SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO8
No. 13-101248- -00000-0000
Fecha: 2013-04-19 16:43:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-000752- -00025-0000
Fecha: 2013-04-19 16:43:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 5

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DIVISIONAL
DE PATENTE DE
INVENCIÓN

TITULO: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE UN ÁCIDO TETRAHIDROFÓLICO.

SOLICITANTE: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

EXPEDIENTE No. 09-000.752 A

DIRECCIÓN: Müllerstrasse 178, 13353 Berlín, Alemania

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 19 de Abril de 2013

P2008/000245A

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO8
No. 13-101248- -00000-0000
Fecha: 2013-04-19 16:43:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-000752- -00025-0000
Fecha: 2013-04-19 16:43:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 5

OLARTEMOURE
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y C
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D.

Re: Expediente Nº 09-000.752 A
Solicitud de Patente de Invención Titulada: "COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UN ÁCIDO TETRAHIDROFÓLICO UN PROGESTÁGENO Y UN ESTRÓGENO"
Solicitante: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
Nuestra Ref.: P2008/000245 A

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente:

1. Me permito presentar una **SOLICITUD DIVISIONAL A,** para la solicitud de patente en referencia.

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE
C.C. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Solicitud Divisional

Oficina Bogotá: Carrera 5 N° 34-03, Bogotá 110311, Colombia; Tel: + 57 (1) 601-7700 Fax: + 57 (1) 601-7799
Oficina Medellín: Carrera 43A N° 1 Sur-31, Of. 403, Medellín 050021, Colombia; Tel y Fax: +57 (4) 266-0392
e-mail: office@olartemoure.com www.olartemoure.com

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & AS

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO8

No. 13-101248- -00000-0000

Fecha: 2013-04-19 16:43:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-000752- -00025-0000

Fecha: 2013-04-19 16:43:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 5

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO D
PATENTE
ENTRADA EN FASE
SOLICITU

(1)

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2)

SOLICITANTE (71)

Nombre: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
Dirección: Müllerstrasse 178, 13353 Berlín, Alemania
Nacionalidad o Domicilio: Alemana
Lugar de Constitución: Alemana
Teléfono: **Fax:**
E-mail:

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual
Número

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8a-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual
Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: Kristina KING
Dirección: Dunckerstasse 26, 10437 Berlín, Alemania
Nacionalidad o Domicilio: Alemana

(5)

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/005764 Fecha Junio 29, 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/003432 Fecha Enero 10, 2008

(6)

Título (54) **COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE UN ÁCIDO TETRAHIDROFÓLICO.**

Clasificación Internacional (51) A61K 9/20, A61K 31/585, A61K 31/567, A61K 31/525, A61P 15/18

Prioridad

SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
EP	Julio 6, 2006	06014002.7

(9)

Comprobante de pago No. 13- **Fecha**

(10) ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. Ver expediente No. 09-000.752.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No. 09-000.752.
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Ver expediente No. 09-000.752.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) FIGURA CARACTERÍSTICA:

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

4

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0032244

Bogotá D.C., Abril 08 de 2013 - 11:50:13

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	181981796	05/04/2013	9.515.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	SOLICITUD MODIFICACIONES CAMBIO SOLICITANTE POR CESION	125.000.00	125.000.00
				$125.000.00

SON: **CIENTO VEINTICINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO8

No. 13-101248- -00000-0000

Fecha: 2013-04-19 16:43:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-000752- -00025-0000

Fecha: 2013-04-19 16:43:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0036764

Bogotá D.C., Abril 18 de 2013 - 16:40:03

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	197789115	18/04/2013	6.386.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES A SOLICITUDES	1632 OPOSICION NUEVA CRACION / PRESENTACION	325.000.00	325.000.00
				$325.000.00

SON: **TRESCIENTOS VEINTICINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-******-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO8
No. 13-101248- -00000-0000
Fecha: 2013-04-19 16:43:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-000752- -00025-0000
Fecha: 2013-04-19 16:43:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 5

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA ***RELACIÓN DE ANEXOS***	
Dependencia:	Fecha: ____/ ____/ ____/ AAAA MM DD	Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		
Radicador:		Planilla:

ID	*No. Radicación*	*Consecutivo*	*Item*
1			
2			
3	13-101248-0		
4	09-000752-25		
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	*Unidad de Conservación*
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	*Soporte Documental*
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
10	Otro

Observaciones:

Anexos cd

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
10 January 2008 (10.01.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/003432 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 31/525* (2006.01)
A61K 31/585 (2006.01) *A61P 15/18* (2006.01)
A61K 31/567 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/005764

(22) International Filing Date: 29 June 2007 (29.06.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
06014002.7 6 July 2006 (06.07.2006) EP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Inventor; and
(75) Inventor/Applicant *(for US only)*: **KING, Kristina** [DE/DE]; Dunckerstrasse 26, 10437 Berlin (DE).

(74) Agent: **PLOUGMANN & VINGTOFT A/S PLOUGMANN & VINGTOFT A/S**; Sundkrogsgade 9, P.O. Box 831, DK-2100 Copenhagen Ø (DK).

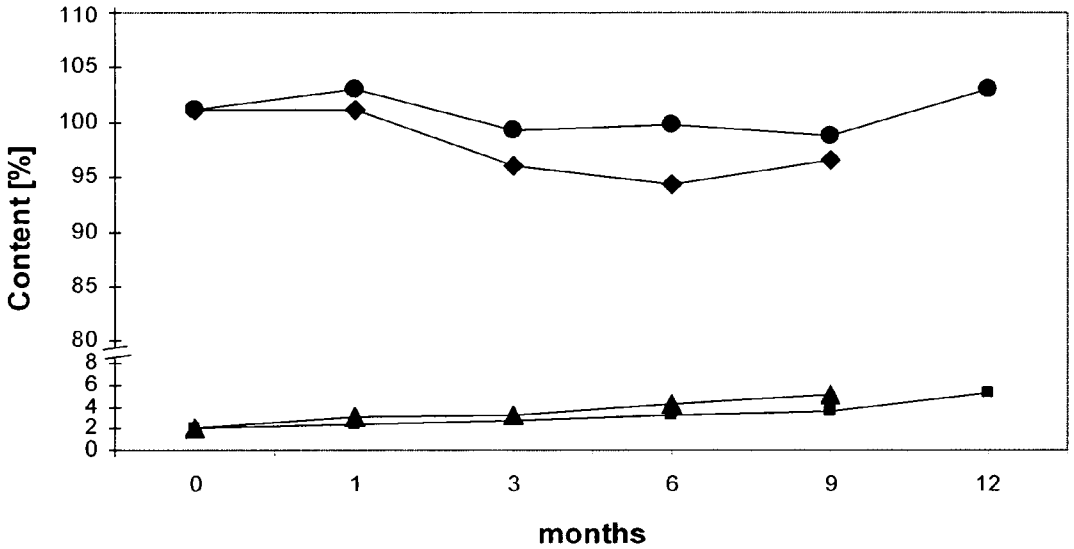
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN,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

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING A TETRAHYDROFOLIC ACID



(57) Abstract: The present invention relates to solid pharmaceutical compositions, in particular to oral contraceptives, comprising a progestogen, such as drospirenone; an estrogen, such as ethinylestradiol; a tetrahydrofolic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof, such as calcium 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolate; and at least one pharmaceutical acceptable excipient or carrier. The compositions of the invention provide good stability of the tetrahydrofolic acid upon storage while still ensuring a fast and reliable release of the estrogen and the progestogen present in the composition.

WO 2008/003432 A1

PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING A TETRAHYDROFOLIC ACID

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to solid pharmaceutical compositions, in particular to oral contraceptives, comprising a tetrahydrofolic acid, such as calcium 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolate. The compositions provided by the present invention allow for good stability of the tetrahydrofolic acid upon storage while still ensuring a fast and reliable release of the estrogen and the progestogen present in the composition.

BACKGROUND OF THE INVENTION

In pregnant women, correction of low folate serum levels takes at least two months, and reserves can last as little as a few weeks. According to a public health service recommendation, all women who can become pregnant should therefore consume 400 µg/day of folic acid to reduce the risk of birth defects (MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 1992;41(RR-14):1-7). Folic acid supplementation immediately before discontinuing oral contraceptive use, or immediately after a positive pregnancy test has been obtained, may be insufficient to optimally protect the developing foetus. In addition, multiple studies of women taking oral contraceptives show decreased folate serum levels relative to negative controls. Postulated mechanisms reported for this phenomenon include decreased absorption of polyglutamates, increased excretion of folic acids, increased production of folate-binding proteins, and induction of folate-dependent hepatic microsomal enzymes. Thus, a decrease of the folate serum level among oral contraceptive users pose an additional risk for such users who become pregnant within three to six months following discontinuation of use.

Accordingly, folic acid should ideally be added to oral contraceptives since adequate folic acid intake during the periconceptional period helps protect against a number of congenital malformations, including neural tube defects, such as spina bifida (an incomplete closure of the spinal cord and spinal column), anencephaly (severe underdevelopment of the brain) and encephalocele (when brain tissue protrudes out to the skin from an abnormal opening in the skull). All of these defects occur during the first 28 days of pregnancy - usually before a woman even knows she is pregnant.

However, incorporation of folic acid in oral contraceptives may pose a serious health risk in that it will suppress symptoms of vitamin B12 deficiency, such as anemia. For example, folic acid can correct the anemia associated with vitamin B12 deficiency, but, unfortunately, folic acid will not correct changes in the nervous system that result from vitamin B12 deficiency. Permanent nerve damage could therefore occur if vitamin B12 deficiency is not treated. The present inventor has therefore suggested to incorporate a

tetrahydrofolic acid, such as the natural folic acid derivate, 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolic, which is formed in the rather complicated catabolic pathway of the prodrug folic acid, in an oral contraceptive. Incoporation of tetrahydrofolic acids, such as 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolic acid, in oral contraceptive could provide all the beneficial effects associated with folic acid, but without the potential disadvantage of masking the anemia of vitamin B12 deficiency.

However, tetrahydrofolic acids are extremely unstable and are highly susceptible to oxidation and moisture. Accordingly, incorporation of a tetrahydrofolic acid into solid oral pharmaceuticals, such as oral contraceptives, represents a big challenge from a formulation point of view. Not only should the resulting solid pharmaceutical composition exhibit a satisfactory stability (with respect to the tetrahydrofolic acid) upon storage, but the very manufacture of the composition itself is considered problematic as exposure to oxidising excipients, humidity and/or open air during the manufacturing process are expected to cause degradation of the tetrahydrofolic acid and should hence be avoided. Furthermore, and as will be apparent from the examples provided herein, the problem of stabilising the tetrahydrofolic acid cannot be solved in isolation as it has turned out that stabilisation of the tetrahydrofolic acid in many cases surprisingly causes insufficient release of other active agents of the composition.

Furthermore, in an oral contraceptive the tetrahydrofolic acid is considered an active ingredient. Therefore, standard stabilisation measures typically used in vitamin supplement products, such as overdosing and broader specification limits, are not applicable in connection with oral contraceptives. Typical overdoses in vitamin supplement products are up to 25% and the dose of Metafolin® in some vitamin supplement products is from 0.6-5.6 mg higher than the recommended daily dose (0.45 mg). Since stability problems are more pronounced when incorporated in pharmaceutical compositions in low concentrations, preparation of stable pharmaceutical compositions containing low dosages of a tetrahydrofolic acid is a challenging task in its own respect.

Nevertheless, the present inventor has surprisingly, via careful selection of critical excipients and/or manufacturing processes, succeeded in preparing oral contraceptives which, one the one hand, exhibit a satisfactory stability with respect to the tetrahydrofolic acid, and, on the other hand, still fulfil the necessary requirements with respect to release, and hence bioavailability, of the estrogen and the progestogen present in the composition.

WO 03/070255 describes kits for contraception and hormone replacement therapy which contain one or more steroids, such as estrogens and progestogens; one or more tetrahydrofolate component; and vitamin B12.

US 6,190,693 is directed to pharmaceutical compositions, suitable as oral contraceptive or in hormone replacement therapy, containing folic acid.

US 6,011,040 relates to the use of tetrahydrofolates for influencing the homocysteine level, in particular for assisting the remethylation of homocysteine.

US 6,441,168 describes stable crystalline salts of 5-methyltetrahydrofolic acid.

SUMMARY OF THE INVENTION

In a first aspect, the present invention relates to a solid pharmaceutical composition comprising a progestogen, an estrogen, a tetrahydrofolic acid or a salt thereof, and at least one pharmaceutical acceptable excipient or carrier.

In another aspect, the present invention relates to a solid oral dosage form comprising a composition according to the invention.

Other aspects of the present invention will be apparent from the below disclosure and the appended claims.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Fig. 1 shows the stability of calcium 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolate in a tablet prepared as described in Example 1. The Y-axis indicates the percentage of calcium 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolate remaining after storage, as well as the sum of decomposition products. The X-axis indicates the storage time in months. • 25°C/60% RH (closed container); ♦ 40°C/75% RH (closed container); ■ 25°C/60% RH (closed container); ▲ 40°C/75% RH (closed container).

Fig. 2 shows the dissolution of drospirenone, ethinylestradiol and calcium 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolate from the tablets prepared in Example 1. The Y-axis indicates the amount dissolved, and the X-axis indicates the dissolution testing time in minutes. ▲ drospirenone; ■ ethinylestradiol; ♦ calcium 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolate.

Fig. 3 shows the dissolution of drospirenone from tablets prepared in the Examples. The Y-axis indicates the amount dissolved, and the X-axis indicates the dissolution testing time in minutes. ♦ Example 1; ■ Example 4; ▲ Example 5; X Example 6; Δ Yasmin®; □ Yaz®.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The term "estrogen" is meant to encompass all compounds (natural or synthetic, steroidal or non-steroidal compounds) exhibiting estrogenic activity. Such compounds encompass *inter alia* conjugated estrogens, estrogen receptor specific agonists and non-steroidal compounds exhibiting estrogenic activity. The term is further meant to encompass all isomeric and physical forms of the estrogens including hydrates, solvates, salts and complexes, such as complexes with cyclodextrins. More particularly, the estrogen may be selected from the group consisting of ethinylestradiol, estradiol, estradiol sulfamates, estradiol valerate, estradiol benzoate, estrone, mestranol, estriol, estriol succinate and conjugated estrogens, including conjugated equine estrogens such as estrone sulfate, 17β-estradiol sulfate, 17α-estradiol sulfate, equilin sulfate, 17β-dihydroequilin sulfate, 17α-dihydroequilin sulfate, equilenin sulfate, 17β-dihydroequilenin sulfate and 17α-dihydroequilenin sulfate. Particular interesting estrogens are selected from the group consisting of ethinylestradiol, estradiol, estradiol sulfamates, estradiol valerate, estradiol benzoate, estrone, mestranol and estrone sulfate. More preferably, the estrogen is selected from the group consisting of ethinylestradiol, estradiol and mestranol. The most preferred estrogen is ethinylestradiol.

In the present context, the term "progestogen" (also sometimes referred to as "gestagen") covers synthetic hormone compounds which exert anti-estrogenic (counteracting the effects of estrogens in the body) and anti-gonadotropic (inhibiting the production of sex steroids and gonads) properties. Specific examples of progestogens include, but is not limited to, progestogens selected from the group consisting of levo-norgestrel, norgestrel, norethindrone (norethisterone), dienogest, norethindrone (norethisterone) acetate, ethynodiol diacetate, dydrogesterone, medroxyprogesterone acetate, norethynodrel, allylestrenol, lynestrenol, quingestanol acetate, medrogestone, norgestrienone, dimethisterone, ethisterone, chlormadinone acetate, megestrol, promegestone, desogestrel, 3-keto-desogestrel, norgestimate, gestodene, tibolone, cyproterone acetate and drospirenone. A particular preferred progestogen is drospirenone.

The term "therapeutically equivalent amount of ethinylestradiol", means that other estrogens are administered in amounts which give rise to the same therapeutic effect as does the specified amount of ethinylestradiol. Likewise, the term "therapeutically equivalent amount of drospirenone" means that other progestogens are administered in amounts which give rise to the same therapeutic effect as does the specified amount of drospirenone. It is routine for those skilled in the art to determine therapeutically equivalent amounts or dosages of such other estrogens and/or progestogens when the effective dose of ethinylestradiol and/or drospirenone is known. For example, the paper of Timmer and Geurts provides guidance of how equivalent doses may be determined (see

"Bioequivalence assessment of three different estradiol formulations in postmenopausal women in an open, randomised, single-dose, 3-way cross-over" in European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 24(1):47-53,1999). Moreover, reference is made to EP 1 253 607 which provides a detailed description of therapeutically equivalent amounts of ethinylestradiol and estradiol on the one hand, and various progestogens on the other hand. For further details concerning determination of dose equivalents of various estrogens and progestogens, reference is made to "Probleme der Dosisfindung: Sexualhormone" [Problems of Dose-Finding: Sex Hormones]; F. Neumann *et al.* in "Arzneimittelforschung" (Pharmaceutical Agent Research) 27, 2a, 296-318 (1977), as well as to "Aktuelle Entwicklungen in der hormonalen Kontrazeption" [Current Developments in Hormonal Contraception]; H. Kuhl in Gynäkologe" [Gynecologist] 25: 231-240 (1992).

When used herein, the term "micronised" is intended to mean that the particle size distribution is so that at least 90% of the particles have a particle diameter of less than 30 μm (calculated from the volume distribution curve under the presumption of spherical particles), i.e. a d_{90} value of at the most 30 μm. Therefore, it is important to note that whenever the terms "particle size distribution", "particle diameter", "d_{90}", etc. are used herein it should be understood that the specific values or ranges used in connection therewith are always meant to be determined from the volume distribution curve under the presumption of spherical particles.

As will be understood from the present disclosure, including the examples provided herein, it is of utmost importance that the estrogen as well as the progestogen is released in a fast and reliable manner under neutral or acidic conditions. Thus, in the present context, the term "fast-release" or "immediate-release", when used in connection with the term estrogen, means that at least 70% of the estrogen, e.g. ethinylestradiol, is dissolved from the composition within 30 minutes, as determined by the USP XXIX Paddle Method II using water, or 0.1N HCl, at 37°C as the dissolution media and 50 rpm as the stirring rate. In a preferred embodiment of the invention at least 75%, more preferably at least 80%, even more preferably at least 85% of the estrogen, e.g. ethinylestradiol, is dissolved from the composition within 30 minutes when assayed as described above.

In an analogous manner, whenever the term "fast-release" or "immediate-release" is used in connection with the term progestogen, this means that at least 70% of the progestogen, e.g. drospirenone, is dissolved from the composition within 30 minutes, as determined by the USP XXIX Paddle Method II using water, or 0.1N HCl, at 37°C as the dissolution media and 50 rpm as the stirring rate. In a preferred embodiment of the invention at least 75%, more preferably at least 80%, even more preferably at least 85% of the progestogen, e.g.

drospirenone, is dissolved from the composition within 30 minutes when assayed as described above.

Likewise, whenever the term "fast-release" or "immediate-release" is used in connection with the term tetrahydrofolic acid, this means that at least 70% of the tetrahydrofolic acid, e.g. calcium 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolate, is dissolved from the composition within 30 minutes, as determined by the USP XXIX Paddle Method II using a 0.03% ascorbic acid aqueous solution (adjusted to pH 3.5 with 0.05 M phosphate buffer) at 37°C as the dissolution media and 50 rpm as the stirring rate. In a preferred embodiment of the invention at least 75%, more preferably at least 80%, even more preferably at least 85% or at least 90% of the tetrahydrofolic acid, e.g. calcium 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolate, is dissolved from the composition within 30 minutes when assayed as described above.

The term "granulate composition" refers to a composition of a powder, wherein the particle size of the powder is either increased upon processing with a liquid or by compression. The liquid may be any kind of suitable aqueous or organic solvents, or mixtures thereof, optionally further comprising a binder. Thus, the term "granulate composition" covers granules, pellets and compressed powder or any particle formed by granulation, pelletation or compression of powder such that a mean particle size (d_{50}) of at least about 100 μm is formed.

By the terms "granulating" and "granulation" are understood a mechanical process whereby a powder comprising the active component(s) and excipients are partly agglomerated into particles and/or granules having a larger particle size than the unprocessed powder. In one embodiment, the powdery mixture is contacted with a granulation liquid, which may contain a binder, swelled, partly dissolved or completely dissolved in the granulation liquid. The granulation liquid may be any suitable solvent, but generally aqueous solutions or just water are applicable. In one embodiment, the powdery mixture is contacted with the granulation liquid using suitable equipment for wet-granulation, such as fluidised bed equipment. Furthermore, high shear granulation can be used instead of fluidised bed granulation.

The term "estrogen-cyclodextrin complex" or "estrogen complexed with cyclodextrin" is intended to mean a complex between an estrogen and a cyclodextrin, wherein the estrogen molecule is at least partially inserted into the cavity of a cyclodextrin molecule. The molar ratio between the estrogen and the cyclodextrin may be adjusted to any desirable value. In interesting embodiments of the invention, a molar ratio between the estrogen and the cyclodextrin is from about 2:1 to 1:10, preferably from about 1:1 to 1:5, most preferably from about 1:1 to 1:3, such as 1:1 or 1:2. Furthermore, the estrogen

molecule may at least partially be inserted into the cavity of two or more cyclodextrin molecules, e.g. a single estrogen molecule may be inserted into two cyclodextrin molecules to give 2:1 ratio between cyclodextrin and estrogen. Similarly, the complex may contain more than one estrogen molecule at least partially inserted into a single cyclodextrin molecule, e.g. two estrogen molecules may be at least partially inserted into a single cyclodextrin molecule to give a 1:2 ratio between cyclodextrin and estrogen. Complexes between estrogens and cyclodextrins may be obtained by methods known in the art, e.g. as described in US 5,798,338 and EP 1 353 700.

The term "ethinylestradiol-β-cyclodextrin complex" is intended to mean a complex, of any molar ratio, between ethinylestradiol and β-cyclodextrin. However, the ethinylestradiol-β-cyclodextrin complex described herein is typically a complex between one molecule of ethinylestradiol and two molecules of β-cyclodextrin, i.e. a 1:2 ethinylestradiol-β-cyclodextrin complex.

The term "progestogen-cyclodextrin complex" or "progestogen complexed with cyclodextrin" is intended to mean a complex between a progestogen and a cyclodextrin, wherein the progestogen molecule is at least partially inserted into the cavity of a cyclodextrin molecule. The molar ratio between the progestogen and the cyclodextrin may be adjusted to any desirable value. In interesting embodiments of the invention, a molar ratio between the progestogen and the cyclodextrin is from about 2:1 to 1:10, preferably from about 1:1 to 1:5, most preferably from about 1:1 to 1:3. Furthermore, the progestogen molecule may at least partially be inserted into the cavity of two or more cyclodextrin molecules, e.g. a single progestogen molecule may be inserted into two cyclodextrin molecules to give 2:1 ratio between cyclodextrin and progestogen. Similarly, the complex may contain more than one progestogen molecule at least partially inserted into a single cyclodextrin molecule, e.g. two progestogen molecules may be at least partially inserted into a single cyclodextrin molecule to give a 1:2 ratio between cyclodextrin and progestogen. Complexes between progestogens and cyclodextrins may be obtained by methods known in the art, e.g. as described in US 6,610,670 and references therein.

The term "drospirenone-β-cyclodextrin complex" is intended to mean a complex, of any molar ratio, between drospirenone and β-cyclodextrin as described in US 6,610,670. However, the drospirenone-β-cyclodextrin complex is typically a complex between one molecule of drospirenone and three molecules of β-cyclodextrin, i.e. a 1:3 drospirenone-β-cyclodextrin complex.

The term "cyclodextrin" is intended to mean a cyclodextrin or a derivative thereof as well as mixtures of various cyclodextrins, mixtures of various derivatives of cyclodextrins and mixtures of various cyclodextrins and their derivatives. The cyclodextrin may be selected from the group consisting of α-cyclodextrin, β-cyclodextrin, γ-cyclodextrin and derivatives thereof. The cyclodextrin may be modified such that some or all of the primary or secondary hydroxyl groups of the macrocycle are alkylated or acylated. Methods of modifying these hydroxyl groups are well known to the person skilled in the art and many such modified cyclodextrins are commercially available. Thus, some or all of the hydroxyl groups of the cyclodextrin may have been substituted with an O-R group or an O-C(O)-R gropu, wherein R is an optionally substituted C_{1-6} alkyl, an optionally substituted C_{2-6} alkenyl, an optionally substituted C_{2-6} alkynyl, an optionally substituted aryl or heteroaryl group. Thus, R may be a methyl, an ethyl, a propyl, a butyl, a pentyl, or a hexyl group, i.e. O-C(O)-R may be an acetate. Furthermore, the hydroxyl groups may be per-benzylated, per-benzoylated, benzylated or benzoylated on just one face of the macrocycle, i.e. only 1, 2, 3, 4, 5 or 6 hydroxyl groups is/are benzylated or benzoylated. Naturally, the hydroxyl groups may also be per-alkylated or per-acylated, such as per-methylated or per-acetylated, alkylated or acylated, such as methylated or acetylated, on just one face of the macrocycle, i.e. only 1, 2, 3, 4, 5 or 6 hydroxyl groups is/are alkylated or acylated, such as methylated or acetylated.

As will be understood, the solid composition of the invention contains at least one, such as one, estrogen as defined above. The estrogen may be selected from the group consisting of ethinylestradiol, estradiol, estradiol sulfamates, estradiol valerate, estradiol benzoate, estrone, mestranol and estrone sulphate, including micronised forms thereof. In a highly preferred embodiment of the invention, the estrogen is ethinylestradiol, in particular micronised ethinylestradiol. In one embodiment of the invention, the estrogen, in particular ethinylestradiol, is complexed with a cyclodextrin, such as described in EP 1 353 700. The cyclodextrin is typically selected from the group consisting of α-cyclodextrin, β-cyclodextrin, γ-cyclodextrin and derivatives thereof. In a particular interesting embodiment of the invention, the cyclodextrin is β-cyclodextrin or derivatives thereof. The estrogen-cyclodextrin complex may advantageously be in micronised form.

In addition, the solid composition of the invention contains at least one, such as one, progestogen as defined above. The progestogen may be selected from the group consisting of levo-norgestrel, norgestrel, norethindrone (norethisterone), norethindrone (norethisterone) acetate, dienogest, ethynodiol diacetate, dydrogesterone, medroxyprogesterone acetate, norethynodrel, allylestrenol, lynestrenol, quingestanol acetate, medrogestone, norgestrienone, dimethisterone, ethisterone, chlormadinone acetate, megestrol, promegestone, desogestrel, 3-keto-desogestrel, norgestimate,

gestodene, tibolone, cyproterone acetate and drospirenone. In a preferred embodiment of the invention the progestogen is selected from the group consisting of levo-norgestrel, norgestrel, norethindrone (norethisterone), norethindrone (norethisterone) acetate, dienogest, ethynodiol diacetate, desogestrel, norgestimate, gestodene, cyproterone acetate and drospirenone. In a highly preferred embodiment of the invention, the progestogen is drospirenone, in particular micronised drospirenone.

Accordingly, in a preferred embodiment of the invention the composition comprises levo-norgestrel and ethinylestradiol, norgestrel and ethinylestradiol, norethindrone (norethisterone) and ethinylestradiol, norethindrone (norethisterone) acetate and ethinylestradiol, dienogest and ethinylestradiol, ethynodiol diacetate and ethinylestradiol, desogestrel and ethinylestradiol, norgestimate and ethinylestradiol, gestodene and ethinylestradiol, cyproterone acetate and ethinylestradiol, and drospirenone and ethinylestradiol. In a highly preferred embodiment of the invention, the composition comprises drospirenone and ethinylestradiol, more preferably micronised drospirenone and micronised ethinylestradiol, e.g. micronised drospirenone and a micronised ethinylestradiol-cyclodextrin complex, such as micronised drospirenone and a micronised ethinylestradiol-β-cyclodextrin complex.

In addition to the estrogen and the progestogen, the composition of the invention further comprises a tetrahydrofolic acid or a salt thereof. Specific examples of such tetrahydrofolic acids include 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolic acid, (6S)-tetrahydrofolic acid, 5-formyl-(6S)-tetrahydrofolic acid, 10-formyl-(6R)-tetrahydrofolic acid, 5,10-methylene-(6R)-tetrahydrofolic acid, 5,10-methenyl-(6R)-tetrahydrofolic acid, 5-formimino-(6S)-tetrahydrofolic acid, including pharmaceutically acceptable salts of these tetrahydrofolic acids and glutamyl derivatives of these tetrahydrofolic acids. In a preferred embodiment of the invention, the tetrahydrofolic acid is 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In a more preferred embodiment of the invention the salt of 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolic acid is an alkaline earth metal salt, in particular the calcium salt. The salt, such as the calcium salt, of 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolic acid should preferably be in crystalline form, such as the Type I crystalline form described in US 6,441,168. The type I crystalline form of calcium 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolate is commercially available from Merck KGaA under the trademark Metafolin®. It is preferred that the composition of the invention does not contain other vitamins, in particular that the composition of the invention does not contain a vitamin B, such as vitamin B6 and/or vitamin B12. Accordingly, in a preferred embodiment of the invention, the composition contains a tetrahydrofolic acid as the sole vitamin component.

The solid pharmaceutical composition of the invention contains one or more pharmaceutically acceptable excipients. These excipients may, for example, be:

- Inert diluents or fillers,

such as sucrose, sorbitol, sugars, mannitol, microcrystalline cellulose, starches, sodium chloride, sodium phosphate, calcium carbonate, calcium phosphate, calcium sulfate, lactose, e.g. lactose monohydrate, or a combination thereof. The inert diluent or filler is typically present in an amount from 10-99% by weight of the composition. Preferably, the inert diluent or filler is present in an amount from 50-99% by weight of the composition, more preferably in an amount from 75-99% by weight of the composition, even more preferably in an amount from 80-97% by weight of the composition, most preferably in an amount from 85-97% by weight of the composition. As will be understood from the examples provided herein, highly preferred inert fillers are lactose, in particular lactose monohydrate, and microcrystalline cellulose.

Thus, in a preferred embodiment the composition of the invention comprises lactose monohydrate, microcrystalline cellulose or a combination of lactose monohydrate and microcrystalline cellulose in the amounts indicated *supra*. Accordingly, in one interesting embodiment of the invention, the composition comprises microcrystalline cellulose. The microcrystalline cellulose is typically present in an amount from 10-99% by weight of the composition, preferably in an amount from 50-99% by weight of the composition, more preferably in an amount from 75-99% by weight of the composition, even more preferably in an amount from 80-97% by weight of the composition, most preferably in an amount from 85-97% by weight of the composition. The microcrystalline cellulose may be the only or sole filler present in the composition, i.e. the composition of the invention may be free from other fillers than microcrystalline cellulose. In another interesting embodiment of the invention, the composition comprises lactose monohydrate. The lactose monohydrate is typically present in an amount from 10-99% by weight of the composition, preferably in an amount from 50-99% by weight of the composition, more preferably in an amount from 75-99% by weight of the composition, even more preferably in an amount from 80-97% by weight of the composition, most preferably in an amount from 85-97% by weight of the composition. The lactose monohydrate may be the only or sole filler present in the composition, i.e. the composition of the invention may be free from other fillers than lactose monohydrate. In a highly preferred embodiment of the invention, the composition comprises microcrystalline cellulose and lactose monohydrate. The microcrystalline cellulose is typically present in an amount from 20-80% by weight of the composition and lactose monohydrate in an amount from 20-80% by weight of the composition. In one embodiment of this aspect of the invention microcrystalline cellulose constitutes the major part of the microcrystalline cellulose-lactose monohydrate filler system, i.e. the

composition comprises lactose monohydrate in an amount from 20-60% by weight of the composition and microcrystalline cellulose in an amount from 40-80% by weight of the composition, such as lactose monohydrate in an amount from 20-45% by weight of the composition and microcrystalline cellulose in an amount from 40-70% by weight of the composition, e.g. lactose monohydrate in an amount from 25-36% by weight of the composition and microcrystalline cellulose in an amount from 52-63% by weight of the composition. The microcrystalline cellulose and the lactose monohydrate may be the only fillers present in the composition, i.e. the composition of the invention may be free from other fillers than microcrystalline cellulose and lactose monohydrate. In another, and currently preferred, embodiment of this aspect of the invention lactose monohydrate constitutes the major part of the microcrystalline cellulose-lactose monohydrate filler system, i.e. the composition comprises microcrystalline cellulose in an amount from 20-60% by weight of the composition and lactose monohydrate in an amount from 40-80% by weight of the composition. More preferably, the composition comprises microcrystalline cellulose in an amount from 20-45% by weight of the composition and lactose monohydrate in an amount from 40-70% by weight of the composition. Most preferably, the composition comprises microcrystalline cellulose in an amount from 25-36% by weight of the composition and lactose monohydrate in an amount from 52-63% by weight of the composition. The microcrystalline cellulose and the lactose monohydrate may be the only fillers present in the composition, i.e. the composition of the invention may be free from other fillers than microcrystalline cellulose and lactose monohydrate.

Microcrystalline cellulose is commercially available in different particle sizes and moisture grades. Examples of commercially available microcrystalline cellulose preparations include the Avicel® PH-series from FMC Biopolymer, the Emcocel® M-series from Penwest Pharmaceuticals Co. and the Vivapur®-series from Rettenmaier & Söhne GmbH. A particular preferred commercial product to be used for the purposes described herein is Avicel® PH-101. Likewise, various lactose monohydrate grades having different physical properties, such as particle size distribution and flow characteristics, are commercially available. The grade of the lactose monohydrate may vary dependent on the specific dosage form to be prepared. For example, direct-compression grades of lactose monohydrate, such as Tablettose® (agglomerated) or grades for powder blends, such as Pharmatose® DCL 11 (spray-dried), have better flow properties and are more compressible than powdered or crystalline lactose monohydrate. Such lactose monohydrate preparations are not particularly preferred for the purposes described herein. Rather, the more fine grade lactose monohydrate preparations are preferred, such as powdered or crystalline lactose monohydrate, in particular crystalline lactose monohydrate where 90% of the particles have a diameter of less than 0.1 mm.

- Binders,

such as sucrose, glucose, sorbitol, acacia, alginic acid, sodium alginate, gelatine, starch, pregelatinised starch, magnesium aluminium silicate, carboxymethylcellulose sodium (CMC sodium), methylcellulose, ethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), hydroxypropylcellulose (HPC), polyvinylacetate or polyethylene glycol. The binder is typically present in an amount from 0.1-10% by weight of the composition. Preferably, the binder is present in an amount from 0.2-5% by weight of the composition, such as from 0.5-5% by weight of the composition, more preferably in an amount from 1-3% by weight of the composition. In a preferred embodiment of the invention, the binder is HPC. It should be noted that while polyvinylpyrrolidone (PVP) in many situations is the "binder of choice", in particular in connection with wet granulation processes, incorporation of PVP in the composition of the invention is not desirable due to the oxidising potential of this excipient. In fact, it was found by the present inventor that PVP accelerated the break-down of 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolic acid (data not shown).

Thus, due to degradation of the oxidation-sensitive tetrahydrofolic acid, the amount of PVP in the composition of the invention should be kept at an absolute minimum and should preferably be avoided. Thus, the composition of the invention typically contains less than 2% PVP by weight of the composition, preferably less than 1% PVP by weight of the composition, more preferably less than 0.5% PVP by weight of the composition. Most preferably, the composition of the invention is essentially free from PVP.

- Lubricants, including glidants and antiadhesives,

such as magnesium stearate, zinc stearate, stearic acid, silicas, hydrogenated vegetable oils or talc. The lubricant is typically present in an amount from 0.1-10% by weight of the composition. Preferably, the lubricant is present in an amount from 0.2-5% by weight of the composition, such as from 0.5-5% by weight of the composition, more preferably in an amount from 1-3% by weight of the composition. In a preferred embodiment of the invention, the lubricant is magnesium stearate.

- Disintegrants,

such as, sodium starch glycolate, maize starch, rice starch, potato starch, cross-linked povidone or carboxymethylcellulose-based disintegrants. Carboxymethylcellulose-based disintegrants may be present as free acid, but is preferably in the form of a salt, e.g. in the form of an alkali metal salt, such as the potassium salt or the sodium salt, in particular the sodium salt, or in the form of a salt of a divalent metal ion, such as the magnesium salt, the calcium salt or the zinc salt, in particular the calcium salt. The carboxymethylcellulose-based disintegrant may be cross-linked or non-cross-linked. Specific examples of preferred non-cross-linked carboxymethylcellulose-based disintegrants include carboxymethyl-

cellulose calcium (carmellose calcium) and carboxymethylcellulose sodium (carmellose sodium), in particular carboxymethylcellulose calcium. In a highly preferred embodiment of the invention the carboxymethylcellulose-based disintegrant is cross-linked. A specific example of a preferred cross-linked carboxymethylcellulose-based disintegrant is cross-linked carboxymethylcellulose sodium (croscarmellose sodium). Croscarmellose sodium is commercially available under the tradenames Ac-Di-Sol®, Explocel® and Solutab®. The disintegrant is typically present in an amount from 0.1-10% by weight of the composition. Preferably, the disintegrant is present in an amount from 0.2-5% by weight of the composition, such as from 0.5-5% by weight of the composition, more preferably in an amount from 1-4% by weight of the composition.

- Surfactants and wetting agents,
such as naturally occurring phosphatides, e.g. lechitin or soybean lechitin; condensation products of ethylene oxide with e.g. a fatty acid, a long chain fatty alcohol, or a partial ester derived from fatty acids and a hexitol or a hexitol anhydride, for example polyoxyethylene stearate, polyoxyethylene sorbitol monooleate, polyoxyethylene sorbitan monooleate, etc.; or salts of long-chain aliphatic phosphates, such as sodium lauryl sulphate.

Examples of other pharmaceutically acceptable excipients which may be incorporated in the solid pharmaceutical composition of the invention include colorants, flavouring agents, plasticizers, humectants, buffering agents, etc.

In those cases where the pharmaceutical formulation is in the form of a solid oral dosage form, in particular a solid unit dosage form (e.g. a tablet, sachet or capsule, in particular a tablet), the dosage form is adapted for oral administration and may be provided with a coating, such as a film coating, a sugar coating, or the like. Thus, a suitable coating for the dosage form according to the invention may, for example, be a sugar coating or a film coating based on one or more of the ingredients: Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), methylcellulose, ethylcellulose, hydroxyethylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, carboxymethylcellulose sodium, acrylate polymers (e.g. Eudragit®), polyethylene glycols or polyvinylpyrrolidone.

In a highly preferred embodiment of the invention, the dosage form is in the form of a tablet, preferably a coated tablet, more preferably a film-coated tablet.

The uncoated tablet typically has a weight in the range from 50-150 mg, such as in the range of 60-125 mg, e.g. in the range of 60-100 mg, preferably in the range of 70-90 mg, e.g. about 80 mg.

The dosage form typically contains an amount of progestogen corresponding to a therapeutically equivalent amount of drospirenone from 0.25-4 mg, such as in an amount corresponding to a therapeutically equivalent amount of drospirenone from 1-4 mg, e.g. in an amount corresponding to a therapeutically equivalent amount of drospirenone from 2-4 mg, preferably in an amount corresponding to a therapeutically equivalent amount of drospirenone from 2.5-3.5 mg, most preferably in an amount corresponding to a therapeutically equivalent amount of drospirenone of about 3 mg. As discussed above, the progestogen may be complexed with a cyclodextrin.

Moreover, the solid oral dosage form typically contains an amount of estrogen corresponding to a therapeutically equivalent amount of ethinylestradiol from 0.005-0.05 mg, such as in an amount corresponding to a therapeutically equivalent amount of ethinylestradiol from 0.01-0.05 mg, preferably in an amount corresponding to a therapeutically equivalent amount of ethinylestradiol from 0.015-0.035 mg, most preferably in an amount corresponding to a therapeutically equivalent amount of ethinylestradiol of about 0.02 mg or about 0.03 mg. As discussed above, the estrogen may be complexed with a cyclodextrin.

Thus, in a particular interesting embodiment of the invention, the dosage form comprises 0.25-4 mg drospirenone and 0.005-0.05 mg ethinylestradiol, such as 1-4 mg drospirenone and 0.005-0.05 mg ethinylestradiol, e.g. 2-4 mg drospirenone and 0.01-0.05 mg ethinylestradiol, preferably 2.5-3.5 mg drospirenone and 0.015-0.035 mg ethinylestradiol, more preferably about 3 mg drospirenone and about 0.03 mg ethinylestradiol, or about 3 mg drospirenone and about 0.02 mg ethinylestradiol.

While the preferred progestogen is drospirenone, incorporation of other progestogens is indeed also within the scope of the present invention. More particularly, the dosage form may comprise desogestrel in an amount from 0.05-0.5 mg, preferably from 0.075-0.25 mg, such as 0.1 mg, 0.125 mg or 0.15 mg; ethynodiol diacetate in an amount from 0.25-2 mg, preferably 0.75-1.5 mg, such as 1 mg; levo-norgestrel in an amount from 0.025-0.3 mg, preferably from 0.075-0.25 mg, such as 0.1 mg or 0.15 mg; norethindrone (norethisterone) in an amount from 0.2-1.5 mg, preferably 0.3-1.25 mg, such as 0.4 mg, 0.5 mg or 1 mg; norethindrone (norethisterone) acetate in an amount from 0.5-2 mg, preferably 1-1.5 mg, such as 1 mg or 1.5 mg; norgestrel in an amount from 0.1-1 mg, preferably from 0.25-0.75 mg, such as 0.3 mg or 0.5 mg; norgestimate in an amount from 0.1-0.5 mg, preferably 0.15-0.3 mg, such as 0.18 mg, 0.215 mg or 0.25 mg; cyproterone acetate in an amount from 1-2 mg, preferably 2 mg; dienogest in an amount from 2-3 mg, preferably 2 mg; gestodene in an amount from 0.05-0.1 mg, preferably from 0.06-0.075

mg, such as 0.075 mg; and tibolone in an amount from 2-3 mg, such as 2.5 mg. Likewise, while the preferred estrogen is ethinylestradiol, incorporation of other estrogens is indeed also within the scope of the present invention. More particularly, the dosage form may comprise estradiol in an amount from 1-4 mg or mestranol from 0.01-0.1 mg, preferably from 0.025-0.075 mg, such as 0.05 mg. Specific examples of progestogen-estrogen combinations, including preferred dosages, are given in the below table:

Progestogen	Estrogen	Product name
Drospirenone	*Ethinylestradiol*	
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®, monophasic
3 mg	0.02 mg	Yaz®, monophasic, 24 day regimen
cyproterone acetate	*Ethinylestradiol*	
1-2 mg	0.01-0.05 mg	
2 mg	0.035 mg	Diane-35®, monophasic
Dienogest	*Ethinylestradiol*	
2-3 mg	0.01-0.05 mg	
2 mg	0.03 mg	Valette®, monophasic
Gestodene	*Ethinylestradiol*	
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®, monophasic
Desogestrel	*Ethinylestradiol*	
0.05-0.5 mg	0.01-0.05 mg	
0.075-0.25 mg	0.015-0.035 mg	
0.15 mg	0.03 mg	Desogen®, monophasic
0.15 mg (21 days)	0.02 mg (21 days) 0.01 mg (5 days)	Mircette®, biphasic

0.1 mg	0.025 mg	Cyclessa®, triphasic
0.125 mg	0.025 mg	
0.15 mg	0.025 mg	
Ethynodiol diacetate	*Ethinylestradiol*	
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®, monophasic
1 mg	0.05 mg	Demulen 1/50®, monophasic
Levo-norgestrel	*Ethinylestradiol*	
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	Levlite®, Miranova®, monophasic
0.125 mg	0.03 mg	Monostep®, monophasic
0.15 mg	0.03 mg	Levlen®, Microgynon®, monophasic
0.05 mg	0.03 mg	Triphasil®, Novastep®, Triquilar®,
0.075 mg	0.04 mg	triphasic
0.125 mg	0.03 mg	
Norethindrone	*Ethinylestradiol*	
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®, monophasic
0.5 mg	0.035 mg	Modicon®, monophasic
1 mg	0.035 mg	Ortho-Novum 1-35®, monophasic
1 mg	0.05 mg	Ovcon 50®, monophasic
0.5 mg	0.035 mg	Ortho Novum 10-11®, biphasic
1 mg	0.035 mg	
0.5 mg	0.035 mg	Ortho Novum 7-7-7®, triphasic
0.75 mg	0.035 mg	
1 mg	0.035 mg	
0.5 mg	0.035 mg	Tri-Norinyl®, triphasic
1 mg	0.035 mg	
0.5 mg	0.035 mg	

Norethindrone	*Mestranol*	
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®, monophasic
Norethindrone acetate	*Ethinylestradiol*	
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®, monophasic
1 mg	0.02 mg	Loestrin 24 FE®, 24 day regimen
1.5 mg	0.03 mg	Loestrin 1.5-30®, monophasic
1 mg	0.02 mg	Estrostep®, triphasic
1 mg	0.03 mg	
1 mg	0.035 mg	
Norgestrel	*Ethinylestradiol*	
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®, monophasic
0.5 mg	0.05 mg	Ovral®, monophasic
Norgestimate	*Ethinylestradiol*	
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®, monophasic
0.18 mg	0.035 mg	Ortho- Tri-Cyclen®, triphasic
0.215 mg	0.035 mg	
0.25 mg	0.035 mg	
0.18 mg	0.025 mg	Ortho- Tri-Cyclen Lo®, triphasic
0.215 mg	0.025 mg	
0.25 mg	0.025 mg	

The solid oral dosage form typically contains a tetrahydrofolic acid in an amount from 0.1-5 mg, such as in an amount from 0.1-2.5 mg, e.g. in an amount from 0.2-0.8 mg, preferably in an amount from 0.3-0.7 mg, more preferably in an amount from 0.4-0.6 mg, most preferably in an amount from 0.42-0.49 mg. As explained above, the tetrahydrofolic acid is preferably 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof, such as an alkaline earth metal salt, in particular the calcium salt. The salt, such as the calcium salt, of 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolic acid should preferably be in crystalline form, such as the Type I crystalline form described in US 6,441,168.

The various excipients may be incorporated in the dosage form of the invention in the amount indicated previously. However, in an interesting embodiment of the invention the dosage form comprises microcrystalline cellulose, lactose monohydrate or a combination of microcrystalline cellulose and lactose monohydrate. Accordingly, in one interesting embodiment of the invention the dosage form comprises microcrystalline cellulose in an amount from 5-80 mg, such as from 10-80 mg. Preferably, the dosage form comprises microcrystalline cellulose in an amount from 40-80 mg. More preferably, the dosage form comprises microcrystalline cellulose in an amount from 60-80 mg. Even more preferably, the dosage form comprises microcrystalline cellulose in an amount from 65-80 mg. Most preferably, the dosage form comprises microcrystalline cellulose in an amount from 65-77 mg. The microcrystalline cellulose may be the only or sole filler present in the dosage form, i.e. the dosage form of the invention may be free from other fillers than microcrystalline cellulose. In another interesting embodiment of the invention the dosage form comprises lactose monohydrate in an amount from 5-80 mg, such as from 10-80 mg. Preferably, the dosage form comprises lactose monohydrate in an amount from 40-80 mg. More preferably, the dosage form comprises lactose monohydrate in an amount from 60-80 mg. Even more preferably, the dosage form comprises lactose monohydrate in an amount from 65-80 mg. Most preferably, the dosage form comprises lactose monohydrate in an amount from 65-77 mg. The lactose monohydrate may be the only or sole filler present in the dosage form, i.e. the dosage form of the invention may be free from other fillers than lactose monohydrate. In a highly interesting embodiment of the invention the dosage form comprises microcrystalline cellulose in an amount from 15-65 mg and lactose monohydrate in an amount from 15-65 mg. In one embodiment of this aspect of the invention microcrystalline cellulose constitutes the major part of the microcrystalline cellulose-lactose monohydrate filler system, i.e. the dosage form comprises lactose monohydrate in an amount from 15-50 mg and microcrystalline cellulose in an amount from 25-65 mg. Even more preferably, the dosage form comprises lactose monohydrate in an amount from 15-35 mg and microcrystalline cellulose in an amount from 30-55 mg. Most preferably, the dosage form comprises lactose monohydrate in an amount from 20-30 mg and microcrystalline cellulose in an amount from 40-50 mg. In another, and

currently preferred, embodiment of this aspect of the invention lactose monohydrate constitutes the major part of the microcrystalline cellulose-lactose monohydrate filler system, i.e. the dosage form comprises microcrystalline cellulose in an amount from 15-50 mg and lactose monohydrate in an amount from 25-65 mg. Even more preferably, the dosage form comprises microcrystalline cellulose in an amount from 15-35 mg and lactose monohydrate in an amount from 30-55 mg. Most preferably, the dosage form comprises microcrystalline cellulose in an amount from 20-30 mg and lactose monohydrate in an amount from 40-50 mg.

The present inventor surprisingly found that the problem concerning stability of a tetrahydrofolic acid as well as the problem associated with obtaining fast-release of the progestogen from tablets prepared by direct compression could in fact be, at least partly, solved by preparing the composition by means of granulation, i.e. in a preferred embodiment the composition of the invention is a granulate composition; Due to the exposure to mechanical stress and humidity during the granulation process, the skilled person would not contemplate preparing a tetrahydrofolic acid-containing composition by granulation as he would expect the air- and moisture-sensitive tetrahydrofolic acid to degrade significantly under such manufacturing conditions. Nevertheless, the present inventor went against this prejudice and found, by combining granulation with proper selection of excipients, that a stable (with respect to the tetrahydrofolic acid) granulate composition, which simultaneously fulfilled the necessary requirements with respect to fast-release of the estrogen and the progestogen, could be obtained.

Thus, as will be understood from the discussion *supra* as well as the examples provided herein, the composition of the invention is preferably prepared by means of a granulation process, i.e. the drug substances, including the tetrahydrofolic acid, together with appropriate excipients, are subjected to a granulation process, preferably a wet granulation process, such as a fluid bed granulation process. Accordingly, in a preferred embodiment the composition of the invention is a granulate composition. After the granulation process, the granules can be processed further into the final dosage form. In one embodiment of the invention the granules may be filled into sachets or capsules, such as hard gelatine capsules. However, in a preferred embodiment of the invention the granules are processed into tablets by compression and subsequently film-coated. As will be understood, the tetrahydrofolic acid may, in one embodiment of the invention, be added before or during the granulation process. In this case the tetrahydrofolic acid can be regarded as an "inner phase" component since it forms part of the granule as such. In another embodiment of the invention, the tetrahydrofolic acid is added to the granules at the end of the granulations process, or after the granulation process has been completed, i.e. the tetrahydrofolic acid can be regarded as an "outer component". Thus, the

tetrahydrofolic acid may be incorporated in the granules as an "inner phase" component, as an "outer phase" component or as a combination thereof. In a preferred embodiment of the invention, the tetrahydrofolic acid is present as an "outer phase" component.

Accordingly, the present invention is also directed to a process for the manufacture of a composition according to the invention, which comprises the steps of:

(i) subjecting a progestogen, an estrogen and at least one pharmaceutical acceptable excipient to a granulation process,

(ii) mixing a tetrahydrofolic acid or a salt thereof with the granules formed in step (i), and

(iii) optionally continuing the granulation process, and/or

(iv) optionally collecting the granules.

In step (i), the progestogen, the estrogen and at least one pharmaceutical acceptable excipient, such as lactose monohydrate, microcrystalline cellulose or a combination thereof, is loaded into a granulator, preferably a fluidised bed granulator. A granulation liquid, typically containing a binder such as HPC, is then applied and, in the case of fluidised bed granulation, the granulation liquid is sprayed continuously onto the fluidised bed while heating the air stream of the fluidised bed. In order to avoid degradation of the tetrahydrofolic acid during the granulation process, it is preferred that the tetrahydrofolic acid or a salt thereof is mixed with the granules formed in step (i) at the end of, near the end of, or after, the granulation process. If desired, the granulation process may, however, be continued after addition of the tetrahydrofolic acid. Typically, a disintegrant and a lubricant are also mixed with the granules formed in step (i) together with the tetrahydrofolic acid.

The granules obtainable by the above process may be further process into a desired dosage form, e.g. a tablet, by compression. Thus, in a further aspect the present invention is also directed to a process for the manufacture of a solid oral dosage form according to the invention, which comprises the steps of:

(i) preparing granules according to the process according to the invention, and

(ii) formulating the granules into solid oral dosage forms.

While the composition of the invention is preferably in the form of a granulate composition which may subsequently be processed into the desired dosage form, it is contemplated that in case low-dose progestogen dosage forms are prepared, the fast-release problems associated with this active component will not be as pronounced as when higher doses of the progestogen, in particular drospirenone, are required in the dosage form. Accordingly, the present invention also relates to a tablet, in particular a tablet prepared by direct compression, comprising a progestogen, an estrogen, a tetrahydrofolic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one pharmaceutical acceptable excipient or carrier, wherein the amount of the progestogen is from 0.025-1.5 mg, such as 0.025-1 mg, 0.05-1 mg, 0.075-0.75 mg or 0.1-0.5 mg. It should be understood that all statements made above, in particular the statements concerning preferred excipients, preferred progestogens, preferred estrogens, preferred tetrahydrofolic acids as well as relevant amounts of such components, apply *mutatis mutandis* to this aspect of the invention.

Furthermore, while the composition of the invention preferably comprises a progestogen as well as an estrogen, it should be understood that compositions and dosage forms may be prepared according to the present invention, but where such compositions and dosage forms does not contain an estrogen. One example of such a dosage form is Microlut® (also known as the "mini-pill"), which contains 0.03 mg levo-norgestrel and no estrogen. Accordingly, in a further aspect, the present invention relates to a solid pharmaceutical composition comprising a progestogen, a tetrahydrofolic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one pharmaceutical acceptable excipient or carrier. As will be understood, all statements made above, in particular the statements concerning preferred excipients, preferred progestogens, preferred tetrahydrofolic acids as well as relevant amounts of such components, apply *mutatis mutandis* to this aspect of the invention.

Concerning the stability of the tetrahydrofolic acid, the normal specification limits of an active ingredient must be applied. A suitable reference is the USP XXIX monograph "Folic acid tablets", which specifies that a content of 90–115% of the declared amount of the folic acid must subsequently be identifiable in the product. The compositions and the dosage forms provided by the present invention fulfil the above-mentioned regulatory requirements. Expressed differently, the composition or the dosage form of the invention has a stability such that at least 80% of the initial amount of the tetrahydrofolic acid is present in the composition or in the dosage form after storage in a closed container for 24 months at 25°C and 60% relative humidity. In addition, or in the alternative, the composition or the dosage form of the invention has a stability such that at least 90%, preferably at least 95%, of the initial amount of the tetrahydrofolic acid is present in the

composition or in the dosage form after storage in a closed container for 12 months at 25°C and 60% relative humidity. In the present context, the term "initial content", when used in connection with a tetrahydrofolic acid, refers to the measured amount of the tetrahydrofolic acid determined immediately after the manufacture of the composition or dosage form or, alternatively, after storage in a closed container for not more than 5 days at 25°C and 60% relative humidity. Thus, the term "initial amount" neither refers to the declared amount of the tetrahydrofolic acid, nor to the theoretical amount of (added) tetrahydrofolic acid, but rather to the measured amount of the tetrahydrofolic acid present in the composition or dosage form determined immediately after its manufacture or after storage for a short period of time as described above.

In another embodiment, the composition or the dosage form of the invention has a stability such that at least 80% of the declared amount of the tetrahydrofolic acid is present in the composition or in the dosage form after storage in a closed container for 24 months at 25°C and 60% relative humidity. In addition, or in the alternative, the composition or the dosage form of the invention has a stability such that at least 90%, preferably at least 95%, of the declared amount of the tetrahydrofolic acid is present in the composition or in the dosage form after storage in a closed container for 12 months at 25°C and 60% relative humidity. In the present context, the term "declared amount" refers to the officially declared amount of the tetrahydrofolic acid present in the composition or the dosage. The declared amount of the tetrahydrofolic acid is normally apparent from the information provided in the leaflet.

In still another embodiment, the composition or the dosage form of the invention has a stability such that the sum of the tetrahydrofolic acid decomposition products is at the most 10%, preferably at the most 8%, more preferably at the most 6%, even more preferably at the most 5%, most preferably at the most 4%, after storage in a closed container for 6 months or 12 months at 25°C and 60% relative humidity. The sum of tetrahydrofolic acid decomposition products may be determined as described in the section entitled "Determination of decomposition products" herein.

In yet another embodiment, the composition or the dosage form of the invention has a stability such that the sum of tetrahydrofolic acid decomposition products is at the most 10%, preferably at the most 8%, more preferably at the most 6%, even more preferably at the most 5%, most preferably at the most 4%, after storage in a closed container for 1 month, 2 months or 3 months at 40°C and 75% relative humidity. The sum of the tetrahydrofolic acid decomposition products may be determined as described in the section entitled "Determination of decomposition products" herein.

As is evident from the disclosure herein, the compositions or the dosage forms of the invention are suitable for inhibition of ovulation in a female, i.e. for providing female contraception. In addition, due to the presence of a tetrahydrofolic acid or a salt thereof, the compositions and dosage forms of the invention are also useful for the treatment or prevention of folate deficiency, including anemia and bleedings.

In a further particular embodiment, the present invention relates to a pharmaceutical preparation or kit consisting essentially of 21, 22, 23 or 24, in particular 21 or 24, separately packed and individually removable solid oral dosage units according to the invention placed in a packaging unit, and 7, 6, 5 or 4, in particular 7 or 4, separately packed and individually removable solid oral dosage units containing a tetrahydrofolic acid as the sole active agent placed in a packaging unit.

The dosage forms containing a tetrahydrofolic acid as the sole active agent may be prepared by any method known in the art as long as the tetrahydrofolic acid still fulfils the stability criteria discussed herein. In one embodiment, the dosage form containing a tetrahydrofolic acid as the sole active agent is essentially identical to the dosage forms described herein, but no progestogens and estrogens are included.

The preparation (or kit) may be a one-phase preparation, i.e. a preparation wherein the amounts of the progestogen and the estrogen remain constant for the entire 21-, 22-, 23- or 24-day period. Alternatively, amounts of either or both active agents (i.e. the progestogen and the estrogen) may be varied over the 21-, 22-, 23- or 24-day period to generate a multiple-phase preparation, e.g. a two- or three-phase preparation, such as descried in, e.g., US 4,621,079. Thus, while the preparation may be a one-phase or a multiple phase preparation, the amount of the tetrahydrofolic acid preferably remains constant throughout the entire cycle, i.e. for all 28 days.

A packaging unit comprising the dosage forms described above may be prepared in a manner analogous to that of making other oral contraceptives. This may for instance be a conventional blister pack or any other form known for this purpose, for instance a pack comprising the appropriate number of dosage units (in this case typically 28 or a multiple of 28) in a sealed blister pack with a cardboard, paperboard, foil or plastic backing and enclosed in a suitable cover.

Likewise, the compositions or the dosage forms of the invention are also suitable for treatment of diseases, conditions or symptoms associated with deficient endogenous levels of estrogen in women. In this case, the above-mentioned progestogens are preferably combined with an estrogen selecetd from the group consisting of estradiol, estradiol

sulfamates, estradiol valerate, estradiol benzoate. A specific example of a preferred dosage form comprises 0.25-3 mg drospirenone and 0.5-2 mg estradiol, such as 1-3 mg drospirenone and 0.5-2 mg estradiol, preferably 1.5-2.5 mg drospirenone and 0.5-1.5 mg estradiol, more preferably about 2 mg drospirenone and about 1 mg estradiol (Angeliq®). Other examples include compositions or dosage forms comprising estradiol valerate and cyproterone acetate, estradiol valerate and dienogest, ethinylestradiol and gestodene, and ethinylestradiol and levo-norgestrel. Deficient levels of estrogen can occur for a variety of reasons. For example, deficient levels of estrogen may be caused by e.g. natural menopause, peri-menopause, post-menopause, hypogonadism, castration or primary ovarian failure. Low levels of estrogen, irrespective of the cause, lead to an overall decreased quality of life for women. Symptoms, diseases and conditions range from merely being inconvenient to life threatening. The compositions and dosage forms described herein provide effective alleviation of all physiological and psychological signs of estrogen deficiency. Transient symptoms, such as vasomotor signs and psychological symptoms are certainly embodied with the realm of therapy. Vasomotor signs comprise but are not limited to hot flushes, sweating attacks such as night sweats, and palpitations. Psychological symptoms of estrogen deficiency comprise, but are not limited to, insomnia and other sleep conditions, poor memory, loss of confidence, mood changes, anxiety, loss of libido, difficulties in concentration, difficulty in making decisions, diminished energy and drive, irritability and crying spells. The treatment of the aforementioned symptoms can be associated with the peri-menopausal phase of a woman's life or after, sometimes long time after, menopause. It is anticipated that the compositions and dosage forms described herein are applicable to these and other transient symptoms during the peri-menopausal phase, menopause, or post-menopausal phase. Moreover, the aforementioned symptoms can be alleviated if the cause of the estrogen deficiency is hypogonadism, castration or primary ovarian failure. In another embodiment of the invention, the compositions or dosage forms described herein are used for the treatment of permanent effects of estrogen deficiency. Permanent effects comprise physical changes such as urogenital atrophy, atrophy of the breasts, cardiovascular disease, changes in hair distribution, thickness of hair, changes in skin condition and osteoporosis. Urogenital atrophy, and conditions associated with it such as vaginal dryness, increase in vaginal pH and subsequent changes in flora, or events which lead to such atrophy, such as decreases in vascularity, fragmentation of elastic fibres, fusion of collagen fibres, or decreases in cell volume, are symptoms thought to be particularly relevant to be treated with the compositions or dosage forms described herein. Furthermore, the compositions or dosage forms described herein are thought to be relevant to other urogenital changes associated with estrogen deficiency, decreases in mucus production, changes in cell population, decreases in glycogen production, decreases in growth of lactobacilli or increases in growth of streptococci, staphylococci, or coliform bacilli. Other associated changes that are thought

to be preventable by administration of the compositions or dosage forms described herein are those that may render the vagina susceptible to injury or infection, such as exudative discharges, vaginitis, and dyspareunia. Furthermore, infections of the urinary tract and incontinence are other common symptoms associated with lowered estrogen levels. Other embodiments of the invention include the prevention or alleviation of physical changes associated with estrogen deficiency, such as changes in the skin, changes in hair distribution, thickness of hair, atrophy of the breasts, or osteoporosis. The prevention and management of osteoporosis, most notably post-menopausal osteoporosis, is a particularly interesting embodiment of the invention. Furthermore, bone demineralisation, reduction of bone mass and density, thinning and interruption of trabeculae, and/or consequent increase in bone fractures or bone deformations are thought to be particularly relevant. The prophylactic treatment of osteoporosis is an interesting therapeutic application of the compositions or dosage forms of the invention. A particularly interesting embodiment of the invention is directed to lessening the frequency, persistence, duration and/or severity of hot flushes, sweating attacks, palpitations, sleep conditions, mood changes, nervousness, anxiety, poor memory, loss of confidence, loss of libido, poor concentration, diminished energy, diminished drive, irritability, urogenital atrophy, atrophy of the breasts, cardiovascular disease, changes in hair distribution, thickness of hair, changes in skin condition and osteoporosis (including prevention of osteoporosis), most notably hot flushes, sweating attacks, palpitations, sleep conditions, mood changes, nervousness, anxiety, urogenital atrophy, atrophy of the breasts, as well as prevention or management of osteoporosis. Another interesting embodiment of the invention is directed to treatment of hot flushes, sweating attacks, palpitations, sleep conditions, mood changes, nervousness, anxiety, poor memory, loss of confidence, loss of libido, poor concentration, diminished energy, diminished drive, irritability, urogenital atrophy, atrophy of the breasts, cardiovascular disease, changes in hair distribution, thickness of hair, changes in skin condition and osteoporosis (including prevention of osteoporosis), most notably hot flushes, sweating attacks, palpitations, sleep conditions, mood changes, nervousness, anxiety, urogenital atrophy, atrophy of the breasts, as well as prevention or management of osteoporosis.

The invention is further illustrated by the following non-limiting examples.

MATERIALS AND METHODS

Determination of decomposition products

Separation and quantification of calcium 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolate as well as of its degradation is conducted by HPLC on a reversed-phase column (Ph. Eur. 2.2.9, USP <621>, JP No. 27) using an external calibration standard. Samples must be analysed without delay.

Detector:	UV detection at 280 nm
	For identity: DAD detector 210-250 nm
Injection volume:	10 µl
Column:	Steel, length: 5 cm; Inner diameter: 4.6 mm
Stationary phase:	Atlantis® C18; 3 µm or equivalent
Temperature of column oven:	35°C
Flow rate:	2 ml/min
Mobil phase:	A: 0.05 M NaH_2PO_4 adjusted to pH 3.50-3.55 with phosphoric acid
	B: Methanol
	C: Water

Gradient:

Time (min)	%A (v/v)	%B (v/v)	%C(v/v)
start	99	1	0
26	73	27	0
26	0	27	73
27	0	27	73
27	0	90	10
35	0	90	10

Peak assignment	Comments	t_R (rel)
ABGA	degradation product	0.39
L-MEFOX	degradation product	0.75
calcium 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolate	active ingredient	1

Dissolution

Dissolution of ethinylestradiol and drospirenone was investigated by the USP XXIX Paddle Method II using water at 37°C as the dissolution media and 50 rpm as the stirring rate.

Dissolution of calcium 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolate was investigated by the USP XXIX Paddle Method II using a 0.03% ascorbic acid aqueous solution (adjusted to pH 3.5 with 0.05 M phosphate buffer) at 37°C as the dissolution media and 50 rpm as the stirring rate.

EXAMPLES

Example 1 - Direct compression; microcrystalline cellulose

A tablet core of 80 mg having the following composition was prepared by direct compression:

Ingredient	Amount (mg)
Ethinylestradiol (as micronised β-cyclodextrin complex)	0.030
Micronised drospirenone	3.000
Metafolin®	0.451
Microcrystalline cellulose (Avicel® PH-101)	73.319
Croscarmellose sodium	1.600
Magnesium stearate	1.600

The stability of calcium 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolate upon storage under various conditions was tested. The following stability data (see Tables 1 and 2 below) were obtained upon storage at 25°C/60% RH and 40°C/75% RH, respectively. Stability was tested in open as well as closed containers.

Table 1: Sum of decomposition products in %

Months	25°C/60%RH closed	25°C/60%RH open	40°C/75%RH closed	40°C/75%RH open
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	-	-	-

Table 2: Amount of Metafolin® in %

Months	25°C/60%RH closed	40°C/75%RH closed
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	-

As can be seen, a satisfactory stability of calcium 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolate was obtained at 25°C, even under conditions were the tablet was allowed to be exposed to open air. Furthermore, a satisfactory stability was obtained at 40°C (closed container), whereas a significant degradation of calcium 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolate was seen when the tablet was stored at 40°C and, at the same time, exposed to open air. The above stability data are also depicted in Fig. 1.

The dissolution profiles are shown in Fig. 2. As can be seen from Fig. 2, ethinylestradiol and calcium 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolate were released immediately from the tablet composition, whereas the dissolution of drospirenone was unsatisfactory slow. This finding was surprising, in particular since the tablet disintegrated within 5 minutes under the conditions used.

Example 2 - Direct compression; Cellactose® (lactose monohydrate/cellulose powder)

A tablet core of 80 mg having the following composition was prepared by direct compression:

Ingredient	Amount (mg)
Ethinylestradiol (as micronised β-cyclodextrin complex)	0.030
Micronised drospirenone	3.000
Metafolin®	0.451
Cellactose®	73.319
Croscarmellose sodium	1.600
Magnesium stearate	1.600

The stability of calcium 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolate upon storage under various conditions was tested. The following stability data (see Tables 3 and 4 below) were obtained upon storage at 25°C/60% RH and 40°C/75% RH, respectively. Stability was tested in open as well as closed containers.

Table 3: Sum of decomposition products in %

Months	25°C/60%RH closed	25°C/60%RH open	40°C/75%RH closed	40°C/75%RH open
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	-

Table 4: Amount of Metafolin® in %

Months	25°C/60%RH closed	40°C/75%RH closed
0	96.0	96.0
1	97.0	95.0
9	97.1	94.9
12	96.1	-

As can be seen, a satisfactory stability of calcium 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolate was obtained at 25°C. However, like in Example 1, the dissolution of drospirenone was unsatisfactory slow.

Example 3 - Direct compression; Tablettose® (lactose monohydrate)

A tablet core of 80 mg having the following composition was prepared by direct compression:

Ingredient	Amount (mg)
Ethinylestradiol (as micronised β-cyclodextrin complex)	0.030
Micronised drospirenone	3.000
Metafolin®	0.451
Tablettose®	74.119
Starch 1500®	1.600

Magnesium stearate	0.800

The stability of calcium 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolate was found not to be satisfactory when stored at 25°C/60% RH and 40°C/75% RH, respectively. Like in Examples 1 and 2, the dissolution of drospirenone was unsatisfactory slow.

Example 4 - Direct compression; microcrystalline cellulose/lactose monohydrate

In order to investigate whether the dissolution of drospirenone could be increased, it was decided to prepare a tablet according to Example 1, but where about one third of the microcrystalline cellulose was replaced by lactose monohydrate (despite lactose monohydrate's destabilising effect on calcium 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolate, cf. Examples 2 and 3).

Thus, a tablet core of 80 mg having the following composition was prepared by direct compression:

Ingredient	Amount (mg)
Ethinylestradiol (as micronised β-cyclodextrin complex)	0.030
Micronised drospirenone	3.000
Metafolin®	0.451
Microcrystalline cellulose (Avicel® PH-101)	48.899
Lactose monohydrate (Pharmatose® DCL 11)	24.420
Croscarmellose sodium	1.600
Magnesium stearate	1.600

A satisfactory stability of calcium 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolate upon various storage conditions was observed.

The dissolution profile is shown in Fig. 3, and as can be seen from Fig. 3 dissolution of drospirenone was unsatisfactory slow and almost identical to the release profile obtained for the tablet prepared in Example 1.

Example 5 - Fluidised bed granulation; microcrystalline cellulose/lactose monohydrate

A tablet core of 80 mg having the following composition was prepared

Ingredient	Amount (mg)
Ethinylestradiol (as micronised β-cyclodextrin complex)	0.020
Micronised drospirenone	3.000
Metafolin®	0.451
Microcrystalline cellulose (Avicel® PH 101)	24.800
Lactose monohydrate, crystalline	45.319
HPC, viscosity 5	1.600
Croscarmellose sodium	3.200
Magnesium stearate	1.600

A granulate preparation was prepared by charging a fluidised bed granulator with drospirenone, ethinylestradiol, lactose monohydrate, microcrystalline cellulose and activating the fluidised bed. An aqueous solution of binder (HPC) was sprayed continuously onto the fluidised bed while drying by heating the air stream of the fluidised bed. At the end of the process, calcium 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolate, crosscarmellose and magnesium stearate were sucked into the granulator and mixed with the granules by maintaining the fluidised bed. The resulting granulates were compressed into tablet cores using a tablet press.

A satisfactory stability of calcium 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolate upon various storage conditions was observed.

Furthermore, and as can be seen from Fig. 3, an immediate-release profile of drospirenone was observed, i.e. the dissolution of drospirenone was comparable to the dissolution profile of the dropirenone-containing oral contraceptive Yasmin®.

Example 6 - Fluidised bed granulation; microcrystalline cellulose

A tablet core of 80 mg having the following composition was prepared

Ingredient	Amount (mg)
Ethinylestradiol (as micronised β-cyclodextrin complex)	0.030
Micronised drospirenone	3.000
Metafolin®	0.451
Microcrystalline cellulose (Avicel® PH 101)	71.719
HPC, viscosity 5	1.600
Croscarmellose sodium	1.600
Magnesium stearate	1.600

A granulate preparation was prepared by as described in Example 5. A satisfactory stability of calcium 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolate upon various storage conditions was observed.

As can be seen from Fig. 3, drospirenone was released slower from this tablet compared to the tablet prepared in Example 5. However, the drospirenone-release was still satisfactory and comparable to the dropirenone-containing oral contraceptive Yaz®.

CLAIMS

1. A solid pharmaceutical composition comprising a progestogen, an estrogen, a tetrahydrofolic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one pharmaceutical acceptable excipient or carrier.

2. The composition according to claim 1, wherein the progestogen is selected from the group consisting of levo-norgestrel, norgestrel, norethindrone (norethisterone), norethindrone (norethisterone) acetate, dienogest, ethynodiol diacetate, dydrogesterone, medroxyprogesterone acetate, norethynodrel, allylestrenol, lynestrenol, quingestanol acetate, medrogestone, norgestrienone, dimethisterone, ethisterone, chlormadinone acetate, megestrol, promegestone, desogestrel, 3-keto-desogestrel, norgestimate, gestodene, tibolone, cyproterone acetate and drospirenone.

3. The composition according to claim 2, wherein the progestogen is drospirenone.

4. The composition according to any of the preceding claims, wherein the estrogen is selected from the group consisting of ethinylestradiol, estradiol, estradiol sulfamates, estradiol valerate, estradiol benzoate, estrone, mestranol and estrone sulphate.

5. The composition according to claim 4, wherein the estrogen is ethinylestradiol.

6. The composition according to any of the preceding claims, wherein the progestogen is drospirenone and the estrogen is ethinylestradiol.

7. The composition according to any of the preceding claims, wherein the estrogen is in the form of an estrogen-cyclodextrin complex.

8. The composition according to claim 7, wherein the cyclodextrin is selected from the group consisting of α-cyclodextrin, β-cyclodextrin, γ-cyclodextrin and derivatives thereof.

9. The composition according to claim 8, wherein the cyclodextrin is β-cyclodextrin or derivatives thereof.

10. The composition according to any of the preceding claims, wherein the progestogen is micronised.

11. The composition according to any of the preceding claims, wherein the estrogen is micronised.

12. The composition according to any of claims 7-11, wherein the estrogen-cyclodextrin complex is micronised.

13. The composition according to any of the preceding claims, wherein the tetrahydrofolic acid is 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

14. The composition according to claim 13, wherein the salt of 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolic acid is the calcium salt.

15. The composition according to claim 14, wherein the calcium salt of 5-methyl-(6S)-tetrahydrofolic acid is in crystalline form.

16. The composition according to claim 15, wherein the crystalline form is the Type I crystalline form.

17. The composition according to any of the preceding claims, wherein the composition is a granulate composition.

18. The composition according to any of the preceding claims, wherein the *in vitro* dissolution of the progestogen is such that at least 70%, preferably at least 80%, is dissolved from the composition within 30 minutes, as determined by the USP XXIX Paddle Method II using water, or 0.1N HCl, at 37°C as the dissolution media and 50 rpm as the stirring rate.

19. The composition according to any of the preceding claims, wherein the *in vitro* dissolution of the estrogen is such that at least 70%, preferably at least 80%, is dissolved from the composition within 30 minutes, as determined by the USP XXIX Paddle Method II using water, or 0.1N HCl, at 37°C as the dissolution media and 50 rpm as the stirring rate.

20. The composition according to any of the preceding claims, wherein the composition has a stability such that at least 80% of the initial amount of the tetrahydrofolic acid is present in the composition after storage in a closed container for 24 months at 25°C and 60% relative humidity.

21. The composition according to any of the preceding claims, wherein the composition has a stability such that at least 90% of the initial amount of the tetrahydrofolic acid is present in the composition after storage in a closed container for 12 months at 25°C and 60% relative humidity.

22. The composition according to any of the preceding claims, wherein the composition comprises microcrystalline cellulose.

23. The composition according to claim 22, wherein the composition comprises microcrystalline cellulose in an amount from 10-99% by weight of the composition, preferably in an amount from 50-99% by weight of the composition, more preferably in an amount from 75-99% by weight of the composition, even more preferably in an amount from 80-97% by weight of the composition, most preferably in an amount from 85-97% by weight of the composition.

24. The composition according to any of the preceding claims, wherein the composition comprises lactose monohydrate.

25. The composition according to claim 24, wherein the composition comprises lactose monohydrate in an amount from 10-99% by weight of the composition, preferably in an amount from 50-99% by weight of the composition, more preferably in an amount from 75-99% by weight of the composition, even more preferably in an amount from 80-97% by weight of the composition, most preferably in an amount from 85-97% by weight of the composition.

26. The composition according to any of the preceding claims, wherein the composition comprises microcrystalline cellulose and lactose monohydrate.

27. The composition according to claim 26, wherein the composition comprises microcrystalline cellulose in an amount from 20-80% by weight of the composition and lactose monohydrate in an amount from 20-80% by weight of the composition, preferably microcrystalline cellulose in an amount from 20-60% by weight of the composition and lactose monohydrate in an amount from 40-80% by weight of the composition, more preferably microcrystalline cellulose in an amount from 20-45% by weight of the composition and lactose monohydrate in an amount from 40-70% by weight of the composition, most preferably microcrystalline cellulose in an amount from 25-36% by weight of the composition and lactose monohydrate in an amount from 52-63% by weight of the composition.

28. The composition according to any of the preceding claims, wherein the composition does not contain a vitamin B, such as vitamin B6 and/or vitamin B12.

29. The composition according to any of the preceding claims, wherein the composition contains less than 2% polyvinylpyrrolidone (PVP) by weight of the composition, preferably less than 1% PVP by weight of the composition, more preferably less than 0.5% PVP by weight of the composition.

30. A solid oral dosage form comprising a composition according to any of claims 1-29.

31. The solid oral dosage form according to claim 30, which is in a unit dosage form.

32. The solid oral dosage form according to claim 31, wherein the solid oral dosage unit is in the form of a tablet, capsule or sachet.

33. The solid oral dosage form according to claim 32, wherein the solid oral dosage unit is in the form of a tablet.

34. The solid oral dosage form according to claim 33, wherein the tablet is coated.

35. The solid oral dosage form according to claim 34, wherein the tablet is film-coated.

36. The solid oral dosage form according to any of claims 30-35 comprising an amount of progestogen corresponding to a therapeutically equivalent amount of drospirenone from 0.25-4 mg, such as in an amount corresponding to a therapeutically equivalent amount of drospirenone from 1-4 mg, e.g. in an amount corresponding to a therapeutically equivalent amount of drospirenone from 2-4 mg, preferably in an amount corresponding to a therapeutically equivalent amount of drospirenone from 2.5-3.5 mg, most preferably in an amount corresponding to a therapeutically equivalent amount of drospirenone of about 3 mg.

37. The solid oral dosage form according to any of claims 30-36 comprising an amount of estrogen corresponding to a therapeutically equivalent amount of ethinylestradiol from 0.005-0.05 mg, such as in an amount corresponding to a therapeutically equivalent amount of ethinylestradiol from 0.01-0.05 mg, preferably in an amount corresponding to a therapeutically equivalent amount of ethinylestradiol from 0.015-0.035 mg, most preferably in an amount corresponding to a therapeutically equivalent amount of ethinylestradiol of about 0.02 mg or about 0.03 mg.

38. The solid oral dosage form according to any of claims 30-37 comprising 0.25-4 mg drospirenone and 0.005-0.05 mg ethinylestradiol, such as 1-4 mg drospirenone and 0.005-0.05 mg ethinylestradiol, e.g. 2-4 mg drospirenone and 0.01-0.05 mg ethinylestradiol, preferably 2.5-3.5 mg drospirenone and 0.015-0.035 mg ethinylestradiol, more preferably about 3 mg drospirenone and about 0.03 mg ethinylestradiol, or about 3 mg drospirenone and about 0.02 mg ethinylestradiol.

39. The solid oral dosage form according to any of claims 30-38 comprising the tetrahydrofolic acid in an amount from 0.1-5 mg, such as in an amount from 0.1-2.5 mg, e.g. in an amount from 0.2-0.8 mg, preferably in an amount from 0.3-0.7 mg, more preferably in an amount from 0.4-0.6 mg, most preferably in an amount from 0.42-0.49 mg.

40. The solid oral dosage form according to any of claims 30-39 comprising microcrystalline cellulose in an amount from 10-80 mg, preferably in an amount from 40-80 mg, more preferably in an amount from 60-80 mg, even more preferably in an amount from 65-80 mg, most preferably in an amount from 65-77 mg.

41. The solid oral dosage form according to any of claims 30-40 comprising lactose monohydrate in an amount from 10-80 mg, preferably in an amount from 40-80 mg, more preferably in an amount from 60-80 mg, even more preferably in an amount from 65-80 mg, most preferably in an amount from 65-77 mg.

42. The solid oral dosage form according to any of claims 30-41 comprising microcrystalline cellulose in an amount from 15-65 mg and lactose monohydrate in an amount from 15-65 mg, preferably microcrystalline cellulose in an amount from 15-50 mg and lactose monohydrate in an amount from 25-65 mg, more preferably microcrystalline cellulose in an amount from 15-35 mg and lactose monohydrate in an amount from 30-55 mg, most preferably microcrystalline cellulose in an amount from 20-30 mg and lactose monohydrate in an amount from 40-50 mg.

43. A process for the manufacture of a composition according to any of claims 1-29 comprising the steps of:

(i) subjecting a progestogen, an estrogen and at least one pharmaceutical acceptable excipient to a granulation process,

(ii) mixing a tetrahydrofolic acid or a salt thereof with the granules formed in step (i), and

(iii) optionally continuing the granulation process, and/or

(iv) optionally collecting the granules.

44. The process according to claim 43, wherein the granulation step is performed by fluid bed granulation.

45. Granules obtainable by the process according to claim 43 or 44.

46. A process for the manufacture of a solid oral dosage form according to any of claims 30-42, comprising the steps of:

(i) preparing granules according to the process as defined in claim 43 or 44, and

(ii) formulating the granules into solid oral dosage forms.

47. A solid oral dosage form obtainable by the process according to claim 46.

48. Use of a composition according to any of claims 1-29 or use of a solid oral dosage form according to any of claims 30-42 for female contraception.

49. Use of a composition according to any of claims 1-29 or use of a solid oral dosage form according to any of claims 30-42 for inhibition of ovulation in a female.

50. A method for female contraception comprising administering to a female a composition according to any of claims 1-29 or a solid oral dosage form according to any of claims 30-42.

51. A method for inhibition of ovulation in a female comprising administering to a female a composition according to any of claims 1-29 or a solid oral dosage form according to any of claims 30-42.

52. Use of a composition according to any of claims 1-29 or use of a solid oral dosage form according to any of claims 30-42 for the manufacture of a medicament for the treatment of diseases, conditions or symptoms associated with deficient endogenous levels of estrogen in a woman.

53. A method for treatment of diseases, conditions or symptoms associated with deficient endogenous levels of estrogen in a woman comprising administering to said woman a composition according to any of claims 1-29 or a solid oral dosage form according to any of claims 30-42.

54. A pharmaceutical preparation or kit consisting essentially of 21, 22, 23 or 24 separately packed and individually removable solid oral dosage units as defined in any of claims 30-42 placed in a packaging unit, and 7, 6, 5 or 4 separately packed and individually removable solid oral dosage units containing a tetrahydrofolic acid as the sole active agent placed in a packaging unit.

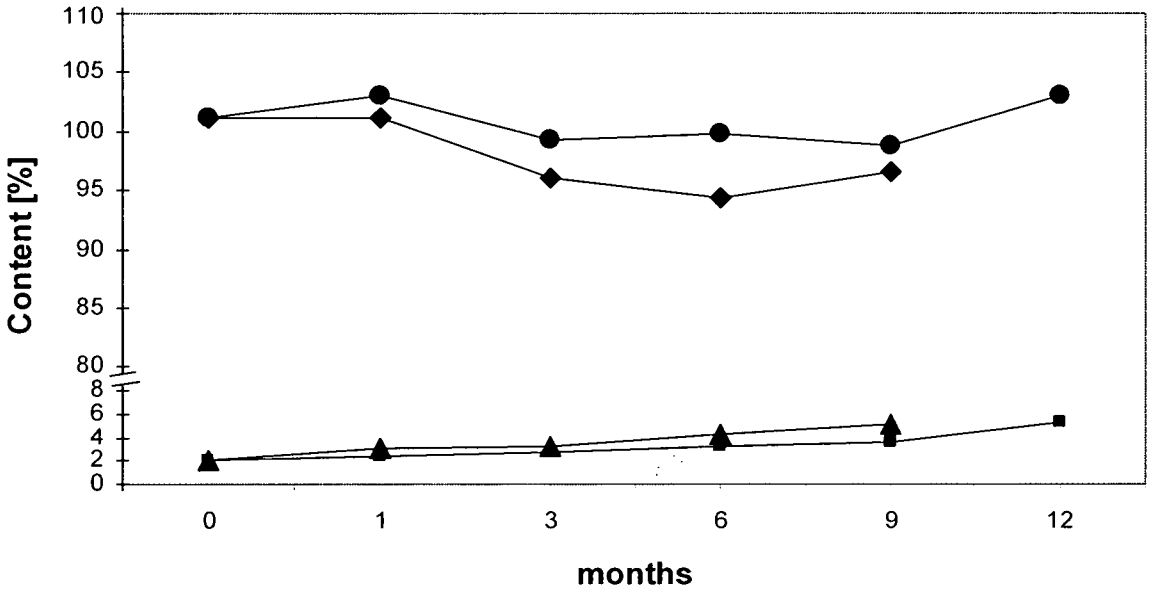


Fig. 1

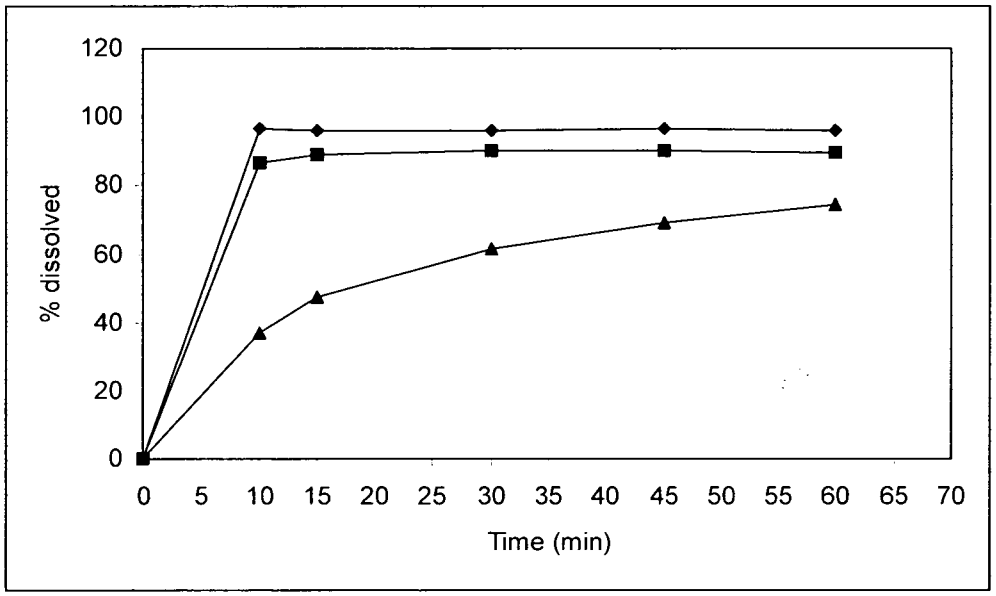

120
100
80
60
40
20
0
% dissolved
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
Time (min)

Fig. 2

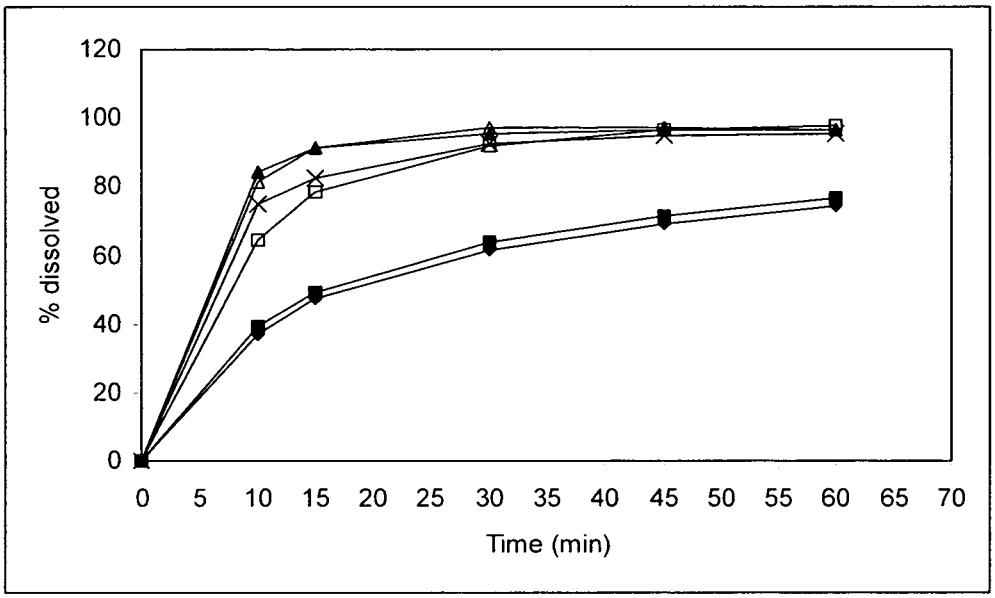

120
100
80
60
40
20
0
% dissolved
0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70
Time (min)

Fig. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/005764

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/20 A61K31/585 A61K31/567 A61K31/525 A61P15/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/070255 A (PANTARHEI BIOSCIENCE B.V) 28 August 2003 (2003-08-28) cited in the application	1-6,10, 11, 13-42, 48-54
Y	page 4, paragraphs 2,3 page 5, paragraph 3 - page 6, paragraph 3 page 13; examples 1,2 claims 1-17	7-12,18, 19, 43-47,54

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
6 September 2007	25/09/2007

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	GOMEZ GALLARDO, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/005764

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 1 632 237 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT) 8 March 2006 (2006-03-08) page 2, paragraph 13 - page 3, paragraph 20 page 4, paragraph 31 page 6, paragraph 43 - page 7, paragraph 56 page 8, paragraph 70 - page 9, paragraph 72 page 11; table 1.2 page 12 - page 14; examples 3-5 claims 1-19	7-12, 43-47
Y	WO 01/15701 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT) 8 March 2001 (2001-03-08) page 1, lines 5-8 page 2, lines 25-31 page 4, line 11 - page 5, line 16 page 11 - page 12; examples 1-3 claims 1-45	10,11, 18,19, 43-47
Y	US 5 916 593 A (DE HAAN ET AL) 29 June 1999 (1999-06-29) column 1, lines 4-8 column 1, line 41 - column 2, line 7 column 2, line 53 - column 3, line 5 column 4 - column 6; examples I,IV,VII,VIII,XI	10,11, 43-47
Y	WO 99/53910 A (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC) 28 October 1999 (1999-10-28) page 6, lines 3-19 page 16, lines 1-8 page 17, lines 9-18 page 17, line 31 - page 18, line 8 page 28; example 13	54
P,X,L	WO 2006/120035 A (SCHERING AG [DE]; MERCK EPROVA AG [CH]) 16 November 2006 (2006-11-16) page 1, lines 3-7 page 20 - page 25; examples 1-4; table 7 claims 1-50	1-54

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 48-51 are directed to a method of contraception applied to a human being or the use of a compound as contraceptive, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition.

Although claim 53 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/005764

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: –
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2007/005764

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)			Publication date
WO 03070255	A	28-08-2003	AT	341333	T	15-10-2006
			AU	2002343249	A1	09-09-2003
			BR	0215613	A	07-12-2004
			CA	2476940	A1	28-08-2003
			CN	1620302	A	25-05-2005
			DE	60215224	T2	23-08-2007
			DK	1478373	T3	15-01-2007
			ES	2274107	T3	16-05-2007
			HU	0402674	A2	28-04-2005
			JP	2005523283	T	04-08-2005
			MX	PA04008185	A	26-11-2004
			NZ	534806	A	26-05-2006
			US	2005164977	A1	28-07-2005
			ZA	200407545	A	28-06-2006
EP 1632237	A	08-03-2006	AT	311204	T	15-12-2005
			AU	1941802	A	01-07-2002
			AU	2006225232	A1	26-10-2006
			BG	108002	A	31-08-2004
			BR	0116417	A	30-12-2003
			CA	2432151	A1	27-06-2002
			CN	1482921	A	17-03-2004
			CZ	20031985	A3	12-11-2003
			DE	60115499	D1	05-01-2006
			DE	60115499	T2	10-08-2006
			DK	1353700	T3	20-03-2006
			EE	200300298	A	15-12-2003
			EP	1216713	A1	26-06-2002
			EP	1353700	A1	22-10-2003
			ES	2249387	T3	01-04-2006
			HK	1055397	A1	04-05-2006
			HR	20030592	A2	30-06-2005
			HU	0302499	A2	28-11-2003
			WO	0249675	A1	27-06-2002
			JP	2004518656	T	24-06-2004
			MX	PA03005636	A	06-10-2003
			NO	20032805	A	20-08-2003
			NZ	526847	A	28-01-2005
			PL	361799	A1	04-10-2004
			SI	1353700	T1	28-02-2006
			SK	9142003	A3	02-03-2004
			US	2002173487	A1	21-11-2002
			US	2005182024	A1	18-08-2005
			YU	51203	A	17-08-2006
WO 0115701	A	08-03-2001	AT	254464	T	15-12-2003
			AU	780330	B2	17-03-2005
			AU	6589500	A	26-03-2001
			BR	0014159	A	07-05-2002
			DE	60006692	D1	24-12-2003
			DE	60006692	T2	23-09-2004
			DK	1214076	T3	23-02-2004
			EE	200200110	A	16-06-2003
			ES	2211580	T3	16-07-2004
			HK	1047247	A1	23-07-2004
			HR	20070188	A2	31-07-2007
			HU	0202500	A2	28-10-2002
			JP	2003508441	T	04-03-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2007/005764

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)			Publication date
WO 0115701	A		KR	20070067248	A	27-06-2007
			NO	20020801	A	26-04-2002
			NZ	517845	A	24-12-2004
			PL	354406	A1	12-01-2004
			PT	1214076	T	30-04-2004
US 5916593	A	29-06-1999	AT	236639	T	15-04-2003
			AU	700645	B2	14-01-1999
			AU	3608295	A	09-04-1996
			BR	9509019	A	30-12-1997
			CA	2200754	A1	28-03-1996
			CN	1161650	A	08-10-1997
			CZ	9700899	A3	17-09-1997
			DE	69530308	D1	15-05-2003
			DE	69530308	T2	16-10-2003
			DK	782449	T3	04-08-2003
			WO	9609056	A1	28-03-1996
			ES	2196079	T3	16-12-2003
			FI	971172	A	20-03-1997
			HK	1002172	A1	22-08-2003
			HU	77611	A2	29-06-1998
			JP	10505846	T	09-06-1998
			NO	971361	A	21-05-1997
			NZ	293606	A	26-06-1998
			PL	319373	A1	04-08-1997
			PT	782449	T	31-07-2003
			RU	2166936	C2	20-05-2001
WO 9953910	A	28-10-1999	AU	3567699	A	08-11-1999
			CA	2329005	A1	28-10-1999
			CN	1300218	A	20-06-2001
			CN	1644201	A	27-07-2005
			EP	1071428	A2	31-01-2001
			JP	2002512185	T	23-04-2002
			TR	200002995	T2	22-01-2001
WO 2006120035	A	16-11-2006	AR	054123	A1	06-06-2007

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE UN ÁCIDO TETRAHIDROFÓLICO

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas sólidas, en particular a anticonceptivos orales, que comprenden un ácido tetrahidrofólico, tal como 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato de calcio. Las composiciones divulgadas en la presente invención permiten una buena estabilidad del ácido tetrahidrofólico durante el almacenamiento, asegurando no obstante una liberación rápida y confiable del estrógeno y del progestágeno presentes en la composición.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

En las embarazadas, la corrección de las bajas concentraciones séricas de folato tarda por lo menos dos meses, en tanto que las reservas pueden durar poco tiempo, incluso pocas semanas. Por esta razón, de acuerdo con la recomendación de un organismo de salud pública, toda mujer en condiciones de quedar embarazada debería consumir 400 µg/día de ácido fólico a fin de reducir el riesgo de defectos congénitos (MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 1992;41(RR-14):1-7). La suplementación con ácido fólico inmediatamente antes de interrumpir el uso de anticonceptivos orales o inmediatamente después de tener una prueba positiva de embarazo puede resultar insuficiente para proteger de manera óptima al feto en desarrollo. Además, múltiples estudios de mujeres que toman anticonceptivos orales demuestran una disminución de las concentraciones séricas de folato en comparación con los controles negativos. Los mecanismos que se han postulado para explicar este fenómeno

incluyen una menor absorción de poliglutamatos, un aumento de la excreción de ácido fólico, el aumento de la producción de proteínas que se unen a folato y la inducción de enzimas de microsomas hepáticos dependientes del folato. De este modo, una disminución de la concentración sérica de folato en las usuarias de anticonceptivos orales les plantea un riesgo adicional cuando se embarazan dentro de los tres a seis meses posteriores a la interrupción del uso de dichos anticonceptivos.

En consecuencia, lo ideal sería agregar ácido fólico a los anticonceptivos orales, puesto que una ingesta adecuada de ácido fólico durante el período que rodea a la concepción ayuda a proteger contra una serie de malformaciones congénitas, que incluyen defectos del tubo neural, tal como espina bífida (cierre incompleto de la médula espinal y de la columna vertebral), anencefalia (severa disminución del desarrollo del cerebro) y encefalocele (cuando el tejido del cerebro sale hacia la piel a través de una abertura anormal en el cráneo). Todos estos defectos ocurren durante los primeros 28 días del embarazo, usualmente antes de que la mujer siquiera sepa que está embarazada.

Sin embargo, la incorporación de ácido fólico en los anticonceptivos orales puede plantear un serio riesgo de salud debido a la supresión de síntomas del déficit de vitamina B12, tal como la anemia. Por ejemplo, el ácido fólico puede corregir la anemia asociada con el déficit de vitamina B12 pero, lamentablemente, el ácido fólico no podrá corregir las alteraciones del sistema nervioso secundarias a dicho déficit

de vitamina B12. Si no se trata el déficit de vitamina B12 podría, entonces, producirse daño nervioso permanente. Por estas razones, el inventor de la presente ha sugerido incorporar en un anticonceptivo oral un ácido tetrahidrofólico, tal como el derivado del ácido fólico na-tural, el 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico, que se forma en la vía metabólica bastante complicada de la prodroga ácido fólico. La incorporación en un anticonceptivo oral de ácidos te-trahidrofólicos, tal como el ácido 5-metil-(6S)-tetrahidro-fólico, podría proporcionar todos los efectos beneficiosos asociados con el ácido fólico,pero sin la potencial desventaja de enmascarar la anemia por déficit de vitamina B12.

Sin embargo, los ácidos tetrahidrofólicos son extremadamente inestables y sumamente sensibles a la oxidación y la humedad. Por lo tanto, la incorporación de un ácido tetrahidrofólico en formas farmacéuticas orales sólidas, tal como anticonceptivos orales, implica un gran problema desde el punto de vista de la formulación. La composición farmacéutica sólida resultante no sólo deberá exhibir una estabilidad satisfactoria (con respecto al ácido tetrahidrofólico) durante el almacenamiento, además de que la fabricación de la composición en sí se considera problemática, ya que la exposición a excipientes oxidantes, a la humedad y/o a la atmósfera durante el proceso de fabricación causan la degradación del ácido tetrahidrofólico, degradación que es necesario evitar. Asimismo, como se podrá ver a partir de los ejemplos que se proporcionan en la presente, el problema de

estabilizar el ácido tetrahidrofólico no se puede resolver en forma aislada, ya que, de modo sorprendente, se ha visto que la estabilización del ácido tetrahidrofólico en muchos casos hace que sea insuficiente la liberación de otros principios activos de la composición.

Además, en un anticonceptivo oral el ácido tetrahidrofólico se considera un principio activo. Por lo tanto, las normas de mediciones de estabilización típicamente aplicadas a productos de suplementos vitamínicos, tales como el exceso de la dosificación y los límites más amplios de las especificaciones, no se pueden aplicar en conexión con los anticonceptivos orales. Los excesos típicos de dosis en productos de suplementos vitamínicos llegan hasta el 25%, y la dosis de Metafolin® en algunos productos de suplementos vitamínicos es de 0,6-5,6 mg mayor que la dosis diaria recomendada (0,45 mg). Como los problemas de estabilidad son más pronunciados cuando se incorporan a las composiciones farmacéuticas en bajas concentraciones, la preparación de composiciones farmacéuticas estables que contengan bajas dosis de un ácido tetrahidrofólico es en sí misma una tarea problemática.

No obstante, el inventor de la presente, de modo sorprendente y por medio de la cuidadosa selección de excipientes críticos y/o de procesos de fabricación, ha logrado preparar anticonceptivos orales que, por una parte, exhiben una estabilidad satisfactoria con respecto al ácido tetrahidrofólico y, por la otra, cumplen con los requerimientos necesarios relativos a la liberación y, por ende, a la bio-

disponibilidad, del estrógeno y del progestágeno presentes en la composición.

La WO 03/070255 describe conjuntos de elementos para la anticoncepción y la terapia de reemplazo hormonal que contienen uno o más esteroides, tales como estrógenos y progestágenos, uno o más componentes de tetrahidrofolato y vitamina B12.

La Patente de los Estados Unidos No. 6.190.693 se refiere a composiciones farmacéuticas, adecuadas como anticonceptivo oral o para la terapia de reemplazo hormonal, que contienen ácido fólico.

La Patente de los Estados Unidos No. 6.011.040 se refiere al uso de tetrahidrofolatos para influir sobre el nivel de homocisteína, en particular para ayudar a la remetilación de la homocisteína.

La Patente de los Estados Unidos No. 6.441.168 describe sales cristalinas estables del ácido 5-metiltetrahidrofólico.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida que comprende un progestágeno, un estrógeno, un ácido tetrahidrofólico o una de sus sales, y por lo menos un excipiente o vehículo adecuado para uso farmacéutico.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica oral sólida que comprende una composición de acuerdo con la invención.

Otros aspectos de la presente invención se harán evidentes a partir de la siguiente memoria descriptiva y las

reivindicaciones adjuntas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Fig. 1 muestra la estabilidad del 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato de calcio en un comprimido preparado como se describe en el Ejemplo 1. El eje Y indica el porcentaje de 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato de calcio remanente después del almacenamiento, así como la suma de los productos de descomposición. El eje X indica el tiempo de almacenamiento en meses. • 25°C/60% HR (envase cerrado); ♦ 40°C/75% HR (envase cerrado); ■ 25°C/60% HR (envase cerrado); ▲ 40°C/75% HR (envase cerrado).

La Fig. 2 muestra la disolución de la drospirenona, etinilestradiol y 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato 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 ensayo de disolución en minutos. ▲ drospirenona; ■ etinilestradiol; ♦ 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato de calcio.

La Fig. 3 muestra la disolución de la drospirenona de los comprimidos preparados en los Ejemplos. El eje Y indica la cantidad disuelta, y el eje X indica el tiempo de ensayo de disolución en minutos. ♦ Ejemplo 1; ■ Ejemplo 4; ▲ Ejemplo 5; X Ejemplo 6; Δ Yasmin®; □ Yaz®.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

El término "estrógeno" abarca todos los compuestos

(compuestos naturales o sintéticos, esteroides o no esteroides) que exhiben actividad estrogénica. Dichos compuestos abarcan, entre otros, estrógenos conjugados, agonistas específicos del receptor de estrógeno y compuestos no esteroides que exhiben actividad estrogénica. El término abarca además a todas las formas isoméricas y físicas de los estrógenos, incluyendo hidratos, solvatos, sales y complejos, tales como complejos con ciclodextrinas. Más en particular, el estrógeno se puede seleccionar del grupo que consiste en etinilestradiol, estradiol, sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, estrona, mestranol, estriol, succinato de estradiol y estrógenos conjugados, incluyendo estrógenos conjugados de equino 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 sulfato y sulfato de 17α-dihidroequilenina. Estrógenos de particular interés se seleccionan 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 se selecciona del grupo que consiste en etinilestradiol, estradiol y mestranol. El estrógeno más preferido es el etinilestradiol.

En el contexto de la presente, el término "progestágeno" (también denominado a veces "gestágeno") abarca compuestos hormonales sintéticos que ejercen efectos antiestrogénicos (contrarrestando los efectos de los estrógenos en el organismo)

y tienen propiedades antigonadotrópicas (inhibiendo la producción de esteroides sexuales y las gonadas). Ejemplos específicos de progestágenos incluyen, sin limitación, 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 particularmente preferido es la 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. Del mismo modo, 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 de rutina entre los expertos en la técnica determinar las cantidades o dosis terapéuticamente equivalentes de dichos otros estrógenos y/o progestágenos cuando se conoce la dosis eficaz de etinilestradiol y/o drospirenona. Por ejemplo, el trabajo de Timmer y Geurts ofrece una guía para determinar las dosis equivalentes (véase "Bioequivalence assessment of three different estradiol

formulations in postmenopausal women in an open, randomised, single-dose, 3-way cross-over" in European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 24(1):47-53,1999). Además, se hace referencia a la EP 1 253 607, que proporciona una descripción detallada de cantidades terapéuticamente equivalentes de etinilestradiol y estradiol por una parte, y de diversos progestágenos por la otra. Para mayores detalles acerca de la determinación de las dosis equivalentes de diversos estrógenos y progestágenos, se hace referencia a "Probleme der Dosisfindung: Sexualhormone" [Problems of Dose-Finding: Sex Hormones]; F. Neumann *et al.* in "Arzneimittelforschung" (Pharmaceutical Agent Research) 27, 2a, 296-318 (1977), así como a "Aktuelle Entwicklungen in der hormonalen Kontrazeption" [Current Developments in Hormonal Contraception]; H. Kuhl in Gynäkologe" [Gynecologist] 25: 231-240 (1992).

Cuando se lo utiliza en la presente, el término "micronizado" significa que la distribución del tamaño de partículas es tal que por lo menos el 90% de las partículas tienen un diámetro de partícula de menos de 30 μm (calculado a partir de la curva de distribución de volumen con el supuesto de que se trata de partículas esféricas), es decir, un valor de d_{90} de un máximo de 30 μm. Por lo tanto, es importante señalar que toda vez que en la presente se usan los términos "distribución del tamaño de partículas", "diámetro de partícula", "d_{90}", etc., debe entenderse que los valores o límites específicos empleados en relación con dichos términos significan en todos los casos que están determinados a partir

de la curva de distribución de volumen con el supuesto de que se trata de partículas esféricas.

Como se podrá conocer a partir de la presente memoria descriptiva, incluyendo los ejemplos aquí proporcionados, tiene máxima importancia que el estrógeno, al igual que el progestágeno, se liberen de manera rápida y confiable bajo condiciones neutras o ácidas del medio. Por lo tanto, en el contexto de la presente, el término "liberación rápida" o "liberación inmediata", cuando se lo utiliza en relación con el término estrógeno, significa que por lo menos el 70% del estrógeno, p. ej., etinilestradiol, se disuelve de la composición dentro de los 30 minutos, determinado por el Método de Paleta II de la USP XXIX usando agua, o HCl 0,1N, a 37°C como medio de disolución y 50 rpm como velocidad de agitación. En una realización preferente de la invención, por lo menos el 75%, más preferiblemente por lo menos el 80%, más preferiblemente aún por lo menos el 85% del estrógeno, p. ej., etinilestradiol, se disuelve de la composición dentro de los 30 minutos con el ensayo realizado de la manera antes descripta.

En forma análoga, toda vez que el término "liberación rápida" o "liberación inmediata" se utiliza en relación con el término progestágeno, significa que por lo menos el 70% del progestágeno, p.ej., drospirenona, se disuelve de la composición dentro de los 30 minutos, determinado por el Método de Paleta II de la USP XXIX usando agua, o HCl 0,1N, a 37°C como medio de disolución y 50 rpm como velocidad de agitación. En una realización preferente de la invención, por lo menos el

75%, más preferiblemente por lo menos el 80%, más preferiblemente aún por lo menos el 85% del progestágeno, p. ej., drospirenona, se disuelve de la composición dentro de los 30 minutos con el ensayo realizado de la manera antes descripta.

Del mismo modo, toda vez que el término "liberación rápida" o "liberación inmediata" se usa en relación con el término ácido tetrahidrofólico, significa que por lo menos el 70% del ácido tetrahidrofólico, p.ej., 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato de calcio, se disuelve de la composición dentro de los 30 minutos, determinado por el Método de Paleta II de la USP XXIX usando una solución acuosa de ácido ascórbico al 0,03% (ajustada a pH 3,5 con amortiguador de fosfato 0,05 M) a 37°C como medio de disolución y 50 rpm como velocidad de agitación. En una realización preferente de la invención, por lo menos el 75%, más preferiblemente por lo menos el 80%, más preferiblemente aún por lo menos el 85%, o por lo menos el 90% del ácido tetrahidrofólico, p.ej., 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato de calcio, se disuelve de la composición dentro de los 30 minutos con el ensayo realizado de la manera antes descripta.

El término "composición granulada" se refiere a una composición de un polvo en la que el tamaño de partícula del polvo resulta aumentado mediante su procesamiento con un líquido o por compresión. El líquido puede ser cualquier clase de solvente acuoso u orgánico, o mezclas de estos solventes, que optativamente comprende además un aglutinante. Por lo tanto, el término "composición granulada" abarca gránulos, pélets y polvo comprimido o cualquier partícula formada por

granulación, peletización o compresión de polvo de modo de que se forme un tamaño medio de partícula (d_{50}) de por lo menos aproximadamente 100 μm.

Con los términos "de granulación" y "granulación" se entiende un proceso mecánico mediante el cual un polvo que comprende el o los principios activos y excipientes se aglomera parcialmente en partículas y/o gránulos que tienen un tamaño de partícula mayor que el del polvo sin procesar. En una realización, la mezcla de polvo se pone en contacto con un líquido de granulación, que puede contener un aglutinante, se hincha, se disuelve parcialmente o se disuelve completamente en el líquido de granulación. El líquido de granulación puede se cualquier solvente adecuado, pero generalmente se usan soluciones acuosas o simplemente agua. En una realización, la mezcla de polvo se pone en contacto con el líquido de granulación usando un equipo adecuado para la granulación húmeda, tal como un equipo de lecho fluidizado. Asimismo, se puede usar granulación con corte rápido en lugar de granulación con lecho fluidizado.

El término "complejo estrógeno-ciclodextrina" o "estrógeno complejado con ciclodextrina" significa un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina, donde la molécula de estrógeno está al menos parcialmente insertada dentro de la cavidad de una molécula de ciclodextrina. La relación molar entre el estrógeno y la ciclodextrina se puede ajustar a cualquier valor que se desee. En realizaciones de interés de la invención, una relación molar entre el estrógeno y la ciclodextrina está entre

aproximadamente 2:1 y 1:10, preferiblemente entre aproximadamente 1:1 y 1:5, más preferiblemente entre aproximadamente 1:1 y 1:3, tal como 1:1 o 1:2. Además, la molécula de estrógeno puede estar al menos parcialmente insertada dentro de la cavidad de dos o más moléculas de ciclodextrina, p. ej., una única molécula de estrógeno puede estar insertada en dos moléculas de ciclodextrina para dar una relación de 2:1 entre ciclodextrina y estrógeno. De modo similar, el complejo puede contener más de una molécula de estrógeno al menos parcialmente insertada dentro de una única molécula de ciclodextrina, p. ej., dos moléculas de estrógeno pueden estar al menos parcialmente insertadas dentro de una única molécula de ciclodextrina para dar una relación de 1:2 entre ciclodextrina y estrógeno. Los complejos entre estrógenos y ciclodextrinas se pueden obtener con métodos conocidos en la técnica, p. ej., los que se describen en la Patente de los Estados Unidos No. 5.798.338 y en la EP 1 353 700.

El término "complejo etinilestradiol-β-ciclodextrina" significa un complejo, con cualquier relación molar, entre etinilestradiol y β-ciclodextrina. No obstante, el complejo etinilestradiol-β-ciclodextrina descripto en la presente es típicamente un complejo entre una molécula de etinilestradiol y dos moléculas de β-ciclodextrina, es decir, un complejo 1:2 etinilestradiol-β-ciclodextrina.

El término "complejo progestágeno-ciclodextrina" o "progestágeno complejado con ciclodextrina" significa un complejo entre un progestágeno y una ciclodextrina, donde la

molécula de progestágeno está al menos parcialmente insertada dentro de la cavidad de una molécula de ciclodextrina. La relación molar entre el progestágeno y la ciclodextrina se puede ajustar a cualquier valor que se desee. En realizaciones de interés de la invención, una relación molar entre el progestágeno y la ciclodextrina está entre aproximadamente 2:1 y 1:10, preferiblemente entre aproximadamente 1:1 y 1:5, más preferiblemente entre aproximadamente 1:1 y 1:3. Asimismo, la molécula de progestágeno puede estar al menos parcialmente insertada dentro de la cavidad de dos o más moléculas de ciclodextrina, p. ej., una única molécula de progestágeno puede estar insertada en dos moléculas de ciclodextrina para dar una relación de 2:1 entre ciclodextrina y progestágeno. De modo similar, el complejo puede contener más de una molécula de progestágeno al menos parcialmente insertada dentro de una única molécula de ciclodextrina, p. ej., dos moléculas de progestágeno pueden estar al menos parcialmente insertadas dentro de una única molécula de ciclodextrina para dar una relación de 1:2 entre ciclodextrina y progestágeno. Los complejos entre progestágenos y ciclodextrinas se pueden obtener con métodos conocidos en la técnica, p. ej., los que se describen en la Patente de los Estados Unidos No. 6.610.670 y las referencias que aparecen en dicha patente.

El término "complejo drospirenona-β-ciclodextrina" significa un complejo, con cualquier relación molar, entre drospirenona y β-ciclodextrina como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 6.610.670. No obstante, el complejo drospi-

renona-β-ciclodextrina es típicamente un complejo entre una molécula de drospirenona y tres moléculas de β-ciclodextrina, es decir, un complejo 1:3 drospirenona-β-ciclodextrina.

El término "ciclodextrina" significa una ciclodextrina o uno de sus derivados, así como mezclas de diversas ciclodextrinas, mezclas de diversos derivados de ciclodextrinas y mezclas de diversas ciclodextrinas y sus derivados. La ciclodextrina se puede seleccionar del grupo que consiste en α-ciclodextrina, β-ciclodextrina, γ-ciclodextrina y sus derivados. La ciclodextrina se puede modificar de modo que parte o la totalidad de los grupos hidroxilo primarios o secundarios del macrociclo estén alquilados o acilados. Los métodos para modificar dichos grupos hidroxilo son bien conocidos por el experto en la técnica y muchas de dichas ciclodextrinas modificadas se pueden obtener comercialmente. De este modo, algunos o la totalidad de los grupos hidroxilo de la ciclodextrina pueden haber sido sustituidos con un grupo O-R o un grupo O-C(O)-R, donde R es un grupo C_{1-6} alquilo optativamente sustituido, un C_{2-6} alquenilo optativamente sustituido, un C_{2-6} alquinilo optativamente sustituido, un arilo o un grupo heteroarilo optativamente sustituido. Por lo tanto, R puede ser un grupo metilo, un etilo, un propilo, un butilo, un pentilo o un grupo hexilo, es decir, O-C(O)-R puede ser un acetato. Asimismo, los grupos hidroxilo pueden estar per-bencilados, per-benzoilados, benzilados o benzoilados en sólo una cara del macrociclo, es decir, solamente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 grupos hidroxilo está o están benzilados 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 sólo una cara del macrociclo, es decir, solamente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 grupos hidroxilo está o están alquilados o acilados, tal como metilados o acetilados.

Como se podrá comprender, la composición sólida de la invención contiene por lo menos un, tal como uno, estrógeno como se definió anteriormente. El estrógeno se puede seleccionar del grupo que consiste en etinilestradiol, estradiol, sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, estrona, mestranol y sulfato de estrona, incluyendo formas micronizadas de estos compuestos. En una realización especialmente preferente de la invención, el estrógeno es etinilestradiol, en particular etinilestradiol micronizado. En una realización de la invención, el estrógeno, en particular etinilestradiol, está complejado con una ciclodextrina, tal como se describe en la EP 1 353 700. La ciclodextrina se selecciona típicamente del grupo que consiste en α-ciclodextrina, β-ciclodextrina, γ-ciclodextrina y sus derivados. En una realización de particular interés de la invención, la ciclodextrina es β-ciclodextrina o sus derivados. El complejo estrógeno-ciclodextrina puede estar de manera ventajosa en forma micronizada.

Además, la composición sólida de la invención contiene por lo menos un, tal como uno, progestágeno como se definió anteriormente. El progestágeno se puede seleccionar 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, megestrol, promegestona, desogestrel, 3-ceto-desogestrel, norgestimato, gestodeno, tibolona, acetato de ciproterona y drospirenona. En una realización preferente de la invención, el progestágeno se selecciona del grupo que consiste en levo-norgestrel, norgestrel, noretindrona (noretisterona), acetato de noretindrona (noretisterona), die-nogest, diacetato de etinodiol, desogestrel, norgestimato, gestodeno, acetato de ciproterona y drospirenona. En una realización especialmente preferente de la invención, el progestágeno es drospirenona, en particular drospirenona micronizada.

Por lo tanto, en una realización preferente 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 especialmente preferente de la invención, la composición comprende drospirenona y etinilestradiol, más preferentemente

drospirenona micronizada y etinilestradiol micronizado, p. ej., drospirenona micronizada y un complejo etinilestradiol micronizado-ciclodextrina, tal como drospirenona micronizada y un complejo etinilestradiol micronizado -β-ciclodextrina.

Además del estrógeno y el progestágeno, la composición de la invención comprende además un ácido tetrahidrofólico o una de sus sales. Ejemplos específicos de dichos ácidos tetrahidrofólicos incluyen ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico, ácido(6S)-tetrahidrofólico, ácido 5-formil-(6S)-tetrahidrofólico, ácido 10-formil-(6R)-tetrahidrofólico, ácido 5,10-metilen-(6R)-tetrahidrofólico, ácido 5,10-metenil-(6R)-tetrahidrofólico, ácido 5-formimino-(6S)-tetrahidrofólico, incluyendo las sales adecuadas para uso farmacéutico de estos ácidos tetrahidrofólicos y los derivados glutamilo de estos ácidos tetrahidrofólicos. En una realización preferente de la invención, el ácido tetrahidrofólico es ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico o una de sus sales adecuadas para uso farmacéutico. En una realización más preferente de la invención la sal del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico es una sal de metal alcalino térreo, en particular la sal cálcica. La sal, tal como la sal cálcica, del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico preferentemente estará en su forma cristalina, tal como la forma cristalina Tipo I descripta en la Patente de los Estados Unidos No. 6.441.168. La forma cristalina Tipo I del 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato de calcio se puede obtener comercialmente de Merck KGaA bajo el nombre comercial de Metafolin®. Se prefiere que la composición de la invención no contenga

otras vitaminas, en particular que la composición de la invención no contenga una vitamina B, tal como vitamina B6 y/o vitamina B12. Por lo tanto, en una realización preferente de la invención, la composición contiene un ácido tetrahidrofólico como el único componente vitamínico.

La composición farmacéutica sólida de la invención contiene uno o más excipientes adecuados para uso farmacéutico. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo:

- Diluyentes o rellenos inertes, tales como sacarosa, sorbitol, azúcares, manitol, celulosa microcristalina, almidones, cloruro de sodio, fosfato de sodio, carbonato de calcio, fosfato de calcio, sulfato de calcio, lactosa, p. ej., lactosa monohidrato, o una combinación de estas sustancias. El diluyente o relleno inerte típicamente está presente en una cantidad del 10-99% en peso de la composición. Preferentemente, el diluyente o relleno inerte 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, más preferentemente aún en una cantidad del 80-97% en peso de la composición, óptimamente en una cantidad del 85-97% en peso de la composición. Como se podrá ver a partir de los ejemplos que se suministran en la presente, los rellenos inertes más preferidos son la lactosa, en particular lactosa monohidrato, y la celulosa microcristalina.

Por lo tanto, en una realización preferente la composición de la invención comprende lactosa monohidrato, celulosa microcristalina o una combinación de lactosa monohidrato y

celulosa microcristalina en las cantidades antes indicadas. En consecuencia, en una realización de interés de la invención, la composición comprende celulosa microcristalina. La celulosa microcristalina típicamente 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, más preferentemente aún en una cantidad del 80-97% en peso de la composición, óptimamente en una cantidad del 85-97% en peso de la composición. La celulosa microcristalina puede ser el relleno único o exclusivo presente en la composición, es decir, la composición de la invención puede estar libre de otros rellenos que no sean celulosa microcristalina. En otra realización de interés de la invención, la composición comprende lactosa monohidrato. La lactosa monohidrato típicamente 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, más preferentemente aún en una cantidad del 80-97% en peso de la composición, óptimamente en una cantidad del 85-97% en peso de la composición. La lactosa monohidrato puede ser el relleno único o exclusivo presente en la composición, es decir, la composición de la invención puede estar libre de otros rellenos que no sean lactosa monohidrato. En una realización especialmente preferente de la invención, la composición comprende celulosa microcristalina y lactosa monohidrato. La

celulosa microcristalina típicamente está presente en una cantidad del 20-80% en peso de la composición y la lactosa monohidrato 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 parte principal del sistema de relleno celulosa microcristalina-lactosa monohidrato, es decir, la composición comprende lactosa monohidrato en una cantidad del 20-60% en peso de la composición y celulosa microcristalina en una cantidad del 40-80% en peso de la composición, tal como lactosa monohidrato 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, p. ej., lactosa monohidrato 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 monohidrato pueden ser los únicos rellenos presentes en la composición, es decir, la composición de la invención puede estar libre de otros rellenos que no sean celulosa microcristalina y lactosa monohidrato. En otra realización, actualmente preferida, de este aspecto de la invención la lactosa monohidrato constituye la parte principal del sistema de relleno celulosa microcristalina-lactosa monohidrato, es decir, la composición comprende celulosa microcristalina en una cantidad del 20-60% en peso de la composición y lactosa monohidrato 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 monohidrato en una cantidad del 40-70% en peso de la composición. Óptimamente, la composición comprende celulosa microcristalina en una cantidad del 25-36% en peso de la composición y lactosa monohidrato en una cantidad del 52-63% en peso de la composición. La celulosa microcristalina y la lactosa monohidrato pueden ser los únicos rellenos presentes en la composición, es decir, la composición de la invención puede estar libre de otros rellenos que no sean celulosa microcristalina y lactosa monohidrato.

La celulosa microcristalina se puede obtener comercialmente en diferentes tamaños de partícula y grados de humedad. Ejemplos preparaciones comerciales de celulosa microcristalina 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 particularmente preferido a emplear para los fines descriptos en la presente es Avicel® PH-101. Del mismo modo, existen comercialmente diversos grados de lactosa monohidrato que poseen diferentes propiedades físicas, tales como la distribución del tamaño de partículas y las características de flujo. El grado de la lactosa monohidrato puede variar de acuerdo con la forma farmacéutica específica a preparar. Por ejemplo, los grados de compresión directa de la lactosa monohidrato, tal como Tablettose® (aglomerado) o los grados para mezclas de polvo, tales como Pharmatose® DCL 11 (secado por pulverización), poseen mejores propiedades de flujo y son más comprimibles la lactosa monohidrato pulverizada o cristalina. Estas preparaciones de lactosa monohidrato no son

particularmente preferidas para los fines que se describen en la presente. En cambio, se prefieren preparaciones de lactosa monohidrato de grado más fino, tal como lactosa monohidrato pulverizada o cristalina, en particular lactosa monohidrato cristalina donde el 90% de las partículas tienen un diámetro de menos de 0,1 mm.

- Aglutinantes, tales como sacarosa, glucosa, sorbitol, acacia, ácido algínico, alginato de sodio, gelatina, almidón, almidón pregelatinizado, silicato de magnesio-aluminio, carboximetilcelulosa sódica (CMC sódica), metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), polivinilacetato o polietilenglicol. El aglutinante típicamente está presente en una cantidad del 0,1-10% en peso de la composición. Preferiblemente, 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 preferente de la invención, el aglutinante es HPC. Corresponde señalar que, si bien en muchas situaciones la polivinilpirrolidona (PVP) es el "aglutinante de elección", en particular en relación con los procesos de granulación húmeda, la incorporación de PVP en la composición de la invención no es deseable debido al potencial oxidante de este excipiente. De hecho, el inventor de la presente encontró que la PVP aceleraba la descomposición del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico (no se muestran los datos).

Por lo tanto, debido a la degradación del ácido

tetrahidrofólico sensible a la oxidación, la cantidad de PVP en la composición de la invención deberá mantenerse en el nivel mínimo posible y, preferentemente, deberá evitarse su inclusión. En consecuencia, la composición de la invención típicamente contiene menos del 2% 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. Óptimamente, la composición de la invención está esencialmente libre de PVP.

- Lubricantes, incluyendo deslizantes y antiadhesivos, tales como estearato de magnesio, estearato de zinc, ácido esteárico, silicios, aceites vegetales hidrogenados o talco. El lubricante típicamente 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 preferente de la invención, el lubricante es estearato de magnesio.

- Desintegrantes, tales como, glicolato de almidón sódico, almidón de maíz, almidón de arroz, almidón de papa, povidona entrecruzada o desintegrantes basados en carboximetilcelulosa. Los desintegrantes basados en carboximetilcelulosa pueden estar presentes como ácidos libres, pero preferentemente están en forma de sal, p. ej., en forma de una sal de metal alcalino, tal como la sal potásica o la sal sódica, en particular la sal sódica, o en forma de una sal de un ion metálico divalente, tal

como la sal magnésica, la sal cálcica o la sal de zinc, en particular la sal cálcica. El desintegrante basado en carboximetilcelulosa puede estar entrecruzado o no entrecruzado. Ejemplos específicos de desintegrantes basados en carboximetilcelulosa no entrecruzado preferidos incluyen la carboximetilcelulosa cálcica (carmelosa cálcica) y la carboximetilcelulosa sódica (carmelosa sódica), en particular carboximetilcelulosa cálcica. En una realización especialmente preferente de la invención, el desintegrante basado en carboximetilcelulosa está entrecruzado. Un ejemplo específico de un desintegrante preferente basado en carboximetilcelulosa entrecruzado es la carboximetilcelulosa sódica entrecruzada (croscarmelosa só-dica). La croscarmelosa sódica se puede obtener comercialmente con los nombres comerciales de Ac-Di-Sol®, Explocel® y Solutab®. El desintegrante típicamente está presente en una cantidad del 0,1-10% en peso de la composición. Preferentemente, el desintegrante está presente en una cantidad del 0,2-5% en peso de la composición, tal como el 0,5-5% en peso de la composición, más preferentemente en una cantidad del 1-4% en peso de la composición.

- Tensioactivos y agentes humidificantes, tales como fosfátidos naturales, p. ej., lecitina o lecitina de soja; productos de condensación del etilenóxido con p. ej., un ácido graso, un alcohol graso de cadena larga o un éster parcial derivado de ácidos grasos y un hexitol o un anhidrido de hexitol, p.ej. estearato de polioxietileno, monooleato de polioxietileno sorbitol, monooleato de polioxietileno sorbitan, etc.; o sales

de fosfatos alifáticos de cadena larga, tal como el laurilsulfato sódico.

Ejemplos de otros excipientes adecuados para uso farmacéutico que se pueden incorporar en la composición farmacéutica sólida de la invención incluyen colorantes, agentes saborizantes, plastificantes, humectantes, agentes amortiguadores, etc.

En los casos en que la formulación farmacéutica tenga la forma de una forma farmacéutica oral sólida, en particular una forma farmacéutica unitaria sólida (p. ej., un comprimido, sachet o cápsula, en particular un comprimido), la forma farmacéutica está adaptada para la administración oral y puede estar provista de una cubierta, tal como una cubierta de película, una cubierta de azúcar, o cubiertas similares. Por lo tanto, una cubierta adecuada para la forma farmacéutica de acuerdo con la invención puede ser, por ejemplo, una cubierta de azúcar o una cubierta de película basada en uno o más de los ingredientes: Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polímeros de acrilato (p. ej., Eudragit®), polietilenglicoles o polivinilpirrolidona.

En una realización especialmente preferente de la invención, la forma farmacéutica está en forma de un comprimido, preferentemente de un comprimido recubierto, más preferentemente de un comprimido recubierto con película.

El comprimido recubierto típicamente tiene un peso entre 50-150 mg, tal como entre 60-125 mg, p. ej., entre 60-100 mg,

preferentemente entre 70-90 mg, p. ej., alrededor de 80 mg.

La forma farmacéutica típicamente contiene una cantidad de progestágeno que corresponde a una cantidad terapéuticamente equivalente de drospirenona entre 0,25-4 mg, tal como en una cantidad que corresponde a una cantidad terapéuticamente equivalente de drospirenona entre 1-4 mg, p. ej., en una cantidad que corresponde a una cantidad terapéuticamente equivalente de drospirenona entre 2-4 mg, preferentemente en una cantidad que corresponde a una cantidad terapéuticamente equivalente de drospirenona entre 2,5-3,5 mg, óptimamente en una cantidad que corresponde a una cantidad terapéuticamente equivalente de drospirenona de alrededor de 3 mg. Como se dijo anteriormente, el progestágeno puede estar complejado con una ciclodextrina.

Asimismo, la forma farmacéutica oral sólida típicamente contiene una cantidad de estrógeno que corresponde a una cantidad terapéuticamente equivalente de etinilestradiol entre 0,005-0,05 mg, tal como en una cantidad que corresponde a una cantidad terapéuticamente equivalente de etinilestradiol entre 0,01-0,05 mg, preferentemente en una cantidad que corresponde a una cantidad terapéuticamente equivalente de etinilestradiol entre 0,015-0,035 mg, óptimamente en una cantidad que corresponde a una cantidad terapéuticamente equivalente de etinilestradiol de aproximadamente 0,02 mg o de aproximadamente 0,03 mg. Como se dijo anteriormente, el estrógeno puede estar complejado con una ciclodextrina.

Por lo tanto, en una realización de particular interés de

la invención, la forma farmacéutica 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, p. ej., 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.

Si bien el progestágeno preferido es la drospirenona, la incorporación de otros progestágenos también está comprendida dentro del alcance de la presente invención. Más en particular, la forma farmacéutica 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 de 0,75-1,5 mg, tal como 1 mg; levo-norgestrel 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 de 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 de 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 de 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 de 2 mg; dienogest en una

cantidad de 2-3 mg, preferentemente de 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. Del mismo modo, si bien el estrógeno preferido es el etinilestradiol, la incorporación de otros estrógenos también está comprendida dentro del alcance de la presente invención. Más en particular, la forma farmacéutica puede comprender estradiol en una cantidad de 1-4 mg o mestranol entre 0,01-0,1 mg, preferentemente entre 0,025-0,075 mg, tal como 0,05 mg. En la siguiente tabla se ofrecen ejemplos específicos de combinaciones de progestágeno-estrógeno, incluyendo las dosis preferidas:

Progestágeno	Estrógeno	Nombre comercial
Drospirenona	*Etinilestradiol*	
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®, monofásico, régimen de 24 días
Acetato de ciproterona	*Etinilestradiol*	
1-2 mg	0,01-0,05 mg	
2 mg	0,035 mg	Diane-35®, monofásico
Dienogest	*Etinilestradiol*	

2-3 mg	0,01-0,05 mg	
2 mg	0,03 mg	Valette®, monofásico
Gestodeno	*Etinilestradiol*	
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
Desogestrel	*Etinilestradiol*	
0,05-0,5 mg	0,01-0,05 mg	
0,075-0,25 mg	0,015-0,035 mg	
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	
Diacetato de	*Etinilestradiol*	
etinodiol		
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
Levo-norgestrel	*Etinilestradiol*	
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	Levlite®, 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®, trifásico
0,075 mg	0,04 mg	
0,125 mg	0,03 mg	
Noretindrona	*Etinilestradiol*	
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	
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	
Noretindrona	*Mestranol*	
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
Acetato de noretindrona	*Etinilestradiol*	

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	
Norgestrel	*Etinilestradiol*	
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
Norgestimato	*Etinilestradiol*	
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	

La forma farmacéutica oral sólida típicamente contiene un

ácido tetrahidrofólico en una cantidad de 0,1-5 mg, tal como en una cantidad de 0,1-2,5 mg, p. ej., 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, óptimamente en una cantidad de 0,42-0,49 mg. Como se explicó anteriormente, el ácido tetrahidrofólico es preferentemente el ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico o una de sus sales adecuadas para uso farmacéutico, tal como una sal de metal alcalino térreo, en particular la sal cálcica. La sal, tal como la sal cálcica, del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico preferentemente estará en forma cristalina, tal como la forma cristalina Tipo I descripta en la Patente de los Estados Unidos No. 6.441.168.

Los diversos excipientes pueden estar incorporados en la forma farmacéutica de la invención en la cantidad indicada previamente. No obstante, en una realización de interés de la invención la forma farmacéutica comprende celulosa microcristalina, lactosa monohidrato o una combinación de celulosa microcristalina y lactosa monohidrato. En consecuencia, en una realización de interés de la invención la forma farmacéutica comprende celulosa microcristalina en una cantidad de 5-80 mg, tal como entre 10-80 mg. Preferentemente, la forma farmacéutica comprende celulosa microcristalina en una cantidad de 40-80 mg. Más preferentemente, la forma farmacéutica comprende celulosa microcristalina en una cantidad de 60-80 mg. Más preferentemente aún, la forma farmacéutica comprende celulosa microcristalina en una cantidad de 65-80 mg. Óptimamente, la forma farmacéutica comprende celulosa microcristalina en una cantidad

de 65-77 mg. La celulosa microcristalina puede ser el relleno único o exclusivo presente en la forma farmacéutica, es decir, la forma farmacéutica de la invención puede estar libre de otros rellenos que no sean celulosa microcristalina. En otra realización de interés de la invención, la forma farmacéutica comprende lactosa monohidrato en una cantidad de 5-80 mg, tal como entre 10-80 mg. Preferentemente, la forma farmacéutica comprende lactosa monohidrato en una cantidad de 40-80 mg. Más preferentemente, la forma farmacéutica comprende lactosa monohidrato en una cantidad de 60-80 mg. Más preferentemente aún, la forma farmacéutica comprende lactosa monohidrato en una cantidad de 65-80 mg. Óptimamente, la forma farmacéutica comprende lactosa monohidrato en una cantidad de 65-77 mg. La lactosa monohidrato puede ser el relleno único o exclusivo presente en la forma farmacéutica, es decir, la forma farmacéutica de la invención puede estar libre de otros rellenos que no sean lactosa monohidrato. En una realización de particular interés de la invención, la forma farmacéutica comprende celulosa microcristalina en una cantidad de 15-65 mg y lactosa monohidrato en una cantidad de 15-65 mg. En una realización de este aspecto de la invención, la celulosa microcristalina constituye la parte principal del sistema de relleno celulosa microcristalina-lactosa monohidrato, es decir, la forma farmacéutica comprende lactosa monohidrato en una cantidad de 15-50 mg y celulosa microcristalina en una cantidad de 25-65 mg. Más preferentemente aún, la forma farmacéutica comprende lactosa monohidrato en una cantidad de 15-35 mg y celulosa microcris-

talina en una cantidad de 30-55 mg. Óptimamente, la forma farmacéutica comprende lactosa monohidrato en una cantidad de 20-30 mg y celulosa microcristalina en una cantidad de 40-50 mg. En otra realización de este aspecto de la invención, actualmente preferida, la lactosa monohidrato constituye la parte principal del sistema de relleno celulosa microcristalina-lactosa monohidrato, es decir, la forma farmacéutica comprende celulosa microcristalina en una cantidad de 15-50 mg y lactosa monohidrato en una cantidad de 25-65 mg. Más preferentemente aún, la forma farmacéutica comprende celulosa microcristalina en una cantidad de 15-35 mg y lactosa monohidrato en una cantidad de 30-55 mg. Óptimamente, la forma farmacéutica comprende celulosa microcristalina en una cantidad de 20-30 mg y lactosa monohidrato en una cantidad de 40-50 mg.

De manera sorprendente, el inventor de la presente encontró que el problema relativo a la estabilidad de un ácido tetrahidrofólico, así como el problema asociado con la obtención de la liberación rápida del progestágeno de los comprimidos preparados por compresión directa en realidad podía resolverse, al menos en parte, preparando la composición por medio de la granulación, por lo cual, en una realización preferente la composición de la invención es una composición granulada. En razón de que durante el proceso de granulación hay exposición a esfuerzos mecánicos y a la humedad, el experto en la técnica no contemplaría la preparación por granulación de una composición que contiene un ácido tetrahidrofólico, ya que supondría que el ácido tetrahidrofólico, sensible al aire y a

la humedad, se degradaría significativamente bajo tales condiciones de fabricación. No obstante, el inventor de la presente enfrentó este prejuicio y encontró, combinando la granulación con una adecuada selección de los excipientes, que era posible obtener una composición granulada estable (con respecto al ácido tetrahidrofólico), que simultáneamente cumplía los requisitos indispensables relativos a la liberación rápida del estrógeno y del progestágeno.

Por lo tanto, como se podrá deducir de lo expresado anteriormente y de los ejemplos que figuran en la presente, la composición de la invención se prepara preferentemente por medio de un proceso de granulación, es decir, los principios activos, incluido el ácido tetrahidrofólico, junto con excipientes adecuados, se someten a un proceso de granulación, preferentemente a un proceso de granulación húmeda, tal como un proceso de granulación en lecho fluido. En consecuencia, en una realización preferente la composición de la invención es una composición granulada. Después del proceso de granulación, los gránulos se pueden seguir procesando hasta obtener la forma farmacéutica final. En una realización de la invención, los gránulos se pueden colocar en sachets o cápsulas, tales como cápsulas de gelatina dura. De todos modos, en una realización preferente de la invención los gránulos se procesan formando comprimidos por compresión que posteriormente se recubren con película. Como se podrá comprender, el ácido tetrahidrofólico, en una realización de la invención, se puede agregar antes del proceso de granulación o durante el mismo. En este caso, el

ácido tetrahidrofólico se puede considerar un componente de la "fase interna", ya que forma parte del gránulo en sí. En otra realización de la invención, el ácido tetrahidrofólico se agrega a los gránulos al final del proceso de granulación, o una vez completado el proceso de granulación, es decir, el ácido tetrahidrofólico se puede considerar un "componente externo". Es decir, el ácido tetrahidrofólico se puede incorporar en los gránulos como un componente de la "fase interna", como un componente de la "fase externa" o como una combinación de estas formas. En una realización preferente de la invención, el ácido tetrahidrofólico está presente como un componente de la "fase externa".

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un proceso para la fabricación de una composición de acuerdo con la invención, que comprende los pasos de:

(i) someter un progestágeno, un estrógeno y por lo menos un excipiente adecuado para uso farmacéutico a un proceso de granulación,

(ii) mezclar un ácido tetrahidrofólico o una de sus sales con los gránulos formados en el paso (i), y

(iii) optativamente, continuar el proceso de granulación, y/o

(iv) optativamente, recolectar los gránulos.

En el paso (i), el progestágeno, el estrógeno y por lo menos un excipiente adecuado para uso farmacéutico, tal como lactosa monohidrato, celulosa microcristalina o una combinación de estos excipientes, se cargan en un granulador, preferentemente en un granulador de lecho fluidizado. Después

se aplica un líquido de granulación, que típicamente contiene un aglutinante tal como HPC y, en el caso de la granulación con lecho fluidizado, el líquido de granulación se pulveriza en forma continua sobre el lecho fluidizado calentando simultáneamente la corriente de aire del lecho fluidizado. Con el fin de evitar la degradación del ácido tetrahidrofólico durante el proceso de granulación, se prefiere mezclar el ácido tetrahidrofólico o una de sus sales con los gránulos formados en el paso (i) al final del proceso de granulación, cerca del final o después del final de este proceso. No obstante, si se desea, el proceso de granulación se puede continuar después del agregado del ácido tetrahidrofólico. Típicamente, también se mezclan un desintegrante y un lubricante con los gránulos formados en el paso (i) junto con el ácido tetrahidrofólico.

Los gránulos que se pueden obtener mediante el proceso anterior se pueden seguir procesando a la forma farmacéutica deseada, p. ej., un comprimido, por compresión. Por lo tanto, en otro aspecto más, la presente invención también se refiere a un proceso para la fabricación de una forma farmacéutica oral sólida de acuerdo con la invención, que comprende los pasos de:

(i) preparar gránulos según el proceso de acuerdo con la invención, y

(ii) formular los gránulos en formas farmacéuticas orales sólidas.

Si bien la composición de la invención está preferentemente en forma de una composición granulada que posteriormente se puede procesar a la forma farmacéutica deseada, está

contemplado que en el caso de que se preparen formas farmacéuticas con baja dosis de progestágeno, los problemas de liberación rápida asociados con este componente activo no serán tan pronunciados como cuando se requiere en las formas farmacéuticas dosis más altas del progestágeno, en particular de drospirenona. En consecuencia, la presente invención se refiere también a un comprimido, en particular un comprimido preparado por compresión directa, que comprende un progestágeno, un estrógeno, un ácido tetrahidrofólico o una de sus sales adecuadas para uso farmacéutico, y por lo menos un excipiente o vehículo adecuado para uso farmacéutico, donde la cantidad del progestágeno es de 0,025-1,5 mg, tal como 0,025-1 mg, 0,05-1 mg, 0,075-0,75 mg o 0,1-0,5 mg. Debe entenderse que todas las consideraciones expuestas anteriormente, en particular las consideraciones referidas a los excipientes preferidos, los progestágenos preferidos, los estrógenos preferidos, los ácidos tetrahidrofólicos preferidos, así como a las cantidades de dichos componentes, se aplican, *mutatis mutandis*, a este aspecto de la invención.

Asimismo, aunque la composición de la invención preferentemente comprende un progestágeno así como un estrógeno, debe entenderse que se pueden preparar composiciones y formas farmacéuticas de acuerdo con la presente invención en las que dichas composiciones y formas farmacéuticas no contienen un estrógeno. Un ejemplo de forma farmacéutica como las mencionadas es Microlut® (conocida también como la “minipíldora”), que contiene 0,03 mg de levo-norgestrel y no contiene

estrógeno. En consecuencia, en otro aspecto más, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida que comprende un progestágeno, un ácido tetrahidrofólico o una de sus sales adecuadas para uso farmacéutico, y por lo menos un excipiente o vehículo adecuado para uso farmacéutico. Se podrá entender que todas las consideraciones expuestas anteriormente, en particular las consideraciones referidas a los excipientes preferidos, los progestágenos preferidos, los estrógenos preferidos, los ácidos tetrahidrofólicos preferidos, así como a las correspondientes cantidades de dichos componentes, se aplican, *mutatis mutandis*, a este aspecto de la invención.

En lo que hace a la estabilidad del ácido tetrahidrofólico, deben aplicarse los límites normales de especificación de un principio activo. Una referencia adecuada es la monografía "Ácido fólico en comprimidos", USP XXIX, donde se especifica que en el producto debe poder identificarse posteriormente un contenido del 90-115% de la cantidad declarada de ácido fólico. Las composiciones y las formas farmacéuticas proporcionadas por la presente invención cumplen con los requisitos regulatorios antes mencionados. Dicho de otra manera, la composición o la forma farmacéutica de la invención tiene una estabilidad tal que por lo menos el 80% de la cantidad inicial de ácido tetrahidrofólico está presente en la composición o en la forma farmacéutica después de su almacenamiento en un envase cerrado durante 24 meses a 25°C y 60% de humedad relativa. Además, o como alternativa, la composición o la forma farmacéutica de la invención tiene una

estabilidad tal que por lo menos el 90%, preferiblemente por lo menos el 95%, de la cantidad inicial del ácido tetrahidrofólico está presente en la composición o en la forma farmacéutica después de su almacenamiento en un envase cerrado durante 12 meses a 25°C y 60% de humedad relativa. En el contexto de la presente, el término "contenido inicial", cuando se usa en relación con un ácido tetrahidrofólico, se refiere a la cantidad medida del ácido tetrahidrofólico determinada inmediatamente después de fabricar la composición o la forma farmacéutica o, como alternativa, después de su almacenamiento en un envase cerrado durante no más de 5 días a 25°C y 60% de humedad relativa. Es decir, el término "cantidad inicial" no se refiere a la cantidad declarada de ácido tetrahidrofólico ni a la cantidad teórica (agregada) de ácido tetrahidrofólico, sino a la cantidad medida de ácido tetrahidrofólico presente en la composición o forma farmacéutica determinada inmediatamente después de la fabricación o después del almacenamiento durante un breve período, como se describió anteriormente.

En otra realización, la composición o la forma farmacéutica de la invención tiene una estabilidad tal que por lo menos el 80% de la cantidad declarada de ácido tetrahidrofólico está presente en la composición o en la forma farmacéutica después de su almacenamiento en un envase cerrado durante 24 meses a 25°C y 60% de humedad relativa. Además, o como alternativa, la composición o la forma farmacéutica de la invención tiene una estabilidad tal que por lo menos el 90%, preferiblemente por lo menos el 95%, de la cantidad declarada

de ácido tetrahidrofólico está presente en la composición o en la forma farmacéutica después de su almacenamiento en un envase cerrado durante 12 meses a 25°C y 60% de humedad relativa. En el contexto de la presente, el término "cantidad declarada" se refiere a la cantidad declarada oficialmente de ácido tetrahidrofólico presente en la composición o en la forma farmacéutica. La cantidad declarada de ácido tetrahidrofólico normalmente se puede ver en la información proporcionada en el prospecto.

En otra realización más, la composición o la forma farmacéutica de la invención tiene una estabilidad tal que la suma de los productos de descomposición del ácido tetrahidrofólico es como máximo del 10%, preferentemente como máximo del 8%, más preferentemente como máximo del 6%, más preferentemente aún como máximo del 5%, óptimamente como máximo del 4%, después de su almacenamiento en un envase cerrado durante 6 meses o 12 meses a 25°C y 60% de humedad relativa. La suma de los productos de descomposición del ácido tetrahidrofólico se puede determinar en la forma descripta en la sección titulada "Determinación de los productos de descomposición" en la presente.

En otra realización más, la composición o la forma farmacéutica de la invención tiene una estabilidad tal que la suma de los productos de descomposición del ácido tetrahidrofólico es como máximo del 10%, preferentemente como máximo del 8%, más preferentemente como máximo del 6%, más preferentemente aún como máximo del 5%, óptimamente como máximo

del 4%, después de su almacenamiento en un envase cerrado durante 1 mes, 2 meses o 3 meses a 40°C y 75% de humedad relativa. La suma de los productos de descomposición del ácido tetrahidrofólico se puede determinar en la forma descripta en la sección titulada "Determinación de los productos de descomposición" en la presente.

Como resulta evidente a partir de la presente memoria descriptiva, las composiciones o las formas farmacéuticas de la invención son adecuadas para inhibir la ovulación en una mujer, es decir, para proporcionar anticoncepción femenina. Además, por la presencia de un ácido tetrahidrofólico o de una de sus sales, las composiciones y formas farmacéuticas de la invención también son útiles para el tratamiento o la prevención del déficit de folato, incluyendo anemia y hemorragias.

En otra realización particular más, la presente invención se refiere a una preparación farmacéutica o conjunto de elementos consistente esencialmente en 21, 22, 23 o 24, en particular 21 o 24, dosis unitarias orales sólidas envasadas separadas y extraíbles en forma individual de acuerdo con la invención colocadas en una unidad de envase, y 7, 6, 5 o 4, en particular 7 o 4, dosis unitarias orales sólidas envasadas separadas y extraíbles en forma individual que contienen un ácido tetrahidrofólico como único principio activo colocadas en una unidad de envase.

Las forma farmacéuticas que contienen un ácido tetrahidrofólico como único principio activo se pueden preparar con cualquier método conocido en la técnica, siempre y cuando

el ácido tetrahidrofólico cumpla con los criterios de estabilidad indicados en la presente. En una realización, la forma farmacéutica que contiene un ácido tetrahidrofólico como único principio activo es esencialmente idéntica a las formas farmacéuticas descriptas en la presente, pero no tiene incluidos progestágenos ni estrógenos.

La preparación (o conjunto de elementos) puede ser una preparación monofásica, es decir, una preparación en la que las cantidades del progestágeno y del estrógeno permanecen constantes durante todo el período de 21, 22, 23 o 24 días. Como alternativa, se pueden variar las cantidades de uno o de ambos principios activos (es decir, del progestágeno y del estrógeno) durante el período de 21, 22, 23 o 24 días para generar una preparación multifásica, p. ej., una preparación bi o trifásica, tal como se describe, p. ej., en la Patente de los Estados Unidos No. 4.621.079. Por lo tanto, si bien la preparación puede ser una preparación monofásica o multifásica, la cantidad de ácido tetrahidrofólico preferiblemente se mantiene constante durante todo el ciclo, es decir, durante la totalidad de los 28 días.

Se puede preparar una unidad de envase que comprende las formas farmacéuticas antes descriptas en forma análoga a la que se usa para hacer la de otros anticonceptivos orales. Puede ser, por ejemplo, un envase blíster convencional o cualquier otra forma conocida para este propósito, por ejemplo, un envase que comprende el número adecuado de dosis unitarias (en este caso, típicamente 28 o un múltiplo de 28) en un blíster sellado

con una base de cartón, papel, lámina o plástico y cerrado con una cubierta adecuada.

Del mismo modo, las composiciones o las formas farmacéuticas de la invención también son adecuadas para el tratamiento de enfermedades, condiciones o síntomas que se asocian con niveles deficientes de estrógeno endógeno en las mujeres. En este caso, los progestágenos antes 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 farmacéutica preferente 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 farmacéuticas que comprenden valerato de estradiol y acetato de ciproterona, valerato de estradiol y dienogest, etinilestradiol y gestodeno, y etinilestradiol y levo-norgestrel. El déficit de los niveles de estrógeno puede producirse por una serie de causas. Por ejemplo, puede haber niveles deficientes de estrógeno debido, p.ej., a la menopausia natural, la perimenopausia, la posmenopausia, el hipogonadismo, la castración o la insuficiencia ovárica primara. Los bajos niveles de estrógeno, cualquiera sea su causa, conducen a una disminución global de la calidad de vida de las mujeres. Los síntomas, enfermedades y

condiciones van desde meras incomodidades hasta situaciones con riesgo de vida. Las composiciones y formas farmacéuticas que se describen en la presente proporcionan alivio eficaz de todos los signos fisiológicos y psicológicos del déficit de estrógenos. Síntomas transitorios, tales como los signos vasomotores y los síntomas psicológicos, están ciertamente dentro del campo de la terapia. Los signos vasomotores comprenden, sin limitación, oleadas de calor, crisis de sudoración tales como sudores nocturnos, y palpitaciones. Los signos psicológicos del déficit de estrógenos comprenden, sin limitación, insomnio y otros trastornos del sueño, mala memoria, pérdida de confianza, cambios del humor, ansiedad, pérdida de la libido, dificultades en la concentración, dificultad para tomar decisiones, disminución de la energía y el entusiasmo, irritabilidad y crisis de llanto. El tratamiento de los síntomas recién mencionados puede estar asociado con la etapa perimenopáusica de la mujer o con posterioridad a esta etapa, en ocasiones mucho tiempo después, con la menopausia. Se prevé que las composiciones y formas farmacéuticas que se describen en la presente son aplicables a estos y otros síntomas transitorios durante la etapa perimenopáusica, menopáusica o posmenopáusica. Asimismo, los síntomas antes mencionados se pueden aliviar si la causa del déficit de estrógenos es el hipogonadismo, la castración o la insuficiencia ovárica primaria. En otra realización de la invención, las composiciones o formas farmacéuticas que se describen en la presente se usan para el tratamiento de los efectos permanentes del déficit de

estrógenos. Los efectos permanentes comprenden cambios físicos, tales como atrofia urogenital, atrofia de las mamas, enfermedad cardiovascular, cambios en la distribución capilar, engrosamiento del pelo, cambios en el estado de la piel y osteoporosis. La atrofia urogenital, y las condiciones que se asocian con la misma, tales como sequedad vaginal, aumento del pH vaginal y los posteriores cambios de la flora, o los eventos que conducen a dicha atrofia, tales como disminución de la vascularización, fragmentación de las fibras elásticas, fusión de las fibras colágenas o disminuciones del volumen celular, son síntomas que se consideran especialmente relevantes para ser tratados con las composiciones o formas farmacéuticas que se describen en la presente. Asimismo, las composiciones o formas farmacéuticas que se describen en la presente se consideran de relevancia para otros cambios urogenitales asociados con el déficit de estrógenos, disminuciones de la producción de moco, cambios de la población celular, disminuciones de la producción de glucógeno, disminuciones del desarrollo de lactobacilos o aumentos del desarrollo de estreptococos, estafilococos o de bacilos coliformes. Otros cambios asociados que se considera se pueden prevenir mediante la administración de las composiciones o formas farmacéuticas que se describen en la presente son los que pueden volver susceptible a la vagina a lesiones o infecciones, tales como descargas exudativas, vaginitis y dispareunia. Además, las infecciones del tracto urinario y la incontinencia son otros síntomas que se asocian con la disminución de los niveles de

estrógenos. Otras realizaciones de la invención incluyen la prevención o el alivio de cambios físicos asociados con el déficit de estrógenos, tales como cambios en la piel, cambios en la distribución capilar, engrosamiento del pelo, atrofia de las mamas u osteoporosis. La prevención y el tratamiento de la osteoporosis, en especial de la osteoporosis posmenopáusica, es una realización de particular interés de la invención. Además, se consideran de particular relevancia la desmineralización ósea, la reducción de la masa y la densidad ósea, el adelgazamiento y la interrupción de las trabéculas y/o el consiguiente aumento de las fracturas óseas o las deformaciones óseas. El tratamiento profiláctico de la osteoporosis es una aplicación terapéutica de interés de las composiciones o formas farmacéuticas de la invención. Una realización de particular interés de la invención se refiere a la disminución de la frecuencia, persistencia, duración y/o severidad de las oleadas de calor, crisis de sudoración, palpitaciones, trastornos del sueño, cambios del humor, nerviosismo, ansiedad, mala memoria, pérdida de confianza, pérdida de la libido, mala concentración, disminución de la energía, disminución del entusiasmo, irritabilidad, atrofia urogenital, atrofia de las mamas, enfermedad cardiovascular, cambios en la distribución capilar, engrosamiento del pelo, cambios en el estado de la piel y osteoporosis (incluida la prevención de la osteoporosis), muy en especial de las oleadas de calor, crisis de sudoración, palpitaciones, trastornos del sueño, cambios del humor, nerviosismo, ansiedad, atrofia urogenital, atrofia de las mamas, así como la pre-

vención o el tratamiento de la osteoporosis. Otra realización de interés de la invención se refiere al tratamiento de las oleadas de calor, crisis de sudoración, palpitaciones, trastornos del sueño, cambios del humor, nerviosismo, ansiedad, mala memoria, pérdida de confianza, pérdida de la libido, mala concentración, disminución de la energía, disminución del entusiasmo, irritabilidad, atrofia urogenital, atrofia de las mamas, enfermedad cardiovascular, cambios en la distribución capilar, engrosamiento del pelo, cambios en el estado de la piel y osteoporosis (incluida la prevención de la osteoporosis), muy en especial de las oleadas de calor, crisis de sudoración, palpitaciones, trastornos del sueño, cambios del humor, nerviosismo, ansiedad, atrofia urogenital, atrofia de las mamas, así como la prevención o el tratamiento de la osteoporosis.

La invención se ilustra además con los siguientes ejemplos, que no tienen carácter limitativo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Determinación de los productos de descomposición

La separación y cuantificación del 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato de calcio, así como de su degradación, se realiza con 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
	Identificación: detector DAD 210-250 nm
Volumen inyectado:	10 µl

Columna: acero, largo: 5 cm; diámetro interno: 4,6 mm

Fase estacionaria: Atlantis® C18; 3 µm o equivalente

Temperatura de la estufa de columna: 35°C

Velocidad de flujo: 2 ml/min

Fase móvil: A: NaH_2PO_4 0,05 M ajustado a pH 3,50-3,55 con ácido fosfórico

B: Metanol

C: Agua

Gradiente:

Tiempo (min)	%A (v/v)	%B (v/v)	%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 del pico	Observaciones	t_R (rel)
ABGA	producto de degradación	0,39
L-MEFOX	producto de degradación	0,75
5-metil-(6S)-tetrahidrofolato de calcio	principio activo	1

Disolución

La disolución del etinilestradiol y la drospirenona se investigó con el Método de Paletas II, USP XXIX usando agua a 37°C como medio de disolución y a 50 rpm como velocidad de agitación.

La disolución del 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato de calcio

se investigó con el Método de Paletas II, USP XXIX usando una solución acuosa de ácido ascórbico al 0,03% (ajustada a pH 3,5 con amortiguador de fosfato 0,05 M) a 37°C como medio de disolución y a 50 rpm como velocidad de agitación.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 - Compresión directa; celulosa microcristalina

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

Ingrediente	Cantidad (mg)
Etinilestradiol (como complejo de β-ciclodextrina micronizada)	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 ensayó la estabilidad del 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato de calcio durante el almacenamiento bajo diversas condiciones. Durante el almacenamiento a 25°C/60% HR y a 40°C/75% HR se obtuvieron respectivamente los siguientes datos de estabilidad (ver las Tablas 1 y 2 siguientes). La estabilidad se ensayó en envases abiertos y en envases cerrados.

Tabla 1: Suma de productos de descomposición, en %

Meses	25°C/60%HR cerrado	25°C/60%HR abierto	40°C/75%HR cerrado	40°C/75%HR abierto

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%HR cerrado	40°C/75%HR cerrado
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	–

Como se puede ver, se obtuvo una estabilidad satisfactoria del 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato de calcio a 25°C, incluso bajo condiciones en las que el comprimido se dejó al aire libre. Asimismo, se obtuvo una estabilidad satisfactoria a 40°C (envase cerrado), en tanto se observó una significativa degradación del 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato de calcio cuando el comprimido se almacenó a 40°C y, simultáneamente, se lo dejó expuesto al aire libre. Los datos de estabilidad precedentes también aparecen en la Fig. 1.

Los perfiles de disolución se muestran en la Fig. 2. Como

puede verse en la Fig. 2, el etinilestradiol y el 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato de calcio se liberaron inmediatamente de la composición del comprimido, en tanto que la disolución de la drospirenona fue insatisfactoriamente lenta. Este hallazgo fue sorprendente, en particular porque el comprimido se desintegró a los 5 minutos bajo las condiciones utilizadas.

Ejemplo 2 - Compresión directa; Cellactose® (lactosa monohidrato/celulosa polvo)

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

Ingrediente	Cantidad (mg)
Etinilestradiol (como complejo de β-ciclodextrina micronizada)	0,030
Drospirenona micronizada	3,000
Metafolin®	0,451
Cellactose®	73,319
Croscarmelosa sódica	1,600
Estearato de magnesio	1,600

Se ensayó la estabilidad del 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato de calcio durante el almacenamiento bajo diversas condiciones. Durante el almacenamiento a 25°C/60% HR y a 40°C/75% HR se obtuvieron respectivamente los siguientes datos de estabilidad (ver las Tablas 3 y 4 siguientes). La estabilidad se ensayó en envases abiertos y en envases cerrados.

Tabla 3: Suma de productos de descomposición, en %

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

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

Ejemplo 3 - Compresión directa; Tablettose® (lactosa monohidrato)

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

Ingrediente	Cantidad (mg)
Etinilestradiol (como complejo de	

β-ciclodextrina micronizada)	0,030
Drospirenona micronizada	3,000
Metafolin®	0,451
Tablettose®	73,119
Almidón 1500®	1,600
Estearato de magnesio	0,800

La estabilidad del 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato de calcio no resultó satisfactoria con el almacenamiento a 25°C/60% HR y a 40°C/75% HR, respectivamente. Como en los Ejemplos 1 y 2, la disolución de la drospirenona fue insatisfactoriamente lenta.

Ejemplo 4 - Compresión directa; celulosa microcristalina/ lactosa monohidrato

Para investigar si se podía aumentar la disolución de la drospirenona se decidió preparar un comprimido de acuerdo con el Ejemplo 1, pero aproximadamente un tercio de la celulosa microcristalina se reemplazó con lactosa monohidrato (a pesar del efecto desestabilizante de la lactosa monohidrato sobre el 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato de calcio, cf. Ejemplos 2 y 3). Se preparó entonces por compresión directa un núcleo de comprimido de 80 mg que tenía la siguiente composición:

Ingrediente	Cantidad (mg)
Etinilestradiol (como complejo de β-ciclodextrina micronizada)	0,030
Drospirenona micronizada	3,000
Metafolin®	0,451

Celulosa microcristalina (Avicel® PH-101)	48,899
Lactosa monohidrato (Pharmatose® DCL 11)	24,420
Croscarmelosa sódica	1,600
Estearato de magnesio	1,600

Se observó una estabilidad satisfactoria del 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato de calcio bajo diversas condiciones de almacenamiento.

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

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

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

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

Estearato de magnesio	1,600

Se hizo una preparación granulada cargando un granulador de lecho fluidizado con drospirenona, etinilestradiol, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina y activando el lecho fluidizado. Se pulverizó en forma continua una solución acuosa de aglutinante (HPC) sobre el lecho fluidizado, secando a la vez por calentamiento de la corriente de aire del lecho fluidizado. Al final del proceso, se introdujeron por aspiración en el granulador el 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato de calcio, la croscarmelosa y el estearato de magnesio y se los mezcló con los gránulos manteniendo el lecho fluidizado. Los gránulos resultantes se comprimieron para formar núcleos de comprimidos usando una prensa para comprimidos.

Se observó una estabilidad satisfactoria del 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato de calcio bajo diversas condiciones de almacenamiento.

Asimismo, y como se puede ver en la Fig. 3, se observó un perfil de liberación inmediata de la drospirenona, es decir, la disolución de la drospirenona fue similar al perfil de disolución del anticonceptivo oral Yasmin® que contiene drospirenona.

Ejemplo 6 - Granulación en lecho fluidizado; celulosa microcristalina

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

Ingrediente	Cantidad (mg)

Etinilestradiol (como complejo de	
β-ciclodextrina micronizada)	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

Se hizo una preparación granulada como se describe en el Ejemplo 5. Se observó una estabilidad satisfactoria del 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato de calcio bajo diversas condiciones de almacenamiento.

Como se puede ver en la Fig. 3, la drospirenona se liberó más lentamente de este comprimido que del comprimido preparado en el Ejemplo 5. De todos modos, la liberación de la drospirenona siguió siendo satisfactoria y similar al perfil de disolución del anticonceptivo oral Yasmin® que contiene drospirenona.

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE UN ÁCIDO TETRAHIDROFÓLICO

RESUMEN

Composiciones farmacéuticas sólidas, en particular anticonceptivos orales, que comprenden un progestágeno, tal como drospirenona; un estrógeno, tal como etinilestradiol; un ácido tetrahidrofólico o una de sus sales adecuadas para uso farmacéutico, tal como 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato de calcio; y por lo menos un excipiente o vehículo adecuado para uso farmacéutico. Las composiciones de la invención proporcionan buena estabilidad del ácido tetrahidrofólico durante el almacenamiento asegurando no obstante una liberación rápida y confiable del estrógeno y del progestágeno presentes en la composición.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica sólida, que comprende un progestágeno de liberación inmediata, ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y por lo menos un excipiente o vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico,y
la composición no contiene vitamina B12.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde el progestágeno se selecciona del grupo que consiste en levonorgestrel, 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, megestrol, promegestona, desogestrel, 3-ceto-desogestrel, norgestimato, gestodeno, tibolona, acetato de ciproterona y drospirenona.

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, donde el progestágeno es la drospirenona.

4.- La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que contiene un estrógeno.

5. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, donde el estrógeno se selecciona del grupo que consiste en etinilestradiol, estradiol, sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, estrona, mestranol y sulfato de estrona.

6. La composición de acuerdo con la reivindicación 5,

donde el estrógeno es etinilestradiol.

7. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, donde el progestágeno es drospirenona y el estrógeno es etinilestradiol.

8. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el progestágeno está micronizado.

9. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el ácido tetrahidrofólico es una sal, aceptable desde el punto de vista farmacéutico, del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico.

10. La composición de acuerdo con la reivindicación 9, donde la sal del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico es la sal de calcio.

11. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, donde la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico está en forma cristalina.

12. La composición de acuerdo con la reivindicación 11, donde la forma cristalina es la forma cristalina Tipo I.

13. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición es una composición granulada.

14. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición comprende celulosa microcristalina.

15. Una forma de dosificación oral y sólida que comprende una composición de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1-14.

16. La forma de dosificación oral y sólida de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizada porque está en forma de dosis unitaria.

17. La forma de dosificación oral y sólida de acuerdo con la reivindicación 16, donde la dosis unitaria oral y sólida es un comprimido, una cápsula o un sachet.

18. La forma de dosificación oral y sólida de acuerdo con la reivindicación 17, donde la dosis unitaria oral y sólida es un comprimido.

19. La forma de dosificación oral y sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15-18, que comprende una cantidad de progestágeno que corresponde a una cantidad terapéuticamente equivalente de drospirenona de 2 a 4 mg.

20. La forma de dosificación oral y sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15-18, que comprende una cantidad de estrógeno que corresponde a una cantidad terapéuticamente equivalente de etiniletradiol de 0.01 a 0.05 mg.

21. La forma de dosificación oral y sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15-20, que comprende 2-4 mg de drospirenona y 0.01 a 0.05 mg de etinilestradiol.

22. Un proceso para la fabricación de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, caracterizado porque comprende los pasos de:

(i) someter un progestágeno y por lo menos un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico a un proceso de granulación,

(ii) mezclar el ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico o una de sus sales con los gránulos formados en el paso (i), y

(iii) optativamente, continuar el proceso de granulación, y/o

(iv) optativamente, recolectar los gránulos.

23. El proceso de acuerdo con la reivindicación 22, caracterizado porque el paso de granulación se lleva a cabo mediante granulación en lecho fluido.

24. Un proceso para la fabricación de una forma de dosificación oral y sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 21, caracterizado porque comprende los pasos de:

(i) preparar gránulos de acuerdo con el proceso que se define en la reivindicación 22 ó 23, y

(ii) formular los gránulos en formas de dosificación orales y sólidas.

25. Una preparación farmacéutica o conjunto de elementos, que consiste esencialmente en 21, 22, 23 o 24 dosis unitarias orales y sólidas envasadas separadamente y extraíbles en forma individual, tal como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 15 a 21, colocadas en una unidad de envase, y 7, 6, 5 o 4 dosis unitarias orales y sólidas, envasadas separadamente y extraíbles en forma individual que contienen ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico como único principio activo, colocadas en una unidad de envase.

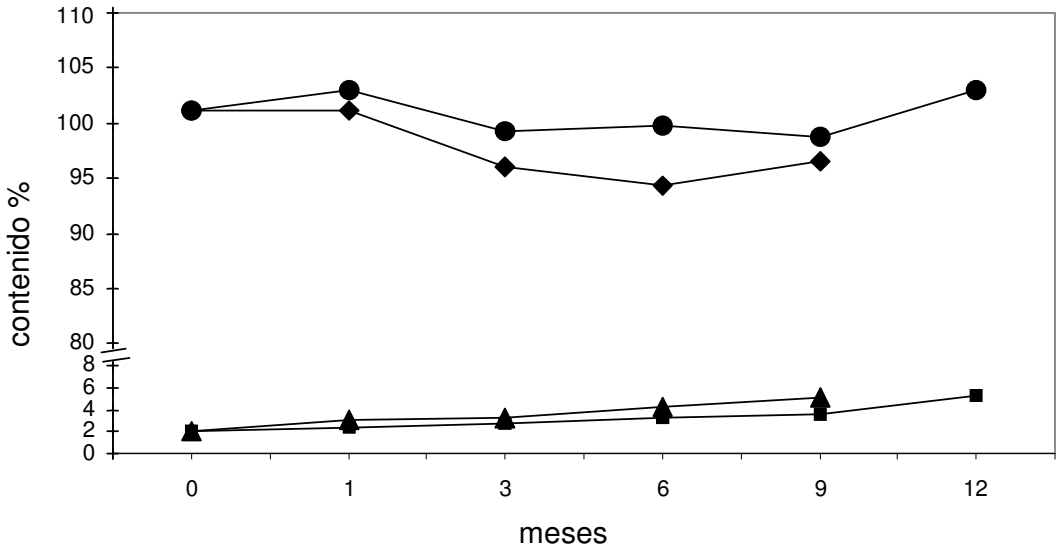


Fig. 1

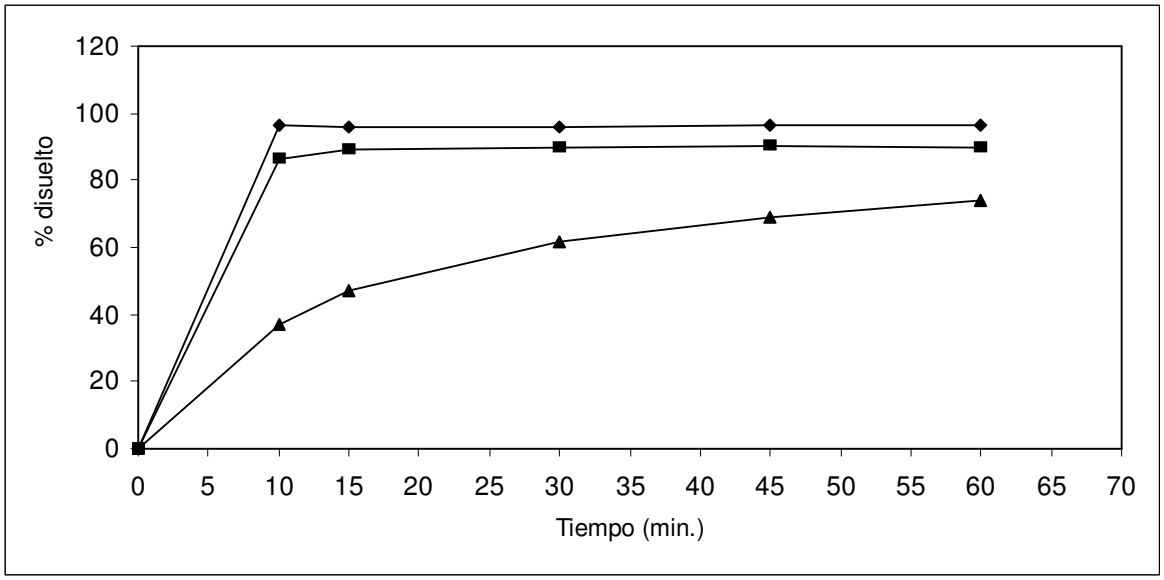

120
100
80
60
40
20
0
% disuelto
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
Tiempo (min.)

Fig. 2

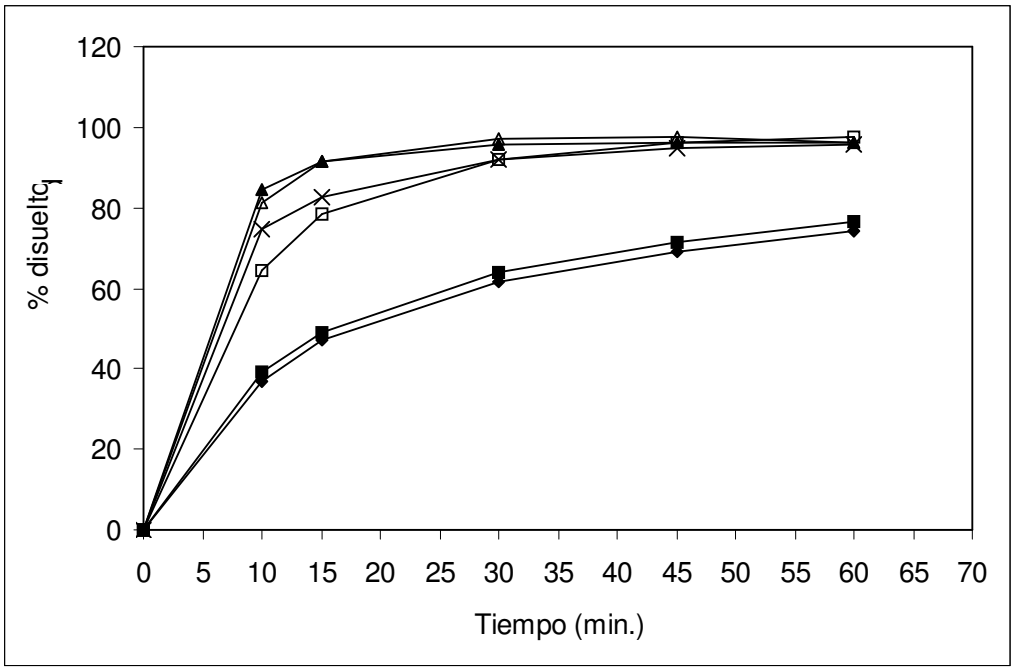

120
100
80
60
40
20
0
% disueltc
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
Tiempo (min.)

Fig. 3