



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101198332 B

(45) 授权公告日 2012. 07. 18

(21) 申请号 200680016410. 9

(22) 申请日 2006. 05. 15

(30) 优先权数据

102005023301. 5 2005. 05. 13 DE

102006016285. 4 2006. 04. 03 DE

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007. 11. 13

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2006/004858 2006. 05. 15

(87) PCT申请的公布数据

W02006/120035 DE 2006. 11. 16

(73) 专利权人 拜耳先灵医药股份有限公司

地址 德国柏林

专利权人 默克艾普罗瓦股份有限公司

(72) 发明人 K·施特罗特曼 G·W·史密斯

K·金 R·莫泽

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 张晓威

(51) Int. Cl.

A61K 31/519 (2006. 01)

A61K 31/525 (2006. 01)

A61K 31/135 (2006. 01)

A61K 31/4415 (2006. 01)

A61K 31/7028 (2006. 01)

A61P 15/18 (2006. 01)

A61K 31/00 (2006. 01)

A61P 15/12 (2006. 01)

A61K 31/565 (2006. 01)

A61K 31/585 (2006. 01)

A61K 31/57 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 6190693 B1, 2001. 02. 20, 全文.

W0 03070255 A1, 2003. 08. 28, 全文.

US 6011040, 2000. 01. 04, 全文.

审查员 黄嘉

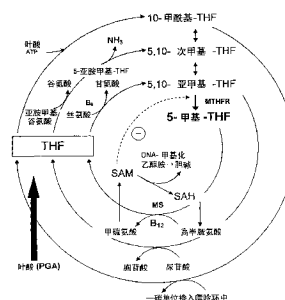
权利要求书 3 页 说明书 12 页 附图 1 页

(54) 发明名称

含有孕激素和 / 或雌激素和 5- 甲基 - (6S) - 四氢叶酸的药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及一种药物组合物, 其包含孕激素优选屈螺酮、雌激素优选炔雌醇和 5- 甲基 - (6S) - 四氢叶酸, 其可用作口服避孕药, 而且还预防消费者中由叶酸缺乏引起的病症特别是心血管病症, 以及在胚胎形成后由叶酸缺乏引起的先天性畸形, 例如神经管缺陷、心室瓣膜缺陷、泌尿生殖器缺陷和唇裂、颌裂和腭裂, 而不掩蔽维生素 B₁₂ 缺乏的症状, 同时即使在亚甲基四氢叶酸还原酶纯合或杂合多态性的情况下也促进机体对叶酸组分 5- 甲基 - (6S) - 四氢叶酸的未受损害的利用, 因此促进其预防上述由叶酸缺乏引起的先天性畸形的生物活性。此外, 该避孕药停止后仍保持长期的保护效果。



叶酸代谢

THF: 四氢叶酸
MTHFR: 亚甲基四氢叶酸还原酶
MS: 亚甲基四氢叶酸
SAM: S-腺苷甲硫氨酸
SAH: S-腺苷高半胱氨酸

1. 一种药物,其包含 ;
 - 5- 甲基 -(6S)- 四氢叶酸
 - 一种或多种选自以下的雌激素 :炔雌醇、美雌醇、和雌二醇,和 / 或
 - 至少一种选自以下的孕激素 :左炔诺孕酮、诺孕酯、去甲脱氢羟孕酮、地屈孕酮、屈螺酮、环丙孕酮、去氧孕烯、地诺孕素、孕二烯酮、和替勃龙,
 - 任选的维生素 B₆ 和 / 或维生素 B₂
 - 以及药学可接受的赋形剂 / 载体,
 - 不存在维生素 B₁₂。
2. 权利要求 1 的药物,其包含 5- 甲基 -(6S)- 四氢叶酸的晶体钙盐。
3. 权利要求 1 的药物,其包含 5- 甲基 -(6S)- 四氢叶酸、屈螺酮和炔雌醇。
4. 权利要求 3 的药物,其包含日剂量为 0.1 至 10mg 的 5- 甲基 -(6S)- 四氢叶酸。
5. 权利要求 3 的药物,其包含日剂量为 0.4 至 1mg 的 5- 甲基 -(6S)- 四氢叶酸。
6. 权利要求 3 的药物,其包含日剂量为 451 μ g 的 5- 甲基 -(6S)- 四氢叶酸钙盐。
7. 权利要求 3 的药物,其包含日剂量为 0.5 至 5mg 的屈螺酮。
8. 权利要求 3 的药物,其包含日剂量为 3mg 的屈螺酮。
9. 权利要求 3 的药物,其包含日剂量为 10 至 50 μ g 的炔雌醇。
10. 权利要求 3 的药物,其包含日剂量为 10 至 30 μ g 的炔雌醇。
11. 权利要求 3 的药物,其包含日剂量为 20 μ g 的炔雌醇。
12. 权利要求 3 的药物,其包含日剂量为 30 μ g 的炔雌醇。
13. 权利要求 3 的药物,其包含
 - 日剂量为 451 μ g 的 5- 甲基 -(6S)- 四氢叶酸钙盐,
 - 日剂量为 3mg 的屈螺酮,和
 - 日剂量为 20 μ g 的炔雌醇。
14. 权利要求 3 的药物,其包含
 - 日剂量为 451 μ g 的 5- 甲基 -(6S)- 四氢叶酸钙盐,
 - 日剂量为 3mg 的屈螺酮,和
 - 日剂量为 30 μ g 的炔雌醇。
15. 一种试剂盒,其包含
 - 至少 20 个含有权利要求 1-14 之任一项的药物的日剂量单元,和
 - 至少一个含有 5- 甲基 -(6S)- 四氢叶酸和任选的维生素 B₆ 和 / 或维生素 B₂ 的日剂量单元,
 - 其中所述试剂盒中存在的全部剂量单元的数目为至少 28,且
 - 所述剂量单元的排列为使得首先应服用含有前述权利要求之任一项的药物的剂量单元,然后应服用仅含有 5- 甲基 -(6S)- 四氢叶酸的剂量单元。
16. 权利要求 15 的试剂盒,其包含
 - 20-30 个含有权利要求 1-14 之任一项的药物的日剂量单元,和
 - 1-10 个含有 5- 甲基 -(6S)- 四氢叶酸的日剂量单元。
17. 权利要求 15 的试剂盒,其包含
 - 21-26 个含有权利要求 1-14 之任一项的药物的日剂量单元,和

- 2-7 个含有 5- 甲基 -(6S)- 四氢叶酸的日剂量单元,
- 其中所述试剂盒中存在的全部剂量单元的数目为 28。

18. 权利要求 15 的试剂盒,其包含

- 21 个含有权利要求 1-14 之任一项的药物的日剂量单元,和
- 7 个含有 5- 甲基 -(6S)- 四氢叶酸的日剂量单元。

19. 权利要求 15 的试剂盒,其包含

- 24 个含有权利要求 1-14 之任一项的药物的日剂量单元,和
- 4 个含有 5- 甲基 -(6S)- 四氢叶酸的日剂量单元。

20. 权利要求 15 的试剂盒,其在每个日剂量单元中含有 451 μ g 5- 甲基 -(6S)- 四氢叶酸钙盐。

21. 以下组合用于制备药物的应用,

- 5- 甲基 -(6S)- 四氢叶酸,

- 一种或多种选自以下的雌激素:炔雌醇、美雌醇、和二醇,和 / 或

至少一种选自以下的孕激素:左炔诺孕酮、诺孕酯、去甲脱氢羟孕酮、地屈孕酮、屈螺酮、环丙孕酮、去氧孕烯、地诺孕素、孕二烯酮、和替勃龙,

- 任选的维生素 B₆ 和 / 或维生素 B₂,

- 以及药学可接受的赋形剂 / 载体,

不存在维生素 B₁₂,

所述药物用于在终止之前长期持续摄入该药物之后至少 6-10 周仍降低由叶酸缺乏导致的病症和由叶酸缺乏导致的先天性畸形的风险。

22. 权利要求 21 的应用,用于降低神经管缺陷的风险。

23. 权利要求 21 的应用,用于降低心脏缺陷。

24. 权利要求 23 的应用,其中所述心脏缺陷是心室瓣膜缺陷。

25. 权利要求 21 的应用,用于降低泌尿道畸形的风险。

26. 权利要求 21 的应用,用于降低唇裂、颌裂和腭裂的风险。

27. 权利要求 21 的应用,用于降低自然流产的风险。

28. 权利要求 21 的应用,用于降低恶性病症。

29. 权利要求 21 的应用,其中所述恶性病症是乳癌或结肠癌。

30. 权利要求 21 的应用,用于降低心血管病症的风险。

31. 权利要求 22 至 30 之一的应用,使用 5- 甲基 -(6S)- 四氢叶酸、屈螺酮和炔雌醇。

32. 权利要求 22 至 30 之一的应用,使用 451 μ g 5- 甲基 -(6S)- 四氢叶酸钙盐、3mg 屈螺酮和 20 μ g 炔雌醇。

33. 权利要求 22 至 30 之一的应用,使用 451 μ g 5- 甲基 -(6S)- 四氢叶酸钙盐、3mg 屈螺酮和 30 μ g 炔雌醇。

34. 权利要求 15 的试剂盒,其包含

- 21 个含有权利要求 13 的药物的日剂量单元,和
- 7 个含有 5- 甲基 -(6S)- 四氢叶酸的日剂量单元。

35. 权利要求 15 的试剂盒,其包含

- 24 个含有权利要求 13 的药物的日剂量单元,和

-4 个含有 5- 甲基 -(6S)- 四氢叶酸的日剂量单元。

36. 权利要求 15 的试剂盒,其包含

-21 个含有权利要求 14 的药物的日剂量单元,和

-7 个含有 5- 甲基 -(6S)- 四氢叶酸的日剂量单元。

37. 一种用于配制权利要求 1-14 之任一项的药物的方法,其特征为 5- 甲基 -(6S)- 四氢叶酸仅在制粒后吸收。

38. 权利要求 37 的方法,其特征为使用低取代羟丙基纤维素作为粘合剂。

39. 权利要求 15 的试剂盒,其包含超过 28 个日剂量单元,其中至少 28 个日剂量单元含有权利要求 1-14 之任一项的药物,其中至少一个日剂量单元含有 5- 甲基 -(6S)- 四氢叶酸,且其中所述剂量单元的排列为使得首先应服用含有权利要求 1-14 之任一项的药物的剂量单元,然后应服用仅含有 5- 甲基 -(6S)- 四氢叶酸的剂量单元。

40. 权利要求 39 的试剂盒,其中含有权利要求 1-14 之任一项的药物的剂量单元的数目是 28 加 21、22、23、24、25、26 或 27 或者 28 的整倍数加 21、22、23、24、25、26 或 27,且其中仅含有 5- 甲基 -(6S)- 四氢叶酸的日剂量单元的数目是 7、6、5、4、3、2 或 1。

41. 权利要求 40 的试剂盒,其中所述倍数是 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12。

42. 一种试剂盒,其包含超过 28 个日剂量单元,其中至少 28 个日剂量单元含有权利要求 1-14 之任一项的药物,其中至少一个日剂量单元是安慰剂或空白避孕药片,且其中所述剂量单元的排列为使得首先应服用含有权利要求 1-14 之任一项的药物的剂量单元。

43. 权利要求 42 的试剂盒,其中所述含有权利要求 1-14 之任一项的药物的剂量单元的数目是 28 加 21、22、23、24、25、26 或 27 或者 28 的整倍数加 21、22、23、24、25、26 或 27,且其中所述安慰剂或空白避孕药片的数目是 7、6、5、4、3、2 或 1。

44. 权利要求 43 的试剂盒,其中所述倍数是 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12。

45. 权利要求 39 至 44 之任一项的试剂盒,其中所述含有药物的剂量单元包含权利要求 13 的药物。

46. 权利要求 39 至 44 之任一项的试剂盒,其中所述含有药物的剂量单元包含权利要求 14 的药物。

含有孕激素和 / 或雌激素和 5- 甲基 - (6S) - 四氢叶酸的药 物组合物

[0001] 本发明涉及含有孕激素、雌激素和 5- 甲基 - (6S) - 四氢叶酸的药物组合物,其可用作口服避孕药,并且还预防由叶酸缺乏导致的病症和畸形,而同时不掩蔽维生素 B₁₂ 缺乏的症状。

[0002] 在生育控制领域活跃的药物公司一直努力改进现有的避孕药。其中不仅包括通过开发新物质增加避孕可靠性,也包括改进使用的方便性。与之相反,也正在寻求将避孕与疾病预防相结合的新方法。

[0003] 认为一些疾病与叶酸缺乏有关。因此,例如以叶酸形式给药叶酸类可以将心血管病症和某些恶性病症(如乳癌或结肠癌)的风险降至最低。

[0004] 胎儿发育缺陷是育龄女性叶酸缺乏导致的特别严重的后果。因此,与叶酸水平足够高的女性相比,叶酸水平低的女性生育患有先天性畸形如神经管缺陷、心室瓣膜缺陷和泌尿生殖器缺陷的婴儿的风险升高。

[0005] 神经管缺陷是最常见的中枢神经系统先天性畸形。它们是由在胚胎发育约第三至第四周时神经管闭合不全引起的。神经管缺陷包括脊柱裂(有些情况下伴有脑脊膜膨出或脊髓脊膜膨出)、脑膨出和无脑畸形,其特征为脑区域的部分或全部缺失。患有无脑畸形的儿童实际上不能存活。

[0006] 脊柱裂的特征是椎弓闭合不全。其后果取决于损伤性质,是各种感觉以及运动缺陷形式的终身残疾一因此,例如三分之二的儿童和成人由于肌肉瘫痪而依赖于轮椅。治疗需要遮盖缺陷,装分流器引流脑脊液以及漫长的整形外科和神经学康复。平均医疗费用为每名儿童 500000 €。

[0007] 假定世界上有大约 250000 名新生儿患有神经管缺陷。新生儿缺陷在德国和美国是大约每 1000 名新生儿 1-2 名。在德国,每年约有 500 名活婴患有神经管缺陷,而另有 500 例基于产前超声诊断而终止妊娠。

[0008] 受孕时以及妊娠初期的叶酸水平足够高对于避免神经管缺陷是关键的。通常认为红细胞叶酸水平至少为 906nmol/l 对于减少神经管缺陷的频率是期望的。

[0009] 已知在受孕前后正确的时间摄入叶酸可使神经管缺陷减少 50-70%。在美国实践的叶酸强化食品已经显著降低了神经管缺陷的发病率,在加拿大和智利实际已降低超过 50%。

[0010] 但是,象例如在德国这样自愿在食品中添加叶酸和摄入叶酸产品却都不能使所有的育龄女性达到足够的程度。首先,很多女性没有意识到神经管缺陷的风险以及摄入叶酸使相应风险降至最低的可能性。因此,在很多国家,她们中远远低于 10% 在受孕时间前后服用叶酸产品。第二,尽管现代避孕方法使用越来越方便,但是很多妊娠都是计划外受孕 - 在美国估计达到 50% (Inst. of Medicine 1998, NEJM2004), 这样,在受孕前有准备的摄入叶酸产品也从开始就被排除了。此外,例如在美国,约 5-8% 的使用者没有可靠地服用口服避孕药。

[0011] 因此,专利 US6, 190, 693 (Kafriessen 等) 的目的是在口服避孕药的使用者中预防

某些可以用叶酸治疗的病症。Kafriksen 通过向口服避孕药中加入叶酸实现这一目的。他公开了一种使用一种药物组合物给药叶酸的方法,所述药物组合物含有具有避孕活性的常规物质和叶酸。

[0012] 但是,向口服避孕药中引入叶酸本身就有严重的健康风险,因为叶酸可能掩蔽维生素 B₁₂ 缺乏例如巨幼红细胞性贫血的早期但仍可治疗的症状。这是因为由维生素 B₁₂ 缺乏引起的血液症状可以被额外给药叶酸很好地治疗,使得很难检测出维生素 B₁₂ 缺乏,或根本检测不出维生素 B₁₂ 缺乏,因此结果诊断不出来维生素 B₁₂ 缺乏。然后神经精神症状例如感觉异常和共济失调也得不到治疗,反而可能不可逆地恶化。

[0013] 因此,专利申请 W003/070255 (Coelingh Bennink) 的目的是避免含有叶酸的口服避孕药的使用者中的由于掩蔽维生素 B₁₂ 缺乏症状而引起的健康风险。Coelingh Bennink 通过向口服避孕药中加入维生素 B₁₂ 来实现该目的。他公开了一种口服激素避孕药的试剂盒,其包含雌激素和 / 或孕激素、四氢叶酸和必须的维生素 B₁₂。

[0014] 与给药不含 5- 甲基 - (6S) - 四氢叶酸的叶酸和四氢叶酸产品相关的另一问题是亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR C677T) 的基因多态性,其在约 55% 的高加索人群中是杂合的,而约 10-15% 是纯合的。该多态性导致亚甲基四氢叶酸还原酶的活性降低,因此受累女性不能将供应的叶酸和四氢叶酸充分代谢为在体内有活性的 5- 甲基 - (6S) - 四氢叶酸。该多态性是由叶酸缺乏导致的病症,特别是神经管缺陷的公认风险因子。

[0015] 造成困难的另一问题是叶酸不是食物中天然存在的物质。为具有生物学活性,必须首先经二氢叶酸还原酶代谢转化为 7,8- 二氢叶酸和 (6S) - 四氢叶酸。该将前维生素叶酸转化为其活性还原形式的代谢能力,特别是第一活化步骤是有限的,而且个体差异也很大。由于二氢叶酸还原酶在 L- 甲基叶酸 (metafolin) 的代谢中不起作用,因此预期抑制二氢叶酸还原酶的药物如甲氨喋呤与二氢叶酸还原酶之间不应发生相互作用。

[0016] 还为给患有亚甲基四氢叶酸还原酶缺乏的女性提供足够的叶酸供应,EP0898965 (Müller 等) 提出使用 5- 甲基 - (6S) - 四氢叶酸或适当的药学可接受的盐作为饮食添加剂或作为药物成分。此外,EP1044975A1 公开了 5- 甲基 - (6S) - 四氢叶酸的稳定的结晶盐及其制备方法。

[0017] 已知大部分受孕发生在停用避孕药后不久 (Farrow 等, Human Reproduction Vol. 17, No. 10, pp. 2754-2761, 2002)。若给药不规律、不可靠,则甚至在服药期间就可能发生受孕。另外,已知即使在一个人停止服用额外的叶酸,也可能受益另外的 90 天左右 (FDA 生殖卫生药物咨询委员会 (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. 2003 年 12 月 15 日;会议纪要,问题 4)。但是,其前提条件是,除了正常饮食之外,在之前足够长的时间内已经摄入了足够大量的叶酸。可通过红细胞中叶酸水平的升高看到这种所谓的组织储库效应。

[0018] 另外,还已知低的叶酸 / 高的高半胱氨酸水平与多次自然流产有关 (Merlen 等, Obstet. et Gynecol. 2000, 95: pp. 519-524)。

[0019] 本发明的目的是制备一种口服避孕药,虽然其能够预防由叶酸缺乏引起的疾病,却同时不能掩蔽维生素 B₁₂ 缺乏的症状。本发明的另一目的是公开一种给药方案,其确保本发明的药物组合物的使用者在终止后一段时间内由叶酸缺乏引起的病症或畸形特别是神

经管缺陷仍受到可靠的保护。这两目的也适用于使用者中亚甲基四氢叶酸还原酶的纯合和杂合多态性的情况,该多态性负性地影响对叶酸的利用并因此影响其预防神经管缺陷的生物活性。

[0020] 本发明通过一种药物组合物实现这一目的,所述药物组合物含有一种或多种孕激素和/或雌激素和 5-甲基-(6S)-四氢叶酸,以及药学可接受的赋形剂和载体。

[0021] 本发明基于这一意识,即通过仅给药 5-甲基-(6S)-四氢叶酸来治疗和预防由叶酸缺乏引起的病症而甚至不掩蔽维生素 B₁₂ 缺乏的症状是可能的,相对于 W003/070255 而言这是令人惊奇的。因此,不再需要给药维生素 B₁₂ 来避免 W003/070255 中所述的健康风险。尽管给药 5-甲基-(6S)-四氢叶酸,医生仍能够诊断并任选地治疗维生素 B₁₂ 缺乏。

[0022] 在维生素 B₁₂ 缺乏存在的情况下,当然可能额外给药维生素 B₁₂。另外,也可能任选加入其它维生素例如维生素 B₆ 或维生素 B₂。本发明另外基于这一意识,即与给药叶酸或其它四氢叶酸不同,在避孕药中仅使用 5-甲基-(6S)-四氢叶酸使得即使在亚甲基四氢叶酸还原酶纯合或杂合多态性的情况下也使机体能够不受限制地、充分地利用叶酸组分并因此充分利用其生物活性预防由叶酸缺乏引起的先天性畸形,相对于 W003/070255 而言这是令人惊奇的。

[0023] 5-甲基-(6S)-四氢叶酸从 5,10-亚甲基-(6R)-四氢叶酸经代谢合成(见图 1)。这一生化反应由亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)催化,已知该酶的多种基因突变体,其中一些的表现是生物活性受限(MTHFR C677T 多态性)。在下一步中 5-甲基-(6S)-四氢叶酸经甲硫氨酸合成酶(MS)的催化而转化为四氢叶酸。这使 5-甲基-(6S)-四氢叶酸的 5-甲基基团转移至氨基酸高半胱氨酸(Hcy)上从而使其转化为氨基酸甲硫氨酸(Met)。这一维生素 B₁₂ 依赖性反应在高半胱氨酸代谢中也称为高半胱氨酸甲基化。5-甲基-(6S)-四氢叶酸在还原的叶酸组中占有特殊地位,因为 5-甲基-(6S)-四氢叶酸只能通过高半胱氨酸甲基化反应才能转化为四氢叶酸。四氢叶酸是多个氧化态的一碳单位的实际载体分子。在代谢中,5-甲基-(6S)-四氢叶酸只能从 5,10-亚甲基-(6R)-四氢叶酸合成,并且只能通过转化为四氢叶酸而进一步被代谢。第一个酶促反应(MTHFR)在生理条件下是不可逆的,第二个酶促反应(MS)是维生素 B₁₂ 依赖性的,这意味着如果存在维生素 B₁₂ 缺乏,则 5-甲基-(6S)-四氢叶酸发生聚积并且不能被进一步代谢。这一现象还称为甲基陷阱(methyl trap)。只有 5-甲基-(6S)-四氢叶酸具有该特殊性质,而任何其它氧化的和还原的叶酸类如叶酸、7,8-二氢叶酸、(6S)-四氢叶酸、5-甲酰基-(6S)-四氢叶酸、10-甲酰基-(6R)-四氢叶酸、5,10-次甲基-(6R)-四氢叶酸、5,10-亚甲基-(6R)-四氢叶酸、5-亚胺甲基-(6S)-四氢叶酸都不具有该性质。5-甲基-(6S)-四氢叶酸是不掩蔽维生素 B₁₂ 缺乏的唯一天然存在的叶酸。这对于 5-甲基-(6S)-四氢叶酸与口服避孕药的组合使用非常重要,是本发明的一个方面。

[0024] 可用于本发明的药物组合物中的孕激素是以下物质:左炔诺孕酮、诺孕酯、去甲脱氢羟孕酮、地屈孕酮、屈螺酮、3-β-羟基去氧孕烯、3-酮基去氧孕烯(=依托孕烯)、17-去乙酰基诺孕酯、19-去甲孕酮、乙酰氧基孕烯醇酮、烯丙雌醇、Amgestone、氯地孕酮、环丙孕酮、地美孕酮、去氧孕烯、地诺孕素、二氢孕酮(Dihydrogesteron)、地美炔酮、炔孕酮、双醋炔诺醇、醋酸氟孕酮、Gastrinone、孕二烯酮、孕三烯酮、羟甲基孕酮、羟孕酮、利奈孕酮(=炔雌烯醇)、Mecirogestone、甲羟孕酮、甲地孕酮、美仑孕酮、诺美孕酮、炔诺酮(=去甲脱

氢羟孕酮)、异炔诺酮、炔诺孕酮(包括d-炔诺孕酮和d1-炔诺孕酮)、诺孕烯酮、甲诺酮、孕酮、奎孕醇、(17 α)-17-羟基-11-亚甲基-19-去甲孕甾-4,15-二烯-20-炔-3-酮((17 α 1pha)-17-hydroxy-11-methylene-19-norpregna-4,15-dien-20-yn-3-one)、替勃龙、曲美孕酮、醋苯阿尔孕酮、奈甾酮(Nestorone)、普美孕酮、17-羟孕酮酯、19-去甲-17-羟孕酮、17 α -乙炔睾酮、17 α -乙炔基-19-去甲睾酮、d-17 β -乙酰氧基-13 β -乙基-17 α -乙炔基甾-4-烯-3-酮酮或W000/66570中公开的化合物,特别是tanaproget。优选左炔诺孕酮、诺孕酯、去甲脱氢羟孕酮、屈螺酮、地屈孕酮。特别优选屈螺酮。

[0025] 合适的雌激素是炔雌醇、美雌醇、奎雌醇(quinestranol)、雌二醇、雌酮、雌烷、雌三醇、雌四醇和结合马雌激素。在这方面,优选炔雌醇、雌二醇和美雌醇,特别优选炔雌醇。

[0026] 本发明使用的相应的孕激素和/或雌激素的量对应于避孕药中通常已知的量。

[0027] 例如,通常对于孕激素,提及以下这些量:

[0028] 屈螺酮 0.5-5mg

[0029] 左炔诺孕酮 30-250 μ g

[0030] 诺孕酯 180-250 μ g

[0031] 醋酸炔诺酮 0.5-1mg

[0032] 醋酸环丙孕酮 1-2mg

[0033] 去氧孕烯 20-150 μ g

[0034] 地诺孕素 2-3mg

[0035] 孕二烯酮 60-75 μ g

[0036] 替勃龙 2.5mg

[0037] 根据本发明每日优选给药屈螺酮的量为例如0.5至5mg,特别优选3mg。

[0038] 例如,根据本发明使用的雌激素的量如下:

[0039] 炔雌醇 10-50 μ g

[0040] 雌二醇 1-4mg

[0041] 美雌醇 50 μ g

[0042] 根据本发明每日优选给药炔雌醇的量为例如10至50 μ g,特别优选10至30 μ g、非常特别优选20至30 μ g。

[0043] 提及根据本发明的形式的5-甲基-(6S)-四氢叶酸是指游离酸形式和药学可接受的盐形式,以及5-甲基-(6S)-四氢叶酸(N-[4-[(2-氨基-1,4,5,6,7,8-六氢-4-氧代-5-甲基-(6S)-蝶啶基)甲基]氨基]苯甲酰基]-L-谷氨酸)的修饰形式。

[0044] 药学可接受的盐意指药理学和药学可接受的盐。这种药理学和药学可接受的盐可以是碱金属或碱土金属盐,优选钠、钾、镁或钙盐。特别优选钙盐。

[0045] 本发明特别优选的5-甲基-(6S)-四氢叶酸(L-甲基叶酸)的例如钙盐的用量为0.1至10mg,优选0.4至1mg,特别优选451 μ g(相当于400 μ g叶酸或416 μ g5-甲基-(6S)-四氢叶酸)。

[0046] 优选EP1044975中公开的结晶修饰形式作为5-甲基-(6S)-四氢叶酸的修饰形式。

[0047] 任选可以存在维生素B₆或维生素B₂。但是,相应的添加对于实施本发明而言是不必要的。维生素B₆以通常剂量使用时可以使用每日1mg至5mg,优选1mg至3mg。维生素

B₂ 以通常剂量使用时可以使用每日 1mg 至 5mg, 优选 1mg 至 2mg, 以高剂量使用时可以使用每日 2 至 5mg。

[0048] 在此所述孕激素和 / 或雌激素是具有避孕功效的物质。将 5- 甲基 - (6S) - 四氢叶酸作为维生素加入以预防由叶酸缺乏引起的病症和畸形, 同时不掩蔽可能存在的维生素 B₁₂ 缺乏的症状。此外, 那些由于她们降低的 MTHFR 酶活性 (MTHFR C677T 多态性) 而只能具有有限的叶酸代谢而且叶酸水平降低的女性也从 5- 甲基 - (6S) - 四氢叶酸获益。

[0049] 在本发明的优选变体中, 每日给药屈螺酮的量为 0.5 至 5mg, 优选 3mg, 炔雌醇的量为 10 至 50 μg, 优选 10 至 30 μg, 特别优选 20 至 30 μg。在本发明的这一优选变体中, 5- 甲基 - (6S) - 四氢叶酸的钙盐以 0.1 至 10mg, 优选 0.4 至 1mg, 特别优选 451 μg (相当于 400 μg 叶酸) 的量存在。

[0050] 基于该新的药物组合物的药品的配制通过本身已知的方法进行: 将活性成分与药学技术中使用的载体物质、填充剂、影响崩解的物质、粘合剂、湿润剂、润滑剂、吸收剂、稀释剂、掩蔽调味剂 (masking flavor)、着色剂等一起加工, 并转化为期望的给药形式, 所述形式也包括缓释形式。

[0051] 在本发明的药物中, 雌激素和孕激素和 5- 甲基 - (6S) - 四氢叶酸可以在联合剂量单元中存在。但是, 雌激素和孕激素作为一方, 而 5- 甲基 - (6S) - 四氢叶酸作为另一方, 也可以以单独的剂量单元配制。

[0052] 维生素 B₁₂ 和 5- 甲基 - (6S) - 四氢叶酸在大气氧和湿气存在下都不稳定。尝试将炔雌醇和维生素 B₁₂ 一起配制时, 发现这两种物质彼此不相容。目标制剂成分之间的不相容性的测量通过热分析方法 (DSC, 差示扫描量热法) 进行。这可通过低的熔化焓和熔解温度来识别不相容性。这些是由例如结晶物质比例降低和杂质增加引起。在测定中, 研究赋形剂或活性成分每种情况下与维生素 B₁₂ 的二元混合物, 并在各种气体和温度的影响下检测相容性。在所述的研究中, 维生素 B₁₂ 表现出与炔雌醇具有强的相互作用。不相容测量的结果可以参见表 1。

[0053] 表 1: 相容性研究总结

[0054]

物质	相容性	相容性类型	注释
屈螺酮	+	大部分好	O ₂ - 敏感
炔雌醇	---	相互作用较强	O ₂ - 非常敏感
炔雌醇 β- 环糊精复合物	+	低于 60°C 大部分好	O ₂ - 敏感, 湿气 - 敏感
乳糖	+	低于 60°C 大部分好	O ₂ - 敏感, 湿气 - 敏感
玉米淀粉	++	低于 60°C 好	O ₂ - 敏感, 湿气 - 敏感

改性玉米淀粉	++	低于 60°C 好	O ₂ - 敏感, 湿气 - 敏感
聚乙烯吡咯烷酮	+	低于 60°C 大部分 好	O ₂ - 敏感, 湿气 - 敏感
硬脂酸镁	++/-	惰性, 低于 60°C 好	O ₂ - 敏感, 湿气 - 敏感
羟丙基甲基纤维素	++	低于 60°C 好	O ₂ - 敏感, 湿气 - 敏感
羟丙基纤维素	++	低于 60°C 好	O ₂ - 敏感, 湿气 - 敏感
麦芽糖糊精	+/-	惰性, 低于 60°C 好	O ₂ - 敏感, 湿气 - 敏感
聚乙二醇 6000	-	与湿气相互作用	O ₂ - 敏感, 湿气 - 敏感
包衣混合物	+	低于 60°C 大部分 好	O ₂ - 敏感, 湿气 - 敏感

[0055] 符号：

[0056] ++ 低于所述温度预期好的相容

[0057] + 低于所述温度相容

[0058] ++/- 惰性相容, 低于所述温度可能好的相容

[0059] +/- 惰性相容, 低于所述温度似乎相容

[0060] - (---) (强) 相互作用, 不相容

[0061] 聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 是特别合适的, 因为其对激素制剂具有润湿性质 (Moneghini 等, Int J Pharm 175, 1998, 177-183)。但是具有 PVP 的 5- 甲基 - (6S) - 四氢叶酸制剂增加 5- 甲基 - (6S) - 四氢叶酸的降解率 (比较表 2 和 3 ; 方法 3)。

[0062] 因此, 通过本发明实现的本申请的另一目的是使制备在 5- 甲基 - (6S) - 四氢叶酸和任选的维生素 B₁₂ 存在下的稳定的炔雌醇制剂成为可能。

[0063] 已发现通过将制剂中的炔雌醇以炔雌醇 - β - 环糊精复合物 (炔雌醇为 β - 环糊精包合物 ; 关于制备, 比较 W002/49675) 使用时可令人惊奇地防止炔雌醇与维生素 B₁₂ 之间的不相容性。

[0064] 本发明的相应制剂在实施例 1 (比较组成 A、B 和 D) 中描述。

[0065] 此外它们含有玉米淀粉和改性玉米淀粉的混合物。淀粉由直链淀粉和支链淀粉组成。两者都是基于 α - 葡萄糖单元的多糖。但是, 在药物制剂中也可以使用例如大米淀粉、马铃薯淀粉或小麦淀粉代替玉米淀粉。淀粉作为粘合液体或作为固体以溶胀、悬浮或溶解形式使用。其可以是未改性或部分改性的。本发明优选使用的玉米淀粉的经验式为

$(C_6H_{10}O_5)_n$, 其中 $n = 300-1000$ 。其分子量为 50000-160000。

[0066] 药物制剂中使用的淀粉只有部分作为纯填充剂。其另一部分用作粘合剂。根据本发明, 应加入片重的 1-5%, 优选 1.8-3% 作为玉米淀粉形式的粘合剂。除了玉米淀粉之外, 还可以使用淀粉或淀粉化合物如麦芽糖糊精或纤维素衍生物例如羧甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素或甲基纤维素作为粘合剂。本发明优选使用低取代的纤维素衍生物。在 2% 的水溶液中粘度为 1-20mPas。本发明优选粘度为 2-20mPas 的衍生物, 特别优选粘度为 3-6mPas 的衍生物。

[0067] 本发明的优选制剂中使用的玉米淀粉的部分可以用浓度为 0.5-5% (w/w), 优选 1-3% (w/w), 特别优选 2% (w/w) 的低取代羟丙基纤维素 (HPC) 代替。在该情况下, 当羟丙基纤维素的羟基不低于 5% 和不高于 16% 发生酯化或醚化时, 羟丙基纤维素具有低取代。

[0068] 表 2 显示在制备后立即使用的每片片剂中 5- 甲基 - (6S) - 四氢叶酸基于给定 100% 含量的 % 含量对粘合剂的函数。所示的 5- 甲基 - (6S) - 四氢叶酸含量在含量均匀度检测 (CUT) 中测量。所研究的制剂通过以下制备 (方法 2): 将各成分混合, 与用作粘合剂的玉米淀粉部分制粒, 制粒过程完成后吸收 5- 甲基 - (6S) - 四氢叶酸, 重新混合并压片。与其相比, 聚乙烯吡咯烷酮代替玉米淀粉作为粘合剂加入方法 3 的制剂中。通过方法 3 制备的制剂中 5- 甲基 - (6S) - 四氢叶酸含量较低。

[0069] 表 2: 制备后立即的 L- 甲基叶酸含量对粘合剂的函数

[0070]

	L- 甲基叶酸含量 吸收, PVP (方法 3)	L- 甲基叶酸含量 吸收, 玉米淀粉 (方法 2)
平均	90.5%	96.1%

[0071] 表 3 显示在给定温度和湿度下储存一个月后使用时 5- 甲基 - (6S) - 四氢叶酸的含量对粘合剂的函数。表 2 证明, 用 PVP 配制的 5- 甲基 - (6S) - 四氢叶酸不太稳定的倾向被证实, 特别是在 40°C 的温度和 75% 的相对湿度 (rH) 下储存时。

[0072] 表 3: 储存后的 L- 甲基叶酸含量对粘合剂的函数

[0073]

	25°C /60% rH 吸收 PVP (方法 3)	25°C /60% rH 吸收 玉米淀粉 (方法 2)	40°C /75% rH 吸收 PVP (方法 3)	40°C /75% rH 吸收 玉米淀粉 (方法 2)
敞开小瓶	89.5%	92.1%	37.7%	67.7%

[0074] 口服制剂通常通过制粒、压片和包膜来制备。但是由于 5- 甲基 - (6S) - 四氢叶酸对氧气和湿气敏感, 因此甚至在制粒过程中就发生降解。但储存过程中 5- 甲基 - (6S) - 四氢叶酸的进一步降解特别值得注意。在其中象通常一样将包括 5- 甲基 - (6S) - 四氢叶酸在内的药物的所有组分首先混合然后仅制粒的制剂中, 在 40°C 和 75% 相对湿度下于密闭小瓶中储存 1 个月 after 剩余的 5- 甲基 - (6S) - 四氢叶酸仅仅是最初使用的 60% (比较表 5)。

制粒中的损失可通过仅在制粒过程完成后吸收 5- 甲基 - (6S) - 四氢叶酸来降低。因此,制备中的干燥混合物使 5- 甲基 - (6S) - 四氢叶酸稳定。但是,此外,令人惊奇地,这对储存期间也具有进一步的稳定作用。在相同条件下储存相同时间,之后吸收制备的制剂中 5- 甲基 - (6S) - 四氢叶酸含量在 90% 以上 (比较表 5)。

[0075] 表 4 显示制备后立即使用的每片片剂中 5- 甲基 - (6S) - 四氢叶酸的 % 含量对制备方法的函数。方法 1 与方法 2 的区别在于在制备所研究的片剂中加入 5- 甲基 - (6S) - 四氢叶酸的时间。在方法 1 中,甚至在制粒中 5- 甲基 - (6S) - 四氢叶酸也存在于混合物中,而在方法 2 中,5- 甲基 - (6S) - 四氢叶酸仅在制粒后被吸收。由方法 1 制备的制剂中 5- 甲基 - (6S) - 四氢叶酸含量明显较低。

[0076] 表 4 :制备后立即 L- 甲基叶酸含量对制备方法的函数

[0077]

	L- 甲基叶酸含量 制粒 (方法 1)	L- 甲基叶酸含量 吸收 (方法 2)
平均	88. 5%	96. 1%
分布系数	6. 1	2. 5

[0078] 表 5 显示在给定温度和湿度下储存一个月后使用时 5- 甲基 - (6S) - 四氢叶酸的含量对制备方法的函数。表 4 证明,在制粒之前加入 5- 甲基 - (6S) - 四氢叶酸的制剂不太稳定的倾向被证实,特别是在 40℃ 和 75% 相对湿度 (rH) 的条件下储存时。

[0079] 表 5 :储存后的 L- 甲基叶酸含量对制备方法的函数

[0080]

	25℃ /60% rH 制粒 (方法 1)	25℃ /60% rH 吸收 (方法 2)	40℃ /75% rH 制粒 (方法 1)	40℃ /75% rH 吸收 (方法 2)
敞开小瓶	63. 2%	92. 1%	43. 4%	67. 7%
封闭小瓶	74. 5%	92. 5%	58. 9%	90. 1%

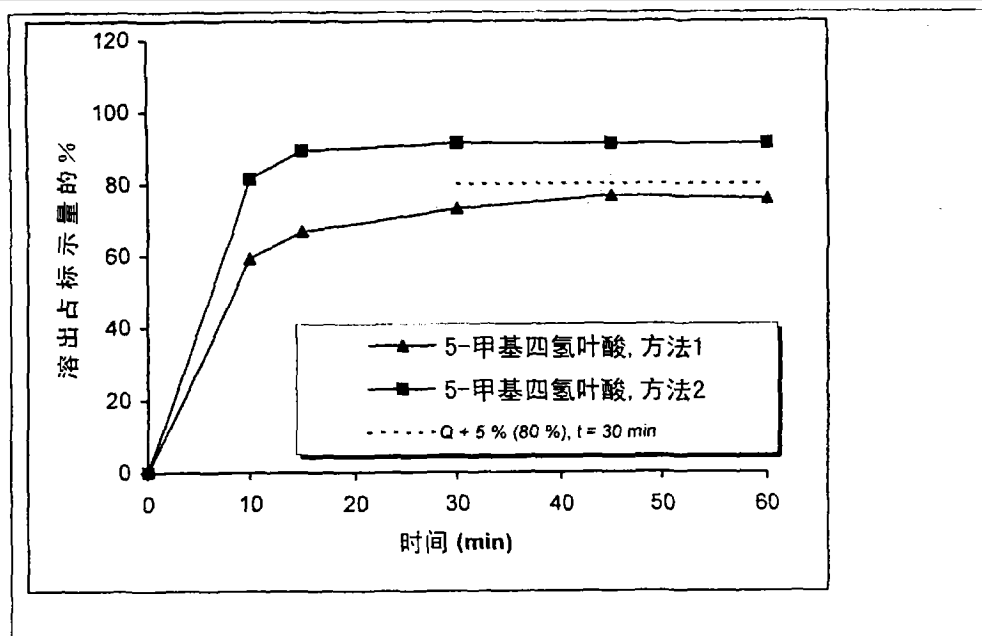
[0081] 已知使用干燥混合物的情况下释放比在制粒的情况下更慢地发生。但是,令人惊奇地发现,5- 甲基 - (6S) - 四氢叶酸的干燥混合物不延迟释放,实际上加速释放。为此,在体外溶出试验中研究了这些片剂,溶出试验在 0. 03% 的抗坏血酸水溶液中进行。表 6 显示了体外溶出试验的结果。

[0082] 表 6 : % 溶出

[0083]

时间 [min]	5- 甲基 -(6S)- 四氢叶酸 方法 1 溶出 [%]	5- 甲基 -(6S)- 四氢叶酸 方法 2 溶出 [%]
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

[0084]



[0085] 规律摄入含有特别优选的 451 μ g 剂量的 5- 甲基 -(6S)- 四氢叶酸钙盐 / 日的本发明的药物组合物使得血清和红细胞中的叶酸浓度升高直至达到稳态。相应的红细胞叶酸侵入动力学用 6-10 周的半衰期描述。基于该半衰期, 预期在约 5 个半衰期 (相当于约 30 至 50 周) 后可达到约 97% 的稳态红细胞叶酸水平。若继续每日摄入本发明的药物组合物, 则红细胞叶酸水平保持在稳态浓度范围内。停止摄入本发明的药物组合物后, 红细胞叶酸水平将同样在约 6 至 10 周的半衰期内缓缓下降。因此, 即使不继续摄入本发明的药物组合物, 红细胞叶酸水平也在数周内保持在通常认为足以预防神经管缺陷的限度 906nmol/l 以上。因此, 即使在长期摄入本发明的药物 (“避孕药”) 终止之后, 本发明的产品也确保降低由叶酸缺乏导致病症和先天性畸形的风险。

[0086] 本发明还涉及 5- 甲基 -(6S)- 四氢叶酸、一种或多种雌激素和 / 或孕激素和任选的维生素 B₆ 和 / 或维生素 B₂ 以及药学可接受的赋形剂和载体用于制备药物的应用, 所述药物用于在终止之前长期持续摄入该药物之后至少 8 周仍降低由叶酸缺乏导致的病症和由

叶酸缺乏导致的先天性畸形的风险。

[0087] 另外,本发明还涉及一种试剂盒,所述试剂盒包含至少 20 个含有本发明的药物的日剂量单元和至少一个含有 5-甲基-(6S)-四氢叶酸和任选的维生素 B₁₂、维生素 B₆ 和 / 或维生素 B₂ 的日剂量单元,其中所述试剂盒中存在的全部剂量单元的数目为至少 28,且所述剂量单元的排列为使得首先应服用含有本发明的药物的剂量单元,然后应服用既不含雌激素也不含孕激素的剂量单元。在首先提及的至少 20 个含有本发明的药物的日剂量单元的情况下,也可以将 5-甲基-(6S)-四氢叶酸单独配制,并在空间上排列作另外的剂量单元,使得从该排列可清楚这两种剂量单元联合摄入。

[0088] 本发明进一步开发的不同试剂盒反映在权利要求 18 至 22、38、39 和 40 中。

[0089] 特别地,根据权利要求 43 至 50,本发明的药物还可以以所谓的延长方案给药。这意味着连续给药超过 28 天,该延长使用周期通过给药 1 至 7 天的只含有 5-甲基-(6S)-四氢叶酸的剂量单元或摄入 1 至 7 天安慰剂(剂量单元活性剂)或 1 至 7 天的避孕药空白日(不给药任何剂量单元)来完成。

[0090] 以下实施例更详细地解释本发明的主题,但无意于限制其。

[0091] 实施例 1:

[0092] 本发明的片剂(80mg)的组成可以见表 7。

[0093] 表 7:本发明的片剂的组成

[0094]

成分	量				
	组成	A	B	C	D
屈螺酮		3mg	3mg	—	3mg
炔雌醇*		0.03mg	0.02mg	—	0.03mg
L-甲基叶酸		0.451mg	0.451mg	0.451mg	0.451mg
维生素 B ₁₂		—	—	—	0.1mg
乳糖一水合物		to80mg	to80mg	to80mg	to80mg
玉米淀粉		16.40mg	16.40mg	16.40mg	16.40mg
玉米淀粉**		2mg***	2mg***	2mg***	2mg***
改性玉米淀粉		9.60mg	9.60mg	9.60mg	9.60mg
硬脂酸镁		0.80mg	0.80mg	0.80mg	0.80mg

[0095] *:任选为炔雌醇-β-环糊精复合物;所述量在该情况下是指未复合的炔雌醇。若使用炔雌醇-β-环糊精复合物,则应使用该量的 10 倍量。这是因为炔雌醇在 β-环糊精复合物中的含量为约 9.5 至 12.5% (比较 W002/49675)。

[0096] **:标记**的玉米淀粉部分可以用其它粘合剂如 1.6mg 低取代羟丙基纤维素代替。

[0097] ***:用作粘合剂的玉米淀粉**的量也可以是例如 1.8mg。

[0098] 该口服制剂通过如下制备:将上述成分混合,与用作粘合剂部分的玉米淀粉制粒,制粒过程完成后吸收 5-甲基-(6S)-四氢叶酸钙盐,重新混合,压片并包膜。

[0099] 实施例 2:

[0100] 每隔 8 周从 80 名健康年轻育龄女性取血,使用已验证的微生物学、免疫学或仪器(例如 HPLC、LC-MS/MS)方法或这些方法的适当组合测定红细胞叶酸水平。

[0101] 第一次取血样后 8 周(筛选阶段),

[0102] 在 40 周的期间内,每日给药 451 μ g 的 5-甲基-(6S)-四氢叶酸钙盐,或者:

[0103] 在各个周期的各前 21 天每日同时给药 3mg 屈螺酮、30 μ g 炔雌醇和 451 μ g 的 5-甲基-(6S)-四氢叶酸钙盐(实施例 1 中组成 A 的片剂)。紧接此后的阶段继续给药 7 天 451 μ g 5-甲基-(6S)-四氢叶酸钙盐(组成 C)。再给药 3mg 屈螺酮、30 μ g 炔雌醇和 451 μ g 5-甲基-(6S)-四氢叶酸钙盐(组成 A)另外的 21 天(第二周期),再仅给药 451 μ g 5-甲基-(6S)-四氢叶酸钙盐(组成 C)另外的 7 天,依此类推(药物治疗阶段)。

[0104] 48 周后不再给药 5-甲基-(6S)-四氢叶酸。或者,可以再给药屈螺酮和炔雌醇另外的 40 周或同样中断。

[0105] 最后的血样在 88 周后采集。由于研究的长期性,退出率可达到 50%。

[0106] 实施例 3:

[0107] 每隔 8 周从 80 名健康年轻育龄女性取血,使用已验证的微生物学、免疫学或仪器(例如 HPLC、LC-MS/MS)方法或这些方法的适当组合测定红细胞叶酸水平。

[0108] 第一次取血样后 8 周,在 40 周的期间内,在各个周期的各前 24 天每种情况下同时给药 3mg 屈螺酮、20 μ g 炔雌醇和 451 μ g 的 5-甲基-(6S)-四氢叶酸钙盐(组成 B)。紧接此后的阶段继续给药 451 μ g 5-甲基-(6S)-四氢叶酸钙盐(组成 C)7 天。再给药 3mg 屈螺酮和 20 μ g 炔雌醇和 451 μ g 5-甲基-(6S)-四氢叶酸钙盐(组成 B)另外的 21 天(第二周期),再仅给药 451 μ g 5-甲基-(6S)-四氢叶酸钙盐(组成 C)另外 7 天,依此类推。

[0109] 48 周后不再给药 5-甲基-(6S)-四氢叶酸,而是再给药屈螺酮和炔雌醇另外的 40 周或同样中断。

[0110] 最后的血样在 88 周后采集。由于研究的长期性,退出率可达到 50%。

[0111] 受试者中的起始红细胞叶酸水平为约 500 至 700nmol/l,随饮食习惯不同而不同,但在每种情况下都低于 906nmol/l。在之后的日子里虽然饮食习惯保持相同但给药本发明的药物组合物该值升高,仅 6 至 8 周后即在第二周期后就达到了约 906nmol/l 的值。持续给药至少 30 周(对应于 5 个半衰期下限)后,虽然饮食习惯保持相同,但红细胞叶酸水平达到约 1200 至 1600nmol/l(稳态)。终止给药 5-甲基-(6S)-四氢叶酸后,红细胞叶酸水平持续下降。预期从平均稳态浓度 1400nmol/l 开始并保持相同的饮食习惯,在停止本发明的药物组合物后第十一至第十三周红细胞叶酸水平降至低于 906nmol/l,因此最低红细胞中浓度通常足以在停止本发明的药物组合物后第十一至第十三周预防神经管缺陷。

[0112] 实施例 4:长期叶酸研究

[0113] 每隔 2 周从 180 名健康年轻育龄女性(其中半数接受强化叶酸饮食)取血,使用已验证的微生物学、免疫学或仪器(例如 HPLC、LC-MS/MS)方法或这些方法的适当组合测定红细胞叶酸水平。

[0114] 第一次取血后 8 周,在 24 周的期间内,第一组的 90 名女性接受:

[0115] 在各个周期的各前 21 天每日同时给药 3mg 屈螺酮、30 μ g 炔雌醇和 451 μ g 的 5-甲基-(6S)-四氢叶酸钙盐。紧接此后的阶段继续给药 451 μ g 5-甲基-(6S)-四氢叶酸钙盐 7 天。再给药 3mg 屈螺酮、30 μ g 炔雌醇和 451 μ g 5-甲基-(6S)-四氢叶酸钙盐另外的 21 天

(第二周期),再仅给药 451 μ g 5-甲基-(6S)-四氢叶酸钙盐另外的 7 天,依此类推(药物治疗阶段)。

[0116] -组 90 名女性按照相同的给药方案接受给药 3mg 屈螺酮、30 μ g 炔雌醇和 400 μ g 叶酸,作为对照组。

[0117] 两种情况下最后一次血都是在 24 周后采集。然后是 20 周的观察期,其间给药避孕产品 Yasmin® 20 周,即在各个周期的各前 21 天每日同时给药 3mg 屈螺酮和 30 μ g 炔雌醇,紧接此后,7 天不给药活性物质(安慰剂或不给药)。退出率可达到 30%。

[0118] 受试者中的起始红细胞叶酸水平低于 906nmol/l。在之后的日子里如果饮食习惯保持相同,给药本发明的药物组合物该值升高,在大部分女性中在 6 至 8 周后达到约 906nmol/l 的值。持续给药 24 周并保持相同饮食习惯后,两组均达到红细胞叶酸水平,这表明在该两治疗组之间是等效的(生物等效性标准 80-125%)。终止给药 5-甲基-(6S)-四氢叶酸后,红细胞叶酸水平持续下降。确认了红细胞叶酸水平降至低于公认的 906nmol/l 阈值的时间,906nmol/l 阈值通常被认为足以避免神经管缺陷。

[0119] 终止摄入后 3 个月,第一组中的大多数女性仍然显示有足够的红细胞叶酸水平。

