

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



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

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/519</b>	(2006.01) <b>A61P 15/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/135</b>	(2006.01) <b>A61K 31/56</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/7028</b>	(2006.01) <b>A61K 45/06</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/00</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/565</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/57</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/525</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/585</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/4415</b>	(2006.01)	
<b>A61P 15/18</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA  
TRAS OPOSICIÓN

T5

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2006** **E 09075120 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **05.04.2023** **EP 2116249**

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 y mención en BOPI de la  
traducción de la patente modificada:  
**05.07.2024**

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH**  
**(50.0%)**  
**Alfred-Nobel-Strasse 50**  
**40789 Monheim am Rhein, DE y**  
**MERCK & CIE (50.0%)**

72 Inventor/es:

**STROTHMANN, KAI;**  
**SMITH, GAVIN;**  
**KING, KRISTINA;**  
**MOSER, RUDOLF y**  
**PIETRZIK, KLAUS**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

ES 2 387 525 T5

## DESCRIPCIÓN

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

La presente invención se refiere a un método para formular una composición farmacéutica, que contiene gestágenos, estrógenos y un 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato, en el que la formulación farmacéutica se puede emplear como anticonceptivo oral y por lo tanto previene enfermedades y malformaciones debidas a una deficiencia de folato, sin enmascarar en tal caso a los síntomas de una deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>.

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.

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).

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.

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 encefaloceles 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.

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.

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.

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 %.

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.

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, de consumidoras de anticonceptivos orales. Kafrissen 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 mediando utilización de una composición farmacéutica, que contenía tanto sustancias corrientes con acción anticonceptiva como también ácido fólico.

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 B<sub>12</sub>, tales como por ejemplo anemia megaloblástica. En efecto, Los síntomas hematológicos provocados por una deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> se pueden tratar, por medio de una toma adicional de folato, tan bien que una deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> 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.

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 B<sub>12</sub>. Coelingh Bennink resuelve este problema mediante la adición de vitamina B<sub>12</sub> a un anticonceptivo oral. Él ha divulgado un estuche para la contracepción hormonal oral que contiene estrógenos y/o gestágenos, tetrahidrofolatos y forzosamente vitamina B<sub>12</sub>.

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.

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.

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.

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 B<sub>6</sub>.

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.

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).

La presente invención se basa en el objeto de crear un método para formular un medicamento que, si bien es capaz de prevenir enfermedades causadas por la deficiencia de folato, no es capaz de enmascarar los síntomas de una deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>.

El objeto se logra según la invención mediante un método para formular una composición farmacéutica que contiene una o más progestinas y, opcionalmente, vitamina B<sub>6</sub> y/o vitamina B<sub>2</sub>, estrógenos y de 0,4 a 1 mg de la sal de calcio de ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico y excipientes y vehículos farmacéuticamente compatibles se disuelven en ausencia de vitamina B<sub>12</sub>, y la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico solo se absorbe después de la granulación.

La invención se basa en el hallazgo, que es sorprendente en comparación con el documento WO03/070255, de que el 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato se puede extraer después de la granulación. No es necesario administrar vitamina B<sub>12</sub> para evitar el riesgo para la salud descrito en el documento WO 03/070255. A pesar de la administración de 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato, un médico puede diagnosticar y, si es necesario, tratar una deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>.

En el caso de una deficiencia existente de vitamina B<sub>12</sub>, entonces se puede administrar naturalmente de modo adicional vitamina B<sub>12</sub>. La adición de otras vitaminas tales como por ejemplo la vitamina B<sub>6</sub> o la vitamina B<sub>2</sub> es asimismo posible opcionalmente. Lo que también sorprende en comparación con el documento WO 03/070255 es el hallazgo 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 B<sub>12</sub>, 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 B<sub>12</sub>, es decir que en el caso de una deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub>. Esto constituye una importancia especial en el caso de utilizarse un 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato en combinación con anticonceptivos orales.

Como gestágenos pueden encontrar utilización en la composición farmacéutica producida conforme a la invención las siguientes sustancias: levonorgestrel, norgestimato, noretisterona, didrogestrona, drospironona, 3-beta-hidroxi-desogestrel, 3-ceto-desogestrel (= etonogestrel), 17-desacetil-norgestimato, 19-nor-progesterona, acetoxipregnenolona, alil-estrenol, amgestona, clormadinona, ciproterona, demegestona, desogestrel, dienogest, dihidrogestrona, dimetisterona, etisterona, diacetato de etinodiol, acetato de flurogestona, gastrinona, gestodeno, gestrinona, hidroximetil-progesterona, hidroxiprogestrona, linestrenol (= linoestrenol), mecirogestona, medroxiprogestrona, 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, tanaproget. Se prefieren levonorgestrel, norgestimato, noretisterona, drospironona y didrogestrona. Se prefiere especialmente la drospironona.

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 a la invención, 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

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.

- 10 La cantidad de estrógenos, que se utiliza conforme a la invención, es, para los estrógenos seguidamente mencionados, de aproximadamente:

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

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.

- 15 Como 5-metil-(6S)-tetrahidrofolatos se utiliza la sal de calcio del del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico (ácido N-[4-[[[(2-amino-1,4,5,6,7,8-hexahidro-4-oxo-5-metil-(6S)-pteridinil)metil]amino]benzoil]-L-glutámico).

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

- 20 Las modificaciones cristalinas según el documento EP 1044975 se utilizan preferentemente como modificación de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico.

- 25 Opcionalmente puede estar contenida la vitamina B<sub>6</sub> o la vitamina B<sub>2</sub>. Para la realización del invento no es necesaria, sin embargo, una correspondiente adición. La vitamina B<sub>6</sub> 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 B<sub>2</sub> 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.

- 30 Los gestágenos y/o estrógenos son en este caso las sustancias eficaces como anticonceptivas. Un 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato 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 B<sub>12</sub> que esté presente eventualmente. Adicionalmente, se benefician de un 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato 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.

- 35 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)-tetrahidrofólico 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).

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.

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

Tanto la vitamina B<sub>12</sub> como también un 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato 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 B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> y se comprobó la compatibilidad bajo la influencia de diferentes gases y temperaturas. La vitamina B<sub>12</sub> 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.

Tabla 1: Recopilación de la investigación de compatibilidad

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

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 B<sub>12</sub>.

Se descubrió que la incompatibilidad entre el etinil-estradiol y la vitamina B<sub>12</sub> 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  $\beta$ -ciclodextrina; para la producción compárese el documento WO 02/49675).

Correspondientes formulaciones conformes a la invención se describen en el Ejemplo de realización 1 (compárense las composiciones A, B y D).

Elas 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  $\alpha$ -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 a la invención, tiene la fórmula empírica  $(C_6H_{10}O_5)_n$  con  $n = 300 - 1.000$ . Su peso molecular es de 50.000 - 160.000.

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 a la invención, 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 a la invención, 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 a la invención unos derivados con una viscosidad de 2 - 20 mPas, y son especialmente preferidos los que tienen una viscosidad de 3 - 6 mPas.

En la formulación preferiblemente producida conforme a la invención, 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.

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 mezclado 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, mezclado 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

	Absorción del contenido de metafolina, PVP (proceso 3)	Absorción del contenido de metafolina, almidón de maíz (proceso 2)
Valor medio	90,5 %	96,1 %

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)

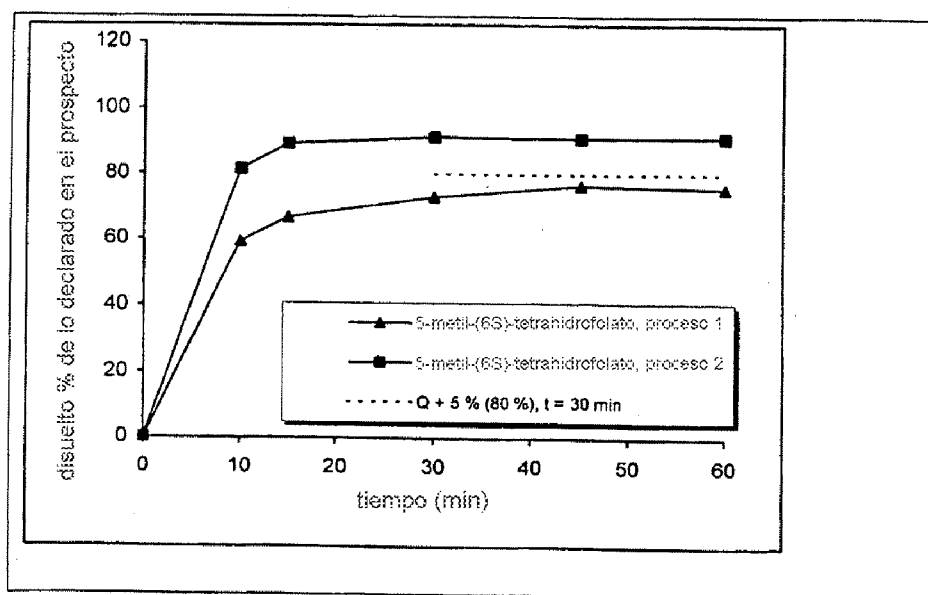
Tabla 5: Contenido de metafolina en dependencia del proceso de producción después del almacenamiento

	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)-tetrahidrofolato proceso 1 disolución [%]	5-metil-(6S)-tetrahidrofolato 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 producida conforme a la invención con la dosis especialmente preferida de 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico 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 periodo 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 periodos de tiempo de semidescomposición (correspondientes a alrededor de 30 a 50 semanas). En el caso de una ingestión diaria continuada de la composición farmacéutica producida conforme a la invención, 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 producida conforme a la invención, los niveles de folato en eritrocitos disminuyen lentamente con un periodo 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 producida conforme a la invención, 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 producido conforme a la invención 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 periodo de tiempo del medicamento producido conforme a la invención ("píldora").

25 También se describe la utilización de un 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato, de uno o varios estrógenos y gestágenos, así como opcionalmente de vitamina B<sub>6</sub> y/o vitamina B<sub>2</sub> así como de sustancias auxiliares y de vehículo farmacéuticamente compatibles, en ausencia de la vitamina B<sub>12</sub>, 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.

También se describe un estuche que contiene por lo menos 20 unidades de dosis diarias, que contienen el medicamento producido conforme a la invención, y por lo menos una unidad de dosis diaria, que contiene un 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato, así como opcionalmente vitamina B<sub>6</sub> y/o vitamina B<sub>2</sub>, 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 producido conforme a la invención 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 producido conforme a la invención, mencionadas en primer lugar, también es posible formular por separado la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahydrofólico 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.

Otras configuraciones para diferentes estuches son un estuche como se describe en el párrafo anterior:

- que contiene de 20 a 30 unidades de dosis diarias que contienen una composición farmacéutica descrita en el presente documento y de 1 a 10 unidades de dosis diarias que contienen 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato; o

- que contiene 21 - 26 unidades de dosis diarias que contienen una composición farmacéutica descrita en este documento y 2 - 7 unidades de dosis diarias que contienen 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato, siendo 28 el número total de unidades de dosis contenidas en el estuche; o

- que contiene 21 unidades de dosis diarias que contienen una composición farmacéutica descrita en el presente documento y 7 unidades de dosis diarias que contienen 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato; o

- que contiene 24 unidades de dosis diaria que contienen una composición farmacéutica descrita en el presente documento y 4 unidades de dosis diaria que contienen 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato; o

- que contiene 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahydrofólico en cada unidad de dosis diaria; o

- que contiene 21 unidades de dosis diaria que contienen un fármaco como se define en la reivindicación 12 y 7 unidades de dosis diaria que contienen 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato; o

- que contiene 24 unidades de dosis diaria que contienen un fármaco como se define en la reivindicación 12 y 4 unidades de dosis diaria que contienen 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato; o

- que contiene 21 unidades de dosis diaria que contienen un fármaco como se define en la reivindicación 13 y 7 unidades de dosis diaria que contienen 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato.

En particular, también es posible administrar el medicamento producido de acuerdo con la invención 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)-tetrahydrofolato 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.

#### **Ejemplo 1:**

La composición de tabletas producidas conformes a la invención (80 mg) puede tomarse de la Tabla 7

Tabla 7: Composición de tabletas producidas conformes a la invención

Ingrediente	Cantidad			
Composición	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

(continuación)

Ingrediente	Cantidad			
Composición	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  $\beta$ -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.

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

- 5 La producción de la formulación oral se efectúa por mezclado 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, mezclado renovada, formación de tabletas y revestimiento con películas.

#### Ejemplo 2:

- 10 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.

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:

- 15 diariamente 451  $\mu$ g de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico

o alternativamente:

- 20 cada vez en los primeros 21 días del respectivo ciclo se administran al mismo tiempo 3 mg de drospirenona, 30  $\mu$ g de etinil-estradiol y 451  $\mu$ g 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  $\mu$ g 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  $\mu$ g de etinil-estradiol y 451  $\mu$ g de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico (composición A) y durante otros 7 días solamente 451  $\mu$ g de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico (composición C) y así sucesivamente (fase de medicación).

Después de 48 semanas ya no se administra nada del 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato. Alternativamente, se pueden administrar adicionalmente drospirenona y etinil-estradiol durante otras 40 semanas adicionales o asimismo se puede interrumpir la toma.

- 5 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:

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.

- 10 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)-tetrahydrofólico (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)-tetrahydrofólico durante 7 días (composición C). Durante 21 días adicionales (segundo ciclo) se aplican de nuevo 3
- 15 mg de drospirenona, 20 µg de etinil-estradiol y 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahydrofólico (composición B) y durante otros 7 días se aplican solamente 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahydrofólico (composición C) y así sucesivamente.

Después de 48 semanas ya no se administra nada del 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato, mientras que la drospirenona y el etinil-estradiol se administran ulteriormente durante 40 semanas más o asimismo se puede interrumpir su toma.

- 20 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.

- 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
- 25 de la composición farmacéutica conforme a la invención 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
- 30 (en régimen permanente). Después de la terminación de la aplicación del 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato 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
- 35 semanas undécima hasta tridécima después de la interrupción de la toma de la composición farmacéutica conforme a la invención.

### Ejemplo 4: Estudio con folato a largo plazo

- 40 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.

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

- 45 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)-tetrahydrofólico. 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)-tetrahydrofólico 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)-tetrahydrofólico y durante otros 7 días adicionales se aplican solamente 451 µg de la sal de calcio del ácido
- 50 5-metil-(6S)-tetrahydrofólico y así sucesivamente (fase de medicación).

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.

- 55 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 %.

- 5 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 a la invención 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
- 10 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.
- 15 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. Procedimiento para formular un medicamento que contiene

- una dosis diaria de 0,4 a 1 mg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico,
- uno o varios estrógenos y gestágenos,

5       - opcionalmente vitamina B<sub>6</sub> y/o vitamina B<sub>2</sub>,

- así como sustancias auxiliares o de vehículo farmacéuticamente compatibles,

en ausencia de vitamina B<sub>12</sub>,

**caracterizado porque** la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico se añade sólo después de la granulación.

10       2. Procedimiento para formular un medicamento 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. Procedimiento para formular un 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, linestrenol (= linoestrenol), mecirogestona, medroxi-progesterona, megestrol, melengestrol, nomegestrol, noretindrona (= noretisterona),  
20       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.

25       4. Procedimiento para formular un medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, que contiene una sal de calcio cristalina del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico.

5. Procedimiento para formular un medicamento de acuerdo con la reivindicación 1 que contiene la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico, drospirenona y etinil-estradiol.

30       6. Procedimiento para formular un 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.

7. Procedimiento para formular un medicamento de acuerdo con la reivindicación 5, que contiene una dosis diaria de 3 mg de drospirenona.

8. Procedimiento para formular un medicamento de acuerdo con la reivindicación 5, que contiene una dosis diaria de 10 a 50 µg de etinil-estradiol.

35       9. Procedimiento para formular un medicamento de acuerdo con la reivindicación 5, que contiene una dosis diaria de 10 a 30 µg de etinil-estradiol.

10. Procedimiento para formular un medicamento de acuerdo con la reivindicación 5, que contiene una dosis diaria de 20 µg de etinil-estradiol.

40       11. Procedimiento para formular un medicamento de acuerdo con la reivindicación 5, que contiene una dosis diaria de 30 µg de etinil-estradiol.

12. Procedimiento para formular un medicamento de acuerdo con la reivindicación 5, que contiene

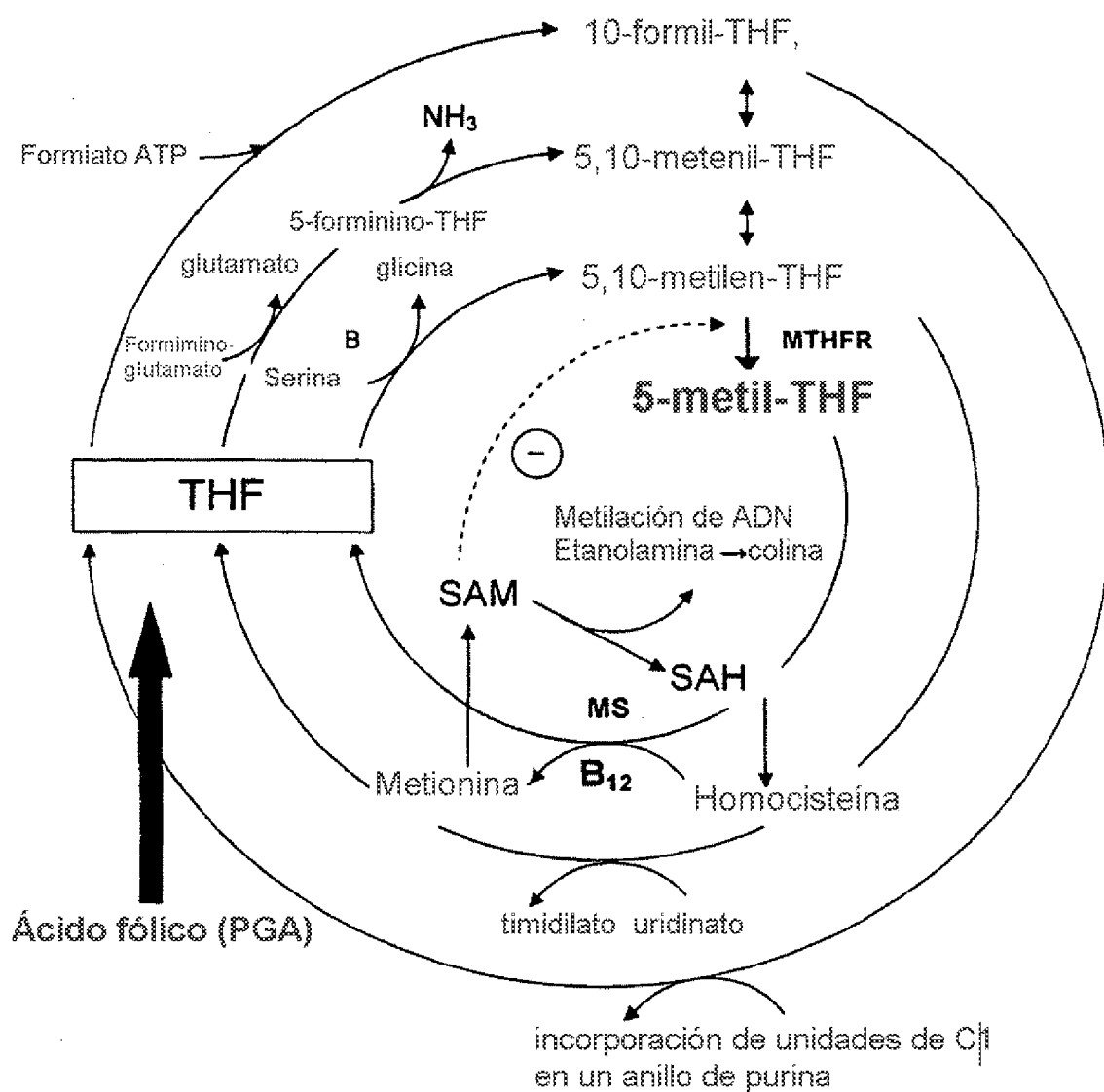
- una dosis diaria de 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico.
- una dosis diaria de 3 mg de drospirenona y
- una dosis diaria de 20 µg de etinil-estradiol.

45       13. Procedimiento para formular un 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.

Figura 1



### Metabolismo de folato

THF: tetrahidrofolato

MTHFR: metilen-tetrahidrofolato reductasa

MS: metionina sintasa

SAN: S-adenosil-metionina

SAH: S-adenosil-homocisteína