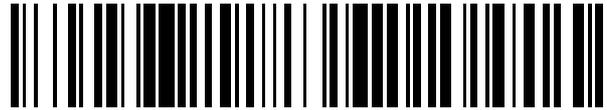


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 403 679**

51 Int. Cl.:

A61K 31/525 (2006.01)

A61K 31/4415 (2006.01)

A61K 31/714 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2006 E 06723165 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2013 EP 1853267**

54 Título: **Agentes que contienen ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12 y su uso**

30 Prioridad:

01.03.2005 DE 102005009379

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

21.05.2013

73 Titular/es:

**PHRONTIER S.A.R.L. (100.0%)
2 RUE ST. CLAIRE
76490 CAUDEBEC-EN-CAUX, FR**

72 Inventor/es:

GÖRNE, MARTIN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 403 679 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Agentes que contienen ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12 y su uso

5 La presente invención se refiere a agentes que contienen ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12 y su uso para la regulación de niveles de homocisteína. Los agentes son útiles con ello sobre todo para el tratamiento preventivo y agudo de enfermedades vasculares. Se describen en particular agentes farmacéuticos y suplementos dietéticos con una combinación de principios activos correspondiente así como agentes en forma de envases comerciales con correspondientes preparados de combinación o monopreparados para su aplicación combinada.

10 Desde hace poco tiempo se conoce que la homocisteína representa un factor de riesgo para enfermedades vasculares periféricas y cerebrales coronarias. Los pacientes con homocisteinemia hereditaria, una enfermedad autosómica recesiva, tienen niveles en plasma de homocisteína que se encuentran aproximadamente 10-20 veces por encima de los valores normales. En niños que están afectados por la forma homocigótica de la enfermedad se hacen notar de manera prematura modificaciones vasculares que representan la causa principal del resultado con frecuencia letal de la enfermedad en la infancia. Mientras que los elevados niveles de homocisteína en las formas de la hiperhomocisteinemia condicionadas genéticamente por regla general se deben a una deficiencia de la cistationina- β -sintasa y/o a una mutación de la 5,10-metilentetrahidrofolato-reductasa, pueden conducir también las modificaciones del metabolismo del ácido fólico, de la vitamina B6, de la vitamina B12 y de betaína a elevados niveles de homocisteína. Correspondientemente a esto pueden aparecer también formas adquiridas de la hiperhomocisteinemia. Por ejemplo, las insuficiencias renales o una deficiencia de ácido fólico, cobalamina y/o piridoxina o metabolitos de los mismos pueden conducir a elevados niveles de homocisteína. En particular en personas mayores, una deficiencia en vitaminas de este tipo que puede originarse por una alimentación insuficiente o mediante malabsorción se considera como el motivo más frecuente de hiperhomocisteinemia adquirida.

La vitamina B12 es necesaria para transferir una unidad de 1-carbono de ácido fólico a homocisteína y transformar ésta en metionina. La vitamina B6 participa en una ruta metabólica para la degradación de homocisteína en exceso.

25 Ya se propuso usar los más diversos preparados vitamínicos que contenían ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12 para la reducción de elevados niveles de homocisteína.

Por ejemplo, el documento US 5.932.624 describe un agente que contiene 500 μ g de ácido fólico, 25 μ g de vitamina B12 y 10 mg de vitamina B6. Dependiendo del estado del paciente deben administrarse en general de 300 μ m a 2000 μ g de ácido fólico, de 25 μ g a 1000 μ g de vitamina B12 y de 5 mg a 20 mg de vitamina B6 de modo que se reduzcan los niveles en plasma de homocisteína hasta valores normales.

30 La combinación indicada en el documento US 6.274.170 de vitaminas y aspirina para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas contiene de 400 μ g a 1000 μ g de ácido fólico, de 3 mg a 25 mg de vitamina B6 y de 5 μ g a 500 μ g de vitamina B12.

35 Un suplemento multivitamínico y de minerales que contiene además de una serie de otras vitaminas y oligoelementos esenciales 800 μ g de ácido fólico, 25 mg de vitamina B6 y 400 μ g de vitamina B12 se describe en el documento US 6.299.896. También este agente debe poder reducir los niveles de homocisteína.

Una ingestión diaria de 180 μ g a 800 μ g de ácido fólico, de 1,6 mg a 4,6 mg de vitamina B6 y de 1,5 μ g a 4,0 μ g de vitamina B12 junto con fibras que contienen β -glucano o glucomanano se recomienda en el documento US 6.210.686 para mejorar la composición de lípidos séricos, reducir los niveles de homocisteína y proteger a las lipoproteínas frente a la oxidación.

40 Para la prevención y el tratamiento de elevados niveles en suero de homocisteína, cistationina, ácido metilmalónico o ácido 2-metilcitríco deben usarse preparaciones vitamínicas de acuerdo con el documento US 6.297.224 y los documentos US 6.207.651 y US 5.563.126 relacionados con ello, que contienen 0,4 mg o 1,0 mg de ácido fólico junto con 25 mg de vitamina B6 y 2,0 mg de vitamina B12.

45 El documento US 6.129.918 describe un agente a base de ajo para la reducción de niveles en plasma de homocisteína. Adicionalmente al ajo o extracto de ajo, este agente puede contener ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12. Los tres principios activos mencionados en último lugar deben reforzar a este respecto las propiedades ventajosas del ajo.

50 El documento WO 03/068231 se refiere a agentes que contienen ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12, así como a su uso para la regulación de niveles de homocisteína. La proporción de cantidad en peso de ácido fólico con respecto a vitamina B6 y de vitamina B12 con respecto a vitamina B6 se indica en un intervalo de aproximadamente 1:67 a 1:150 y la proporción de cantidad en peso de ácido fólico con respecto a vitamina B12 en un intervalo de aproximadamente 1:0,67 a 1:1,50. Estos agentes tienen una cierta acción reductora de niveles de homocisteína. Sin embargo se determinó que en algunos pacientes tratados de esta manera aparecieron efectos secundarios indeseados, tales como parestesia en las extremidades.

55

Se encontró ahora sorprendentemente que pueden evitarse efectos secundarios de este tipo y sin embargo pueden reducirse de manera eficaz los niveles de homocisteína cuando se usaba, en lugar de la combinación conocida por el documento WO 03/068231 de ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12, una combinación reducida en cantidad de vitamina B6.

5 Por tanto son objeto de la presente invención agentes a base de ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12 o derivados y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos que se caracterizan porque la proporción de cantidad de ácido fólico con respecto a vitamina B6 y de vitamina B12 con respecto a vitamina B6 se encuentra en un intervalo de aproximadamente 1:41 y aproximadamente 1:61 y la proporción de cantidad de ácido fólico con respecto a vitamina B12 en un intervalo de aproximadamente 1:0,82 y aproximadamente 1:1,22.

10 Los agentes de acuerdo con la invención a base de ácido fólico, derivados fisiológicamente aceptables o sales de los mismos (para fines de simplificación denominados también "ácidos fólicos" o "componente de ácido fólico"), vitamina B6, derivados fisiológicamente aceptables o sales de los mismos (para fines de simplificación denominados también "vitaminas B6" o "componente de vitamina B6") y vitamina B12, derivados fisiológicamente aceptables o sales de los mismos (para fines de simplificación denominados también "vitaminas B12" o "componente de vitamina B12") ofrecen ventajas esenciales en la regulación de niveles de homocisteína y con ello en el tratamiento preventivo y agudo de enfermedades vasculares.

Por tanto es objetivo de la presente invención también el uso de la combinación de acuerdo con la invención de ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12 o derivados y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos para la regulación del nivel de homocisteína. La regulación se refiere en particular en el ámbito agudo a la reducción de elevados niveles de homocisteína, es decir en particular al tratamiento de hiperhomocisteinemia, así como en el ámbito profiláctico a la prevención de elevados niveles de homocisteína y al mantenimiento de niveles de homocisteína normales. Con la regulación de niveles de homocisteína está asociado en particular un tratamiento profiláctico de enfermedades que están relacionadas con elevados niveles de homocisteína, o sea en particular aquéllas que van acompañadas de o se tratan por elevados niveles de homocisteína.

25 Por tanto, otro objetivo de la presente invención es el uso de la combinación de acuerdo con la invención de ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12 o derivados y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos para el tratamiento de enfermedades que están relacionadas con un elevado nivel de homocisteína. A esto pertenecen en particular enfermedades vasculares, tales como arteriosclerosis, trombosis venosas y oclusiones arteriales, lesiones fetales, tales como defectos del tubo neural, y enfermedades neurodegenerativas, tales como determinadas formas de la demencia de tipo Alzheimer.

En este sentido son objeto de la invención también agentes para la regulación del nivel de homocisteína y para el tratamiento de enfermedades que están relacionadas con elevados niveles de homocisteína. Estos agentes se basan en la combinación de principios activos de acuerdo con la invención y eventualmente otros principios activos, pudiéndose formular los principios activos o componentes de principios activos conjuntamente en una formulación o por separado en al menos dos o tres formulaciones distintas.

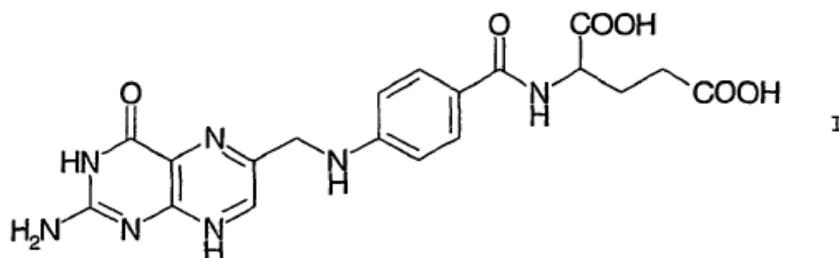
Ciertas ventajas especiales de un uso de la combinación de principios activos de acuerdo con la invención se muestran en determinados grupos de pacientes en los que el tratamiento con agentes reductores del nivel de homocisteína está unido a efectos secundarios. A estos pertenecen en particular parestesias en la zona de las extremidades, en particular en mano, brazo, pie y/o pierna, que parece que están relacionadas con la administración de una cantidad de vitamina B6 relativamente alta. Por lo tanto se prefiere de acuerdo con la invención limitar la proporción de cantidad de ácido fólico y/o vitamina B12 con respecto a vitamina B6 a como máximo 1:61 (es decir la cantidad de vitamina B6 asciende como máximo a 61 veces la cantidad de ácido fólico o vitamina B12). Esto se aplica en particular cuando la dosis diaria de ácido fólico o vitamina B12 se selecciona relativamente alta con respectivamente hasta 1,2 mg. Otra posibilidad independiente de esto consiste en limitar la dosis máxima diaria de vitamina B6 a menos de 70 mg.

Son especialmente ventajosos agentes y usos en los que la proporción de cantidad de ácido fólico con respecto a vitamina B6 con respecto a vitamina B12 asciende aproximadamente a 1 con respecto a 50 con respecto a 1.

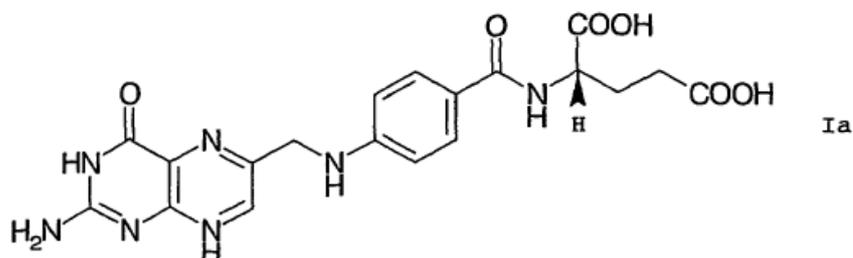
Según un aspecto especial de la invención, se realiza el uso de los principios activos en las proporciones de cantidad indicadas anteriormente de manera que a un individuo que va a tratarse con el peso de un adulto promedio de aproximadamente 75 kg se le administra preferentemente una dosis diaria inferior a 70 mg de vitamina B6, en particular inferior a 65 mg de vitamina B6 y sobre todo de cómo máximo 60 mg de vitamina B6.

A este respecto, las proporciones de cantidad indicadas se refieren a cantidades en peso de los principios activos ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12, de modo que para las sales y los derivados ha de realizarse en caso necesario una conversión correspondiente. Esto se aplica de manera análoga para las proporciones de principios activos indicadas en la presente descripción. Como alternativa, las proporciones pueden referirse también a cantidades molares, de modo que con la suposición de que 1 mol del respectivo derivado o sal contiene 1 mol de ácido fólico, vitamina B6 o vitamina B12, las proporciones de cantidad en moles para ácido fólico, vitamina B6, vitamina B12 y sus derivados y/o sales pueden expresarse de manera unitaria.

El "ácido fólico" designa de acuerdo con la invención ácido N-pteroilglutámico de fórmula I



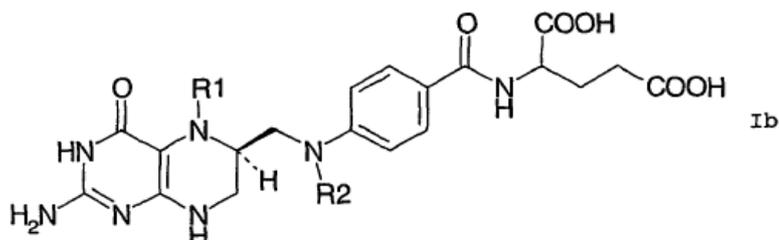
incluyendo los isómeros ópticos que caen dentro de esta fórmula tanto como mezclas, por ejemplo como racemato, como en forma pura, por ejemplo enantiómeros R o S. Se prefiere ácido N-pteroil-L-glutámico de fórmula Ia



5

A los derivados de ácido fólico pertenecen sobre todo metabolitos de ácido fólico así como amidas y ésteres del ácido fólico como también de los metabolitos. Son ventajosos amidas y ésteres que pueden hidrolizarse en condiciones fisiológicas, tales como amidas con alquilaminas C₁-C₁₀ o ésteres con alcoholes C₁-C₁₀. Una forma especial de las amidas son ácidos N-pteroilpoliglutámico.

10 A los metabolitos de ácido fólico pertenecen sobre todo ácidos H₄-fólicos de fórmula Ib



15 en la que R1 representa hidrógeno, metilo, -HC=O (formilo) o -HC=NH (formimino) y R2 representa hidrógeno o -HC=O (formilo), o R1 y R2 tomados juntos forman un puente de metileno o metenilo. Los isómeros ópticos que caen dentro de esta fórmula son realizaciones anteriores incluidas de manera correspondiente, prefiriéndose también en este caso los derivados de ácido L-glutámico. En particular pueden mencionarse ácido tetrahydrofólico, ácido 5-metiltetrahydrofólico, ácido 5,10-metilentetrahydrofólico, ácido 5-formiltetrahydrofólico, ácido 10-formiltetrahydrofólico, ácido 5-formiminotetrahydrofólico y ácido 5,10-meteniltetrahydrofólico.

A las sales de ácido fólico o derivados de ácido fólico fisiológicamente aceptables pertenecen sales de adición de ácido y base así como correspondientes formas mixtas.

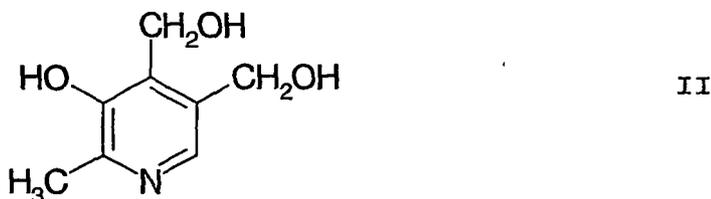
20 A las sales de adición de ácido pertenecen sales de ácido fólico o derivados de ácido fólico con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico, o ácidos orgánicos, en particular ácidos carboxílicos, por ejemplo ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido málico, ácido mandélico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glucónico o ácidos sulfónicos, por ejemplo ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido toluenosulfónico, y similares.

25 A las sales de adición de base pertenecen sales de ácido fólico o derivados de ácido fólico con bases inorgánicas, por ejemplo hidróxidos o carbonatos metálicos de metales alcalinos, alcalinotérreos o de transición, o con bases orgánicas, por ejemplo amoníaco o aminoácidos básicos, tales como arginina y lisina, aminas, por ejemplo metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, 1-amino-2-propanol, 3-amino-1-propanol o hexametilentetramina, aminas cíclicas saturadas con 4 a 6 átomos de carbono de anillo, tales como piperidina, piperazina, pirrolidina y morfina, así como otras bases

orgánicas, por ejemplo N-metilglucamina, creatina y trometamina, así como compuestos de amonio cuaternario, tales como tetrametilamonio y similares.

Se prefieren sales con bases inorgánicas, por ejemplo folatos de Na, K, Mg, Ca, Zn, Cr y Fe.

La "vitamina B6" designa de acuerdo con la invención 4,5-bis(hidroximetil)-2-metil-3-piridinol de fórmula II

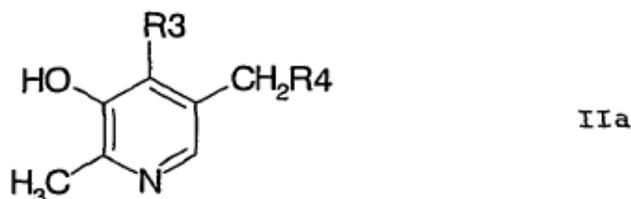


5

designado también piridoxina (INN).

A los derivados de vitamina B6 pertenecen sobre todo piridoxales y piridoxaminas así como ésteres de las piridoxinas, piridoxales y piridoxaminas. Son ventajosos también en este caso ésteres que pueden hidrolizarse en condiciones fisiológicas.

10 En particular pueden nombrarse en este contexto las piridoxinas, piridoxales y piridoxaminas de fórmula IIa



en la que R3 representa CH₂OH, CHO o CH₂NH₂ y R4 representa OH o OPO₃H₂.

15 A las sales de vitamina B6 o derivados de vitamina B6 fisiológicamente aceptables pertenecen en particular sales de adición de ácido, por ejemplo con los ácidos inorgánicos y orgánicos anteriormente mencionados. En particular puede nombrarse el clorhidrato, sobre todo HCl de piridoxina.

La "vitamina B12" se designa también cianocobalamina o cobalamina.

A los derivados de vitamina B12 pertenecen en particular cobalaminas en las que el grupo ciano de la cianocobalamina está sustituido por otro compañero de coordinación del cobalto. A esto pertenecen sobre todo la hidroxocobalamina, acuocobalamina, nitrosocobalamina, metilcobalamina y adenosilcobalamina (coenzima B12).

20 A las sales de vitamina B12 o derivados de vitamina B12 fisiológicamente aceptables pertenecen en particular sales de adición de ácido por ejemplo con los ácidos inorgánicos y orgánicos anteriormente mencionados. En particular puede nombrarse el acetato de la hidroxocobalamina.

Los ácidos fólicos, las vitaminas B6 y B12 se conocen bastante y pueden adquirirse o ponerse a disposición de manera en sí conocida.

25 Además de los componentes de ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12, los agentes de acuerdo con la invención pueden incluir otros principios activos. En caso de estos principios activos puede tratarse en particular de aquéllos cuya acción sea similar a la acción mediada por ácido fólico, vitamina B6 o vitamina B12 o complementa a ésta y que en particular corresponde a los fines de uso de acuerdo con la invención. Así puede ser ventajoso administrar, adicionalmente a la combinación de acuerdo con la invención, principios activos reductores del nivel de homocisteína, agentes antitrombóticos, agentes antiescleróticos y similares.

30

Se conocen ensayos para la determinación de niveles de homocisteína que se encuentran normalmente en un intervalo de 5 µmol/l a 15 µmol/l de plasma sanguíneo (véase por ejemplo el estado de la técnica descrito anteriormente).

35 Los elevados niveles de homocisteína se designan como hiperhomocisteinemia. Con ayuda de los agentes de acuerdo con la invención pueden reducirse o evitarse de manera preventiva elevados niveles de homocisteína.

Dependiendo del nivel de homocisteína se clasifican las hiperhomocisteinemias en tres clases:

Las hiperhomocisteinemias leves se caracterizan por niveles de homocisteína en un intervalo de más de 15 $\mu\text{mol/l}$ y hasta 30 $\mu\text{mol/l}$ de plasma sanguíneo.

Las hiperhomocisteinemias moderadas se caracterizan por niveles de homocisteína en un intervalo de más de 30 $\mu\text{mol/l}$ y hasta 100 $\mu\text{mol/l}$ de plasma sanguíneo.

- 5 Las hiperhomocisteinemias altas se caracterizan por niveles de homocisteína de más de 100 $\mu\text{mol/l}$ de plasma sanguíneo.

Ciertas ventajas especiales resultan de acuerdo con la invención con respecto al tratamiento de hiperhomocisteinemias moderadas.

La presente invención está dirigida en particular al tratamiento de uno o varios de los siguientes cuadros clínicos:

- 10 Hiperhomocisteinemia hereditaria. El cuadro clínico de la hiperhomocisteinemia hereditaria está caracterizado por alteraciones genéticamente condicionadas del metabolismo de la homocisteína. A las alteraciones metabólicas de este tipo pertenecen en particular una falta (forma homocigótica) o deficiencia (forma heterocigótica) de la cistationina- β -sintasa, una deficiencia de la metilentetrahidrofolato-reductasa, una modificación condicionada por mutación de la metilentetrahidrofolato-reductasa para dar un derivado térmicamente inestable de la misma así como
15 una serie de otras modificaciones del metabolismo del ácido fólico, de la vitamina B6, de la vitamina B12 y de betaína. A los síntomas clínicos de una hiperhomocisteinemia hereditaria pertenecen homocistinuria, retraso mental, subluxación de los cristalinus, anomalías esqueléticas y/o enfermedades vasculares que con ello pueden tratarse de manera aguda o preventiva como síntoma o síndrome de acuerdo con la invención.

- 20 Hiperhomocisteinemia adquirida. Las formas adquiridas de la hiperhomocisteinemia están caracterizadas por regla general por síntomas de deficiencia que conducen a una acumulación de homocisteína. Por ejemplo, deficiencias de ácido fólico y derivados de ácido fólico, vitamina B12 y derivados de vitamina B12, vitamina B6 y derivados de vitamina B6 así como una deficiencia vitamínica general pueden conducir a elevados niveles de homocisteína. A este respecto, la deficiencia vitamínica puede estar condicionada por ejemplo por una alimentación insuficiente o por malabsorción de o de las respectivas vitaminas. También pueden originar elevados niveles de homocisteína
25 medicamentos que pueden influir en el metabolismo del ácido fólico, tales como metotrexato o agentes anticonvulsivos; que pueden influir en el metabolismo de la vitamina B12, tales como nitrocompuestos; o que pueden influir en el metabolismo de la vitamina B6, tales como teofilina. Además, la edad, el sexo, fumar, la hipertensión arterial, hipercolesterolemia y falta de ejercicio físico influyen en el nivel en plasma de homocisteína.

- 30 Adicionalmente, la presente invención está dirigida al tratamiento de enfermedades que están relacionadas con elevados niveles de homocisteína, en particular van acompañada de ello o se originan debido a ello. A esto pertenecen sobre todo enfermedades vasculares, malformaciones fetales y determinadas enfermedades neurodegenerativas. En este ámbito de indicación es importante sobre todo la prevención.

- 35 Por enfermedades vasculares se entiende enfermedades de los vasos periféricos, coronarios y cerebrales. En particular pueden nombrarse modificaciones de las células endoteliales vasculares, una proliferación de las células musculares y/o un engrosamiento de la íntima vascular. De acuerdo con la invención pueden tratarse con ello en particular arteriosclerosis, trombosis venosas, oclusiones arteriales y otras afecciones vasculares arteriovenosas.

Las malformaciones fetales, en particular defectos del tubo neural, pueden aparecer en el contexto de un embarazo cuando la madre adolece de elevados niveles de homocisteína.

- 40 Los elevados niveles de homocisteína pueden tomar parte también en enfermedades neurodegenerativas, en particular formas vascularmente condicionadas de la demencia senil.

Por consiguiente, según un aspecto especial, la invención está dirigida a la reducción del riesgo de aparición de las enfermedades vasculares descritas anteriormente, malformaciones fetales y de las enfermedades neurodegenerativas.

- 45 Ciertas ventajas especiales de un uso de la combinación de principios activos de acuerdo con la invención se muestran en determinados grupos de pacientes en los que la administración de ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12 para la reducción del valor de homocisteína puede producir efectos secundarios. A estos pertenecen en particular aquellos pacientes en los que se producen parestesias en la zona de las extremidades, en particular de mano, brazo, pie y/o pierna. Tales efectos secundarios parecen producirse en particular más frecuentemente cuando la dosis diaria de vitamina B6 asciende a más de 70 mg, 80 mg, 90 mg, o incluso 100 mg.

- 50 Los agentes y usos de acuerdo con la invención cobran importancia en adultos con la edad. En el grupo de más de 40 años y sobre todo de más de 50 años, el tratamiento conlleva ventajas especiales. El tratamiento de acuerdo con la invención está indicado en particular cuando existen indicios de arteriosclerosis, oclusiones arteriales, trombosis venosas y/o formas vascularmente condicionadas de la demencia senil o existe un riesgo de estas enfermedades. Otro grupo en el que el tratamiento de acuerdo con la invención puede conllevar ventajas especiales son los niños
55 con hiperhomocisteinemia hereditaria así como mujeres embarazadas, incluso cuando no existen indicios de

enfermedades vasculares y los niveles de homocisteína están sólo ligeramente elevados.

De acuerdo con la invención se administra al individuo que va a tratarse, preferentemente un mamífero, en particular un ser humano y también un animal útil o doméstico, una cantidad eficaz de la combinación de principios activos de acuerdo con la invención de componente de ácido fólico, componente de vitamina B6 y componente de vitamina B12, por regla general formulada correspondientemente a la práctica farmacéutica, veterinaria o de tecnología de alimentos. Es eficaz una cantidad de acuerdo con la invención en particular cuando produce una reducción significativa del nivel de homocisteína, ventajosamente hasta en el intervalo normal.

El tratamiento se realiza por regla general mediante administración una vez o varias veces al día de una dosis adecuada eventualmente junto o en alternancia con otros principios activos o preparados que contienen principios activos, de modo que a un individuo que va a tratarse con el peso de un adulto promedio de aproximadamente 75 kg se le administra por regla general una dosis mínima diaria de aproximadamente 0,8 mg, preferentemente de aproximadamente 0,9 mg y ventajosamente de aproximadamente 1 mg de ácido fólico, de aproximadamente 40 mg, preferentemente de aproximadamente 45 mg y ventajosamente de aproximadamente 50 mg de vitamina B6, así como de aproximadamente 0,8 mg, preferentemente de aproximadamente 0,9 mg y ventajosamente de aproximadamente 1 mg de vitamina B12. Según otro aspecto, la dosis máxima diaria asciende por regla general a aproximadamente 1,2 mg, preferentemente a aproximadamente 1,1 mg y ventajosamente a aproximadamente 1 mg de ácido fólico, a aproximadamente 60 mg, preferentemente a aproximadamente 55 mg y ventajosamente a aproximadamente 50 mg de vitamina B6, así como a aproximadamente 1,2 mg, preferentemente a aproximadamente 1,1 mg y ventajosamente a aproximadamente 1 mg de vitamina B12. En desviaciones del peso promedio debería adaptarse correspondientemente la dosis diaria. Esta adaptación la realiza de manera habitual el experto en caso necesario considerando estudios de control analíticos. Adicionalmente pueden resultar desviaciones en la dosis diaria por parte del médico que prescribe también debido al estado de salud del paciente que va a tratarse.

El tratamiento se realiza por regla general durante un periodo apropiado en el intervalo de días o semanas. Es conveniente una normalización de los niveles de homocisteína dentro de un periodo de tratamiento de aproximadamente 1 a 4 semanas. En caso necesario se continúa el tratamiento también tras la normalización de los niveles de homocisteína. Esto se aplica en particular para formas hereditarias de la hiperhomocisteinemia y formas adquiridas en las que no es posible un tratamiento causal o no se ha mostrado ningún éxito y la interrupción del tratamiento de acuerdo con la invención tendría como consecuencia un nuevo aumento de los niveles de homocisteína.

La invención se refiere también a la preparación de agentes para el tratamiento de un individuo, preferentemente de un mamífero, en particular de un ser humano y también de un animal útil o doméstico.

A los agentes pertenecen en particular productos farmacéuticos, suplementos dietéticos y alimentos, por ejemplo alimentos funcionales o dietéticos. Los alimentos de acuerdo con la invención tienen además de una función predominantemente relativa al valor nutritivo adicionalmente una función relativa al principio activo que en particular se refiere a la combinación de principios activos de acuerdo con la invención. Por tanto se denominan productos alimenticios o alimentos funcionales o dietéticos. Los suplementos dietéticos sirven para complementar la alimentación diaria con la combinación de principios activos de acuerdo con la invención, pasando a segundo plano la función relativa al valor nutritivo del suplemento dietético tomada por sí misma.

Según un aspecto, la presente invención se refiere a formulaciones que contienen

- i) al menos un principio activo del grupo del ácido fólico (ácido fólico, derivados y/o sales fisiológicamente aceptables del mismo),
- ii) al menos un principio activo del grupo de la vitamina B6 (vitamina B6, derivados y/o sales fisiológicamente aceptables de la misma), y
- iii) al menos un principio activo del grupo de la vitamina B12 (vitamina B12, derivados y/o sales fisiológicamente aceptables de la misma), así como

eventualmente al menos otro principio activo y una base de formulación en las proporciones de cantidad indicadas de acuerdo con la invención.

Por consiguiente, la combinación de principios activos comprende en el sentido de la invención como componente de principio activo i) ácido fólico, un derivado y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo. Son posibles mezclas de estas formas, sin embargo sólo se consideran en determinados casos. De acuerdo con una forma de realización especial, el componente de principio activo i) está compuesto por al menos el 90 % en peso de ácido fólico.

Adicionalmente, la combinación de principios activos comprende en el sentido de la invención como componente de principio activo ii) vitamina B6, un derivado y/o una sal fisiológicamente aceptable de la misma. Son igualmente posibles mezclas de estas formas, sin embargo sólo se consideran en determinados casos. De acuerdo con una forma de realización especial, el componente de principio activo ii) está compuesto por al menos el 90 % en peso de HCl de piridoxina.

Adicionalmente, la combinación de principios activos comprende en el sentido de la invención como componente de principio activo iii) vitamina B12, un derivado y/o una sal fisiológicamente estable de la misma. Son igualmente posibles mezclas de estas formas, sin embargo sólo se consideran en determinados casos. De acuerdo con una forma de realización especial, el componente de principio activo iii) está compuesto por al menos 90 % en peso de cobalamina.

La proporción de la combinación de principios activos en la formulación es mayor que una proporción existente eventualmente en fuentes naturales, en particular alimentos. En este sentido, los agentes de acuerdo con la invención están enriquecidos con respecto a la combinación de principios activos. La proporción de la combinación de principios activos de i), ii) y iii) en la formulación asciende preferentemente a al menos aproximadamente el 0,01 % en peso, ventajosamente al menos aproximadamente el 0,05 % en peso y en particular al menos aproximadamente el 0,1 % en peso. En el caso de un producto farmacéutico, la proporción se encuentra por regla general en aproximadamente del 1 % al 60 % en peso, preferentemente en aproximadamente del 5 % al 35 % en peso y en particular en aproximadamente del 10 % al 30 % en peso, en el caso de un suplemento dietético y sobre todo en alimentos eventualmente se encuentra correspondientemente más baja cuando la formulación se alimenta en cantidades mayores. Preferentemente, las formulaciones contienen la dosis diaria indicadas.

Las indicaciones en % en peso se refieren, siempre que no se indique lo contrario, al peso total de la formulación.

La base de formulación de formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención contiene coadyuvantes fisiológicamente aceptables. Fisiológicamente aceptables son los coadyuvantes que pueden usarse como es sabido en el sector de la farmacia, de la tecnología de alimentos y campos afines, en particular los coadyuvantes enumerados en farmacopeas pertinentes (por ejemplo DAB, Ph. Eur., BP, NF), y también otros coadyuvantes cuyas propiedades no se opongan a un uso fisiológico. Los coadyuvantes en el sentido de acuerdo con la invención pueden tener también un valor nutritivo y por tanto generalmente pueden usarse como componente alimenticio. A esto pueden pertenecer también nutrientes, en particular nutrientes esenciales.

Los coadyuvantes adecuados pueden ser: humectantes; agentes de emulsión y de suspensión; agentes conservantes; antioxidantes; sustancias anti-irritantes; formadores de quelato; coadyuvantes del revestimiento con azúcar; estabilizadores de emulsión; formadores de película; formadores de gel; agentes enmascarantes del olor; correctores del sabor; resinas; hidrocoloides; disolventes; solubilizadores; agentes de neutralización; aceleradores de la permeación; pigmentos; compuestos de amonio cuaternario; agentes reengrasantes y engrasantes; bases de pomada, crema o aceite; derivados de silicona; coadyuvantes de extensión; estabilizadores; esterilizantes; bases de supositorios; coadyuvantes para comprimidos, tales como aglutinantes, cargas, lubricantes, disgregantes o revestimientos; agentes de expansión; agentes secantes; opacificantes; espesantes; ceras ablandadores; aceites blancos minerales. Una configuración con respecto a esto se basa en conocimientos profesionales, tal como está representado por ejemplo en Fiedler, H.P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 4ª edición, Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag, 1996.

Los componentes alimenticios contienen por regla general uno o varios aminoácidos, hidratos de carbono o grasas y son adecuados para la alimentación humana y/o animal. Comprenden componentes individuales, con frecuencia productos vegetales sin embargo también animales, en particular azúcar eventualmente en forma de jarabes, preparaciones de fruta, tales como zumos de fruta, néctares, pulpas de frutas, purés o frutas secadas, por ejemplo zumo de manzana, zumo de pomelo, zumo de naranja, compota de manzana, salsa de tomate, zumo de tomate, puré de tomate; productos de cereales, tales como harina de trigo, harina de centeno, harina de avena, harina de maíz, harina de cebada, harina de espelta, jarabe de maíz, así como almidones de los cereales mencionados; productos lácteos, tales como proteína de la leche, suero, yogurt, lecitina y lactosa.

A los nutrientes esenciales pertenecen en particular vitaminas, provitaminas, oligoelementos, aminoácidos y ácidos grasos. Como aminoácidos esenciales se mencionan isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. A esto pertenecen también aminoácidos semi-esenciales que han de introducirse por ejemplo en fases de crecimiento o estados de deficiencia, tales como arginina, histidina, cisteína y tirosina. Como oligoelementos se mencionan: oligoelementos esenciales cuya necesidad para los seres humanos está demostrada y cuya deficiencia conduce a la manifestación de síntomas clínicos: hierro, cobre, zinc, cromo, selenio, calcio, magnesio, potasio, litio, cobalto, molibdeno, yodo, silicio, flúor, manganeso. Igualmente elementos cuya función para los seres humanos aún no está suficientemente asegurada: estaño, níquel, vanadio, arsénico, manganeso. Como ácidos grasos esenciales para los seres humanos se mencionan: ácido linoleico y ácido linoléico. Una amplia lista de vitaminas se encuentra en "Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr", 1ª edición, Umschau Braus Verlag, Frankfurt am Main, 2000, editada por la Sociedad Alemana de Alimentación.

El total del componente de principio activo y la base de formulación asciende por regla general al 100 % en peso.

Ciertos ejemplos de formulaciones adecuadas para el suplemento dietético son cápsulas, comprimidos, píldoras, sobres de polvo, ampollas de líquido y frascos con insertos cuentagotas, por lo demás las formas farmacéuticas mencionadas a continuación.

5 Ejemplos de formulaciones farmacéuticas adecuadas son formas farmacéuticas sólidas, tales como polvo, polvo esparcible, granulados, comprimidos, en particular comprimidos de película, pastillas, sobres, cápsulas, grageas, cápsulas como cápsulas de gelatina dura y blanda, supositorios o formas farmacéuticas vaginales, formas farmacéuticas semisólidas, tales como pomadas, cremas, hidrogeles, pastas o emplastos, así como formas farmacéuticas líquidas, tales como disoluciones, emulsiones, en particular emulsiones de aceite en agua, suspensiones, por ejemplo lociones, preparaciones para inyección e infusión, gotas oftálmicas y óticas. También pueden usarse dispositivos de suministro implantados para la administración de principios activos de acuerdo con la invención. Además pueden usarse también liposomas o microesferas.

10 Las formulaciones de tecnología de alimentos tienen por regla general la forma habitual y se ofrecen preferentemente en forma de alimentación infantil, preparaciones para desayuno, sobre todo en forma de muesli o barritas, bebidas deportivas, comida completa, en particular en el contexto de dietas totalmente equilibradas, preparaciones dietéticas, tales bebidas dietéticas, comidas dietéticas y barritas dietéticas.

15 Las formulaciones se administran preferentemente por vía oral, sin embargo pueden administrarse también en particular en el sector de los fármacos por vía rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular o intranasal.

20 En la preparación de las composiciones se mezclan o se diluyen los principios activos normalmente con un coadyuvante adecuado, denominado en este caso también excipiente. Los excipientes pueden ser materiales sólidos, semisólidos o líquidos que sirven como vehículo, soporte o medio para el principio activo. La mezcla de otros coadyuvantes se realiza en caso necesario de manera en sí conocida. Pueden realizarse etapas de conformación, eventualmente en relación con procedimientos de mezclado, por ejemplo una granulación, compresión y similares.

25 En particular pueden formularse conjuntamente los componentes de principio activo. Sin embargo pueden administrarse también inicialmente por separado y a continuación unirse en una forma farmacéutica compartimentada, por ejemplo en múltiples capas. Debido a ello pueden considerarse posibles incompatibilidades de principios activos y distintas propiedades de principios activos, tales como biodisponibilidad, estabilidad, solubilidad y similares.

La presente invención se explica en más detalle por medio de los siguientes ejemplos, sin limitarse a los mismos.

Ejemplo 1

Productos farmacéuticos

30 a) cápsula de gelatina blanda

(ácido fólico 1 mg + vitamina B6 50 mg + vitamina B12 1 mg)

Relleno:

Ácido fólico	1	mg
Vitamina B6	50	mg
Vitamina B12	1	mg
Aceite de soja (ref.)	440	mg
Lecitina de soja (E322)	50	mg
Dióxido de silicio altamente disperso	5	mg
Envuelta de la cápsula:		
Gelatina	303	mg
Glicerol 85 %	87	mg
Sorbitol 70 %	77	mg
Agua purificada	52	mg
Pigmento de óxido de hierro Braun 75 (E 172)	3	mg

b) Comprimido

(ácido fólico 1 mg + vitamina B6 50 mg + vitamina B12 1 mg)

Ácido fólico	1	mg
Vitamina B6	50	mg
Vitamina B12	1	mg
Lactosa	127,5	mg
Estearato de magnesio	5	mg
Talco	23,75	mg
Celulosa microcristalina	81	mg

Ejemplo 2

Paciente tras infarto de miocardio

5 El valor de homocisteína de un hombre de 42 años tras infarto de miocardio ascendía a 39,3 $\mu\text{mol/l}$. Si se administraba a este hombre diariamente por vía oral 1 mg de ácido fólico, 1 mg de vitamina B12 y 100 mg de vitamina B6, se reducía el valor de homocisteína tras 8 semanas hasta 12,1 $\mu\text{mol/l}$. Otra reducción no sucedió en el transcurso de los 3 siguientes meses a pesar de la terapia continuada. Si se interrumpía la terapia, aumentaba el valor de homocisteína en el intervalo de 8 semanas de nuevo hasta 39,3 $\mu\text{mol/l}$.

Si se administraba ahora diariamente por vía oral 1 mg de ácido fólico, 1 mg de vitamina B12 y 50 mg de vitamina B6, se redujo el valor de homocisteína tras la terapia de 8 semanas hasta 14,6 $\mu\text{mol/l}$.

10 Otros ensayos terapéuticos con proporciones de cantidad divergentes de los tres principios activos condujeron a una reducción comparativamente más baja del valor de homocisteína. Así se redujo el valor de homocisteína únicamente hasta 34,5 $\mu\text{mol/l}$, cuando se administró diariamente por vía oral 1 mg de ácido fólico, 1 mg de vitamina B12 y 75 mg de vitamina B6.

Ejemplo 3

15 Paciente con diabetes mellitus insulino dependiente, úlcera venosa con abuso de nicotina

El valor de homocisteína de un paciente de 39 años con diabetes mellitus insulino dependiente, úlcera venosa con abuso de nicotina, ascendía a 49,1 $\mu\text{mol/l}$.

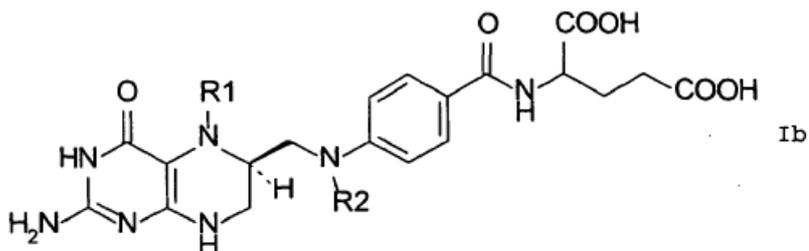
20 Si se administraba a este hombre diariamente por vía oral 1 mg de ácido fólico, 1 mg de vitamina B12 y 100 mg de vitamina B6, se redujo el nivel de homocisteína hasta 16,3 $\mu\text{mol/l}$. Sin embargo se produjo ya en el día 8 tras el inicio de la terapia de manera repetida un hormigueo en las manos, brazos y piernas del paciente. Si se interrumpía la terapia, aumentaba el nivel de homocisteína tras 4 semanas de nuevo hasta 49,2 $\mu\text{mol/l}$.

Una terapia posterior con administración diaria oral de 1 mg de ácido fólico, 1 mg de vitamina B12 y 50 mg de vitamina B6 condujo tras 8 semanas a una reducción del nivel de homocisteína hasta 18,2 $\mu\text{mol/l}$. Los efectos secundarios observados anteriormente no se produjeron en este caso.

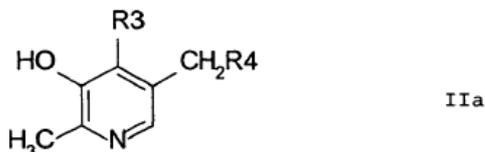
25 Si se interrumpía esta terapia, aumentaba el valor de homocisteína tras 8 semanas de nuevo hasta 49,2 $\mu\text{mol/l}$.

REIVINDICACIONES

1. Agente a base de ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12 o derivados y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos, **caracterizado porque** las proporciones de cantidad en peso de ácido fólico : vitamina B6 y de vitamina B12 : vitamina B6 se encuentran en un intervalo de 1 : 41-61, así como de ácido fólico : vitamina B12 en un intervalo de 1 : 0,82-1,22, estando seleccionados los derivados de ácido fólico fisiológicamente aceptables entre metabolitos de ácido fólico de fórmula Ib



- en la que R1 representa hidrógeno, metilo, -HC=O o -HC=NH y R2 representa hidrógeno o -HC=O, o R1 y R2 tomados juntos forman un puente de metileno o metenilo, así como ésteres y amidas del ácido fólico y de los metabolitos de ácido fólico, estando seleccionados los derivados de vitamina B6 fisiológicamente aceptables entre piridoxinas, piridoxales y piridoxaminas de fórmula IIa



- en la que R3 representa CH₂OH, CHO o CH₂NH₂ y R4 representa OH o OPO₃H₂, así como ésteres de las piridoxinas, piridoxales y piridoxaminas y estando seleccionados los derivados de vitamina B12 fisiológicamente aceptables entre cobalaminas, en las que el grupo ciano de la cianocobalamina está sustituido por otro compañero de coordinación del cobalto.

2. Agente de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la proporción de cantidad en peso de ácido fólico : vitamina B6 : vitamina B12 asciende a aproximadamente 1 : 50 : 1.

3. Uso de ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12 o derivados y/o sales fisiológicamente aceptables, tal como se definen en la reivindicación 1, de los mismos para la preparación de un agente para la regulación de niveles de homocisteína, **caracterizado porque** las proporciones de cantidad en peso de ácido fólico : vitamina B6 y de vitamina B12 : vitamina B6 se encuentran en un intervalo de 1 : 33-75, así como de ácido fólico : vitamina B12 en un intervalo de 1 : 0,67-1,50, ascendiendo la dosis diaria a menos de 70 mg de vitamina B6.

4. Uso de ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12 o derivados y/o sales fisiológicamente aceptables, tal como se definen en la reivindicación 1, de los mismos para la preparación de un agente para el tratamiento de enfermedades vasculares, **caracterizado porque** las proporciones de cantidad en peso de ácido fólico : vitamina B6 y de vitamina B12 : vitamina B6 se encuentran en un intervalo de 1 : 33-75, así como de ácido fólico : vitamina B12 en un intervalo de 1 : 0,67-1,50, ascendiendo la dosis diaria a menos de 70 mg de vitamina B6.

5. Uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la enfermedad vascular es una arteriosclerosis, una oclusión arterial, una trombosis venosa o una forma vascularmente condicionada de la demencia senil.

6. Uso de ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12 o derivados y/o sales fisiológicamente aceptables, tal como se definen en la reivindicación 1, de los mismos para la preparación de un agente para el tratamiento de mujeres embarazadas, **caracterizado porque** las proporciones de cantidad en peso de ácido fólico : vitamina B6 y de vitamina B12 : vitamina B6 se encuentran en un intervalo de 1 : 33-75, así como de ácido fólico : vitamina B12 en un intervalo de 1 : 0,67-1,50, ascendiendo la dosis diaria a menos de 70 mg de vitamina B6.

7. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 4 a 6, en el que la dosis diaria asciende a de 0,8 mg a 1,2 mg de ácido fólico, de 40 mg a 60 mg de vitamina B6 así como de 0,8 mg a 1,2 mg de vitamina B12.

8. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 4 a 6, en el que la dosis diaria asciende a de 0,9 mg a 1,1 mg de ácido fólico, de 45 mg a 55 mg de vitamina B6 así como de 0,9 mg a 1,1 mg de vitamina B12.

9. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 4 a 6, en el que la dosis diaria asciende a 1 mg de ácido fólico, 50 mg de vitamina B6 así como 1 mg de vitamina B12.