

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11)

014664

(13)

B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации
и выдачи патента: **2010.12.30**

(21) Номер заявки: **200702349**

(22) Дата подачи: **2006.05.15**

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

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ГЕСТАГЕНЫ И/ИЛИ ЭСТРОГЕНЫ И 5-МЕТИЛ-(6S)-ТЕТРАГИДРОФОЛАТ**

(31) **10 2005 023 301.5; 10 2006 016 285.4**

(32) **2005.05.13; 2006.04.03**

(33) **DE**

(43) **2008.04.28**

(86) **PCT/EP2006/004858**

(87) **WO 2006/120035 2006.11.16**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**БАЙЕР ШЕРИНГ ФАРМА
АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE); МЕРК
ЭПРОВА АГ (CH)**

(56) EP-A2-0898965

WO-A-03/070255

US-A1-2006/034954

(72) Изобретатель:

**Штротманн Кай, Смит Гейвин Уэлч, Кинг
Кристина (DE), Мозер Рудольф (CH),
Питрчик Клаус (DE)**

(74) Представитель:

**Веселицкая И.А., Пивницкая Н.Н.,
Кузенкова Н.В., Веселицкий М.Б., Каксис
Р.А., Комарова О.М., Белоусов Ю.В. (RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей гестагены, преимущественно дроспиренон, эстрогены, преимущественно этинилэстрадиол и 5-метил-(6S)-тетрагидрофолат, которая может использоваться в качестве перорального контрацептива и при этом у принимающих его женщин предупреждает заболевания, вызванные недостатком фолата, в частности заболевания сердца и кровообращения и после зачатия эмбриона врожденные пороки развития, вызванные недостатком фолата, такие как, например, дефекты нервной трубки, дефект межжелудочковой перегородки, урогенитальные дефекты, а также заячья губа, волчья пасть и расщепление неба, при этом не скрывая симптомы недостатка витамина B₁₂, и одновременно также в случае наличия гомо- или гетерозиготного полиморфизма метилентетрагидрофолат редуказы облегчает неограниченную приемлемость организмом компонентов фолата 5-метил-(6S)-тетрагидрофолата и вместе с тем их биологическую активность для предупреждения вышеуказанных врожденных пороков развития, вызванных недостатком фолата. Более того, продолжительное защитное действие поддерживается и после прекращения приема контрацептива.

014664**B1****B1****014664**

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей гестаген, эстроген и 5-метил-(6S)-тетрагидрофолат, которая может применяться в качестве перорального контрацептива и при этом предотвращать заболевания, вызванные недостатком фолата, и пороки развития, при этом не скрывая симптомов недостатка витамина В₁₂.

Фармацевтические компании, работающие в области контроля рождаемости, постоянно стремятся улучшить существующие контрацептивные препараты. Сюда относятся не только повышение контрацептивной надежности вследствие разработки новых веществ и улучшенное удобство в применении. Кроме того, имеется также намерение разработать инновационные композиции для комбинации контрацепции и профилактики заболеваний.

Определенное количество заболеваний рассматривается как связанные с недостатком фолата. Таким образом, применение фолатов, например, в форме фолиевой кислоты, может минимизировать риск заболеваний сердца и кровообращения, а также определенных злокачественных заболеваний (таких как, например, рак груди и рак прямой кишки).

Нарушения развития еще не рожденных младенцев являются особенно серьезными последствиями недостатка фолата у женщин детородного возраста. Таким образом, женщины с низкими уровнем фолата по сравнению с женщинами с достаточно высокими уровнями фолата имеют повышенный риск родить детей, которые страдают врожденными пороками развития, такими как дефект нервной трубки, дефект межжелудочковой перегородки и урогенитальные дефекты.

Дефекты нервной трубки являются самыми часто встречающимися врожденными пороками центральной нервной системы. Они возникают из-за неполного закрытия нервной трубки, например, в период с третьей по четвертую неделю эмбрионального развития. К дефектам нервной трубки относятся расщелина позвоночника (Spina bifida) (частично с менингоцеле или менингомиелоцеле), энцефалоцеле или анэнцефалии, которые характеризуются частичным или полным отсутствием участков головного мозга. Дети с анэнцефалией практически не способны к существованию.

Spina bifida отличается неполным закрытием позвоночной дуги. Этот дефект в зависимости от вида поражения приводит к пожизненным ограничениям в форме различных чувствительных, а также и двигательных нарушений, например, две трети детей и взрослых вследствие паралича мышц являются зависимыми от инвалидной коляски. Лечение осуществляется с помощью закрытия дефекта, наложения шунта для отведения ликвора и продолжительной ортопедической и неврологической реабилитации. Расходуемые на медицинское лечение издержки в среднем составляют 500000 евро на ребенка.

Ежегодно во всем мире рождается приблизительно 250000 младенцев с дефектами нервной трубки. В Германии и США это число составляет примерно 1-2 пораженных младенцев на 1000 новорожденных. В Германии ежегодно живыми рождаются примерно 500 грудных детей с дефектами нервной трубки, в случае других 500 беременностей происходит ее прерывание на основании пренатальной ультразвуковой диагностики.

Достаточно высокий уровень фолата до момента зачатия и в первой фазе беременности снижают возникновение дефектов нервной трубки. Вообще считается, что уровень фолата в эритроцитах по меньшей мере в 906 нмоль/л является желательным для сокращения распространенности дефектов нервной трубки.

Известно, что своевременный периконцепциональный прием фолиевой кислоты может снизить примерно на 50-70% возникновение дефектов нервной трубки. Практикуемое в США обогащение продуктов фолиевой кислотой уже отчетливо уменьшило частоту случаев дефектов нервной трубки; в Канаде и Чили даже более чем на 50%.

Как добровольное обогащение продуктов, например в Германии, так и прием препаратов фолиевой кислоты не охватывает в достаточной мере всех женщин детородного возраста. С одной стороны много женщин не осознают опасности, связанной с дефектами нервной трубки, и не знают о возможности минимизировать соответствующий риск приемом фолиевой кислоты. Таким образом, во многих странах периконцепционально препараты фолиевой кислоты принимают гораздо меньше чем 10%. С другой стороны, несмотря на современные и все более простые применяемые методы предупреждения беременности, большое количество беременностей является незапланированными - в США примерно до 50% (Inst. of Medicine в 1998, NEJM 2004), так что осознанный прием препаратов фолиевой кислоты перед зачатием с самого начала исключен. Исходя из этого, например, в США приблизительно 5-8% женщин принимают пероральные контрацептивы не регулярно.

Поэтому в основу патента US 6190693 (Kafrissen et al.) была положена задача посредством фолиевой кислоты предупреждать излечимые заболевания у женщин, принимающих пероральные контрацептивы. Кафриссен решил эту задачу путем добавления фолиевой кислоты в пероральный контрацептив. Он раскрыл метод введения фолиевой кислоты при применении фармацевтической композиции, содержащей как распространенные противозачаточные действующие вещества, так и фолиевую кислоту.

Тем не менее, добавление фолиевой кислоты в пероральные контрацептивы включает в себя серьезный риск для здоровья, так как могут быть скрыты ранние, еще излечимые, симптомы недостатка витамина В₁₂, такие как, например, мегалобластическая анемия. Вызванные недостатком витамина В₁₂ гематологические симптомы можно настолько хорошо лечить посредством дополнительной дозы фолата,

что недостаток витамина В₁₂ является совсем не обнаружимым или обнаружим только очень затруднительно, и поэтому впоследствии не диагностируется. Однако нейropsychиатрические симптомы, такие как, например, парестезия и атаксия остаются не излечимыми и могут необратимо ухудшаться.

Поэтому в основе патентной заявки WO 03/070255 (Coelingh Bennink) лежала задача избежать риска для здоровья, который возникает вследствие скрывания симптомов недостатка витамина В₁₂ у женщин, принимающих пероральный контрацептив, содержащий фолиевую кислоту. Coelingh Bennink решает эту задачу путем добавления к пероральному контрацептиву витамина В₁₂. Он представляет собой набор для пероральной гормональной контрацепции, содержащий эстрогены и/или гестагены, тетрагидрофолат и обязательно витамин В₁₂.

Следующей проблемой при применении препаратов фолиевой кислоты и тетрагидрофолата - которые не содержат 5-метил-(6S)-тетрагидрофолат - является то, что примерно у 55% кавказского населения присутствует смешанная наследственность и приблизительно у 10-15% встречается гомозиготный полиморфизм метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR C677T). Этот полиморфизм приводит к сниженной активности метилентетрагидрофолат редуктазы, так что пораженные женщины не могут в достаточной мере метаболизировать предложенный фолат и тетрагидрофолат в активный в организме 5-метил-(6S)-тетрагидрофолат. Этот полиморфизм является признанным фактором риска заболеваний, вызванных недостатком фолата, в частности, относительно дефектов нервной трубки.

В качестве следующей осложняющей проблемы добавляется то, что фолиевая кислота не является веществом, которое содержится естественно в продуктах питания. Для биологической эффективности при обмене веществ она должна быть превращена ферментом дигидрофолатредуктазы в 7,8-дигидрофолат и (6S)-тетрагидрофолат. Метаболическая способность, в частности, первый шаг активизации, для превращения провитамина фолиевой кислоты в ее активные восстановленные формы является ограниченной и к тому же сильно отличается от одного индивида к другому индивиду. Так как фермент дигидрофолатредуктазы при метаболизме метафолина не играет никакой роли, то взаимодействие между лекарствами, которые ингибируют дигидрофолатредуктазу, такие как, например, метотрексат и дигидрофолатредуктазой не наблюдается.

Для того чтобы также обеспечить в достаточной мере фолатом женщин, которые страдают от нехватки метилентетрагидрофолат редуктазы, в документе EP 0898965 (Miiller et al.) предлагается применение 5-метил-(6S)-тетрагидрофолиевой кислоты или соответствующей фармацевтически приемлемой соли в виде пищевой добавки или в виде компонента лекарств. В том числе EP 1044975 A1 раскрывает стабильную кристаллическую соль 5-метил-(6S)-тетрагидрофолиевой кислоты и способ ее получения.

Известно, что большая часть беременностей наступает вскоре после прекращения приема противозачаточных средств (Farrow et al., Human Reproduction, Vol. 17, № 10, с. 2754-2761, 2002). При нерегулярном и ненадежном применении даже во время приема может наступить беременность. Также известно, что человек даже после окончания дополнительного приема фолата может извлекать из этого пользу еще примерно в последующие 90 дней (FDA Advisory Committee for Reproductive Health Drugs (ACRHD): The public health issues, including the safety and потенциал clinical benefit, associated with combining folic acid and в устное contraceptive into a single combination product. 15. Dezember 2003; Summary Minutes, вопрос 4). Тем не менее, предпосылкой этому является то, что фолиевая кислота принималась дополнительно к нормальному питанию в достаточно долгий предшествующий период в достаточно высоком количестве. Этот так называемый эффект депо в тканях является очевидным благодаря повышенному уровню фолата в эритроцитах.

Далее известно, что низкий уровень фолата и высокий уровень гомоцистеина ассоциируются с многократными спонтанными абортами (Merlen et al., Obstet. et Gynecol. В 2000, 95: с. 519-524).

В основу настоящего изобретения положена задача создать пероральный контрацептив, который может предотвращать заболевания, вызванные недостатком фолата, однако при этом он не в состоянии скрывать симптомы недостатка витамина В₁₂. Далее в основу изобретения положена задача раскрыть режим приема, который гарантировал бы, что женщина, принимающая фармацевтическую композицию согласно изобретению, еще в течение определенного времени после прекращения приема надежно защищена от заболеваний, вызванных недостатком фолата, или пороков развития, в особенности, от дефектов нервной трубки. И то, и другое имеет силу также в случае имеющегося у принимающей женщины гомо- или гетерозиготного полиморфизма метилентетрагидрофолат редуктазы, который препятствует приемлемости фолиевой кислоты организмом и вместе с тем ее биологической активности для предотвращения дефектов нервной трубки.

Согласно изобретению задача решается с помощью фармацевтической композиции, содержащей один или несколько гестагенов и/или эстрогенов и 5-метил-(6S)-тетрагидрофолат, а также фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества и носители.

По сравнению с WO 03/070255 в основе настоящего изобретения лежит неожиданное открытие того, что лечение и предупреждение заболеваний вызванных недостатком фолата является также возможным не скрывая при этом симптомы недостатка витамина В₁₂ посредством приема только 5-метил-(6S)-тетрагидрофолата. Поэтому больше не требуется добавление витамина В₁₂ для того, чтобы избежать рисков для здоровья, описанных в WO 03/070255.

Несмотря на прием 5-метил-(6S)-тетрагидрофолата врач может диагностировать недостаток витамина B₁₂ и при необходимости назначить лечение.

В случае существующего недостатка витамина B₁₂, конечно же, витамин B₁₂ может вводиться дополнительно. Также при необходимости возможно добавление других витаминов, таких, например, как витамин B₆ или витамин B₃. В основе изобретения по сравнению с WO 03/070255 лежит неожиданное открытие того, что несмотря на прием фолатов или других тетрагидрофолатов, только применение 5-метил-(6S)-тетрагидрофолата в контрацептиве, также в случае имеющегося гомо- или гетерозиготного полиморфизма метилентетрагидрофолат редуктазы, осуществляет неограниченную и достаточную приемлемость компонентов фолата организмом и вместе с тем их биологическую активность для предотвращения врожденных пороков развития, вызванных недостатком фолата.

5-Метил-(6S)-тетрагидрофолат синтезируется в процессе метаболизма (см. фиг. 1) из 5,10-метилтен-(6R)-тетрагидрофолата. Эта биохимическая реакция катализируется ферментом метилентетрагидрофолат редуктаза (MTHFR), для которого известны различные генетические мутации, которые частично проявляются в ограниченной биологической активности (MTHFR C677T полиморфизм). 5-Метил-(6S)-тетрагидрофолат в последующей стадии, которая катализируется ферментом метионинсинтазы (MS), превращается в тетрагидрофолат. При этом происходит перенос 5-метильной группы 5-метил-(6S)-тетрагидрофолата на аминокислоту гомоцистеин (Hcy), которая при этом превращается в аминокислоту метионин (Met). Эта зависящая от витамина B₁₂ реакция при метаболизме гомоцистеина обозначается также как реметилирование гомоцистеина. 5-Метил-(6S)-тетрагидрофолат в группе восстановленных фолатов занимает особое положение, так как 5-метил-(6S)-тетрагидрофолат может превращаться в тетрагидрофолат только вследствие реакции реметилирования гомоцистеина. Тетрагидрофолат является собственной несущей молекулой для одноуглеродных фрагментов различных степеней окисления. В обмене веществ 5-метил-(6S)-тетрагидрофолат может синтезироваться только из 5,10-метилтен-(6R)-тетрагидрофолата и только посредством превращения в тетрагидрофолат метаболизируется далее. Первая ферментная реакция (MTHFR) при физиологических условиях является не обратимой, вторая ферментная реакция (MS) зависит от витамина B₁₂, это значит, что при недостатке витамина B₁₂ аккумулируется 5-метил-(6S)-тетрагидрофолат и далее не может расщепляться. Этот феномен известен также под названием ловушка для метила (methyl trap). Только 5-метил-(6S)-тетрагидрофолат, а не все остальные окисленные и восстановленные фолаты, такие как фолиевая кислота, 7,8-дигидрофолат, (6S)-тетрагидрофолат, 5-формил-(6S)-тетрагидрофолат, 10-формил-(6R)-тетрагидрофолат, 5,10-метенил-(6R)-тетрагидрофолат, 5,10-метилтен-(6R)-тетрагидрофолат, 5-формимино-(6S)-тетрагидрофолат, обладает этим особым свойством. 5-Метил-(6S)-тетрагидрофолат является единственным естественно встречающимся фолатом, который не скрывает недостаток витамина B₁₂. Это имеет особое значение при применении 5-метил-(6S)-тетрагидрофолата в комбинации с пероральными контрацептивами и является объектом данного изобретения.

В качестве гестагенов в фармацевтической композиции согласно изобретению могут применяться следующие вещества: левоноргестрел, норгестимат, норэтистерон, дигидрогестерон, дроспиренон, 3-бета-гидроксидезогестрел, 3-кетодезогестрел (=этоногестрел), 17-деацетилногестимат, 19-норпрогестерон, ацетоксипрегненолон, аллилэстренол, амгестон, хлормадион, ципротерон, демегестон, дезогестрел, диенгест, дигидрогестерон, диметистерон, этистерон, этинодиолдиацетат, флурогестонацетат, гастринон, гестоден, гестринон, гидроксиметилпрогестерон, гидроксипрогестерон, линэстренол (=линоэстренол), мецирогестон, медроксипрогестерон, мегестрол, меленгестрол, номегестрол, норэтиндрон (=норэтистерон), норэтинодрел, норгестрел (включая d-норгестрел и dl-норгестрел), норгестриенон, норметистерон, прогестерон, квингестанол, (17альфа)-17-гидрокси-11-метилтен-19-норpregна-4,15-диен-20-ин-3-он, тиболон, тримегестрон, алгестон ацетофенид, несторон, промегестрон, сложный эфир 17-гидроксипрогестерона, 19-нор-17гидроксипрогестерон, 17альфа-этинил-тестостерон, 17альфа-этинил-19-нор-тестостерон, d-17бета-ацетокси-13бета-этил-17альфа-этинил-гон-4-ен-3-оноксим или соединения раскрытые в WO 00/66570, в особенности танапрогет. Предпочтительными являются левоноргестрел, норгестимат, норэтистерон, дроспиренон, дигидрогестерон. Особенно предпочтителен дроспиренон.

В качестве эстрогенов пригодны этинилэстрадиол, местранол, квинэстранол, эстрадиол, эстрон, эстран, эстриол, эстетрол и конъюгированные конские эстрогены. При этом предпочтительны этинилэстрадиол, эстрадиол и местранол, особенно предпочтителен этинилэстрадиол.

Согласно изобретению применяемые количества соответствующих гестагенов и/или эстрогенов, как правило, соответствуют известным количествам в контрацептивах.

Например, для нижеуказанных гестагенов обычно они составляют

дроспиренон	0,5 – 5 мг
левоноргестрел	30 – 250 мкг
норгестимат	180 – 250 мкг
норэтистеронацетат	0,5 – 1 мг
ципротеронацетат	1 – 2 мг
дезогестрел	20 – 150 мкг
диеногест	2 – 3 мг
гестоден	60 – 75 мкг
тиболон	2,5 мг

Согласно настоящему изобретению предпочтительное ежедневно принимаемое количество, например, дроспиренона составляет от 0,5 до 5 мг, особенно предпочтительно 3 мг.

Применяемые согласно изобретению количество эстрогена для нижеуказанных эстрогенов составляет примерно

этинилэстрадиол	10 – 50 мкг
эстрадиол	1 – 4 мг
местранол	50 мкг

Согласно настоящему изобретению предпочтительное ежедневно принимаемое количество, например, этинилэстрадиола составляет от 10 до 50 мкг, особенно предпочтительно от 10 до 30 мкг, исключительно особенно предпочтительно от 20 до 30 мкг.

В качестве 5-метил-(6S)-тетрагидрофолатов в форме согласно изобретению указаны свободная кислотная форма, а также фармацевтически приемлемые соли и модификации 5-метил-(6S)-тетрагидрофолиевой кислоты (N-[4-[(2-амино-1,4,5,6,7,8-гексагидро-4-оксо-5-метил-(6S)-птеридинил)метил]амино]бензоил]-L-глутаминовая кислота).

Фармацевтически приемлемые соли должны быть как фармакологически, так и фармацевтически совместимыми. Такими фармакологически и фармацевтически приемлемыми солями могут быть соли щелочных или щелочно-земельных металлов, преимущественно соли натрия, калия, магния или кальция. Особенно предпочтительной является соль кальция.

Применяемое количество, например, особенно предпочтительной согласно изобретению соли кальция 5-метил-(6S)-тетрагидрофолиевой кислоты (метафолин) составляет от 0,1 до 10 мг, преимущественно от 0,4 до 1 мг, особенно предпочтительно 451 мкг (соответствует 400 мкг фолиевой кислоты или 416 мкг 5-метил-(6S)-тетрагидрофолиевой кислоты).

В качестве модификации 5-метил-(6S)-тетрагидрофолат предпочтительно используют кристаллические модификации согласно EP 1044975.

При необходимости может содержаться витамин B₆ или витамин B₂. Тем не менее, для осуществления изобретения соответствующее добавление не требуется. Витамин B₆ может применяться в дозе от 1 до 5 мг, преимущественно при нормально дозированном применении от 1 до 3 мг в день. Витамин B₂ может применяться в дозе от 1 до 5 мг, преимущественно при нормально дозированном применении от 1 до 2 мг в день и при высоко дозированном применении от 2 до 5 мг в день.

При этом контрацептивно действующими веществами являются гестагены и/или эстрогены. 5-Метил-(6S)-тетрагидрофолат добавляется как витамин, чтобы предотвращать заболевания, вызванные недостатком фолата и пороки развития, однако при этом не скрывая симптомы возможно имеющегося недостатка витамина B₁₂. Также дополнительно извлекают пользу из 5-метил-(6S)-тетрагидрофолат те женщины, которые на основе уменьшенной ферментной активности MTHFR (MTHFR C677T полиморфизм) в состоянии весьма ограничено метаболизировать фолиевую кислоту, а также и восстановленные фолаты.

В предпочтительном варианте настоящего изобретения ежедневно принимаемое количество дроспиренона составляет от 0,5 до 5 мг, преимущественно 3 мг, этинилэстрадиола - от 10 до 50 мкг, преимущественно от 10 до 30 мкг, особенно предпочтительно от 20 до 30 мкг. Соль кальция 5-метил-(6S)-тетрагидрофолиевой кислоты в этом предпочтительном варианте настоящего изобретения содержится в количестве от 0,1 до 10 мг, преимущественно от 0,4 до 1 мг, особенно предпочтительно 451 мкг (соответствует 400 мкг фолиевой кислоты).

Приготовление фармацевтических препаратов на основе новой фармацевтической композиции происходит известным способом, при котором обрабатывают действующие вещества с применяемыми в галеновых препаратах носителями, наполнителями, веществами, способствующими распаду, связующими веществами, стабилизаторами влажности, веществами, придающими скользкость, абсорбентами, разбавителями, улучшителями вкуса, красителями и переводят в желаемые формы применения, включая лекарственные формы замедленного действия.

В лекарственном средстве согласно изобретению могут присутствовать эстроген и гестаген, а также

5-метил-(6S)-тетрагидрофолат в общих дозировочных единицах. С одной стороны эстроген с гестагеном, а также 5-метил-(6S)-тетрагидрофолат с другой стороны могут быть приготовлены в отдельные дозировочные единицы.

Как витамин В₁₂, так и 5-метил-(6S)-тетрагидрофолат являются нестабильными в отношении кислорода и влажности воздуха. При попытке составить друг с другом этинилэстрадиол и витамин В₁₂ была установлена взаимная несовместимость этих обоих веществ. Измерения несовместимости между предусмотренными компонентами препарата проводились посредством термоаналитического метода (DSC, Differential Scanning Calorimetry). При этом несовместимость может быть распознана посредством незначительных энтальпии плавления и температур плавления. Которые вызваны, например, уменьшенным содержанием кристаллического вещества и увеличением примесей. При определении были исследованы бинарные смеси вспомогательных или действующих веществ каждый раз с витамином В₁₂ и проверяли совместимость под влиянием различных газов и температур. При описанных исследованиях витамин В₁₂ показывал сильное взаимодействие с этинилэстрадиолом. Результаты измерений несовместимости приведены в табл. 1.

Таблица 1

Итоги исследования совместимости

Вещество	Совместимость	Характер совместимости	Комментарии
Дроспиренон	+	преимущественно хорошо	О ₂ чувствительный
Этинилэстрадиол	---	сильное взаимодействие	сильно чувствительный
Этинилэстрадиол β-циклодекстриновый комплекс	+	преимущественно хорошо ниже 60°C	О ₂ чувствительный, влапочувствительный
Лактоза	+	преимущественно хорошо ниже 60°C	О ₂ чувствительный, влапочувствительный
Кукурузный крахмал	++	хорошо ниже 60°C	О ₂ чувствительный, влапочувствительный
Модифицированный кукурузный крахмал	++	хорошо ниже 60°C	О ₂ чувствительный, влапочувствительный
Поливинилпирролидон	+	преимущественно хорошо ниже 60°C	О ₂ чувствительный, влапочувствительный
Стеарат магния	++/-	нейтрально, хорошо ниже 60°C	О ₂ чувствительный, влапочувствительный
Вещество	Совместимость	Характер совместимости	Комментарии
Гидроксипропилметилцеллюлоза	++	хорошо ниже 60°C	О ₂ чувствительный, влапочувствительный
Гидроксипропилцеллюлоза	++	хорошо ниже 60°C	О ₂ чувствительный, влапочувствительный
Мальтодекстрин	+/-	нейтрально, хорошо ниже 60°C	О ₂ чувствительный, влапочувствительный
Полиэтиленгликоль 6 000	-	взаимодействие с влажностью	О ₂ чувствительный, влапочувствительный
Лаковая смесь	+	преимущественно хорошо ниже 60°C	О ₂ чувствительный, влапочувствительный

Пояснения:

- ++ хорошая совместимость, ожидаемая ниже указанной температуры
- + совместимость ниже указанной температуры
- ++/- нейтральная совместимость, возможна хорошая совместимость ниже указанной температуры
- +/- нейтральная совместимость, кажущаяся совместимой ниже указанной температуры
- (---) (сильное) взаимодействие, несовместимо

Поливинилпирролидон (PVP) является особенно пригодным из-за его увлажняющих свойств для гормональных препаратов (Moneghini et al., Int. J. Pharm. 175, 1998, 177-183). Тем не менее препарат 5-метил-(6S)-тетрагидрофолата с PVP ускоряет распад 5-метил-(6S)-тетрагидрофолата (ср. табл. 2 и 3; способ 3).

Следующей задачей, лежащей в основе настоящего изобретения и которая решается с помощью данного изобретения, является создание возможности получить стабильный препарат этинилэстрадиола

в присутствии 5-метил-(6S)-тетрагидрофолата и при необходимости витамина В₁₂.

Неожиданно было обнаружено, что несовместимость между этинилэстрадиолом и витамином В₁₂ может быть предотвращена посредством того, что этинилэстрадиол при приготовлении препарата применяется в виде этинилэстрадиол-бета-циклодекстринового комплекса (этинилэстрадиол в виде β-циклодекстрин-клатрата; получение ср. WO 02/49675).

Соответствующие препараты согласно изобретению описаны в примере исполнения 1 (ср. композицию А, В и D).

Кроме того, они содержат смесь из кукурузного крахмала и модифицированного кукурузного крахмала (Starch). Крахмал состоит из амилозы и амилопектина. Оба полисахарида на основе единиц α-глюкозы. Вместо кукурузного крахмала в фармацевтических препаратах могут также использоваться, например, рисовый крахмал, картофельный крахмал или пшеничный крахмал. Крахмал замачивают, суспендируют или растворяют в качестве связывающей жидкости или твердого вещества. Он может быть немодифицированным или модифицированным частично. Предпочтительно применяемый согласно изобретению кукурузный крахмал имеет эмпирическую формулу (C₆H₁₀O₅)_n с n=300-1000. Его молекулярный вес составляет 50000-160000.

Применяемый в фармацевтических препаратах крахмал, с одной стороны, служит только в качестве чистого наполнителя. С другой стороны, он применяется как связывающее вещество. Согласно изобретению применяют 1-5%, предпочтительно 1,8-3% массы таблетки в качестве связывающего вещества в виде кукурузного крахмала. Наряду с кукурузным крахмалом в качестве связывающего вещества могут применяться крахмал, соединения крахмала, например, мальтодекстрин или производные целлюлозы, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза или метилцеллюлоза. Согласно изобретению предпочтительно применяют производные целлюлозы с низкой степенью замещения. Они обладают вязкостью от 1 до 20 мПа·с в 2-процентном водном растворе. Согласно изобретению предпочтительны производные с вязкостью от 2 до 20 мПа·с, особенно предпочтительны с вязкостью от 3 до 6 мПа·с.

В предпочтительном препарате согласно изобретению часть применяемого кукурузного крахмала может быть замещена гидроксипропилцеллюлозой (HPC) с низкой степенью замещения в концентрации от 0,5-5% (w/w), предпочтительно 1-3% (w/w), особенно предпочтительно 2% (w/w). Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения является таковой, когда не менее чем 5% и не более чем 16% ее гидроксильных групп являются эстерифицированными или этерифицированными.

В табл. 2 представлено содержание 5-метил-(6S)-тетрагидрофолата в одной таблетке в % относительно заданного содержания в 100% в зависимости от применяемого связывающего вещества непосредственно после получения. Представленное содержание 5-метил-(6S)-тетрагидрофолата было установлено в ходе теста на однородность состава (Content Uniformity Test). Получение исследуемого состава (способ 2) происходило путем смешивания компонентов, гранулирования с применяемой в качестве связующего вещества частью кукурузного крахмала, примешивания 5-метил-(6S)-тетрагидрофолата после окончания процесса грануляции, повторного смешивания и таблетирования. В сравнении с этим в состав согласно процессу 3 вместо кукурузного крахмала добавляли поливинилпирролидон. Содержание 5-метил-(6S)-тетрагидрофолата в полученном составе согласно способу 3 представлено ниже.

Таблица 2

Содержание метафолина в зависимости от связующего вещества непосредственно после получения

	Содержание метафолина примешивание, PVP (способ 3)	Содержание метафолина примешивание, кукурузный крахмал (способ 2)
Среднее значение	90,5%	96,1%

В табл. 3 содержание 5-метил-(6S)-тетрагидрофолата представлено в зависимости от применяемого связующего вещества после одномесечного хранения при определенных температурах и влажности воздуха. В табл. 2 заметная тенденция, что приготовленный с PVP 5-метил-(6S)-тетрагидрофолат является более нестабильным, подтверждается, в частности, при условиях хранения в 40°C и 75% относительной влажности воздуха (гН).

Таблица 3

Содержание метафолина в зависимости от связующего вещества после хранения

	25°C / 60% гН примешивание PVP (способ 3)	25°C / 60% гН примешивание кукурузный крахмал (способ 2)	40°C / 75% гН примешивание PVP (способ 3)	40°C / 75% гН примешивание кукурузный крахмал (способ 2)
Открытые вials	89,5%	92,1%	37,7%	67,7%

Получение препарата для перорального применения происходит обычно посредством гранулирования, таблетирования и нанесения пленки. Однако 5-метил-(6S)-тетрагидрофолат по причине его склонности к окислению и влагопоглощаемости распадается уже во время грануляции. Однако особенно не-

обычным является дальнейший распад 5-метил-(6S)-тетрагидрофолата при хранении. В препарате, в котором, как правило, все компоненты лекарственного средства, включая 5-метил-(6S)-тетрагидрофолат, сначала смешивают и только после этого гранулируют, по истечении времени хранения в течение одного месяца при 40°C и 75% относительной влажности воздуха в закрытых виалах получают только лишь остаток, равный почти 60% (ср. табл. 5), первоначально используемого 5-метил-(6S)-тетрагидрофолата. Потери во время процесса гранулирования могут быть уменьшены, если 5-метил-(6S)-тетрагидрофолат примешивают только после окончания процесса гранулирования. Сухая примесь во время получения ведет в этом отношении к стабилизации 5-метил-(6S)-тетрагидрофолата. Однако, более того, неожиданно оказалось, что это способствует также и дальнейшей стабилизации во время хранения. Содержание 5-метил-(6S)-тетрагидрофолата в полученном посредством последующего примешивания препарате при равном периоде и при идентичных условиях хранения составляет выше 90% (ср. табл. 5).

Табл. 4 показывает содержание 5-метил-(6S)-тетрагидрофолата в одной таблетке в % в зависимости от применяемого способа получения непосредственно после получения. Различие между способом 1 и способом 2 заключается во временном интервале, в котором добавляли 5-метил-(6S)-тетрагидрофолат при получении исследуемых таблеток. В способе 1 5-метил-(6S)-тетрагидрофолат находился в смеси уже при грануляции, в то время как в способе 2 его примешивали только по окончании грануляции. Содержание 5-метил-(6S)-тетрагидрофолата в полученном согласно способу 1 препарате отчетливо меньше.

Таблица 4

Содержание метафолина в зависимости от способа получения непосредственно после получения

	Содержание метафолина грануляция (способ 1)	Содержание метафолина примешивание (способ 2)
Среднее значение	88,5	96,1%
Коэффициент распределения	6,1	2,5

Табл. 5 показывает содержание 5-метил-(6S)-тетрагидрофолата в зависимости от применяемого способа получения после одномесечного хранения при определенных температурах и влажности воздуха. В табл. 4 заметная тенденция, что добавленный еще до гранулирования 5-метил-(6S)-тетрагидрофолат является более нестабильным, подтверждается, в частности, при условиях хранения в 40°C и 75% относительной влажности воздуха (rH).

Таблица 5

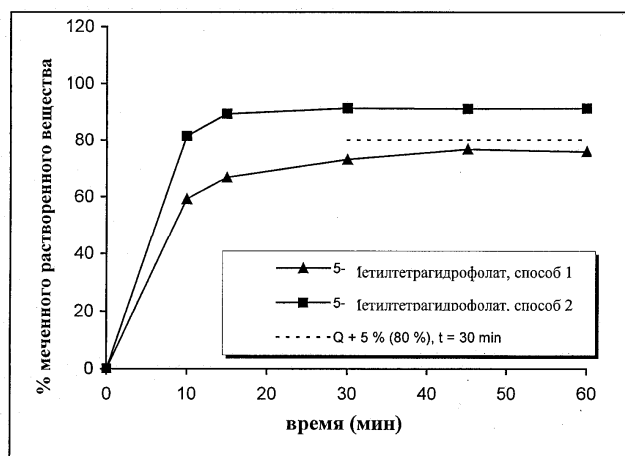
Содержание метафолина в зависимости от способа получения после хранения

	25°C / 60% rH грануляция (способ 1)	25°C / 60% rH примешивание (способ 2)	40°C / 75% rH грануляция (способ 1)	40°C / 75% rH примешивание (способ 2)
Открытые виалы	63,2%	92,1%	43,4%	67,7%
Закрытые виалы	74,5%	92,5%	58,9%	90,1%

Известно, что в сухой примеси высвобождение происходит более медленно, чем в случае грануляции. Тем не менее неожиданно было установлено, что сухая примесь 5-метил-(6S)-тетрагидрофолата не замедляет высвобождение, а даже ускоряет его. К тому же таблетки исследовались в опыте на растворение in-vitro (In-vitro-Dissolution) с помощью аппаратуры USP-paddle при 50 об/мин и 37°C в 0,03-процентном водном растворе аскорбиновой кислоты. Табл. 6 показывает результаты опыта In-vitro-Dissolution.

Таблица 6

Растворение в %		
Время [мин]	5-метил-(6S)-тетрагидрофолат способ 1 растворение [%]	5-метил-(6S)-тетрагидрофолат способ 2 растворение [%]
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



Регулярный прием фармацевтической композиции согласно изобретению с особенно предпочтительной дозой 451 мкг соли кальция 5-метил-(6S)-тетрагидрофолиевой кислоты в день приводит к повышению концентраций фолата в сыворотке и эритроцитах до достижения динамического равновесия (steady state). Соответствующая инвазионная кинетика фолата в эритроциты описывается периодом полураспада от 6 до 10 недель. На основе этого периода полураспада достижение примерно 97% фолата в эритроцитах уровня steady state следует ожидать после приблизительно 5 периодов полураспада (соответственно примерно от 30 до 50 недель). При продолжительном ежедневном приеме фармацевтической композиции согласно изобретению уровень фолата в эритроцитах остаются в пределах steady state концентрации. После прекращения приема фармацевтической композиции согласно изобретению уровень фолата в эритроцитах медленно снижается с периодом полураспада также примерно от 6 до 10 недель. Вследствие этого уровень фолата в эритроцитах без дальнейшего, продолжительного приема фармацевтической композиции согласно изобретению в течение нескольких недель остается в пределах выше границы 906 нмоль/л, который вообще считается достаточным для снижения дефектов нервной трубки. Поэтому препарат согласно изобретению гарантирует снижение риска заболеваний, вызванных недостатком фолата и врожденных пороков развития, причиной которых также является недостаток фолата, также после окончания более долгосрочного приема лекарственного средства ("пили") согласно изобретению.

Также объектом изобретения является применение 5-метил-(6S)-тетрагидрофолатов, одного или нескольких эстрогенов и/или гестагенов, а также при необходимости витамина B₆ и/или витамин B₂, а также фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и носителей для получения лекарственного средства для снижения риска заболеваний и врожденных пороков развития вызванных недостатком фолата по меньшей мере в течение 8 недель после окончания предшествовавшего долгосрочного и продолжительного приема этого лекарственного средства.

Также объектом изобретения является набор, содержащий по меньшей мере 20 ежедневных дозировочных единиц, которые содержат лекарственное средство согласно изобретению и по меньшей мере одну ежедневную дозировочную единицу, содержащую 5-метил-(6S)-тетрагидрофолат, а также необязательно витамин B₁₂, витамин B₆ и/или витамин B₂, причем количество всех содержащихся в наборе дозировочных единиц составляет по меньшей мере 28 и дозировочные единицы расположены таким образом, что сначала принимают дозировочные единицы, содержащие лекарственное средство согласно изобретению, и затем дозировочные единицы, не содержащие ни гестаген, ни эстроген. В случае упомянутых первыми, содержащих лекарственное средство согласно изобретению по меньшей мере 20 ежедневных дозировочных единиц, также возможно приготавливать 5-метил-(6S)-тетрагидрофолат отдельно и располагать как дополнительные дозировочные единицы отдельно таким образом, чтобы из этого расположения получался общий прием обеих дозировочных единиц.

Другие формы осуществления различных наборов согласно изобретению отражены в пп.17-21, 36-38.

В частности, также возможно принимать лекарственное средство согласно изобретению в так называемом "продолжительном режиме" согласно пп.43-50. Под этим понимается непрерывный, более длительный чем 28-дневный прием лекарственного средства, причем удлиненный цикл применения дополняется от 1 до 7-дневным приемом дозировочных единиц, содержащих исключительно 5-метил-(6S)-тетрагидрофолат или приемом от 1 до 7 плацебо (дозировочные единицы активное действующее вещество) или от 1 до 7 пустышек (не принимая вообще дозировочные единицы).

Следующие примеры служат для более детального объяснения объектов изобретения, при этом не ограничивают их.

Пример 1.

Композиция таблеток (80 мг) согласно изобретению может быть взята из табл. 7.

Таблица 7

Композиция таблеток согласно изобретению

Содержащееся вещество	Количество				
	Композиция	A	B	C	D
Дроспиренон	3 мг	3 мг	---	---	3 мг
Этинилэстрадиол*	0,03 мг	0,02 мг	---	---	0,03 мг
Метафолин	0,451 мг	0,451 мг	0,451 мг	---	0,451 мг
Витамин В ₁₂	---	---	---	---	0,1 мг
Лактоза моногидрат	до 80 мг	до 80 мг	до 80 мг	---	до 80 мг
Кукурузный крахмал	16,40 мг	16,40 мг	16,40 мг	---	16,40 мг
Кукурузный крахмал **	2 мг ***	2 мг ***	2 мг ***	---	2 мг ***
Модифицированный кукурузный крахмал	9,60 мг	9,60 мг	9,60 мг	---	9,60 мг
Магния стеарат	0,80 мг	0,80 мг	0,80 мг	---	0,80 мг

*: при необходимости в виде этинилэстрадиол-бета-циклодекстринового комплекса; при этом указание количества относится к простому этинилэстрадиолу. В случае применения этинилэстрадиол-бета-циклодекстринового комплекса необходимо использовать, например, десятикратное количество. Содержание этинилэстрадиола в β -циклодекстриновом комплексе составляет примерно от 9,5 до 12,5% (ср. WO 02/49675).

**: обозначенная ** часть кукурузного крахмала может быть заменена альтернативным связующим веществом, таким как, например, 1,6 мг гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения.

***: количество применяемого в качестве связующего вещества кукурузного крахмала** может составлять, например, также 1,8 мг.

Получение перорального препарата происходит путем смешивания указанных выше компонентов, гранулирования с применяемой как связующее вещество частью кукурузного крахмала, добавления соли кальция 5-метил-(6S)-тетрагидрофолиевой кислоты после окончания процесса грануляции, повторного смешивания, таблетирования и нанесения пленки.

Пример 2.

80 здоровых молодых женщин детородного возраста с интервалом в 8 недель сдают кровь, и у них определяют уровень фолата в эритроцитах с помощью утвержденного микробиологического, иммунологического или инструментального метода (например, HPLC, LC-MS/MS) или пригодной комбинации этих методов.

Через 8 недель после первого взятия крови (скрининговая фаза) в течение 40 недель выдают:

ежедневно 451 мкг соли кальция 5-метил-(6S)-тетрагидрофолиевой кислоты или альтернативно:

в течение соответственно первого 21 дня каждого цикла вводят одновременно 3 мг дроспиренона, 30 мкг этинилэстрадиола и 451 мкг соли кальция 5-метил-(6S)-тетрагидрофолиевой кислоты (таблетка согласно композиции A в соответствии с примером осуществления 1). В непосредственно последующей фазе продолжается прием 451 мкг соли кальция 5-метил-(6S)-тетрагидрофолиевой кислоты в течение 7 дней (композиция C). В следующие 21 день (второй цикл) вводят 3 мг дроспиренона, 30 мкг этинилэстрадиола и 451 мкг соли кальция 5-метил-(6S)-тетрагидрофолиевой кислоты (композиция A) и в следующие 7 дней только 451 мкг соли кальция 5-метил-(6S)-тетрагидрофолиевой кислоты (композиция C) и так далее (фаза назначения лекарственного средства).

Через 48 недель 5-метил-(6S)-тетрагидрофолат больше не вводится. Альтернативно могут вводиться дроспиренон и этинилэстрадиол в течение дальнейших 40 недель или также могут быть прекращены.

Последнее взятие крови происходит через 88 недель. Процент выбывания из-за долговременного характера исследования может составлять до 50%.

Пример 3.

80 здоровых молодых женщин детородного возраста в течение 8 недель сдают кровь, и у них определяют уровень фолата в эритроцитах с помощью утвержденного микробиологического, иммунологического или инструментального метода (например, HPLC, LC-MS/MS) или пригодной комбинации этих методов.

Через 8 недель после первой сдачи крови в течение 40 недель в каждые первые 24 дня каждого цикла одновременно вводят 3 мг дроспиренона, 20 мкг этинилэстрадиола и 451 мкг соли кальция 5-метил-(6S)-тетрагидрофолиевой кислоты (композиция B). В непосредственно последующей фазе прием 451 мкг соли кальция 5-метил-(6S)-тетрагидрофолиевой кислоты продолжается в течение 7 дней (композиция C). На следующий 21 день (второй цикл) повторяют введение 3 мг дроспиренона, 20 мкг этинилэстрадиола и 451 мкг соли кальция 5-метил-(6S)-тетрагидрофолиевой кислоты (композиция B) и в течение следующих 7 дней только 451 мкг соли кальция 5-метил-(6S)-тетрагидрофолиевой кислоты (композиция C) и так далее.

Через 48 недель 5-метил-(6S)-тетрагидрофолат больше не вводится, в то время как дроспиренон и этинилэстрадиол продолжает вводиться в течение следующих 40 недель или также прекращается.

Последний забор крови происходит через 88 недель. Процент выбывания из-за долговременного

характера исследования может составлять до 50%.

Исходное значение уровня фолата в эритроцитах лиц, проходящих испытание, в зависимости от гастрономических привычек составляет примерно от 500 до 700 нмоль/л, однако в любом случае ниже 906 нмоль/л. Это значение повышается в течение следующих дней при неизменных гастрономических привычках с применением фармацевтической композиции согласно изобретению и уже через от 6 до 8 недель - следовательно, после второго цикла - достигает значения примерно в 906 нмоль/л. После продолжительного приема по меньшей мере в 30 недель (соответственно пятикратному значению нижней границы периода полураспада) при неизменных гастрономических привычках уровень фолата в эритроцитах достигает приблизительно от 1200 до 1600 нмоль/л (steady state). После окончания применения 5-метил-(6S)-тетрагидрофолата уровень фолата в эритроцитах непрерывно падает. Исходя из средней steady state концентрации в 1400 нмоль/л при неизменных гастрономических привычках происходит снижение уровня фолата в эритроцитах в 906 нмоль/л и вместе с тем общей достаточной минимальной концентрации в эритроцитах для предотвращения дефектов нервной трубки, по-видимому, с одиннадцатой по тринадцатую неделю после прекращения приема фармацевтической композиции согласно изобретению.

Пример 4. Длительное исследование фолата.

180 здоровых молодых женщин детородного возраста (половина из которых получают питание, обогащенное фолиевой кислотой) сдают с интервалом в 2 недели кровь и их уровень фолата в эритроцитах определяют с помощью утвержденного микробиологического, иммунологического или инструментального (например, HPLC, LC-MS/MS) метода или пригодной комбинации этих методов.

Через 8 недель после первого взятия крови первой группе из 90 женщин в течение 24 недель вводят в течение соответственно первого 21 дня каждого цикла одновременно 3 мг дроспиренона, 30 мкг этинилэстрадиола и 451 мкг соли кальция 5-метил-(6S)-тетрагидрофолиевой кислоты. В непосредственно последующей фазе прием 451 мкг соли кальция 5-метил-(6S)-тетрагидрофолиевой кислоты продолжается в течение 7 дней. В течение следующего 21 дня (второй цикл) 3 мг дроспиренона, 30 мкг этинилэстрадиола и 451 мкг соли кальция 5-метил-(6S)-тетрагидрофолиевой кислоты и в следующие 7 дней только 451 мкг соли кальция 5-метил-(6S)-тетрагидрофолиевой кислоты и так далее (фаза назначения лекарственного средства).

Как контрольной группе, группе из 90 женщин выдают по равной схеме приема 3 мг дроспиренона, 30 мкг этинилэстрадиола и 400 мкг фолиевой кислоты.

Последнее взятие крови происходит в обоих случаях через 24 недели. Сюда присоединяется время последующего наблюдения время 20 недель, в течение 20 недель принимается противозачаточный препарат Yasmin®, т.е. в течение соответственно первого 21 дня каждого цикла одновременно вводится 3 мг дроспиренона и 30 мкг этинилэстрадиола; непосредственно затем в течение 7 дней никакое действующее вещество не вводится (плацебо или ничего). Процент выбывания может составлять до 30%.

Исходное значение уровня фолата в эритроцитах лиц, проходящих испытание, составляет ниже 906 нмоль/л. Это значение повышается при остающихся постоянными гастрономических привычках с применением фармацевтической композиции согласно изобретению в течение следующих дней и у большинства женщин уже через от 6 до 8 недель достигает значения примерно в 906 нмоль/л. После продолжительного приема в течение 24 недель при остающихся постоянными гастрономических привычках в обеих группах достигается один уровень фолата в эритроцитах, который показывает эквивалентность между обеими группами, проходящими лечение (критерий биоэквивалентности 80-125%). После окончания приема 5-метил-(6S)-тетрагидрофолата уровень фолата в эритроцитах непрерывно падает. Это определяется, когда уровень фолата в эритроцитах не использует признанный порог в 906 нмоль/л, который вообще считается достаточным для предотвращения дефектов нервной трубки.

Большинство женщин в первой группе еще спустя 3 месяца после окончания приема имеет такой достаточный уровень фолата в эритроцитах.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственное средство, содержащее 5-метил-(6S)-тетрагидрофолат, один или несколько эстрогенов, выбранных из группы, включающей этинилэстрадиол, местранол, квинэстранол, эстрадиол, эстрон, эстран, эстриол, эстетрол и конъюгированных конских эстрогенов и/или гестагенов, необязательно витамин B₆ и/или витамин B₁₂, а также фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества и носители при отсутствии витамина B₁₂.

2. Лекарственное средство по п.1, содержащее по меньшей мере один гестаген, выбранный из группы, включающей левоноргестрел, норгестимат, норэтистерон, дигидрогестерон, дроспиренон, 3-бета-гидроксидезогестрел, 3-кетодезогестрел (=этоногестрел), 17-деацетилногестимат, 19-норпрогестерон, ацетоксипрегненолон, аллилэстренол, амгестон, хлормадион, ципротерон, демегестон, дезогестрел, диеногест, дигидрогестерон, диметистерон, этистерон, этинодиолдиацетат, фторгестронацетат, гастринон, гестоден, гестрион, гидроксиметилпрогестерон, гидроксипрогестерон, линэстренол (=линоэстренол), мецирогестрон, медроксипрогестерон, мегестрол, меленгестрол, номегестрол, норэтиндрон (=норэ-

тистерон), норэтинодрель, норгестрел (включая d-норгестрел и dl-норгестрел), норгестриенон, норметистерон, прогестерон, квингестанол, (17альфа)-17-гидроксигон-4,15-диен-20-ин-3-он, тиболон, тримегестрон, алгестонацетифенид, нестерон, промегестрон, сложный эфир 17-гидроксипрогестерона, 19-нор-17-гидроксипрогестерон, 17альфа-этинил-тестостерон, 17альфа-этинил-19-нор-тестостерон, d-17бета-ацетокси-13бета-этил-17альфа-этинил-гон-4-ен-3-оноксим или танапрогет.

3. Лекарственное средство по п.1, содержащее кристаллическую соль кальция 5-метил-(6S)-тетрагидрофолиевой кислоты.

4. Лекарственное средство по п.1, содержащее 5-метил-(6S)-тетрагидрофолат, дроспиренон и этинилэстрадиол.

5. Лекарственное средство по п.4, содержащее ежедневную дозу 0,1-10 мг 5 метил-(6S)-тетрагидрофолата.

6. Лекарственное средство по п.4, содержащее ежедневную дозу 0,4-1 мг 5 метил-(6S)-тетрагидрофолата.

7. Лекарственное средство по п.4, содержащее ежедневную дозу 451 мкг соли кальция 5-метил-(6S)-тетрагидрофолиевой кислоты.

8. Лекарственное средство по п.4, содержащее ежедневную дозу 0,5-5 мг дроспиренона.

9. Лекарственное средство по п.4, содержащее ежедневную дозу 3 мг дроспиренона.

10. Лекарственное средство по п.4, содержащее ежедневную дозу 10-50 мкг этинилэстрадиола.

11. Лекарственное средство по п.4, содержащее ежедневную дозу 10-30 мкг этинилэстрадиола.

12. Лекарственное средство по п.4, содержащее ежедневную дозу 20 мкг этинилэстрадиола.

13. Лекарственное средство по п.4, содержащее ежедневную дозу 30 мкг этинилэстрадиола.

14. Лекарственное средство по п.4, содержащее ежедневную дозу 451 мкг соли кальция 5-метил-(6S)-тетрагидрофолиевой кислоты, ежедневную дозу 3 мг дроспиренона и ежедневную дозу 20 мкг этинилэстрадиола.

15. Лекарственное средство по п.4, содержащее ежедневную дозу 451 мкг соли кальция 5-метил-(6S)-тетрагидрофолиевой кислоты, ежедневную дозу 3 мг дроспиренона и ежедневную дозу 30 мкг этинилэстрадиола.

16. Набор, содержащий по меньшей мере 20 ежедневных дозировочных единиц, содержащих лекарственное средство по одному из вышеуказанных пунктов, и по меньшей мере одну ежедневную дозировочную единицу, содержащую 5-метил-(6S)-тетрагидрофолат, а также при необходимости витамин В₆ и/или витамин В₂, причем количество всех содержащихся в наборе дозировочных единиц составляет по меньшей мере 28 и дозировочные единицы расположены таким образом, что сначала следует принимать дозировочные единицы, содержащие лекарственное средство по одному из вышеуказанных пунктов, и затем только дозировочные единицы, содержащие 5-метил-(6S)-тетрагидрофолат.

17. Набор по п.16, содержащий 20-30 ежедневных дозировочных единиц, содержащих лекарственное средство по одному из пп.1-15, и 1-10 ежедневных дозировочных единиц, содержащих 5-метил-(6S)-тетрагидрофолат.

18. Набор по п.16, содержащий 21-26 ежедневных дозировочных единиц, содержащих лекарственное средство по одному из пп.1-15, и 2-7 ежедневных дозировочных единиц, содержащих 5-метил-(6S)-тетрагидрофолат, причем количество всех содержащихся в наборе дозировочных единиц составляет 28.

19. Набор по п.16, содержащий 21 ежедневную дозировочную единицу, содержащую лекарственное средство по одному из пп.1-15, и 7 ежедневных дозировочных единиц, содержащих 5-метил-(6S)-тетрагидрофолат.

20. Набор по п.16, содержащий 24 ежедневные дозировочные единицы, содержащие лекарственное средство по одному из пп.1-15, и 4 ежедневные дозировочные единицы, содержащие 5-метил-(6S)-тетрагидрофолат.

21. Набор по п.16, содержащий в каждой ежедневной дозировочной единице 451 мкг соли кальция 5-метил-(6S)-тетрагидрофолиевой кислоты.

22. Применение 5-метил-(6S)-тетрагидрофолата, одного или нескольких эстрогенов, выбранных из группы, включающей этинилэстрадиол, местранол, квинэстранол, эстрадиол, эстрон, эстран, эстриол, эстетрол или конъюгированный конский эстроген и/или гестагенов, при необходимости витамин В₆ и/или витамин В₂, а также фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и носителей при отсутствии витамина В₁₂, для получения лекарственного средства для длительного уменьшения риска возникновения заболеваний и врожденных пороков развития, вызванных недостатком фолата, в течение по меньшей мере 6-10 недель после окончания предшествующего длительного регулярного приема этого лекарственного средства.

23. Применение по п.22, отличающееся тем, что предшествующий длительный регулярный прием составляет по меньшей мере 30 недель.

24. Применение по одному из пп.22 или 23, причем гестаген выбирают из группы, включающей левоноргестрел, норгестимат, норэтистерон, дигидрогестерон, дроспиренон, 3бета-гидроксидезогестрел, 3-кетодезогестрел (=этоногестрел), 17-деацетилногестимат, 19-норпрогестерон, ацетоксипрегненолон, аллилэстренол, амгестон, хлормадинон, ципротерон, демегестон, дезогестрел, диеногест, дигидрогестерон,

диметистерон, этистерон, этинодиолдиацетат, фторгестронацетат, гастринон, гестоден, гестринон, гидроксиметилпрогестерон, гидроксипрогестерон, линестренол (=линоэстренол), мецирогестон, медроксипрогестерон, мегестрол, меленгестрол, номегестрол, норэтиндрон (=норэтистерон), норэтинодрель, норгестрел (включая d-норгестрел и dl-норгестрел), норгестриенон, норметистерон, прогестерон, квингеста-нол, (17альфа)-17-гидрокси-11-метил-19-норпрегна-4,15-диен-20-ин-3-он, тиболон, тримегестрон, звук водоросли-acetophenid, несторон, промегестрон, сложный эфир 17-гидроксипрогестерона, 19-нор-17-гидроксипрогестерон, 17альфа-этинилтестостерон, 17альфа-этинил-19-нор-тестостерон, d-17бета-ацетокси-13бета-этил-17альфа-этинил-гон-4-ен-3-оноксим или танапрогет.

25. Применение по п.23 или 24 для уменьшения риска возникновения дефектов нервной трубки.

26. Применение по п.23 или 24 для уменьшения риска возникновения пороков сердца, в частности дефектов межжелудочковой перегородки.

27. Применение по п.23 или 24 для уменьшения риска возникновения пороков развития мочевыводящих путей (урогенитальных дефектов).

28. Применение по п.23 или 24 для уменьшения риска возникновения заячьей губы, волчьей пасти и расщепления неба.

29. Применение по п.23 или 24 для уменьшения риска спонтанных аборт.

30. Применение по п.23 или 24 для уменьшения риска возникновения злокачественных заболеваний, в частности рака груди или рака прямой кишки.

31. Применение по п.23 или 24 для уменьшения риска возникновения заболеваний сердца и кровообращения.

32. Применение 5-метил-(6S)-тетрагидрофолата, дроспиренона и этинилэстрадиола по пп.25-31.

33. Применение 451 мкг соли кальция 5-метил-(6S)-тетрагидрофолиевой кислоты, 3 мг дроспиренона и 20 мкг этинилэстрадиола по пп.25-31.

34. Применение 451 мкг соли кальция 5-метил-(6S)-тетрагидрофолиевой кислоты, 3 мг дроспиренона и 30 мкг этинилэстрадиола по пп.25-31.

35. Применение по п.22 или 23, которое отличается тем, что предшествующий прием 5-метил-(6S)-тетрагидрофолата происходит, по меньшей мере, в лекарственной форме замедленного действия.

36. Набор по п.16, содержащий 21 ежедневную дозирочную единицу, содержащую лекарственное средство по п.14, и 7 ежедневных дозирочных единиц, содержащих 5-метил-(6S)-тетрагидрофолат.

37. Набор по п.16, содержащий 24 ежедневные дозирочные единицы, содержащие лекарственное средство по п.14, и 4 ежедневные дозирочные единицы, содержащие 5-метил-(6S)-тетрагидрофолат.

38. Набор по п.16, содержащий 21 ежедневную дозирочную единицу, содержащую лекарственное средство по п.15, и 7 ежедневных дозирочных единиц, содержащих 5-метил-(6S)-тетрагидрофолат.

39. Способ получения лекарственного средства по одному из пп.1-15, который отличается тем, что 5-метил-(6S)-тетрагидрофолат примешивают только после гранулирования.

40. Способ по п.39, который отличается тем, что в качестве связующего вещества используют гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения.

41. Набор по п.16, содержащий более чем 28 ежедневных дозирочных единиц, причем по меньшей мере 28 ежедневных дозирочных единиц содержат лекарственное средство по одному из пп.1-15, по меньшей мере одна ежедневная дозирочная единица содержит 5-метил-(6S)-тетрагидрофолат и дозирочные единицы расположены таким образом, что сначала следует принимать дозирочные единицы, содержащие лекарственное средство по одному из пп.1-15 дозы, и затем только дозирочные единицы, содержащие 5-метил-(6S)-тетрагидрофолат.

42. Набор по п.41, в котором количество дозирочных единиц, содержащих лекарственное средство по одному из пп.1-15, составляет 28 плюс 21, 22, 23, 24, 25, 26 или 27 или целое, кратное 28 плюс 21, 22, 23, 24, 25, 26 или 27, и в котором количество ежедневных дозирочных единиц, содержащих только 5-метил-(6S)-тетрагидрофолат, составляет 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1.

43. Набор по п.42, в котором кратное составляет 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12.

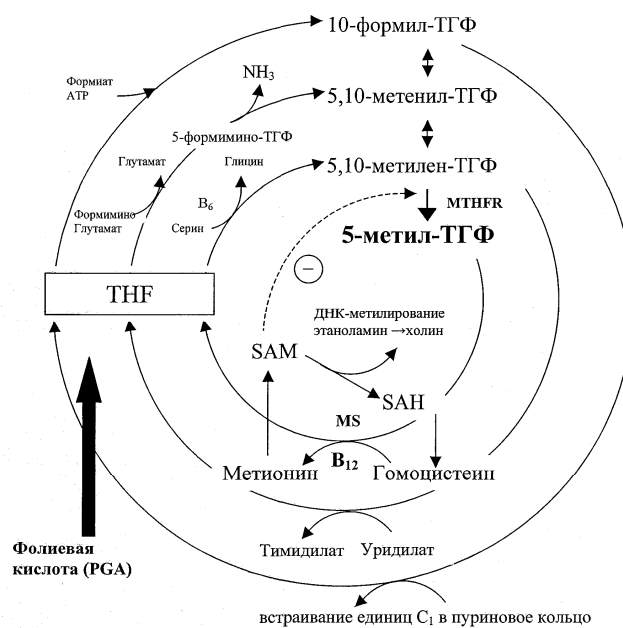
44. Набор, содержащий больше чем 28 ежедневных дозирочных единиц, причем по меньшей мере 28 ежедневных дозирочных единиц содержат лекарственное средство по одному из пп.1-15, по меньшей мере одна ежедневная дозирочная единица представляет собой плацебо или пустышку и дозирочные единицы расположены таким образом, что сначала следует принимать дозирочные единицы, содержащие лекарственное средство по одному из пп.1-15.

45. Набор по п.44, в котором количество дозирочных единиц, содержащих лекарственное средство по одному из пп.1-15, составляет 28 плюс 21, 22, 23, 24, 25, 26 или 27 или целое, кратное 28 плюс 21, 22, 23, 24, 25, 26 или 27, и причем количество плацебо или слепых дней пилюль составляет 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1.

46. Набор по п.45, в котором кратное составляет 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12.

47. Набор по одному из пп.41-46, в котором дозирочные единицы, содержащие лекарственное средство, содержат лекарственное средство по п.14.

48. Набор по одному из пп.41-46, в котором дозирочные единицы, содержащие лекарственное средство, содержат лекарственное средство по п.15.



ТНФ: тетрагидрофолат

МТНФР: метилентетрагидроредуктаза

МС: метионинсинтаза

САМ: S-аденозилметионин

САН: S-аденозил-гомоцистеин



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2