

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 200**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/122** (2006.01)  
**A61K 31/4415** (2006.01)  
**A61K 31/525** (2006.01)  
**A61K 31/714** (2006.01)  
**A61K 33/06** (2006.01)  
**A61K 33/26** (2006.01)  
**A61K 33/30** (2006.01)  
**A61P 1/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2015 E 15171583 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 3009133**

54 Título: **Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o prevención de deficiencias vitamínicas y minerales en pacientes que han sido sometidos a una cirugía de baipás gástrico**

30 Prioridad:

**17.10.2014 NL 2013645**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**23.03.2017**

73 Titular/es:

**FIT FOR ME B.V. (100.0%)  
Heemraadssingel 196  
3021 DM Rotterdam, NL**

72 Inventor/es:

**HAMER, SIMON**

74 Agente/Representante:

**TOMAS GIL, Tesifonte Enrique**

**ES 2 606 200 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**

Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o prevención de deficiencias vitamínicas y minerales en pacientes que han sido sometidos a una cirugía de baipás gástrico

5 Campo técnico de la invención

[0001] La presente invención se refiere a una composición farmacéutica y a una combinación terapéutica para su uso en el tratamiento o prevención de deficiencias vitamínicas y minerales en pacientes que han sido sometidos a cirugía de baipás gástrico.

10 La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica como tal.

Antecedentes de la invención

15 [0002] La cirugía bariátrica se introdujo por primera vez en 1960 en Estados Unidos como un tratamiento para la obesidad mórbida.

En la última década, el número de procedimientos bariátricos ha aumentado rápidamente.

Este aumento es en gran medida debido al aumento del número de gente que padece de obesidad mórbida.

20 Los pacientes que padecen de obesidad mórbida tienen un mayor riesgo para muchas enfermedades diferentes, tales como diabetes tipo II, enfermedad coronaria, hiperlipidemia, hipertensión, apnea del sueño, osteoartritis, diferentes tipos de cáncer y esteatosis de hígado.

Además, la obesidad mórbida también se asocia, como ya su nombre sugiere, a una esperanza de vida reducida y una menor calidad de vida.

25 [0003] El asesoramiento dietético, que fomenta que los pacientes hagan más ejercicio físico y la terapia farmacológica, a menudo no son suficientemente eficaces en el tratamiento de la obesidad mórbida.

Por lo tanto, los procedimientos quirúrgicos se usan ahora comúnmente para tratar la obesidad mórbida.

En general, la cirugía bariátrica se puede dividir en técnicas restrictivas y en una combinación de técnicas restrictivas y malabsortivas.

30 La banda gástrica y el mango gástrico son ejemplos de cirugía bariátrica restrictiva.

Estos proporcionan una pérdida de peso excesivo media de 30-50 %.

El baipás gástrico Roux-en-Y (de ahora en adelante: RYGB), el cruce duodenal y el Scopinaro son ejemplos de técnicas combinadas.

El RYGB es la técnica usada más frecuentemente.

35 Aunque esta técnica tiene un riesgo más alto de complicaciones, aporta una pérdida de peso excesivo superior, es decir, entre 50 y 90 %.

[0004] En general, los pacientes con un peso relativamente menor se tratan frecuentemente aplicando una banda gástrica o utilizando un mango gástrico.

40 El grupo de pacientes con un peso relativamente mayor se trata muy a menudo usando un RYGB.

[0005] El RYGB se realiza en general de la siguiente manera.

Se hace una incisión en el estómago en dos partes utilizando un dispositivo de grapado.

Permanece una parte muy pequeña del estómago (referida como bolsa) de aproximadamente 30-45cc.

45 Posteriormente, el intestino delgado se localiza y mide aproximadamente 50 centímetros desde el ligamento Treitz y el intestino se coloca hacia la bolsa, y después de realizar el transcurso se fija a la bolsa.

Hay un bucle de realimentación a la bolsa, donde se separa un extremo.

Ahora este extremo suelto ha hecho el drenaje de jugo gástrico, bilis y enzimas digestivas desde el páncreas.

Lo que resulta en una bolsa, que permite a los pacientes comer menos.

50 Ahora el alimento también pasa a través de los dos primeros metros de intestinos sin que los jugos digestivos se pongan en contacto con él.

Los 2 a 4 metros restantes del intestino delgado permanecen para la absorción del alimento, que es una reducción de 33-50 % de la superficie de intestino delgado total.

55 [0006] Debido a la limitación de toma de alimento, los pacientes que han sido sometidos a un RYGB encuentran difícil mantener los niveles de nutrientes tales como vitaminas y minerales al mismo nivel que lo hacía dicho procedimiento.

Además, muchos pacientes que han tenido un RYGB tienen dificultades para comer ciertos alimentos que contienen nutrientes esenciales.

60 Estudios clínicos han mostrado que casi dos tercios de todos los pacientes RYGB evitan ciertos alimentos, ya que estos pueden provocar que esos pacientes vomiten.

Sin pretender imponer ninguna teoría, se supone que esto se debe principalmente a una combinación de no masticar el alimento lo suficiente y el paso lento de determinados productos alimenticios a través del estómago (reducido).

Además, debido a la eliminación de una parte significativa del estómago solo se producen pequeñas cantidades de ácido gástrico y factor intrínseco.

65 Ya que el ácido gástrico es esencial para la absorción de hierro del alimento y el factor intrínseco es esencial para la

absorción de vitamina B12, los niveles de estos nutrientes son bajos en pacientes que han sido sometidos a un RYGB.

5 [0007] Para equilibrar la toma reducida y la absorción de estos nutrientes, a los pacientes que han sido sometidos a un RYGB se les prescribe preparaciones multivitaminas que comprenden la dosis diaria recomendada de estos nutrientes para sujetos sanos.

Sin embargo, estudios clínicos han mostrado ahora que el uso de estas preparaciones multivitaminas no hace recuperar el equilibrio de vitaminas y minerales esenciales en pacientes que han sido sometidos a una cirugía de baipás gástrico, en particular, pacientes que han sido sometidos a un procedimiento de baipás gástrico Roux-en-Y.

10 [0008] Por lo tanto, permanece una necesidad de un medicamento que es capaz de hacer recuperar mejor el equilibrio de vitaminas y minerales en pacientes que han sido sometidos a cirugía de baipás gástrico, en particular, a un baipás gástrico Roux-en-Y.

15 Resumen de la invención

[0009] Un primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o prevención de vitaminas y deficiencias minerales en pacientes que han sido sometidos a una cirugía de baipás gástrico que comprende:

- 20 - vitamina B 12 o una fuente de la misma;  
 - vitamina B6 o una fuente de la misma;  
 - hierro o una fuente del mismo;  
 - un portador farmacéuticamente aceptable; y

25 donde a los pacientes con necesidad del mismo se les administra por medio de dicha composición farmacéutica por día 250 a 500 µg de vitamina B12, 0,5 a 1,5 de vitamina B6 y 50 a 150 mg de hierro.

[0010] Estudios clínicos realizados por los presentes inventores mostraron que pacientes que han sido sometidos a la cirugía de baipás gástrico necesitan tomar excepcionalmente cantidades altas de vitamina B12 y hierro para tener los niveles deseados de estos nutrientes.

30 Estudios clínicos han mostrado además que para evitar la hipervitaminosis de vitamina B6 resulta importante proporcionar menos vitamina B6 que la cantidad que se recomienda a las personas saludables.

[0011] La composición farmacéutica, según la presente invención, se toma preferiblemente al menos una vez cada día como una dosis unitaria única para obtener dichos niveles deseados.

35 Además, se ha descubierto que resulta ventajoso administrar el hierro en ausencia de calcio, ya que el calcio puede interactuar con cualquier hierro disponible.

[0012] Además, estudios clínicos han demostrado que el tratamiento con composiciones multivitaminicas comunes no era suficiente para alcanzar el nivel deseado de hierro y vitamina B12 en dichos pacientes.

40 Además, se ha descubierto que las composiciones multivitaminicas comunes comprenden demasiada vitamina B6. Con la composición farmacéutica, según la presente invención, ahora por primera vez se han podido evitar las deficiencias de hierro y vitamina B12 en pacientes que han sido sometidos a la cirugía de baipás gástrico.

45 Aunque, teóricamente es posible conseguir la ingesta de vitamina B12 recomendada con las composiciones multivitaminicas comunes, la ingesta de varios comprimidos multivitaminicos al día llevará a la hipervitaminosis de otras vitaminas presentes en dichas composiciones multivitaminicas comunes, tales como la hipervitaminosis de vitamina A, K o B6.

[0013] Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a una combinación terapéutica para su uso en el tratamiento o prevención de deficiencias de vitaminas y minerales en pacientes que han sido sometidos a una cirugía de baipás gástrico, donde la combinación comprende:

50 (a) una primera dosis unitaria que comprende:

- 55 - 250 a 500 µg de vitamina B12;  
 - 0.5 a 1.5 mg de vitamina B6;  
 - 50 a 150 mg de hierro;  
 - menos del 0.1 mg calcio;  
 - menos del 0,1 µg vitamina K y

(b) una segunda dosis unitaria que comprende

- 60 - 450 a 3000 mg de calcio;  
 - 5 a 15 µg vitamina D  
 - 50 a 250 µg vitamina K.

[0014] La combinación terapéutica, según la presente invención, comprende una primera dosis unitaria que comprende notablemente altas cantidades de vitamina B12 y hierro.

65 Como se ha explicado arriba, los pacientes que han sido sometidos a un procedimiento de baipás gástrico, en particular, un RYGB padecen muy a menudo de deficiencias de vitamina B12 y hierro.

Para encontrar los niveles deseados de estos nutrientes, a los pacientes se les administra la primera dosis unitaria

que comprende notablemente altas cantidades de vitamina B12 y hierro.

Además, para evitar la hipervitaminosis de vitamina B6 se prefiere administrar a dichos pacientes una dosis relativamente baja de vitamina B6.

5 [0015] A causa de las deficiencias de cirugía de bypass gástrico con respecto a los otros nutrientes también se ha observado comúnmente, para también equilibrar estas deficiencias, que estos nutrientes también se deberían proporcionarados.

Sin embargo, para evitar la interacción entre las vitaminas y minerales de la primera dosis unitaria, estos otros nutrientes se proporcionan en una dosis unitaria separada.

10 [0016] Un cuarto aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica como tal, donde una dosis unitaria de dicha composición comprende:

- 250 a 500 µg de vitamina B12

- 0,5 a 1,5 mg de vitamina B6;

15 - 50 a 150 mg de hierro;

- menos del 0,1 mg de calcio

- menos del 0,1 µg de vitamina K

- 15 a 30 mg de zinc;

- 400 a 800 µg de ácido fólico;

20 - menos del 1 mg, preferiblemente menos del 0,1 mg de magnesio; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

#### Definiciones

25 [0017] El término 'composiciones farmacéuticas' como se utiliza en este caso tiene su significado convencional y se refiere a una composición que es farmacéuticamente aceptable.

[0018] El término 'farmacéuticamente aceptable' como se utiliza en este caso tiene su significado convencional y se refiere a compuestos, material, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del campo de un criterio médico sólido adecuado para el contacto con los tejidos de mamíferos, especialmente seres humanos, sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica y otras complicaciones problemáticas son proporcionales a una relación razonable de beneficio/riesgo.

35 [0019] El término 'excipiente' como se utiliza en este caso tiene su significado convencional y se refiere a un ingrediente farmacéuticamente aceptable, que es comúnmente usado en la tecnología farmacéutica para preparar una formulación granulada, de dosificación oral sólida o líquida.

[0020] El término 'tratamiento' como se utiliza en este caso tiene su significado convencional y se refiere a un tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

40 [0021] El término 'dosis unitaria' tiene su significado convencional y se refiere a una forma de dosificación que tiene la capacidad de ser administrada como tal a un sujeto, preferiblemente un humano, ser eficaz y poder manejarse y empaquetarse fácilmente, de forma que se queda como una dosis unitaria estable físicamente y químicamente que comprende el agente terapéutico.

45 Ejemplos típicos de dosis unitarias son comprimidos y cápsulas.

[0022] El término 'combinación de dosis fija' como se utiliza en este caso tiene su significado convencional y se refiere a una combinación de dosis definidas de dos o más minerales o vitaminas presentados en una dosis unitaria única (por ejemplo, una pastilla o una cápsula) y se administra como tal.

#### 50 Descripción detallada de la invención

[0023] Además de los grandes beneficios de la cirugía bariátrica, también hay desventajas para los pacientes tales como el impedimento de la ingesta alimenticia, desecho, problemas de defecación y deficiencias nutricionales que resultan de la malabsorción.

Deficiencias comunes, encontradas en pacientes que han sido sometidos a un procedimiento de bypass gástrico incluyen hierro y vitamina B12.

Por lo tanto, la anemia es muy común en este grupo de pacientes.

60 Las deficiencias que se producen después de la cirugía son en su mayoría el resultado de una ingesta inadecuada y malabsorción de micronutrientes esenciales.

[0024] La absorción reducida de micronutrientes desde el intestino se produce principalmente en las intervenciones con un componente malabsortivo y es, en gran medida, el resultado del salto del estómago, el duodeno y la porción proximal del yeyuno.

Debido a que el alimento después de un RYGB entra en contacto con el ácido gástrico antes de que este alcance los intestinos, determinados nutrientes no se convierten en una forma que se pueden absorber.

Además, el duodeno y yeyuno proximal son las ubicaciones de absorción más importantes para muchos micronutrientes.

5 [0025] En un intento de equilibrar las deficiencias de hierro y vitamina B12 en pacientes que han sido sometidos a un baipás gástrico, a estos pacientes se les prescribe suplementos multivitamínicos estándar, estos suplementos generalmente comprenden 100 % de la cantidad diaria recomendada (CDR) de hierro, vitamina B12 y otras vitaminas.

10 Sin embargo, en el estudio clínico realizado por los presentes inventores, se ha demostrado ahora por primera vez que la administración de tales preparaciones multivitamínicas estándar no llevaron a solventar las deficiencias de hierro y vitamina B12 comúnmente observadas en estos tipos de pacientes.

Además, los estudios clínicos también mostraron que la cantidad de vitamina B6 proporcionada por medio de estos suplementos multivitamínicos estándar es demasiado alta para este grupo de pacientes y lleva a la hipervitaminosis. La composición farmacéutica según la presente invención pretende resolver estos problemas.

15 [0026] Un primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para usar en el tratamiento o prevención de deficiencias de vitaminas y minerales en pacientes que han sido sometidos a una cirugía de baipás gástrico que comprende:

- vitamina B12 o una fuente de la misma;
- vitamina B6 o una fuente de la misma;
- 20 - hierro o una fuente del mismo;
- un portador farmacéuticamente aceptable; y

donde a los pacientes con necesidad del mismo se les administran por día 250 a 500 µg de vitamina B12, 0,5 a 1,5 mg de vitamina B6 y 50 a 150 mg de hierro.

25 [0027] Los inventores de la presente invención descubrieron notablemente que para evitar deficiencias de hierro y vitamina B12 en estos tipos de pacientes, necesitan ser administradas dosis extremadamente altas de dichos nutrientes.

La administración de preparaciones multivitamínicas estándar, que generalmente comprenden un 100 % de la CDR de dichos nutrientes resultó en un descenso medio de la vitamina B12 y ferretina en dichos pacientes.

30 La administración de la composición farmacéutica, según la presente invención, que comprende aproximadamente de un 10.000 a 15.000 % de la CDR para la vitamina B 12 y de un 350 a 500 % de la CDR para el hierro resultó en un aumento marcado de vitamina B12 y un nivel de ferretina estable dentro de dichos pacientes.

35 [0028] Por motivos que se supusieron, en general, en la literatura científica es sorprendente que la adición de cantidades más altas de vitamina B12 y hierro no sería de ayuda debido al hecho de que después de una operación de baipás gástrico (en particular, después de un RYGB) la liberación del factor intrínseco se reduce significativamente, lo que compromete significativamente la vitamina B12 y la absorción de hierro.

Además, también debido a la secreción reducida de ácido clorhídrico, pepsina y enzimas pancreáticas se supuso que aumentando las cantidades de vitamina B12 y hierro no tendría un efecto beneficioso.

40 Así, a diferencia de lo que fue previsto en la técnica, los presentes inventores descubrieron que dosis extremadamente altas de dichos nutrientes evitan deficiencias de hierro y B12 en pacientes que han sido sometidos a un procedimiento de baipás gástrico, en particular un RYGB.

45 [0029] Aunque, es teóricamente posible conseguir la ingesta de vitamina B12 recomendada con composiciones multivitamínicas comunes, la ingesta de varios comprimidos multivitamínicos al día llevará a una hipervitaminosis de otras vitaminas presentes en dichas composiciones multivitamínicas comunes, tales como hipervitaminosis de vitamina A, K o B6.

50 [0030] A este respecto, cabe destacar además que la administración de preparaciones multivitamínicas estándar que comprenden un 100 % de la CDR de vitamina B6 ya llevó a la hipervitaminosis de dicha vitamina en pacientes que han sido sometidos a un procedimiento de baipás gástrico.

[0031] Dependiendo del género y edad del paciente, la cantidad de hierro proporcionada a dichos pacientes puede variar.

55 A los hombres y mujeres postmenopáusicas se les proporciona preferiblemente de 50 a 80 mg de hierro al día, mientras que a las mujeres premenopáusicas se les proporciona preferiblemente 100 mg o más al día.

[0032] En una forma de realización preferida de la presente invención, la composición farmacéutica comprende una dosis unitaria, esta dosis comprende la dosificación diaria completa de vitaminas y minerales necesitada para

60 pacientes que han sido sometidos a un procedimiento de baipás gástrico. Tal dosis unitaria está preferiblemente formulada como una pastilla o cápsula y comprende:

- 250 a 500 µg de vitamina B12;
- 0,5 a 1,5 mg de vitamina B6;
- 50 a 150 mg de hierro;
- 65 - menos del 0,1 mg de calcio;
- menos del 0,1 µg de vitamina K;

y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0033] Para evitar interacciones entre la vitamina B12, hierro y calcio, el contenido del último se mantiene bajo.

Además, también se ha descubierto que resulta importante mantener la cantidad de vitamina K en dicha dosis unitaria relativamente baja.

La vitamina K es un coagulante conocido y puede tener un efecto negativo en anticoagulantes proporcionados a dichos pacientes después de que estos hayan sido intervenidos.

Por lo tanto, a partir de una perspectiva de seguridad, la cantidad de vitamina K en la composición, según la presente invención, es preferiblemente menor del 0,1 µg.

[0034] En una forma de realización preferida de la presente invención, una dosis unitaria de dicha composición comprende además:

- 15 a 30 mg de zinc;
- 400 a 800 µg de ácido fólico;
- menos del 1 mg, preferiblemente, menos del 0,1 mg de magnesio.

[0035] Aunque los pacientes que han sido sometidos a una operación de baipás gástrico frecuentemente carecen de una deficiencia de vitamina B12 y de hierro, también están en riesgo de desarrollar otras deficiencias.

Para prevenir esto, la composición farmacéutica, según la presente invención, y en particular una dosis unitaria de la misma también comprende las vitaminas y minerales anteriormente mencionados.

Con respecto al uso de zinc, cabe señalar que el zinc adicional es necesario para evitar una pérdida de pelo después de que se haya llevado a cabo la cirugía.

[0036] La composición farmacéutica, según la presente invención, está preferiblemente formulada como una combinación de dosis fija.

Más preferiblemente, la combinación de dosis fija es una forma de dosificación sólida, tal como una cápsula, pastilla o polvo que sea relativamente fácil de administrar.

[0037] Además, los minerales y vitaminas anteriormente mencionados, la composición farmacéutica, según la presente invención, también comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Tal excipiente se puede elegir de ingredientes que son comúnmente usados en la tecnología farmacéutica para el granulado de preparación, formulaciones de dosificación oral sólida o líquida.

[0038] Los ejemplos de categorías de excipientes incluyen, pero de forma no limitativa, ligantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, productos de relleno y diluyentes.

Un técnico en la materia puede seleccionar uno o más de los excipientes anteriormente mencionados con respecto a las propiedades deseadas particulares de la forma de dosificación oral granulada y/o sólida por experimentación rutinaria y sin ninguna carga excesiva.

La cantidad de cada excipiente usado puede variar dentro de rangos convencionales en la técnica. Las referencias siguientes que están todas por la presente incorporadas por referencia revelan técnicas y excipientes usados para formular formas de dosificación orales.

Ver "The Handbook of Pharmaceutical Excipients", 4th edición, Rowe et al., Eds., American Pharmaceuticals Association (2003); and "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20th edición, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2000).

[0039] Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a una combinación terapéutica para su uso en el tratamiento o prevención de deficiencias de vitaminas y minerales en pacientes que han sido sometidos a una cirugía de baipás gástrico, donde la composición comprende:

(a) una primera dosis unitaria que comprende:

- 250 a 500 µg de vitamina B12;
- 0,5 a 1,5 mg de vitamina B6
- 50 a 150 mg de hierro;
- menos del 0.1 mg de calcio;
- menos del 0.1 µg de vitamina K y

(b) una segunda dosis unitaria que comprende o 450 a 3000 mg de calcio;

- 5 a 15 µg de vitamina D; y opcional
- 50 a 250 µg de vitamina K.

[0040] La primera dosis unitaria de la combinación terapéutica, según la presente invención, comprende la dosis unitaria como ya se ha descrito anteriormente.

Además de dicha primera dosis unitaria, la combinación terapéutica, según la presente invención, también comprende una segunda dosis unitaria, esta dosis comprende al menos calcio, vitamina D y opcionalmente vitamina K.

Sin embargo, para evitar interacciones entre hierro, por una parte y los otros nutrientes por otra parte, se proporciona una combinación de dos dosis unitarias.

[0041] Además, respecto a la vitamina K, cabe señalar que se necesita una pequeña cantidad para que el cuerpo sea capaz de absorber calcio.

Sin embargo, demasiada vitamina K puede perjudicar la función de anticoagulantes proporcionada después del procedimiento de baipás gástrico.

5 Por lo tanto, dicha segunda dosis unitaria también puede comprender vitamina K después de que el paciente se haya recuperado del procedimiento de baipás gástrico y se haya detenido la administración de anticoagulantes.

[0042] La provisión de vitamina D extra, calcio y opcionalmente vitamina K es de importancia para pacientes que han sido sometidos a un procedimiento de baipás gástrico porque después de la operación la presión en huesos que soportan peso se reduce por la pérdida de peso rápida.

10 Esta reducción causa una estimulación inferior de los osteoclastos, que a su vez provoca que los osteoblastos produzcan menos hueso.

Esta primera fase dura cerca de tres meses.

Una segunda fase de resorción ósea tiene lugar en seis meses postoperatorios.

15 Esta fase se debe a una falta de ingesta de vitamina D y a una insuficiente absorción de calcio.

La respuesta del cuerpo a la escasez de calcio es absorber calcio del esqueleto reduciendo su resistencia.

Después de un año, la pérdida ósea en todos los huesos, especialmente, en huesos que soportan peso como la pelvis y la zona lumbar, se ha convertido significativamente mayor a 7,8 % a 10,5 %.

20 A largo plazo, esto es muy perjudicial para el paciente, ya que estos desarrollan un riesgo significativamente mayor de fracturas.

Por lo tanto, se necesita vitamina D adicional y calcio para este grupo de pacientes.

[0043] La combinación, según la presente invención, se administra preferiblemente al menos una vez al día.

25 En casos especiales, la combinación se puede administrar más veces al día, aunque se supone que esto es beneficioso solo para una cantidad de tiempo limitada, por ejemplo, de uno a tres meses.

[0044] Para también evitar interacciones de las diferentes vitaminas y minerales en el cuerpo se prefiere administrar la segunda dosis unitaria a un paciente con necesidad de la misma al menos una hora, preferiblemente, al menos dos horas y más preferiblemente al menos tres horas después o antes de la administración de la primera dosis unitaria a dicho paciente.

30

[0045] Preferiblemente, la primera dosis unitaria comprende además:

- 15 a 30 mg de zinc;

- 400 a 800 µg de ácido fólico;

35 - menos del 1 mg, preferiblemente, menos del 0,1 mg de magnesio.

[0046] La primera dosis unitaria y/o la segunda dosis unitaria está preferiblemente formulada como una combinación de dosis fija, preferiblemente, una combinación de dosis fija oral, de la forma más preferible, una pastilla, cápsula o polvo.

40

[0047] Además de las vitaminas y minerales, las dosis unitarias de la combinación terapéutica, según la presente invención, también comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable.

El excipiente adecuado para usar en la primera y segunda dosis unitarias incluye, pero de forma no limitativa, ligantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, productos de relleno y diluyentes.

45 Un técnico ordinario en la materia puede seleccionar uno o más excipientes anteriormente mencionados con respecto a las propiedades deseadas particulares de la forma de dosificación oral granulada y/o sólida por experimentación rutinaria y sin ninguna carga excesiva.

[0048] La cantidad de cada excipiente usado puede variar dentro de los rangos convencionales en la técnica. Las referencias siguientes que están todas incorporadas por la presente por referencia revelan técnicas y excipientes usados para formular formas de dosificación orales.

50

Ver "The Handbook of Pharmaceutical Excipients", 4th edición, Rowe et al., Eds., American Pharmaceuticals Association (2003); y "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20th edición, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2000).

55

[0049] Un último aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica como tal que comprende:

- 250 a 500 µg de vitamina B12

- 0,5 a 1,5 mg de vitamina B6;

60 - 50 a 150 mg de hierro;

- menos del 0,1 mg de calcio

- menos del 0,1 µg de vitamina K;

- 15 a 30 mg de zinc;

- 400 a 800 µg de ácido fólico;

65 - menos del 1 mg, preferiblemente, menos del 0,1 mg de magnesio; y

un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0050] Además de las vitaminas y minerales, la composición farmacéutica también comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 Un excipiente adecuado para su uso en la primera y segunda dosis unitaria incluye, pero de forma no limitativa, ligantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, productos de relleno y diluyentes.

Un técnico en la materia ordinario puede seleccionar uno o más de los excipientes anteriormente mencionados con respecto a las propiedades deseadas particulares de la forma de dosificación oral granulada y/o sólida por experimentación rutinaria y sin ninguna carga excesiva.

10 [0051] La cantidad de cada excipiente usado puede variar dentro de rangos convencionales en la técnica. Las siguientes referencias que están todas incorporadas por la presente por referencia revelan técnicas y excipientes usados para formular formas de dosificación orales.

15 Ver "The Handbook of Pharmaceutical Excipients", 4th edición, Rowe et al., Eds., American Pharmaceuticals Association (2003); y "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20th edición, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2000).

[0052] La composición farmacéutica, según la presente invención, está preferiblemente formulada como una dosis unitaria, preferiblemente, como una forma de dosificación oral tal como una pastilla o cápsula.

20 [0053] La presente invención se ilustrará además mediante el siguiente ejemplo no limitativo.

### Ejemplo

25 Estudio de doble ciego aleatorizado que compara una composición farmacéutica (WLS Forte), según la presente invención, con un suplemento multivitamínico estándar (sMVS)

[0054] Un estudio de doble ciego aleatorizado de 12 meses se condujo comparando WLS Forte con un suplemento multivitamínico estándar (sMVS) que contiene aproximadamente un 100 % de la cantidad diaria recomendada (CDR) de hierro, vitamina B12 y ácido fólico.

30 WLS Forte contiene vitamina B12 a un nivel de un 14000 % de CDR de hierro de un 500 % de CDR y ácido fólico de un 300 % de CDR por cápsula.

### Pacientes

35 [0055] Entre junio de 2011 y marzo de 2012, un total de 150 pacientes que fueron programados para un laparoscópico primario (LRYGB) RYGB fueron aleatorizados para una suplementación de multivitaminas postoperatorias por una duración de doce meses.

Todos los pacientes tienen un criterio para la cirugía bariátrica según un Panel de la Conferencia de Desarrollo del Consenso del NIH.

40 Los pacientes fueron aleatorizados para recibir suplementos multivitamínicos estándar (sMVS, FitForMe, Rotterdam, Países Bajos) o suplementos de multivitamínicos específicos RYGB (WLS Forte, FitForMe, Rotterdam, Países Bajos).

Se usó un programa de formato de bloque variable generado por ordenador para la aleatorización.

Los pacientes, cirujanos e investigadores fueron a ciegas para los suplementos.

45 Ambos suplementos fueron similares en color, tamaño y envoltorio, y ambos fueron dosificados como una cápsula diaria.

La composición de ambos suplementos se muestra en la tabla 1.

El sMVS sirvió como control y contenía los compuestos de interés en una dosis equivalente a la cantidad diaria recomendada (CDR), mientras que WLS Forte contenía dosis mucho más altas, en particular, de hierro (5 veces CDR) y vitamina B12 (140 veces CDR).

### Procedimiento quirúrgico

55 [0056] Todos los procedimientos se realizaron por uno de 3 cirujanos bariátricos todos más allá de su curva de aprendizaje (cada uno > 750 procedimientos).

Ellos realizaron un antegástrico antecólico LRYGB, con una bolsa gástrica proximal de 30 ml, extremidad biliopancreática (BPL) de 50 cm y extremidad Roux de 150 cm.

60 Todos los pacientes recibieron heparina molecular de bajo peso (Nadroparina 5700IU diaria) durante 6 semanas e inhibidor de bomba de protones (Omeprazol 40mg diario) durante 6 meses, como una parte de nuestro protocolo postoperatorio estándar.

### Seguimiento y resultados

65 [0057] Todos los pacientes siguieron un programa postoperatorio estricto que consistía en 17 visitas en el primer año y en cada visita se alentó a los pacientes a seguir tomando sus suplementos.

Se realizó un análisis de sangre de laboratorio estándar en la línea de base 6 y 12 meses.

Este incluyó un hemograma completo (CBC, (rango normal (NR) hemoglobina: mujeres: 7,4 - 9,9 mmol/L, hombres: 8,4 - 10,8 mmol/L), volumen de célula medio (MCV, [NR: 80 - 100 fL]), creatinina [NR: 45 - 90 µmol/L], sodio [NR: 135 - 145 mmol/l], potasio [NR: 3,5 - 4,7 mmol/l], calcio [NR: 2,10 - 2,55 mmol/l], fosfato [NR: 0,87 - 1,45 mmol/l], magnesio [NR: 0,71 - 0,93 mmol/l], zinc [NR 9,2 - 18,4 µmol/L], albúmina [35 - 50 g/l], glucosa en ayunas (FG, [NR: 4,0 - 5,6 mmol/l]), Hb1Ac [NR: 20 - 42 mmol/mol], colesterol total [NR <6,50 mmol/l], colesterol HDL [NR >1,10 mmol/l], colesterol LDL [NR: 3,50 - 4,50 mmol/l], y triglicéridos [NR: 0,8 - 2,0 mmol/l]), hierro [NR: 9,0 - 31,0 µmol/l], capacidad total de fijación de hierro (TIBC, [NR: 45,0 - 81,0 µmol/L]), ferritina [NR 20 -200 µg/L], ácido fólico [NR: 9,0 - 36,0 nmol/l], vitamina B12 [NR: 150 - 640 µmol/l], 25- hidroxivitamina D (25-OHD, [NR: >50 nmol/L]), hormona paratiroidea (PTH, [NR: 1,3 - 6,8 pmol/l]), vitamina B1 [NR: 95 - 175 nmol/L], vitamina B6 [NR: 25 - 100 nmol/L].

[0058] Las variables de resultados primarios fueron el porcentaje de deficiencias de hierro y vitamina B12 desarrollados durante los 12 meses después de LRYGB.

La deficiencia de hierro (ID) se definió como una deficiencia de ferritina en suero < 20 µg/L y vitamina B12 si el nivel era <150 pmol/L).

La deficiencia de vitamina D fue diagnosticada con 25-OHD < 50 nmol/L, hipocalcemia con calcio de suero <2,1 mmol/L), y la deficiencia de zinc del nivel sérica fue <9,2 µmol/L.

Datos de calcio se muestran como niveles de calcio corregidos para albúmina 130 (Cacorr), según la ecuación siguiente:

$$Ca_{corr} = \text{Calcio total} - (0.025 \times \text{albúmina}) + 1$$

#### Análisis estadístico

[0059] El cálculo de tamaño de la muestra se realizó por el epidemiólogo del departamento de investigación del hospital Rijnstate en Arnhem (NL) usando Openepi.com.

El cálculo de tamaño de la muestra se basó en el número de pacientes que desarrollan ID.

Para detectar una reducción del 25 % de ID 12 meses después de la cirugía, con un intervalo de confianza 95 % y una potencia del 90 %, se necesitaron un mínimo de 56 pacientes por grupo.

Teniendo en cuenta una pérdida del 10 % y el 15 % de deficiencia de hierro en 6 meses que será suplementada en ese momento, se decidió incluir a 75 pacientes por 160 grupo de tratamiento.

[0060] Todos los datos fueron analizados utilizando una estadística SPSS® IBM® 20 para Windows.

Los datos fueron expresados en un promedio (± desviación típica), a menos que se especifique lo contrario.

La diferencia entre grupos se calculó utilizando una prueba Student-t para datos continuos y una prueba de ji-cuadrado para datos ordinales/nominales.

Un valor p < 0,05 se consideró significativo estadísticamente.

#### Resultados

[0061] Dos pacientes fueron excluidos después de la aleatorización: un paciente en el grupo WLS Forte porque fue sometido a una gastrectomía en manga en lugar de un LRYGB debido a adhesiones múltiples durante la cirugía y un paciente en el grupo sMVS porque canceló el procedimiento de operación programado.

En total 148 pacientes (74 en cada grupo) fueron sometidos a un LRYGB y fueron incluidos para el análisis.

Ambos grupos fueron similares con respecto a la edad, sexo, peso, índice de masa corporal (BMI) y deficiencias preoperatorias.

Sin embargo, la dislipidemia fue dos veces tan frecuente en el grupo WLS Forte en comparación con el grupo sMVS (P = 0,04).

#### Pérdida de peso

[0062] El grado de pérdida de peso a los 12 meses fue similar en ambos grupos.

Peso bajó a 90,6±17,4 kg comparado con 93,8±16,9 kg en sMVS frente a WLS Forte (p=0,24), respectivamente.

Porcentaje de pérdida de peso excesivo (%EWL), definido como pérdida de peso dividida por peso excesivo basado en el peso corporal ideal en BMI 25 kg/m<sup>2</sup>, fue después de 12 meses 72,5±20,9 180 kg/m<sup>2</sup> frente a 72,1±23,2 kg/m<sup>2</sup> para MVS y WLS Forte (p=0,92), respectivamente.

#### Hierro

[0063] El número total de la pacientes que desarrollan una deficiencia de ferritina durante el seguimiento fueron 8 (10,7 %) pacientes en sMVS y 1 (1,3 %) pacientes en WLS Forte (p=0,03). En total 55 (37,2 %) pacientes, 28 (37,8 %) en sMVS y 27 (36,5 %) en el grupo WLS Forte, recibieron una medicación de hierro adicional en cualquier momento durante el seguimiento de 12 meses.

Los resultados después de la exclusión de estos pacientes se muestran en la tabla 4.

La ferritina en suero media disminuyó a 18,4±61,8 ug /L en el grupo sMVS, pero se mantuvo estable en el grupo WLS Forte (p = 0,08).

Vitamina B12

5 [0064] Los niveles medios de suero de vitamina B12 disminuyeron un  $-38,9 \pm 141,3$  pmol/L en el grupo sMVS y aumentaron un  $44,1 \pm 138,8$  pmol/L en el grupo WLS Forte ( $<0,001$ ) después de 12 meses y como resultado los niveles medios de suero sanguíneo de vitamina B12 a 6 meses y 12 meses fueron significativamente más altos con WLS Forte en comparación con sMVS ( $p < 0,05$ ). Después 12 meses, la deficiencia de vitamina B12 se ha desarrollado en 5 (7,9 %) pacientes que recibieron sMVS frente a 1 (1,6 %) en el grupo de WLS Forte ( $p = 0,207$ ).

10 Tabla 1: dosificaciones de ingredientes de suplemento

Ingredientes	Estándar MVS		WLS Forte	
	Dosificación	CDR (%)	Dosificación	CDR (%)
Biotina (µg)	25,00	50,0	600,0	1200,0
Calcio (mg)	91,43	110,4	0,0	0,0
Cloruro (mg)	0,14	0,0	0,54	0,1
Cromo (µg)	40,00	100,0	160,00	400,0
Cobre (µg)	999,60	100,0	3000,20	300,0
Ácido fólico (µg)	200,00	100,0	600,00	300,0
Yodo (µg)	153,70	102,5	225,04	150,0
Hierro (mg)	14,00	100,0	70,00	500,0
Manganeso (mg)	2,00	100,1	3,00	150,0
Magnesio (mg)	30,00	8,0	0,0	0,0
Molibdeno (µg)	50,00	100,0	112,40	224,8
Selenio (µg)	55,00	100,0	105,00	190,9
Vitamina A (µg)	599,70	75,0	600,00	75,0
Vitamina B1 (mg)	1,10	99,7	2,75	249,7
Vitamina B2 (mg)	1,40	100,0	3,50	250,0
Vitamina B3 (mg)	16,0	100,0	32,00	200,0
Vitamina B5 (mg)	6,00	100,0	18,00	300,1
Vitamina B6 (mg)	1,40	100,2	0,98	70,0
Vitamina B12 (µg)	12,50	100,0	350,00	14000,0
Vitamina C (mg)	80,00	100,0	120,00	150,0
Vitamina D (µg)	4,00	80,0	12,50	250,0
Vitamina E (mg)	10,00	83,4	24,00	200,0
Vitamina K1 (µg)	25,00	33,3	< 0,01	0,0
Zinc (mg)	10,00	100,0	22,50	225,0
<i>CDR: cantidad dietética recomendada europea</i>				

Tabla 2: análisis de sangre de laboratorio de pacientes de exclusión de metabolismo de hemoglobina con medicación adicional de hierro y/o vitamina B 12

15

Niveles de suero	Estándar MVS	WLS Forte	p-valor
<i>Hemoglobina (mmol/L)</i>			
Línea base	8,5 ± 0,6	8,6 ± 0,7	0,38
6 Meses	8,6 ± 0,7	8,4 ± 0,7	0,25
12 Meses	8,5 ± 0,8	8,5 ± 0,6	1,00
⊗ 0 - 12 meses	0,029 ± 0,7	(± 0,5	0,64
<i>Ferritina (µg/L)</i>			
Línea base	103,0 ± 86,1	102,1 ± 71,0	0,95
6 Meses	84,5 ± 73,2	97,8 ± 66,7	0,29
12 Meses	80,8 ± 71,0	108,3 ± 83,1	0,05
⊗ 0 - 12 meses	-18,4 ± 61,8	4,9 ± 81,3	0,08
<i>Vitamina B12 (pmol/L)</i>			
Línea base	305,5 ± 107,1	302,8 ± 100,9	0,88
6 Meses	249,9 ± 85,6	351,3 ± 135,6	<0,001
12 Meses	267,2 ± 100,1	349,8 ± 122,1	<0,001
⊗ 0 - 12 meses	(± 141,3	44,1 ± 138,8	0,002
<i>Números son medias (±SD), MVS: suplemento multivitamínico</i>			

**REIVINDICACIONES**

1. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o prevención de deficiencias de vitaminas y minerales en pacientes que han sido sometidos a una cirugía de baipás gástrico que comprende:
- 5       - vitamina B 12 o una fuente de la misma;  
        - vitamina B6 o una fuente de la misma;  
        - hierro o una fuente del mismo;  
        - un portador farmacéuticamente aceptable; y
- 10       donde a los pacientes con necesidad del mismo se les administra por medio de dicha composición al día 250 a 500 µg de vitamina B12, 0,5 a 1,5 mg de vitamina B6 y 50 a 150 mg de hierro.
2. Composición farmacéutica para uso, según la reivindicación 1, donde una dosis unitaria de la composición comprende:
- 15       - 250 a 500 µg de vitamina B12;  
        - 0,5 a 1,5 mg de vitamina B6;  
        - 50 a 150 mg de hierro;  
        - menos de 0,1 mg de calcio;  
        - menos de 0,1µg de vitamina K; y
- 20       un excipiente farmacéuticamente aceptable.
3. Composición farmacéutica ,según la reivindicación 1 o 2, para su uso en pacientes que han sido sometidos a un baipás gástrico Roux-en-Y (RYGB).
4. Composición farmacéutica para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición se administra al menos una vez al día a pacientes con necesidad de la misma.
- 25       5. Composición farmacéutica para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde una dosis unitaria de dicha composición comprende además:
- 30       - 15 a 30 mg de zinc;  
        - 400 a 800 µg de ácido fólico;  
        - menos del 1 mg, preferiblemente, menos del 0,1 mg de magnesio.
6. Composición farmacéutica para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición se formula como una combinación de dosis fija, preferiblemente, como una combinación de dosis fija oral.
- 35       7. Composición farmacéutica para su uso, según la reivindicación precedente, donde la combinación de dosis fija oral es una forma de dosificación sólida, tal como una cápsula, pastilla o polvo.
- 40       8. Combinación terapéutica para su uso en el tratamiento o prevención de deficiencias de vitaminas y minerales en pacientes que han sido sometidos a una cirugía de baipás gástrico, donde la composición comprende:
- (a) una primera dosis unitaria que comprende:
- 45       - 250 a 500 µg de vitamina B12;  
        - 0,5 a 1,5 mg de vitamina B6;  
        - 50 a 150 mg de hierro;  
        - menos de 0,1 mg de calcio;  
        - menos de 0,1µg de vitamina K; y
- (b) una segunda dosis unitaria que comprende
- 50       - 450 a 3000 mg de calcio;  
        - 5 a 15 µg de vitamina D.  
        - 50 a 250 µg de vitamina K.
9. Combinación terapéutica, según la reivindicación 8, para su uso en pacientes que han sido sometidos a un baipás gástrico Roux-en-Y (RYGB).
- 55       10. Combinación terapéutica para su uso, según la reivindicación 8 o 9, donde la combinación se administra al menos una vez al día a pacientes con necesidad de la misma.
- 60       11. Combinación terapéutica para su uso, según cualquiera de las de las reivindicaciones 8-10, donde la segunda dosis unitaria se administra a un paciente con necesidad de la misma al menos una hora, preferiblemente, al menos dos horas y, más preferiblemente, al menos tres horas después o antes de la administración de la primera dosis unitaria a dicho paciente.
- 65       12. Combinación terapéutica para su uso, según cualquiera de las de las reivindicaciones 8-11, donde la primera dosis unitaria comprende además:
- 15 a 30 mg de zinc;

## ES 2 606 200 T3

- 400 a 800 µg de ácido fólico;
- menos de 1 mg, preferiblemente, menos de 0,1 mg de magnesio.

5 13. Combinación terapéutica, según cualquiera de las de las reivindicaciones 8-12, donde la primera dosis unitaria y/o la segunda dosis unitaria es una combinación de dosis fija, preferiblemente, una combinación de dosis fija oral, de la forma más preferible una pastilla, cápsula o polvo.

14. Composición farmacéutica que comprende:

- 10 - 250 a 500 µg de vitamina B12;
  - 0,5 a 1,5 mg de vitamina B6
  - 50 a 150 mg de hierro;
  - menos de 0,1 mg de calcio;
  - menos de menos de 0,1µg de vitamina K;
  - 15 a 30 mg de zinc;
  - 15 - 400 a 800 µg de ácido fólico;
  - menos de 1 mg, preferiblemente, menos del 0,1 mg de magnesio; y
- un excipiente farmacéuticamente aceptable.