

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 525**

51 Int. Cl.:
A61K 31/519 (2006.01) **A61K 31/585** (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 31/7028 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61K 31/525 (2006.01)
A61K 31/4415 (2006.01)
A61P 15/18 (2006.01)
A61P 15/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09075120 .7**
96 Fecha de presentación: **15.05.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **2116249**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.11.2009**

54 Título: **Composición farmacéutica que contiene gestágenos y/o estrógenos y un 5-metil-(6s)-tetrahidrofolato**

30 Prioridad:
13.05.2005 DE 102005023301
03.04.2006 DE 102006016285

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.09.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.09.2012

73 Titular/es:
Bayer Intellectual Property GmbH
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE y
Merck Eprova AG

72 Inventor/es:
Strothmann, Kai;
Smith, Gavin;
King, Kristina;
Moser, Rudolf y
Pietrzik, Klaus

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

ES 2 387 525 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que contiene gestágenos y/o estrógenos y un 5-metil-(6s)-tetrahidrofolato

- 5 El presente invento se refiere a una composición farmacéutica, que contiene gestágenos, estrógenos y un 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato, que se puede emplear como anticonceptivo oral y en este contexto previene enfermedades y malformaciones debidas a una deficiencia de folato, sin enmascarar en tal caso a los síntomas de una deficiencia de vitamina B₁₂.
- 10 Las empresas farmacéuticas que trabajan en el sector del control de la fertilidad están haciendo constantemente esfuerzos para mejorar los anticonceptivos existentes. A esto pertenece no solamente la elevación de la seguridad contraceptiva mediante un desarrollo de nuevas sustancias y una comodidad mejorada de utilización. Más bien, se persiguen también unos enfoques innovadores para la combinación de una contracepción y de una prevención de enfermedades.
- 15 Un cierto número de enfermedades se consideran como que están en conexión con una deficiencia de folato. Así, la administración de folatos, por ejemplo en forma de ácido fólico, puede reducir al mínimo el riesgo de enfermedades del corazón y de la circulación así como determinadas enfermedades malignas (tales como, por ejemplo, carcinoma de mama y de colon).
- 20 Unos trastornos del desarrollo de fetos no nacidos son unas secuelas especialmente graves de una deficiencia de folato en mujeres que están en la edad capaz de engendrar. Así, las mujeres con unos bajos niveles de folato tienen, en comparación con las que poseen unos niveles suficientemente altos de folato, un riesgo elevado de engendrar niños, que padezcan de malformaciones congénitas tales como defectos del tubo neural, de la válvula ventricular y urogenitales.
- 25 Unos defectos del tubo neural son las malformaciones congénitas más frecuentes del sistema nervioso central. Ellos resultan por medio de un cierre incompleto del tubo neural aproximadamente en las semanas tercera hasta cuarta del desarrollo embrionario. A los defectos del tubo neural pertenecen la espina bífida (parcialmente con meningoceles o meningomieloceles), los encefalocelos o respectivamente las anencefalias, que se caracterizan por la falta parcial o total de ciertas zonas del cerebro. Los niños con anencefalia no son prácticamente capaces de sobrevivir.
- 30 La espina bífida se caracteriza por un cierre incompleto del arco vertebral. Ella conduce, según sea la categoría de la lesión, a impedimentos durante toda la vida en forma de diferentes fallos sensibles, pero también motores - así, por ejemplo, dos tercios de los niños y adultos son dependientes de las sillas de ruedas por entumecimientos musculares. Una terapia se efectúa mediante una cobertura del defecto, la colocación de una derivación (shunt) – para desviar el líquido cefalorraquídeo y una larga y penosa rehabilitación ortopédica y neurológica. Los costos para el tratamiento médico se encuentran en promedio en 500.000 € por niño.
- 35 Anualmente se parte en todo el mundo de aproximadamente 250.000 recién nacidos con defectos del tubo neural. En Alemania y en los EE.UU. la tasa se encuentra en aproximadamente 1 – 2 recién nacidos dañados por cada 1.000 partos. En Alemania nacen vivos anualmente alrededor de 500 niños de pecho con defectos del tubo neural, y en otros 500 embarazos se efectúa una interrupción del embarazo basándose en un diagnóstico prenatal por ultrasonidos. Unos niveles de folato suficientemente altos en el momento de la concepción y en la primera fase del embarazo son decisivos para la evitación de defectos del tubo neural. Por lo general, un nivel de folato en los eritrocitos de por lo menos 906 nmol/l, se considera como digno de pretenderse para la reducción de la frecuencia de defectos del tubo neural.
- 40 Es conocido que la ingestión periconcepcional, realizada en un momento correcto, de ácido fólico puede reducir en un 50 – 70 % los defectos del tubo neural. En los EE.UU., el enriquecimiento de alimentos con ácido fólico, que allí se practica, ha disminuido ya manifiestamente la incidencia de defectos del tubo neural; en Canadá y Chile incluso en más de un 50 %.
- 45 Tanto un enriquecimiento voluntario de alimentos, tal como se realiza por ejemplo en Alemania, como también la ingestión de preparados de ácido fólico no alcanza sin embargo en medida suficiente a todas las mujeres capaces de engendrar. Por una parte, muchas mujeres no son conscientes del peligro de defectos del tubo neural y de la posibilidad de reducir al mínimo un correspondiente riesgo mediante ingestión de ácido fólico. Así, en muchos países, mucho menos de un 10 % de ellas ingieren periconcepcionalmente preparados de ácido fólico. Por otra parte, a pesar de los métodos de prevención modernos y que son cada vez más sencillos de aplicar, un alto número de embarazos – en los EE.UU. estimativamente hasta un 50 % (Inst. of Medicine 1998, NEJM 2004) – no son planificados, de manera tal que tampoco se realiza de antemano una ingestión deliberada de preparados de ácido fólico antes de la concepción. Además de esto, por ejemplo en los EE.UU., aproximadamente un 5 – 8 % de las usuarias no ingieren de manera confiable anticonceptivos orales.
- 60 Para el documento de patente de los EE.UU. US 6.190.693 (de Kafrissen y colaboradores) se presentó como fundamento, por lo tanto, la misión de prevenir determinadas enfermedades, que se pueden tratar mediante ácido fólico,
- 65

de consumidoras de anticonceptivos orales. Kafriksen resolvió este problema por medio de la adición de ácido fólico a un anticonceptivo oral. Él divulgó un método para la administración de ácido fólico mediante utilización de una composición farmacéutica, que contenía tanto sustancias corrientes con acción anticonceptiva como también ácido fólico.

5

La introducción de ácido fólico en anticonceptivos orales alberga en si misma, sin embargo, un grave riesgo para la salud, ya que ésta puede enmascarar los síntomas precoces, que todavía se puedan tratar, de una deficiencia de vitamina B₁₂, tales como por ejemplo anemia megaloblástica. En efecto, Los síntomas hematológicos provocados por una deficiencia de vitamina B₁₂ se pueden tratar, por medio de una toma adicional de folato, tan bien que una deficiencia de vitamina B₁₂ no sea en absoluto reconocible, o respectivamente sea sólo muy difícilmente reconocible y por lo tanto, como consecuencia, no sea diagnosticada. Los síntomas neuropsiquiátricos, tales como por ejemplo los de parestesia y ataxia, permanecen entonces, sin embargo, sin tratar y podrían empeorar de una manera irreversible.

10

El documento de solicitud de patente europea WO 03/070255 (de Coelingh Bennink) tenía como fundamento, por lo tanto, la misión de evitar un riesgo para la salud, que resulta en el caso de las consumidoras de anticonceptivos orales que contienen ácido fólico por el enmascaramiento de los síntomas de una deficiencia de vitamina B₁₂. Coelingh Bennink resuelve este problema mediante la adición de vitamina B₁₂ a un anticonceptivo oral. Él ha divulgado un estuche para la contracepción hormonal oral que contiene estrógenos y/o gestágenos, tetrahidrofolatos y forzosamente vitamina B₁₂.

15

20

Un problema adicional en el caso de la administración de preparados de ácido fólico y tetrahidrofolatos – que no contienen nada de 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato – es el polimorfismo de la metilen-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR C677T), que se presenta de modo hereditario mixto en aproximadamente un 55 % de la población caucásica y de modo hereditario puro en aproximadamente un 10 - 15 % de ella. Este polimorfismo conduce a una actividad reducida de la metilen-tetrahidrofolato reductasa, de manera tal que las mujeres afectadas no pueden metabolizar en medida suficiente el folato y el tetrahidrofolato congénitos en una medida suficiente para formar el 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato activo en el organismo. Este polimorfismo es un factor de riesgo reconocido de enfermedades debidas a una deficiencia de folato, en particular para defectos del tubo neural.

25

30

Como otro problema adicional se añade a esto, en el sentido de dificultar, el hecho de que el ácido fólico no es ninguna sustancia presente por naturaleza en los alimentos. Con el fin de ser eficaz biológicamente, él debe de ser transformado en el metabolismo primeramente por medio de la enzima dihidrofolato reductasa en un 7,8-dihidrofolato y un (6S)-tetrahidrofolato. La capacidad metabólica, en particular de la primera etapa de activación, para la transformación de la provitamina ácido fólico en sus formas reducidas activas, es limitada y varía además de ello grandemente de un individuo a otro. Puesto que la enzima dihidrofolato reductasa no desempeña ningún cometido en el caso del metabolismo de la metafolina, no son de esperar interacciones entre medicamentos, que inhiben a la dihidrofolato reductasa, tales como p.ej. el metotrexato y la dihidrofolato reductasa.

35

40

Con el fin de abastecer de manera suficiente con folato también a mujeres, que padecen de una deficiencia de metilen-tetrahidrofolato reductasa, el documento de patente europea EP 0898965 (de Müller y colaboradores) propone la utilización del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico o respectivamente de correspondientes sales farmacéuticamente compatibles, como complemento de alimentos o como parte componente de medicamentos. El documento de solicitud de patente europea EP 1044975 A1, divulga, entre otras cosas, unas sales cristalinas estables del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico y procedimientos para su preparación.

45

El documento de solicitud de patente de los EE.UU. US 2006/034954 A1 divulga una formulación farmacéutica que contiene un 5-etil-tetrahidrofolato, fitoestrógenos y la vitamina B₆.

50

Es conocido que una gran parte de los embarazos aparece poco después de la interrupción de la toma del anticonceptivo (Farrow y colaboradores, Human Reproduction Vol. 17, nº 10, páginas 2.754 – 2.761, 2002). En el caso de una aplicación irregular y no confiable se puede llegar al embarazo incluso durante la ingestión. Asimismo es conocido que un ser humano, después de haber terminado una aplicación adicional de folato, puede beneficiarse de ella todavía durante aproximadamente 90 días (FDA Advisory Committee for Reproductive Health Drugs (ACRHD): [Comité Consejero de la Administración de Alimentos y Fármacos para fármacos destinados a la salud reproductiva (ACRHD)]. The public health issues, including the safety and potential clinical benefit, associated with combining folic acid and an oral contraceptive into a single combination product [Las cuestiones de salud pública, incluyendo los beneficios clínicos de seguridad y potenciales, asociados con el hecho de combinar ácido fólico y un anticonceptivo oral para dar un único producto combinado], 15 de Diciembre 2003; Summary Minutes [Minutos de sumarios], pregunta 4). Una premisa para esto es, sin embargo, que en un período de tiempo precedente suficientemente largo se hubiera ingerido ácido fólico en un grado suficientemente alto de un modo adicional a la alimentación normal. Este denominado efecto de depósito en tejidos es visible por un nivel aumentado de folato en los eritrocitos.

55

60

Además, es conocido que unos niveles bajos de folato y altos de homocisteína están asociados con abortos espontáneos múltiples. (Merlen y colaboradores, Obstet. et Gynecol. 2000, 95: páginas 519 - 524).

El presente invento tiene como fundamento la misión de proporcionar un anticonceptivo oral, que ciertamente esté en situación de prevenir enfermedades debidas a una deficiencia de folato, pero al mismo tiempo no pueda enmascarar los síntomas de una deficiencia de vitamina B₁₂. Además, el invento tiene como fundamento la misión de divulgar un régimen de administración, que garantice que la consumidora de la composición farmacéutica conforme al invento esté protegida también todavía durante un cierto período de tiempo después de la interrupción de la toma, de una manera confiable, contra enfermedades o malformaciones debidas a una deficiencia de folato, en particular de defectos del tubo neural. Ambas cosas son válidas aquí también en el caso de un polimorfismo, presente de manera homo- o respectivamente heterocigótica, de la metilen-tetrahidrofolato reductasa de la usuaria, que perjudica a la posibilidad de utilización de ácido fólico por el organismo y por consiguiente a su actividad biológica para la evitación de defectos del tubo neural.

El problema planteado por esta misión se resuelve conforme al invento mediante una composición farmacéutica, que contiene uno o varios gestágenos y estrógenos, opcionalmente vitamina B₆ y/o vitamina B₂, y un 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato, así como sustancias auxiliares y de vehículo farmacéuticamente compatibles.

El invento se basa en el reconocimiento, sorprendente frente al documento WO 03/070255, de que un tratamiento y una prevención de enfermedades debidas a una deficiencia de folato son posibles también sin enmascaramiento de síntomas de una deficiencia de vitamina B₁₂ por administración únicamente de un 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato. Por lo tanto es necesaria una toma de vitamina B₁₂ con el fin de evitar el riesgo para la salud, que se expone en el documento WO 03/070255. A pesar de la administración de un 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato, un médico puede diagnosticar y eventualmente tratar una deficiencia de vitamina B₁₂.

En el caso de una deficiencia existente de vitamina B₁₂, entonces se puede administrar naturalmente de modo adicional vitamina B₁₂. La adición de otras vitaminas tales como por ejemplo la vitamina B₆ o la vitamina B₂ es asimismo posible opcionalmente. El invento se basa además de esto en el reconocimiento, sorprendente frente al documento WO 03/070255, de que, a diferencia de la administración de folatos o de otros tetrahidrofolatos, únicamente la utilización de 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato en un anticonceptivo hace factible la posibilidad de utilización ilimitada y suficiente de los componentes de folato por el organismo, también en el caso de un polimorfismo, presente de manera homo- o respectivamente heterocigótica, de la metilen-tetrahidrofolato reductasa, y por consiguiente de su actividad biológica para la evitación de malformaciones congénitas debidas a una deficiencia de folato.

Un 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato es sintetizado en el metabolismo (véase la figura 1) a partir de un 5,10-metilen-(6R)-tetrahidrofolato. Esta reacción bioquímica es catalizada por la enzima metilen-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR), de la que se conocen diferentes mutaciones genéticas, que en parte se manifiestan en una actividad biológica limitada (polimorfismo C677T de MTHFR). Un 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato es transformado en un tetrahidrofolato en una etapa adicional, que es catalizada por la enzima metionina sintasa (MS). En este caso se efectúa la transferencia del grupo 5-metilo desde el 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato al aminoácido homocisteína (Hcy), que en este caso es transformado en el aminoácido metionina (Met). Esta reacción, dependiente de la vitamina B₁₂, es designada en el metabolismo de la homocisteína también como remetilación de la homocisteína. El 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato ocupa una posición especial en el conjunto de los folatos reducidos, dado que un 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato puede ser transformado en un tetrahidrofolato solamente mediante la reacción de remetilación de la homocisteína. El tetrahidrofolato es la molécula portadora propiamente dicha para unidades con un carbono de diferentes etapas de oxidación. En el metabolismo, un 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato puede ser sintetizado solamente a partir de un 5,10-metilen-(6R)-tetrahidrofolato y puede ser metabolizado ulteriormente solo por transformación en un tetrahidrofolato. La primera reacción enzimática (MTHFR) no es reversible en condiciones fisiológicas, y la segunda reacción enzimática (con MS) es dependiente de la vitamina B₁₂, es decir que en el caso de una deficiencia de vitamina B₁₂ se acumula un 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato y no puede ser metabolizado ulteriormente. Este fenómeno es conocido también por el concepto de trampa de metilo (en inglés methyl trap). Solamente tiene esta propiedad especial un 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato, pero no todos los demás folatos oxidados y reducidos tales como ácido fólico, 7,8-dihidrofolato, (6S)-tetrahidrofolato, 5-formil-(6S)-tetrahidrofolato, 10-formil-(6R)-tetrahidrofolato, 5,10-metilen-(6R)-tetrahidrofolato, 5,10-metilen-(6R)-tetrahidrofolato y 5-formimino-(6S)-tetrahidrofolato. El 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato es el único folato, presente en la naturaleza, que no enmascara a una deficiencia de vitamina B₁₂. Esto constituye una importancia especial en el caso de utilizarse un 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato en combinación con anticonceptivos orales y es objeto del presente invento.

Como gestágenos pueden encontrar utilización en la composición farmacéutica conforme al invento las siguientes sustancias: levonorgestrel, norgestimato, noretisterona, didrogesterona, drospirona, 3-beta-hidroxi-desogestrel, 3-ceto-desogestrel (= etonogestrel), 17-desacetil-norgestimato, 19-nor-progesterona, acetoxi-pregnenolona, alil-estrenol, amgestona, clormadinona, ciproterona, demegestona, desogestrel, dienogest, dihidrogesterona, dimetisterona, etisterona, diacetato de etinodiol, acetato de fluogestona, gastrinona, gestodeno, gestrinona, hidroximetil-progesterona, hidroxi-progesterona, linestrenol (= linoestrenol), mecirogestona, medroxi-progesterona, meggestrol, melengestrol, nomegestrol, noretindrona (= noretisterona), noretinodrel, norgestrel (inclusive d-norgestrel y dl-norgestrel), norgestrienona, normetisterona, progesterona, quingestanol, (17alfa)-17-hidroxi-11-metilen-19-nor-pregna-4,15-dieno-20-in-3-ona, tibolona, trimegestona, acetofenida de algestona, nestorona, promegestona, ésteres de 17-hidroxi-progesterona, 19-nor-17-hidroxi-progesterona, 17alfa-etinil-testosterona, 17alfa-etinil-19-nor-testosterona, oxima de d-17beta-acetoxi-13beta-etil-17alfa-etinil-gon-4-en-3-ona, tanaprogel. Se prefieren levonorgestrel, norgestimato, noretisterona, drospirona y didrogesterona. Se prefiere especialmente la drospirona.

Como estrógenos, se consideran etinil-estradiol, mestranol, quinestranol, estradiol, estrona, estrana, estriol, estetrol y estrógenos equinos conjugados. Se prefieren aquí etinil-estradiol, estradiol y mestranol, y es especialmente preferido el etinil-estradiol.

5

Las cantidades, utilizadas conforme al invento, de los respectivos gestágenos y/o estrógenos, corresponden a las cantidades usualmente conocidas en anticonceptivos.

Éstas son normalmente, por ejemplo para los gestágenos seguidamente mencionados:

Drospirenona	0,5 - 5 mg
Levonorgestrel	30 - 250 µg
Norgestimato	180 - 250 µg
Acetato de noretisterona	0,5 - 1 mg
Acetato de ciproterona	1 - 2 mg
Desogestrel	20 - 150 µg
Dienogest	2 - 3 mg
Gestodeno	60 - 75 µg
Tibolona	2,5 mg

10

De acuerdo con el presente invento, la cantidad preferida administrada diariamente, por ejemplo, de drospirenona, es de 0,5 a 5 mg, de manera especialmente preferida de 3 mg.

15

La cantidad de estrógenos, que se utiliza conforme al invento, es, para los estrógenos seguidamente mencionados, de aproximadamente:

Etinil-estradiol	10 - 50 µg
Estradiol	1 - 4 mg
Mestranol	50 µg

20

De acuerdo con el presente invento, la cantidad preferida administrada diariamente, por ejemplo de etinil-estradiol, es de 10 a 50 µg, de manera especialmente preferida de 10 a 30 µg, de manera muy especialmente preferida de 20 a 30 µg.

Como 5-metil-(6S)-tetrahydrofolatos en la forma conforme al invento se designa a la forma de ácido libre así como a sales farmacéuticamente compatibles y modificaciones del ácido 5-metil-(6S)-tetrahydrofólico (ácido N-[4-[[[(2-amino-1,4,5,6,7,8-hexahidro-4-oxo-5-metil-(6S)-pteridinil)metil]amino]benzoil]-L-glutámico).

25

Las sales farmacéuticamente compatibles deberían ser compatibles tanto farmacológica como también farmacéuticamente. Tales sales compatibles farmacológica y farmacéuticamente pueden ser sales de metales alcalinos o alcalino-térreos, preferiblemente sales de sodio, potasio, magnesio o calcio. Se prefiere especialmente la sal de calcio.

30

La cantidad utilizada, por ejemplo de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahydrofólico (metafolina), especialmente preferida conforme al invento, se encuentra entre 0,1 y 10 mg, de manera preferida de 0,4 a 1 mg, de manera especialmente preferida de 451 µg (correspondientes a 400 µg de ácido fólico o respectivamente a 416 µg del ácido 5-metil-(6S)-tetrahydrofólico).

35

Como modificación de los 5-metil-(6S)-tetrahydrofolatos se emplean de manera preferente las modificaciones cristalinas de acuerdo con el documento EP 1044975.

40

Opcionalmente puede estar contenida la vitamina B₆ o la vitamina B₂. Para la realización del invento no es necesaria, sin embargo, una correspondiente adición. La vitamina B₆ se puede utilizar en una dosis comprendida entre 1 mg y 5 mg, de manera preferida, en el caso de una administración dosificada normalmente, entre 1 mg y 3 mg por día. La vitamina B₂ se puede emplear en una dosis comprendida entre 1 mg y 5 mg, de manera preferida, en el caso de una administración dosificada normalmente, entre 1 mg y 2 mg por día y, en el caso de una administración dosificada en alto grado, entre 2 y 5 mg por día.

45

Los gestágenos y/o estrógenos son en este caso las sustancias eficaces como anticonceptivas. Un 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato se añade en forma de una vitamina, con el fin de prevenir enfermedades y malformaciones debidas a una deficiencia de folato, sin enmascarar en tal caso, sin embargo, los síntomas de una deficiencia de vitamina B₁₂ que esté presente eventualmente. Adicionalmente, se benefician de un 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato también aquellas mujeres que, a causa de una actividad enzimática de MTHFR disminuida (polimorfismo C677T de MTHFR), están en situación solamente de una manera limitada para la metabolización del ácido fólico pero también de folatos reducidos.

50

En la variante preferida del presente invento, la cantidad administrada diariamente de drospirenona es de 0,5 a 5 mg, de manera preferida de 3 mg, la de etinil-estradiol es de 10 a 50 µg, de manera preferida de 10 a 30 µg, de manera especialmente preferida de 20 a 30 µg. La sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahydrofólico está contenida en esta

variante preferida del presente invento en una cantidad de 0,1 a 10 mg, de manera preferida de 0,4 a 1 mg, de manera especialmente preferida de 451 µg (correspondientes a 400 µg de ácido fólico).

5 La formulación de los preparados farmacéuticos sobre la base de la nueva composición farmacéutica se efectúa de una manera de por sí conocida, elaborando las sustancias activas junto con las sustancias de vehículo, los materiales de carga y relleno, los agentes influyentes sobre la desintegración, los agentes aglutinantes, los agentes retenedores de la humedad, los agentes de deslizamiento, los agentes de absorción, los agentes diluyentes, los agentes correctores del sabor, los agentes colorantes, y así sucesivamente, que son usuales en la galénica, y transformándolas en las deseadas formas de aplicación, que también incluyen formas retardadas.

10 En el medicamento conforme al invento pueden estar presentes en unidades de dosificación comunes el estrógeno y el gestágeno así como el 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato. El estrógeno con el gestágeno, por una parte, así como el 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato, por otra parte, pueden ser formulados sin embargo también en unidades de dosis separadas.

15 Tanto la vitamina B₁₂ como también un 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato son inestables frente al oxígeno del aire y a la humedad del aire. En el intento de formular uno junto a otra el etinil-estradiol y a la vitamina B₁₂ se comprobó una incompatibilidad de estas dos sustancias entre sí. Las mediciones de las incompatibilidades entre los componentes previstos de las formulaciones se llevaron a cabo mediante métodos termoanalíticos (DSC, acrónimo de Differential Scanning Calorimetry = calorimetría de barrido diferencial). Las incompatibilidades pueden ser reconocidas en tal caso por unas más pequeñas entalpías de fusión y temperaturas de fusión. Éstas son causadas, por ejemplo, por medio de una proporción disminuida de sustancia cristalina y del aumento de las impurezas. En la determinación se investigaron mezclas binarias de sustancias auxiliares o activas en cada caso con vitamina B₁₂ y se comprobó la compatibilidad bajo la influencia de diferentes gases y temperaturas. La vitamina B₁₂ mostró, en las investigaciones descritas, una fuerte interacción con el etinil-estradiol. Los resultados de las mediciones de la incompatibilidad se pueden tomar de la Tabla 1.

25 Tabla 1: Recopilación de la investigación de compatibilidad

Sustancia	Compati-bilidad	Categoría de la compatibilidad	Comentarios
Drospirenona	+	Predominantemente buena	Sensible al O ₂
Etinil-estradiol	---	Fuerte interacción	Fuertemente sensible al O ₂
Complejo de etinil-estradiol y β-ciclodextrina	+	Predominantemente buena por debajo de 60°C	Sensible al O ₂ , sensible a la humedad
Lactosa	+	Predominantemente buena por debajo de 60°C	Sensible al O ₂ , sensible a la humedad
Almidón de maíz	++	Buena por debajo de 60°C	Sensible al O ₂ , sensible a la humedad
Almidón de maíz modificado	++	Buena por debajo de 60°C	Sensible al O ₂ , sensible a la humedad
Poli(vinil-pirrolidona)	+	Predominantemente buena por debajo de 60°C	Sensible al O ₂ , sensible a la humedad
Estearato de magnesio	++/-	Indiferente, buena por debajo de 60°C	Sensible al O ₂ , sensible a la humedad
Hidroxipropil-metil-celulosa	++	Buena por debajo de 60°C	Sensible al O ₂ , sensible a la humedad
Hidroxipropil-celulosa	++	Buena por debajo de 60°C	Sensible al O ₂ , sensible a la humedad
Maltodextrina	+/-	Buena por debajo de 60°C	Sensible al O ₂ , sensible a la humedad
Poli(etilenglicol) 6000	-	Interacción con la humedad	Sensible al O ₂ , sensible a la humedad
Lackmix (mezcla de barnices)	+	Predominantemente buena por debajo de 60°C	Sensible al O ₂ , sensible a la humedad

Leyendas:

- 30 ++ una buena compatibilidad esperada por debajo de la temperatura indicada
- + compatibilidad por debajo de la temperatura indicada
- 35 ++/- compatibilidad indiferente, posiblemente buena compatibilidad por debajo de la temperatura indicada
- +/- compatibilidad indiferente, parece ser compatible por debajo de la temperatura indicada
- (---) (fuerte) interacción, incompatible.

Una poli(vinilpirrolidona) (PVP) es especialmente apropiada, a causa de sus propiedades humectantes, para formulaciones de hormonas (Moneghini y colaboradores, Int J Pharm 175, 1998, 177 - 183). Una formulación de un 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato con una PVP acelera, sin embargo, la descomposición del 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato (compárense las Tablas 2 y 3; proceso 3).

5 Un problema planteado por una misión adicional, que se presentó como fundamento de esta solicitud, y que es resuelto con el presente invento, es por lo tanto el de proporcionar una posibilidad de formular de una manera estable el etinil-estradiol en presencia de un 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato y opcionalmente de la vitamina B₁₂.

10 Se descubrió que la incompatibilidad entre el etinil-estradiol y la vitamina B₁₂ se puede evitar sorprendentemente mediante el recurso de que el etinil-estradiol se emplea, en el caso de la formulación como un compuesto complejo de etinil-estradiol y beta-ciclodextrina (etinil-estradiol como clatrato con β-ciclodextrina; para la producción compárense el documento WO 02/49675).

15 Correspondientes formulaciones conformes al invento se describen en el Ejemplo de realización 1 (compárense las composiciones A, B y D).

20 Ellas contienen, entre otras cosas, una mezcla de un almidón de maíz y un almidón de maíz modificado (en inglés starch). Un almidón se compone de amilosa y amilopectina. Ambos compuestos son unos polisacáridos que se basan en unidades de α-glucosa. En vez del almidón de maíz se pueden utilizar en formulaciones farmacéuticas, sin embargo, también, por ejemplo, un almidón de arroz, un almidón de patata o un almidón de trigo. El almidón se emplea en estado hinchado, suspendido o disuelto como un líquido aglutinante o como un material sólido. Él puede estar sin modificar o modificado parcialmente. El almidón de maíz, utilizado preferentemente conforme al invento, tiene la fórmula empírica (C₆H₁₀O₅)_n con n = 300 - 1.000. Su peso molecular es de 50.000 - 160.000.

25 El almidón utilizado en formulaciones farmacéuticas sirve solamente en una parte como material de carga y relleno puro. Por otra parte, él encuentra utilización como aglutinante. Conforme al invento, ha de añadirse 1 - 5 %, de manera preferida -1,8 - 3 % del peso de las tabletas como aglutinante en forma de un almidón de maíz. Junto al almidón de maíz, pueden emplearse como aglutinantes un almidón, un compuesto de almidón tal como maltodextrina, o derivados de celulosas, tales como por ejemplo una carboximetil-celulosa, una etil-celulosa, una hidroxipropil-celulosa, una hidroxipropil-metil-celulosa o una metil-celulosa. Conforme al invento, se utilizan preferentemente derivados de celulosas que tienen un bajo grado de sustitución. Éstos muestran una viscosidad de 1 - 20 mPas en una solución acuosa al 2 por ciento. Son preferidos conforme al invento unos derivados con una viscosidad de 2 - 20 mPas, y son especialmente preferidos los que tienen una viscosidad de 3 - 6 mPas.

30 En la formulación preferida conforme al invento, una parte del almidón de maíz utilizado se puede reemplazar por una hidroxipropil-celulosa (HPC) con un bajo grado de sustitución, en una concentración de 0,5 - 5 % (p/p = peso/peso), de manera preferida de 1 - 3 % (p/p), de manera especialmente preferida de 2 % (p/p). Está sustituida en un bajo grado la hidroxipropil-celulosa presentemente siempre que esté esterificado o eterificado no menos que un 5 % y no más de un 16 % de sus grupos hidroxilo.

35 En la Tabla 2 se representa el contenido de 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato por cada tableta en % referido al contenido nominal de 100 % en dependencia del aglutinante utilizado inmediatamente en el tiempo después de la producción. El contenido representado de 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato se determinó en el ensayo de uniformidad del contenido (en inglés Content Uniformity Test (CUT)). La producción de la formulación investigada (proceso 2) se efectuó por mezcladura de los componentes, granulación con la parte del almidón de maíz que se utiliza como aglutinante, absorción del 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato después de haberse terminado el proceso de granulación, mezcladura renovada y formación de tabletas. En comparación con esto, a la formulación de acuerdo con el proceso 3 se le añade una poli(vinilpirrolidona) en vez del almidón de maíz como aglutinante. El contenido de 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato en la formulación preparada de acuerdo con el proceso 3 es más pequeño.

Tabla 2: Contenido de metafolina en dependencia del aglutinante directamente después de la producción

	Contenido de metafolina absorción, PVP (proceso 3)	Contenido de metafolina absorción, almidón de maíz (proceso 2)
Valor medio	90,5 %	96,1 %

55 En la Tabla 3 se representa el contenido de 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato en dependencia del agente aglutinante utilizado después de un almacenamiento durante un mes a determinadas temperaturas y humedades del aire. La tendencia reconocible en la Tabla 2, a que el 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato formulado con PVP sea más inestable, se confirma en particular en unas condiciones de almacenamiento de 40°C y una humedad relativa del aire (Hr) de 75 %.

Tabla 3: Contenido de metafolina en dependencia del aglutinante después de un almacenamiento

	25°C/ Hr 60 % absorción PVP (proceso 3)	25°C/ Hr 60 % absorción almidón de maíz (proceso 2)	40°C/ Hr 75% absorción PVP (proceso 3)	40°C/ Hr 75% absorción almidón de maíz (proceso 2)
Viales abiertos	89,5 %	92,1 %	37,7 %	67,7 %

La producción de una formulación oral se efectúa normalmente mediante granulación, formación de tabletas y revestimiento con películas. Sin embargo, el 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato es descompuesto ya durante la granulación, a causa de su sensibilidad al oxígeno y a la humedad. Es especialmente llamativa, sin embargo, la descomposición del 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato durante el almacenamiento. En una formulación, en la que – como es usual – todos los componentes del medicamento, inclusive el 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato, primeramente se mezclan y tan solo después de esto se granulan, después de un período de tiempo de almacenamiento de un mes a 40°C y con una humedad relativa del aire de 75 % en viales cerrados se conservó solamente un resto de escasamente 60 % (compárese la Tabla 5) del 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato originalmente empleado. Las pérdidas durante el proceso de granulación se pueden disminuir, absorbiendo el 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato tan solo después de la terminación del proceso de granulación. Por cuanto que la adición en seco durante la producción conduce a una estabilización del 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato. Sorprendentemente, esto da lugar además de ello también a una estabilización adicional durante el almacenamiento. El contenido de 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato, en una formulación producida por posterior absorción se encuentra situado durante iguales períodos de tiempo de almacenamiento en condiciones idénticas, por encima de un 90 % (compárese la Tabla 5)

La Tabla 4 muestra el contenido de 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato por cada tableta en % en dependencia del proceso de producción utilizado inmediatamente en el tiempo después de la producción. La diferencia entre el proceso 1 y el proceso 2 se encuentra en el momento en que se había añadido el 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato en el caso de la producción de la tableta investigada. En el proceso 1, el 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato ya estaba presente en la mezcla al realizar la granulación, mientras que en el proceso 2 él fue absorbido tan solo a continuación de la granulación. El contenido de 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato en la formulación producida con el proceso 1 es manifiestamente más pequeño.

Tabla 4: Contenido de metafolina en dependencia del proceso de producción directamente después de la producción

	Contenido de metafolina granulación (proceso 1)	Contenido de metafolina absorción (proceso 2)
Valor medio	88,5	96,1 %
Coefficiente de reparto	6,1	2,5

La Tabla 5 muestra el contenido de 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato en dependencia del procedimiento de producción utilizado después de un almacenamiento durante un mes a determinadas temperaturas y humedades del aire. La tendencia reconocible en la Tabla 4, a que ya antes de la granulación el 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato añadido sea más inestable, se confirma en particular en unas condiciones de almacenamiento de 40°C y una humedad relativa del aire de 75 % (Hr)

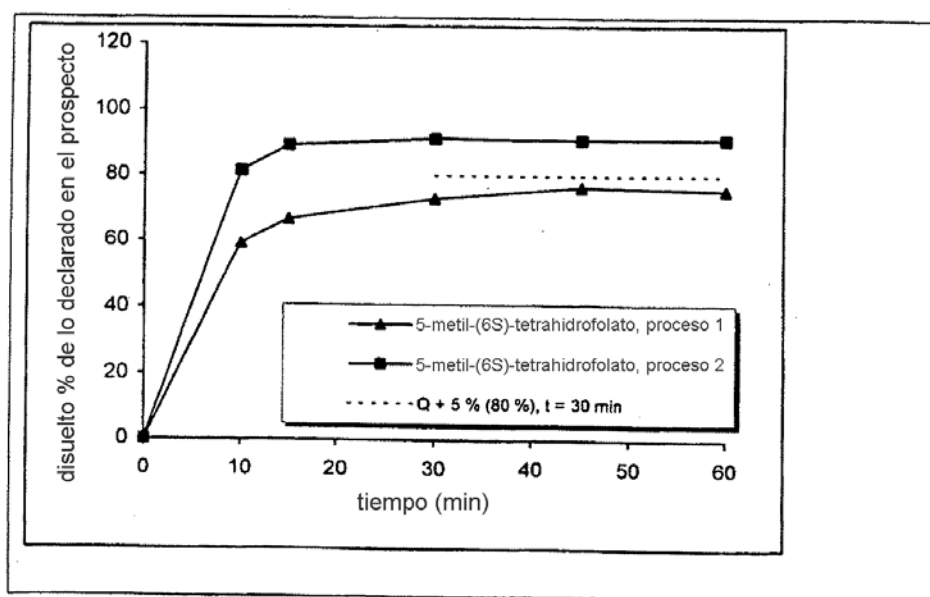
Tabla 5: Contenido de metafolina en dependencia del proceso de producción después del almacenamiento

	25°C/ Hr 60% granulación (proceso 1)	25°C/ Hr 60% absorción (proceso 2)	40°C/ Hr 75% granulación (proceso 1)	40°C/ Hr 75% absorción (proceso 2)
Viales abiertos	63,2 %	92,1 %	43,4 %	67,7 %
Viales cerrados	74,5 %	92,5 %	58,9 %	90,1 %

Es conocido que en el caso de una adición en seco, la puesta en libertad se efectúa más lentamente que en el caso de una granulación. Sorprendentemente, se comprobó, sin embargo, que la adición en seco del 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato no retrasa la puesta en libertad, sino que incluso la acelera. Para esto, las tabletas se investigaron en un ensayo de disolución in vitro mediante un equipo de USP paddle (paleta) a 50 rpm (revoluciones por minuto) y 37°C en una solución acuosa al 0,03 por ciento de ácido ascórbico. La Tabla 6 muestra los resultados de los ensayos de disolución in vitro.

Tabla 6: Disolución en %

Tiempo [min]	5-metil-(6S)-tetrahydrofolato proceso 1 disolución [%]	5-metil-(6S)-tetrahydrofolato proceso 2 disolución [%]
0	0	0
10	59,2	81,4
15	66,8	89,3
30	73,1	91,3
45	76,7	91,1
60	75,8	91,2



5

La ingestión regular de la composición farmacéutica conforme al invento con la dosis especialmente preferida de 451 μg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahydrofólico por día, conduce a un aumento de las concentraciones de folato en el suero y en los eritrocitos, hasta que se alcanza un equilibrio de fluencia (en inglés steady State = en régimen permanente). La correspondiente cinética de invasión con folato en los eritrocitos se describe por un periodo de tiempo de semidescomposición de 6 a 10 semanas. Sobre la base de este período de tiempo de semidescomposición, es de esperar la consecución de un nivel de aproximadamente 97 % del régimen permanente de folato en eritrocitos después de aproximadamente 5 períodos de tiempo de semidescomposición (correspondientes a alrededor de 30 a 50 semanas). En el caso de una ingestión diaria continuada de la composición farmacéutica conforme al invento, los niveles de folato en eritrocitos permanecen dentro del intervalo de las concentraciones en régimen permanente. Después de haber interrumpido la toma de la composición farmacéutica conforme al invento, los niveles de folato en eritrocitos disminuyen lentamente con un período de tiempo de semidescomposición asimismo de aproximadamente 6 a 10 semanas. De esta manera los niveles de folato en eritrocitos permanecen, también sin ninguna ingestión continuada adicional de la composición farmacéutica conforme al invento, durante varias semanas en un intervalo situado por encima del límite de 906 nmol/l, que generalmente se considera como suficiente para la evitación de defectos del tubo neural. El preparado conforme al invento garantiza por lo tanto la disminución del riesgo de enfermedades debidas a una deficiencia de folato y de malformaciones congénitas debidas a una deficiencia de folato, incluso después de la terminación de una ingestión durante un largo período de tiempo del medicamento conforme al invento ("píldora").

25

Es conforme al invento también la utilización de un 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato, de uno o varios estrógenos y gestágenos, así como opcionalmente de vitamina B₆ y/o vitamina B₂ así como de sustancias auxiliares y de vehículo farmacéuticamente compatibles, en ausencia de la vitamina B₁₂, para la producción de un medicamento para la disminución, que persiste por lo menos durante 8 semanas después de la terminación de una precedente ingestión a largo plazo y continuada de este medicamento, del riesgo de enfermedades debidas a una deficiencia de folato y a malformaciones congénitas debidas a una deficiencia de folato.

30

Es conforme al invento asimismo un estuche que contiene por lo menos 20 unidades de dosis diarias, que contienen el medicamento conforme al invento, y por lo menos una unidad de dosis diaria, que contiene un 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato, así como opcionalmente vitamina B₆ y/o vitamina B₂, siendo por lo menos de 28 el número de todas las

unidades de dosis contenidas en el estuche, y estando dispuestas las unidades de dosis de tal manera que en primer lugar se ingieran las unidades de dosis que contienen el medicamento conforme al invento y a continuación las unidades de dosis que no contienen ni un estrógeno ni un gestágeno. En el caso de las por lo menos 20 unidades de dosis diarias que contienen el medicamento conforme al invento, mencionadas en primer lugar, también es posible formular por separado el 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato y disponerlas en el espacio como unidades de dosis adicionales, de tal manera que a partir de esta disposición se establezca la ingestión en común de ambas unidades de dosis.

Otros formas de realización conformes al invento para diferentes estuches se reproducen en las reivindicaciones 18 a 22, 38, 39 y 40.

En particular, también es posible de acuerdo con las reivindicaciones 43 a 50 administrar el medicamento conforme al invento en un denominado "régimen prolongado" (= del inglés "extended regime"). Por este concepto se entiende una toma constante, más larga que 28 días, del medicamento, siendo completado el ciclo prolongado de aplicación mediante una toma durante 1 a 7 días de unidades de dosis que contienen exclusivamente un 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato o mediante ingestión de 1 a 7 placebos (unidades de dosis sin sustancia activa) o de 1 a 7 días con píldoras a ciegas (ninguna administración de ningún tipo de unidades de dosis).

Los siguientes Ejemplos sirven para la explicación adicional del objeto del invento, sin querer limitarlo a éstos.

20 Ejemplo 1:

La composición de tabletas conformes al invento (80 mg) puede tomarse de la Tabla 7

Tabla 7: Composición de tabletas conformes al invento

25

Ingrediente	Cantidad			
	A	B	C	D
Drospirenona	3 mg	3 mg	---	3 mg
Etinil-estradiol *	0,03 mg	0,02 mg	---	0,03 mg
Metafolina	0,451 mg	0,451 mg	0,451 mg	0,451 mg
Vitamina B12	----	---	---	0,1 mg
Monohidrato de lactosa	hasta 80 mg	hasta 80 mg	hasta 80 mg	hasta 80 mg
Almidón de maíz	16,40 mg	16,40 mg	16,40 mg	16,40 mg
Almidón de maíz **	2 mg ***	2 mg ***	2 mg ***	2 mg ***
Almidón de maíz modificado	9,60 mg	9,60 mg	9,60 mg	9,60 mg
Estearato de magnesio	0,80 mg	0,80 mg	0,80 mg	0,80 mg

*: Opcionalmente en forma de un compuesto complejo de etinil-estradiol y beta-ciclodextrina. El dato de cantidad se refiere en tal caso a un etinil-estradiol no convertido en complejo. En el caso de la utilización del complejo de etinil-estradiol y beta-ciclodextrina ha de emplearse aproximadamente la cantidad diez veces mayor. El contenido de etinil-estradiol en el complejo con β -ciclodextrina es, en efecto, de aproximadamente 9,5 a 12,5 % (compárese el documento WO 02/49675).

** : La parte del almidón de maíz que está caracterizada con ** se puede reemplazar por un aglutinante alternativo tal como, por ejemplo, por 1,6 mg de una hidroxipropil-celulosa con un bajo grado de sustitución.

35

***: La cantidad del almidón de maíz ** empleado como aglutinante puede ser, por ejemplo, también de 1,8 mg.

La producción de la formulación oral se efectúa por mezcla de los componentes arriba mencionados, por granulación con la parte del almidón de maíz que se ha utilizado como aglutinante, absorción de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico después de haberse terminado el proceso de granulación, mezcla renovada, formación de tabletas y revestimiento con películas.

40 Ejemplo 2:

45 A 80 mujeres jóvenes sanas en la edad capaz de engendrar se les extrae sangre a unos intervalos de 8 semanas, y el nivel de folato en eritrocitos se determina con un método microbiológico inmunológico o instrumental validado (p.ej. HPLC, LCMS/MS) = cromatografía de fase líquida de alto rendimiento, espectro de masas con cromatografía líquida / espectro de masas) o con una combinación apropiada de estos métodos.

50 8 semanas después de la primera extracción de sangre (fase de escrutinio (en inglés screening)) se aplican durante un período de tiempo de 40 semanas:

diariamente 451 μ g de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico

55 o alternativamente:

- 5 cada vez en los primeros 21 días del respectivo ciclo se administran al mismo tiempo 3 mg de drospirenona, 30 µg de etinil-estradiol y 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico (tableta conforme a la composición A según el Ejemplo de realización 1). En una fase que sigue inmediatamente a continuación de esto, se prosigue la administración de 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico durante 7 días (composición C). Durante otros 21 días (segundo ciclo) se aplican de nuevo 3 mg de drospirenona, 30 µg de etinil-estradiol y 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico (composición A) y durante otros 7 días solamente 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico (composición C) y así sucesivamente (fase de medicación).
- 10 Después de 48 semanas ya no se administra nada del 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato. Alternativamente, se pueden administrar adicionalmente drospirenona y etinil-estradiol durante otras 40 semanas adicionales o asimismo se puede interrumpir la toma.
- 15 La última extracción de sangre se efectúa después de 88 semanas. La tasa de abandonos (en inglés drop out rate) puede ser hasta de 50 %, a causa del carácter a largo plazo del estudio.

Ejemplo 3:

- 20 A 80 mujeres jóvenes sanas en edad capaz de engendrar se les extrae sangre a intervalos de 8 semanas y se determina el nivel de folato en eritrocitos con un método microbiológico inmunológico o instrumental validado (p.ej. HPLC, LCMS/MS) o con una combinación apropiada de estos métodos.
- 25 8 semanas después de la primera extracción de sangre se administran durante un período de tiempo de 40 semanas, en cada caso en los primeros 24 días del respectivo ciclo, al mismo tiempo 3 mg de drospirenona, 20 µg de etinil-estradiol y 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico (composición B). En una fase que sigue inmediatamente a esto, se prosigue la administración de 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico durante 7 días (composición C). Durante 21 días adicionales (segundo ciclo) se aplican de nuevo 3 mg de drospirenona, 20 µg de etinil-estradiol y 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico (composición B) y durante otros 7 días se aplican solamente 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico (composición C) y así sucesivamente.
- 30 Después de 48 semanas ya no se administra nada del 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato, mientras que la drospirenona y el etinil-estradiol se administran ulteriormente durante 40 semanas más o asimismo se puede interrumpir su toma.
- 35 La última extracción de sangre se efectúa después de 88 semanas. La tasa de abandonos puede ser hasta de 50 % a causa del carácter a largo plazo del estudio.
- 40 El valor de partida del nivel de folato en eritrocitos de los voluntarios se encuentra situado, según sean las costumbres de nutrición, en aproximadamente 500 a 700 nmol/l, en cualquier caso, sin embargo, por debajo de 906 nmol/l. Este valor aumenta, con unas costumbres de alimentación que permanecen constantes, con una aplicación de la composición farmacéutica conforme al invento en los siguientes días, y ya después de 6 a 8 semanas – es decir después del segundo ciclo – se alcanza un valor de aproximadamente 906 nmol/l. Después de una administración persistente durante por lo menos 30 semanas (que corresponde al valor múltiplo de cinco veces el valor del límite inferior del período de tiempo de semidescomposición) se alcanza, con unas costumbres de alimentación que permanecen constantes, un nivel de folato en eritrocitos de aproximadamente 1.200 a 1.600 nmol/l (en régimen permanente). Después de la terminación de la aplicación del 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato disminuye de un modo continuo el nivel de folato en eritrocitos. Partiendo de una concentración media en régimen permanente de 1.400 nmol/l, con unas costumbres de alimentación que permanecen constantes, se efectúa el traspasamiento a valores inferiores de un nivel de folato en eritrocitos de 906 nmol/l y por consiguiente de la concentración mínima en eritrocitos que es suficiente generalmente para la evitación de defectos del tubo neural, presumiblemente en las semanas undécima hasta tridécima después de la interrupción de la toma de la composición farmacéutica conforme al invento.

Ejemplo 4: Estudio con folato a largo plazo

- 55 A 180 mujeres jóvenes sanas en edad capaz de engendrar (la mitad de ellas reciben una nutrición enriquecida con ácido fólico) se les extrae sangre a intervalos de 2 semanas y se determina el nivel de folato en eritrocitos con un método microbiológico, inmunológico o instrumental validado (p.ej. HPLC, LCMS/MS) o con una combinación apropiada de estos métodos.
- 60 8 semanas después de la primera extracción de sangre, a un primer conjunto de 90 mujeres se les administra en un período de tiempo de 24 semanas
- 65 en cada caso en los primeros 21 días del respectivo ciclo, al mismo tiempo 3 mg de drospirenona, 30 µg de etinil-estradiol y 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico. En una fase que sigue inmediatamente a continuación de esto, se prosigue la administración de 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico durante 7 días. Durante 21 días adicionales (segundo ciclo) se aplican de nuevo 3 mg de drospirenona, 30 µg de etinil-estradiol y 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico

y durante otros 7 días adicionales se aplican solamente 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico y así sucesivamente (fase de medicación).

5 Como conjunto testigo, a un conjunto de 90 mujeres se les administran, de acuerdo con el mismo esquema de administración, 3 mg de drospirenona, 30 µg de etinil-estradiol y 400 µg de ácido fólico.

10 La última extracción de sangre se efectúa en ambos casos después de 24 semanas. A esto le sigue un período de tiempo de observación posterior de 20 semanas, en el que durante 20 semanas se administra el preparado preventivo de la concepción Yasmin®, es decir en cada caso en los primeros 21 días del respectivo ciclo se administran al mismo tiempo 3 mg de drospirenona y 30 µg de etinil-estradiol; inmediatamente a continuación de esto no se administra durante 7 días nada de la sustancia activa (se administran placebos o no se efectúa ninguna administración), La tasa de abandonos puede ser hasta de 30 %.

15 El valor de partida del nivel de folato en eritrocitos de los voluntarios está situado por debajo de 906 nmol/l. Este valor sube, con unas costumbres de alimentación que permanecen constantes, con una aplicación de la composición farmacéutica conforme al invento en los días siguientes, y alcanza en la mayor parte de las mujeres ya después de 6 a 8 semanas un valor de aproximadamente 906 nmol/l. Después de una administración persistente durante 24 semanas, permaneciendo constantes las costumbres de alimentación en ambos conjuntos, se alcanza un nivel de folato en eritrocitos, que muestra la equivalencia entre estos dos conjuntos con tratamiento (criterio de bioequivalencia 80 – 125 %). Después de haberse terminado la aplicación del 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato, disminuye de un modo continuo el nivel de folato en eritrocitos. Se determina el momento en que el nivel de folato en eritrocitos pasa por debajo del umbral reconocido de 906 nmol/l que es considerado en general como suficiente para la evitación de defectos del tubo neural.

25 La mayor parte de las mujeres en el primer conjunto presenta, todavía durante 3 meses después de la terminación de la ingestión, un tal nivel suficiente de folato en eritrocitos.

REIVINDICACIONES

1. Medicamento que contiene
 - 5 - un 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato,
 - uno o varios estrógenos y gestágenos,
 - opcionalmente vitamina B₆ y/o vitamina B₂,
 - así como sustancias auxiliares o de vehículo farmacéuticamente compatibles,

en ausencia de vitamina B₁₂.
- 10 2. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, que contiene por lo menos un estrógeno, seleccionado entre el conjunto formado por etinil-estradiol, mestranol, quinestranol, estradiol, estrona, estrano, estriol, estetrol y estrógenos equinos conjugados.
- 15 3. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, que contiene por lo menos un gestágeno, seleccionado entre el conjunto formado por: levonorgestrel, norgestimato, noretisterona, didrogesterona, drospirenona, 3-beta-hidroxi-desogestrel, 3-ceto-desogestrel (= etonogestrel), 17-desacetil-norgestimato, 19-nor-progesterona, acetoxi-pregnenolona, alil-estrenol, amgestona, clormadinona, ciproterona, demegestona, desogestrel, dienogest, dihidrogesterona, dimetisterona, etisterona, diacetato de etinodiol, acetato de flurogestona, gastrinona, gestodeno, gestrinona, hidroximetil-progesterona, hidroxiprogesterona, linstrenol (= linoestrenol), mecirogestona, medroxiprogesterona, megestrol, melengestrol, nomegestrol, noretindrona (= noretisterona), noretinodrel, norgestrel (inclusive d-norgestrel y dl-norgestrel), norgestrienona, normetisterona, progesterona, quingestanol, (17alfa)-17-hidroxi-11-metilen-19-nor-pregna-4,15-dieno-20-in-3-ona, tibolona, trimegestona, acetofenida de algestona, nestorona, promegestona, ésteres de 17-hidroxi-progesterona, 19-nor-17-hidroxi-progesterona, 17alfa-etinil-testosterona, 17alfa-etinil-19-nor-testosterona, oxima de d-17beta-acetoxi-13beta-etil-17alfa-etinil-gon-4-en-3-ona o tanaproget.
- 20 4. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, que contiene una sal de calcio cristalina del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico.
- 25 5. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, que contiene un 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato, drospirenona y etinil-estradiol.
6. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 5, que contiene una dosis diaria de 0,1 a 10 mg de un 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato.
- 30 7. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 5, que contiene una dosis diaria de 0,4 a 1 mg de un 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato.
8. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 5, que contiene una dosis diaria de 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico.
9. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 5, que contiene una dosis diaria de 0,5 a 5 mg de drospirenona.
- 35 10. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 5, que contiene una dosis diaria de 3 mg de drospirenona.
11. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 5, que contiene una dosis diaria de 10 a 50 µg de etinil-estradiol.
12. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 5, que contiene una dosis diaria de 10 a 30 µg de etinil-estradiol.
13. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 5, que contiene una dosis diaria de 20 µg de etinil-estradiol.
14. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 5, que contiene una dosis diaria de 30 µg de etinil-estradiol.
- 40 15. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 5, que contiene
 - una dosis diaria de 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico.
 - una dosis diaria de 3 mg de drospirenona y
 - una dosis diaria de 20 µg de etinil-estradiol.
- 45 16. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 5, que contiene
 - una dosis diaria de 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico.

- una dosis diaria de 3 mg de drospirenona y
- una dosis diaria de 30 µg de etinil-estradiol.

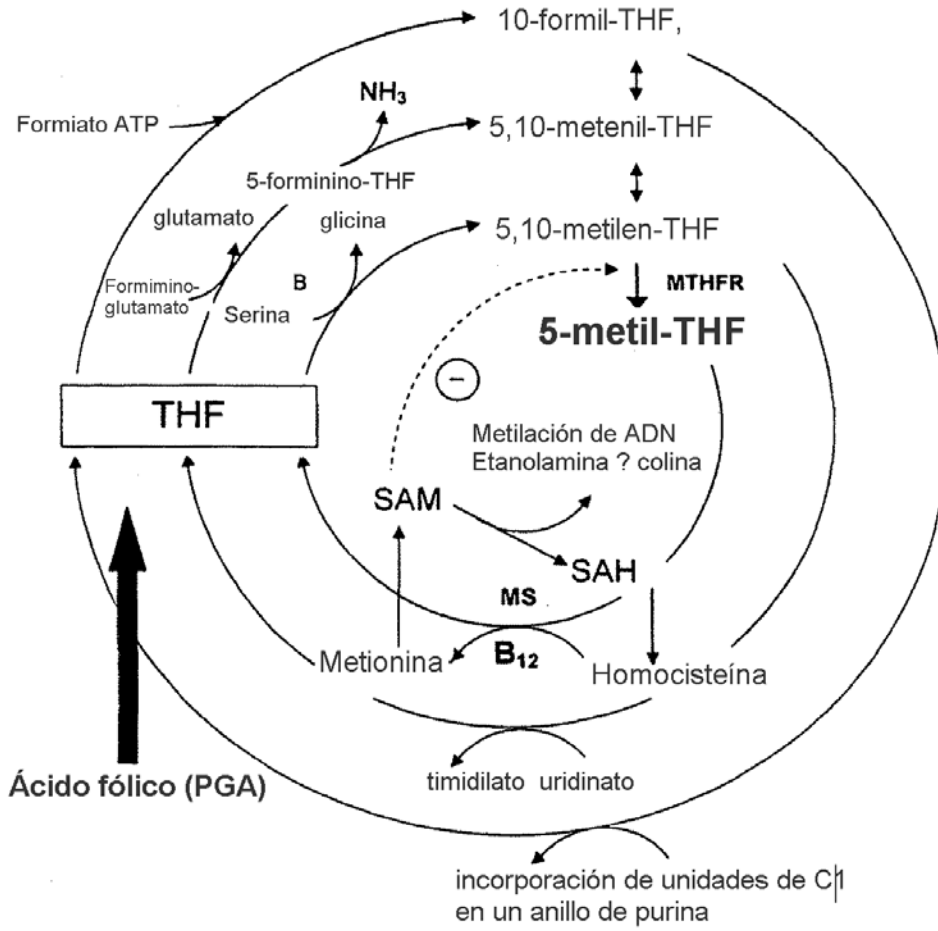
17. Estuche que contiene
- por lo menos 20 unidades de dosis diarias, que contienen un medicamento de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones, y
 - por lo menos una unidad de dosis diaria, que contiene un 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato, así como opcionalmente vitamina B₆ y/o vitamina B₂,
 - siendo por lo menos de 28 el número de todas las unidades de dosis contenidas en el estuche.
 - las unidades de dosis están dispuestas de tal manera que en primer lugar se han de ingerir las unidades de dosis que contienen el medicamento de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones y a continuación se han de ingerir las unidades de dosis que contienen solamente el 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato.
18. Estuche de acuerdo con la reivindicación 17, que contiene
- 20 – 30 unidades de dosis diarias que contienen un medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16 y
 - 1 – 10 unidades de dosis diarias que contienen un 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato.
19. Estuche de acuerdo con la reivindicación 17, que contiene:
- 21 – 26 unidades de dosis diarias que contienen un medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16 y
 - 2 – 7 unidades de dosis diarias que contienen un 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato,
 - siendo de 28 el número de todas las unidades de dosis contenidas en el estuche.
20. Estuche de acuerdo con la reivindicación 17, que contiene
- 21 unidades de dosis diarias que contienen un medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16 y
 - 7 unidades de dosis diarias que contienen un 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato.
21. Estuche de acuerdo con la reivindicación 17, que contiene
- 24 unidades de dosis diarias que contienen un medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16 y
 - 4 unidades de dosis diarias que contienen un 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato.
22. Estuche de acuerdo con la reivindicación 17, que contiene 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahydrofólico en cada una de las unidades de dosis diarias.
23. Utilización de
- un 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato,
 - uno o varios estrógenos y gestágenos,
 - opcionalmente vitamina B₆ y/o vitamina B₂,
 - así como sustancias auxiliares y de vehículo farmacéuticamente compatibles,
- para la producción de un medicamento destinado a la disminución, que dura por lo menos 6 - 10 semanas después de la terminación de una ingestión regular a largo plazo precedente de este medicamento, del riesgo de enfermedades debidas a una deficiencia de folato y a malformaciones congénitas debidas a una deficiencia de folato en ausencia de vitamina B₁₂.
24. Utilización de acuerdo con la reivindicación 23, caracterizada porque la precedente ingestión regular a largo plazo dura por lo menos 30 semanas.
25. Utilización de acuerdo con una de las reivindicaciones 23 ó 24, siendo seleccionado el estrógeno entre el conjunto formado por etinil-estradiol, mestranol, quinestranol, estradiol, estrona, estrano, estriol, estetrol y estrógenos equinos conjugados.
26. Utilización de acuerdo con una de las reivindicaciones 23 ó 24, siendo seleccionado el gestágeno entre el conjunto formado por levonorgestrel, norgestimato, noretisterona, didrogesterona, drospirenona, 3-beta-hidroxi-desogestrel, 3-ceto-desogestrel (= etonogestrel), 17-desacetil-norgestimato, 19-nor-progesterona, acetoxi-

- pregnenolona, alil-estrenol, amgestona, clormadinona, ciproterona, demegestona, desogestrel, dienogest, dihidrogesterona, dimetisterona, etisterona, diacetato de etinodiol, acetato de flurogestona, gastrinona, gestodeno, gestrinona, hidroximetil-progesterona, hidroxiprogesteronona, linestrenol (= linoestrenol), mecirogestona, medroxi-progesterona, megestrol, melengestrol, nomegestrol, noretindrona (= noretisterona), noretinodrel, norgestrel (inclusive d-norgestrel y dl-norgestrel), norgestrienona, normetisterona, progesterona, quingestanol, (17alfa)-17-hidroxi-11-metilen-19-nor-pregna-4,15-dieno-20-in-3-ona, tibolona, trimegestona, acetofenida de algestona, nestorona, promegestona, ésteres de 17-hidroxi-progesterona, 19-nor-17-hidroxi-progesterona, 17alfa-etinil-testosterona, 17alfa-etinil-19-nor-testosterona, oxima de d-17beta-acetoxi-13beta-etil-17alfa-etinil-gon-4-en-3-ona o tanaproget.
- 5 27. Utilización de acuerdo con la reivindicación 25 o 26 para la disminución del riesgo de defectos del tubo neural.
- 10 28. Utilización de acuerdo con la reivindicación 25 o 26 para la disminución del riesgo de defectos del corazón, en particular de defectos de la válvula ventricular.
29. Utilización de acuerdo con la reivindicación 25 o 26 para la disminución del riesgo de malformaciones de las vías urinarias (defectos urogenitales).
- 15 30. Utilización de acuerdo con la reivindicación 25 o 26 para la disminución del riesgo de grietas en los labios, los maxilares y el paladar.
31. Utilización de acuerdo con la reivindicación 25 o 26 para la disminución del riesgo de abortos espontáneos.
32. Utilización de acuerdo con la reivindicación 25 o 26 para la disminución del riesgo de enfermedades malignas, en particular de un carcinoma de mama o de colon.
- 20 33. Utilización de acuerdo con la reivindicación 25 o 26 para la disminución del riesgo de enfermedades del corazón y de la circulación.
34. Utilización de un 5-metil-(6S)-tetrahidro-folato, drospirenona y etinil-estradiol de acuerdo con las reivindicaciones 27 a 33.
35. Utilización de 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico, 3 mg de drospirenona y 20 µg de etinil-estradiol de acuerdo con las reivindicaciones 27 a 33.
- 25 36. Utilización de 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico, 3 mg de drospirenona y 30 µg de etinil-estradiol de acuerdo con las reivindicaciones 27 a 33.
37. Utilización de acuerdo con la reivindicación 23 ó 24, caracterizada porque la ingestión precedente de por lo menos el 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato se efectúa en una forma retardada.
- 30 38. Estuche de acuerdo con la reivindicación 17, que contiene
- 21 unidades de dosis diarias que contienen un medicamento de acuerdo con la reivindicación 15 y
 - 7 unidades de dosis diarias que contienen un 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato.
39. Estuche de acuerdo con la reivindicación 17, que contiene
- 35
- 24 unidades de dosis diarias que contienen un medicamento de acuerdo con la reivindicación 15 y
 - 4 unidades de dosis diarias que contienen un 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato.
40. Estuche de acuerdo con la reivindicación 17, que contiene
- 40
- 21 unidades de dosis diarias que contienen un medicamento de acuerdo con la reivindicación 16 y
 - 7 unidades de dosis diarias que contienen un 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato.
41. Procedimiento para la formulación del medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado porque el 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato es absorbido tan solo después de la granulación.
42. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 41, caracterizado porque se utiliza una hidroxipropil-celulosa con un bajo grado de sustitución como aglutinante.
- 45 43. Estuche de acuerdo con la reivindicación 17, que contiene más de 28 unidades de dosis diarias, conteniendo por lo menos 28 unidades de dosis diarias un medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16, y

conteniendo por lo menos una unidad de dosis diaria un 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato, y estando dispuestas las unidades de dosis de tal manera que se han de ingerir en primer lugar las unidades de dosis que contienen el medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16 y a continuación las unidades de dosis que contienen solamente el 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato.

- 5 44. Estuche de acuerdo con la reivindicación 43, en el que el número de las unidades de dosis que contienen un medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16 es de 28 más 21, 22, 23, 24, 25, 26 o 27 o un múltiplo de número entero de 28 más 21, 22, 23, 24, 25, 26 o 27 y siendo de 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 el número de las unidades de dosis diarias que contienen solamente el 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato.
45. Estuche de acuerdo con la reivindicación 44, en el que el múltiplo es de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 veces.
- 10 46. Estuche que contiene más de 28 unidades de dosis diarias, conteniendo por lo menos 28 unidades de dosis diarias un medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16 y siendo por lo menos una unidad de dosis diaria un placebo o un día con píldora a ciegas, y estando dispuesta las unidades de dosis de tal manera que primeramente se han de ingerir las unidades de dosis que contienen el medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16.
- 15 47. Estuche de acuerdo con la reivindicación 46, en el que el número de las unidades de dosis que contienen un medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16 es de 28 más 21, 22, 23, 24, 25, 26 o 27 o un múltiplo de número entero de 28 más 21, 22, 23, 24, 25, 26 o 27, y siendo de 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 el número de los placebos o días con píldora a ciegas.
48. Estuche de acuerdo con la reivindicación 47, en el que el múltiplo es de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 veces.
- 20 49. Estuche de acuerdo con una de las reivindicaciones 43 a 48, en el que las unidades de dosis que contienen el medicamento contienen un medicamento de acuerdo con la reivindicación 15.
50. Estuche de acuerdo con una de las reivindicaciones 43 a 48, en el que las unidades de dosis que contienen el medicamento contienen un medicamento de acuerdo con la reivindicación 16.

Figura 1 leyendas:



Metabolismo de folato

- THF: tetrahidrofolato
- MTHFR: metilen-tetrahidrofolato reductasa
- MS: metionina sintasa
- SAN: S-adenosil-metionina
- SAH: S-adenosil-homocisteína