

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 652 253**

51 Int. Cl.:

A61K 8/67 (2006.01)
A61K 8/86 (2006.01)
A61K 8/41 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 31/7056 (2006.01)
A61K 31/714 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.07.2013 PCT/EP2013/065477**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.01.2014 WO14016277**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2013 E 13752596 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2017 EP 2877153**

54 Título: **Preparación de vitamina**

30 Prioridad:

24.07.2012 DE 102012014581

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.02.2018

73 Titular/es:

AZOBA HEALTH CARE AG (50.0%)
Bösch 67
6331 Hünenberg, CH y
MAVENA INTERNATIONAL AG (50.0%)

72 Inventor/es:

REICHWAGEN, SVEN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 652 253 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

Preparación de vitamina

La invención se refiere a una preparación de vitamina, en particular en forma de gel para la aplicación sobre la piel, que contiene una cantidad fisiológicamente activa de vitamina B12 o de un precursor de la misma.

5 La vitamina B12 pertenece al grupo de las cobalaminas y es una vitamina esencial, que no puede sintetizarse en los organismos humanos o de animales. La necesidad humana debe cubrirse por lo general a través del alimento. Las cobalaminas están contenidas en particular en los alimentos de origen animal en cantidad suficiente. El origen sin embargo es siempre de naturaleza bacteriana.

10 Por lo general por vitamina B12 se entiende cianocobalamina. Otras formas son p.ej. la acuocobalamina, la hidroxicobalamina y la metilcobalamina, que por lo general aparece en las células somáticas. La forma eficaz como coenzima B12 es la 5'-desoxiadenosilcobalamina. En el organismo se forman las formas activas metilcobalamina y adenosilcobalamina a partir de las otras formas.

15 De acuerdo con la invención de manera correspondiente por vitamina B12 se entiende en particular la cianocobalamina llamada habitualmente vitamina B12, aunque también las otras formas precursoras de coenzima B12, tal como se han mencionado anteriormente.

La vitamina B12 ha demostrado ser muy eficaz en el tratamiento de una serie de enfermedades de la piel. Se aplica en forma de pomada en el caso de una serie de dermatosis, pero también en el caso de eccemas atópicos. Como base de pomada sirve un aceite o grasa sintético o vegetal, en particular aceite de aguacate.

20 Con las pomadas convencionales a base de aceite o de grasa, aunque se consigue una buena distribución del principio activo sobre las partes de la piel tratadas con ello, sin embargo se queda en una distribución meramente superficial. No se alcanza un efecto transdermal digno de mención.

Por lo tanto el objetivo de la invención es facilitar una preparación de vitamina que sea adecuada para introducir vitamina B12 también las capas superiores de la piel para alcanzar en ellas un efecto persistente.

25 Esta meta se alcanza con una preparación de vitamina del tipo mencionado al principio que contenga una cantidad fisiológicamente activa de vitamina B12 o de otra cobalamina, un polisorbato, así como materiales de vehículo habituales para la configuración de una matriz de vehículo.

30 Los polisorbatos son sustancias activas en la superficie que disponen de componentes polares y no polares. Debido a su estructura son adecuados para servir de sustancias de arrastre. En el presente documento se hace uso de esta por propiedad. Como polisorbato se consideran los por productos convencionales que se encuentran en el mercado. Se trata a este respecto de ésteres de ácidos grasos de sorbitano polietoxilados de diferentes ácidos grasos, por ejemplo el ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico y ácido isosteárico. Puede tratarse a este respecto de monoésteres o también triésteres. El número de las unidades de polioxi-etileno es variable, pero en general asciende a 4, 5 o 20.

35 De acuerdo con la invención el polisorbato preferido es polisorbato 20, un monolaurato de sorbitano de polioxi-etileno con 20 unidades de oxietileno, que también se conoce con la denominación Tween®.

40 Además de la vitamina B12 u otro precursor de la coenzima B12 la preparación de vitamina de acuerdo con la invención contiene materiales de vehículo habituales para configurar la matriz de vehículo, en particular una matriz de gel. Tales sustancias son por ejemplo glicerina, hidroxietilcelulosa, urea y agua desmineralizada. Para el ajuste de un pH, preferentemente de pH 5,4, pueden añadirse ácido cítrico y/o sosa cáustica que han demostrado ser realmente biocompatibles. Pueden utilizarse igualmente otros ácidos y bases. No obstante, la preparación puede presentarse también como loción, crema, pomada, spray, tintura o también como champú.

45 La preparación de vitamina de acuerdo con la invención contiene vitamina B12 u otra forma de cobalamina en una cantidad de 40 a 100 mg, en particular en una cantidad de 70 mg por cada 100 g de la preparación. El polisorbato está contenido en una cantidad de 20 a 100 mg por cada 100 g de la preparación, en particular en una cantidad de 40 mg.

Para la gelificación se utiliza en particular hidroxietilcelulosa 400 en una cantidad de 1000 mg a 5000 mg por cada 100 g de la preparación. Otros constituyentes pueden ser glicerina en una cantidad de 1000 mg a 5000 mg por cada 100 g, así como urea en una cantidad de 2000 mg a 7000 mg por cada 100 g.

50 Además de los constituyentes anteriormente mencionados la preparación puede contener además un antiséptico, por ejemplo, polihexanida. Esta se añade en forma de una solución concentrada que puede obtenerse en el comercio (20 % m/V) y está contenida preferentemente en una cantidad de 100 a 500 mg de concentrado por cada 100 g. La adición de polihexanida es útil en particular en el caso de enfermedades de la piel inflamada e inflamatorias en las que se produce un ataque con microorganismos. La polihexanida es un antiséptico a base de polihexametileno biguanida (PHMB).

La preparación de vitamina puede contener otros principios activos ventajosos para el tratamiento de la piel. Cabe mencionarse por ejemplo dexpanthenol, que igualmente es un precursor de vitamina. En el organismo se convierte en ácido pantoténico que es una vitamina del grupo de las vitaminas B (vitamina B5).

5 El dexpanthenol está contenido por ejemplo en una cantidad de 1000 mg a 10000 mg por cada 100 g en la preparación. Otros constituyentes son, dado el caso, polietilenglicol 400 así como también antioxidante, ascorbato sódico.

10 En el tratamiento de enfermedades de la piel pueden estar contenidas sustancias acreditadas en la formulación. Cabría mencionar taurina, cafeína, lisina, creatina, pero también sales de zinc, por ejemplo sulfato de zinc. En particular sulfato de zinc es un agente muy conocido en el tratamiento de eccemas y puede estar contenido por ejemplo en una cantidad de 50 a 1000 mg/100 g.

La preparación de vitamina de acuerdo con la invención se compone preferentemente del modo siguiente:

15 de 50 a 500 mg de polihexanida en una solución acuosa al 20%
 de 20 a 100 mg de polisorbato
 de 1000 a 5000 mg de glicerina
 de 500 a 5000 mg de hidroxietilcelulosa 400
 de 2500 a 7000 mg de urea
 ácido cítrico para tamponar hasta pH 5,4
 NaOH para tamponar hasta pH 5,4 así como contiene
 agua desmineralizada hasta 100 g.

20 La preparación de vitamina de acuerdo con la invención puede aplicarse como gel sobre la piel, pero también en forma de gel sobre o un esparadrapo o tampón que se aplica sobre la piel. Puede repartirse y aplicarse como spray o como tintura por ejemplo en forma de spray nasal o de gotas para los ojos. Además de la eficacia en el caso de dermatosis y eccemas se comprobó un buen efecto en otro tipo de irritaciones de la piel y mucosas f, en particular también en el caso de irritaciones condicionadas por alergias, como alergias al polen, alergia al polvo y reacciones alérgicas por picaduras de mosquito.

25 Otra aplicación resulta en el caso de la limpieza, cuidado e impregnación de poca irritación de lentes de contacto.

La invención se explica con más detalle mediante los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1:

Una preparación de vitamina en forma de gel se preparó a partir de los siguientes constituyentes:

- 30 1. vitamina B12 (cianocobalamina) 70 mg
 2. solución concentrada de polihexanida al 20 % (m/V) 200 mg
 3. polisorbato 20 40 mg
 4. glicerina 2500 mg
 35 5. hidroxietilcelulosa de 400 hasta 5000 mg, según la consistencia deseada
 6. urea 5000 mg
 7. ácido cítrico 300 mg para tamponar hasta pH 5,4
 8. dado el caso NaOH para tamponar hasta pH 5,4
 9. agua desmineralizada hasta 100 g

Los constituyentes se mezclan bajo ligero calentamiento y se agitan unos con otros para formar un gel.

40 **Ejemplo 2:**

La preparación del ejemplo 1 se completa con 5000 mg de dexpanthenol y 2000 mg de PEG400.

Como otros constituyentes pueden incorporarse a la mezcla por ejemplo 300 mg de taurina, 25 mg de cafeína, 1000 mg de lisina, 500 g de sulfato de zinc y/o 500 mg de creatina. Se añade a la mezcla ascorbato de sodio en cuanto a que se necesite un antioxidante.

45 **Ejemplo 3:**

Se prepararon gotas para los ojos antialérgicas de la siguiente manera:

- 50 1. vitamina B12 70 mg
 2. dexpanthenol 500 mg
 3. polihexanida (solución concentrada 20 % (m/V)) 0,75 mg
 4. polisorbato 20 40 mg
 5. HPMC 10 mg
 6. citrato de trisodio 10 mg

7. ácido cítrico hasta pH 7,2
8. hidróxido de sodio hasta pH 7,2
9. cloruro de sodio para el ajuste a 300 mosmol
10. agua desmineralizada hasta 100 g

5 **Ejemplo 4:**

Un agente para el cuidado de lentes de contacto se preparó del siguiente modo:

1. vitamina B12 70 mg
2. polihexanida (solución concentrada al 20 % (m/V)) 0,75 mg
4. polisorbato 20 40 mg
- 10 5. HPMC 10 mg
6. citrato de trisodio 10 mg
7. ácido cítrico hasta pH 7,2
8. hidróxido de sodio hasta pH 7,2
9. cloruro de sodio para el ajuste a 300 mosmol
- 15 10. agua desmineralizada hasta 100 g

Ejemplo 5:

El spray nasal/gotas se fabricaron según la siguiente formulación:

1. vitamina B12 (cianocobalamina) 70 mg
2. dexpantenol 500 mg
- 20 3. polihexanida (solución concentrada al 20 % (m/V)) 0,15 mg
4. polisorbato 20 40 mg
5. HPMC 100 mg
6. citrato de trisodio 25 mg
7. ácido cítrico hasta pH 7,2
- 25 8. cloruro de sodio de 0,9 a 2,0 g para el ajuste hasta una solución de rápida descongestión
9. agua desmineralizada hasta 100 g

Estudio en pacientes:

30 Siete pacientes que padecían neurodermitis aguda con eccemas en las palmas de la mano, brazos y parcialmente en el rostro con un picor considerable fueron tratados de manera tópica con el gel descrito en el ejemplo 1. El picor disminuye directamente tras el tratamiento y desapareció después de pocos minutos. Las pústulas e hinchazones desaparecieron después de un día, el enrojecimiento al segundo día como muy tarde.

La aplicación en gel en cinco pacientes con psoriasis llevó a la inmediata disminución del picor y a la reducción del enrojecimiento al segundo día. En el caso de dos pacientes con dermatosis estas desaparecieron en una semana.

35 Una preparación según el ejemplo 3 se suministró en los ojos de diez personas alérgicas que debido a la concentración de polen en el aire padecían conjuntivitis en los ojos. El picor desapareció instantáneamente, la inflamación desapareció en mayor medida como muy tarde a las tres horas.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un polisorbato en una preparación de vitamina para el tratamiento de estados de irritación de la piel y mucosas, conteniendo la preparación de vitamina una cantidad fisiológicamente activa de vitamina B12 o de otro precursor de adenosilcobalamina (coenzima B12), el polisorbato así como materiales de vehículo habituales para la configuración de una matriz de vehículo, como agente de arrastre para la introducción en las capas superiores de la piel de vitamina B12 o del otro precursor de adenosilcobalamina en la piel.
2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el polisorbato es polisorbato 20 (Tween®).
3. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la preparación de vitamina contiene de 40 a 100 mg de vitamina B12 o de un precursor de (coenzima B12) en 100 g de la preparación.
4. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la preparación de vitamina contiene de 20 a 100 mg de polisorbato en 100 g de la preparación.
5. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la preparación de vitamina contiene polihexanida.
6. Uso de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizado porque** la preparación de vitamina contiene de 50 a 500 mg de una solución de polihexanida al 20 % en 100 g de la preparación.
7. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la preparación de vitamina contiene urea.
8. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la preparación de vitamina contiene una sal de zinc.
9. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado porque** la preparación de vitamina contiene de 50 a 1000 mg de sal de zinc por cada 100 g de la preparación.
10. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la preparación de vitamina contiene taurina, lisina, cafeína y/o creatina.
11. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la preparación de vitamina contiene dexpanthenol.
12. Uso de acuerdo con la reivindicación 11, **caracterizado porque** la preparación de vitamina contiene de 500 a 10000 mg de dexpanthenol en 100 g de la preparación.
13. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado porque** la preparación de vitamina se presenta en forma de gel y contiene de 40 a 100 mg de vitamina B12 o de otro precursor de coenzima B12
 - de 50 a 500 mg de polihexanida en una solución acuosa al 20 %
 - de 20 a 100 mg de polisorbato
 - de 1000 a 5000 mg de glicerina
 - de 500 a 5000 mg de hidroxietilcelulosa 400
 - de 2500 a 7000 mg de urea
 - ácido cítrico para tamponar hasta pH 5,4
 - NaOH para tamponar hasta pH 5,4 así como
 - agua desmineralizada hasta 100 g.
14. Uso de acuerdo con la reivindicación 13, **caracterizado porque** la preparación contiene además de 1000 mg a 4000 mg de PEG400.
15. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, presentándose la preparación de vitamina sobre/en un tampón para la aplicación sobre la piel, como spray o como tintura para la aplicación sobre las mucosas.