



(12) **PATENT**

(11) **345807**

(13) **B1**

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

A61K 31/525 (2006.01)

A61K 31/4415 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20076408	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2006.05.15 PCT/EP2006/004858
(22)	Inng.dag	2007.12.12	(85)	Videreføringsdag	2007.12.12
(24)	Løpedag	2006.05.15	(30)	Prioritet	2005.05.13, DE, 10 2005 023 301 2006.04.03, DE, 10 2006 016 285
(41)	Alm.tilgj	2008.02.12			
(45)	Meddelt	2021.08.16			
(73)	Innehaver	Merck & Cie, Weisshausmatte, 6460 ALTDORF, Sveits			
(72)	Oppfinner	Bayer Intellectual Property GmbH, Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 MONHEIM AM RHEIN, Tyskland Kai Strothmann, Gattenhöfer Weg 25F, 61440 OBERURSEL, Tyskland Gavin Welch Smith, Sperberstrasse 5, 13505 BERLIN, Tyskland Klaus Pietrzik, Promenade 6, 53340 MECKENHEIM, Tyskland Kristina King, Dunckerstrasse 26, 10437 BERLIN, Tyskland Rudolf Moser, Lahnhalde 11, 8200 SCHAFFHAUSEN, Sveits			
(74)	Fullmektig	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte for formulering av et farmasøytisk preparat som inneholder gestagener og/eller østrogener og 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 03070255 A, EP 0898965 A2			
(57)	Sammendrag				

Oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for formulering av et medikament som omfatter, en daglig dose på 0,4 til 1 mg av kalsiumsaltet av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat, ett eller flere østrogener, som er valgt fra gruppen av etinyløstradiol, mestranol, quinøstranol, østradiol, østron, østran, østriol, østetrol og konjugerte hesteøstrogener og/eller gestagener, eventuelt vitamin B₆- og/eller vitamin-B₂, samt farmasøytisk akseptable eksipienser/bærere i fravær av vitamin-B₁₂, hvor kalsiumsaltet av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat blir absorbert først etter granuleringen.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for formulering av et farmasøytisk preparat som omfatter gestanger, østrogener og 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat), hvor det farmasøytiske preparatet kan bli benyttet som oralt prevensjonsmiddel og som videre forebygger forstyrrelser og feildannelse som er forårsaket av folatmangel, uten samtidig å maskere symptomene på vitamin-B₁₂-mangel.

Legemiddel selskaper som er aktive på området med fertilitetskontroll prøver alltid å forbedre de tilgjengelige prevensjonsmidlene. Inkludert der er ikke bare økning av prevensjonspåliteligheten ved å utvikle nye stoffer og en forbedret anvendelseshensiktsmessighet. Tvert imot blir innovative tilnærminger for å kombinere prevensjon og sykdomsforebygging også forsøkt.

Et antall sykdommer er ansett som å være forbundet med folatmangel. Administrering av folater, for eksempel i form av folsyre, kan slik minimalisere risikoen for kardiovaskulære forstyrrelser og visse maligne forstyrrelse (slik som for eksempel karsinom i bryst eller kolon).

Defekter i utviklingen til ufødte barn er spesielt alvorlige konsekvenser av folatmangel hos kvinner i fruktbar alder. Kvinner med lave folatnivåer har slik en økt risiko, sammenlignet med de som har tilstrekkelig høye folatnivåer, til å føde barn som lider av medfødte feildannelser slik som defekter i ryggmarg, ventrikelklaffer og genitalier.

Ryggmargsdefekter er de vanligste, arvelige feildannelsene i sentralnervesystemet. De fremkommer via ufullstendig lukking av ryggmargen ved omtrent uke tre til fire i embryoutvikling. Ryggmargsdefekter inkluderer spina bifida (i noen tilfeller med meningocele eller meningomyelocele), encefalocele og anencefalier som er karakterisert ved delvis eller fullstendig fravær av områder i hjernen. Barn med anencefali er så å si ute av stand til å overleve.

Spina bifida er karakterisert ved ufullstendig lukking av knoklene i ryggraden. Dens resultat, avhengig av egenskapene til lesjonen, er livslang uførhet i form av ulike sensoriske, men også motoriske mangler – og slik er for eksempel to tredjedeler av barn og voksne avhengig av rullestoler på grunn av muskulære paralyser. Terapi omfatter å dekke defekten, tilpasse en shunt for å drenere CSF og omfattende ortopedisk og neurologisk rehabilitering. Kostnadene med den medisinske behandlingen har et gjennomsnitt på 500 000 € per barn.

Det er antatt at det finnes omtrent 250 000 nyfødte med ryggmargsdefekter i verden. Hyppigheten av nyfødt-feildannelser i Tyskland og i USA er omtrent 1-2 per 1000 fødsler. I Tyskland blir hvert år omtrent 500 barn født levende med ryggmargsdefekter, mens ytterligere 500 graviditeter har blitt terminert på basis av ultralyddiagnostisering før fødselen.

Tilstrekkelige høye folatnivåer ved tidspunktet ved befruktning og i den første fasen av graviditet er avgjørende for å unngå ryggmargsdefekter. Et erytrocyttfolatnivå

på minst 906 nmol/l er generelt ansett som ønskelig for å redusere hyppigheten av ryggmargsdefekter.

Det er kjent at inntak av folsyre på det riktige tidspunktet rundt befruktning kan redusere ryggmargsdefekter med 50-70%. Folsyretilsetningen i matprodukter som blir praktisert i USA har allerede markert redusert forekomst av ryggmargsdefekter, og i Canada og Chile, faktisk med mer enn 50 %.

Både frivilling tilskudd i matvareprodukter slik som for eksempel i Tyskland og inntak av folsyreprodukter når likevel ikke alle kvinner i fruktbar alder i tilstrekkelig omfang. For det første er mange kvinner ikke klar over risikoen med ryggmargsdefekter og muligheten for å minimalisere en tilsvarende risiko ved inntak av folsyre. I mange land tar slik lang færre enn 10 % av dem folsyreprodukter rundt tidspunktet for befruktning. For det andre, på tross av moderne fremgangsmåter for prevensjon, som er stadig mer enklere å benytte, så er et stort antall graviditeter, beregnet til opp til 50 % i USA (Inst. Of Medicine, 1998, NEJM 2004) uplanlagte, slik at planlagt inntak av folsyreprodukter før befruktning likeledes er utelukket. I USA tar for eksempel ikke 5-8 % av brukerne orale prevensjonsmidler på en pålitelig måte.

Målet som US patentskrift nr. 6 190 693 (Kafrissen et al.) var basert på, var derfor å forhindre visse forstyrrelser som kan bli behandlet med folsyre hos konsumenter av orale prevensjonsmidler. Kafrissen oppnår dette målet ved å tilsette folsyre til et oralt prevensjonsmiddel. Han tilkjennegjorde en fremgangsmåte for å administrere folsyre ved å anvendelse av et farmasøytisk preparat som omfattet både konvensjonelle stoffer med prevensjonsaktivitet og folsyre.

Introduksjonen av folsyre inn i orale prevensjonsmidler involverer likevel en alvorlig helserisiko, fordi den kan maskere de tidlige symptomene, som fremdeles er mulige å behandle, for en vitamin-B₁₂-mangel slik som for eksempel en megaloblastisk anemi. Dette er fordi de hematologiske symptomene som ble forårsaket av vitamin-B₁₂-mangel kan bli behandlet så godt av ytterligere folatadministrering at en vitamin-B₁₂-mangel kun kan bli påvist med stor vanskelighet, eller ikke i det hele tatt, og blir dermed ikke diagnostisert. De neuropsykiatriske symptomene, slik som for eksempel parestesi og ataksi forblir dermed ubehandlet, og kan forverres ureverserbart.

WO 03/070255 (Coelingh Bennink) ble derfor basert på målet om å unngå en helserisiko som fremkommer fra maskeringen fra symptomer på en vitamin-B₁₂-mangel hos konsumenter av folsyreinnholdende, orale prevensjonsmidler. Coelingh Bennink oppnår dette målet ved tilsetning av vitamin-B₁₂ til et oralt prevensjonsmiddel. Han tilkjennegir et sett for oral, hormonell prevensjon som omfatter østrogener og/eller gestanger, tetrahydrofolater og eventuelt vitamin-B₁₂.

Et ytterligere problem som er assosiert med administreringen av folsyre og tetrahydrofolatprodukter, som ikke omfatter 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat, er polymorfismen til metylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR C677T), som er heterozygot i

omtrent 55 % av befolkning av europeisk avstamning og homozygot i omtrent 10-15%. Denne polymorfismen fører til en mer redusert aktivitet for metylentetrahydrofolatreduktase, slik at kvinnene som er rammet ikke er i stand til tilstrekkelig å metabolisere det tilførte folatet og tetrahydrofolatet til 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat, som er aktivt i kroppen. Denne polymorfismen er en anerkjent risikofaktor for forstyrrelser som er forårsaket ved folatmangel, spesielt for ryggmargsdefekter.

Et ytterligere problem som forårsaker vanskeligheter er at folsyre er et stoff som ikke naturlig forekommer i matvarer. For å kunne være biologisk aktivt, må det først bli konvertert metabolsk ved enzymet dihydrofolatreduktase til 7,8-dihydrofolat og (6S)-tetrahydrofolat. Den metabolske kapasiteten, spesielt det første aktiveringstrinnet, for konvertering av provitaminet folsyre til sin aktive, reduserte form, blir begrenset og varierer videre mye fra individ til individ. Siden enzymet dihydrofolatreduktase ikke spiller en rolle i metabolismen til metafolin, er ikke interaksjonene mellom medikamenter som inhiberer dihydrofolatreduktase, slik som for eksempel metotreksat og dihydrofolatreduktase, forventet.

For å tilveiebringe en adekvat tilførsel av folat også til kvinner som lider av metylentetrahydrofolatreduktasemangel, så foreslår EP 0898965 (Müller et al.) anvendelsen av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolsyre eller passende farmasøytisk akseptable salter som dietttilskudd eller som ingrediens i medikamenter. EP 1044975 A1 tilkjennegir blant annet stabile krystalsalter av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolsyre og fremgangsmåter for deres fremstilling.

Det er kjent at en stor andel graviditeter oppstår kort tid etter avsluttet bruk av prevensjonsmiddelet (Farrow et al., Human Reproduction, vol. 17, nr. 10, s. 2754-2761, 2002). Hvis administrering er irregulær og upålitelig, kan graviditet til og med oppstå under inntaket. Det er likeledes kjent at en person til og med etter avslutning med ytterligere folatadministrering kan dra nytte av dette i ytterligere 90 dager eller så (FDA Advisory Committee for Reproductive Health Drugs (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. 15. desember, 2003; Summary Minutes, Questin 4). Det er likevel en forutsetning at folsyre har blitt tatt i tilstrekkelig store mengder i tillegg til den normale dietten i en tilstrekkelig lang foregående periode. Denne såkalte vevsdepoteffekten kan bli sett via forhøyede folatnivåer i erytrocytter.

Det er videre kjent at lave folat/høye homocysteinnivåer er assosiert med flere spontane abroter (Merlen et al., Obstet. Et Gynecol., 2000, 95: s.519-534).

Foreliggende oppfinnelse er basert på målet om å tilveiebringe en fremgangsmåte for formulering av et farmasøytisk preparat som, selv om det er i stand til å forebygge sykdommer som er forårsaket av folatmangel, samtidig ikke er i stand til å maskere symptomene på vitamin-B₁₂-mangel.

Målet ble oppnådd ifølge oppfinnelsen ved en fremgangsmåte for formulering av et farmasøytisk preparat som omfatter en daglig dose på 0,4 til 1 mg av kalsiumsaltet av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat, ett eller flere østrogener, som er valgt fra gruppen av etinyløstradiol, mestranol, quinøstranol, østradiol, østron, østran, østriol, østetrol og konjugerte hesteøstrogener og/eller gestagener, eventuelt vitamin B₆- og/eller vitamin-B₂, samt farmasøytisk akseptable eksipienser/bærere i fravær av vitamin-B₁₂, hvor kalsiumsaltet av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat blir absorbert først etter granuleringen.

Oppfinnelsen er basert på oppdagelsen, som er overraskende sett i lys av WO 03/070255, av at 5metyl-(6S)-tetrahydrofolat blir absorbert først etter granuleringen.

Administrering av vitamin-B₁₂ er derfor ikke lenger nødvendig for å unngå helserisiko som er beskrevet i WO 03/070255. På tross av administreringen av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat er en lege i stand til å diagnostisere og, der det er passende, behandle vitamin-B₁₂-mangel.

I tilfellet med eksisterende vitamin-B₁₂-mangel, er det selvfølgelig mulig å administrere vitamin-B₁₂ i tillegg. Tilskuddet av ytterligere vitaminer slik som vitamin-B₆ eller vitamin-B₂ er likeledes eventuelt mulig. Oppfinnelsen er ytterligere basert på oppdagelsen, som er overraskende sett i lys av WO 03/070255, om at ulik administrering av folater eller andre tetrahydrofolater også muliggjør anvendelse av kun 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat i et prevensjonsmiddel, til og med i et tilfelle med homozygot eller heterozygot polymorfisme for metylentetrahydrofolatreduktase, ubegrenset og adekvat anvendbarhet av folatkomponenten av kroppen og slik dens biologiske aktivitet for å forebygge medfødte feildannelser som er forårsaket av folatmangel.

5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat er syntetisert metabolsk (se Figur 1) fra 5,10-metylen-(6R)-tetrahydrofolat). Den biokjemiske reaksjonen blir katalysert av enzymet metylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR), og for dette enzymet er ulike genetiske mutasjoner kjent, der noen av disse er manifestert ved begrenset, biologisk aktivitet (MTHFR C677T-polymorfisme). 5-Metyl-(6S)-tetrahydrofolat blir konvertert i et ytterligere trinn som blir katalysert av enzymet metioninsyntase (MS) til tetrahydrofolat. Dette omfatter overføring av 5-metylgruppen på 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat til aminosyren homocystein (Hcy) som dermed blir konvertert til aminosyren metionin (Met). Denne vitamin B₁₂-avhengige reaksjonen blir også referert til som homocysteinmetylering i homocysteinmetabolisme. 5-Metyl-(6S)-tetrahydrofolat okkuperer en spesiell plass i gruppen av reduserte folater fordi 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat kan bli konvertert til tetrahydrofolat kun ved homocysteinmetyleringsreaksjonen. Tetrahydrofolat er det faktiske bærermolekylet for en-karbon enheter av ulike oksidasjonstilstander. I metabolisme kan 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat bli syntetisert kun fra 5,10-metylen-(6R)-tetrahydrofolat og kan ytterligere bli metabolisert kun ved konvertering til tetrahydrofolat. Den første enzymatiske reaksjonen (MTHFR) er irreversibel med fysiologiske betingelser og den andre enzymatiske reaksjonen (MS) er vitamin-B₁₂-

avhengig, noe som betyr at dersom det foreligger en vitamin-B₁₂-mangel, så akkumulerer 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat og kan ikke ytterligere bli metabolisert. Dette fenomenet er også kjent under navnet metylentrap. Kun 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat, men ikke noen andre oksiderte og reduserte folater slik som folsyre, (7,8-dihydrofolat, (6S)-tetrahydrofolat, 5-formyl-(6S)-tetrahydrofolat, 10-formyl-(6R)-tetrahydrofolat, 5,10-metenyl-(6R)-tetrahydrofolat, 5,10-metylen-(6R)-tetrahydrofolat, 5-formimino-(6S)-tetrahydrofolat, oppviser denne spesielle egenskapen. 5-Metyl-(6S)-tetrahydrofolat er det eneste, naturlig forekommende folatet som ikke maskerer vitamin-B₁₂-mangel. Dette er en spesiell viktighet ved anvendelse av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat og er et aspekt av foreliggende oppfinnelse.

Gestanger som kan bli benyttet i fremgangsmåten for formulering av det farmasøytiske preparatet ifølge oppfinnelsen er de følgende stoffene: levonorgestrel, norgestimat, noretisteron, dyrogesteron, drospirenon, 3-beta-hydroksydesogestrel, 3-ketodesogestrel (=etonogestrel), 17-deacetylnorgestimat, 19-norprogesteron, acetoksypregnenolon, allyoløstrenol, amgeston, kloramidinon, kryptoteron, demegeston, desogestrel, dienogest, dihydrogesteron, dimetisteron, etisteron, etynodioldiacetat, fluorgestonacetat, gastrinon, gestoden, gestrinon, hydroksymetylprogesteron, hydroksyprogesteron, lynøstrenol (=lynøstrenol), mecirogeston, medroksyprogesteron, megestrol, melengestrol, nomengestrol, noretindron (=noretisteron), noretynodrel, norgestrel) (inkludert d-norgestrel og dl-norgestrel), norgestrienon, normetiosteron, progesteron, kingestanol, (17alfa)-17-hydroksy-11-metylen-19-norpregna-4,15-dien-20-yn-3-on, tibolon, trimegeston, algestonacetofenid, nestroron, promegeston, 17-hydroksyprogesteronestere, 19-nor-17-hydroksyprogesteron, 17-alfa-etynyltestosteron, 17-alfa-etynyl-19-nortestosteron, d-17-beta-acetoksy-13-beta-etyl-17-alfa-etynylgon-4-en-3-on-oksim eller forbindelsene som er tilkjennegjort i WO 00/66570, spesielt tanaproget. Levenorgestrel, norgestimat, noretisteron, drospirenon, dydrogestron er foretrukket. Drospirenon er spesielt foretrukket.

Passende østrogener er etinyløstradiol, mestranol, kinøstranol, østradiol, østron, østran, østriol, østetrol og konjugerte hesteøstrogener. I denne sammenheng er etinyløstradiol, østradiol og mestranol foretrukket, og etinyløstradiol er spesielt foretrukket.

Mengdene som blir benyttet i overensstemmelse med oppfinnelsen av de respektive gestangene og/eller østrogetet tilsvarer mengdene som normalt er kjent i prevensjonsmidler.

Disse mengdene er normale for eksempel for gestanger som er nevnt nedenfor:

Drospirenon	0,5 – 5 mg
Levonorgestrel	10 – 250 µg
Norgestimat	180 – 250 µg
Noretisteron-acetat	0,5 – 1 mg

Cyproteron-acetat	1 – 2 mg
Desogestrel	20 – 150 µg
Dienogest	2 – 3 mg
Gestoden	60 – 75 µg
Tibolon	2,5 mg

Den foretrukne mengden som blir administrert hver dag ifølge foreliggende oppfinnelse er for eksempel 0,5 til 5 mg, spesielt foretrukket 3 mg med drospirenon.

Mengden av østrogen benyttet ifølge oppfinnelsen er for eksempel for østrogenene nevnt nedenfor:

Etinyløstradiol	10 – 30 µg
Østradiol	1 – 4 mg
Mestranol	50 µg

Den foretrukne mengden kan bli administrert hver dag ifølge oppfinnelsen er for eksempel 10 til 50 µg, spesielt foretrukket 10 til 30 µg, svært spesielt foretrukket 20 til 30 µg med etinyløstradiol.

Som 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat blir kalsiumsaltet av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolsyre, (N-[4-[(2-amino-1,4,5,6,7,8-heksahydro-4-okso-5-metyl-(6S)-pteridiny]metyl]amino]benzoyl]-L-glutaminsyre) brukt.

Mengden som for eksempel er benyttet av kalsiumsalter, som er spesielt foretrukket ifølge oppfinnelsen, av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolsyre (metafolin) er mellom 0,1 og 10 mg, fortrinnsvis 0,4 til 1 mg, spesielt foretrukket 451 µg (ekvivalent med 400 µg folsyre eller 416 µg 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolsyre).

Krystallinske modifiseringer som er tilkjennegjort i EP 1044975 blir fortrinnsvis benyttet som modifisering for 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolater.

Det er eventuelt mulig at vitamin-B₆ eller vitamin-B₂ er til stede. En tilsvarende tilsetning er likevel unødvendig for å utføre oppfinnelsen. Vitamin-B₆ kan bli benyttet i en dose på mellom 1 mg og 5 mg, fortrinnsvis mellom 1 mg og 3 mg per dag på normal dose anvendt. Vitamin-B₂ kan bli benyttet i en dose på mellom 1 mg og 5 mg, fortrinnsvis mellom 1 mg og 2 mg per dag på normal dosert anvendelse, og mellom 2 og 5 mg per dag ved høydose anvendelse.

Gestangene og/eller østrogenene er stoffene med prevensjonseffektivitet i dette tilfellet. 5-Metyl-(6S)-tetrahydrofolat blir tilsatt som vitamin for å forebygge forstyrrelser og feildannelser forårsaket av folatmangel, likevel uten samtidig å maskere symptomene på vitamin-B₁₂-mangel som kan foreligge. De kvinnene som på grunn av deres reduserte MTHFR-enzymatiske aktivitet (MTHFR C677T-polymorfisme) kun er i stand til å utføre

ønsket metabolisme for folsyre, men også av reduserte folater, drar i tillegg også nytte av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat.

I den foretrukne varianten av foreliggende oppfinnelse er mengden av drospirenon som blir administrert hver dag 0,5 til 5 mg, fortrinnsvis 3 mg, mengden av etinyløstradiol er 10 til 50 µg, fortrinnsvis 10 til 30 µg, spesielt foretrukket 20 til 30 µg. Kalsiumsaltet av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolsyre foreligger i en mengde på fra 0,1 til 10 mg, fortrinnsvis 0,4 til 1 mg, fortrinnsvis 451 µg (ekvivalent med 400 µg folsyre) i denne foretrukne varianten av foreliggende oppfinnelse.

Formuleringen av farmasøytiske produkter basert på det nye farmasøytiske preparatet foregår på en måte som er kjent per se ved prosessering av de aktive ingrediensene med bærerstoffene, fyllstoffene, stoffene som påvirker oppløsning, bindingsmidler, fuktgjørende midler, smøremidler, absorberende midler, fortynningsmidler, maskerende smaksstoffer, fargemidler og så videre blir benyttet i farmasøytisk teknologi, og konvertering til de ønskede administreringsformene, som også inkluderer former med sakte frigivelse.

I medikamentene ifølge oppfinnelsen er det mulig for østroget og gestanget og 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat å foreliggende i felles doseringsenheter. Østroget med gestanget på den ene siden, og 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat, på den andre siden, kan likevel også bli formulert i separate doseringsenheter.

Både vitamin-B₁₂ og 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat er ustabile i nærvær av atmosfærisk oksygen og fuktighet. I et forsøk på å formulere etinyløstradiol og vitamin-B₁₂ sammen, ble det funnet at disse to stoffene ikke er kompatible med hverandre. Målinger av ikke-kompatibiliteter mellom de påtenkte formuleringsingrediensene blir utført ved hjelp av en termoanalytisk fremgangsmåte (DSC, differensialscanningskalorimetri). Dette gjør det mulig å finne ikke-kompatibiliteter via lave entalpier for fusjon og smeltetemperatur. Disse skyldes for eksempel en redusert andel krystallinsk stoff og økningen av urenheter. I bestemmelsen ble binærblandinger av eksipienser eller aktive ingredienser i hvert tilfelle med vitamin-B₁₂ undersøkt, og kompatibiliteten ble undersøkt under påvirkning av ulike gasser og temperaturer. Vitamin-B₁₂ viste en sterk interaksjon med etinyløstradiol i de beskrevne undersøkelsene. Resultatene av ikke-kompatibilitetsmålinger kan bli funnet i Tabell 1.

Tabell 1: Oppsummering av kompatibilitetsundersøkelsen

Stoff	Kompatibilitet	Type kompatibilitet	Kommentarer
Drospirenon	+	Stort sett god	O ₂ -sensitiv
Etinyløstradiol	- - -	Sterk interaksjon	Svært O ₂ -sensitiv
Etinyløstradiol-β-	+	Stort sett god under	O ₂ -sensitiv,

syklodekstrin-kompleks		60°C	fuktighetssensitiv
Laktose	+	Stort sett god under 60°C	O ₂ -sensitiv, fuktighetssensitiv
Maisstivelse	++	God under 60°C	O ₂ -sensitiv, fuktighetssensitiv
Modifisert maisstivelse	++	God under 60°C	O ₂ -sensitiv, fuktighetssensitiv
Polyvinylpyrrolidon	+	Stort sett god under 60°C	O ₂ -sensitiv, fuktighetssensitiv
Magnesiumstearat	++/-	Indifferent, god under 60°C	O ₂ -sensitiv, fuktighetssensitiv
Hydroksypropylmetyl-cellulose	++	God under 60°C	O ₂ -sensitiv, fuktighetssensitiv
Hydroksypropyl-cellulose	++	God under 60°C	O ₂ -sensitiv, fuktighetssensitiv
Maltodekstrin	+/-	Indifferent, god under 60°C	O ₂ -sensitiv, fuktighetssensitiv
Polyetylglykol 6000	-	Interaksjon med fuktighet	O ₂ -sensitiv, fuktighetssensitiv
Belegningsblanding	+	Stort sett god under 60°C	O ₂ -sensitiv, fuktighetssensitiv

Nøkkel:

- ++ god kompatibilitet bortsett fra under den gitte temperaturen
- + kompatibilitet under den gitte temperaturen
- ++/- indifferent kompatibilitet, muligens god kompatibilitet under den gitte temperaturen
- +/- indifferent kompatibilitet, ser ut til å være kompatibel under den gitte temperatur
- (---) (sterk) interaksjon, ikke-kompatibel.

Polyvinylpyrrolidon (PVP) er spesielt passende på grunn av dens fuktgjørende egenskaper for hormonformuleringer (Moneghini et al., Int J Pharm 175, 1998, 177-183). Formulering av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat med PVP øker likevel omfanget av degradering av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat (sammenlign Tabell 2 og 3; prosess 3).

Et ytterligere mål som denne søknaden ble basert på, og som blir oppnådd ved foreliggende oppfinnelse, er derfor å fremstille stabil formulering av etinyløstradiol i nærvær av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat og eventuelt med vitamin-B₁₂.

Det har blitt funnet at ikke-kompatibilitet mellom etinyløstradiol og vitamin-B₁₂ overraskende kan bli forhindret ved å benytte etinyløstradiol i formuleringen som etinyløstradiol-beta-syklodekstrinkompleks (etinyløstradiol som β -syklodekstrinklatrat, for fremstilling, sammenlign med WO 02/49675).

Tilsvarende formuleringer ifølge oppfinnelsen er beskrevet i Eksempel 1 (sammenlign preparat A, B og D).

De omfatter blant annet blanding av maisstivelse og modifisert maisstivelse. Stivelse består av amylose og amylopektin. Begge er polysakkarider basert på α -glukoseenheter. Det er likevel også mulig å benytte for eksempel risstivelse, potetstivelse eller hvetestivelse i stedet for maisstivelse i farmasøytiske formuleringer. Stivelsen blir benyttet oppsvulmet, suspendert eller løst som bindende væske eller som et faststoff. Den kan være ikke-modifisert eller delvis modifisert. Maisstivelsen som fortrinnsvis blir benyttet i overensstemmelse med oppfinnelsen har den empiriske formelen $(C_6H_{10}O_5)_n$ med $n = 300-1000$). Dens molekylvekt er 50 000 – 160 000.

Stivelsen som ble benyttet i farmasøytiske formuleringer virker kun delvis som rent fyllmiddel. Den blir ellers benyttet som bindingsmiddel. 1-5 %, fortrinnsvis - 1,8,3 % av tablettvekten skal bli tilsatt ifølge oppfinnelsen som bindingsmiddel i form av maisstivelse. Ved siden av maisstivelsen er det også mulig å benytte stivelse, en stivelsesforbindelse slik som maltodekstrin, eller cellulosederivater slik som for eksempel karboksymetylcellulose, etylcellulose, hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose eller metylcellulose som bindingsmiddel. Ifølge foreliggende oppfinnelse er det foretrukket å benytte lavsubstituerte cellulosederivater. Disse har en viskositet på 1-20 mPas i en 2 %, vandig løsning. Derivater med en viskositet på 2-20 mPas er foretrukket ifølge oppfinnelsen, og de med en viskositet på 3-6 mPas er spesielt foretrukket.

En del av maisstivelsen som ble benyttet i formuleringen som er foretrukket ifølge oppfinnelsen kan bli erstattet med lavsubstituert hydroksypropylcellulose (HPC) i en konsentrasjon på 0,5-5% (vekt/vekt), fortrinnsvis 1-3% (vekt/vekt), spesielt foretrukket 2% (vekt/vekt). I foreliggende tilfelle har hydroksypropylcellulosen lav substitusjon når ikke færre enn 5% og ikke mer enn 16% av dens hydroksylgrupper er forestret eller foretret.

Tabell 2 viser innholdet av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolatinnhold per tablett i % basert på det spesifikke innholdet av 100% som en funksjon av bindingsmiddelet som blir benyttet straks etter fremstilling. Innholdet av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat som er vist ble målt i innholdsenhetstesten (CUT). Den undersøkte formuleringen ble fremstilt (prosess 2) ved å blande ingrediensene, granulere med delen av maisstivelsen som blir benyttet som bindingsmiddel, absorbere 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat etter ferdigstilling av granuleringsprosessen, fornyet blanding og tabletering.

For å sammenligne med dette ble polyvinylpyrrolidon tilsatt som bindingsmiddel i stedet for maisstivelse til formuleringen ved hjelp av prosess 3. Innholdet av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat i formuleringen som ble fremstilt ved av prosess 3 er lavere.

Tabell 2: Metafolininnhold som en funksjon av bindingsmiddelet straks etter fremstilling

	Metafolininnholdsabsorpsjon, PVP (prosess 3)	Metafolininnholdsabsorpsjon, maisstivelse (prosess 2)
Gjennomsnitt	905%	96,1%

Tabell 3 viser innholdet av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat som en funksjon av bindingsmiddelet som er benyttet etter lagring ved definerte temperaturer og fuktighet i en måned. Tendensen, som er klar ut fra Tabell 2, for 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat formulert med PVP i å være mindre stabil blir bekreftet, spesielt ved lagring ved betingelser ved 40°C og 75% relativ fuktighet (rH).

Tabell 3: Metafolininnhold som en funksjon av bindingsmiddelet etter lagring

	25°C/60% rH- absorpsjon PVP (prosess 3)	25°C/60% rH- absorpsjon maisstivelse (prosess 2)	40°C/75% rH- absorpsjon PVP (prosess 3)	40°C/75% rH- absorpsjon maisstivelse (prosess 2)
Åpne beholdere	89,5%	92,1%	37,7%	67,7%

En oral formulering blir vanligvis fremstilt ved granulering, tabletering og filmbelegning. Likevel blir 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat, på grunn av dens sensitivitet ovenfor oksygen og fuktighet, degradert til og med i løpet av granuleringen. Den ytterligere degraderingen av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat i løpet av lagring er likevel spesielt verdt å legge merke til. I en formulering der alle komponentene av medikamentet, inkludert 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat, blir blandet først, og kun deretter granulert, var resten som var igjen etter en lagringstid på en måned ved 40°C og 35% relativ fuktighet i lukkede beholdere kun 60% (sammenlignet i Tabell 5) av det opprinnelige, benyttede 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat. Tapene i løpet av granuleringsprosessen kan bli redusert ved å absorbere 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat kun etter fullstendiggingjøring av granuleringsprosessen. Tørr sammenblanding i løpet av fremstillingen fører slik til stabilisering av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat. I tillegg har dette også overraskende likevel effekten av ytterligere stabilisering i løpet av lagring.

Innholdet av 5-metyl-(6)-tetrahydrofolat i en formulering fremstilt ved senere absorpsjon er over 90% med identiske lagringstider under identiske betingelser (sammenlignet i Tabell 5).

Tabell 4 viser innholdet av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat per tablett i % som en funksjon av fremstillingsprosessen som er benyttet straks etter fremstilling. Forskjellen mellom prosess 1 og prosess 2 skyldes tiden 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat ble tilsatt i løpet av fremstillingen av den undersøkte tablett. I prosess 1 var 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat til stede i blandingen til og med i løpet av granuleringen, mens den i prosess 2 kun ble observert etter granuleringen. Innholdet av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat i formuleringen som er fremstilt ved hjelp av prosess 1 er klart lavere.

Tabell 4: Metafolininnehold som en funksjon av fremstillingsprosessen straks etter fremstilling

	Metafolininnehold Granulering (prosess 1)	Metafolininnehold Absorpsjon (prosess 2)
Gjennomsnitt	88,5%	96,1%
Distribusjonskoeffisient	6,1	2,5

Tabell 5 viser innholdet av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat som en funksjon av fremstillingsprosessen som er benyttet etter lagring i 1 måned ved definert temperatur og fuktighet. Tendensen, som er klar fra Tabell 4, for 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat tilsatt før granuleringen i å være mindre stabil ble bekreftet spesielt ved lagring ved betingelser på 40°C og 75% relativ fuktighet (rH).

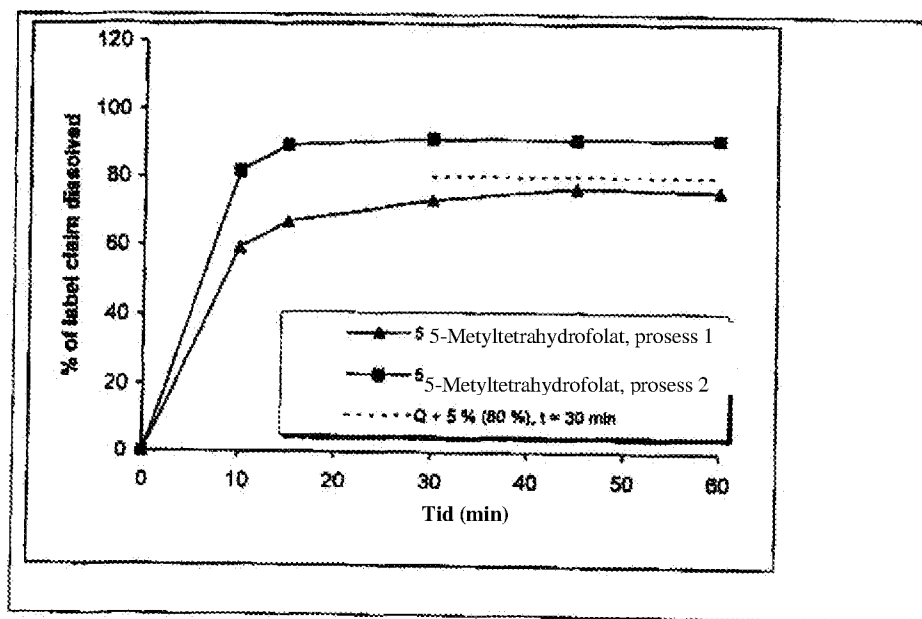
Tabell 5: Metafolininnehold som har en funksjon av fremstillingsprosessen etter lagring

	25°C/60% rH- granulering (prosess 1)	25°C/60% rH- absorpsjon (prosess 2)	40°C/75% rH- granulering (prosess 1)	40°C/75% rH- absorpsjon (prosess 2)
Åpne beholdere	63,2%	92,1%	43,4%	67,7%
Lukkede beholdere	74,5%	92,5%	58,9%	90,1%

Det er kjent at frigjøring foregår saktere ved tørr sammenblanding enn i tilfellet med granulering. Det har likevel overraskende blitt funnet at tørr sammenblanding av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat ikke forsinket frigjøring, men faktisk akselererer den. For dette formålet ble tablettene undersøkt i en in vitro-oppløsningstest ved å benytte et USP-paddle-apparat ved 50 rpm og 37°C i en 0,03%, vandig askorbinsyreløsning. Tabell 6 viser resultatene av in vitro-oppløsningstestene.

Tabell 6: Oppløsning i %:

Tid (min)	5-metyl-(6S)- tetrahydrofolat Prosess 1 Oppløsning (%)	5-metyl-(6S)- tetrahydrofolat Prosess 2 Oppløsning (%)
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



Regulert inntak av det farmasøytiske preparatet ifølge oppfinnelsen med den spesielt foretrukne dosen på 450 µg av kalsiumsaltet av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolsyre

per dag fører til en økning i folatkonsentrasjonene i serum og erythrocytter inntil en steady-state blir målt. Den tilsvarende erythrocytt-folatinvasjonkinetikken er beskrevet ved halveringstid på fra 6 til 10 uker. På basis av denne halveringstiden kan omtrent 97% av erythrocyttfolatnivået ved steady-state bli *forventet å bli holdt etter omtrent 5 halveringstider (tilsvarende til omtrent 30-50 uker). Hvis daglig inntak av det farmasøytiske preparatet ifølge oppfinnelsen blir fortsatt, forblir erythrocyttfolatnivåene i området på steady-state-konsentrasjoner. Etter avsluttet inntak av det farmasøytiske preparatet ifølge oppfinnelsen, faller erythrocyttfolatnivåene sakte med en halveringstid tilsvarende omtrent 6-10 uker. Erythrocyttfolatnivåene forblir til og med uten ytterligere fortsettelse av inntaket av det farmasøytiske preparatet ifølge oppfinnelsen, i flere uker i området over grensen på 906 nmol/l som generelt er ansett å være tilstrekkelig for å forebygge ryggmargsdefekter. Produktet ifølge oppfinnelsen sikrer slik en reduksjon i risikoen på forstyrrelse forårsaket av folatmangel og arvelige feildannelser som er forårsaket av folatmangel, til og med etter avslutning av langtidsinntak av medikamentet ifølge oppfinnelsen ("pille").

Anvendelsen av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat, ett eller flere østrogener og/eller gestanger, og eventuelt vitabin-B₆ og/eller vitamin-B₂, og farmasøytisk akseptable eksipienter og bærere for å fremstille et medikament for å redusere risikoen for forstyrrelser forårsaket av folatmangel og arvelige feildannelser forårsaket av folatmangel i minst 8 uker etter terminering av tidligere, langtidsinntak og fortsatt inntak av dette medikamentet er også i overensstemmelse med oppfinnelsen.

Likeledes gjelder oppfinnelsen et sett som omfatter minst 20 daglige doseringsenheter som omfatter et medikament ifølge oppfinnelsen og minst en daglig doseringsenhet som omfatter og eventuelt vitamin-B₁₂, vitamin-B₆ og/eller vitamin-B₂, der antallet av alle doseringsenhetene som foreligger i settet er minst 28, og der doseenehetene er disponert slik at doseenehetene som omfatter medikamentet ifølge oppfinnelsen først skal bli tatt og deretter skal doseenehetene*, som verken omfatter østrogen eller gestang, bli tatt. Det er også mulig i tilfellet som først benevnt at minst 20 daglige doseringsenheter som omfatter medikament ifølge oppfinnelsen, at 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat kan bli formulert separat og bli disponert spatialt som ytterligere doseringsenheter slik at samtidig inntak av begge doseringsenheter er åpenbart ut fra denne disposisjonen.

Ytterligere utviklinger av oppfinnelsen for ulike sett er reflektert i kravene 18-22, 38, 39 og 40.

Ifølge kravene 43-50 er det også mulig for medikamentet ifølge oppfinnelsen å bli administrert i et såkalt utvidet regime. Med dette er det ment kontinuerlig administrering av medikamentet i mer enn 28 dager, der den utvidede syklusen for anvendelse blir fullstendig gjort ved administrering i 1-7 dager med doseringsenheter som kun omfatter 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat eller inntak av 1-7 placeboer (doseeneheter

med aktivt middel) eller 1-7 dager uten piller (ingen administrering av noen doseringsenhet). De følgende eksemplene tjener for å forklare det patenterbare ifølge oppfinnelsen i mer detalj uten å ønske å bli begrenset til dette.

Eksempel 1

Sammensetningen av tabletter (80 mg) ifølge oppfinnelsen kan bli funnet i Tabell 7.

Tabell 7: Sammensetning av tabletter ifølge oppfinnelsen

Ingrediens	Mengde			
	Preparat A	B	C	D
Drospirenon	3 mg	3 mg	--	3 mg
Etinyløstradiol*	0,03 mg	0,02 mg	--	3 mg
Metafolin	0,451 mg	0,451 mg	0,451 mg	0,451 mg
Vitamin-B ₁₂	--	--	--	--
Laktose-monohydrat	til 80 mg	til 80 mg	til 80 mg	til 80 mg
Maisstivelse	16,40 mg	16,40 mg	16,40 mg	16,40 mg
Maisstivelse**	2 mg***	2 mg***	2 mg***	2 mg***
Modifisert maisstivelse	9,60 mg	9,60 mg	9,60 mg	9,60 mg
Magnesiumstearat	0,80 mg	0,80 mg	0,80 mg	0,80 mg

*: eventuelt som etinyløstradiol-beta-syklodekstrinkompleks, den gitte mengden refererer i dette tilfellet til ikke-kompleksert etinyløstradiol. Hvis etinyløstradiol-beta-syklodekstrinkomplekset ble benyttet, skal omtrent ti ganger mengden bli benyttet. Dette er fordi etinyløstradiolinnholdet i β -syklodekstrinkomplekset er omtrent 9,5 til 12,5% (sammenling med WO 02/49675).

** : delen av maisstivelsen som er identifisert ved ** kan bli erstattet med et alternativt bindingsmiddel slik som for eksempel 1,6 mg lavsubstituert hydroksypropylcellulose.

***: mengden av maisstivelse ** som er benyttet som bindingsmiddel kan også for eksempel være 1,8 mg.

Den orale formuleringen blir fremstilt ved å blande de ovenfor nevnte ingrediensene, granulere med delen av maisstivelsen som ble benyttet som bindingsmiddel, absorbere kalsiumsaltet av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolsyre etter ferdigstilling av granuleringsprosessen, fornyet blanding, tabletering og filmbelegning.

Eksempel 2

Blod blir tatt ved 8 ukers intervaller fra 80 friske, unge kvinner i fruktbar alder, og erythrocyttfolatnivå blir bestemt ved å benytte en validert, mikrobiologisk, immunologisk eller instrumentell (for eksempel HPLC, LC-MS/MS) fremgangsmåte eller en passende kombinasjon av disse fremgangsmåtene.

8 uker etter den første blodprøvetakningen (screeningsfase) blir 451 µg av kalsiumsaltet av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolsyre hver dag administrert over en periode på 40 uker eller alternativt:

3 mg drospirenon, 30 µg etinyløstradiol og 451 µg med kalsiumsalt av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolsyre blir administrert samtidig på hver av de første 21 dagene i den respektive syklusen (tablett med preparat A i eksempel 1). Administrering av 451 µg av kalsiumsaltet av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolsyre ble fortsatt i 7 dager i en fase straks etter dette (preparat C). 3 mg drospirenon, 30 µg etinyløstradiol og 451 µg av kalsiumsaltet av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolsyre (preparat A) blir igjen administrert i ytterligere 21 dager (andre syklus), og kun 451 µg av kalsiumsaltet av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolsyre (preparat C) blir administrert i ytterligere 7 dager, osv. (medisineringsfase).

5-Metyl-(6S)-tetrahydrofolat blir ikke lenger administrert etter 48 uker. Alternativt kan drospirenon og etinyløstradiol bli administrert ytterligere i ytterligere 40 uker eller likeledes bli avsluttet.

Den siste blodprøven blir tatt etter 88 uker. Omfanget av individer som avslutter behandlingen kan være opp til 50% på grunn av det lange tidsrommet undersøkelsen går over.

Eksempel 3

Blod blir tatt ved 8 ukers intervaller fra 80 friske, unge kvinner i fruktbar alder, og erythrocyttfolatnivået blir bestemt ved å benytte en validert mikrobiologisk, immunologisk eller instrumentell (for eksempel HPLC, LC-MS/MS) fremgangsmåte eller en passende kombinasjon av disse fremgangsmåtene.

8 uker etter den første blodprøvetakningen blir 3 mg drospirenon, 20 µg etinyløstradiol og 451 µg med kalsiumsaltet av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolsyre (preparat B) administrert samtidig i hvert tilfelle i de første 21 dagene i den respektive syklusen i en periode på 40 uker. I en fase straks etter dette, blir administrering av 451 µg av kalsiumsaltet av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolsyre fortsatt i 7 dager (preparat C). I ytterligere 21 dager (andre syklus) blir 3 mg drospirenon, 20 µg etinyløstradiol og 450 µg med kalsiumsaltet av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolsyre (preparat B) igjen administrert, og kun 451 µg av kalsiumsaltet av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolsyre (preparat C) blir administrert i ytterligere 7 dager, osv.

5-Metyl-(6S)-tetrahydrofolat blir ikke lenger administrert etter 48 uker, mens drospirenon og etinyløstradiol bli administrert i ytterligere 40 uker eller likeledes avsluttet.

Den siste blodprøven blir tatt etter 88 uker. Omfanget av individer som avslutter behandlingen er opp til 50% på grunn av det lange tidsrommet undersøkelsen går over.

Det første erythrocyttfolatnivået hos individene er omtrent 500-600 nmol/l, avhengig av spisevanene, men er i hvert tilfelle under 906 nmol/l. Denne verdien stiger ved administrering av det farmasøytiske preparatet ifølge oppfinnelsen i påfølgende dager, mens spisevanene forblir de samme og når en verdi på omtrent 906 nmol/l etter kun 6-8 uker – dvs. etter den andre syklusen. Etter kontinuerlig administrering i minst 30 uker (tilsvarende fem ganger den lavere grensen av halveringstiden), mens spisevanene forblir de samme, så når et erythrocyttforlatnivå omtrent 1200 til 1600 nmol/l (steady-state). Etter avslutning av administreringen av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat, faller erythrocyttfolatnivået kontinuerlig. Ved å starte fra en gjennomsnittlig steady-state-konsentrasjon på 1400 nmol/l og der spisevanene forblir de samme, er erythrocyttforlatnivå forventet å falle under 906 nmol/l, og slik er den minimale konsentrasjonen i erythrocytter som er tilstrekkelig for å forhindre ryggmargsdefekter i den 11.-13. uker etter avslutning av det farmasøytiske preparatet ifølge oppfinnelsen.

Eksempel 4: Langtids forlatundersøkelse

180 friske, unge kvinner i fruktbar alder (der halvparten av disse mottar en diett som er forsterket med folsyre) får tatt blodprøver ved intervaller på 2 uker og erythrocyttfolatnivået blir bestemt ved å benytte en validert, mikrobiologisk, immunologisk eller instrumentell (for eksempel HPLC, LC-MS/MS) fremgangsmåte eller en passende kombinasjon av disse fremgangsmåtene.

8 uker etter den første prøvetakningen av blod, mottar en første gruppe på 90 kvinner over en periode på 24 uker.

Administrering av samtidig 3 mg drospirenon, 30 µg etinyløstradiol og 451 µg av kalsiumsaltet av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolsyre i hver av de første 21 dagene i den respektive syklusen. I en fase direkte etter dette blir administrering av 451 µg av kalsiumsaltet av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolsyre fortsatt i 7 dager. I ytterligere 21 dager (andre syklus) blir igjen 3 mg drospirenon, 30 µg etinyløstradiol og 451 µg av kalsiumsaltet av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolsyre og i ytterligere 7 dager kun 451 µg av kalsiumsaltet av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolsyre administrert, osv. (medisineringsfase).

En gruppe på 90 kvinner mottok administrering av 3 mg drospirenon, 30 µg etinyløstradiol og 400 µg folsyre ifølge det samme administreringsskjemaet som kontrollgruppe.

Det siste blod blir tatt i begge tilfeller etter 24 uker. Dette blir fulgt av en observasjonsperiode på 20 uker der prevensjonsmiddelproduktet Yasmin blir administrert

i 20 uker, dvs. i hver av de første 21 dagene i den respektive syklusen, 3 mg drospirenon og 30 µg met etinyløstradiol blir administrert samtidig; direkte etter dette, ikke noe aktivt stoff blir administrert (placebo eller ingen administrering) i 7 dager. Omfanget av individer som avslutter denne behandlingen kan være opp til 30%.

Det første erytrocyttfolatnivået hos individene er under 906 nmol/l. Denne verdien øker i påfølgende dager, hvis spisevanene forblir de samme, med administrering av det farmasøytiske preparatet ifølge oppfinnelsen og når hos de fleste kvinner en verdi på omtrent 906 nmol/l etter 6 -8 uker. Etter kontinuerlig administrering i 24 uker, og med spisevaner som forblir de samme, blir et erytrocyttfolatnivå nådd hos begge grupper som viser ekvivalents mellom de behandlingsgruppene (bioekvivalenskrITERIE 80-125%). Etter terminering av administrering av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat faller erytrocyttfolatnivået kontinuerlig. Det blir forsikret om når erytrocyttfolatnivået faller under den anerkjente grensen på 906 nmol/l, som generelt er ansett som tilstrekkelig for å unngå ryggmargsdefekter.

Et slikt adekvat erytrocyttfolatnivå blir fremdeles vist hos de fleste av kvinnene i den første gruppen 3 måneder etter terminering av inntaket.

Kravene

1. Fremgangsmåte for formulering av et medikament som omfatter:

- en daglig dose på 0,4 til 1 mg av kalsiumsaltet av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat
- ett eller flere østrogener, som er valgt fra gruppen av etinyløstradiol, mestranol, quinøstranol, østradiol, østron, østran, østriol, østetrol og konjugerte hesteøstrogener og/eller gestagener,
- eventuelt vitamin B₆- og/eller vitamin-B₂,
- samt farmasøytisk akseptable eksipienser/bærere i fravær av vitamin-B₁₂.

karakterisert ved at kalsiumsaltet av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat blir absorbert først etter granuleringen.

2. Fremgangsmåte for formulering av et medikament ifølge krav 1, hvor det omfatter minst et gestagen som er valgt fra gruppen av levonorgestrel, norgestimat, noretisteron, dyrogesteron, drospirenon, 3-beta-hydroksydesogestrel, 3-ketodesogestrel (=etonogestrel), 17-deacetylnorgestimat, 19-norprogesteron, actoksympregnenolon, allylølstenol, amgeston, kloramidinon, kryptoteron, demegeston, desogestrel, dienogest, dihydrogesteron, dimetisteron, etisteron, etynodioldiacetat, fluorgestonacetat, gastrinon, gestoden, gestrinon, hydroksymetylprogesteron, hydroksyprogesteron, lynesrenol (=lynøstrenol), mecirogeston, medroksyprogesteron, megestrol, melengestrol, nomengestrol, noretindron (=noretisteron), noretynodrel, norgestrel (inkludert d-norgestrel og dl-norgestrel), norgestrienon, normetioosteron, progesteron, kingestanol, (17alfa)-17-hydroksy-11-metylen-19-norpregna-4,15-dien-20-yn-3-on, tibolon, trimegeston, algestonacetofenid, nestronon, promegeston, 17-hydroksyprogesteronestere, 19-nor-17-hydroksyprogesteron, 17-alfa-etynyltestosteron, 17-alfa-etynyl-19-nortestosteron, d-17-beta-acetoksy-13-beta-etyl-17-alfa-etynylgon-4-en-3-on-oksim eller tanaproget.

3. Fremgangsmåte for formulering av et medikament ifølge krav 1, hvor det omfatter et krystallinsk kalsiumsalt av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolsyre.

4. Fremgangsmåte for formulering av et medikament ifølge krav 1, hvor det omfatter kalsiumsaltet av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat i en daglig dose på 0,4 til 1 mg 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat, drospirenon og etinyløstradiol.

5. Fremgangsmåte for formulering av et medikament ifølge krav 4, hvor det omfatter en daglig dose på 451 µg av kalsiumsaltet av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolsyre.

6. Fremgangsmåte for formulering av et medikament ifølge krav 4, hvor det omfatter en daglig dose på 3 mg av drospirenon.

7. Fremgangsmåte for formulering av et medikament ifølge krav 4, hvor det omfatter en daglig dose på fra 10 til 50 μg av etinyløstradiol.

8. Fremgangsmåte for formulering av et medikament ifølge krav 4, hvor det omfatter en daglig dose på fra 10 til 30 μg av etinyløstradiol.

9. Fremgangsmåte for formulering av et medikament ifølge krav 4, hvor det omfatter en daglig dose på 20 μg av etinyløstradiol.

10. Fremgangsmåte for formulering av et medikament ifølge krav 4, hvor det omfatter en daglig dose på 30 μg av etinyløstradiol.

11. Fremgangsmåte for formulering av et medikament ifølge krav 4, hvor det omfatter:

- en daglig dose på 451 μg av kalsiumsaltet av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolsyre,
- en daglig dose på 3 mg av drospirenon og
- en daglig dose på 20 μg av etinyløstradiol.

12. Fremgangsmåte for formulering av et medikament ifølge krav 4, hvor det omfatter:

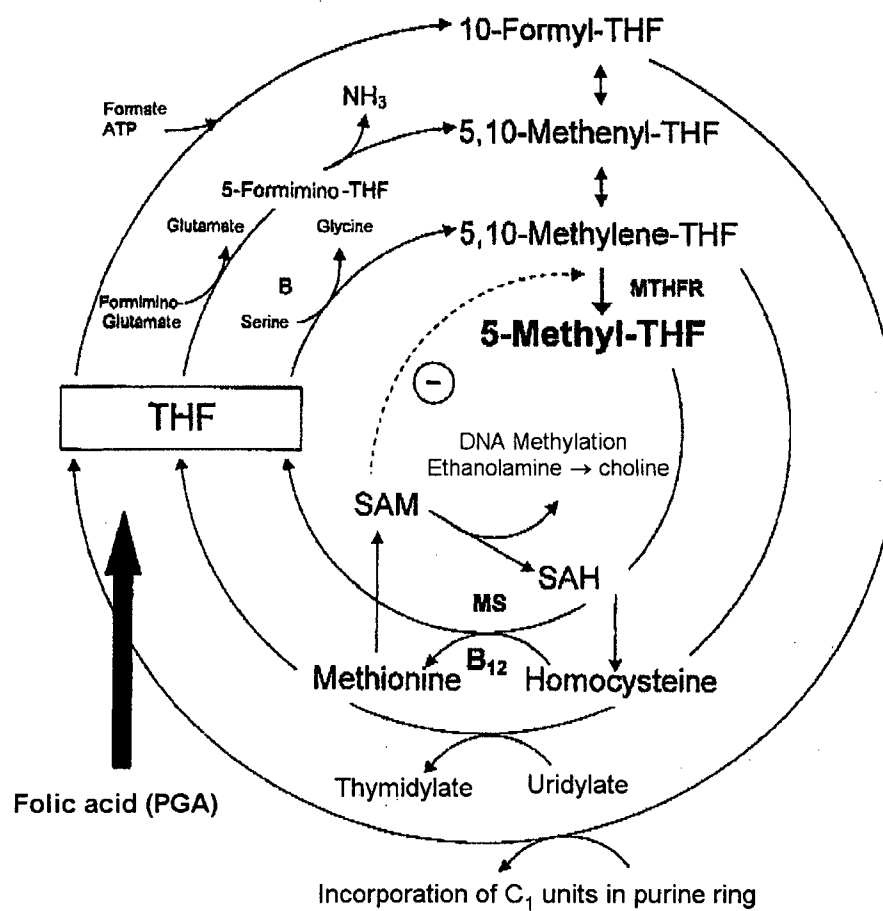
- en daglig dose på 451 μg av kalsiumsaltet av 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolsyre,
- en daglig dose på 3 mg av drospirenon og
- en daglig dose på 30 μg av etinyløstradiol.

13. Farmasøytisk preparat

karakterisert ved at det omfatter et medikament fremstilt etter fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 12.

1/1

Figure 1

**Folate metabolism**

THF: tetrahydrofolate

MTHFR: methylenetetrahydrofolate reductase

MS: methionine synthase

SAM: S-adenosylmethionine

SAH: S-adenosylhomocysteine