75 %, más preferentemente al menos el 80 %, incluso más preferentemente al menos el 85 % del estrógeno, por ejemplo etinilestradiol, se disuelve de la composición en el plazo de 30 minutos cuando se ensaya como se ha descrito anteriormente.

En una forma análoga, siempre que el término "liberación rápida" o "liberación inmediata" se use a propósito del término progestágeno, esto significa que al menos el 70 % del progestágeno, por ejemplo drospirenona, se disuelve de la composición en el plazo de 30 minutos, como se ha determinado por el Método II de paleta de la USP XXIX usando agua, o HCl 0,1 N, a 37 °C como medio de disolución y 50 rpm como velocidad de agitación. En una realización preferida de la invención, al menos el 75 %, más preferentemente al menos el 80 %, incluso más preferentemente al menos el 85 % del progestágeno, por ejemplo drospirenona, se disuelva de la composición en el plazo de 30 minutos cuando se ensaya como se ha descrito anteriormente.

Asimismo, siempre que el término "liberación rápida" o "liberación inmediata" se use a propósito del término ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico, esto significa que al menos el 70 % del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico, por ejemplo 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato de calcio, se disuelve de la composición en el plazo de 30 minutos, como se ha determinado por el Método II de paleta de la USP XXIX usando una solución acuosa al 0,03 % de ácido ascórbico (ajustada a pH 3,5 con tampón fosfato 0,05 M) a 37 °C como medio de disolución y 50 rpm como velocidad de agitación. En una realización preferida de la invención, al menos el 75 %, más preferentemente al menos el 80 %, incluso más preferentemente al menos el 85 % o al menos el 90 % del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico, por ejemplo 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato de calcio, se disuelve de la composición en el plazo de 30 minutos cuando se ensaya como se ha descrito anteriormente.

El término "composición en gránulos" se refiere a una composición de un polvo, en la que el tamaño de partícula del polvo se aumenta tanto con el procesamiento con un líquido como por compresión. El líquido puede ser cualquier tipo de disolvente acuoso u orgánico adecuado, o mezclas de los mismos, que opcionalmente comprende además un aglutinante. Así, el término "composición en gránulos" cubre gránulos, pellas y polvo comprimido o cualquier partícula formada por granulación, peletización o compresión de polvo de forma que se forme un tamaño de partícula medio (d_{50}) de al menos aproximadamente 100 μm .

Por los términos "granular" y "granulación" se entiende un proceso mecánico por el cual un polvo que comprende el (los) componente(s) activo(s) y excipientes se aglomera parcialmente en partículas y/o gránulos que tienen un tamaño de partícula más grande que el polvo no procesado. En una realización, la mezcla pulverulenta se pone en contacto con un líquido de granulación, que puede contener un aglutinante, hinchado, parcialmente disuelto o completamente disuelto en el líquido de granulación. El líquido de granulación puede ser cualquier disolvente adecuado, pero generalmente son aplicables disoluciones acuosas o solo agua. En una realización, la mezcla pulverulenta se pone en contacto con el líquido de granulación usando equipo adecuado para la granulación en húmedo, tal como equipo de lecho fluidizado. Además, puede usarse granulación de alto cizallamiento en lugar de granulación en lecho fluidizado.

El término "complejo de estrógeno-ciclodextrina" o "estrógeno complejado con ciclodextrina" pretende significar un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina, en el que la molécula de estrógeno se inserta al menos parcialmente en la cavidad de una molécula de ciclodextrina. La relación molar entre el estrógeno y la ciclodextrina puede ajustarse a cualquier valor deseable. En realizaciones interesantes de la invención, una relación molar entre el estrógeno y la ciclodextrina es de aproximadamente 2:1 a 1:10, preferentemente de aproximadamente 1:1 a 1:5, lo más preferentemente de aproximadamente 1:1 a 1:3, tal como 1:1 o 1:2. Además, la molécula de estrógeno puede insertarse al menos parcialmente en la cavidad de dos o más moléculas de ciclodextrina, por ejemplo una única molécula de estrógeno puede insertarse en dos moléculas de ciclodextrina para dar la relación 2:1 entre ciclodextrina y estrógeno. Similarmente, el complejo puede contener más de una molécula de estrógeno al menos parcialmente insertada en una única molécula de ciclodextrina, por ejemplo dos moléculas de estrógeno pueden insertarse al menos parcialmente en una única molécula de ciclodextrina para dar una relación 1:2 entre ciclodextrina y estrógeno. Los complejos entre estrógenos y ciclodextrinas pueden obtenerse por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo como se describe en los documentos US 5.798.338 y EP 1 353 700.

El término "complejo de etinilestradiol- β -ciclodextrina" pretende significar un complejo, de cualquier relación molar, entre etinilestradiol y β -ciclodextrina. Sin embargo, el complejo de etinilestradiol- β -ciclodextrina descrito en el presente documento normalmente es un complejo entre una molécula de etinilestradiol y dos moléculas de β -ciclodextrina, es decir, un complejo 1:2 de etinilestradiol- β -ciclodextrina.

El término "complejo de progestágeno-ciclodextrina" o "progestágeno complejado con ciclodextrina" pretende significar un complejo entre un progestágeno y una ciclodextrina, en el que la molécula de progestágeno se inserta al menos parcialmente en la cavidad de una molécula de ciclodextrina. La relación molar entre el progestágeno y la ciclodextrina puede ajustarse a cualquier valor deseable. En realizaciones interesantes de la invención, una relación molar entre el progestágeno y la ciclodextrina es de aproximadamente 2:1 a 1:10, preferentemente de aproximadamente 1:1 a 1:5, lo más preferentemente de aproximadamente 1:1 a 1:3. Además, la molécula de progestágeno puede insertarse al menos parcialmente en la cavidad de dos o más moléculas de ciclodextrina, por ejemplo una única molécula de progestágeno puede insertarse en dos moléculas de ciclodextrina para dar la relación 2:1 entre ciclodextrina y progestágeno. Similarmente, el complejo puede contener más de una molécula de progestágeno insertada al menos parcialmente en una única molécula de ciclodextrina, por ejemplo dos moléculas de progestágeno pueden ser al menos parcialmente insertadas en una única molécula de ciclodextrina para dar una relación 1:2 entre ciclodextrina y progestágeno. Los complejos entre progestágenos y ciclodextrinas pueden obtenerse por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo como se describen en el documento US 6.610.670 y referencias en su interior.

El término "complejo de drospirenona- β -ciclodextrina" pretende significar un complejo, de cualquier relación molar, entre drospirenona y β -ciclodextrina como se describe en el documento US 6.610.670. Sin embargo, el complejo de drospirenona- β -ciclodextrina normalmente es un complejo entre una molécula de drospirenona y tres moléculas de β -ciclodextrina, es decir, un complejo 1:3 de drospirenona- β -ciclodextrina.

El término "ciclodextrina" pretende significar una ciclodextrina o un derivado de la misma, además de mezclas de diversas ciclodextrinas, mezclas de diversos derivados de ciclodextrinas y mezclas de diversas ciclodextrinas y sus derivados. La ciclodextrina puede seleccionarse del grupo que consiste en α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina y derivados de las mismas. La ciclodextrina puede modificarse de forma que algunos o todos de los grupos hidroxilo primarios o secundarios del macrociclo estén alquilados o acilados. Métodos de modificación de estos grupos hidroxilo son muy conocidos para el experto en la materia y muchas de tales ciclodextrinas modificadas están comercialmente disponibles. Así, algunos o todos de los grupos hidroxilo de la ciclodextrina pueden haber sido sustituidos con un grupo O-R o un grupo O-C(O)-R, en los que R es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un alquililo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido. Así, R puede ser un metilo, un etilo, un propilo, un butilo, un pentilo, o un grupo hexilo, es decir, O-C(O)-R puede ser un acetato. Además, los grupos hidroxilo pueden estar per-bencilados, per-benzoilados, bencilados o benzoilados en solo una cara del macrociclo, es decir, solo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 grupos hidroxilo está/n bencilados o benzoilados. Naturalmente, los grupos hidroxilo también pueden estar per-alquilados o per-acilados, tal como per-metilados o per-acetilados, alquilados o acilados, tal como metilados o acetilados, en solo una cara del macrociclo, es decir, solo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 grupos hidroxilo está/n alquilados o acilados, tal como metilados o acetilados.

Como se entenderá, la composición sólida de la invención contiene al menos uno, tal como un, estrógeno como se ha definido anteriormente. El estrógeno puede seleccionarse del grupo que consiste en etinilestradiol, estradiol, sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, estrona, mestranol y sulfato de estrona, que incluyen formas micronizadas de los mismos. En una realización altamente preferida de la invención, el estrógeno es etinilestradiol, en particular etinilestradiol micronizado. En una realización de la invención, el estrógeno, en particular etinilestradiol, está complejoado con una ciclodextrina, tal como se describe en el documento EP 1 353 700. La ciclodextrina normalmente está seleccionada del grupo que consiste en α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina y derivados de las mismas. En una realización interesante particular de la invención, la ciclodextrina es β -ciclodextrina o derivados de la misma. El complejo de estrógeno-ciclodextrina puede estar ventajosamente en forma micronizada.

Además, la composición sólida de la invención contiene al menos uno, tal como un, progestágeno como se ha definido anteriormente. El progestágeno puede seleccionarse del grupo que consiste en levo-norgestrel, norgestrel, noretindrona (noretisterona), acetato de noretindrona (noretisterona), dienogest, diacetato de etinodiol, didrogesterona, acetato de medroxiprogesterona, noretinodrel, alilestrenol, linestrenol, acetato de quingestanol, medrogestona, norgestriena, dimetisterona, etisterona, acetato de clormadinona, megestrol, promegestona, desogestrel, 3-ceto-desogestrel, norgestimato, gestodeno, tibolona, acetato de ciproterona y drospirenona. En una realización preferida de la invención, el progestágeno está seleccionado del grupo que consiste en levo-norgestrel, norgestrel, noretindrona (noretisterona), acetato de noretindrona (noretisterona), dienogest, diacetato de etinodiol, desogestrel, norgestimato, gestodeno, acetato de ciproterona y drospirenona. En una realización altamente preferida de la invención, el progestágeno es drospirenona, en particular drospirenona micronizada.

Por consiguiente, en una realización preferida de la invención, la composición comprende levo-norgestrel y etinilestradiol, norgestrel y etinilestradiol, noretindrona (noretisterona) y etinilestradiol, acetato de noretindrona (noretisterona) y etinilestradiol, dienogest y etinilestradiol, diacetato de etinodiol y etinilestradiol, desogestrel y etinilestradiol, norgestimato y etinilestradiol, gestodeno y etinilestradiol, acetato de ciproterona y etinilestradiol, y drospirenona y etinilestradiol. En una realización altamente preferida de la invención, la composición comprende drospirenona y etinilestradiol, más preferentemente drospirenona micronizada y etinilestradiol micronizado, por ejemplo drospirenona micronizada y un complejo de etinilestradiol micronizado-ciclodextrina, tal como drospirenona micronizada y un complejo de etinilestradiol micronizado- β -ciclodextrina.

Además del estrógeno y el progestágeno, la composición de la invención comprende además ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización más preferida de la invención la sal de ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico es una sal de metal alcalinotérreo, en particular la sal de calcio. La sal, tal como la sal de calcio, de ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico debe estar preferentemente en forma cristalina, tal como la forma cristalina de tipo I descrita en el documento US 6.441.168. La forma cristalina de tipo I de 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato de calcio está comercialmente disponible de Merck KGaA con la marca registrada Metafolin[®]. La composición de la invención no contiene vitamina B12. Por consiguiente, en una realización preferida de la invención, la composición contiene un ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico como el único componente de vitamina.

La composición farmacéutica sólida de la invención contiene uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo:

- Diluyentes inertes o cargas,

tales como sacarosa, sorbitol, azúcares, manitol, celulosa microcristalina, almidones, cloruro sódico, fosfato de sodio, carbonato cálcico, fosfato de calcio, sulfato de calcio, lactosa, por ejemplo lactosa monohidratada, o una combinación de los mismos. El diluyente inerte o carga normalmente está presente en una cantidad del 10-99 % en peso de la composición. Preferentemente, el diluyente inerte o carga está presente en una cantidad del 50-99 % en peso de la composición, más preferentemente en una cantidad del 75-99 % en peso de la composición, incluso más preferentemente en una cantidad del 80-97 % en peso de la composición, lo más preferentemente en una cantidad del 85-97 % en peso de la composición. Como se entenderá de los ejemplos proporcionados en el presente documento, cargas inertes altamente preferidas son lactosa, en particular lactosa monohidratada, y celulosa microcristalina.

Así, en una realización preferida, la composición de la invención comprende lactosa monohidratada, celulosa microcristalina o una combinación de lactosa monohidratada y celulosa microcristalina en las cantidades indicadas arriba. Por consiguiente, en una realización interesante de la invención, la composición comprende celulosa microcristalina. La celulosa microcristalina normalmente está presente en una cantidad del 10-99 % en peso de la composición, preferentemente en una cantidad del 50-99 % en peso de la composición, más preferentemente en una cantidad del 75-99 % en peso de la composición, incluso más preferentemente en una cantidad del 80-97 % en peso de la composición, lo más preferentemente en una cantidad del 85-97 % en peso de la composición. La celulosa microcristalina puede ser la única o exclusiva carga presente en la composición, es decir, la composición de la invención puede estar libre de otras cargas distintas de la celulosa microcristalina. En otra realización interesante de la invención, la composición comprende lactosa monohidratada. La lactosa monohidratada normalmente está presente en una cantidad del 10-99 % en peso de la composición, preferentemente en una cantidad del 50-99 % en peso de la composición, más preferentemente en una cantidad del 75-99 % en peso de la composición, incluso más

preferentemente en una cantidad del 80-97 % en peso de la composición, lo más preferentemente en una cantidad del 85-97 % en peso de la composición. La lactosa monohidratada puede ser la única o exclusiva carga presente en la composición, es decir, la composición de la invención puede estar libre de otras cargas distintas de la lactosa monohidratada. En una realización altamente preferida de la invención, la composición comprende celulosa microcristalina y lactosa monohidratada. La celulosa microcristalina normalmente está presente en una cantidad del 20-80 % en peso de la composición y la lactosa monohidratada en una cantidad del 20-80 % en peso de la composición. En una realización de este aspecto de la invención, la celulosa microcristalina constituye la mayor parte del sistema de carga de celulosa microcristalina-lactosa monohidratada, es decir, la composición comprende lactosa monohidratada en una cantidad del 20-60 % en peso de la composición y la celulosa microcristalina en una cantidad del 40-80 % en peso de la composición, tal como lactosa monohidratada en una cantidad del 20-45 % en peso de la composición y celulosa microcristalina en una cantidad del 40-70 % en peso de la composición, por ejemplo lactosa monohidratada en una cantidad del 25-36 % en peso de la composición y celulosa microcristalina en una cantidad del 52-63 % en peso de la composición. La celulosa microcristalina y la lactosa monohidratada pueden ser las únicas cargas presentes en la composición, es decir, la composición de la invención puede estar libre de otras cargas distintas de la celulosa microcristalina y la lactosa monohidratada. En otra realización, y actualmente preferida, de este aspecto de la invención, la lactosa monohidratada constituye la mayor parte del sistema de carga de celulosa microcristalina-lactosa monohidratada, es decir, la composición comprende celulosa microcristalina en una cantidad del 20-60 % en peso de la composición y lactosa monohidratada en una cantidad del 40-80 % en peso de la composición. Más preferentemente, la composición comprende celulosa microcristalina en una cantidad del 20-45 % en peso de la composición y lactosa monohidratada en una cantidad del 40-70 % en peso de la composición. Lo más preferentemente, la composición comprende celulosa microcristalina en una cantidad del 25-36 % en peso de la composición y lactosa monohidratada en una cantidad del 52-63 % en peso de la composición. La celulosa microcristalina y la lactosa monohidratada pueden ser las únicas cargas presentes en la composición, es decir, la composición de la invención puede estar libre de otras cargas distintas de celulosa microcristalina y lactosa monohidratada.

La celulosa microcristalina está comercialmente disponible en diferentes tamaños de partícula y grados de humedad. Ejemplos de preparaciones de celulosa microcristalina comercialmente disponibles incluyen la serie Avicel[®]PH de FMC Biopolymer, la serie Emcocel[®] M de Penwest Pharmaceuticals Co. y la serie Vivapur[®] de Rettenmaier & Söhne GmbH. Un producto comercial particular preferido que va a usarse para los fines descritos en el presente documento es Avicel[®]PH-101. Asimismo, están comercialmente disponibles diversos grados de lactosa monohidratada que tienen diferentes propiedades físicas, tales como distribución del tamaño de partícula y características de flujo. El grado de la lactosa monohidratada puede variar dependiendo de la forma de dosificación específica que va a prepararse. Por ejemplo, los grados de compresión directa de lactosa monohidratada, tales como Tablettose[®] (aglomerado), o grados para mezclas de polvo, tales como Pharmatose[®] DCL 11 (secado por pulverización), tienen mejores propiedades de flujo y son más compresibles que la lactosa monohidratada en polvo o cristalina. Tales preparaciones de lactosa monohidratada no son particularmente preferidas para los fines descritos en el presente documento. Más bien, se prefieren las preparaciones de lactosa monohidratada de grado más fino, tales como lactosa monohidratada en polvo o cristalina, en particular lactosa monohidratada cristalina donde el 90 % de las partículas tienen un diámetro inferior a 0,1 mm.

40 - Aglutinantes,

tales como sacarosa, glucosa, sorbitol, goma arábiga, ácido alginico, alginato de sodio, gelatina, almidón, almidón pregelatinizado, silicato de magnesio y aluminio, carboximetilcelulosa sódica (CMC sódica), metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), poli(acetato de vinilo) o polietilenglicol. El aglutinante normalmente está presente en una cantidad del 0,1-10 % en peso de la composición. Preferentemente, el aglutinante está presente en una cantidad del 0,2-5 % en peso de la composición, tal como del 0,5-5 % en peso de la composición, más preferentemente en una cantidad del 1-3 % en peso de la composición. En una realización preferida de la invención, el aglutinante es HPC. Debe observarse que aunque la polivinilpirrolidona (PVP) en muchas situaciones es el "aglutinante de elección", en particular a propósito de procesos de granulación en húmedo, la incorporación de PVP en la composición de la invención no es deseable debido al potencial oxidante de este excipiente. En realidad, se encontró por el presente inventor que la PVP aceleraba la degradación del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico (datos no mostrados).

Así, debido a la degradación del ácido tetrahidrofólico sensible a la oxidación, la cantidad de PVP en la composición de la invención debe mantenerse a un mínimo absoluto y debe preferentemente evitarse. Así, la composición de la invención normalmente contiene menos del 2 % de PVP en peso de la composición, preferentemente menos del 1 % PVP en peso de la composición, más preferentemente menos del 0,5 % PVP en peso de la composición. Lo más preferentemente, la composición de la invención está esencialmente libre de PVP.

- Lubricantes, que incluyen deslizantes y antiadhesivos,

tales como estearato de magnesio, estearato de cinc, ácido esteárico, sílices, aceites vegetales hidrogenados o talco. El lubricante normalmente está presente en una cantidad del 0,1-10 % en peso de la composición. Preferentemente, el lubricante está presente en una cantidad del 0,2-5 % en peso de la composición, tal como del

0,5-5 % en peso de la composición, más preferentemente en una cantidad del 1-3 % en peso de la composición. En una realización preferida de la invención, el lubricante es estearato de magnesio.

- Disgregantes,

5 tales como glicolato sódico de almidón, almidón de maíz, almidón de arroz, almidón de patata, povidona reticulada o disgregantes basados en carboximetilcelulosa. Los disgregantes basados en carboximetilcelulosa pueden estar presentes como ácido libre, pero están preferentemente en forma de una sal, por ejemplo en forma de una sal de metal alcalino, tal como la sal de potasio o la sal de sodio, en particular la sal de sodio, o en forma de una sal de un ión de metal divalente, tal como la sal de magnesio, la sal de calcio o la sal de cinc, en particular la sal de calcio. El disgregante basado en carboximetilcelulosa puede estar reticulado o no reticulado. Ejemplos específicos de disgregantes basados en carboximetilcelulosa no reticulada preferidos incluyen carboximetilcelulosa cálcica (carmelosa cálcica) y carboximetilcelulosa sódica (carmelosa sódica), en particular carboximetilcelulosa cálcica. En una realización altamente preferida de la invención, el disgregante basado en carboximetilcelulosa está reticulado. Un ejemplo específico de un disgregante basado en carboximetilcelulosa reticulada preferido es carboximetilcelulosa sódica reticulada (crocarmelosa sódica). La crocarmelosa sódica está comercialmente disponible con los nombres comerciales Ac-Di-Sol[®], Explocel[®] y Solutab[®]. El disgregante normalmente está presente en una cantidad del 0,1-10 % en peso de la composición. Preferentemente, el disgregante está presente en una cantidad del 0,2-5 % en peso de la composición, tal como del 0,5-5 % en peso de la composición, más preferentemente en una cantidad del 1-4 % en peso de la composición.

- Tensioactivos y agentes humectantes,

20 tales como fosfatidas que existen de forma natural, por ejemplo lecitina o lecitina de soja; productos de condensación de óxido de etileno con, por ejemplo, un ácido graso, un alcohol graso de cadena larga, o un éster parcial derivado de ácidos grasos y un hexitol o un anhídrido de hexitol, por ejemplo estearato de polioxietileno, monooleato polioxietileno-sorbitol, monooleato de polioxietileno-sorbitano, etc.; o sales de fosfatos alifáticos de cadena larga, tales como laurilsulfato de sodio.

25 Ejemplos de otros excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden incorporarse en la composición farmacéutica sólida de la invención incluyen colorantes, aromatizantes, plastificantes, humectantes, agentes de tamponamiento, etc.

30 En aquellos casos en los que la formulación farmacéutica esté en forma de una forma de dosificación oral sólida, en particular una forma de dosificación unitaria sólida (por ejemplo, un comprimido, sobre o cápsula, en particular un comprimido), la forma de dosificación está adaptada para administración por vía oral y puede proveerse de un recubrimiento, tal como un recubrimiento de película, un recubrimiento de azúcar, o similares. Así, un recubrimiento adecuado para la forma de dosificación según la invención puede ser, por ejemplo, un recubrimiento de azúcar o un recubrimiento de película basado en uno o más de los componentes: Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polímeros de acrilato (por ejemplo, Eudragit[®]), polietilenglicoles o polivinilpirrolidona.

35 En una realización altamente preferida de la invención, la forma de dosificación está en forma de un comprimido, preferentemente un comprimido recubierto, más preferentemente un comprimido recubierto de película.

40 El comprimido no recubierto normalmente tiene un peso en el intervalo de 50-150 mg, tal como en el intervalo de 60-125 mg, por ejemplo en el intervalo de 60-100 mg, preferentemente en el intervalo de 70-90 mg, por ejemplo aproximadamente 80 mg.

45 La forma de dosificación normalmente contiene una cantidad de progestágeno correspondiente a una cantidad terapéuticamente equivalente de drospirenona de 0,25-4 mg, tal como en una cantidad correspondiente a una cantidad terapéuticamente equivalente de drospirenona de 1-4 mg, por ejemplo en una cantidad correspondiente a una cantidad terapéuticamente equivalente de drospirenona de 2-4 mg, preferentemente en una cantidad correspondiente a una cantidad terapéuticamente equivalente de drospirenona de 2,5-3,5 mg, lo más preferentemente en una cantidad correspondiente a una cantidad terapéuticamente equivalente de drospirenona de aproximadamente 3 mg. Como se trata anteriormente, el progestágeno puede estar complejoado con una ciclodextrina.

50 Además, la forma de dosificación oral sólida normalmente contiene una cantidad de estrógeno correspondiente a una cantidad terapéuticamente equivalente de etinilestradiol de 0,005-0,05 mg, tal como en una cantidad correspondiente a una cantidad terapéuticamente equivalente de etinilestradiol de 0,01-0,05 mg, preferentemente en una cantidad correspondiente a una cantidad terapéuticamente equivalente de etinilestradiol de 0,015-0,035 mg, lo más preferentemente en una cantidad correspondiente a una cantidad terapéuticamente equivalente de etinilestradiol de aproximadamente 0,02 mg o aproximadamente 0,03 mg. Como se trata anteriormente, el estrógeno puede estar complejoado con una ciclodextrina.

55 Así, en una realización interesante particular de la invención, la forma de dosificación comprende 0,25-4 mg de drospirenona y 0,005-0,05 mg de etinilestradiol, tal como 1-4 mg de drospirenona y 0,005-0,05 mg de etinilestradiol,

por ejemplo 2-4 mg de drospirenona y 0,01-0,05 mg de etinilestradiol, preferentemente 2,5-3,5 mg de drospirenona y 0,015-0,035 mg de etinilestradiol, más preferentemente aproximadamente 3 mg de drospirenona y aproximadamente 0,03 mg de etinilestradiol, o aproximadamente 3 mg de drospirenona y aproximadamente 0,02 mg de etinilestradiol.

5 Aunque el progestágeno preferido es drospirenona, la incorporación de otros progestágenos está de hecho también dentro del alcance de la presente invención. Más particularmente, la forma de dosificación puede comprender desogestrel en una cantidad de 0,05-0,5 mg, preferentemente de 0,075-0,25 mg, tal como 0,1 mg, 0,125 mg o 0,15 mg; diacetato de etinodiol en una cantidad de 0,25-2 mg, preferentemente 0,75-1,5 mg, tal como 1 mg; levonorgestrel en una cantidad de 0,025-0,3 mg, preferentemente de 0,075-0,25 mg, tal como 0,1 mg o 0,15 mg; noretindrona (noretisterona) en una cantidad de 0,2-1,5 mg, preferentemente 0,3-1,25 mg, tal como 0,4 mg, 0,5 mg o 1 mg; acetato de noretindrona (noretisterona) en una cantidad de 0,5-2 mg, preferentemente 1-1,5 mg, tal como 1 mg o 1,5 mg; norgestrel en una cantidad de 0,1-1 mg, preferentemente de 0,25-0,75 mg, tal como 0,3 mg o 0,5 mg; norgestimato en una cantidad de 0,1-0,5 mg, preferentemente 0,15-0,3 mg, tal como 0,18 mg, 0,215 mg o 0,25 mg; acetato de ciproterona en una cantidad de 1-2 mg, preferentemente 2 mg; dienogest en una cantidad de 2-3 mg, preferentemente 2 mg; gestodeno en una cantidad de 0,05-0,1 mg, preferentemente de 0,06-0,075 mg, tal como 0,075 mg; y tibolona en una cantidad de 2-3 mg, tal como 2,5 mg. Asimismo, aunque el estrógeno preferido es etinilestradiol, la incorporación de otros estrógenos está de hecho también dentro del alcance de la presente invención. Más particularmente, la forma de dosificación puede comprender estradiol en una cantidad de 1-4 mg o mestranol de 0,01-0,1 mg, preferentemente de 0,025-0,075 mg, tal como 0,05 mg. Ejemplos específicos de combinaciones de progestágeno-estrógeno, que incluyen dosificaciones preferidas, se dan en la siguiente tabla:

Progestágeno	Estrógeno	Nombre de producto
<i>Drospirenona</i>	<i>Etinilestradiol</i>	
0,25-4 mg	0,005-0,05 mg	
1-4 mg	0,005-0,05 mg	
2-4 mg	0,01-0,05 mg	
2,5-3,5 mg	0,015-0,035 mg	
3 mg	0,03 mg	Yasmin [®] , monofásico
3 mg	0,02 mg	Yaz [®] , monofásica, régimen de 24 días
<i>acetato de ciproterona</i>	<i>Etinilestradiol</i>	
1-2 mg	0,01-0,05 mg	
2 mg	0,035 mg	Diane-35 [®] , monofásico
<i>Dienogest</i>	<i>Etinilestradiol</i>	
2-3 mg	0,01-0,05 mg	
2 mg	0,03 mg	Valette [®] , monofásico
<i>Gestodeno</i>	<i>Etinilestradiol</i>	
0,05-0,1 mg	0,01-0,05 mg	
0,06-0,075 mg	0,015-0,035 mg	
0,075 mg	0,03 mg	Femovan [®] , monofásico
<i>Desogestrel</i>	<i>Etinilestradiol</i>	
0,05-0,5 mg	0,01-0,05 mg	
0,075-0,25 mg	0,015-0,035 mg	

ES 2 626 838 T3

0,15 mg	0,03 mg	Desogen [®] , monofásico
0,15 mg (21 días)	0,02 mg (21 días)	Mircette [®] , bifásico
	0,01 mg (5 días)	
0,1 mg	0,025 mg	Cyclessa [®] , trifásico
0,125 mg	0,025 mg	
0,15 mg	0,025 mg	
<i>Diacetato de etinodiol</i>	<i>Etinilestradiol</i>	
0,25-2 mg	0,01-0,05 mg	
0,75-1,5 mg	0,015-0,035 mg	
1 mg	0,035 mg	Demulen 1/35 [®] , monofásico
1 mg	0,05 mg	Demulen 1/50 [®] , monofásico
<i>Levo-norgestrel</i>	<i>Etinilestradiol</i>	
0,025-0,3 mg	0,01-0,05 mg	
0,075-0,25 mg	0,015-0,035 mg	
0,1 mg	0,02 mg	Levite [®] , Miranova [®] , monofásico
0,125 mg	0,03 mg	Monostep [®] , monofásico
0,15 mg	0,03 mg	Levlen [®] , Microgynon [®] , monofásico
0,05 mg	0,03 mg	Triphasil [®] , Novastep [®] , Triquilar [®] ,
0,075 mg	0,04 mg	trifásico
0,125 mg	0,03 mg	
<i>Noretindrona</i>	<i>Etinilestradiol</i>	
0,2-1,5 mg	0,01-0,05 mg	
0,3-1,25 mg	0,015-0,035 mg	
0,4 mg	0,035 mg	Ovcon-35 [®] , monofásico
0,5 mg	0,035 mg	Modicon [®] , monofásico
1 mg	0,035 mg	Ortho-Novum 1-35 [®] , monofásico
1 mg	0,05 mg	Ovcon 50 [®] , monofásico
0,5 mg	0,035 mg	Ortho Novum 10-11 [®] , bifásico
1 mg	0,035 mg	

ES 2 626 838 T3

0,5 mg	0,035 mg	Ortho Novum 7-7-7 [®] , trifásico
0,75 mg	0,035 mg	
1 mg	0,035 mg	
0,5 mg	0,035 mg	Tri-Norinyl [®] , trifásico
1 mg	0,035 mg	
0,5 mg	0,035 mg	
<i>Noretindrona</i>	<i>Mestranol</i>	
0,2-1,5 mg	0,01-0,1 mg	
0,3-1,25 mg	0,025-0,075 mg	
1 mg	0,050 mg	Ortho-Novum 1-50 [®] , monofásico
<i>Acetato de noretindrona</i>	<i>Etinilestradiol</i>	
0,5-2 mg	0,01-0,05 mg	
1-1,5 mg	0,015-0,035 mg	
1 mg	0,02 mg	Loestrin 1-20 [®] , monofásico
1 mg	0,02 mg	Loestrin 24 FE [®] , régimen de 24 días
1,5 mg	0,03 mg	Loestrin 1.5-30 [®] , monofásico
1 mg	0,02 mg	Estrostep [®] , trifásico
1 mg	0,03 mg	
1 mg	0,035 mg	
<i>Norgestrel</i>	<i>Etinilestradiol</i>	
0,1-1 mg	0,01-0,05 mg	
0,25-0,75 mg	0,015-0,035 mg	
0,3 mg	0,03 mg	Lo-Ovral [®] , monofásico
0,5 mg	0,05 mg	Ovral [®] , monofásico
<i>Norgestimato</i>	<i>Etinilestradiol</i>	
0,1-0,5 mg	0,01-0,05 mg	
0,15-0,3 mg	0,015-0,035 mg	
0,25 mg	0,025 mg	Ortho Tri-Cyclen Lo [®]
0,25 mg	0,035 mg	Ortho-Cyclen [®] , monofásico

0,18 mg	0,035 mg	Ortho- Tri-Cyclen [®] , trifásico
0,215 mg	0,035 mg	
0,25 mg	0,035 mg	

0,18 mg	0,025 mg	Ortho-Tri-Cyclen Lo [®] , trifásico
0,215 mg	0,025 mg	
0,25 mg	0,025 mg	

5 La forma de dosificación oral sólida normalmente contiene un ácido 5-metil-(6S)-tetrahydrofólico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de 0,1-5 mg, tal como en una cantidad de 0,1-2,5 mg, por ejemplo en una cantidad de 0,2-0,8 mg, preferentemente en una cantidad de 0,3-0,7 mg, más preferentemente en una cantidad de 0,4-0,6 mg, lo más preferentemente en una cantidad de 0,42-0,49 mg. Como se ha explicado anteriormente, el ácido 5-metil-(6S)-tetrahydrofólico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser una sal de metal alcalinotérreo, en particular la sal de calcio. La sal, tal como la sal de calcio, de ácido 5-metil-(6S)-tetrahydrofólico debe estar preferentemente en forma cristalina, tal como la forma cristalina de tipo I descrita en el documento US 6.441.168.

10 Los diversos excipientes pueden incorporarse en la forma de dosificación de la invención en la cantidad indicada previamente. Sin embargo, en una realización interesante de la invención, la forma de dosificación comprende celulosa microcristalina, lactosa monohidratada, o una combinación de celulosa microcristalina y lactosa monohidratada. Por consiguiente, en una realización interesante de la invención, la forma de dosificación comprende celulosa microcristalina en una cantidad de 5-80 mg, tal como de 10-80 mg. Preferentemente, la forma de dosificación comprende celulosa microcristalina en una cantidad de 40-80 mg. Más preferentemente, la forma de dosificación comprende celulosa microcristalina en una cantidad de 60-80 mg. Incluso más preferentemente, la forma de dosificación comprende celulosa microcristalina en una cantidad de 65-80 mg. Lo más preferentemente, la forma de dosificación comprende celulosa microcristalina en una cantidad de 65-77 mg. La celulosa microcristalina puede ser la única o exclusiva carga presente en la forma de dosificación, es decir, la forma de dosificación de la invención puede estar libre de otras cargas distintas de celulosa microcristalina. En otra realización interesante de la invención, la forma de dosificación comprende lactosa monohidratada en una cantidad de 5-80 mg, tal como de 10-80 mg. Preferentemente, la forma de dosificación comprende lactosa monohidratada en una cantidad de 40-80 mg. Más preferentemente, la forma de dosificación comprende lactosa monohidratada en una cantidad de 60-80 mg. Incluso más preferentemente, la forma de dosificación comprende lactosa monohidratada en una cantidad de 65-80 mg. Lo más preferentemente, la forma de dosificación comprende lactosa monohidratada en una cantidad de 65-77 mg. La lactosa monohidratada puede ser la única o exclusiva carga presente en la forma de dosificación, es decir, la forma de dosificación de la invención puede estar libre de otras cargas distintas de lactosa monohidratada. En una realización altamente interesante de la invención, la forma de dosificación comprende celulosa microcristalina en una cantidad de 15-65 mg y lactosa monohidratada en una cantidad de 15-65 mg. En una realización de este aspecto de la invención, la celulosa microcristalina constituye la mayor parte del sistema de carga de celulosa microcristalina-lactosa monohidratada, es decir, la forma de dosificación comprende lactosa monohidratada en una cantidad de 15-50 mg y celulosa microcristalina en una cantidad de 25-65 mg. Incluso más preferentemente, la forma de dosificación comprende lactosa monohidratada en una cantidad de 15-35 mg y celulosa microcristalina en una cantidad de 30-55 mg. Lo más preferentemente, la forma de dosificación comprende lactosa monohidratada en una cantidad de 20-30 mg y celulosa microcristalina en una cantidad de 40-50 mg. En otra realización, y actualmente preferida, de este aspecto de la invención, la lactosa monohidratada constituye la principal parte del sistema de carga de celulosa microcristalina-lactosa monohidratada, es decir, la forma de dosificación comprende celulosa microcristalina en una cantidad de 15-50 mg y lactosa monohidratada en una cantidad de 25-65 mg. Incluso más preferentemente, la forma de dosificación comprende celulosa microcristalina en una cantidad de 15-35 mg y lactosa monohidratada en una cantidad de 30-55 mg. Lo más preferentemente, la forma de dosificación comprende celulosa microcristalina en una cantidad de 20-30 mg y lactosa monohidratada en una cantidad de 40-50 mg.

El presente inventor encontró sorprendentemente que el problema referente a la estabilidad del ácido 5-metil-(6S)-tetrahydrofólico, además del problema asociado a obtener una liberación rápida del progestágeno de comprimidos preparados por compresión directa, podría ser, de hecho, resuelto, al menos parcialmente, preparando la composición por medio de granulación, es decir, en una realización preferida la composición de la invención es una composición en gránulos; debido a la exposición a estrés mecánico y humedad durante el proceso de granulación, el experto no contemplaría preparar una composición que contiene ácido 5-metil-(6S)-tetrahydrofólico por granulación ya que él hubiera esperado que el ácido 5-metil-(6S)-tetrahydrofólico sensible al aire y a la humedad se degradara significativamente bajo tales condiciones de fabricación. Sin embargo, el presente inventor fue en contra de este prejuicio y encontró, combinando granulación con la apropiada selección de excipientes, que podría obtenerse una composición en gránulos estable (con respecto al ácido tetrahydrofólico), que cumpliera simultáneamente los requisitos necesarios con respecto a la liberación rápida del estrógeno y el progestágeno.

Así, como se entenderá de la discusión de arriba, además de los ejemplos proporcionados en el presente documento, la composición de la invención se prepara preferentemente por medio de un proceso de granulación, es decir, los principios activos, que incluyen el ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico junto con excipientes apropiados, se someten a un proceso de granulación, preferentemente un proceso de granulación en húmedo, tal como un proceso de granulación en lecho fluido. Por consiguiente, en una realización preferida, la composición de la invención es una composición en gránulos. Después del proceso de granulación, los gránulos pueden procesarse adicionalmente en la forma de dosificación final. En una realización de la invención, los gránulos pueden envasarse en sobres o cápsulas, tales como cápsulas de gelatina dura. Sin embargo, en una realización preferida de la invención, los gránulos se procesan en comprimidos por compresión y posteriormente se recubren con película. Como se entenderá, el ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico se añade al final de, o cerca del final de, el proceso de granulación, y, por tanto, puede considerarse como un componente de "fase interna" ya que forma parte del gránulo como tal.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un proceso para la fabricación de una forma de dosificación oral sólida que comprende un progestágeno, un estrógeno, un ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente o vehículo farmacéutico aceptable, en el que la disolución *in vitro* del progestágeno es tal que al menos el 70 % se disuelva de la forma de dosificación oral sólida en el plazo de 30 minutos, como se ha determinado por el Método II de paleta de la USP XXIX usando agua a 37 °C como medio de disolución y 50 rpm como velocidad de agitación, y la forma de dosificación oral sólida no contiene vitamina B12,

en el que el proceso comprende las etapas de: (i) someter un progestágeno, un estrógeno y al menos un excipiente farmacéutico aceptable a un proceso de granulación, (ii) mezclar un ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con los gránulos formados en la etapa (i) al final de, o cerca del final de, el proceso de granulación, y (iii) opcionalmente continuar el proceso de granulación, y (iv) formular los gránulos en formas de dosificación orales sólidas.

En la etapa (i), el progestágeno, el estrógeno y al menos un excipiente farmacéutico aceptable, tal como lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, o una combinación de las mismas, se carga en un granulador, preferentemente un granulador de lecho fluidizado. Entonces se aplica un líquido de granulación, que normalmente contiene un aglutinante tal como HPC, y, en el caso de granulación en lecho fluidizado, el líquido de granulación se pulveriza continuamente sobre el lecho fluidizado mientras que se calienta la corriente de aire del lecho fluidizado. Con el fin de evitar la degradación del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico durante el proceso de granulación, el ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico o una sal del mismo se mezcla con los gránulos formados en la etapa (i) al final de, o cerca del final de, el proceso de granulación. El proceso de granulación continúa, si se desea, después de la adición, del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico. Normalmente, también se mezclan un disgregante y un lubricante con los gránulos formados en la etapa (i) junto con el ácido 5-metil-(6)-tetrahidrofólico.

Los gránulos obtenibles por el proceso anterior pueden procesarse además en una forma de dosificación deseada, por ejemplo, un comprimido, por compresión.

Referente a la estabilidad del ácido 5-metil-(6)-tetrahidrofólico, deben aplicarse los límites de especificación normales de un principio activo. Una referencia adecuada es la monografía de la USP XXIX "Folic acid tablets", que especifica que un contenido del 90-115 % de la cantidad declarada del ácido fólico debe posteriormente ser identificable en el producto. Las composiciones y las formas de dosificación proporcionadas por la presente invención cumplen los requisitos reglamentarios anteriormente mencionados. Dicho de otra manera, la composición o la forma de dosificación de la invención tiene una estabilidad de forma que al menos el 80 % de la cantidad inicial del ácido 5-metil-(6)-tetrahidrofólico esté presente en la composición o en la forma de dosificación después de almacenamiento en un recipiente cerrado durante 24 meses a 25 °C y 60 % de humedad relativa. Además, o alternativamente, la composición o la forma de dosificación de la invención tiene una estabilidad de forma que al menos el 90 %, preferentemente al menos el 95 %, de la cantidad inicial del ácido 5-metil-(6)-tetrahidrofólico esté presente en la composición o en la forma de dosificación después de almacenamiento en un recipiente cerrado durante 12 meses a 25 °C y 60 % de humedad relativa. En el presente contexto, el término "contenido inicial", cuando se usa a propósito del ácido 5-metil-(6)-tetrahidrofólico, se refiere a la cantidad medida del ácido 5-metil-(6)-tetrahidrofólico determinada inmediatamente después de la fabricación de la composición o forma de dosificación o, alternativamente, después del almacenamiento en un recipiente cerrado durante no más de 5 días a 25 °C y 60 % de humedad relativa. Así, el término "cantidad inicial" ni se refiere a la cantidad declarada del ácido 5-metil-(6)-tetrahidrofólico ni a la cantidad teórica de ácido 5-metil-(6)-tetrahidrofólico (añadido), sino a la cantidad medida del ácido 5-metil-(6)-tetrahidrofólico presente en la composición o forma de dosificación determinada inmediatamente después de su fabricación o después de almacenamiento durante un corto periodo de tiempo como se ha descrito anteriormente.

En otra realización, la composición o la forma de dosificación de la invención tiene una estabilidad de forma que al menos el 80 % de la cantidad declarada del ácido 5-metil-(6)-tetrahidrofólico esté presente en la composición o en la forma de dosificación después de almacenamiento en un recipiente cerrado durante 24 meses a 25 °C y 60 % de humedad relativa. Además, o alternativamente, la composición o la forma de dosificación de la invención tiene una estabilidad de forma que al menos el 90 %, preferentemente al menos el 95 %, de la cantidad declarada del ácido 5-metil-(6)-tetrahidrofólico esté presente en la composición o en la forma de dosificación después de almacenamiento

en un recipiente cerrado durante 12 meses a 25 °C y 60 % de humedad relativa. En el presente contexto, el término "cantidad declarada" se refiere a la cantidad oficialmente declarada del ácido 5-metil-(6)-tetrahidrofólico presente en la composición o la dosificación. La cantidad declarada del ácido 5-metil-(6)-tetrahidrofólico normalmente es evidente a partir de la información proporcionada en el prospecto.

5 En otra realización adicional, la composición o la forma de dosificación de la invención tiene una estabilidad de forma que la suma de los productos de descomposición de ácido 5-metil-(6)-tetrahidrofólico sea como máximo del 10 %, preferentemente como máximo del 8 %, más preferentemente como máximo del 6 %, incluso más preferentemente como máximo del 5 %, lo más preferentemente como máximo del 4 %, después de almacenamiento en un recipiente cerrado durante 6 meses o 12 meses a 25 °C y 60 % de humedad relativa. La suma de los productos de descomposición de ácido 5-metil-(6)-tetrahidrofólico puede determinarse como se describe en la sección titulada "Determinación de productos de descomposición" en el presente documento.

10 En otra realización más, la composición o la forma de dosificación de la invención tiene una estabilidad de forma que la suma de los productos de descomposición de ácido 5-metil-(6)-tetrahidrofólico sea como máximo del 10 %, preferentemente como máximo del 8 %, más preferentemente como máximo del 6 %, incluso más preferentemente como máximo del 5 %, lo más preferentemente como máximo del 4 %, después de almacenamiento en un recipiente cerrado durante 1 mes, 2 meses o 3 meses a 40 °C y 75 % de humedad relativa. La suma de los productos de descomposición de ácido 5-metil-(6)-tetrahidrofólico puede determinarse como se describe en la sección titulada "Determinación de productos de descomposición" en el presente documento.

15 Como es evidente de la divulgación en el presente documento, las composiciones o las formas de dosificación de la invención son adecuadas para la inhibición de la ovulación en una mujer, es decir, para proporcionar anticoncepción femenina. Además, debido a la presencia de un ácido tetrahidrofólico o una sal del mismo, las composiciones y formas de dosificación de la invención también son útiles para el tratamiento o la prevención de deficiencia de folato, que incluye anemia y hemorragias.

20 En el presente documento también se desvela una preparación farmacéutica o kit que consiste esencialmente en 21, 22, 23 o 24, en particular 21 o 24, unidades de dosificación orales sólidas envasadas por separado e individualmente extraíbles preparadas según la invención dispuestas en una unidad de envasado, y 7, 6, 5 o 4, en particular 7 o 4, unidades de dosificación orales sólidas envasadas por separado e individualmente extraíbles que contienen un ácido 5-metil-(6)-tetrahidrofólico como el único agente activo dispuestas en una unidad de envasado.

25 Las formas de dosificación que contienen un ácido 5-metil-(6)-tetrahidrofólico como el único agente activo pueden prepararse por cualquier método conocido en la técnica en tanto que el ácido 5-metil-(6)-tetrahidrofólico todavía cumpla los criterios de estabilidad tratados en el presente documento. En una realización, la forma de dosificación que contiene un ácido 5-metil-(6)-tetrahidrofólico como el único agente activo es esencialmente idéntica a las formas de dosificación descritas en el presente documento, pero no están incluidos incluidos progestágenos y estrógenos.

30 La preparación (o kit) puede ser una preparación monofásica, es decir, una preparación en la que las cantidades del progestágeno y el estrógeno siguen constantes durante el periodo completo de 21, 22, 23 o 24 días. Alternativamente, cantidades de cualquiera o ambos de los agentes activos (es decir, el progestágeno y el estrógeno) pueden variarse durante el periodo de 21, 22, 23 o 24 días para generar una preparación multifásica, por ejemplo una preparación bi- o trifásica, tal como se describe en, por ejemplo, el documento US 4.621.079. Así, aunque la preparación puede ser una preparación monofásica o una multifásica, la cantidad del ácido 5-metil-(6)-tetrahidrofólico sigue preferentemente constante durante todo el ciclo completo, es decir, durante los 28 días.

35 Puede prepararse una unidad de envasado que comprende las formas de dosificación descritas anteriormente de un modo análogo al de la preparación de otros anticonceptivos orales. Ésta puede ser, por ejemplo, un envase alveolado convencional o cualquier otra forma conocida para este fin, por ejemplo un envase que comprende el número apropiado de unidades de dosificación (en este caso normalmente 28 o un múltiplo de 28) en un envase alveolado sellado con un cartón, cartulina, refuerzo de lámina o de plástico y encerrado en una cubierta adecuada.

40 Asimismo, las composiciones o las formas de dosificación de la invención también son adecuadas para el tratamiento de enfermedades, afecciones o síntomas asociados a niveles endógenos deficientes de estrógeno en mujeres. En este caso, los progestágenos anteriormente mencionados se combinan preferentemente con un estrógeno seleccionado del grupo que consiste en estradiol, sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol. Un ejemplo específico de una forma de dosificación preferida comprende 0,25-3 mg de drospirenona y 0,5-2 mg de estradiol, tal como 1-3 mg de drospirenona y 0,5-2 mg de estradiol, preferentemente 1,5-2,5 mg de drospirenona y 0,5-1,5 mg de estradiol, más preferentemente aproximadamente 2 mg de drospirenona y aproximadamente 1 mg de estradiol (Angeliq[®]). Otros ejemplos incluyen composiciones o formas de dosificación que comprenden valerato de estradiol y acetato de ciproterona, valerato de estradiol y dienogest, etinilestradiol y gestodeno, y etinilestradiol y levo-norgestrel. Pueden producirse niveles deficientes de estrógeno por una variedad de motivos. Por ejemplo, puede producirse niveles deficientes de estrógeno por, por ejemplo, menopausia natural, peri-menopausia, post-menopausia, hipogonadismo, castración o insuficiencia ovárica primaria. Bajos niveles de estrógeno, independientemente de la causa, conducen a una disminución global de la calidad de vida para las mujeres. Síntomas, enfermedades y afecciones oscilan de simplemente ser incómodas a potencialmente mortales.

Las composiciones y formas de dosificación descritas en el presente documento proporcionan alivio eficaz de todos los signos fisiológicos y psicológicos de la deficiencia de estrógenos. Síntomas transitorios, tales como signos vasomotores y síntomas psicológicos están ciertamente incorporados en el campo de la terapia. Los signos vasomotores comprenden, pero no se limitan a, sofocos, ataques de sudoración tales como sudoraciones nocturnas y palpitaciones. Los síntomas psicológicos de la deficiencia de estrógenos comprenden, pero no se limitan a, insomnio y otras afecciones del sueño, mala memoria, pérdida de confianza, cambios de humor, ansiedad, pérdida de la lívido, dificultades en la concentración, dificultad en tomar decisiones, energía y deseo reducidos, irritabilidad y crisis de llanto. El tratamiento de los síntomas anteriormente mencionados puede asociarse a la fase perimenopáusica de la vida de una mujer o después, algunas veces mucho tiempo después, de la menopausia. Se tiene previsto que las composiciones y formas de dosificación descritas en el presente documento sean aplicables a estos y otros síntomas transitorios durante la fase peri-menopáusica, menopausia, o fase post-menopáusica. Además, los síntomas anteriormente mencionados pueden aliviarse si la causa de la deficiencia de estrógenos es hipogonadismo, castración o insuficiencia ovárica primaria. En otra realización de la invención, las composiciones o formas de dosificación descritas en el presente documento se usan para el tratamiento de efectos permanentes de la deficiencia de estrógenos. Efectos permanentes comprenden cambios físicos tales como atrofia urogenital, atrofia de las mamas, enfermedad cardiovascular, cambios en la distribución del pelo, espesor del pelo, cambios en la condición de la piel y osteoporosis. La atrofia urogenital, y afecciones asociadas a ella, tales como sequedad vaginal, aumento en el pH vaginal y cambios posteriores en la flora, o acontecimientos que conducen a tal atrofia, tales como disminución en la vascularidad, fragmentación de fibras elásticas, fusión de fibras de colágeno, o disminución en el volumen celular, son síntomas que se cree que son particularmente relevantes para ser tratados con las composiciones o formas de dosificación descritas en el presente documento. Además, se cree que las composiciones o formas de dosificación descritas en el presente documento son relevantes para otros cambios urogenitales asociados a la deficiencia de estrógenos, disminución en la producción de moco, cambios en la población de células, disminución en la producción de glucógeno, disminución en el crecimiento de lactobacilos o aumento en el crecimiento de estreptococos, estafilococos o bacilos coliformes. Otros cambios asociados que se cree que son prevenibles por la administración de las composiciones o formas de dosificación descritas en el presente documento son aquellos que pueden convertir la vagina en susceptible a lesión o infección, tal como descargas exudativas, vaginitis y dispareunia. Además, las infecciones de las vías urinarias y la incontinencia son otros síntomas comunes asociados a reducidos niveles de estrógenos. Otras realizaciones de la invención incluyen la prevención o el alivio de cambios físicos asociados a la deficiencia de estrógeno, tal como cambios en la piel, cambios en la distribución del pelo, espesor del pelo, atrofia de las mamas u osteoporosis. La prevención y el tratamiento de la osteoporosis, más en particular la osteoporosis post-menopáusica, es una realización particularmente interesante de la invención. Además, se cree que la desmineralización ósea, reducción de la masa ósea y densidad, adelgazamiento e interrupción de trabéculas, y/o el consecuente aumento en las fracturas óseas o deformaciones óseas, son particularmente relevantes. El tratamiento profiláctico de la osteoporosis es una aplicación terapéutica interesante de las composiciones o formas de dosificación de la invención. Una realización particularmente interesante de la invención se refiere a reducir la frecuencia, persistencia, duración y/o gravedad de los sofocos, ataques de sudoración, palpitaciones, condiciones de sueño, cambios de humor, nerviosismo, ansiedad, mala memoria, pérdida de confianza, pérdida de la lívido, poca concentración, energía reducida, deseo reducido, irritabilidad, atrofia urogenital, atrofia de las mamas, enfermedad cardiovascular, cambios en la distribución del pelo, espesor del pelo, cambios en la condición de la piel y osteoporosis (incluyendo prevención de la osteoporosis), más en particular sofocos, ataques de sudoración, palpitaciones, condiciones del sueño, cambios de humor, nerviosismo, ansiedad, mala memoria, pérdida de confianza, pérdida de la lívido, mala concentración, energía reducida, deseo reducido, irritabilidad, atrofia urogenital, atrofia de las mamas, enfermedad cardiovascular, cambios en la distribución del pelo, espesor del pelo, cambios en la condición de la piel y osteoporosis (incluyendo prevención de la osteoporosis), más en particular sofocos, ataques de sudoración, palpitaciones, condiciones del sueño, cambios de humor, nerviosismo, ansiedad, atrofia urogenital, atrofia de las mamas, además de prevención o tratamiento de la osteoporosis.

La invención se ilustra además por los siguientes ejemplos no limitantes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Determinación de productos de descomposición

La separación y cuantificación de 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato de calcio, además de su degradación, se realiza por HPLC en una columna de fase inversa (Ph. Eur. 2.2.9, USP <621>, JP No. 27) usando un patrón de calibración externo. Las muestras deben analizarse sin demora.

Detector:

Detección UV a 280 nm

Para identidad: detector DAD 210-250 nm

ES 2 626 838 T3

Volumen de inyección:	10 µl
Columna:	Acero, longitud: 5 cm; diámetro interno: 4,6 mm
Fase estacionaria:	Atlantis [®] C18; 3 µm o equivalente
Temperatura del horno de la columna:	35 °C
Caudal:	2 ml/min
Fase móvil:	A: NaH ₂ PO ₄ 0,05 M ajustado a pH 3,50-3,55 con ácido fosfórico B: Metanol C: Agua

Gradiente:	Tiempo (min)	% de A (v/v)	% de B (v/v)	% de C (v/v)
	inicio	99	1	0
	26	73	27	0
	26	0	27	73
	27	0	27	73
	27	0	90	10
	35	0	90	10

Asignación de picos	Comentarios	t _R (rel)
ABGA	producto de degradación	0,39
L-MEFOX	producto de degradación	0,75
5-metil-(6S)-tetrahydrofolato de calcio	principio activo	1

Disolución

- 5 Se investigó la disolución de etinilestradiol y drospirenona por el Método II de paleta de la USP XXIX usando agua a 37 °C como medio de disolución y 50 rpm como velocidad de agitación. La disolución de 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato de calcio se investigó por el Método II de paleta de la USP XXIX usando una disolución acuosa al 0,03 % de ácido ascórbico (ajustada a pH 3,5 con tampón fosfato 0,05 M) a 37 °C como medio de disolución y 50 rpm como velocidad de agitación.

EJEMPLOS

Ejemplo comparativo 1 - Compresión directa; celulosa microcristalina

- 10 Se preparó un núcleo de comprimido de 80 mg que tenía la siguiente composición por compresión directa:

Componente	Cantidad (mg)
Etinilestradiol (como complejo de β-ciclodextrina micronizado)	0,030
Drospirenona micronizada	3,000
Metafolin [®]	0,451
Celulosa microcristalina (Avicel [®] PH-101)	73,319
Croscarmelosa sódica	1,600
Estearato de magnesio	1,600

Se probó la estabilidad de 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato de calcio con el almacenamiento bajo diversas condiciones. Se obtuvieron los siguientes datos de estabilidad (véanse las Tablas 1 y 2 a continuación) con el almacenamiento a 25 °C/60 % de HR y 40 °C/75 % de HR, respectivamente. La estabilidad se probó en recipientes abiertos, además de cerrados.

5 Tabla 1: Suma de productos de descomposición en %

Meses	25 °C/60 % de HR cerrados	25 °C/60 % de HR abiertos	40 °C/75 % de HR cerrados	40 °C/75 % de HR abiertos
0	2,1	2,1	2,1	2,1
1	2,4	2,6	3,0	7,2
3	2,7	2,6	3,2	15,0
6	3,2	-	4,2	-
9	3,6	-	5,1	-
12	5,2	-	-	-

Tabla 2: Cantidad de Metafolin® en %

Meses	25 °C/60 % de HR cerrados	40 °C/75 % de HR abiertos
0	101,2	101,2
1	103,1	101,2
3	99,2	96,0
6	99,8	94,3
9	98,8	96,6
12	103,1	-

10 Como puede apreciarse, se obtuvo una estabilidad satisfactoria de 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato de calcio a 25 °C, incluso en condiciones en las que el comprimido se dejó exponer al aire abierto. Además, se obtuvo una estabilidad satisfactoria a 40 °C (recipiente cerrado), mientras que se observó una degradación significativa de 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato de calcio cuando el comprimido se almacenó a 40 °C y, al mismo tiempo, se expuso al aire abierto. Los datos de estabilidad anteriores también se representan en la Fig. 1.

15 Los perfiles de disolución se muestran en la Fig. 2. Como puede apreciarse de la Fig. 2, se liberaron etinilestradiol y 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato de calcio inmediatamente de la composición de comprimido, mientras que la disolución de drospironona fue insatisfactoriamente lenta. Este hallazgo era sorprendente, en particular ya que el comprimido se disgregó en el plazo de 5 minutos en las condiciones usadas.

Ejemplo comparativo 2 - Compresión directa; Cellactose® (polvo de lactosa monohidratada/celulosa)

Se preparó un núcleo de comprimido de 80 mg que tenía la siguiente composición por compresión directa:

Componente	Cantidad (mg)
Etinilestradiol (como complejo de β-ciclodextrina micronizado)	0,030
Drospironona micronizada	3,000
Metafolin®	0,451
Cellactose®	73,319
Croscarmelosa sódica	1,600

Estearato de magnesio 1,600

Se probó la estabilidad de 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato de calcio con el almacenamiento bajo diversas condiciones. Se obtuvieron los siguientes datos de estabilidad (véanse las Tablas 3 y 4 a continuación) con el almacenamiento a 25 °C/60 % de HR y 40 °C/75 % de HR, respectivamente. La estabilidad se probó en recipientes abiertos, además de cerrados.

5

Tabla 3: Suma de productos de descomposición en %

Meses	25 °C/60 % de HR cerrados	25 °C/60 % de HR abiertos	40 °C/75 % de HR cerrados	40 °C/75 % de HR abiertos
0	2,3	2,3	2,3	2,3
1	3,0	3,3	3,9	12,7
9	4,3	-	5,9	-
12	5,1	-	7,9	-

Tabla 4: Cantidad de Metafolin® en %

Meses	25 °C/60 % de HR cerrados	40 °C/75 % de HR abiertos
0	96,0	96,0
1	97,0	95,0
9	97,1	94,9
12	96,1	-

10 Como puede apreciarse, se obtuvo una estabilidad satisfactoria de 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato de calcio a 25 °C. Sin embargo, como en el Ejemplo 1, la disolución de drospirenona fue insatisfactoriamente lenta.

Ejemplo comparativo 3 - Compresión directa; Tablettose® (lactosa monohidratada)

Se preparó un núcleo de comprimido de 80 mg que tenía la siguiente composición por compresión directa:

Componente	Cantidad (mg)
Etinilestradiol (como complejo de β-ciclodextrina micronizado)	0,030
Drospirenona micronizada	3,000
Metafolin®	0,451
Tablettose®	74,119
Starch 1500®	1,600
Estearato de magnesio	0,800

15 Se encontró que la estabilidad de 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato de calcio no era satisfactoria cuando se almacenó a 25 °C/60 % de HR y 40 °C/75 % de HR, respectivamente. Como en los Ejemplos 1 y 2, la disolución de drospirenona fue insatisfactoriamente lenta.

Ejemplo comparativo 4 - Compresión directa; celulosa microcristalina/lactosa monohidratada

5 Con el fin de investigar si la disolución de drospirenona podría aumentarse, se decidió preparar un comprimido según el Ejemplo 1, pero donde aproximadamente un tercio de la celulosa microcristalina se sustituyó con lactosa monohidratada (a pesar del efecto desestabilizante de la lactosa monohidratada sobre 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato de calcio, véanse los Ejemplos 2 y 3).

Así, se preparó un núcleo de comprimido de 80 mg que tenía la siguiente composición por compresión directa:

Componente	Cantidad (mg)
Etinilestradiol (como complejo de β -ciclodextrina micronizado)	0,030
Drospirenona micronizada	3,000
Metafolin [®]	0,451
Celulosa microcristalina (Avicel [®] PH-101)	48,899
Lactosa monohidratada (Pharmatose [®] DCL 11)	24,420
Croscarmelosa sódica	1,600
Estearato de magnesio	1,600

Se observó una estabilidad satisfactoria de 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato de calcio tras diversas condiciones de almacenamiento.

10 El perfil de disolución se muestra en la Fig. 3, y como puede apreciarse de la Fig. 3, la disolución de drospirenona fue insatisfactoriamente lenta y casi idéntica al perfil de liberación obtenido para el comprimido preparado en el Ejemplo 1.

Ejemplo 5 - Granulación en lecho fluidizado; celulosa microcristalina/lactosa monohidratada

Se preparó un núcleo de comprimido de 80 mg que tenía la siguiente composición

Componente	Cantidad (mg)
Etinilestradiol (como complejo de β -ciclodextrina micronizado)	0,020
Drospirenona micronizada	3,000
Metafolin [®]	0,451
Celulosa microcristalina (Avicel [®] PH 101)	24,800
Lactosa monohidratada, cristalina	45,319
HPC, viscosidad 5	1,600
Croscarmelosa sódica	3,200
Estearato de magnesio	1,600

15 Se preparó una preparación en gránulos cargando un granulador de lecho fluidizado con drospirenona, etinilestradiol, lactosa monohidratada, celulosa microcristalina y activando el lecho fluidizado. Se pulverizó una disolución acuosa de aglutinante (HPC) continuamente sobre el lecho fluidizado mientras que se secaba calentando la corriente de aire del lecho fluidizado. Al final del proceso, se aspiraron 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato de calcio, croscarmelosa y estearato de magnesio en el granulador y se mezclaron con los gránulos manteniendo el lecho fluidizado. Los gránulos resultantes se comprimieron en núcleos de comprimido usando una prensa de comprimidos.

20 Se observó una estabilidad satisfactoria de 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato de calcio tras diversas condiciones de almacenamiento.

25 Además, y como puede apreciarse de la Fig. 3, se observó un perfil de drospirenona de liberación inmediata, es decir, la disolución de drospirenona era comparable al perfil de disolución del anticonceptivo oral que contiene drospirenona Yasmin[®].

Ejemplo 6 - Granulación en lecho fluidizado; celulosa microcristalina

Se preparó un núcleo de comprimido de 80 mg que tenía la siguiente composición

Componente	Cantidad (mg)
Etinilestradiol (como complejo de β -ciclodextrina micronizado)	0,030
Drospirenona micronizada	3,000
Metafolin [®]	0,451
Celulosa microcristalina (Avicel [®] PH 101)	71,719
HPC, viscosidad 5	1,600
Croscarmelosa sódica	1,600
Estearato de magnesio	1,600

5 Se preparó una preparación en gránulos como se describe en el Ejemplo 5. Se observó una estabilidad satisfactoria de 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato de calcio tras diversas condiciones de almacenamiento.

Como puede apreciarse de la Fig. 3, la drospirenona se liberó más lenta de este comprimido en comparación con el comprimido preparado en el Ejemplo 5. Sin embargo, la liberación de drospirenona fue todavía satisfactoria y comparable a la del anticonceptivo oral que contiene drospirenona Yaz[®].

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la fabricación de una forma de dosificación oral sólida que comprende un progestágeno, un estrógeno, un ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente o vehículo farmacéutico aceptable, en el que
- 5 la disolución *in vitro* del progestágeno es tal que al menos el 70 % se disuelve de la forma de dosificación oral sólida en el plazo de 30 minutos, como se ha determinado por el Método II de paleta de la USP XXIX usando agua a 37 °C como medio de disolución y 50 rpm como velocidad de agitación, y la forma de dosificación oral sólida no contiene vitamina B12, en el que el proceso comprende las etapas de:
 - 10 (i) someter un progestágeno, un estrógeno y al menos un excipiente farmacéutico aceptable a un proceso de granulación,
 - (ii) mezclar un ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con los gránulos formados en la etapa (i) al final de, o cerca del final de, el proceso de granulación, y
 - (iii) opcionalmente continuar el proceso de granulación, y
 - 15 (iv) formular los gránulos en formas de dosificación orales sólidas.
2. El proceso según la reivindicación 1, en el que la etapa de granulación se realiza por granulación en lecho fluido.
3. El proceso según la reivindicación 1 o 2, en el que el progestágeno está seleccionado del grupo que consiste en levo-norgestrel, norgestrel, noretindrona (noretisterona), acetato de noretindrona (noretisterona), dienogest, diacetato de etinodiol, didrogesterona, acetato de medroxiprogesterona, noretinodrel, alilestrenol, linestrenol, acetato de quingestanol, medrogestona, norgestrienona, dimetisterona, etisterona, acetato de clormadinona, meggestrol, promegestona, desogestrel, 3-ceto-desogestrel, norgestimato, gestodeno, tibolona, acetato de ciproterona y drospirenona.
4. El proceso según la reivindicación 3, en el que el progestágeno es drospirenona.
5. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el progestágeno está micronizado.
- 25 6. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el estrógeno está seleccionado del grupo que consiste en etinilestradiol, estradiol, sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, estrona, mestranol y sulfato de estrona.
7. El proceso según la reivindicación 6, en el que el estrógeno es etinilestradiol.
8. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el estrógeno está micronizado.
- 30 9. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el progestágeno es drospirenona y el estrógeno es etinilestradiol.
10. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la sal de ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico es la sal de calcio.
- 35 11. El proceso según la reivindicación 10, en el que la sal de calcio de ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico está en forma cristalina.
12. El proceso según la reivindicación 11, en el que la forma cristalina es la forma cristalina de tipo I.
13. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la forma de dosificación oral sólida es una unidad de dosificación oral sólida.
- 40 14. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la unidad de dosificación oral sólida está en forma de un comprimido, cápsula o sobre.
15. El proceso según la reivindicación 14, en el que la unidad de dosificación oral sólida está en forma de un comprimido.

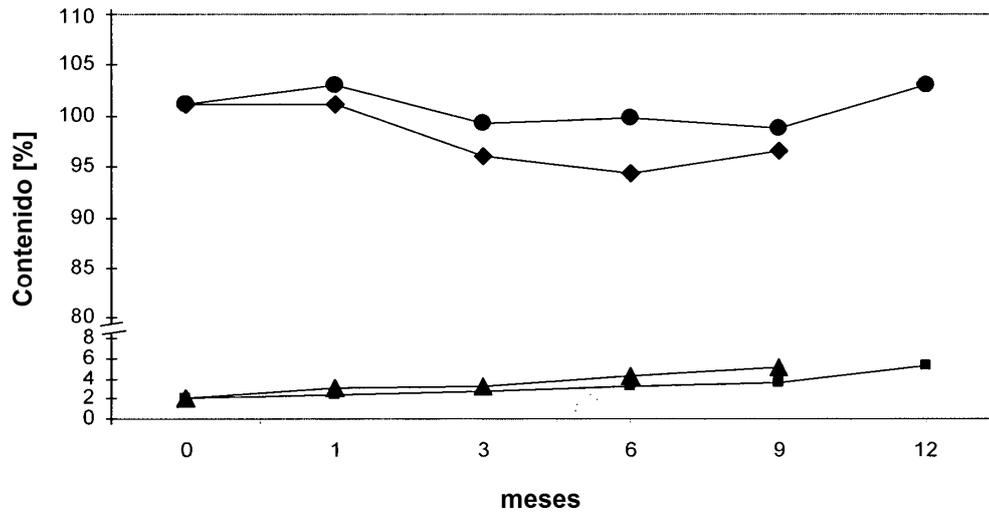


Fig. 1

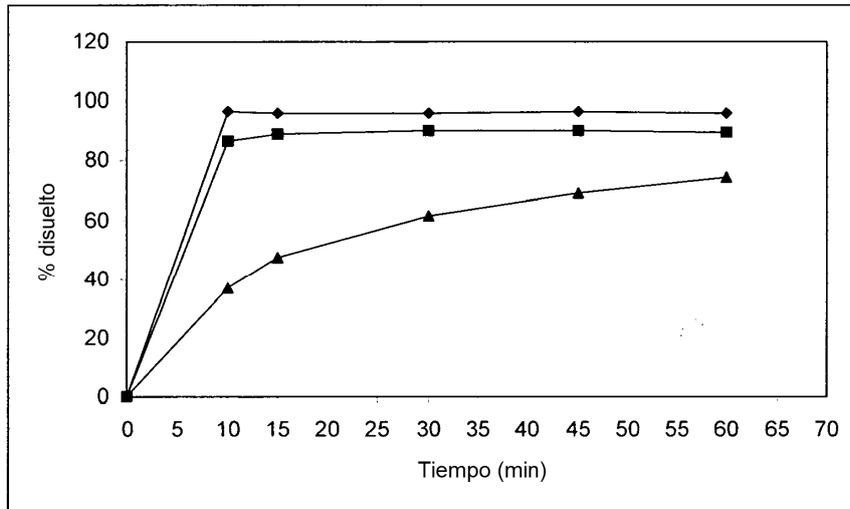


Fig. 2

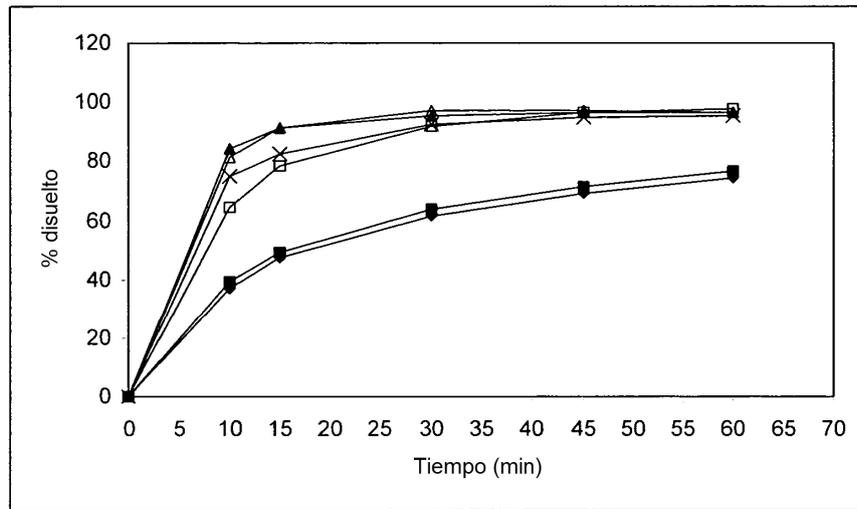


Fig. 3