

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-129904- -00022-0000

Fecha: 2012-06-26 16:33:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 10

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Gina Arias
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andres Alvarado
Margarita Solorza
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón

Medellín

María Clara Múnera

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref.: Expediente N° 07-129.904

Solicitud de Patente de Invención Titulada: "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENEN GESTÁGENOS Y/O ESTRÓGENOS Y 5-METIL-(6S)-TETRAHIDROFOLATO".

Solicitantes: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT Y MERCK EPROVA AG.

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente:

1. Me permito presentar una **SOLICITUD DIVISIONAL A**, para la solicitud de patente en referencia.

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE
C.C. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Solicitud Divisional.

P2007/000184A

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.



Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DIVISIONAL DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2007/000184A

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT Y MERCK EPROVA AG

Dirección: Müllerstrasse 178, 13353, Berlin
Alemania y Am Laternenacker 5, CH-8200
Schaffhausen, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: ALEMANA, SUIZA

Lugar de Constitución: ALEMANIA, SUIZA

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/004858

Fecha Mayo 15, 2006

Publicación Internacional No. WO 2006/120035

Fecha Noviembre 16, 2006

6

Título (54) **COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENEN GESTÁGENOS Y/O
ESTRÓGENOS Y 5-METIL-(6S)-TETRAHIDROFOLATO**

Clasificación Internacional (51)

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DE

DE

(32) Fecha

Mayo 13, 2005

Abril 03, 2006

(31) Número de Solicitud

10 2005 023 301.5

10 2006 016 285.4

9

Comprobante de pago No. 12-

Fecha _____

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple. Ver Expediente No. 07.129.904.

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. 07-129.904.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) 07.129.904.

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA). (IPRP) 07-129.904.

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☒

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional. 07-129904

☒

Otros. Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: [Signature]
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2006/004858

KAI STROTHMANN,
Gattenhöfer Weg 25 F,
61440 Oberursel
Alemania
Nacionalidad: Alemán

GAVIN WELCH SMITH,
Sperberstrasse 5,
13505 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Británica

KRISTINA KING,
Dunckerstrasse 26,
10437 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemán

RUDOLF MOSER,
Lahnhalde 11,
8200 Schaffhausen
Suiza
Nacionalidad: Suiza

KLAUS PIETRZIK,
Promenade 6,
53340 Meckenheim
Alemania
Nacionalidad: Británica

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0062853

Bogotá D.C., Junio 21 de 2012 - 13:09:59

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	455532556	20/06/2012	8.022.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-129904- -00022-0000

Fecha: 2012-06-26 16:33:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 10

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 21 de 2012 - 13:10:11

CAPITULO REIVINDICATORIO

(Solicitud Divisional A)

1. Medicamento que contiene
5-metil-(6S)-tetrahidrofolato,
uno o varios estrógenos y progestágenos,
opcionalmente vitamina B₆ y/o vitamina B₂,
y coadyuvantes/vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en
ausencia de vitamina B₁₂.
2. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 1, que contiene al menos un
estrógeno seleccionado del grupo formado por etinilestradiol, mestranol, quinestranol,
estradiol, estrona, estrano, estriol, estetrol y estrógenos equinos conjugados.
3. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 1, que contiene al menos un
gestágeno, seleccionado del grupo formado por levonorgestrel, norgestimato, noretisterona,
didrogesterona, drospirenona, 3-beta-hidroxidesogestrel, 3-cetodesogestrel (=etonogestrel),
17-deacetilnorgestimat, 19-norprogesterona, acetoxipregnenolona, allilestrenol, amgestona,
clormadinona, ciproterona, demegestona, desogestrel, dienogest, dihidrogesterona,
dimetisterona, etisterona, etinodioldiacetato, flurogestona acetato, gastrinona, gestodeno,
gestrinona, hidroximetilprogesterona, hidroxiprogesterona, linestrenol (=linoestrenol),
mecirogestona, medroxiprogesterona, megestrol, melengestrol, nomegestrol, noretindrona
(=noretisterona), noretinodrel, norgestrel (incluyendo d-norgestrel y dl-norgestrel),
norgestrienona, normetisterona, progesterona, qingestanol, (17alfa)-17-hidroxi-11-metilen-
19-norpregna-4,15-dien-20-in-3-ona, tibolona, trimegestona, algestona-acetofenida,
nestorona, promegestona, ésteres de 17-hidroxiprogesterona, 19-nor-
17hidroxiprogesterona, 17alfaetil-testosterona, 17alfa-etinil-19-nor-testosterona, oxima
de d-17beta-acetoxi-13beta-etil-17alfa-etinil-gon-4-en-3-ona o tanaproget.
4. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 1 que contiene una sal de calcio
cristalina del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico.
5. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 1 que contiene 5-metil-(6S)-
tetrahidrofolato, drospirenona y etinilestradiol.
6. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 5, que contiene una dosis diaria de
entre 0,1 y 10 mg de 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato.

7. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 5 que contiene una dosis diaria de entre 0,4 y 1 mg de 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato.
8. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 5 que contiene una dosis diaria de 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico.
9. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 5 que contiene una dosis diaria de entre 0,5 y 5 mg de drospirenona.
10. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 5 que contiene una dosis diaria de 3 mg de drospirenona.
11. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 5 que contiene una dosis diaria de entre 10 y 50 µg de etinilestradiol.
12. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 5 que contiene una dosis diaria de entre 10 y 30 µg de etinilestradiol.
13. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 5 que contiene una dosis diaria de 20 µg de etinilestradiol.
14. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 5 que contiene una dosis diaria de 30 µg de etinilestradiol.
15. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 5 que contiene:
una dosis diaria de 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico,
una dosis diaria de 3 mg de drospirenona y
una dosis diaria de 20 µg de etinilestradiol.
16. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 5 que contiene:
una dosis diaria de 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico,
una dosis diaria de 3 mg de drospirenona y
una dosis diaria de 30 µg de etinilestradiol.
17. Conjunto (kit) que contiene:
al menos 20 unidades de dosificación diarias que contienen un medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16 y

8

al menos una unidad de dosificación diaria que contiene 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato, y opcionalmente vitamina B₆ y/o vitamina B₂.

donde la cantidad de todas las unidades de dosificación contenidas en el conjunto es de al menos 28 y

las unidades de dosificación están ordenadas de manera tal que primeramente se tomen las unidades de dosificación que contienen el medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores y luego las unidades de dosificación que solamente contienen 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato.

18. Conjunto (kit) de acuerdo con la reivindicación 17 que contiene:

20–30 unidades de dosificación diarias que contienen un medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16 y

1–10 unidades de dosificación diarias que contienen 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato.

19. Conjunto (kit) de acuerdo con la reivindicación 17 que contiene:

21–26 unidades de dosificación diarias que contienen un medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16 y

2–7 unidades de dosificación diarias que contienen 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato

donde la cantidad de todas las unidades de dosificación contenidas en el conjunto es de 28.

20. Conjunto (kit) de acuerdo con la reivindicación 17 que contiene

21 unidades de dosificación diarias que contienen un medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16 y

7 unidades de dosificación diarias que contienen 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato.

21. Conjunto (kit) de acuerdo con la reivindicación 17 que contiene

24 unidades de dosificación diarias que contienen un medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16 y

4 unidades de dosificación diarias que contienen 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato.

22. Conjunto (kit) de acuerdo con la reivindicación 17 que contiene 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahydrofólico en cada unidad de dosificación diaria.

23. Conjunto (kit) de acuerdo con la reivindicación 17 que contiene:

21 unidades de dosificación diarias que contienen un medicamento de acuerdo con la reivindicación 15 y

7 unidades de dosificación diarias que contienen 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato.

9

24. Conjunto (kit) de acuerdo con la reivindicación 17 que contiene:
- 24 unidades de dosificación diarias que contienen un medicamento de acuerdo con la reivindicación 15 y
- 4 unidades de dosificación diarias que contienen 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato.
25. Conjunto (kit) de acuerdo con la reivindicación 17 que contiene:
- 21 unidades de dosificación diarias que contienen un medicamento de acuerdo con la reivindicación 16 y
- 7 unidades de dosificación diarias que contienen 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato.
26. Procedimiento para formular el medicamento de una de las Reivindicaciones 1 a 16, caracterizado porque el 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato recién se incorpora después del granulado.
27. Procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 26, caracterizado porque se usa hidroxipropilcelulosa poco sustituida como aglutinante.
28. Conjunto (kit) de acuerdo con la Reivindicación 17, que contiene al menos 28 unidades de dosificación diarias de un medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16 y donde al menos una unidad diaria contiene 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato y donde las unidades de dosificación están ordenadas de manera tal que primeramente se tomen las unidades de dosificación que contienen el medicamento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 16 y luego las unidades de dosificación que contienen solamente 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato.
29. Conjunto (kit) de acuerdo con la Reivindicación 28, donde la cantidad de unidades de dosificación que contienen un medicamento de las Reivindicaciones 1 a 16 es de 28 más 21, 22, 23, 24, 25, 26 o 27 o un múltiplo entero de 28 más 21, 22, 23, 24, 25, 26 o 27 y donde la cantidad de unidades de dosificación diarias que contienen solamente 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato es de 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1.
30. Conjunto (kit) de acuerdo con la Reivindicación 29, donde el múltiplo es de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12.
31. Conjunto (kit) que contiene más de 28 unidades de dosificación, donde al menos 28 unidades de dosificación diarias contienen un medicamento de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 16 y donde al menos una unidad de dosificación diaria es un placebo o

un día sin administración y donde las unidades de dosificación están ordenadas de manera tal que primeramente deben tomarse las unidades de dosificación que contienen el medicamento de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 16.

32. Conjunto (kit) de acuerdo con la Reivindicación 31, donde la cantidad de unidades de dosificación que contienen un medicamento de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 16 es de 28 más 21, 22, 23, 24, 25, 26 o 27 o un múltiplo entero de 28 más 21, 22, 23, 24, 25, 26 o 27 y donde la cantidad de placebos o de días sin administración es de 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1.

33. Conjunto (kit) de acuerdo con la Reivindicación 32, donde el múltiplo es 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12.

34. Conjunto (kit) de acuerdo con una de las Reivindicaciones 28 a 33, donde las unidades de dosificación que contienen medicamento contienen un medicamento de acuerdo con la Reivindicación 15.

35. Conjunto (kit) de acuerdo con una de las Reivindicaciones 28 a 33, donde las unidades de dosificación que contienen medicamento contienen un medicamento de acuerdo con la Reivindicación 16.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia:		Fecha:	Recorrido:
Tipo de Radicación:		Entrada:	Salida:
		Traslado:	Convenio:
Radicador:		Planilla:	
ID	No. Radicación	Cons	Item
1		1-11	1
2			2
3			3
4	07-129904-22		4
5			5
6			6
7			7
8			8
9			9
10			10
11			11
12			12
13			13
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
		Item	Unidad de Conservación
		1	CD
		2	Disquetes
		3	DVD
		4	Fotos
		5	Libro
		6	Muestra Física
		7	Otros
		8	Planos
		9	Periódico
		10	Publicación Periódica
		11	Sobre blanco tamaño carta
		12	Sobre blanco tamaño oficio
		13	Sobre de manila
		Observaciones	
		Anexos c. D	



AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend Gestagene und/oder Estrogene und 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat

Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung, die Gestagene, Estrogene und 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat enthält, als orales
5 Kontrazeptivum eingesetzt werden kann und dabei folatmangelbedingten Erkrankungen und Fehlbildungen vorbeugt, ohne dabei die Symptome eines Vitamin-B₁₂- Mangels zu maskieren.

Die auf dem Gebiet der Fertilitätskontrolle tätigen Pharmaunternehmen sind stetig bemüht, die vorhandenen Kontrazeptiva zu verbessern. Dazu gehört nicht
10 nur die Erhöhung der kontrazeptiven Sicherheit durch Entwicklung neuer Substanzen und ein verbesserter Anwendungskomfort. Vielmehr werden auch innovative Ansätze zur Kombination von Kontrazeption und Krankheitsvorbeugung verfolgt.

Eine Anzahl von Erkrankungen wird als mit einem Folatmangel in Zusammenhang stehend angesehen. So kann die Verabreichung von Folaten zum Beispiel
15 in Form von Folsäure das Risiko von Herz-/Kreislauferkrankungen sowie bestimmter maligner Erkrankungen (wie zum Beispiel Brust- und Colonkarzinom) minimieren.

Entwicklungsstörungen von Ungeborenen sind besonders schwerwiegende Folgen eines Folatmangels bei Frauen im gebärfähigen Alter. So haben Frauen mit
20 niedrigen Folatspiegeln gegenüber solchen mit ausreichend hohen Folatspiegeln ein erhöhtes Risiko, Kinder zu gebären, die an angeborenen Fehlbildungen wie Neuralrohr-, Ventrikelklappen- und Urogenitaldefekten leiden.

Neuralrohrdefekte sind die häufigsten angeborenen Fehlbildungen des Zentralnervensystems. Sie entstehen durch einen unvollständigen Verschluss des Neuralrohrs etwa in der dritten bis vierten Woche der embryonalen Entwicklung. Zu
25 den Neuralrohrdefekten gehören die Spina bifida (teilweise mit Meningozele oder Meningomyelozele), die Enzephalozele bzw. Anenzephalien, die durch das teilweise oder vollständige Fehlen von Hirnarealen gekennzeichnet sind. Kinder
30 mit Anenzephalie sind praktisch nicht überlebensfähig.

- Die Spina bifida zeichnet sich durch einen unvollständigen Wirbelbogenschluss aus. Sie führt je nach Art der Läsion zu lebenslangen Behinderungen in Form von unterschiedlichen sensiblen, aber auch motorischen Ausfällen – so sind zum Beispiel zwei Drittel der Kinder und Erwachsenen durch Muskellähmungen rollstuhlabhängig. Eine Therapie erfolgt durch Deckung des Defekts, der Legung eines Shunts zum Ableiten des Liquors und langwierige orthopädische und neurologische Rehabilitation. Die für die medizinische Behandlung aufzuwendenden Kosten liegen bei durchschnittlich 500.000 € pro Kind.
- Jährlich wird von circa 250.000 Neugeborenen mit Neuralrohrdefekten weltweit ausgegangen. In Deutschland und den USA liegt die Rate bei etwa 1 – 2 geschädigten Neugeborenen je 1.000 Geburten. In Deutschland werden jährlich ca. 500 Säuglinge mit Neuralrohrdefekten lebend geboren, bei weiteren 500 Schwangerschaften erfolgt ein Schwangerschaftsabbruch aufgrund pränataler Ultraschalldiagnose.
- Ausreichend hohe Folatspiegel zum Zeitpunkt der Empfängnis und in der ersten Schwangerschaftsphase sind entscheidend zur Vermeidung von Neuralrohrdefekten. Allgemein wird ein Erythrozytenfolatspiegel von mindestens 906 nmol/l als erstrebenwert zur Reduktion der Häufigkeit von Neuralrohrdefekten angesehen.
- Es ist bekannt, dass die rechtzeitige perikonzeptionelle Einnahme von Folsäure Neuralrohrdefekte um 50 – 70 % reduzieren kann. In den USA hat die dort praktizierte Anreicherung von Lebensmitteln mit Folsäure die Inzidenz von Neuralrohrdefekten bereits deutlich verringert; in Canada und Chile sogar um mehr als 50 %.
- Sowohl eine freiwillige Anreicherung von Lebensmitteln wie zum Beispiel in Deutschland als auch die Einnahme von Folsäure-Präparaten erreicht jedoch nicht alle gebärfähigen Frauen in ausreichendem Maße. Zum einen sind sich viele Frauen der Gefahr von Neuralrohrdefekten und der Möglichkeit, ein entsprechendes Risiko durch Einnahme von Folsäure zu minimieren, nicht bewusst. So nehmen in vielen Ländern weit weniger als 10 % von ihnen perikonzeptional Folsäure-Präparate ein. Zum anderen sind trotz moderner und immer

einfacher anzuwendender Verhütungsmethoden eine hohe Anzahl von Schwangerschaften – in den USA schätzungsweise bis zu 50 % (Inst. of Medicine 1998, NEJM 2004) – ungeplant, so dass eine bewusste Einnahme von Folsäurepräparaten vor der Empfängnis von vornherein ebenfalls ausscheidet. Darüber hinaus
5 nehmen zum Beispiel in den USA circa 5 – 8 % der Anwenderinnen orale Kontrazeptiva nicht zuverlässig ein.

Dem Patent US 6,190,693 (Kafrissen et al.) lag daher die Aufgabe zugrunde, bestimmte mittels Folsäure behandelbare Erkrankungen von Konsumentinnen oraler Kontrazeptiva vorzubeugen. Kafrissen löste diese Aufgabe durch Zugabe
10 von Folsäure zu einem oralen Kontrazeptivum. Er offenbarte eine Methode zur Folsäureverabreichung unter Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die sowohl gängige kontrazeptiv wirkende Substanzen als auch Folsäure enthielt.

Das Einfügen von Folsäure in orale Kontrazeptiva birgt jedoch ein ernstes Gesundheitsrisiko in sich, da dies die frühen, noch behandelbaren Symptome eines Vitamin-B₁₂-Mangels, wie zum Beispiel eine megaloblastische Anämie maskieren kann. Die durch einen Vitamin-B₁₂-Mangel hervorgerufenen hämatologischen Symptome lassen sich durch eine zusätzlich Folatgabe nämlich so gut behandeln, dass ein Vitamin-B₁₂-Mangel gar nicht, beziehungsweise nur noch
15 sehr schwer erkennbar ist und daher in der Konsequenz nicht diagnostiziert wird. Die neuropsychiatrischen Symptome, wie zum Beispiel Paresthesie und Ataxie bleiben dann aber unbehandelt und könnten sich irreversibel verschlechtern.

Der Patentanmeldung WO 03/070255 (Coelingh Bennink) lag daher die Aufgabe zugrunde, ein Gesundheitsrisiko, welches bei Konsumentinnen Folsäure enthaltender oraler Kontrazeptiva durch die Maskierung der Symptome eines Vitamin-B₁₂-Mangels entsteht, zu vermeiden. Coelingh Bennink löst diese Aufgabe durch die Zugabe von Vitamin B₁₂ zu einem oralen Kontrazeptivum. Er offenbart ein Kit zur oralen, hormonellen Kontrazeption welches Estrogene und/oder Gestagene,
25 Tetrahydrofolate und zwingend Vitamin B₁₂ enthält.
30

Ein weiteres Problem bei der Verabreichung von Folsäure- und Tetrahydrofolatpräparaten – die kein 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat enthalten – ist der bei ca. 55 % der kaukasischen Bevölkerung mischerbig und bei circa 10 – 15 % reinerbig vorkommende Polymorphismus der Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR C677T). Dieser Polymorphismus führt zu einer reduzierten Aktivität der Methylentetrahydrofolatreduktase, so dass die betroffenen Frauen das angebotene Folat und Tetrahydrofolat nicht in ausreichendem Maße in das im Organismus aktive 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat metabolisieren können. Dieser Polymorphismus ist ein anerkannter Risikofaktor folatmangelbedingter Erkrankungen, insbesondere für Neuralrohrdefekte.

Als weiteres Problem kommt erschwerend hinzu, dass Folsäure kein natürlicherweise in Nahrungsmitteln vorkommender Stoff ist. Um biologisch wirksam zu sein, muss er im Stoffwechsel zuerst durch das Enzym Dihydrofolatreduktase in 7,8-Dihydrofolat und (6S)-Tetrahydrofolat umgewandelt werden. Die metabolische Kapazität, insbesondere der erste Aktivierungsschritt, zur Umwandlung des Provitamins Folsäure in seine aktiven reduzierten Formen ist limitiert und variiert zudem stark von Individuum zu Individuum. Da das Enzym Dihydrofolatreduktase beim Metabolismus von Metafolin keine Rolle spielt, sind Interaktionen zwischen Arzneimitteln, die die Dihydrofolatreduktase inhibieren, wie z. B. Methotrexat und der Dihydrofolatreduktase nicht zu erwarten.

Um auch Frauen, die unter Methylentetrahydrofolat-Reduktase-Defizienz leiden, ausreichend mit Folat zu versorgen, schlägt EP 0898965 (Müller et al.) die Verwendung von 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure beziehungsweise entsprechender pharmazeutisch verträglicher Salze als Nahrungsmittelergänzung oder als Bestandteil von Arzneimitteln vor. EP 1044975 A1 offenbart unter anderem stabile kristalline Salze der 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure und Verfahren zu deren Herstellung.

Es ist bekannt, dass ein großer Teil der Schwangerschaften kurz nach dem Absetzen des Kontrazeptivums eintritt (Farrow et al., Human Reproduction Vol. 17, No. 10, S. 2754 – 2761, 2002). Bei unregelmäßiger und unzuverlässiger Applikation kann es sogar während der Einnahme zur Schwangerschaft kommen. Ebenfalls ist bekannt, dass ein Mensch auch nach Beendigung einer zusätzli-

chen Folatapplikation noch für weitere etwa 90 Tage hiervon profitieren kann (FDA Advisory Committee for Reproductive Health Drugs (ACRHD): The public health issues, including the safety and potential clinical benefit, associated with combining folic acid and an oral contraceptive into a single combination product.

- 5 15. Dezember 2003; Summary Minutes, Frage 4). Voraussetzung dafür ist jedoch, dass in einem ausreichend langen vorangegangenen Zeitraum Folsäure in genügend hohem Maße zusätzlich zur normalen Nahrung aufgenommen wurde. Dieser sogenannte Gewebedepoteffekt ist durch erhöhte Folatspiegel in den Erythrozyten sichtbar.

- 10 Weiterhin ist bekannt, dass niedrige Folat-/hohe Homocysteinspiegel mit mehrfachen Spontanaborten assoziiert sind (Merlen et al., Obstet. et Gynecol. 2000, 95: S. 519 – 524).

- Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zu Grunde, ein orales Kontrazeptivum zu schaffen, welches zwar folatmangelbedingte Krankheiten vorzubeugen
15 in der Lage ist, dabei aber, die Symptome eines Vitamin-B₁₂-Mangels nicht zu maskieren vermag. Weiterhin liegt der Erfindung die Aufgabe zu Grunde, ein Verabreichungsregime zu offenbaren, welches gewährleistet, dass die Konsumentin der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung auch noch eine gewisse Zeit nach dem Absetzen zuverlässig vor folatmangelbeding-
20 ten Erkrankungen oder Fehlbildungen, insbesondere vor Neuralrohrdefekten geschützt ist. Beides gilt hier auch im Falle eines homo- bzw. heterozygot vorliegenden Polymorphismus der Methylentetrahydrofolatreduktase der Verwenderin, der die Verwendbarkeit von Folsäure durch den Organismus und damit deren biologische Aktivität zur Vermeidung von Neuralrohrdefekten beeinträch-
25 tigt.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend ein oder mehrere Gestagene und/oder Estrogene und 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat, sowie pharmazeutisch verträgliche Hilfs- und Trägerstoffe gelöst.

- 30 Der Erfindung liegt die, gegenüber WO03/070255 überraschende Erkenntnis zu Grunde, dass eine Behandlung und Vorbeugung folatmangelbedingter Erkan-

kungen auch ohne Maskierung von Symptomen eines Vitamin-B₁₂-Mangels durch Verabreichung einzig von 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat möglich ist. Eine Gabe von Vitamin B₁₂ ist daher nicht mehr erforderlich, um das, in WO 03/070255 geschilderte Gesundheitsrisiko zu vermeiden. Trotz der Verabreichung von 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat kann ein Arzt einen Vitamin-B₁₂-Mangel diagnostizieren und gegebenenfalls behandeln.

Im Falle eines bestehenden Vitamin-B₁₂-Mangels kann Vitamin B₁₂ dann natürlich zusätzlich verabreicht werden. Der Zusatz weiterer Vitamine, wie zum Beispiel Vitamin B₆ oder Vitamin B₂ ist ebenfalls optional möglich. Der Erfindung liegt darüber hinaus die gegenüber WO 03/070255 überraschende Erkenntnis zu Grunde, dass ungleich der Gabe von Folaten oder anderen Tetrahydrofolaten einzig die Verwendung von 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat in einem Kontrazeptivum auch im Falle eines homo- bzw. heterozygot vorliegenden Polymorphismus der Methylentetrahydrofolatreduktase die uneingeschränkte und ausreichende Verwendbarkeit der Folatkomponente durch den Organismus und damit deren biologische Aktivität zur Vermeidung von angeborenen folatmangelbedingten Fehlbildungen möglich macht.

5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat wird im Stoffwechsel (siehe Figur 1) aus 5,10-Methylen-(6R)-tetrahydrofolat synthetisiert. Diese biochemische Reaktion wird durch das Enzym Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR), von dem verschiedene genetische Mutationen bekannt sind, die sich zum Teil in einer eingeschränkten biologischen Aktivität manifestieren (MTHFR C677T Polymorphismus), katalysiert. 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat wird in einem weiteren Schritt, welcher durch das Enzym Methioninsynthase (MS) katalysiert wird, in Tetrahydrofolat umgewandelt. Dabei erfolgt die Übertragung der 5-Methylgruppe von 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat auf die Aminosäure Homocystein (Hcy), die dabei in die Aminosäure Methionin (Met) umgewandelt wird. Diese Vitamin-B₁₂-abhängige Reaktion wird im Homocysteinstoffwechsel auch als Homocysteinremethylierung bezeichnet. 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat nimmt in der Gruppe der reduzierten Folate eine besondere Stellung ein, da 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat nur durch die Homocysteinremethylierungsreaktion in Tetrahydrofolat umgewandelt werden kann. Tetrahydrofolat ist das eigentliche Trä-

germolekül für Einkohlenstoffeinheiten unterschiedlicher Oxidationsstufen. Im Stoffwechsel kann 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat nur aus 5,10-Methylen-(6R)-tetrahydrofolat synthetisiert und nur durch Umwandlung in Tetrahydrofolat weiter metabolisiert werden. Die erste enzymatische Reaktion (MTHFR) ist unter physiologischen Bedingungen nicht reversibel, die zweite enzymatische Reaktion (MS) ist Vitamin-B₁₂ abhängig, das heißt bei Vitamin-B₁₂-Mangel akkumuliert 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat und kann nicht weiter verstoffwechselt werden. Dieses Phänomen ist auch unter dem Begriff Methylfalle (methyl trap) bekannt. Nur 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat, nicht aber alle übrigen oxidierten und reduzierten Folate wie Folsäure, 7,8-Dihydrofolat, (6S)-Tetrahydrofolat, 5-Formyl-(6S)-tetrahydrofolat, 10-Formyl-(6R)-tetrahydrofolat, 5,10-Methenyl-(6R)-tetrahydrofolat, 5,10-Methylen-(6R)-tetrahydrofolat, 5-Formimino-(6S)-tetrahydrofolat, weist diese besondere Eigenschaft auf. 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat ist das einzige natürlich vorkommende Folat, welches einen Vitamin-B₁₂-Mangel nicht maskiert. Dies ist von besonderer Bedeutung bei Verwendung von 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat in Kombination mit oralen Kontrazeptiva und Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Als Gestagene können in der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung die folgenden Substanzen Verwendung finden: Levonorgestrel, Norgestimat, Norethisteron, Dydrogesteron, Drospirenon, 3-beta-Hydroxydesogestrel, 3-Ketodesogestrel (= Etonogestrel), 17-Deacetylnorgestimat, 19-Norprogesteron, Acetoxypregnenolon, Allylestrenol, Amgeston, Chlormadinon, Cyproteron, Demegeston, Desogestrel, Dienogest, Dihydrogesteron, Dimethisteron, Ethisteron, Ethynodioldiacetat, Flurogestonacetat, Gastrinon, Gestoden, Gestrinon, Hydroxymethylprogesteron, Hydroxyprogesteron, Lynestrenol (= Lynoestrenol), Mecirogeston, Medroxyprogesteron, Megestrol, Melengestrol, Nomegestrol, Norethindron (= Norethisteron), Norethyndrel, Norgestrel (einschließlich d-Norgestrel und dl-Norgestrel), Norgestrienon, Normethisteron, Progesteron, Quingestanol, (17alpha)-17-Hydroxy-11-methylen-19-norpregna-4,15-dien-20-yn-3-on, Tibolon, Trimegeston, Algeston acetophenid, Nestoron, Promegeston, 17-Hydroxyprogesteronester, 19-Nor-17hydroxyprogesteron, 17alpha-Ethinyl-testosteron, 17alpha-ethinyl-19-nor-testosteron, d-17beta-Acetoxy-13beta-ethyl-17alpha-ethinyl-gon-4-en-3-onoxim

oder die in WO 00/66570 offenbarten Verbindungen, insbesondere Tanaproget. Bevorzugt sind Levonorgestrel, Norgestimat, Norethisteron, Drospirenon, Dydrogesteron. Besonders bevorzugt ist Drospirenon.

- 5 Als Estrogene kommen Ethinylestradiol, Mestranol, Quinestranol, Estradiol, Estron, Estran, Estriol, Estetrol und konjugierte equine Estrogene in Frage. Bevorzugt sind dabei Ethinylestradiol, Estradiol und Mestranol, besonders bevorzugt ist Ethinylestradiol.

Die erfindungsgemäß verwendeten Mengen der jeweiligen Gestagene und/oder Estrogene entsprechen den in Kontrazeptiva üblicherweise bekannten Mengen.

- 10 Diese betragen normalerweise zum Beispiel für die nachfolgend genannten Gestagene:

	Drospirenon	0,5 – 5 mg
	Levonorgestrel	30 – 250 µg
	Norgestimat	180 – 250 µg
15	Norethisteronacetat	0,5 – 1 mg
	Cyproteronacetat	1 – 2 mg
	Desogestrel	20 – 150 µg
	Dienogest	2 – 3 mg
	Gestoden	60 – 75 µg
20	Tibolon	2,5 mg

Gemäß vorliegender Erfindung beträgt die täglich verabreichte bevorzugte Menge zum Beispiel an Drospirenon 0,5 bis 5 mg, besonders bevorzugt 3 mg.

Die erfindungsgemäß verwendete Estrogenmenge beträgt für die nachfolgend genannten Estrogene in etwa:

25	Ethinylestradiol	10 – 50 µg
----	------------------	------------

Estradiol	1 – 4 mg
Mestranol	50 µg

Gemäß der vorliegenden Erfindung beträgt die täglich verabreichte bevorzugte Menge zum Beispiel an Ethinylestradiol 10 bis 50 µg, besonders bevorzugt 10 bis 30 µg, ganz besonders bevorzugt 20 bis 30 µg.

Als 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolate in der erfindungsgemäßen Form bezeichnet sind die freie Säureform sowie pharmazeutisch verträgliche Salze und Modifikationen der 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure (N-[4-[(2-amino-1,4,5,6,7,8-hexahydro-4-oxo-5-methyl-(6S)-pteridiny)]methyl]amino]benzoyl]-L-glutaminsäure).

Pharmazeutisch verträgliche Salze sollten sowohl pharmakologisch wie auch pharmazeutisch verträglich sein. Solche pharmakologisch und pharmazeutisch verträgliche Salze können Alkali- oder Erdalkalimetall-Salze sein, vorzugsweise Natrium-, Kalium-, Magnesium oder Kalzium-Salze. Besonders bevorzugt ist das Kalziumsalz.

Die verwendete Menge zum Beispiel des erfindungsgemäß besonders bevorzugten Kalziumsalzes der 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure (Metafolin) liegt zwischen 0, 1 und 10 mg, vorzugsweise 0,4 bis 1 mg, besonders bevorzugt 451 µg (entsprechend 400 µg Folsäure bzw. 416 µg 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure).

Als Modifikation der 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolate bevorzugt eingesetzt werden kristallinen Modifikationen gemäß EP 1044975.

Optional kann Vitamin B₆ oder Vitamin B₂ enthalten sein. Zur Ausführung der Erfindung ist ein entsprechender Zusatz jedoch nicht erforderlich. Vitamin B₆ kann in einer Dosis zwischen 1 mg und 5 mg, vorzugsweise bei normal dosierter Anwendung zwischen 1 mg und 3 mg pro Tag verwendet werden. Vitamin B₂ kann in einer Dosis zwischen 1 mg und 5 mg, vorzugsweise bei normal dosierter Anwendung zwischen 1 mg und 2 mg pro Tag und bei hoch dosierter Anwendung zwischen 2 und 5 mg pro Tag eingesetzt werden.

Die Gestagene und/oder Estrogene sind dabei die kontrazeptiv wirksamen Substanzen. 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat wird als Vitamin zugesetzt, um folatmangelbedingten Erkrankungen und Fehlbildungen vorzubeugen, ohne dabei jedoch die Symptome eines eventuell vorhandenen Vitamin-B₁₂-Mangels zu maskieren.

- 5 Zusätzlich profitieren auch jene Frauen von 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat, die aufgrund einer verminderten MTHFR Enzymaktivität (MTHFR C677T Polymorphismus) nur eingeschränkt zur Metabolisierung von Folsäure aber auch von reduzierten Folaten in der Lage sind.

- 10 In der bevorzugten Variante der vorliegenden Erfindung beträgt die täglich verabreichte Menge an Drospirenon 0,5 bis 5 mg, vorzugsweise 3 mg, die von Ethinylestradiol 10 bis 50 µg, vorzugsweise 10 bis 30 µg, besonders bevorzugt 20 bis 30 µg. Das Kalziumsalz der 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure ist in dieser bevorzugten Variante der vorliegenden Erfindung in einer Menge von 0, 1 bis 10 mg, vorzugsweise 0,4 bis 1 mg, besonders bevorzugt 451 µg (entsprechend 400 µg Folsäure) enthalten.

- Die Formulierung der pharmazeutischen Präparate auf Basis der neuen pharmazeutischen Zusammensetzung erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man die Wirkstoffe mit den in der Galenik gebräuchlichen Trägersubstanzen, Füllstoffen, Zerfallsbeeinflussern, Bindemitteln, Feuchthaltemitteln, Gleitmitteln, 20 Absorptionsmitteln, Verdünnungsmitteln, Geschmackskorrigentien, Färbemitteln und so weiter verarbeitet und in die gewünschten Applikationsformen, die auch Retardformen einschließen, überführt.

- Im erfindungsgemäßen Arzneimittel können das Estrogen und das Gestagen sowie das 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat in gemeinsamen Dosierungseinheiten 25 vorhanden sein. Das Estrogen mit dem Gestagen einerseits sowie das 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat andererseits können aber auch in separaten Dosiseinheiten formuliert werden.

- Sowohl Vitamin B₁₂, als auch 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat sind gegenüber Luftsauerstoff und Luftfeuchte instabil. Bei dem Versuch Ethinylestradiol und Vitamin B₁₂ miteinander zu formulieren, wurde eine Inkompatibilität dieser beiden 30 Substanzen untereinander festgestellt. Die Messungen der Inkompatibilitäten

zwischen den vorgesehenen Formulierungsbestandteilen wurden mittels Thermoanalytischer Methode (DSC, Differential Scanning Calorimetry) durchgeführt. Inkompatibilitäten können hierbei durch geringere Schmelzenthalpien und Schmelztemperaturen erkannt werden. Diese werden zum Beispiel durch einen

5 verminderten Anteil an kristalliner Substanz und den Anstieg von Verunreinigungen verursacht. In der Bestimmung wurden binäre Mischungen von Hilfs- oder Wirkstoffen jeweils mit Vitamin B₁₂ untersucht und die Kompatibilität unter dem Einfluss verschiedener Gase und Temperaturen überprüft. Vitamin B₁₂ zeigte bei den beschriebenen Untersuchungen eine starke Interaktion mit Ethinylestradiol. Die Ergebnisse der Inkompatibilitätsmessungen können der Tabelle

10 1 entnommen werden.

Tabelle 1: Zusammenfassung der Kompatibilitätsuntersuchung

Substanz	Kompatibilität	Art der Kompatibilität	Kommentare
Drospirenon	+	vorwiegend gut	O ₂ sensitiv
Ethinylestradiol	- - -	starke Interaktion	stark O ₂ sensitiv
Ethinylestradiol β-Cyclodextrin-komplex	+	vorwiegend gut unter 60°C	O ₂ sensitiv, feuchtigkeitsempfindlich
Lactose	+	vorwiegend gut unter 60°C	O ₂ sensitiv, feuchtigkeitsempfindlich
Maisstärke	++	gut unter 60°C	O ₂ sensitiv, feuchtigkeitsempfindlich
Modifizierte Maisstärke	++	gut unter 60°C	O ₂ sensitiv, feuchtigkeitsempfindlich
Polyvinylpyrrolidon	+	vorwiegend gut unter 60°C	O ₂ sensitiv, feuchtigkeitsempfindlich
Magnesiumstearat	++/-	indifferent, gut unter 60°C	O ₂ sensitiv, feuchtigkeitsempfindlich
Hydroxypropylmethylcellulose	++	gut unter 60°C	O ₂ sensitiv, feuchtigkeitsempfindlich
Hydroxypropylcellulose	++	gut unter 60°C	O ₂ sensitiv, feuchtigkeitsempfindlich
Maltodextrin	+/- -	indifferent, gut unter 60°C	O ₂ sensitiv, feuchtigkeitsempfindlich
Polyethylenglykol 6000	-	Interaktion mit Feuchtigkeit	O ₂ sensitiv, feuchtigkeitsempfindlich
Lackmix	+	vorwiegend gut	O ₂ sensitiv, feuchtigkeits-

		unter 60°C	empfindlich
--	--	------------	-------------

Legende:

++ gute Kompatibilität erwartet unterhalb der angegebenen Temperatur

+ Kompatibilität unterhalb der angegebenen Temperatur

5 ++/- indifferente Kompatibilität, möglicherweise gute Kompatibilität unterhalb der angegebenen Temperatur

+/- - indifferente Kompatibilität, scheint unterhalb der angegebenen Temperatur kompatibel zu sein

- (- - -) (starke) Interaktion, inkompatibel

10

Polyvinylpyrrolidon (PVP) ist wegen seiner benetzenden Eigenschaften für Hormonformulierungen besonders geeignet (Moneghini et al., Int J Pharm 175, 1998, 177 – 183). Eine Formulierung von 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat mit PVP
15 beschleunigt jedoch den Abbau des 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat (vergleiche Tabelle 2 und 3; Prozess 3).

Eine weitere Aufgabe die dieser Anmeldung zugrunde lag und die mit der vorliegenden Erfindung gelöst wird, ist daher die Schaffung einer Möglichkeit Ethinylestradiol in Gegenwart von 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat und optional von Vitamin B₁₂ stabil zu formulieren.
20

Es wurde herausgefunden, dass die Inkompatibilität zwischen Ethinylestradiol und Vitamin B₁₂ überraschenderweise dadurch verhindert werden kann, dass das Ethinylestradiol bei der Formulierung als Ethinylestradiol-beta-Cyclodextrin-Komplex (Ethinylestradiol als β -Cyclodextrin-Clathrat; Herstellung vergleiche
25 WO02/49675) eingesetzt wird.

Entsprechende erfindungsgemäße Formulierungen sind in Ausführungsbeispiel 1 (vergleiche Zusammensetzung A, B und D) beschrieben.

Sie enthalten unter anderem eine Mischung aus Maisstärke und modifizierter Maisstärke (Starch). Stärke besteht aus Amylose und Amylopectin. Beides sind
30 Polysaccharide basierend auf α -Glucoseeinheiten. Anstelle der Maisstärke können in pharmazeutischen Formulierungen aber auch zum Beispiel Reisstärke, Kartoffelstärke oder Weizenstärke verwendet werden. Die Stärke wird gequol-

len, suspendiert oder gelöst als Binderflüssigkeit oder als Feststoff eingesetzt. Sie kann unmodifiziert oder teilweise modifiziert sein. Die erfindungsgemäß bevorzugte Maisstärke hat die empirische Formel $(C_6H_{10}O_5)_n$ mit $n = 300 - 1000$. Ihr Molekulargewicht beträgt 50,000 – 160,000.

- 5 Die in pharmazeutischen Formulierungen verwendete Stärke dient nur zu einem Teil als reiner Füllstoff. Zu einem anderen Teil findet sie als Binder Verwendung. Erfindungsgemäß sind 1 – 5 %, bevorzugt 1,8 – 3 % des Tablettengewichts als Binder in Form von Maisstärke zuzusetzen. Neben der Maisstärke können als Binder auch Starch, eine Starchverbindung wie Maltodextrin, oder Zellulosederivate, wie zum Beispiel Carboxymethylzellulose, Ethylzellulose, Hydroxypropylzellulose, Hydroxypropylmethylzellulose oder Methylzellulose eingesetzt werden. Erfindungsgemäß bevorzugt werden niedrig substituierte Zellulosederivate verwendet. Diese zeigen in einer 2 prozentigen wässrigen Lösung eine Viskosität von 1 – 20 mPas. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Derivate mit einer Viskosität von 2 – 20 mPas, besonders bevorzugt solche mit einer Viskosität von 3 – 6 mPas.

- In der erfindungsgemäß bevorzugten Formulierung kann ein Teil der verwendeten Maisstärke durch niedrig substituierte Hydroxypropylzellulose (HPC) in einer Konzentration von 0,5 – 5 % (w/w), bevorzugt 1 – 3 % (w/w), besonders bevorzugt 2 % (w/w) ersetzt werden. Niedrig substituiert ist das Hydroxypropylzellulose vorliegend immer dann, wenn nicht weniger als 5 % und nicht mehr als 16 % seiner Hydroxylgruppen verestert oder verethert sind.

- In Tabelle 2 ist der Gehalt an 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat je Tablette in % bezogen auf den Sollgehalt von 100% in Abhängigkeit vom verwendeten Binder zeitlich unmittelbar nach der Herstellung dargestellt. Der dargestellte Gehalt an 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat wurde im Content Uniformity Test (CUT) ermittelt. Die Herstellung der untersuchten Formulierung (Prozess 2) erfolgte durch Mischen der Bestandteile, Granulierung mit dem als Binder verwendeten Teil der Maisstärke, Aufziehen des 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat nach Abschluss des Granulationsprozesses, erneutem Mischen und Tablettierung. Im Vergleich dazu wurde der Formulierung nach Prozess 3 Polyvinylpyrrolidon anstelle der Mais-

stärke als Binder zugesetzt. Der Gehalt an 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat in der nach Prozess 3 hergestellten Formulierung ist geringer.

Tabelle 2: Metafolingehalt in Abhängigkeit vom Binder direkt nach Herstellung

	Metafolingehalt Aufziehen, PVP (Prozess 3)	Metafolingehalt Aufziehen, Maisstärke (Prozess 2)
Mittelwert	90,5 %	96,1 %

5

In Tabelle 3 ist der Gehalt an 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat in Abhängigkeit vom verwendeten Binder nach einmonatiger Lagerung bei bestimmten Temperaturen und Luftfeuchtigkeiten dargestellt. Der in Tabelle 2 erkennbare Trend, dass mit PVP formuliertes 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat instabiler ist, bestätigt sich insbesondere unter Lagerbedingungen von 40°C und 75 % relativer Luftfeuchtigkeit (rH).

10

Tabelle 3: Metafolingehalt in Abhängigkeit vom Binder nach Lagerung

	25°C / 60% rH Aufziehen PVP (Prozess 3)	25°C / 60% rH Aufziehen Maisstärke (Prozess 2)	40°C / 75% rH Aufziehen PVP (Prozess 3)	40°C / 75% rH Aufziehen Maisstärke (Prozess 2)
Vials offen	89,5%	92,1%	37,7%	67,7%

15 Die Herstellung einer oralen Formulierung erfolgt normalerweise mittels Granulierung, Tablettierung und Befilmung. 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat wird aber aufgrund seiner Sauerstoff- und Feuchtigkeitsempfindlichkeit bereits während der Granulation abgebaut. Besonders auffällig ist aber der weitere Abbau von 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat bei der Lagerung. In einer Formulierung, in der – wie
20 üblich – alle Komponenten des Arzneimittels einschließlich 5-Methyl-(6S)-

tetrahydrofolat zuerst gemischt und erst danach granuliert werden, blieb nach einer Lagerzeit von einem Monat bei 40°C und 75 % relativer Luftfeuchtigkeit in geschlossenen Vials nur noch ein Rest von knapp 60 % (vergleiche Tabelle 5) des ursprünglich eingesetzten 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat erhalten. Die Verluste während des Granulierungsprozesses können verringert werden, indem das 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat erst nach dem Abschluss des Granulationsprozesses aufgezogen wird. Die trockene Zumischung während der Herstellung führt insoweit zu einer Stabilisierung des 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat. Überraschenderweise bewirkt dies aber darüber hinaus auch noch eine weitere Stabilisierung während der Lagerung. Der Gehalt an 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat, in einer durch späteres Aufziehen hergestellten Formulierung, liegt bei gleichen Lagerzeiten unter identischen Bedingungen oberhalb von 90 % (vergleiche Tabelle 5).

Tabelle 4 zeigt den Gehalt an 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat je Tablette in % in Abhängigkeit vom angewandten Herstellungsprozess zeitlich unmittelbar nach der Herstellung. Der Unterschied zwischen Prozess 1 und Prozess 2 besteht im Zeitpunkt in dem das 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat bei der Herstellung der untersuchten Tablette zugegeben wurde. In Prozess 1 war das 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat bereits bei der Granulation in der Mischung vorhanden, während es in Prozess 2 erst im Anschluss an die Granulation aufgezogen wurde. Der Gehalt an 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat in der nach Prozess 1 hergestellten Formulierung ist deutlich geringer.

Tabelle 4: Metafolingehalt in Abhängigkeit vom Herstellungsprozess direkt nach der Herstellung

	Metafolingehalt Granulation (Prozess 1)	Metafolingehalt Aufziehen (Prozess 2)
Mittelwert	88,5	96,1%
Verteilungskoeffizient	6,1	2,5

Tabelle 5 zeigt Gehalt an 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat in Abhängigkeit vom verwendeten Herstellungsverfahren nach einmonatiger Lagerung bei bestimmten Temperaturen und Luftfeuchtigkeiten. Der in Tabelle 4 erkennbare Trend, dass bereits vor der Granulation zugesetztes 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat instabiler ist, bestätigt sich insbesondere unter Lagerbedingungen von 40°C und 75 % relativer Luftfeuchtigkeit (rH).

Tabelle 5: Metafolingehalt in Abhängigkeit vom Herstellungsprozess nach Lagerung

	25°C / 60% rH Granulation (Prozess 1)	25°C / 60% rH Aufziehen (Prozess 2)	40°C / 75% rH Granulation (Prozess 1)	40°C / 75% rH Aufziehen (Prozess 2)
Vials offen	63,2 %	92,1 %	43,4 %	67,7 %
Vials geschlossen	74,5 %	92,5 %	58,9 %	90,1 %

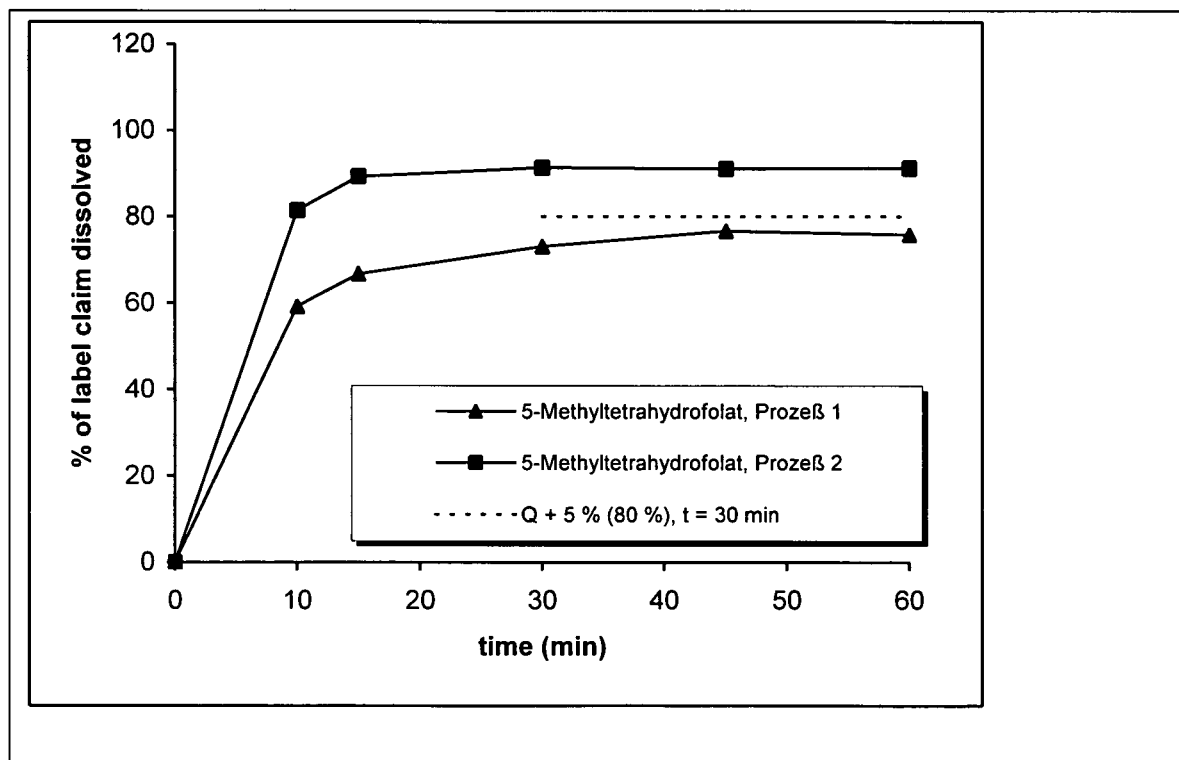
10

Es ist bekannt, dass bei einer trockenen Zumischung die Freisetzung langsamer erfolgt als im Falle einer Granulation. Überraschenderweise wurde jedoch festgestellt, dass die trockene Zumischung des 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolats die Freisetzung nicht verzögert, sondern sogar beschleunigt. Hierzu wurden die Tabletten in einem In-vitro-Dissolution-Versuch mittels einer USP-paddle-Apparatur bei 50 rpm und 37°C in einer 0,03 prozentigen wässrigen Ascorbinsäurelösung untersucht. Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse der In-vitro-Dissolution-Versuche.

15

Tabelle 6: Dissolution in %

Zeit [min]	5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat Prozess 1 Dissolution [%]	5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat Prozess 2 Dissolution [%]
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 Die regelmäßige Einnahme der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung mit der besonders bevorzugten Dosis von 451 µg des Kalziumsalzes der 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure pro Tag führt zu einem Anstieg der Folatkonzentrationen im Serum und Erythrozyten bis zum Erreichen eines

Fließgleichgewichtes (steady state). Die entsprechende Erythrozytenfolat-Invasionskinetik wird durch eine Halbwertszeit von 6 bis 10 Wochen beschrieben. Auf Basis dieser Halbwertszeit ist das Erreichen von etwa 97% des Erythrozytenfolat steady state Spiegels nach ungefähr 5 Halbwertszeiten (entsprechend etwa 30 bis 50 Wochen) zu erwarten. Bei fortgesetzter, täglicher Einnahme der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung bleiben die Erythrozytenfolatspiegel im Bereich der steady state Konzentrationen. Nach Absetzen der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung sinken die Erythrozytenfolatspiegel langsam mit einer Halbwertszeit von ebenfalls etwa 6 bis 10 Wochen. Dadurch bleiben die Erythrozytenfolatspiegel auch ohne weitere, fortgesetzte Einnahme der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung mehrere Wochen in einem Bereich oberhalb der Grenze von 906 nmol/l, die allgemein als ausreichend zur Vermeidung von Neuralrohrdefekten angesehen wird. Das erfindungsgemäße Präparat gewährleistet deshalb die Verminderung des Risikos folatmangelbedingter Erkrankungen und folatmangelbedingter angeborener Fehlbildungen, auch nach Beendigung einer längerfristigen Einnahme des erfindungsgemäßen Arzneimittels („Pille“).

Erfindungsgemäß ist auch die Verwendung von 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat, ein oder mehrerer Estrogene und/oder Gestagene, sowie optional von Vitamin B₆ und/oder Vitamin B₂, sowie pharmazeutisch verträglicher Hilfs- und Trägerstoffe zur Herstellung eines Arzneimittels zur mindestens 8 Wochen nach der Beendigung einer vorangegangenen längerfristigen und fortgesetzten Einnahme dieses Arzneimittels andauernden Verminderung des Risikos von folatmangelbedingten Erkrankungen und folatmangelbedingten angeborenen Fehlbildungen.

Erfindungsgemäß ist ebenfalls ein Kit enthaltend mindestens 20 tägliche Dosis-einheiten enthaltend das erfindungsgemäße Arzneimittel und mindestens eine tägliche Dosis-einheit enthaltend 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat, sowie optional Vitamin B₁₂, Vitamin B₆ und/oder Vitamin B₂, wobei die Anzahl aller im Kit enthaltenen Dosis-einheiten mindestens 28 beträgt und die Dosis-einheiten so angeordnet sind, dass zuerst die das erfindungsgemäße Arzneimittel enthaltenden Dosis-einheiten und anschließend die weder Estrogen noch Gestagen enthalten-

den Dosiseinheiten einzunehmen sind. Im Falle der zuerst genannten, das erfindungsgemäße Arzneimittel enthaltenden, mindestens 20 täglichen Dosiseinheiten ist es auch möglich, das 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat getrennt zu formulieren und als zusätzliche Dosiseinheiten räumlich so anzuordnen, dass sich aus dieser Anordnung die gemeinsame Einnahme beider Dosiseinheiten ergibt.

Weitere erfindungsgemäße Ausgestaltungen für verschiedene Kits sind in den Ansprüchen 18 bis 22, 38, 39 und 40 wiedergegeben.

Insbesondere ist es auch möglich, gemäß den Ansprüchen 43 bis 50 das erfindungsgemäße Arzneimittel in einem so genannten „Extended Regime“ zu verabreichen. Hierunter wird eine durchgängige, längere als 28 tägige Gabe des Arzneimittels verstanden, wobei der verlängerte Anwendungszyklus durch eine 1 bis 7 tägige Gabe ausschließlich 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat haltiger Dosiseinheiten oder durch Einnahme von 1 bis 7 Placebos (Dosiseinheiten aktiven Wirkstoff) oder 1 bis 7 Blindpillentage (keine Verabreichung jedweder Dosiseinheit) vervollständigt wird.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung des Erfindungsgegenstandes, ohne ihn auf diese beschränken zu wollen.

Beispiel 1:

Die Zusammensetzung erfindungsgemäßer Tabletten (80 mg) kann Tabelle 7 entnommen werden.

5 **Tabelle 7: Zusammensetzung erfindungsgemäßer Tabletten**

Inhaltsstoff	Menge				
	Zusammensetzung	A	B	C	D
Drospirenon	3 mg	3 mg	---	---	3 mg
Ethinylestradiol*	0,03 mg	0,02 mg	---	---	0,03 mg
Metafolin	0,451 mg	0,451 mg	0,451 mg	0,451 mg	0,451 mg
Vitamin B12	---	---	---	---	0,1 mg
Lactose monohydrate	Bis 80 mg	bis 80 mg	bis 80 mg	bis 80 mg	bis 80 mg
Maisstärke	16,40 mg	16,40 mg	16,40 mg	16,40 mg	16,40 mg
Maisstärke**	2 mg***	2 mg***	2 mg***	2 mg***	2 mg***
Modifizierte Maisstärke	9,60 mg	9,60 mg	9,60 mg	9,60 mg	9,60 mg
Magnesium stearat	0,80 mg	0,80 mg	0,80 mg	0,80 mg	0,80 mg

10 *: optional als Ethinylestradiol-beta-Cyclodextrin-Komplex; Die Mengenangabe bezieht sich dabei auf unkomplexiertes Ethinylestradiol. Im Falle der Verwendung des Ethinylestradiol-beta-Cyclodextrin-Komplex ist etwa die zehnfache Menge einzusetzen. Der Gehalt von Ethinylestradiol im β -Cyclodextrin-Komplex beträgt nämlich etwa 9,5 bis 12,5 % (vergleiche WO02/49675).

15 **: Der mit ** gekennzeichnete Teil der Maisstärke kann durch einen Alternativbinder, wie zum Beispiel 1,6 mg niedrig substituierter Hydroxypropylzellulose ersetzt werden.

***: Die Menge der als Binder eingesetzten Maisstärke** kann zum Beispiel auch 1,8 mg betragen.

Die Herstellung der oralen Formulierung erfolgt durch Mischen der oben genannten Bestandteile, Granulierung mit dem als Binder verwendeten Teil der 20 Maisstärke, Aufziehen des Kalziumsalzes der 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure nach Abschluss des Granulationsprozesses, erneutem Mischen, Tablettierung und Befilmung.

Beispiel 2:

80 gesunden jungen Frauen im gebärfähigen Alter wird im Abstand von 8 Wochen Blut abgenommen und der Erythrozytenfolatspiegel mit einer validierten mikrobiologischen, immunologischen oder instrumentellen (z. B. HPLC, LC-MS/MS) Methode oder einer geeigneten Kombination dieser Methoden bestimmt.

8 Wochen nach der ersten Blutentnahme (Screeningphase) wird über einen Zeitraum von 40 Wochen:

täglich 451 µg des Kalziumsalzes von 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure

10 oder alternativ:

in den jeweils ersten 21 Tagen des jeweiligen Zyklus gleichzeitig 3 mg Drospirenon, 30 µg Ethinylestradiol und 451 µg des Kalziumsalzes der 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure verabreicht (Tablette gemäß Zusammensetzung A nach Ausführungsbeispiel 1). In einer sich daran unmittelbar anschließenden Phase wird die Gabe von 451 µg des Kalziumsalzes der 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure für 7 Tage fortgesetzt (Zusammensetzung C). Für weitere 21 Tage (zweiter Zyklus) werden erneut 3 mg Drospirenon, 30 µg Ethinylestradiol und 451 µg des Kalziumsalzes der 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure (Zusammensetzung A) und für weitere 7 Tage nur 451 µg des Kalziumsalzes der 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure (Zusammensetzung C) und so weiter (Medikationsphase)

appliziert.

Nach 48 Wochen wird kein 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat mehr verabreicht. Alternativ können Drospirenon und Ethinylestradiol für weitere 40 Wochen weiter verabreicht oder ebenfalls abgesetzt werden.

Die letzte Blutentnahme erfolgt nach 88 Wochen. Die drop out rate kann wegen des Langzeitcharakters der Studie bis zu 50 % betragen.

Beispiel 3:

80 gesunden jungen Frauen im gebärfähigen Alter wird im Abstand von 8 Wochen Blut abgenommen und der Erythrozytenfolatspiegel mit einer validierten mikrobiologischen, immunologischen oder instrumentellen (z. B. HPLC, LC-MS/MS) Methode oder einer geeigneten Kombination dieser Methoden bestimmt.

8 Wochen nach der ersten Blutentnahme wird über einen Zeitraum von 40 Wochen in den jeweils ersten 24 Tagen des jeweiligen Zyklus gleichzeitig 3 mg Drospirenon, 20 µg Ethinylestradiol und 451 µg des Kalziumsalzes der 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure verabreicht (Zusammensetzung B). In einer sich daran unmittelbar anschließenden Phase wird die Gabe von 451 µg des Kalziumsalzes der 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure für 7 Tage fortgesetzt (Zusammensetzung C). Für weitere 21 Tage (zweiter Zyklus) werden erneut 3 mg Drospirenon, 20 µg Ethinylestradiol und 451 µg des Kalziumsalzes der 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure (Zusammensetzung B) und für weitere 7 Tage nur 451 µg des Kalziumsalzes der 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure (Zusammensetzung C) und so weiter appliziert.

Nach 48 Wochen wird kein 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat mehr verabreicht, während Drospirenon und Ethinylestradiol für weitere 40 Wochen weiter verabreicht oder ebenfalls abgesetzt wird.

Die letzte Blutentnahme erfolgt nach 88 Wochen. Die drop out rate kann wegen des Langzeitcharakters der Studie bis zu 50 % betragen.

Der Ausgangswert des Erythrozytenfolatspiegels der Probanden liegt je nach Ernährungsgewohnheiten bei etwa 500 bis 700 nmol/l, in jedem Fall aber unter 906 nmol/l. Dieser Wert steigt bei gleichbleibenden Ernährungsgewohnheiten mit Applikation der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung in den folgenden Tagen an und erreicht bereits nach 6 bis 8 Wochen – also nach dem zweiten Zyklus – einen Wert von etwa 906 nmol/l. Nach andauernder Verabreichung von mindestens 30 Wochen (entsprechend dem fünffachen Wert der unteren Grenze der Halbwertszeit) wird bei gleichbleibenden Ernährungs-

gewohnheiten ein Erythrozytenfolatspiegel von ungefähr 1200 bis 1600 nmol/l erreicht (steady state). Nach Beendigung der Applikation des 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolats sinkt der Erythrozytenfolatspiegel kontinuierlich ab. Ausgehend von einer mittleren steady state Konzentration von 1400 nmol/l erfolgt bei
5 gleichbleibenden Ernährungsgewohnheiten die Unterschreitung eines Erythrozytenfolatspiegels von 906 nmol/l und damit der allgemein zur Vermeidung von Neuralrohrdefekten ausreichenden Mindestkonzentration in Erythrozyten voraussichtlich in der elften bis dreizehnten Woche nach dem Absetzen der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung.

Beispiel 4: Langzeit – Folat Studie

180 gesunden jungen Frauen im gebärfähigen Alter (zur Hälfte davon erhalten mit Folsäure angereicherte Nahrung) wird im Abstand von 2 Wochen Blut abgenommen und der Erythrozytenfolatspiegel mit einer validierten mikrobiologischen, immunologischen oder instrumentalen (z. B. HPLC, LC-MS/MS) Methode oder einer geeigneten Kombination dieser Methoden bestimmt.

8 Wochen nach der ersten Blutabnahme wird einer ersten Gruppe von 90 Frauen über einen Zeitraum von 24 Wochen

in den jeweils ersten 21 Tagen des jeweiligen Zyklus gleichzeitig 3 mg Drospirenon, 30 µg Ethinylestradiol und 451 µg des Kalziumsalzes der 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure verabreicht. In einer sich daran unmittelbar anschließenden Phase wird die Gabe von 451 µg des Kalziumsalzes der 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure für 7 Tage fortgesetzt. Für weitere 21 Tage (zweiter Zyklus) werden erneut 3 mg Drospirenon, 30 µg Ethinylestradiol und 451 µg des Kalziumsalzes der 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure und für weitere 7 Tage nur 451 µg des Kalziumsalzes der 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure und so weiter (Medikationsphase)

appliziert.

Als Kontrollgruppe werden einer Gruppe von 90 Frauen nach dem gleichen Verabreichungsschema 3 mg Drospirenon, 30 µg Ethinylestradiol und 400 µg Folsäure verabreicht.

Die letzte Blutentnahme erfolgt in beiden Fällen nach 24 Wochen. Daran schließt sich eine Nachbeobachtungszeit von 20 Wochen an, in der 20 Wochen lang das empfängnisverhütende Präparat Yasmin® verabreicht wird, d.h. in den jeweils ersten 21 Tagen des jeweiligen Zyklus werden gleichzeitig 3 mg Drospirenon und 30 µg Ethinylestradiol verabreicht; unmittelbar daran anschließend wird 7 Tage lang kein Wirkstoff verabreicht (Placebos oder keine Verabreichung). Die drop out rate kann bis zu 30 % betragen.

Der Ausgangswert des Erythrozytenfolatspiegels der Probanden liegt unter 906 nmol/l. Dieser Wert steigt bei gleich bleibenden Ernährungsgewohnheiten mit Applikation der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung in den folgenden Tagen an und erreicht bei der Mehrheit der Frauen bereits nach 6
5 bis 8 Wochen einen Wert von etwa 906 nmol/l. Nach andauernder Verabreichung von 24 Wochen wird bei gleich bleibenden Ernährungsgewohnheiten in beiden Gruppen ein Erythrozytenfolatspiegel erreicht, der die Äquivalenz zwischen beiden Behandlungsgruppen zeigt (Bioäquivalenzkriterium 80 – 125 %). Nach Beendigung der Applikation des 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolats sinkt der
10 Erythrozytenfolatspiegel kontinuierlich ab. Es wird ermittelt, wann der Erythrozytenfolatspiegel die anerkannte Schwelle von 906 nmol/l, die allgemein zur Vermeidung von Neuralrohrdefekten als ausreichend angesehen wird, unterschreitet.

Die Mehrzahl der Frauen in der ersten Gruppe weist noch 3 Monate nach Beendigung der Einnahme einen solchen ausreichenden Erythrozytenfolatspiegel auf.
15

Patentansprüche

1. Arzneimittel enthaltend
 - 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat,
 - ein oder mehrere Estrogene und/oder Gestagene,
- 5 - optional Vitamin B₆ und/oder Vitamin B₂,
- sowie pharmazeutisch verträgliche Hilfs-/Trägerstoffe.

2. Arzneimittel nach Anspruch 1 enthaltend mindestens ein Estrogen, ausge-
 wählt aus der Gruppe von Ethinylestradiol, Mestranol, Quinestranol, Estradi-
 10 ol, Estron, Estran, Estriol, Estetrol und konjugierte equine Estrogene

3. Arzneimittel nach Anspruch 1 enthaltend mindestens ein Gestagen, ausge-
 wählt aus der Gruppe von Levonorgestrel, Norgestimat, Norethisteron,
 Dydrogesteron, Drospirenon, 3-beta-Hydroxydesogestrel, 3-Ketodesogestrel
 15 (= Etonogestrel), 17-Deacetylnorgestimat, 19-Norprogesteron, Aceto-
 xypregnenolon, Allylestrenol, Amgeston, Chlormadinon, Cyproteron, Deme-
 geston, Desogestrel, Dienogest, Dihydrogesteron, Dimethisteron, Ethisteron,
 Ethynodioldiacetat, Flurogestonacetat, Gastrinon, Gestoden, Gestrinon,
 Hydroxymethylprogesteron, Hydroxyprogesteron, Lynestrenol (= Lynoestre-
 20 nol), Mecirogeston, Medroxyprogesteron, Megestrol, Melengestrol, Nome-
 gestrol, Norethindron (= Norethisteron), Norethynodrel, Norgestrel (ein-
 schließlich d-Norgestrel und dl-Norgestrel), Norgestrienon, Normethisteron,
 Progesteron, Quingestanol, (17alpha)-17-Hydroxy-11-methylen-19-
 norpregna-4,15-dien-20-yn-3-on, Tibolon, Trimegeston, Algeston-
 25 acetophenid, Nestoron, Promegeston, 17-Hydroxyprogesteronester, 19-Nor-
 17hydroxyprogesteron, 17alpha-Ethinyl-testosteron, 17alpha-ethinyl-19-nor-
 testosteron, d-17beta-Acetoxy-13beta-ethyl-17alpha-ethinyl-gon-4-en-3-
 onoxim oder die in WO 00/66570 offenbarten Verbindungen, insbesondere
 30 Tanaproget.

4. Arzneimittel nach Anspruch 1 enthaltend ein kristallines Kalziumsalz der 5-
 Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure.

5. Arzneimittel nach Anspruch 1 enthaltend 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat, Drospirenon und Ethinylestradiol.
6. Arzneimittel nach Anspruch 5 enthaltend eine tägliche Dosis von 0, 1 bis 10 mg 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat.
7. Arzneimittel nach Anspruch 5 enthaltend eine tägliche Dosis von 0,4 bis 1 mg 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat.
8. Arzneimittel nach Anspruch 5 enthaltend eine tägliche Dosis von 451 µg des Kalziumsalzes der 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure.
9. Arzneimittel nach Anspruch 5 enthaltend eine tägliche Dosis von 0,5 bis 5 mg Drospirenon.
10. Arzneimittel nach Anspruch 5 enthaltend eine tägliche Dosis von 3 mg Drospirenon.
11. Arzneimittel nach Anspruch 5 enthaltend eine tägliche Dosis von 10 bis 50 µg Ethinylestradiol.
12. Arzneimittel nach Anspruch 5 enthaltend eine tägliche Dosis von 10 bis 30 µg Ethinylestradiol.
13. Arzneimittel nach Anspruch 5 enthaltend eine tägliche Dosis von 20 µg Ethinylestradiol.
14. Arzneimittel nach Anspruch 5 enthaltend eine tägliche Dosis von 30 µg Ethinylestradiol.
15. Arzneimittel nach Anspruch 5 enthaltend
 - eine tägliche Dosis von 451 µg des Kalziumsalzes der 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure,

- eine tägliche Dosis von 3 mg Drospirenon und
- eine tägliche Dosis von 20 µg Ethinylestradiol.

16. Arzneimittel nach Anspruch 5 enthaltend

- 5
- eine tägliche Dosis von 451 µg des Kalziumsalzes der 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure,
 - eine tägliche Dosis von 3 mg Drospirenon und
 - eine tägliche Dosis von 30 µg Ethinylestradiol.

10 17. Kit enthaltend

- mindestens 20 tägliche Dosiseinheiten enthaltend ein Arzneimittel nach einem der vorstehenden Ansprüche und
 - mindestens eine tägliche Dosiseinheit enthaltend 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat, sowie optional Vitamin B₆ und/oder Vitamin B₂,
- 15
- wobei die Anzahl aller im Kit enthaltenen Dosiseinheiten mindestens 28 beträgt und
 - die Dosiseinheiten so angeordnet sind, dass zuerst die das Arzneimittel nach einem der vorstehenden Ansprüche enthaltenden Dosiseinheiten und anschließend die nur das 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat enthaltenden
- 20
- Dosiseinheiten einzunehmen sind.

18. Kit nach Anspruch 17 enthaltend

- 20 – 30 tägliche Dosiseinheiten enthaltend ein Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 16 und
- 25
- 1 – 10 tägliche Dosiseinheiten enthaltend 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat.

19. Kit nach Anspruch 17 enthaltend

- 21 – 26 tägliche Dosiseinheiten enthaltend ein Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 16 und
- 30
- 2 – 7 tägliche Dosiseinheiten enthaltend 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat
 - wobei die Anzahl aller im Kit enthaltenen Dosiseinheiten 28 beträgt.

20. Kit nach Anspruch 17 enthaltend

- 21 tägliche Dosiseinheiten enthaltend ein Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 16 und
- 7 tägliche Dosiseinheiten enthaltend 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat.

5

21. Kit nach Anspruch 17 enthaltend

- 24 tägliche Dosiseinheiten enthaltend ein Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 16 und
- 4 tägliche Dosiseinheiten enthaltend 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat.

10

22. Kit nach Anspruch 17 enthaltend 451 µg des Kalziumsalzes der 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure in jeder täglichen Dosiseinheit.

23. Verwendung von

15

- 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat,
- ein oder mehreren Estrogenen und/oder Gestagenen,
- optional Vitamin B₆ und/oder Vitamin B₂,
- sowie pharmazeutisch verträglichen Hilfs-/Trägerstoffen

zur Herstellung eines Arzneimittels zur mindestens 6 – 10 Wochen nach der Beendigung einer vorangegangenen längerfristigen regelmäßigen Einnahme dieses Arzneimittels andauernden Verminderung des Risikos von folatmangelbedingten Erkrankungen und folatmangelbedingten angeborenen Fehlbildungen.

20

25

24. Verwendung nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass die vorausgegangene längerfristige regelmäßige Einnahme mindestens 30 Wochen beträgt.

30

25. Verwendung nach einem der Ansprüche 23 oder 24, wobei das Estrogen aus der Gruppe von Ethinylestradiol, Mestranol, Quinestranol, Estradiol, Estron, Estran, Estriol, Estetrol oder konjugiertem equinem Estrogen ausgewählt ist.

26. Verwendung nach einem der Ansprüche 23 oder 24, wobei das Gestagen aus der Gruppe von Levonorgestrel, Norgestimat, Norethisteron, Dydrogesteron, Drospirenon, 3-beta-Hydroxydesogestrel, 3-Ketodesogestrel (= Etonogestrel), 17-Deacetylnorgestimat, 19-Norprogesteron, Acetoxypregnenolon, Allylestrenol, Amgeston, Chlormadinon, Cyproteron, Demegeston, Desogestrel, Dienogest, Dihydrogesteron, Dimethisteron, Ethisteron, Ethynodiolacetat, Flurogesteronacetat, Gastrinon, Gestoden, Gestrinon, Hydroxymethylprogesteron, Hydroxyprogesteron, Lynestrenol (= Lynoestrenol), Meci-rogeston, Medroxyprogesteron, Megestrol, Melengestrol, Nomegestrol, No-rethindron (= Norethisteron), Norethynodrel, Norgestrel (einschließlich d-Norgestrel und dl-Norgestrel), Norgestrienon, Normethisteron, Progesteron, Quingestanol, (17alpha)-17-Hydroxy-11-methylen-19-norpregna-4,15-dien-20-yn-3-on, Tibolon, Trimegeston, Algeston-acetophenid, Nestoron, Prome-geston, 17-Hydroxyprogesteronester, 19-Nor-17hydroxyprogesteron, 17alpha-Ethinyl-testosteron, 17alpha-ethinyl-19-nor-testosteron, d-17beta-Acetoxy-13beta-ethyl-17alpha-ethinyl-gon-4-en-3-onoxim oder die in WO 00/66570 offenbarten Verbindungen, insbesondere Tanaproget ausgewählt ist.
27. Verwendung nach Anspruch 25 oder 26 zur Verminderung des Risikos von Neuralrohrdefekten.
28. Verwendung nach Anspruch 25 oder 26 zur Verminderung des Risikos von Herzfehlern, insbesondere von Ventrikelklappendefekten.
29. Verwendung nach Anspruch 25 oder 26 zur Verminderung des Risikos von Fehlbildungen der Harnwege (Urogenitaldefekten).
30. Verwendung nach Anspruch 25 oder 26 zur Verminderung des Risikos von Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalten.
31. Verwendung nach Anspruch 25 oder 26 zur Verminderung des Risikos von Spontanaborten.

32. Verwendung nach Anspruch 25 oder 26 zur Verminderung des Risikos von malignen Erkrankungen, insbesondere eines Brust- oder Colonkarzinoms.
- 5 33. Verwendung nach Anspruch 25 oder 26 zur Verminderung des Risikos von Herz-/Kreislaufkrankungen
34. Verwendung von 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat, Drospirenon und Ethinylestradiol nach Anspruch 27 bis 33.
- 10 35. Verwendung von 451 µg des Kalziumsalzes der 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure, 3 mg Drospirenon und 20 µg Ethinylestradiol nach Anspruch 27 bis 33.
- 15 36. Verwendung von 451 µg des Kalziumsalzes der 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure, 3 mg Drospirenon und 30 µg Ethinylestradiol nach Anspruch 27 bis 33.
- 20 37. Verwendung nach Anspruch 23 oder 24, dadurch gekennzeichnet, dass die vorausgegangene Einnahme zumindest des 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolates in einer Retardform erfolgt.
38. Kit nach Anspruch 17 enthaltend
- 25 - 21 tägliche Dosiseinheiten enthaltend ein Arzneimittel nach Anspruch 15 und
- 7 tägliche Dosiseinheiten enthaltend 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat.
39. Kit nach Anspruch 17 enthaltend
- 30 - 24 tägliche Dosiseinheiten enthaltend ein Arzneimittel nach Anspruch 15 und
- 4 tägliche Dosiseinheiten enthaltend 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat.

40. Kit nach Anspruch 17 enthaltend

- 21 tägliche Dosiseinheiten enthaltend ein Arzneimittel nach Anspruch 16 und
- 7 tägliche Dosiseinheiten enthaltend 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat.

5

41. Verfahren zur Formulierung des Arzneimittels nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass das 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat erst nach dem Granulieren aufgezogen wird.

10 42. Verfahren nach Anspruch 41, dadurch gekennzeichnet, dass niedrig substituierte Hydroxypropylzellulose als Binder verwendet wird.

43. Kit nach Anspruch 17, enthaltend mehr als 28 tägliche Dosiseinheiten, wobei mindestens 28 tägliche Dosiseinheiten ein Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 16 enthalten und wobei mindestens eine tägliche Dosiseinheit 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat enthält und wobei die Dosiseinheiten so angeordnet sind, dass zuerst die das Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 16 enthaltenden Dosiseinheiten und anschließend die nur das 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat enthaltenden Dosiseinheiten einzunehmen sind.

15

44. Kit nach Anspruch 43, worin die Anzahl der ein Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 16 enthaltenden Dosiseinheiten 28 plus 21, 22, 23, 24, 25, 26 oder 27 oder ein ganzzahliges Vielfaches von 28 plus 21, 22, 23, 24, 25, 26 oder 27 beträgt und wobei die Anzahl der täglichen Dosiseinheiten, die nur das 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat enthalten, 7, 6, 5, 4, 3, 2 oder 1 beträgt.

20

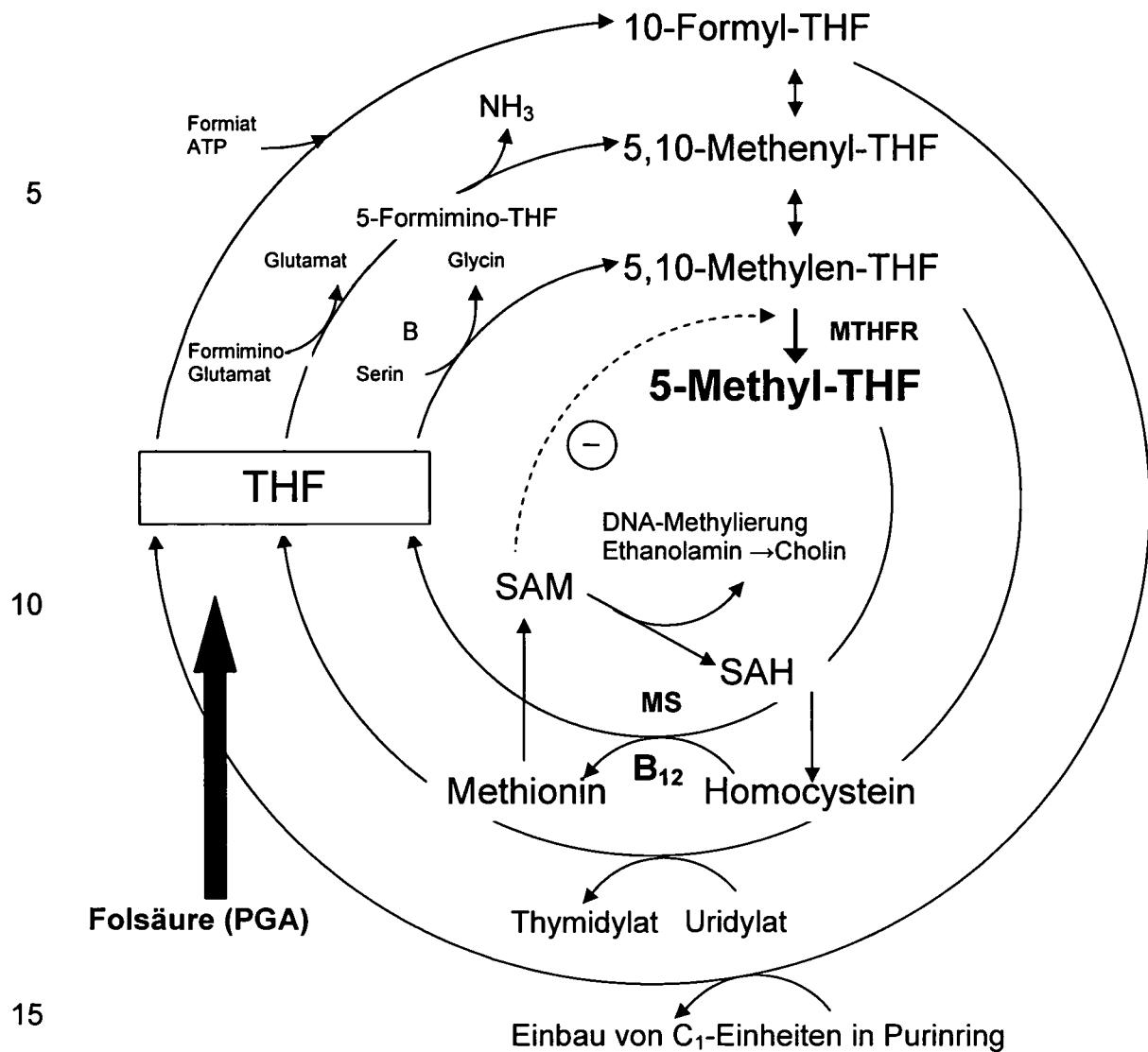
45. Kit nach Anspruch 44, worin das Vielfache 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12 beträgt.

25

46. Kit enthaltend mehr als 28 tägliche Dosiseinheiten, wobei mindestens 28 tägliche Dosiseinheiten ein Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 16 enthalten und wobei mindestens eine tägliche Dosiseinheit ein Placebo oder

ein Blindpillentag ist, und wobei die Dosiseinheiten so angeordnet sind, dass zuerst die das Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 16 enthaltenden Dosiseinheiten einzunehmen sind.

- 5 47. Kit nach Anspruch 46, worin die Anzahl der ein Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 16 enthaltenden Dosiseinheiten 28 plus 21, 22, 23, 24, 25, 26 oder 27 oder ein ganzzahliges Vielfaches von 28 plus 21, 22, 23, 24, 25, 26 oder 27 beträgt und wobei die Anzahl der Placebos oder Blindpillentage 7, 6, 5, 4, 3, 2 oder 1 beträgt.
- 10 48. Kit nach Anspruch 47, worin das Vielfache 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12 beträgt.
- 15 49. Kit nach einem der Ansprüche 43 bis 48, worin die Arzneimittel enthaltenden Dosiseinheiten ein Arzneimittel nach Anspruch 15 enthalten.
50. Kit nach einem der Ansprüche 43 bis 48, worin die Arzneimittel enthaltenden Dosiseinheiten ein Arzneimittel nach Anspruch 16 enthalten.

Figur 1**Folat-Stoffwechsel**

THF: Tetrahydrofolat

20 MTHFR: Methylentetrahydrofolatreduktase

MS: Methioninsynthase

SAM: S-Adenosylmethionin

SAH: S-Adenosyl-homocystein

**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENEN GESTÁGENOS Y/O
ESTRÓGENOS Y 5-METIL-(6S)-TETRAHIDROFOLATO**

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a una composición
5 farmacéutica que contiene gestágenos, estrógenos y 5-metil-
(6S)tetrahidrofolato que se puede usar como anticonceptivo
oral y que al mismo tiempo previene enfermedades y
malformaciones causadas por la carencia de folato, sin
enmascarar los síntomas de una carencia de vitamina B₁₂.

10 Los laboratorios farmacéuticos que actúan en el campo
del control de la fertilidad se esfuerzan constantemente en
mejorar los anticonceptivos existentes. No solamente se
busca aumentar la seguridad de los anticonceptivos
desarrollando nuevas sustancias y mejorando la comodidad de
15 uso sino que también se investigan enfoques innovadores para
combinar la contracepción y la prevención de enfermedades.

Hay una cantidad de enfermedades que se consideran
relacionadas con carencias de folato. De allí que la
administración de folatos, p.ej. en forma de ácido fólico,
20 minimiza el riesgo de enfermedades cardiovasculares y
determinadas enfermedades malignas (como por ejemplo el
carcinoma de mama y de colon).

Los trastornos del desarrollo de los fetos son
consecuencias particularmente gravosas de la carencia de
25 folato en mujeres en edad fértil. Por ello, las mujeres que
tienen un bajo nivel de folato corren un mayor riesgo de
parir hijos que padecen de malformaciones congénitas, tales

como defectos del tubo neural, de las válvulas ventriculares y defectos urogenitales.

Los defectos del tubo neural son las malformaciones congénitas del sistema nervioso central más frecuentes. Se
5 generan por un cierre incompleto del tubo neural aproximadamente en la tercera y la cuarta semana del desarrollo embrionario. Entre estos defectos del tubo neuronal se cuenta la espina bífida (parcialmente con meningocele o meningomielocelo), el encefalocele o
10 anencefalias que se caracterizan por la falta total de zonas cerebrales. Los recién nacidos con anencefalia prácticamente no tienen posibilidades de supervivencia.

La espina bífida se caracteriza por el cierre incompleto del arco vertebral. Según el tipo de lesión
15 provoca discapacidad durante toda la vida en forma de diferentes deficiencias sensoriales, aunque también motrices. Por lo que dos tercios de estos niños y adultos pasan su vida en silla de ruedas debido a parálisis musculares. La terapia consiste en cubrir el defecto,
20 colocar un shunt para derivar el líquido cefaloraquídeo y realizar una rehabilitación ortopédica y neurológica prolongada. El costo del tratamiento médico es de un promedio de € 500.000 por niño.

En todo el mundo nacen aproximadamente 250.000 niños
25 con defectos del tubo neural. En Alemania y Estados Unidos la proporción es de aprox. 1 a 2 recién nacidos dañados por cada 1000 nacimientos. En Alemania nacen vivos unos 500

niños con defectos del tubo neural por año, y se interrumpen otros 500 embarazos por diagnósticos prenatales con ultrasonido.

Un nivel de folato suficientemente elevado en el momento de la concepción y en las primeras fases del embarazo es decisivo para evitar defectos del tubo neural. En general, se considera que un nivel de folato en eritrocitos de al menos 906 nmol/l es como valor deseable para reducir la frecuencia de defectos del tubo neural.

Se sabe que la administración periconcepcional previa de ácido fólico puede reducir un 50-70% los defectos del tubo. El enriquecimiento de alimentos con ácido fólico que se realiza en Estados Unidos ya ha reducido considerablemente la incidencia de defectos del tubo neural; en Canadá y en Chile, hasta más del 50 %.

Sin embargo, tanto el enriquecimiento voluntario de alimentos, como p.ej. en Alemania, como la administración de preparados de ácido fólico no alcanza en medida necesaria a todas las mujeres fértiles. Por una parte, muchas mujeres no son concientes del peligro de parir hijos con defectos del tubo neural y de que tienen la posibilidad de minimizar dicho riesgo tomando ácido fólico. Así es que en muchos países mucho menos del 10% de ellas toman preparados de ácido fólico en un período anterior y posterior a la concepción. Por otra, a pesar que los métodos de contracepción modernos son cada vez más sencillos de usar, una elevada proporción de embarazos -en los Estados Unidos

se calcula hasta 50% (Inst. of Medicine 1998, NEJM 2004) no son planificados, de manera que la toma conciente de preparados de ácido fólico antes de la concepción también queda descartada. Por otra parte, p.ej. en Estados Unidos,
5 aproximadamente el 5-8% de las usuarias no toman consecuentemente los anticonceptivos orales.

De allí que la Patente de los EEUU N° 6190693 (Kafrissen et al.) tuviera por objeto prevenir determinadas enfermedades que se pueden tratar con ácido fólico de
10 consumidoras de anticonceptivos orales. Kafrissen logra este objeto agregando ácido fólico a un anticonceptivo oral. Revela un método para administrar ácido fólico usando una composición farmacéutica que contiene, tanto sustancias de efecto anticonceptivo corrientes como también ácido fólico.

15 Sin embargo, la incorporación de ácido fólico en anticonceptivos orales implica un primer riesgo para la salud, ya que esto puede enmascarar los síntomas precoces, aún susceptibles de ser tratados, de una carencia de vitamina B₁₂, como p.ej., una anemia megaloblástica. Los
20 síntomas hematológicos provocados por carencia de vitamina B₁₂ desaparecen con una administración adicional de ácido fólico, de modo que dicha carencia de vitamina B₁₂ ya no se puede apreciar y en consecuencia ya no es diagnosticable, o sólo se puede diagnosticar con gran dificultad. Los síntomas
25 neuropsiquiátricos, como p.ej. parestesia y ataxia, quedan entonces sin tratamiento y pueden agravarse en forma irreversible.

De allí que la solicitud de patente WO 03/070255 (Coelingh Bennink) tuviera por objeto evitar los riesgos a los que se expone la salud de consumidoras de anticonceptivos orales que contienen ácido fólico por enmascaramiento de los síntomas de una carencia de vitamina B₁₂. Coelingh Bennink logra este objeto agregando vitamina B₁₂ a un anticonceptivo oral. Revela un conjunto (kit) para la contracepción oral hormonal que contiene estrógenos y/o gestágenos, tetrahidrofolatos y obligatoriamente vitamina B₁₂.

Otro problema que se presenta cuando se administran preparados de ácido fólico y tetrahidrofolato - que no contienen 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato - es el polimorfismo de la metilentetrahidrofolatoreductasa (MTHFR C677T), que se presenta en forma hereditaria mixta en aprox. 55% de la población caucásica y hereditaria pura en aprox. 10-15% de la población. Este polimorfismo provoca una actividad reducida de la metilentetrahidrofolatoreductasa, de manera que las mujeres afectadas no pueden metabolizar adecuadamente la oferta de folato y tetrahidrofolato y transformarlos en 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato activo en el organismo. Este polimorfismo es un factor de riesgo reconocido de las enfermedades condicionadas por carencias de folato, especialmente en cuanto a malformaciones del tubo neural.

Otro problema agravante es que el ácido fólico no es una sustancia que se presenta naturalmente en los alimentos.

Para ser biológicamente efectivo debe ser transformado en el metabolismo, primeramente por la enzima dihidrofolatoreductasa en 7,8-dihidrofolato y (6S)-tetrahidrofolato. La capacidad metabólica, especialmente del
5 primer paso de activación, donde se transforma la provitamina ácido fólico en sus formas activas reducidas es limitada y varía mucho de un individuo a otro. Dado que la enzima dihidrofolatoreductasa no desempeña ningún papel en el metabolismo de la metafolina no se prevén interacciones
10 entre los medicamentos que inhiben la dihidrofolatoreductasa, como p.ej. metotrexato, y la dihidrofolatoreductasa.

Para suministrar suficiente folato también a mujeres que sufren de deficiencia de
15 metilentetrahidrofolatoreductasa, la EP 0898965 (Müller et al.) propone el uso de ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico o respectivas sales compatibles desde el punto de vista farmacéutico como complemento alimentario o como componente de medicamentos. El documento EP 1044975 A1 revela, entre
20 otros, sales cristalinas estables del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico y procedimientos para su preparación.

Se sabe que gran parte de los embarazos se produce poco tiempo después de dejar de tomar el anticonceptivo (Farrow et al., Human Reproduction Vol. 17, N° 10, pág. 2754 - 2761,
25 2002). Cuando la aplicación es irregular y poco confiable, el embarazo se puede producir aún durante la administración del anticonceptivo. También se sabe que una persona puede

seguir gozando de los beneficios de una aplicación adicional de folato unos 90 días más después de haberlo tomado. (FDA Advisory Committee for Reproductive Health Drugs (ACRHD): The public health issues, including the safety and potential
5 clinical benefit, associated with combining folic acid and an oral contraceptive into a single combination product. 15 de diciembre de 2003; Summary Minutes, Pregunta 4). La condición para ello es, sin embargo, que se haya ingerido suficiente cantidad de ácido fólico, además del alimento
10 normal, durante un período de tiempo anterior suficientemente prolongado. Este denominado efecto de depósito en tejidos se hace visible a un aumento del nivel de folato en los eritrocitos.

También es sabido que muchos abortos espontáneos están
15 asociados con niveles bajos de folato y niveles elevados de homocisteína (Merlen et al., Obstet. et Gynecol. 2000, 95: pag. 519 - 524).

La presente invención tiene por objeto crear un anticonceptivo oral que esté en condiciones de prevenir
20 enfermedades provocadas por falta de folato, pero al mismo tiempo no enmascare los síntomas de una carencia de vitamina B₁₂. La invención también tiene por objeto revelar un régimen de administración que garantice que las consumidoras de la composición farmacéutica de la invención queden
25 protegidas de manera confiable de enfermedades provocadas por la falta de folato o malformaciones, especialmente de defectos del tubo neural, durante un tiempo adicional

determinado después de dejar de tomarla. Ambas ventajas también deben regir para el caso de que exista un polimorfismo homo o heterocigota de la metilentetrahidrofolatoreductasa de la usuaria que
5 perjudique la posibilidad de que el organismo utilice ácido fólico y por lo tanto su actividad biológica para evitar defectos del tubo neural.

Según la invención, el objeto se logra por medio de una composición farmacéutica que contiene uno o varios
10 gestágenos y/o estrógenos y 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato, así como coadyuvantes y vehículos.

La invención se basa en el descubrimiento, sorpresivo a la luz de patente WO03/070255, de que es posible un tratamiento y prevención de enfermedades provocadas por
15 carencia de folato sin enmascarar los síntomas de una carencia de vitamina B₁₂ administrando solamente 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato. Por lo tanto, ya no es necesario administrar vitamina B₁₂ para evitar el riesgo que se describe en la patente WO 03/070255. A pesar de la
20 administración de 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato, el médico puede diagnosticar una carencia de vitamina B₁₂ y tratarla en caso necesario. En el caso que exista una carencia de vitamina B₁₂ se la puede administrar adicionalmente. También es posible agregar opcionalmente otras vitaminas, como p.
25 ej. vitamina B₆ o vitamina B₂. La invención también se basa en el descubrimiento, que resulta sorpresivo con respecto de WO 03/070255, de que a diferencia de la administración de

folatos u otros tetrahidrofolatos, la sola administración de 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato en un anticonceptivo permite, aún en el caso de la existencia de un polimorfismo homo- o heterocigota de la metilentetrahidrofolatoreductasa, la
5 utilización ilimitada y suficiente del componente folato por el organismos y con ello su actividad biológica para evitar malformaciones congénitas provocadas por carencia de folato.

El 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato es sintetizado en el metabolismo (véase figura 1) a partir de 5,10-metilen-(6R)-
10 tetrahidrofolato. Esta reacción bioquímica es catalizada por la enzima metilentetrahidrofolatoreductasa (MTHFR), de la cual existen diferentes mutaciones genéticas, algunas de las cuales se manifiestan en una actividad biológica limitada (polimorfismo de MTHFR C677T). En otro paso, que es
15 catalizado por la enzima metioninsintasa (MS), el 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato es transformado en tetrahidrofolato. Aquí se produce la transferencia del grupo 5-metilo del 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato al aminoácido homocisteína (Hcy), el que es transformado así en el aminoácido metionina
20 (Met). En el metabolismo de la homocisteína, esta reacción que depende de la vitamina B₁₂ también se denomina remetilación de homocisteína. El 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato asume una importancia especial en el grupo de los folatos reducidos, ya que el 5-metil-(6S)-
25 tetrahidrofolato solamente puede ser transformado en tetrahidrofolato por medio de la reacción de remetilación de homocisteína. El tetrahidrofolato es la verdadera molécula

portadora de unidades C1 de diferentes grados de oxidación. En el metabolismo, el 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato solamente puede sintetizarse a partir de 5,10-metilen-(6R)-tetrahydrofolato y solamente se puede seguir metabolizando transformándolo en tetrahydrofolato. La primera reacción enzimática (MTHFR) no es reversible en condiciones fisiológicas y la segunda (MS) depende de la vitamina B₁₂, es decir que cuando falta vitamina B₁₂ se acumula 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato y no puede seguir metabolizándose.

Este fenómeno también se conoce como "trampa de metilo" (metil trap). Solamente el 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato, pero ninguno de todos los demás folatos oxidados y reducidos, como el ácido fólico, 7,8-dihydrofolato, (6S)-tetrahydrofolato, 5-formil-(6S)-tetrahydrofolato, 10-formil-(6R)-tetrahydrofolato, 5,10-metenil-(6R)-tetrahydrofolato, 5,10-metilen-(6R)-tetrahydrofolato, 5-formimino-(6S)-tetrahydrofolato, presenta esta propiedad particular. El 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato es el único folato que aparece naturalmente que no enmascara una carencia de vitamina B₁₂.

Esto resulta particularmente significativo cuando se utiliza el 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato en combinación con anticonceptivos orales y es objeto de la presente invención.

Como gestágenos que se pueden incluir en las composiciones farmacéuticas de la invención se encuentran las siguientes sustancias: levonorgestrel, norgestimat, noretisterona, didrogesterona, drospirenona, 3-beta-hidroxidesogestrel, 3-cetodesogestrel (= etonogestrel), 17-

deacetilnorgestimat, 19-norprogesterona,
 acetoxipregnenolona, allilestrenol, amgestona, clormadinona,
 ciproterona, demegestona, desogestrel, dienogest,
 dihidrogesterona, dimetisterona, etisterona,
 5 etinodioldiacetato, flurogestonacetatos, gastrinona,
 gestoden, gestrinona, hidroximetilprogesterona,
 hidroxiprogesterona, linestrenol (= linoestrenol),
 mecirogestona, medroxiprogesterona, megestrol, melengestrol,
 nomegestrol, noretindrona (= noretisterona), noretinodrel,
 10 norgestrel (incluyendo d-norgestrel y dl-norgestrel),
 norgestrienona, normetisterona, progesterona, quingestanol,
 (17alfa)-17-hidroxi-11-metilen-19-norpregna-4,15-dien-20-in-
 3-ona, tibolon, trimegestona, algestona, acetofenida,
 nestorona, promegestona, 17-hidroxiprogesteronéster, 19-nor-
 15 17hidroxiprogesterona, 17alfa-etinil-testosteronas, 17alfa-
 etinil-19-nor-testosteronas, d-17beta-acetoxi-13beta-etil-
 17alfa-etinil-gon-4-en-3-onoxima o los compuestos que se
 revelan en el documento WO 00/66570, especialmente
 tanaproget. Se prefieren levonorgestrel, norgestimat,
 20 noretisterona, drospirenona, didrogesterona. Particularmente
 preferida es drospirenona.

Los estrógenos que se pueden usar son etinilestradiol,
 mestranol, quinestranol, estradiol, estrona, estrana,
 estriol, estetrol y estrógenos equinos conjugados. Se
 25 prefieren etinilestradiol, estradiol y mestranol,
 particularmente etinilestradiol.

Las cantidades de los respectivos gestágenos y/o

estrógenos que se usan según la invención corresponden a las cantidades habituales que se incluyen en los anticonceptivos.

Para los gestágenos que se mencionan a continuación las
5 cantidades son las siguientes:

	Drospirenona	0,5-5 mg
	Levonorgestrel	30-250 µg
	Norgestimat	180-250 µg
	Acetato de noretisterona	0,5-1 mg
10	Acetato de ciproterona	1-2 mg
	Desogestrel	20-150 µg
	Dienogest	2-3 mg
	Gestodén	60-75 µg
	Tibolon	2,5 mg

15 Según la presente invención, la cantidad preferida administrada diariamente, de por ejemplo drospirenona, es de entre 0,5 y 5 mg, con particular preferencia, de 3 mg.

La cantidad de los siguientes estrógenos que se utiliza según la invención, es de aproximadamente:

20	Etinilestradiol	10-50 µg
	Estradiol	1-4 mg
	Mestranol	50 µg

Según la presente invención, la cantidad preferida que se administra diariamente de p. ej. etinilestradiol, es de
25 entre 10 y 50 µg, con especial preferencia de entre 10 y 30 µg, muy preferentemente de entre 20 y 30 µg.

Los 5-metil-(6S)-tetrahidrofolatos de la forma prevista

en la presente invención son la forma ácida libre y las sales compatibles desde el punto de vista farmacéutico y las modificaciones del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico (N-[4-[[[2-amino-1,4,5,6,7,8-hexahidro-4-oxo-5-metil-(6S)-pteridinil)metil]amino]benzoil]-L-glutámico).

Las sales tolerables desde el punto vista farmacéutico deberán ser tolerables desde el punto vista farmacológico y farmacéutico. Tales sales tolerables desde el punto de vista farmacológico y farmacéutico pueden ser sales alcalinas o sales alcalinotérreas, preferiblemente sales de sodio, potasio, magnesio o calcio. Particularmente preferida es la sal de calcio.

La cantidad que se utiliza de por ejemplo, la sal de calcio que es particularmente preferida según la invención, del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico (metafolina) es de entre 0,1 y 10 mg, preferiblemente de entre 0,4 y 1 mg, con particular preferencia de 451 µg (que equivale a 400 µg de ácido fólico o 416 µg de ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico).

Como modificaciones de los 5-metil-(6S)-tetrahidrofolatos se usan preferiblemente modificaciones cristalinas de acuerdo con el documento EP 1044975.

Opcionalmente se puede incluir vitamina B₆ o vitamina B₂. Sin embargo, para los fines de la invención no es necesaria dicha adición. La vitamina B₆ se puede usar en dosis de 1 mg a 5 mg, en aplicaciones de dosis normales, preferiblemente de 1 mg a 3 mg por día. La vitamina B₂ se

puede usar en dosis de entre 1 mg y 5 mg, en aplicaciones de dosis normales, preferiblemente de entre 1 mg y 2 mg por día y en aplicaciones de dosis elevadas de entre 2 y 5 mg por día.

- 5 Los gestágenos y/o estrógenos son las sustancias de efecto anticonceptivo. El 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato se agrega en carácter de vitamina para prevenir enfermedades provocadas por carencias de folato y malformaciones sin enmascarar los síntomas de posibles carencias de vitamina
- 10 B₁₂. El 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato también beneficia a aquellas mujeres que a raíz de una actividad de la enzima MTHFR (polimorfismo de MTHFR C677T) sólo están en condiciones de mebolizar en forma limitada el ácido fólico y también los folatos reducidos.
- 15 En la variante preferida de la presente invención, la cantidad de drospirenona administrada diariamente es de entre 0,5 y 5 mg, preferiblemente de 3 mg; la de etinilestradiol, de entre 10 y 50 µg, preferiblemente de entre 10 y 30 µg, con particular preferencia de entre 20 y
- 20 30 µg. En esta variante preferida de la presente invención, la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico se encuentra presente en una cantidad de entre 0,1 y 10 mg, preferiblemente entre 0,4 y 1 mg, con particular preferencia de 451 µg (equivalente a 400 µg de ácido fólico).
- 25 La formulación de los preparados farmacéuticos a base de la nueva composición farmacéutica se realiza de manera conocida per se, elaborando las sustancias activas con

vehículos, rellenos, agentes de desintegración, aglutinantes, humectantes, agentes deslizantes, absorbentes, diluyentes correctores del sabor, colorantes etc., usuales en la galénica, y llevándola a las formas de aplicación
5 deseadas, las que también pueden incluir formas de acción retardada.

En el medicamento de la invención, tanto el estrógeno y el gestágeno como el 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato pueden estar presentes en unidades de dosificación comunes. Pero el
10 estrógeno y el gestágeno por una parte y el 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato por otra, también pueden formularse en unidades de dosificación separadas.

Tanto la vitamina B₁₂ como también el 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato son inestables frente al oxígeno del aire y
15 la humedad ambiente. Cuando se intentó incluir etinilestradiol y vitamina B₁₂ en una formulación se comprobó que estas dos sustancias eran incompatibles. La medición de las incompatibilidades entre los componentes previstos en la formulación se llevó a cabo por medio del
20 método termoanalítico (DSC, Dynamic Scanning Calorimetry). Con este método las incompatibilidades se pueden reconocer por entalpías de fusión y temperaturas de fusión menores. Estas son provocadas, p.ej., por una proporción menor de sustancia cristalina y el aumento de impurezas. En las
25 determinaciones se analizaron mezclas binarias de coadyuvantes o activas, en cada caso con vitamina B₁₂ y se estudió la compatibilidad bajo la acción de diferentes gases

y temperaturas. En los análisis descriptos, la vitamina B₁₂ presentó una fuerte interacción con el etinilestradiol. Los resultados de las mediciones de incompatibilidad se han volcado en la tabla 1.

5 Tabla 1: Resumen del análisis de incompatibilidad

Sustancia	Compatibilidad	Tipo de Compatibilidad	Comentarios
drospirenona	+	Mayormente buena	Sensible al O ₂
Etinilestradiol	- - -	Interacción fuerte	Muy sensible al O ₂
Complejo etinilestradiol β-ciclodextrina	+	Mayormente buena a menos de 60°C	Sensible al O ₂ , sensible a la humedad
Lactosa	+	Mayormente buena a menos de 60°C	Sensible al O ₂ , sensible a la humedad
Almidón de maíz	++	Buena a menos de 60°C	Sensible al O ₂ , sensible a la humedad
Almidón de maíz modificado	++	Buena a menos de 60°C	Sensible al O ₂ , sensible a la humedad
Polivinilpirrolidona	+	Mayormente buena a menos de 60°C	Sensible al O ₂ , sensible a la humedad

Estearato de magnesio	++/-	Indiferente, buena a menos de 60°C	Sensible al O ₂ , sensible a la humedad
Hidroxipropilmetilcelulosa	++	Buena a menos de 60°C	Sensible al O ₂ , sensible a la humedad
Hidroxipropilcelulosa	++	Buena a menos de 60°C	Sensible al O ₂ , sensible a la humedad
Maltodextrina	+/- -	Indiferente, buena a menos de 60°C	Sensible al O ₂ , sensible a la humedad
Polietilenglicol 16000	-	Interacción con la humedad	Sensible al O ₂ , sensible a la humedad
Mezcla de lacas	+	Mayormente buena a menos de 60°C	Sensible al O ₂ , sensible a la humedad

Referencias:

- ++ buena compatibilidad esperada a temperaturas inferiores a la indicada
- + compatibilidad a temperaturas inferiores a la indicada
- 5 ++/- compatibilidad indiferente, posiblemente buena compatibilidad a temperaturas inferiores a la indicada
- +/- - compatibilidad indiferente, parece ser compatible a temperaturas inferiores a la indicada
- (- - -) (fuerte) interacción, incompatible

Por sus propiedades humectantes, la polivinilpirrolidona (PVP) es particularmente apropiada para las formulaciones con hormonas (Moneghini et al., Int J Pharm 175, 1998, 177-183). Sin embargo, una formulación de 5-
5 metil-(6S)-tetrahidrofolato con PVP acelera la descomposición del 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato (véase tablas 2 y 3; Proceso 3).

Otro objetivo de la presente solicitud y que se logra con la presente invención es por lo tanto, crear la
10 posibilidad de formular en forma estable, etinilestradiol en presencia de 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato y opcionalmente de vitamina B₁₂.

Se ha comprobado sorpresivamente que la incompatibilidad entre el etinilestradiol y la vitamina B₁₂
15 se puede impedir usando el etinilestradiol en la formulación en forma de complejo etinilestradiol-beta-ciclodextrina (etinilestradiol en forma de clatrato de β -ciclodextrina. Para la preparación, véase el documento W002/49675).

En el ejemplo de realización 1 se describen
20 correspondientes formulaciones de acuerdo con la invención (véase las composiciones A, B y D).

Contienen, entre otros, una mezcla de almidón de maíz y almidón de maíz modificado. El almidón consiste en amilosa y amilopectina. Ambos son polisacáridos basados en unidades α -
25 glucosa. En las formulaciones farmacéuticas también se puede usar p.ej., almidón de arroz, almidón de patata y almidón de trigo en lugar del almidón de maíz. El almidón se usa como

aglutinante líquido o sólido en estado remojado, suspendido o disuelto. Puede no estar modificado o puede estar parcialmente modificado. El almidón de maíz preferido de acuerdo con la invención tiene la fórmula empírica
5 $(C_6H_{10}O_5)_n$, donde $n = 300-1000$. Su peso molecular es de 50.000-160.000.

El almidón que se usa en las formulaciones farmacéuticas sólo se usa parcialmente como relleno puro. La otra parte sirve de aglutinante. Según la invención, 1-5%,
10 preferiblemente 1,8-3% del peso del comprimido es almidón de maíz usado como aglutinante. Además del almidón de maíz también se pueden usar como aglutinantes, almidón de maíz modificado, un compuesto de almidón como maltodextrina, o derivados de celulosa, como p.ej. carboxilmetilcelulosa,
15 etilcelulosa, hidroxipropil-celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o metilcelulosa. De acuerdo con la invención se prefieren derivados de celulosa poco sustituidos. Estos presentan, en una solución acuosa al 2%, una viscosidad de 1-20 mPas. De acuerdo con la invención se
20 prefieren derivados con una viscosidad de 2-20 mPas, con particular preferencia derivados con una viscosidad de 3-6 mPas.

En la formulación preferida de la invención, una parte del almidón de maíz utilizado se puede sustituir por
25 hidroxipropilcelulosa poco sustituida (HPC) en una concentración de 0,5-5% en peso, preferiblemente 1-3 % en peso, con particular preferencia de 2% en peso. Se considera

que la hidroxipropilcelulosa es poco sustituida cuando no menos de 5% y no más de 16% de sus grupos hidroxilo están esterificados o eterificados.

En la Tabla 2 se ha representado el contenido de 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato por comprimido en % referido al contenido nominal de 100%, según el aglutinante utilizado, inmediatamente después de la preparación. El contenido de 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato representado fue determinado en el Content Uniformity Test (CUT). La preparación de la formulación analizada (Proceso 2) comprende mezclar los componentes, granular con la parte del almidón de maíz que se usa como aglutinante, incorporar el 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato después de finalizado el proceso de granulación, mezclar nuevamente y formar comprimidos. En cambio en la formulación según el proceso 3, se agrega polivinilpirrolidona en lugar del almidón de maíz en carácter de aglutinante. El contenido de 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato de la formulación preparada con el proceso 3 es menor.

20 Tabla 2: Contenido de metafolina según el aglutinante, inmediatamente después de la preparación

	Contenido de metafolina incorporación, PVP (Proceso 3)	Contenido de metafolina incorporación, almidón de maíz (Proceso 2)
Valor promedio	90,5%	96,1%

En la tabla 3 se ha representado el contenido de 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato según el aglutinante utilizado, después de un mes de almacenamiento a determinadas temperaturas y grados de humedad ambiente. La tendencia a la inestabilidad del 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato formulado con PVP que se aprecia en la tabla 2, se confirma especialmente en condiciones de almacenamiento a 40°C y 75 % de humedad relativa ambiente (rH).

Tabla 3: Contenido de metafolina según el aglutinante, después del almacenamiento

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

Normalmente, la preparación de una formulación oral se lleva a cabo por granulación, formación de comprimidos y recubrimiento de los mismos con una película. Pero a raíz de su sensibilidad al oxígeno y a la humedad, el 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato ya se descompone durante la granulación. Pero lo que más llama la atención es que se sigue descomponiendo durante el almacenamiento En una formulación en la que, como es habitual, todos los componentes del

medicamento, incluyendo el 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato se mezclan primeramente y sólo después se someten a granulación, después de un período de almacenamiento de un mes a 40°C y 75 % humedad relativa ambiente en viales cerrados, sólo se conservaba un resto de apenas 60 % (véase tabla 5) del 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato usado originalmente. Las pérdidas durante el proceso de granulación se pueden reducir agregando el 5-me-til-(6S)-tetrahidrofolato recién después de finalizado el proceso de granulación. La adición/mezclado en seco durante la preparación implica así una estabilización del 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato. Por otra parte, sorpresivamente, esto provoca también otra estabilización durante el almacenamiento. En una formulación preparada con adición posterior de 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato, con el mismo tiempo de almacenamiento y en las mismas condiciones el contenido de 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato es de más de 90 % (véase tabla 5).

La tabla 4 muestra el contenido de 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato por comprimido en % según el proceso de preparación empleado, inmediatamente después de la preparación. La diferencia entre el Proceso 1 y el Proceso 2 consiste en el momento en que se adiciona el 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato durante la preparación de los comprimidos analizados. En el proceso 1, el 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato ya estaba presente en la mezcla durante la granulación, mientras que en el proceso 2 recién se adicionó

después de la granulación. El contenido de 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato de la formulación preparada con el proceso 1 es notablemente menor.

Tabla 4: Contenido de metafolina según el proceso de preparación, inmediatamente después de la preparación.

	Contenido de metafolina Granulación (Proceso 1)	Contenido de metafolina Incorporación (Proceso 2)
Promedio	88,5	96,1%
Coeficiente de distribución	6,1	2,5

La tabla 5 muestra el contenido de 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato según el método de preparación empleado, después de un mes de almacenamiento a determinadas temperaturas y grados de humedad relativa ambiente. La tendencia que se aprecia en la tabla 4, de que el 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato agregado antes de la granulación es más inestable se confirma particularmente en condiciones de almacenamiento a 40°C y 75% de humedad relativa ambiente (rH).

Tabla 5: Contenido de metafolina según el proceso de preparación, después de almacenamiento

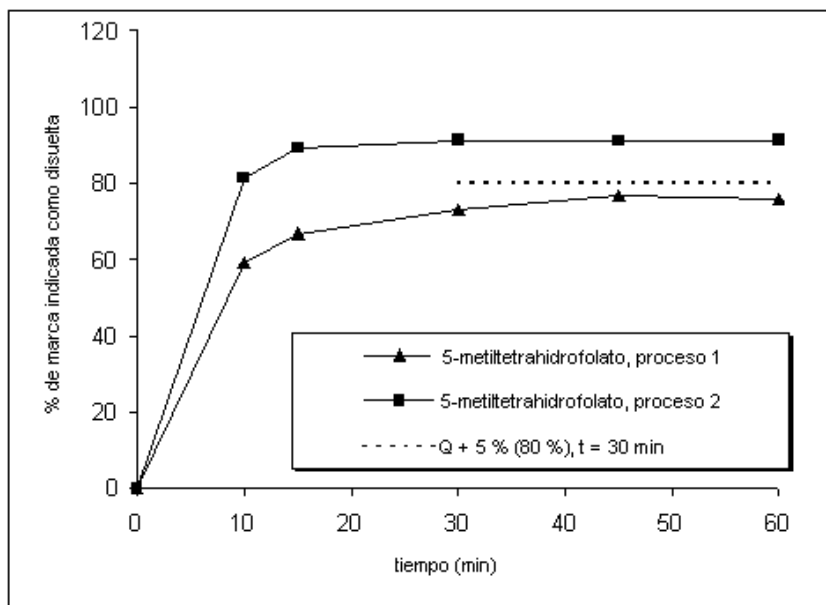
	25°C/60% de HR Granulación	25°C/60% de HR Incorpora-	40°C/75% de HR Granulación	40°C/75% de HR Incorpora-
--	----------------------------	---------------------------	----------------------------	---------------------------

	(Proceso 1)	ción (Proceso 2)	(Proceso 1)	ción (Proceso 2)
Viales abiertos	63,2%	92,1%	43,4%	67,7%
Viales cerrados	74,5%	92,5%	58,9%	90,1%

Se sabe que cuando la mezcla es en seco, la liberación es más lenta que en una granulación. Sin embargo, se comprobó sorprendentemente que el agregado/la mezcla en seco del 5-metil-(6S)-tetrahidrofolatos no retarda la liberación, sino que más bien la acelera. Para eso se analizaron los comprimidos en un ensayo de disolución in-vitro por medio de aparato a paleta USP a 50 rpm y 37°C, en una solución acuosa de ácido ascórbico al 0,03 %. La tabla 6 muestra los resultados del ensayo de disolución in-vitro.

10 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



La aplicación regular de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención en la dosis particularmente preferida de 451 μg de la sal de calcio del ácido 5-metil-

5 (6S)-tetrahidrofólico por día, produce un aumento de las concentraciones de folato en suero y eritrocitos hasta alcanzar un estado de equilibrio (steady state). La correspondiente cinética de la invasión de folato en eritrocitos se describe con un semiperíodo de vida de 6 a 10

10 semanas. Sobre la base de este semiperíodo de vida es previsible alcanzar aproximadamente 97% del nivel de estado estable de folato en eritrocitos al cabo de aproximadamente 5 semiperíodos de vida (que corresponden a unas 30 a 50 semanas). Si se sigue tomando diariamente la composición

15 farmacéutica de la invención, los niveles de folato en eritrocitos permanecen en la zona de las concentraciones de estado estable. Después de suspender la composición

farmacéutica de la invención, los niveles de folato en eritrocitos bajan lentamente con un semiperíodo de vida igualmente de unas 6 a 10 semanas. De esta manera, los niveles de folato en eritrocitos siguen siendo durante
5 varias semanas superiores al límite de 906 nmol/l, que en general se considera suficiente para evitar defectos del tubo neural, aún cuando no se siga tomando continuamente la composición farmacéutica de la invención. Por lo tanto, el preparado de acuerdo con la invención asegura la reducción
10 del riesgo de enfermedades provocadas por carencias de folato y malformaciones aún después de haber suspendido una administración bastante prolongada del medicamento de la invención. ("Píldora").

Otro objeto de la invención también es el uso de 5-
15 metil-(6S)-tetrahidrofolato, uno o varios estrógenos y/o gestágenos, así como opcionalmente de vitamina B₆ y/o vitamina B₂, y coadyuvantes y vehículos compatibles desde el punto de vista farmacéutico, para preparar un medicamento para reducir el riesgo de enfermedades y malformaciones
20 congénitas condicionadas por carencias de folato durante al menos 8 semanas después de interrumpida la administración previa prolongada y continua del medicamento.

También es un objeto de la invención un conjunto (kit) que contiene al menos 20 unidades de dosificación diarias
25 que contienen el medicamento de la invención y al menos una unidad de dosificación diaria que contiene 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato, así como opcionalmente vitamina B₁₂,

vitamina B₆ y/o vitamina B₂, donde la cantidad de las unidades de dosificación contenidas en el conjunto es de al menos 28 y las unidades de dosificación están ordenadas de tal manera que primeramente se tomen las unidades de dosificación que contienen el medicamento de la invención y luego las unidades de dosificación que no contienen estrógeno ni gestágeno. En cuanto a las primeras, es decir las al menos 20 unidades de dosificación diarias del medicamento de acuerdo con la invención, también es posible formular el 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato por separado y disponerlo como unidad de dosificación suplementaria de manera tal que de esta disposición resulte la administración conjunta de ambas unidades de dosificación.

En las reivindicaciones 18-22, 38, 39 y 40 se describen otras formas de realización de diferentes conjuntos (kits).

Según las reivindicaciones 43-50 también es posible administrar el medicamento de acuerdo con la invención en un denominado "régimen extendido". Este término designa una administración continua del medicamento durante más de 28 días, donde este ciclo de administración extendido se completa con la administración de dosis que contienen exclusivamente 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato durante 1 a 7 días o con la aplicación de 1 a 7 unidades de dosificación de sustancia activa o 1 a 7 placebos (ninguna administración de cualquier unidad de dosis).

Los siguientes ejemplos sirven de explicación más detallada del objeto de la invención sin querer limitarlo a

dichos ejemplos.

Ejemplo 1:

La composición de los comprimidos de acuerdo con la invención (80 mg) surge de la tabla 7.

5 Tabla 7: Composición de los comprimidos de la invención.

Componente	Cantidad			
Composición	A	B	C	D
Drospirenona	3 mg	3 mg	---	3 mg
Etinilestradiol*	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
Lactosa monohidrato	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

10 *: Opcional en forma de complejo de etinilestradiol-beta-ciclodextrina; Las cantidades indicadas se refieren al etinilestradiol fuera del complejo. En el caso de utilizar el complejo etinilestradiol-beta-ciclodextrina, debe utilizarse aproximadamente diez veces esa cantidad. El contenido de etinilestradiol del complejo de β -ciclodextrina es de aproximadamente 9,5 a 12,5 % (véase W002/49675).

** : La parte del almidón de maíz marcada con ** puede ser

sustituido por un aglutinante alternativo como por ejemplo 1,6 mg hidroxipropilcelulosa poco sustituida.

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

5 La formulación oral se prepara de la siguiente manera:

- Mezclar los componentes mencionados previamente
- Granular con la parte del almidón de maíz que se utiliza como aglutinante,
- Incorporar la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-
- 10 tetrahidrofólico después de concluido el proceso de granulación,
- Mezclar nuevamente
- Formar comprimidos y recubrirlos con una película.

Ejemplo 2:

15 Se extrae sangre con intervalos de 8 semanas a 80 mujeres jóvenes sanas en edad fértil y se determina el nivel de folato en eritrocitos con un método microbiológico, inmunológico e instrumental convalidado (p.ej. B. HPLC, LC-MS/MS) o una combinación adecuada de estos métodos.

20 8 semanas después de la primera extracción de sangre (fase de análisis) se administra durante un período de 40 semanas:

- diariamente 451 µg de la sal de calcio de 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato

25 O como alternativa:

- en los primeros 21 días de cada ciclo, simultáneamente 3 mg drospirenona, 30 µg de etinilestradiol y 451 µg de la sal

de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico (comprimido de la Composición A del ejemplo de realización 1). En una fase inmediatamente siguiente se prolonga la administración de 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico durante 7 días (Composición C). Durante otros 21 días (segundo ciclo) se aplican nuevamente 3 mg drospirenona, 30 µg de etinilestradiol y 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico (composición A) y durante otros 7 días, solamente 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico (composición C) y así sucesivamente (Fase de medicación)

Al cabo de 48 semanas no se administra más 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato. Como alternativa se pueden seguir administrando drospirenona y etinilestradiol durante otras 40 semanas o también se pueden suspender.

La última extracción de sangre se realiza al cabo de 88 semanas. La tasa de eliminación puede ser de hasta 50%, dado el carácter prolongado del estudio.

Ejemplo 3:

Se extrae sangre cada 8 semanas a 80 mujeres jóvenes sanas en edad fértil y se determina el nivel de folato en eritrocitos con un método microbiológico, inmunológico e instrumental validado (p.ej. HPLC, LC-MS/MS) o una combinación adecuada de estos métodos.

8 semanas después de la primera extracción de sangre, se administran durante 40 semanas, en los primeros 24 días de cada ciclo, simultáneamente 3 mg de drospirenona, 20 µg

de etinilestradiol y 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico (Composición B). En una etapa inmediatamente siguiente se continúa con la administración de 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico durante 7 días (Composición C). Durante otros 21 días (segundo ciclo) se administran nuevamente 3 mg de drospirenona, 20 µg de etinilestradiol y 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico (Composición B) y durante otros 7 días, solamente 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico (Composición C) y así sucesivamente.

Al cabo de 48 semanas no se administra más 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato, mientras que se sigue administrando drospirenona y etinilestradiol durante otras 40 semanas o también se interrumpe.

La última extracción de sangre se lleva a cabo a las 88 semanas. La tasa de eliminación puede ser de 50%, debido al carácter prolongado del estudio.

Según las costumbres alimentarias de las participantes del ensayo, el valor inicial del nivel de folato en eritrocitos es de unos 500 a 700 nmol/l, en cualquier caso por debajo de 906 nmol/l. Con las mismas costumbres alimentarias este valor aumenta en los días siguientes con la aplicación de la composición farmacéutica de la invención y alcanza al cabo de 6 a 8 semanas - es decir, después del segundo ciclo - un valor de aproximadamente 906 nmol/l. Con las mismas costumbres alimentarias, después de

administración continua durante al menos 30 semanas (correspondiente a cinco veces el valor del límite inferior del semiperíodo de vida) se alcanza un nivel de folato en eritrocitos de aproximadamente 1200 a 1600 nmol/l (estado estable). Después de interrumpir la administración del 5-metil-(6S)-tetrahidrofolatos baja continuamente el nivel de folato en eritrocitos. Partiendo de una concentración de estado estable de 1400 nmol/l y con las mismas costumbres alimentarias, el descenso por debajo de un nivel de folato en eritrocitos de 906 nmol/l y con ello de la concentración mínima suficiente para evitar defectos del tubo neural se produce previsiblemente en la semana 11 a 13 después de interrumpir la administración de la composición farmacéutica de la invención.

15 **Ejemplo 4:**

Estudio de folato de larga duración

Se extrajo sangre cada 2 semanas a 180 mujeres sanas, jóvenes, en edad de procrear (la mitad de las cuales se alimentaron con alimentos enriquecidos con ácido fólico) y se determinó el nivel de folato en eritrocitos con un método microbiológico, inmunológico o instrumental validado (p. ej. HPLC, LC-MS/MS) o una combinación apropiada de estos métodos.

8 semanas después de la primera extracción de sangre, se administró a un primer grupo de 90 mujeres durante un período de 24 semanas:

en los primeros 21 días de cada ciclo, simultáneamente

3 mg de drospirenona, 30 µg de etinilestradiol y 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico. En una etapa inmediatamente siguiente se continúa con la administración de 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-
5 metil-(6S)-tetrahidrofólico durante 7 días. Durante otros 21 días (segundo ciclo) se administran nuevamente 3 mg de drospirenona, 30 µg de etinilestradiol y 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico y durante otros 7 días, solamente 451 µg de la sal de calcio del ácido
10 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico y así sucesivamente (fase de medicación).

Como grupo de control se administró según el mismo esquema de administración, 3 mg drospirenona, 30 µg etinilestradiol y 400 µg ácido fólico a un grupo de 90
15 mujeres

La última extracción de sangre se lleva a cabo en ambos casos, a las 24 semanas. A este tratamiento siguió un período de observación de 20 semanas, en las que se administró durante 20 semanas el preparado anticonceptivo
20 Yasmin®, es decir que en los primeros 21 días de cada ciclo se administraron simultáneamente 3 mg drospirenona y 30 µg etinilestradiol. Inmediatamente a continuación no se administró ninguna sustancia activa durante 7 días (placebos o ninguna administración). La tasa drop out puede ser de
25 hasta 30%.

El valor inicial del nivel de folato en eritrocitos de de las participantes del ensayo es de 906 nmol/l. Con las

mismas costumbres alimentarias este valor aumenta en los días siguientes con la aplicación de la composición farmacéutica de la invención y alcanza al cabo de 6 a 8 semanas un valor de aproximadamente 906 nmol/l. Con las

5 mismas costumbres alimentarias, después de administración continua durante al menos 24 semanas se alcanza en ambos grupos un nivel de folato en eritrocitos que demuestra la equivalencia entre ambos grupos de tratamiento (criterio de bioequivalencia 80-125%).

10 Después de finalizada la aplicación del 5-metil-(6S)tetrahidrofolato, el nivel de folato en eritrocitos baja continuamente. Se determina cuándo el nivel de folato en eritrocitos desciende por debajo del umbral reconocido de 906 nmol/l que en general, se considera suficiente para

15 evitar defectos del tubo neural.

La mayoría de las mujeres del primer grupo presenta tal nivel de folato en eritrocitos suficiente después de 3 meses de terminado el tratamiento. .

REIVINDICACIONES

1. Medicamento que contiene
 - 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato,
- 5 - uno o varios estrógenos y/o gestágenos,
- opcionalmente vitamina B₆ y/o vitamina B₂,
- y coadyuvantes/vehículos compatibles desde el punto de vista farmacéutico.
2. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 1 que
- 10 contiene al menos un estrógeno seleccionado del grupo formado por etinilestradiol, mestranol, quinestranol, estradiol, estrona, estrano, estriol, estetrol y estrógenos equinos conjugados.
3. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 1 que
- 15 contiene al menos un gestágeno, seleccionado del grupo formado por levonorgestrel, norgestimat, noretisterona, didrogesterona, drospirenona, 3-beta-hidroxidesogestrel, 3-cetodesogestrel (= etonogestrel), 17-deacetilnorgestimat, 19-norprogesterona, acetoxipregnenolona, allilestrenol,
- 20 amgestona, clormadinona, ciproterona, demegestona, desogestrel, dienogest, dihidrogesterona, dimetisterona, etisterona, etinodioldiacetato, flurogestonacetato, gastrinona, gestoden, gestrinona, hidroximetilprogesterona, hidroxiprogesterona, linestrenol (= linoestrenol),
- 25 mecirogestona, medroxiprogesterona, megestrol, melengestrol, nomegestrol, noretindrona (= noretisterona), noretinodrel, norgestrel (incluyendo d-norgestrel y dl-norgestrel),

- norgestrienona, normetisterona, progesterona qingestanol, (17alfa)-17-hidroxi-11-metilen-19-norpregna-4,15-dien-20-in-3-ona tibolon, trimegestona, algestona, acetofenida, nestorona, promegestona, 17-hidroxiprogesteronéster, 19-nor-
5 17hidroxiprogesterona, 17alfa-etinil-testosterona, 17alfa-etinil-19-nor-testosterona, d-17beta-acetoxi-13beta-etil-17alfa-etinil-gon-4-en-3-onoxima o los compuestos revelados en el documento WO 00/66570, especialmente tanaproget.
4. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 1 que
10 contiene una sal de calcio cristalina del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico.
5. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 1 que contiene 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato, drospirenona y etinilestradiol.
- 15 6. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 5 que contiene una dosis diaria de entre 0,1 y 10 mg de 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato.
7. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 5 que contiene una dosis diaria de entre 0,4 y 1 mg de 5-metil-
20 (6S)-tetrahidrofolato.
8. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 5 que contiene una dosis diaria de 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico.
9. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 5 que
25 contiene una dosis diaria de entre 0,5 y 5 mg de drospirenona.
10. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 5 que

contiene una dosis diaria de 3 mg de drospirenona.

11. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 5 que contiene una dosis diaria de entre 10 y 50 µg de etinilestradiol.

5 12. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 5 que contiene una dosis diaria de entre 10 y 30 µg de etinilestradiol.

13. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 5 que contiene una dosis diaria de 20 µg de etinilestradiol.

10 14. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 5 que contiene una dosis diaria de 30 µg de etinilestradiol.

15. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 5 que contiene:

- una dosis diaria de 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-
15 metil-(6S)-tetrahidrofólico,

- una dosis diaria de 3 mg de drospirenona y

- una dosis diaria de 20 µg de etinilestradiol.

16. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 5 que contiene:

20- 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 etinilestradiol.

17. Conjunto (kit) que contiene:

25 al menos 20 unidades de dosificación diarias que contienen un medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores y

- al menos una unidad de dosificación diaria que contiene 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato, y opcionalmente vitamina B₆ y/o vitamina B₂,
 - donde la cantidad de todas las unidades de dosificación
5 contenidas en el conjunto es de al menos 28 y
 - las unidades de dosificación están ordenadas de manera tal que primeramente se tomen las unidades de dosificación que contienen el medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores y luego las unidades de
10 dosificación que solamente contienen 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato.
18. Conjunto (kit) de acuerdo con la reivindicación 17 que contiene:
- 20-30 unidades de dosificación diarias que contienen un
15 medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16 y
 - 1-10 unidades de dosificación diarias que contienen 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato.
19. Conjunto (kit) de acuerdo con la reivindicación
20 17 que contiene:
- 21-26 unidades de dosificación diarias que contienen un medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16 y
 - 2-7 unidades de dosificación diarias que contienen 5-metil-
25 (6S)-tetrahidrofolato
 - donde la cantidad de todas las unidades de dosificación contenidas en el conjunto es de 28.

20. Conjunto (kit) de acuerdo con la reivindicación 17 que contiene
- 21 unidades de dosificación diarias que contienen un medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5 16 y
 - 7 unidades de dosificación diarias que contienen 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato.
21. Conjunto (kit) de acuerdo con la reivindicación 17 que contiene
- 10- 24 unidades de dosificación diarias que contienen un medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16 y
- 4 unidades de dosificación diarias que contienen 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato.
- 15 22. Conjunto (kit) de acuerdo con la reivindicación 17 que contiene 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico en cada unidad de dosificación diaria.
23. El uso de
- 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato,
- 20- uno o varios estrógenos y/o gestágenos,
- opcionalmente vitamina B₆ y/o vitamina B₂,
 - y coadyuvantes/vehículos compatibles desde el punto de vista farmacéutico
- para preparar un medicamentos para prolongar la reducción
- 25 del riesgo de enfermedades provocadas por carencias de folato y malformaciones congénitas condicionadas por carencias de folato al menos 6-10 semanas después de

interrumpir la administración previa, regular y prolongada de este medicamento.

24. El uso de acuerdo con la reivindicación 23, caracterizado porque la administración previa, regular y
5 prolongada es al menos de 30 semanas.

25. El uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 23 ó 24, donde el estrógeno se selecciona del grupo formado por etinilestradiol, mestranol, quinestranol, estradiol, estrona, estrano, estriol, estetrol o estrógeno equino
10 conjugado.

26. El uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 23 ó 24, donde el gestágeno se selecciona del grupo formado por levonorgestrel, norgestimat, noretisterona, didrogesterona, drospirenona, 3-beta-hidroxidesogestrel, 3-cetodesogestrel
15 (= etonogestrel), 17-deacetilnorgestimat, 19-norprogesterona, acetoxipregnenolona, allilestrenol, amgestona, clormadinona, ciproterona, demegestona, desogestrel, dienogest, dihidrogesterona, dimetisterona, etisterona, etinodioldiacetato, flurogestonacetato, gastrinona, gestoden, gestrinona, hidroximetilprogesterona, hidroxiprogesterona, linestrenol (= linoestrenol), mecirogestona, medroxiprogesterona, megestrol, melengestrol, nomegestrol, noretindrona (= noretisterona), noretinodrel, norgestrel (incluyendo d-norgestrel y dl-norgestrel),
20 norgestrienona, normetisterona, progesterona qingestanol, (17alfa)-17-hidroxi-11-metilen-19-norpregna-4,15-dien-20-in-3-ona tibolon, trimegestona, algestona, acetofenida,

- nestorona, promegestona, 17-hidroxiprogesteronéster, 19-nor-17hidroxiprogesterona, 17alfa-etinil-testosterona, 17alfa-etinil-19-nor-testosterona, d-17beta-acetoxi-13beta-etil-17alfa-etinil-gon-4-en-3-onoxima o los compuestos revelados en el documento WO 00/66570, especialmente tanaprogret.
27. El uso de acuerdo con la reivindicación 25 ó 26 para reducir el riesgo de defectos del tubo neural.
28. El uso de acuerdo con la reivindicación 25 ó 26 para reducir el riesgo de fallas cardíacas, especialmente de defectos de las válvulas ventriculares.
29. El uso de acuerdo con la reivindicación 25 ó 26 para reducir el riesgo de malformaciones de las vías urinarias (defectos urogenitales).
30. El uso de acuerdo con la reivindicación 25 ó 26 para reducir el riesgo de hendiduras de labios, mandíbulas y paladar.
31. El uso de acuerdo con la reivindicación 25 ó 26 para reducir el riesgo de abortos espontáneos.
32. El uso de acuerdo con la reivindicación 25 ó 26 para reducir el riesgo de enfermedades malignas, especialmente de carcinoma de mama o de colon.
33. El uso de acuerdo con la reivindicación 25 ó 26 para reducir el riesgo de enfermedades cardio-circulatorias.
34. El uso de 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato, drospirenona y etinilestradiol de acuerdo con las reivindicaciones 27 a 33.
35. El uso de 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-

- metil-(6S)-tetrahidrofólico, 3 mg drospirenona y 20 µg etinilestradiol de acuerdo con las reivindicaciones 27 a 33.
36. El uso de 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico, 3 mg drospirenona y 30 µg etinilestradiol de acuerdo con las reivindicaciones 27 a 33.
37. El uso de acuerdo con la reivindicación 23 ó 24, caracterizado porque la administración previa de al menos 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato se realiza en una forma de liberación retardada.
38. Conjunto (kit) de acuerdo con la reivindicación 17 que contiene:
- 21 unidades de dosificación diarias que contienen un medicamento de acuerdo con la reivindicación 15 y
 - 7 unidades de dosificación diarias que contienen 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato.
39. Conjunto (kit) de acuerdo con la reivindicación 17 que contiene:
- 24 unidades de dosificación diarias que contienen un medicamento de acuerdo con la reivindicación 15 y
 - 4 unidades de dosificación diarias que contienen 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato.
40. Conjunto (kit) de acuerdo con la reivindicación 17 que contiene:
- 21 unidades de dosificación diarias que contienen un medicamento de acuerdo con la reivindicación 16 y
 - 7 unidades de dosificación diarias que contienen 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato.

41. Procedimiento para formular el medicamento de una de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado porque el 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato recién se incorpora después del granulado.
- 5 42. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 41, caracterizado porque se usa hidroxipropilcelulosa poco sustituida como aglutinante.
43. Conjunto (kit) de acuerdo con la reivindicación 17, que contiene al menos 28 unidades de dosificación diarias de un
- 10 medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16 y donde al menos una unidad diaria contiene 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato y donde las unidades de dosificación están ordenadas de manera tal que primeramente se tomen las unidades de dosificación que contienen el medicamento de
- 15 acuerdo con las reivindicaciones 1 a 16 y luego las unidades de dosificación que contienen solamente 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato.
44. Conjunto (kit) de acuerdo con la reivindicación 43, donde la cantidad de unidades de dosificación que contienen
- 20 un medicamento de las reivindicaciones 1 a 16 es de 28 más 21, 22, 23, 24, 25,26 o 27 o un múltiplo entero de 28 más 21, 22, 23, 24, 25,26 o 27 y donde la cantidad de unidades de dosificación diarias que contienen solamente 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato es de 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1.
- 25 45. Conjunto (kit) de acuerdo con la reivindicación 44, donde el múltiplo es de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12.
46. Conjunto (kit) que contiene más de 28 unidades de

dosificación, donde al menos 28 unidades de dosificación diarias contienen un medicamento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 16 y donde al menos una unidad de dosificación diaria es un placebo o un día sin administración y donde las unidades de dosificación están ordenadas de manera tal que primeramente deben tomarse las unidades de dosificación que contienen el medicamento de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 16.

47. Conjunto (kit) de acuerdo con la reivindicación 46, donde la cantidad de unidades de dosificación que contienen un medicamento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 16 es de 28 más 21, 22, 23, 24, 25, 26 o 27 o un múltiplo entero de 28 más 21, 22, 23, 24, 25, 26 o 27 y donde la cantidad de placebos o de días sin administración es de 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1.

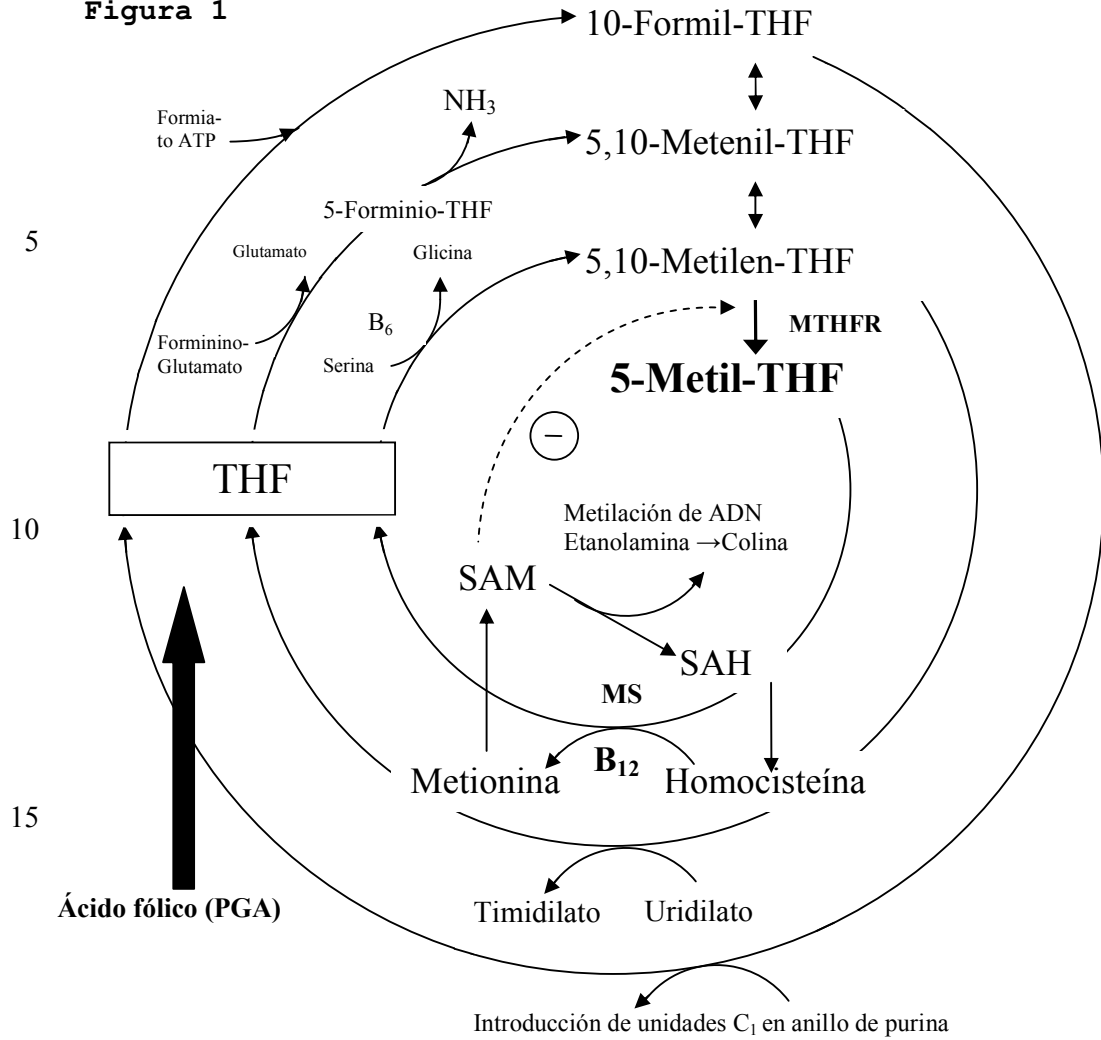
48. Conjunto (kit) de acuerdo con la reivindicación 47, donde el múltiplo es 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12.

49. Conjunto (kit) de acuerdo con una de las reivindicaciones 43 a 48, donde las unidades de dosificación que contienen medicamento contienen un medicamento de acuerdo con la reivindicación 15.

50. Conjunto (kit) de acuerdo con una de las reivindicaciones 43 a 48, donde las unidades de dosificación que contienen medicamento contienen un medicamento de acuerdo con la reivindicación 16.

RESUMEN

Composición farmacéutica que contiene gestágenos, preferiblemente drospirenona, estrógenos, preferiblemente etinilestradiol y 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato, que puede
5 ser usada como anticonceptivo oral y también previene enfermedades provocadas por carencias de folato de las consumidoras, especialmente enfermedades cardio-circulatorias y después de la concepción del embrión, malformaciones congénitas por carencias de folato, como por
10 ejemplo, defectos del tubo neural, defectos de las válvulas ventriculares, malformaciones urogenitales y hendiduras de labios, mandíbula y paladar, sin enmascarar los síntomas de una carencia de vitamina B₁₂, y en el caso de existir un polimorfismo homo o heterocigota de la
15 metilentetrahidrofolatoreductasa, al mismo tiempo favorece la utilización ilimitada del componente de folato de 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato por el organismo, y con ello su actividad biológica, para evitar las malformaciones congénitas provocadas por carencias de folato mencionadas
20 previamente. Además, se mantiene un efecto protector prolongado después de interrumpir el uso del anticonceptivo.

Figura 1

20 **Metabolismo de folato**

THF: tetrahidrofolato

MTHFR: metilentetrahidrofolatoreductasa

MS: metioninsintasa

SAM: S-adenosilmetionina

25 SAH: S-adenosil-homocisteína

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 53350AWO	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/IPEA/416	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2006/004858	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 15.05.2006	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 13.05.2005
Internationale Patentklassifikation (IPC) oder nationale Klassifikation und IPC INV. A61K31/519		
Anmelder Bayer Schering Pharma AG		
1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird. 2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt <u>6</u> Blätter einschließlich dieses Deckblatts. 3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen a. ☒ (an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt) insgesamt <u>8</u> Blätter; dabei handelt es sich um ☒ Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften). ☐ Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht. b. ☐ (nur an das Internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enthalten, nur in elektronischer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).		
4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten: ☒ Feld Nr. I Grundlage des Berichts ☐ Feld Nr. II Priorität ☐ Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit ☐ Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung ☒ Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung ☐ Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen ☐ Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung ☐ Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung		
Datum der Einreichung des Antrags 2007-03-13	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 07.08.2007	
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Loher, Florian Tel. +49 89 2399-7839	



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/004858

Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bescheid auf

- ☒ der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde.
- ☐ einer Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
 - ☐ internationale Recherche (nach Regeln 12.3 a) und 23.1 b))
 - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4 a))
 - ☐ internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 a) und/oder 55.3 a))

2. Hinsichtlich der **Bestandteile*** der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt*):

Beschreibung, Seiten

1-25 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-48 eingegangen am 20.04.2007 mit Telefax

Zeichnungen, Blätter

1 in der ursprünglich eingereichten Fassung

- ☐ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. ☐ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung: Seite
- ☐ Ansprüche: Nr.
- ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
- ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
- ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigelegten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).

- ☐ Beschreibung: Seite
- ☐ Ansprüche: Nr.
- ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
- ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
- ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/004858

Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N) Ja: Ansprüche 1-48

Nein: Ansprüche

Erfinderische Tätigkeit (IS) Ja: Ansprüche 1-48

Nein: Ansprüche

Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) Ja: Ansprüche: 1-48

Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

siehe Beiblatt

Zu Punkt V

Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: EP-A2-0 898 965 (EPROVA AG [CH] MERCK EPROVA AG [CH]) 3. März 1999 (1999-03-03)
D2: WO 03/070255 A (PANTARHEI BIOSCIENCE B V [NL]; COELINGH BENNINK HERMAN JAN TI [NL]) 28. August 2003 (2003-08-28) in der Anmeldung erwähnt
D3: US 2006/034954 A1 (BLAND JEFFREY S [US] ET AL) 16. Februar 2006 (2006-02-16)

Auf die relevanten Passagen wird nur in solchen Fällen explizit hingewiesen, in denen selbige nicht im internationalen Recherchenbericht genannt worden sind.

Art 33(2) Der Gegenstand der Ansprüche 1-48 ist neu und erfüllt somit die Kriterien von Artikel 33(2) PCT.

D1 offenbart die Verwendung von 5-Methyltetrahydrofolat zur Folatsubstitution bei MTHFR-Defizienz.

D2 offenbart sowohl die Verwendung einer Kombination enthaltend Estrogen, Gestagen, Folsäure und Vitamin B12 als orales Kontrazeptivum sowie die Verwendung einer Kombination enthaltend Estrogen, Gestagen, Tetrahydrofolat (5-Methyltetrahydrofolat) und Vitamin B12 zur Behandlung oder Prävention Folatdefizienz-bedingter Erkrankungen.

D3 offenbart eine pharmazeutische Formulierung enthaltend 5-Methyltetrahydrofolat, Phytoöstrogene und Vitamin B6.

Folgende Merkmalskombinationen sind somit neu gegenüber dem Stand der Technik:

Arzneimittel enthaltend

- (a) 5-Methyltetrahydrofolat
- (b) Estrogene ausgewählt aus der Gruppe von Ethinylestradiol, Mestranol, Quinestranol, Estradiol, Estron, Estran, Estriol, Estetrol und konjugierte equine Estrogene und/oder Gestagene
- (c) in Abwesenheit von Vitamin B12

Art 33(3) Die vorliegende Anmeldung erfüllt die Erfordernisse von Artikel 33(3) PCT, da der Gegenstand der Ansprüche 1-48 erfinderisch zu sein scheint.

D2 repräsentiert den nächsten Stand der Technik. D2 offenbart sowohl die Verwendung einer Kombination enthaltend Estrogen, Gestagen und Folsäure als orales Kontrazeptivum sowie die Verwendung einer Kombination enthaltend Estrogen, Gestagen und Tetrahydrofolat (5-Methyltetrahydrofolat) zur Behandlung oder Prävention Folatdefizienz-bedingter Erkrankungen. Zur Vermeidung der Maskierung der Symptome eines Vitamin B12 Mangels durch Folatgabe lehrt D2 die gleichzeitige Gabe von Vitamin B12.

Das zu lösende Problem kann demnach wie folgt definiert werden:

Auffinden eines Medikamentes zur Behandlung oder Prävention Folatdefizienz-bedingter Erkrankungen, insbesondere bei vorhandenem Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR) Polymorphismus (C677T Mutation = sogenannte thermolabile MTHFR) ohne einen möglichen Vitamin B12 Mangel zu verschleiern.

Die vorliegende Anmeldung schlägt hierzu die Verwendung einer Kombination enthaltend 5-Methyltetrahydrofolat, Estrogen, ausgewählt aus einer spezifischen Liste, und/oder Gestagen vor.

Angesichts der Lehre des Standes der Technik wird folgendes festgestellt: Der Stand der Technik enthält keinen Hinweis das gestellte Problem in der von der Anmeldung offenbarten Art und Weise zu lösen. Die in der Vorliegenden Anmeldungen gemachten biochemischen Überlegungen machen es plausibel, dass 5-Methyltetrahydrofolat nur in Gegenwart von Vitamin B12 biologisch aktiv ist. Daher wäre die Maskierung von Symptomen eines B12 Mangels durch das beanspruchte Arzneimittel nicht möglich. Gleichzeitig erscheint es aus den in der Anmeldung offenbarten Anwendungsprotokollen plausibel, dass durch Einnahme des beanspruchten Arzneimittels eine für die beanspruchten Zwecke ausreichende Folatsubstitution erreicht wird.

Daher erscheint die in den Ansprüchen der vorliegenden Anmeldung vorgeschlagene Lösung eine erfinderische Tätigkeit im Sinne von Artikel 33(3) PCT zu beinhalten.

Art 33(4) Der Gegenstand der Ansprüche 1-48 wird als gewerblich anwendbar im Sinne von Artikel 33(4) PCT erachtet.

Patentansprüche**1. Arzneimittel enthaltend**

- 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat,
- ein oder mehrere Estrogene und/oder Gestagene,
- 5 - optional Vitamin B₆ und/oder Vitamin B₁₂,
- sowie pharmazeutisch verträgliche Hilfs-/Trägerstoffe,
- in Abwesenheit von Vitamin B₁₂.

~~2. Arzneimittel nach Anspruch 1 enthaltend mindestens ein Estrogen,~~ *<in Anspruch 1 eingefügt>*
10 wählt aus der Gruppe von Ethinylestradiol, Mestranol, Quinestranol, Estradiol, Estron, Estran, Estriol, Estetrol und konjugierte equine Estrogene

2.3. Arzneimittel nach Anspruch 1 enthaltend mindestens ein Gestagen, ausgewählt aus der Gruppe von Levonorgestrel, Norgestimat, Norethisteron, Dydrogesteron, Drospirenon, 3-beta-Hydroxydesogestrel, 3-Ketodesogestrel
15 (= Etonogestrel), 17-Deacetylnorgestimat, 19-Norprogesteron, Acetoxypregnenolon, Allylestrenol, Amgeston, Chlormadinon, Cyproteron, Demegeston, Desogestrel, Dienogest, Dihydrogesteron, Dimethisteron, Ethisteron, Ethynodioldiacetat, Flurogestonacetat, Gastrinon, Gestoden, Gestrinon, Hydroxymethylprogesteron, Hydroxyprogesteron, Lynestrenol (= Lynoestrenol), Mecirogeston, Medroxyprogesteron, Megestrol, Melengestrol, Nomegestrol, Norethindron (= Norethisteron), Norethynodrel, Norgestrel (einschließlich d-Norgestrel und dl-Norgestrel), Norgestrienon, Normethisteron, Progesteron, Quingestanol, (17alpha)-17-Hydroxy-11-methylen-19-norpregna-4,15-dien-20-yn-3-on, Tibolon, Trimegeston, Algestonacetophenid, Nestoron, Promegeston, 17-Hydroxyprogesteronester, 19-Nor-17hydroxyprogesteron, 17alpha-Ethinyl-testosteron, 17alpha-ethinyl-19-nor-testosteron, d-17beta-Acetoxy-13beta-ethyl-17alpha-ethinyl-gon-4-en-3-onoxim oder die in WO 00/66570 offenbarten Verbindungen, insbesondere Tanaproget.
20
25
30

3.4. Arzneimittel nach Anspruch 1 enthaltend ein kristallines Kalziumsalz der 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure.

4. ~~5.~~ Arzneimittel nach Anspruch 1⁴ enthaltend 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat, Drospirenon und Ethinylestradiol.
5. ~~6.~~ Arzneimittel nach Anspruch ~~5~~⁴ enthaltend eine tägliche Dosis von 0,1 bis 10 mg 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat.
6. ~~7.~~ Arzneimittel nach Anspruch ~~6~~⁴ enthaltend eine tägliche Dosis von 0,4 bis 1 mg 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat.
- 10 ~~7.~~ ~~8.~~ Arzneimittel nach Anspruch ~~7~~⁴ enthaltend eine tägliche Dosis von 451 µg des Kalziumsalzes der 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure.
- 8 ~~8.~~ Arzneimittel nach Anspruch ~~8~~⁴ enthaltend eine tägliche Dosis von 0,5 bis 5 mg Drospirenon.
- 15 ~~9.~~ ~~10.~~ Arzneimittel nach Anspruch ~~9~~⁴ enthaltend eine tägliche Dosis von 3 mg Drospirenon.
- 16 ~~11.~~ Arzneimittel nach Anspruch ~~10~~⁴ enthaltend eine tägliche Dosis von 10 bis 50 µg Ethinylestradiol.
- 20 ~~11.~~ ~~12.~~ Arzneimittel nach Anspruch ~~11~~⁴ enthaltend eine tägliche Dosis von 10 bis 30 µg Ethinylestradiol.
- 25 ~~12.~~ ~~13.~~ Arzneimittel nach Anspruch ~~12~~⁴ enthaltend eine tägliche Dosis von 20 µg Ethinylestradiol.
13. ~~14.~~ Arzneimittel nach Anspruch ~~13~~⁴ enthaltend eine tägliche Dosis von 30 µg Ethinylestradiol.
- 30 ~~14.~~ ~~15.~~ Arzneimittel nach Anspruch ~~14~~⁴ enthaltend
- eine tägliche Dosis von 451 µg des Kalziumsalzes der 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure,

- eine tägliche Dosis von 3 mg Drospirenon und
- eine tägliche Dosis von 20 µg Ethinylestradiol.

~~15.~~ ⁴ ~~16.~~ Arzneimittel nach Anspruch ~~5~~ ⁴ enthaltend

- 5
- eine tägliche Dosis von 451 µg des Kalziumsalzes der 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure,
 - eine tägliche Dosis von 3 mg Drospirenon und
 - eine tägliche Dosis von 30 µg Ethinylestradiol.

10 ~~16.~~ ¹⁷ Kit enthaltend

- mindestens 20 tägliche Dosiseinheiten enthaltend ein Arzneimittel nach einem der vorstehenden Ansprüche und
 - mindestens eine tägliche Dosiseinheit enthaltend 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat, sowie optional Vitamin B₆ und/oder Vitamin B₂,
- 15
- wobei die Anzahl aller im Kit enthaltenen Dosiseinheiten mindestens 28 beträgt und
 - die Dosiseinheiten so angeordnet sind, dass zuerst die das Arzneimittel nach einem der vorstehenden Ansprüche enthaltenden Dosiseinheiten und anschließend die nur das 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat enthaltenden
- 20
- Dosiseinheiten einzunehmen sind.

~~17.~~ ¹⁶ ~~18.~~ Kit nach Anspruch ~~17~~ ¹⁶ enthaltend

- 20 – 30 tägliche Dosiseinheiten enthaltend ein Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis ~~16~~ ¹⁵ und
- 25
- 1 – 10 tägliche Dosiseinheiten enthaltend 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat.

~~18.~~ ¹⁶ ~~19.~~ Kit nach Anspruch ~~17~~ ¹⁶ enthaltend

- 21 – 26 tägliche Dosiseinheiten enthaltend ein Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis ~~16~~ ¹⁵ und
- 30
- 2 – 7 tägliche Dosiseinheiten enthaltend 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat
 - wobei die Anzahl aller im Kit enthaltenen Dosiseinheiten 28 beträgt.

¹⁶
19-20. Kit nach Anspruch ¹⁵17 enthaltend

- 21 tägliche Dosiseinheiten enthaltend ein Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis ¹⁵16 und
- 7 tägliche Dosiseinheiten enthaltend 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat.

⁵
20-21. Kit nach Anspruch ¹⁶17 enthaltend

- 24 tägliche Dosiseinheiten enthaltend ein Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis ¹⁵16 und
- 4 tägliche Dosiseinheiten enthaltend 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat.

¹⁰
21-22. Kit nach Anspruch ¹⁶17 enthaltend 451 µg des Kalziumsalzes der 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure in jeder täglichen Dosiseinheit.

22-23. Verwendung von

- ¹⁵
- 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat, 
 - ein oder mehreren Estrogenen und/oder Gestagenen,
 - optional Vitamin B₆ und/oder Vitamin B₂,
 - sowie pharmazeutisch verträglichen Hilfs-/Trägerstoffen

(in Hinsicht von Vitamin B₁₂)

²⁰ zur Herstellung eines Arzneimittels zur mindestens 6 – 10 Wochen nach der Beendigung einer vorangegangenen längerfristigen regelmäßigen Einnahme dieses Arzneimittels andauernden Verminderung des Risikos von folatmangelbedingten Erkrankungen und folatmangelbedingten angeborenen Fehlbildungen.

²³
²⁵ 24. Verwendung nach Anspruch ²²23, dadurch gekennzeichnet, dass die vorausgegangene längerfristige regelmäßige Einnahme mindestens 30 Wochen beträgt.

~~25. Verwendung nach einem der Ansprüche 23 oder 24, wobei das Estrogen aus der Gruppe von Ethinylestradiol, Mestranol, Quinestranol, Estradiol, Estron, Estran, Estriol, Estetrol oder konjugiertem equinem Estrogen ausgewählt ist~~

< in Anspruch 22 einfügen >

24. ~~26~~. Verwendung nach einem der Ansprüche ²²~~23~~ oder ²³~~24~~, wobei das Gestagen aus der Gruppe von Levonorgestrel, Norgestimat, Norethisteron, Dydrogesteron, Drospirenon, 3-beta-Hydroxydesogestrel, 3-Ketodesogestrel (= Etonogestrel), 17-Deacetylnorgestimat, 19-Norprogesteron, Acetoxypregnolon, Allylestrenol, Amgeston, Chlormadinon, Cyproteron, Demegeston, Desogestrel, Dienogest, Dihydrogesteron, Dimethisteron, Ethisteron, Ethynodiolacetat, Flurogestonacetat, Gastrinon, Gestoden, Gestrinon, Hydroxymethylprogesteron, Hydroxyprogesteron, Lynestrenol (= Lynoestrenol), Meci-rogeston, Medroxyprogesteron, Megestrol, Melengestrol, Nomegestrol, No-rethindron (= Norethisteron), Norethynodrel, Norgestrel (einschließlich d-Norgestrel und dl-Norgestrel), Norgestrienon, Normethisteron, Progesteron, Quingestanol, (17alpha)-17-Hydroxy-11-methylen-19-norpregna-4,15-dien-20-yn-3-on, Tibolon, Trimegeston, Algeston-acetophenid, Nestoron, Prome-geston, 17-Hydroxyprogesteronester, 19-Nor-17hydroxyprogesteron, 15 17alpha-Ethinyl-testosteron, 17alpha-ethinyl-19-nor-testosteron, d-17beta-Acetoxy-13beta-ethyl-17alpha-ethinyl-gon-4-en-3-onoxim oder die in WO 00/66570 offenbarten Verbindungen, insbesondere Tanaproget ausgewählt ist.

20 ²⁵~~27~~. Verwendung nach Anspruch ²³~~25~~ oder ²⁴~~26~~ zur Verminderung des Risikos von Neuralrohrdefekten.

25 ²³~~26~~. Verwendung nach Anspruch ²³~~25~~ oder ²⁴~~26~~ zur Verminderung des Risikos von Herzfehlern, insbesondere von Ventrikelklappendefekten.

25 ²³~~27~~. Verwendung nach Anspruch ²³~~25~~ oder ²⁴~~26~~ zur Verminderung des Risikos von Fehlbildungen der Harnwege (Urogenitaldefekten).

30 ²³~~28~~. Verwendung nach Anspruch ²³~~25~~ oder ²⁴~~26~~ zur Verminderung des Risikos von Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalten.

30 ²³~~29~~. Verwendung nach Anspruch ²³~~25~~ oder ²⁴~~26~~ zur Verminderung des Risikos von Spontanaborten.

30. ²³ ~~32.~~ Verwendung nach Anspruch ²⁴ ~~25~~ oder ~~26~~ zur Verminderung des Risikos von malignen Erkrankungen, insbesondere eines Brust- oder Colonkarzinoms.
- 5 ^{31.} ~~33.~~ Verwendung nach Anspruch ²³ ~~25~~ oder ²⁴ ~~26~~ zur Verminderung des Risikos von Herz-/Kreislauferkrankungen
- 10 ^{32.} ~~34.~~ Verwendung von 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat, Drospirenon und Ethinylestradiol nach Anspruch ²⁵ ~~27~~ bis ³¹ ~~33~~.
- ^{33.} ~~35.~~ Verwendung von 451 µg des Kalziumsalzes der 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure, 3 mg Drospirenon und 20 µg Ethinylestradiol nach Anspruch ²⁵ ~~27~~ bis ³¹ ~~33~~.
- 15 ^{34.} ~~36.~~ Verwendung von 451 µg des Kalziumsalzes der 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure, 3 mg Drospirenon und 30 µg Ethinylestradiol nach Anspruch ²⁵ ~~27~~ bis ³¹ ~~33~~.
- 20 ^{35.} ~~37.~~ Verwendung nach Anspruch ²² ~~23~~ oder ²³ ~~24~~, dadurch gekennzeichnet, dass die vorausgegangene Einnahme zumindest des 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolates in einer Retardform erfolgt.
- 25 ^{36.} ~~38.~~ Kit nach Anspruch ¹⁶ ~~17~~ enthaltend
- 21 tägliche Dosiseinheiten enthaltend ein Arzneimittel nach Anspruch ¹⁴ ~~15~~ und
 - 7 tägliche Dosiseinheiten enthaltend 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat.
- 30 ^{37.} ~~39.~~ Kit nach Anspruch ¹⁶ ~~17~~ enthaltend
- 24 tägliche Dosiseinheiten enthaltend ein Arzneimittel nach Anspruch ¹⁴ ~~15~~ und
 - 4 tägliche Dosiseinheiten enthaltend 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat.

¹⁶
38 ~~40~~. Kit nach Anspruch ~~17~~ ¹⁶ enthaltend

- 21 tägliche Dosiseinheiten enthaltend ein Arzneimittel nach Anspruch ~~16~~ ¹⁵ und
- 7 tägliche Dosiseinheiten enthaltend 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat.

5

39. ~~41~~. Verfahren zur Formulierung des Arzneimittels nach einem der Ansprüche 1 bis ~~16~~ ¹⁵, dadurch gekennzeichnet, dass das 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat erst nach dem Granulieren aufgezogen wird.

³⁹
10 ~~40~~ ~~42~~. Verfahren nach Anspruch ~~41~~ ³⁹, dadurch gekennzeichnet, dass niedrig substituierte Hydroxypropylzellulose als Binder verwendet wird.

¹⁶
15 ~~41~~ ~~43~~. Kit nach Anspruch ~~17~~ ¹⁶, enthaltend mehr als 28 tägliche Dosiseinheiten, wobei mindestens 28 tägliche Dosiseinheiten ein Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis ~~16~~ ¹⁵ enthalten und wobei mindestens eine tägliche Dosiseinheit 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat enthält und wobei die Dosiseinheiten so angeordnet sind, dass zuerst die das Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis ~~16~~ ¹⁵ enthaltenden Dosiseinheiten und anschließend die nur das 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat enthaltenden Dosiseinheiten einzunehmen sind.

20

⁴¹
25 ~~42~~ ~~44~~. Kit nach Anspruch ~~43~~ ⁴¹, worin die Anzahl der ein Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis ~~16~~ ¹⁵ enthaltenden Dosiseinheiten 28 plus 21, 22, 23, 24, 25, 26 oder 27 oder ein ganzzahliges Vielfaches von 28 plus 21, 22, 23, 24, 25, 26 oder 27 beträgt und wobei die Anzahl der täglichen Dosiseinheiten, die nur das 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolat enthalten, 7, 6, 5, 4, 3, 2 oder 1 beträgt.

30

⁴²
~~43~~ ~~45~~. Kit nach Anspruch ~~44~~ ⁴², worin das Vielfache 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12 beträgt.

¹⁵
~~44~~ ~~46~~. Kit enthaltend mehr als 28 tägliche Dosiseinheiten, wobei mindestens 28 tägliche Dosiseinheiten ein Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis ~~16~~ ¹⁵ enthalten und wobei mindestens eine tägliche Dosiseinheit ein Placebo oder

ein Blindpillentag ist, und wobei die Dosiseinheiten so angeordnet sind, dass
zuerst die das Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis ~~18~~¹⁵ enthaltenden
Dosiseinheiten einzunehmen sind.

- 5 ~~47~~⁴⁵. Kit nach Anspruch ~~46~~⁴⁴, worin die Anzahl der ein Arzneimittel nach einem der
Ansprüche 1 bis ~~18~~¹⁵ enthaltenden Dosiseinheiten 28 plus 21, 22, 23, 24, 25,
26 oder 27 oder ein ganzzahliges Vielfaches von 28 plus 21, 22, 23, 24, 25,
26 oder 27 beträgt und wobei die Anzahl der Placebos oder Blindpillentage
7, 6, 5, 4, 3, 2 oder 1 beträgt.
- 10 ~~46~~⁴⁵. Kit nach Anspruch ~~47~~, worin das Vielfache 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder
12 beträgt.
- 15 ~~47~~⁴¹ ~~48~~⁴⁶. Kit nach einem der Ansprüche ~~43~~ bis ~~48~~, worin die Arzneimittel enthaltenden
Dosiseinheiten ein Arzneimittel nach Anspruch ~~15~~¹⁴ enthalten.
- ~~48~~⁴¹ ~~50~~⁴⁶. Kit nach einem der Ansprüche ~~43~~ bis ~~48~~, worin die Arzneimittel enthaltenden
Dosiseinheiten ein Arzneimittel nach Anspruch ~~18~~¹⁵ enthalten.

PCT

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

Applicant's or agent's file reference 53350AWO	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/EP2006/004858	International filing date (<i>day/month/year</i>) 15.05.2006	Priority date (<i>day/month/year</i>) 13.05.2005
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/519		
Applicant BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT		

4. This report contains indications relating to the following items:
- | | | |
|-------------------------------------|--------------|---|
| ☒ | Box No. I | Basis of the report |
| ☐ | Box No. II | Priority |
| ☐ | Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| ☐ | Box No. IV | Lack of unity of invention |
| ☒ | Box No. V | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| ☐ | Box No. VI | Certain documents cited |
| ☐ | Box No. VII | Certain defects in the international application |
| ☐ | Box No. VIII | Certain observations on the international application |

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/EP2006/004858

Box No. I	Basis of the report
1.	With regard to the language, this report is based on: ☒ the international application in the language in which it was filed ☐ the translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of: ☐ international search (Rule 12.3(a) and 23.1(b)) ☐ publication of the international application (Rule 12.4(a)) ☐ international preliminary examination (Rule 55.2(a) and/or 55.3(a)) 2. With regard to the elements of the international application, this report is based on (<i>replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report</i>): ☐ the international application as originally filed/furnished ☒ the description: pages <u>1-25</u> as originally filed/furnished pages* _____ received by this Authority on _____ pages* _____ received by this Authority on _____ ☒ the claims: nos. _____ as originally filed/furnished nos.* _____ as amended (together with any statement) under Article 19 nos.* <u>1-48</u> received by this Authority on _____ nos.* _____ received by this Authority on _____ ☒ the drawings: sheets <u>1</u> as originally filed/furnished sheets* _____ received by this Authority on _____ sheets* _____ received by this Authority on _____ ☐ a sequence listing and/or any related table(s) – see Supplemental Box Relating to Sequence Listing. 3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of: ☐ the description, pages _____ ☐ the claims, nos. _____ ☐ the drawings, sheets/figs _____ ☐ the sequence listing (<i>specify</i>): _____ ☐ any table(s) related to sequence listing (<i>specify</i>): _____ 4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)). ☐ the description, pages _____ ☐ the claims, nos. _____ ☐ the drawings, sheets/figs _____ ☐ the sequence listing (<i>specify</i>): _____ ☐ any table(s) related to sequence listing (<i>specify</i>): _____

* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/EP2006/004858

Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement		
1.	Statement		
	Novelty (N)	Claims <u>1-48</u>	YES
		Claims _____	NO
	Inventive step (IS)	Claims <u>1-48</u>	YES
		Claims _____	NO
	Industrial applicability (IA)	Claims <u>1-48</u>	YES
		Claims _____	NO
2.	Citations and explanations (Rule 70.7)		
	Reference is made to the following documents:		
	D1: EP-A2-0 898 965 (EPROVA AG [CH] MERCK EPROVA AG [CH]), 3 March 1999 (1999-03-03)		
	D2: WO 03/070255 A (PANTARHEI BIOSCIENCE B V [NL]; COELINGH BENNINK HERMAN JAN TI [NL]), 28 August 2003 (2003-08-28) (cited in the application)		
	D3: US 2006/034954 A1 (BLAND JEFFREY S [US] ET AL), 16 February 2006 (2006-02-16)		
	Explicit reference to the relevant passages will only be made in cases where this has not already been done in the international search report.		
	<u>PCT Article 33(2)</u>		
	The subject matter of claims 1 to 48 is novel and therefore meets the requirement of PCT Article 33(2).		
	Document D1 discloses the use of 5-methyltetrahydrofolate for folate substitution in cases of MTHFR deficiency. Document D2 discloses both the use of a combination containing an estrogen, a gestagen, folic acid and vitamin B12 as an oral contraceptive and the use of a combination containing an estrogen, a		

Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
-----------	---

gestagen, a tetrahydrofolate (5-methyltetrahydrofolate) and vitamin B12 for the treatment or prevention of diseases caused by folate deficiency. Document D3 discloses a pharmaceutical formulation containing 5-methyltetrahydrofolate, phytoestrogens and vitamin B6.

The following combinations of features are novel over the prior art:

Pharmaceutical product containing:

- (a) 5-methyltetrahydrofolate
- (b) estrogens selected from the group comprising ethinylestradiol, mestranol, quinestranol, estradiol, estrone, estrane, estriol, estetrol and conjugated equine estrogens and/or gestagens
- (c) in the absence of vitamin B12.

PCT Article 33(3)

The application meets the requirement of PCT Article 33(3) because the subject matter of claims 1 to 48 appears to be inventive.

Document D2 represents the closest prior art. D2 discloses both the use of a combination containing an estrogen, a gestagen, folic acid and vitamin B12 as an oral contraceptive and the use of a combination containing an estrogen, a gestagen, a tetrahydrofolate (5-methyltetrahydrofolate) and vitamin B12 for the treatment or prevention of diseases caused by folate deficiency. To prevent the folate from masking the symptoms of vitamin B12 deficiency, D2 proposes the simultaneous administration of vitamin B12. The problem to be solved can therefore be defined as that of finding a drug for

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/EP2006/004858

Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
	treating or preventing diseases caused by folate deficiency, more particularly in cases of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism (C677T mutation, known as thermolabile MTHFR) without masking a possible vitamin B12 deficiency. The present application proposes the use of a combination containing 5-methyltetrahydrofolate, an estrogen selected from a specific list, and/or a gestagen. In view of the prior art teaching it is noted that there is nothing in the prior art to suggest that the problem of interest can be solved in the way disclosed in the present application. On the basis of the biochemical observations in the present application the assertion that 5-methyltetrahydrofolate is biologically active only in the presence of vitamin B12 seems plausible, and therefore the claimed drug would not mask the symptoms of vitamin B12 deficiency. From the usage reports in the present application it also seems reasonable to assume that taking the claimed drug will result in a level of folate substitution that is sufficient for the claimed purposes. The solution proposed in the claims therefore appears to involve an inventive step (PCT Article 33(3)). <u>PCT Article 33(4)</u> The subject matter of claims 1 to 48 is considered industrially applicable (PCT Article 33(4)).

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 16 November 2007 (16.11.2007)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 53350AWO	
International application No. PCT/EP2006/004858	International filing date (day/month/year) 15 May 2006 (15.05.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☐ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address PIETRZIK, Klaus Promenade 6 53340 Meckenheim Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant and inventor for the US only.		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the designated Offices concerned	
☐ the International Searching Authority	☒ the elected Offices concerned	
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 89 70	Authorized officer Buloz Isabel e-mail pt06.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 06
---	---

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 16 November 2007 (16.11.2007)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 53350AWO	
International application No. PCT/EP2006/004858	International filing date (day/month/year) 15 May 2006 (15.05.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address BLODE, Hartmut Rathauspromenade 4 13437 Berlin Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

The applicant and inventor identified in Box 1 should be deleted from the records

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority	☒ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority	☒ other: BLODE, Hartmut

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 89 70	Authorized officer Buloz Isabel e-mail pt06.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 06
---	---

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

An:

siehe Formular PCT/ISA/220

PCT

SCHRIFTLICHER BESCHIED DER INTERNATIONALEN RECHERCHENBEHÖRDE (Regel 43bis.1 PCT)

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr)
210 (Blatt 2)

siehe Formular PCT/ISA/

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
siehe Formular PCT/ISA/220

WEITERES VORGEHEN
siehe Punkt 2 unten

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/004858

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
15.05.2006

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
13.05.2006

Internationale Patentklassifikation (IPC) oder nationale Klassifikation und IPC

INV. A61K31/519 A61K31/135 A61K31/7028 A61K31/00 A61K31/565 A61K31/57 A61K31/525 A61K31/4415
A61P15/18 A61P15/12 A61K31/585

Anmelder

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

1. Dieser Bescheid enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- ☒ Feld Nr. I Grundlage des Bescheids
- ☐ Feld Nr. II Priorität
- ☐ Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- ☐ Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- ☒ Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Regel 43bis.1 a) i) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- ☐ Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen
- ☐ Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- ☐ Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

2. WEITERES VORGEHEN

Wird ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung gestellt, so gilt dieser Bescheid als schriftlicher Bescheid der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde ("IPEA"); dies trifft nicht zu, wenn der Anmelder eine andere Behörde als diese als IPEA wählt und die gewählte IPEA dem Internationalen Büro nach Regel 66.1bis b) mitgeteilt hat, dass schriftliche Bescheide dieser Internationalen Recherchenbehörde nicht anerkannt werden.

Wenn dieser Bescheid wie oben vorgesehen als schriftlicher Bescheid der IPEA gilt, so ist der Anmelder aufgefordert, bei der IPEA vor Ablauf von 3 Monaten ab dem Tag, an dem das Formblatt PCT/ISA/220 abgesandt wurde oder vor Ablauf von 22 Monaten ab dem Prioritätsdatum, je nachdem, welche Frist später abläuft, eine schriftliche Stellungnahme und, wo dies angebracht ist, Änderungen einzureichen.

Weitere Optionen siehe Formblatt PCT/ISA/220.

3. Nähere Einzelheiten siehe die Anmerkungen zu Formblatt PCT/ISA/220.

Name und Postanschrift der
Internationalen Recherchenbehörde



Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Datum der Fertigstellung
dieses Bescheids

siehe Formular
PCT/ISA/210

Bevollmächtigter Bediensteter

Loher, Florian

Tel. +49 89 2399-7839



Feld Nr. I Grundlage des Bescheids

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bescheid auf

- ☒ der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde
- ☐ einer Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache , bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (Regeln 12.3 a) und 23.1 b)).

2. Hinsichtlich der **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz**, die in der internationalen Anmeldung offenbart wurde und für die beanspruchte Erfindung erforderlich ist, ist der Bescheid auf folgender Grundlage erstellt worden:

a. Art des Materials

- ☐ Sequenzprotokoll
- ☐ Tabelle(n) zum Sequenzprotokoll

b. Form des Materials

- ☐ in Papierform
- ☐ in elektronischer Form

c. Zeitpunkt der Einreichung

- ☐ in der eingereichten internationalen Anmeldung enthalten
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in elektronischer Form eingereicht
- ☐ bei der Behörde nachträglich für die Zwecke der Recherche eingereicht

3. ☐ Wurden mehr als eine Version oder Kopie eines Sequenzprotokolls und/oder einer dazugehörigen Tabelle eingereicht, so sind zusätzlich die erforderlichen Erklärungen, dass die Information in den nachgereichten oder zusätzlichen Kopien mit der Information in der Anmeldung in der eingereichten Fassung übereinstimmt bzw. nicht über sie hinausgeht, vorgelegt worden.

4. Zusätzliche Bemerkungen:

**Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Regel 43*bis*.1 a) i) hinsichtlich der Neuheit, der
erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur
Stützung dieser Feststellung**

1. Feststellung

Neuheit Ja: Ansprüche 2-16, 19, 21, 22, 25-32 und 34-50
Nein: Ansprüche 1, 17, 18, 20, 23, 24 und 33

Erfinderische Tätigkeit Ja: Ansprüche
Nein: Ansprüche 1-50

Gewerbliche Anwendbarkeit Ja: Ansprüche: 1-50
Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Zu Punkt V

Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: EP-A2-0 898 965 (EPROVA AG [CH] MERCK EPROVA AG [CH]) 3. März 1999 (1999-03-03)
- D2: WO 03/070255 A (PANTARHEI BIOSCIENCE B V [NL]; COELINGH BENNINK HERMAN JAN TI [NL]) 28. August 2003 (2003-08-28) in der Anmeldung erwähnt
- D3: US 2006/034954 A1 (BLAND JEFFREY S [US] ET AL) 16. Februar 2006 (2006-02-16)

Auf die relevanten Passagen wird nur in solchen Fällen explizit hingewiesen, in denen selbige nicht im internationalen Recherchenbericht genannt worden sind.

Art 33(2) Die vorliegende Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse des Artikels 33(2) PCT, weil der Gegenstand der Ansprüche 1, 17, 18, 20, 23, 24 und 33 nicht neu ist.

D3 offenbart eine pharmazeutische Formulierung enthaltend 5-Methyltetrahydrofolat, Estrogen (Phytoöstrogene) und Vitamin B6. Diese Formulierung wird in einem Kit enthaltend 30 Tagesdosen (siehe Absatz 198) angeboten. Daher ist der Gegenstand der Ansprüche 1, 17, 18, 20, 23, 24 und 33 im Lichte von D3 nicht neu.

Art 33(3) Die vorliegende Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse von Artikel 33(3) PCT, da der Gegenstand der Ansprüche 1-50 nicht erfinderisch zu sein scheint.

D2 repräsentiert den nächsten Stand der Technik. D2 offenbart sowohl die Verwendung einer Kombination enthaltend Estrogen, Gestagen und Folsäure als orales Kontrazeptivum sowie die Verwendung einer Kombination enthaltend Estrogen, Gestagen und Tetrahydrofolat (5-Methyltetrahydrofolat) zur Behandlung oder Prävention Folatdefizienz-bedingter Erkrankungen. Das zu lösende Problem kann demnach wie folgt definiert werden: Auffinden eines verbesserten Medikamentes zur Behandlung oder Prävention Folatdefizienz-bedingter Erkrankungen, insbesondere wie in der vorliegenden Anmeldung auch vorgeschlagen bei vorhandenem Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR) Polymorphismus (C677T Mutation = sogenannte thermolabile MTHFR). Die vorliegende Anmeldung schlägt hierzu die Verwendung einer Kombination enthaltend 5-Methyltetrahydrofolat, Estrogen und/oder Gestagen vor. D1 lehrt, dass 5-Methyltetrahydrofolat die bei MTHFR-Defizienz (insbesondere bei thermolabiler MTHFR) bevorzugt zu verabreichende Substanz ist.

Angesichts der Lehre des Standes der Technik wird folgendes festgestellt:

Mit Hinblick auf den Gegenstand der Ansprüche 1, 17, 18, 20, 23, 24 und 33 wird der Anmelder darauf hingewiesen, dass selbst wenn Neuheit gegenüber den oben zitierten Stand-der-Technik-Dokumenten hergestellt werden könnte, in der vorliegenden Anmeldung keine Grundlage für die Feststellung einer erfinderischen Tätigkeit des Gegenstandes der genannten Ansprüche vorhanden zu sein scheint.

Mit Hinblick auf den Gegenstand der Ansprüche 2-16, 19, 21, 22, 25-32 und 34-50 wird darauf hingewiesen, dass in der vorliegenden Anmeldung keine Basis für die Anerkennung einer erfinderischen Tätigkeit erkennbar ist, da derzeit kein Beleg dafür gefunden wird, dass die Neuheits-begründenden technischen Merkmale zu einer Lösung des gestellten Problems beitragen, die vom Fachmann nicht vorhersehbar gewesen wäre.

Daher erscheint die in den Ansprüchen 1-50 der vorliegenden Anmeldung vorgeschlagene Lösung eine erfinderische Tätigkeit im Sinne von Artikel 33(3) PCT zu beinhalten.

Art 33(4) Der Gegenstand der Ansprüche 1-50 wird als gewerblich anwendbar im Sinne von Artikel 33(4) PCT erachtet.

CAPITULO REIVINDICATORIO
(Solicitud Divisional A)

1. Medicamento que contiene
5-metil-(6S)-tetrahidrofolato,
uno o varios estrógenos y progestágenos,
opcionalmente vitamina B₆ y/o vitamina B₂,
y coadyuvantes/vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en
ausencia de vitamina B₁₂.
2. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 1, que contiene al menos un
estrógeno seleccionado del grupo formado por etinilestradiol, mestranol, quinestranol,
estradiol, estrona, estrano, estriol, estetrol y estrógenos equinos conjugados.
3. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 1, que contiene al menos un
gestágeno, seleccionado del grupo formado por levonorgestrel, norgestimato, noretisterona,
didrogesterona, drospirenona, 3-beta-hidroxidesogestrel, 3-cetodesogestrel (=etonogestrel),
17-deacetilnorgestimato, 19-norprogesterona, acetoxipregnenolona, allilestrenol, amgestona,
clormadinona, ciproterona, demegestona, desogestrel, dienogest, dihidrogesterona,
dimetisterona, etisterona, etinodioldiacetato, flurogestona acetato, gastrinona, gestodeno,
gestrinona, hidroximetilprogesterona, hidroxiprogesterona, linestrenol (=linoestrenol),
mecirogestona, medroxiprogesterona, megestrol, melengestrol, nomegestrol, noretindrona
(=noretisterona), noretinodrel, norgestrel (incluyendo d-norgestrel y dl-norgestrel),
norgestrienona, normetisterona, progesterona, qingestanol, (17alfa)-17-hidroxi-11-metilen-
19-norpregna-4,15-dien-20-in-3-ona, tibolona, trimegestona, algestona-acetofenida,
nestorona, promegestona, ésteres de 17-hidroxiprogesterona, 19-nor-
17hidroxiprogesterona, 17alfaetinil-testosterona, 17alfa-etinil-19-nor-testosterona, oxima
de d-17beta-acetoxi-13beta-etil-17alfa-etinil-gon-4-en-3-ona o tanaproget.
4. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 1 que contiene una sal de calcio
cristalina del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico.
5. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 1 que contiene 5-metil-(6S)-
tetrahidrofolato, drospirenona y etinilestradiol.
6. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 5, que contiene una dosis diaria de
entre 0,1 y 10 mg de 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato.

7. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 5 que contiene una dosis diaria de entre 0,4 y 1 mg de 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato.
8. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 5 que contiene una dosis diaria de 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahydrofólico.
9. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 5 que contiene una dosis diaria de entre 0,5 y 5 mg de drospirenona.
10. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 5 que contiene una dosis diaria de 3 mg de drospirenona.
11. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 5 que contiene una dosis diaria de entre 10 y 50 µg de etinilestradiol.
12. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 5 que contiene una dosis diaria de entre 10 y 30 µg de etinilestradiol.
13. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 5 que contiene una dosis diaria de 20 µg de etinilestradiol.
14. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 5 que contiene una dosis diaria de 30 µg de etinilestradiol.
15. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 5 que contiene:
una dosis diaria de 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahydrofólico,
una dosis diaria de 3 mg de drospirenona y
una dosis diaria de 20 µg de etinilestradiol.
16. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 5 que contiene:
una dosis diaria de 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahydrofólico,
una dosis diaria de 3 mg de drospirenona y
una dosis diaria de 30 µg de etinilestradiol.
17. Conjunto (kit) que contiene:
al menos 20 unidades de dosificación diarias que contienen un medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16 y

al menos una unidad de dosificación diaria que contiene 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato, y opcionalmente vitamina B₆ y/o vitamina B₂,

donde la cantidad de todas las unidades de dosificación contenidas en el conjunto es de al menos 28 y

las unidades de dosificación están ordenadas de manera tal que primeramente se tomen las unidades de dosificación que contienen el medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores y luego las unidades de dosificación que solamente contienen 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato.

18. Conjunto (kit) de acuerdo con la reivindicación 17 que contiene:

20–30 unidades de dosificación diarias que contienen un medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16 y

1–10 unidades de dosificación diarias que contienen 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato.

19. Conjunto (kit) de acuerdo con la reivindicación 17 que contiene:

21–26 unidades de dosificación diarias que contienen un medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16 y

2–7 unidades de dosificación diarias que contienen 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato

donde la cantidad de todas las unidades de dosificación contenidas en el conjunto es de 28.

20. Conjunto (kit) de acuerdo con la reivindicación 17 que contiene

21 unidades de dosificación diarias que contienen un medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16 y

7 unidades de dosificación diarias que contienen 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato.

21. Conjunto (kit) de acuerdo con la reivindicación 17 que contiene

24 unidades de dosificación diarias que contienen un medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16 y

4 unidades de dosificación diarias que contienen 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato.

22. Conjunto (kit) de acuerdo con la reivindicación 17 que contiene 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahydrofólico en cada unidad de dosificación diaria.

23. Conjunto (kit) de acuerdo con la reivindicación 17 que contiene:

21 unidades de dosificación diarias que contienen un medicamento de acuerdo con la reivindicación 15 y

7 unidades de dosificación diarias que contienen 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato.

24. Conjunto (kit) de acuerdo con la reivindicación 17 que contiene:
24 unidades de dosificación diarias que contienen un medicamento de acuerdo con la reivindicación 15 y
4 unidades de dosificación diarias que contienen 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato.
25. Conjunto (kit) de acuerdo con la reivindicación 17 que contiene:
21 unidades de dosificación diarias que contienen un medicamento de acuerdo con la reivindicación 16 y
7 unidades de dosificación diarias que contienen 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato.
26. Procedimiento para formular el medicamento de una de las Reivindicaciones 1 a 16, caracterizado porque el 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato recién se incorpora después del granulado.
27. Procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 26, caracterizado porque se usa hidroxipropilcelulosa poco sustituida como aglutinante.
28. Conjunto (kit) de acuerdo con la Reivindicación 17, que contiene al menos 28 unidades de dosificación diarias de un medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16 y donde al menos una unidad diaria contiene 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato y donde las unidades de dosificación están ordenadas de manera tal que primeramente se tomen las unidades de dosificación que contienen el medicamento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 16 y luego las unidades de dosificación que contienen solamente 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato.
29. Conjunto (kit) de acuerdo con la Reivindicación 28, donde la cantidad de unidades de dosificación que contienen un medicamento de las Reivindicaciones 1 a 16 es de 28 más 21, 22, 23, 24, 25, 26 o 27 o un múltiplo entero de 28 más 21, 22, 23, 24, 25, 26 o 27 y donde la cantidad de unidades de dosificación diarias que contienen solamente 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato es de 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1.
30. Conjunto (kit) de acuerdo con la Reivindicación 29, donde el múltiplo es de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12.
31. Conjunto (kit) que contiene más de 28 unidades de dosificación, donde al menos 28 unidades de dosificación diarias contienen un medicamento de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 16 y donde al menos una unidad de dosificación diaria es un placebo o

un día sin administración y donde las unidades de dosificación están ordenadas de manera tal que primeramente deben tomarse las unidades de dosificación que contienen el medicamento de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 16.

32. Conjunto (kit) de acuerdo con la Reivindicación 31, donde la cantidad de unidades de dosificación que contienen un medicamento de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 16 es de 28 más 21, 22, 23, 24, 25, 26 o 27 o un múltiplo entero de 28 más 21, 22, 23, 24, 25, 26 o 27 y donde la cantidad de placebos o de días sin administración es de 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1.

33. Conjunto (kit) de acuerdo con la Reivindicación 32, donde el múltiplo es 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12.

34. Conjunto (kit) de acuerdo con una de las Reivindicaciones 28 a 33, donde las unidades de dosificación que contienen medicamento contienen un medicamento de acuerdo con la Reivindicación 15.

35. Conjunto (kit) de acuerdo con una de las Reivindicaciones 28 a 33, donde las unidades de dosificación que contienen medicamento contienen un medicamento de acuerdo con la Reivindicación 16.
