

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 723 873**

21 Número de solicitud: 201700393

51 Int. Cl.:

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/714 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 3/02 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

01.03.2018

43 Fecha de publicación de la solicitud:

03.09.2019

Fecha de concesión:

06.05.2020

45 Fecha de publicación de la concesión:

13.05.2020

73 Titular/es:

BATANERO HERNÁN, Ma. Carmen (25.0%)
Alvargómez de Ciudad Real nº 14, 1
19002 Guadalajara (Guadalajara) ES;
GARCÍA JIMENEZ, Emilio (25.0%);
RODRIGUEZ CHAMORRO, Miguel (25.0%) y
CAMPERO CARRASCO, Hebbe Isabel (25.0%)

72 Inventor/es:

BATANERO HERNÁN, M^a Carmen;
GARCÍA JIMENEZ, Emilio;
RODRIGUEZ CHAMORRO, Miguel y
CAMPERO CARRASCO, Hebbe Isabel

54 Título: **Medicamento combinado con omeprazol y vitamina B₁₂**

57 Resumen:

La invención proporciona una formulación estable y sólida de un inhibidor de la bomba de protones más unas vitaminas (cianocobalamina y vitamina C) aplicando a los pellets cubiertos entéricamente, que a su vez han sido cubiertos con un film para evitar que al tomarlos conjuntamente la absorción disminuya por la toma conjunta produciendo daños graves para la salud.

La composición farmacéutica de esta invención comprende: un inhibidor de la bomba de protones, vitamina B₁₂, vitamina C y como excipientes: hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio. La cubierta entérica estará formada por ejemplo de un copolímero de ácido metacrílico, mono y diglicéridos, trietilcitrateo y polisorbato 80.

ES 2 723 873 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP 11/1986.

DESCRIPCIÓN

Medicamento formulado con omeprazol y vitamina B₁₂.

5 Sector de la técnica

Sector Farmacéutico.

10 La presente invención se refiere a una formulación galénica oral sólida que comprende la combinación de inhibidor de la bomba de protones y cianocobalamina.

Estado de la técnica

15 Con esta invención se trata de formular galénicamente un medicamento que trate la hiperacidez gástrica a la vez que se disminuye la probabilidad de producir deficiencia de vitaminas. Por este método se administraría una cantidad terapéuticamente efectiva de una o más sustancias que reduzcan el ácido gástrico junto con una cantidad suplementaria efectiva de una o más vitaminas como B₁₂ y C. Se procederá aplicando capas que retrasen la absorción del inhibidor de la bomba de protones para dar tiempo a la absorción de las vitaminas en medio ácido, dado que si actúa antes este inhibidor, basifica el medio y no son efectivas.

20 La presente invención incluye métodos para preparar formas de dosificación oral, que pueden implicar la aplicación de un recubrimiento de vitamina B₁₂ libre a una preparación farmacéutica adecuada que consta de una o más sustancias que neutralicen o reduzcan el ácido gástrico.

25

Descripción detallada de la invención

30 La formulación galénica de la invención reclamada consta de un inhibidor de la bomba de protones más vitaminas. Para paliar el déficit que originan los primeros, al disminuir la acidez del estómago necesaria para que las vitaminas ejerzan su función terapéutica se procederá, y aquí radica su originalidad, aplicando capas que retrasen la absorción del inhibidor de la bomba de protones para dar tiempo a la absorción de las vitaminas en medio ácido, dado que si actúa antes este inhibidor, basifica el medio (aumentan el pH gástrico) y no son efectivas, produciendo enfermedades.

35

Los inhibidores de la bomba de protones incluyen compuestos de 2-piridilmetil-sulfonilbenzimidazol que difieren en los grupos sustituyentes: lanzoprazol, omeprazol, rabeprazol y pantoprazol. Las cantidades terapéuticamente eficaces de éstos varían de aproximadamente 10 miligramos a aproximadamente 40 miligramos.

40

Las vitaminas incluyen: ácido ascórbico (20 miligramos a aproximadamente 2 gramos) y cianocobalamina (de 0,5 microgramos, o 25% del requerimiento promedio estimado (EAR) del adulto, a aproximadamente 5 miligramos).

45 El término "hiperacidez gástrica" se refiere en este documento a los síntomas caracterizados por un exceso de ácido clorhídrico en el estómago, que incluye, hiperclorhidria, enfermedad por reflujo gastroesofágico, úlceras gástricas o gastroduodenales, gastritis, hernia de hiato y dolencias relacionadas del tracto gastrointestinal.

50 La hiperacidez gástrica se trata con preparaciones farmacéuticas que comprenden una o más sustancias farmacológicamente activas que neutralizan o reducen el ácido gástrico. Las sustancias farmacológicamente activas que neutralizan el ácido gástrico se conocen comúnmente como "antiácidos". Las sustancias farmacológicamente activas más prescritas

para reducir la hipersecreción de ácido gástrico se clasifican generalmente como "inhibidores de la bomba de protones" y "antagonistas del receptor H₂ de la histamina".

5 El término "inhibidor de la bomba de protones" tal como se usa en el presente documento se refiere a una sustancia farmacológicamente activa que se une irreversiblemente a la H⁺ / K⁺ ATPasa, una enzima que se encuentra en la superficie secretora de las células parietales del estómago. Esta enzima es esencial para el transporte final de iones de hidrógeno en el estómago al catalizar el intercambio de protones (H⁺) por iones de potasio (K⁺). Esta enzima es parte de la "bomba de protones". La inhibición de la bomba de protones disminuye la
10 secreción de ácido clorhídrico en el estómago y altera el pH gástrico.

Los inhibidores de la bomba de protones usados en las formas de dosificación conocidas en la técnica pueden estar en forma neutra o en forma de una o más sales alcalinas, tales como las sales de magnesio, calcio, sodio, potasio o litio.

15 El término "vitamina B₁₂ libre" tal como se usa en el presente documento se refiere a vitamina B₁₂ no unida a proteína. La cianocobalamina es la vitamina B₁₂ libre más comúnmente incorporada en suplementos vitamínicos y nutricionales, aunque también se puede emplear: hidroxicobalamina, metilcobalamina, aquocobalamina, acetatocobalamina, nitrocobalamina y
20 sufitocobalamina.

El término "revestimiento", como se usa en el presente documento, se refiere a un material que comprende una o más sustancias, dicho material resulta de un proceso de aplicación de una o más sustancias a un sustrato. Existen cuatro técnicas principales para aplicar recubrimientos a formas de dosificación farmacéutica: revestimiento de azúcar, recubrimiento de película, microencapsulación y recubrimiento por compresión.

Los ejemplos de preparaciones farmacéuticas aceptables que comprenden uno o más inhibidores de la bomba de protones incluyen, sin limitación, gránulos con cubierta entérica.

30 Se debe tomar conciencia del efecto potencialmente perjudicial de malabsorción de vitamina B₁₂ al mezclarse con fármacos supresores del ácido gástrico, por ello se realizan pruebas periódicas del nivel de vitamina B₁₂ y tratan a los pacientes con signos de deficiencia de vitamina B₁₂ o con bajos niveles de vitamina B₁₂ en la sangre.

35 Los inhibidores de la bomba de protones reducen los niveles de ácido ascórbico gástrico. (Mowat y col., Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 15: 523 537, 2001).

40 Los siguientes ejemplos son más ilustrativos de la presente invención, pero se entiende que la invención no está limitada a ellos.

EJEMPLO 1

Este ejemplo expone una formulación con gránulos de 1% de cianocobalamina y lansoprazol. Un pellet que comprende el inhibidor de la bomba de protones lansoprazol y cianocobalamina, se puede preparar con gránulos estratificados de revestimiento entérico, comprendiendo dichos gránulos lansoprazol y preparados de acuerdo. El lansoprazol puede pulverizarse sobre semillas de esferas de azúcar en un aparato de lecho fluido, a partir de una suspensión acuosa que contiene hidroxipropilmetilcelulosa disuelta y lauril sulfato de sodio. El material del núcleo así preparado puede cubrirse entonces con una capa de separación hecha con una solución de hidroxipropilcelulosa que contiene talco y estearato de magnesio. El material del núcleo así preparado con una capa de separación puede cubrirse entonces con un recubrimiento entérico que consiste en copolímero de ácido metacrílico, mono y diglicéridos, citrato de trietilo y polisorbato 80 pulverizados en un aparato de lecho inerte. Los gránulos estratificados de

revestimiento entérico preparados de este modo contendrán aproximadamente 21% de lansoprazol.

5 Estos gránulos estratificados de recubrimiento entérico se pueden mezclar en seco con celulosa microcristalina, poli (vinil) pirrolidona reticulada, estearilfumarato de sodio y un material de cianocobalamina al 1% en las siguientes proporciones:

- Gránulos con recubrimiento entérico en capas, 47 g;

10 - Celulosa microcristalina, 280 g

- Polivinilpirrolidona reticulada, 5 g

- Estearilfumarato de sodio, 0.5 g

15

- Material de cianocobalamina al 1%, 27,5 g.

20 La cianocobalamina al 1% es un polvo rosa libre de partículas o aglomerados casi esféricos y consiste en cianocobalamina USP en una matriz de maltodextrina tamponada con ácido cítrico y citrato trisódico.

EJEMPLO 2

25 En este ejemplo hay un 1% de cianocobalamina y ácido ascórbico mezclado junto con lansoprazol, como inhibidor de la bomba de protones y el ácido ascórbico y la cianocobalamina pueden ser añadidas en una cubierta a capas recubriendo los pellets por encima del preparado y que podrían contener aproximadamente un 21% de lansoprazol.

30 La cubierta entérica a capas sobre los pellets puede ser mezclada en seco con celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona reticulada, 1% de cianocobalamina, 97% de ácido ascórbico, para compresión directa y estearato de magnesio en las siguientes proporciones:

- Cubierta entérica a capas sobre los pellets 47 g -1% de cianocobalamina, 27,5 g

35 - 97% de ácido ascórbico para compresión directa 283,5 g

- Celulosa microcristalina 237 g

40 - Polivinilpirrolidona reticulada 12 g

- Estearato de magnesio 3 g.

45 El 97% de ácido ascórbico para compresión directa es un fino polvo granular blanco formado por un 97% de ácido ascórbico USP y un 3% de almidón.

EJEMPLO 3

50 Este ejemplo ilustra una formulación hecha con 1% de cianocobalamina y ascorbato sódico para compresión directa y pellets del inhibidor de la bomba de protones. En este ejemplo el inhibidor es lansoprazol y las vitaminas ácido ascórbico y cianocobalamina en pellets recubiertos a capas con película entérica. La película entérica que recubre los pellets contendrá aproximadamente un 21% de lansoprazol.

La cubierta entérica que recubre los pellets puede ser mezclada en seco con celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona reticulada, un 1% de cianocobalamina, un 99% de ascorbato sódico para compresión directa y estearato de magnesio en la siguiente proporción:

- 5 -Cubierta entérica para recubrir los pellets 47 g
- 1% de cianocobalamina, 27,5 g
- 99% de ascorbato sódico para compresión directa, 157,5 g
- 10 - 97% de ácido ascórbico para compresión directa, 142 g.
- Celulosa microcristalina 221 g
- 15 - Polivinilpirrolidona reticulada 12 g.
- Estearato de magnesio 3 g.

20 Pone 99% de ascorbato sódico para compresión directa, es un polvo fino, granular, blanco o amarillo, formado por un 99% de ascorbato sódico USP y un 1% de almidón base.

EJEMPLO 4

25 Los gránulos de omeprazol pueden ser usados en tabletas. Los gránulos resultantes pueden ser formulados con una cubierta entérica. La capa del sellante puede ser modificada, incorporando vit B₁₂ pura. El sello de dicha capa se puede aplicar a dichos comprimidos recubiertos entéricos como sigue

- 30 - Cubierta entérica, 146 g
- Opadry II rosa, 4,5 g
- Cianocobalamina USP, 0,22 g
- 35 - Agua 450g

EJEMPLO 5

40 El ejemplo ilustrado de una cápsula hecha de cubierta entérica en capas de pellets con cubierta comprimida de cianocobalamina. Una cápsula comprende omeprazol, cianocobalamina y magnesio, puede ser recubierta con película entérica. Magnesio y omeprazol pueden ser aplicados en spray sobre esferas de azúcar en un aparato de lecho fluidizado de una suspensión de agua que contenga disuelto hidroxipropil metilcelulosa. El material de base preparado puede ser recubierto con una capa de separación con hidroxipropilcelulosa solución

45 que contiene talco y estearato de magnesio. También puede llevar una cubierta entérica consistente en un copolímero de ácido metacrílico, mono y diglicéridos, trietilcitrato y polisorbato 80 echado con spray en un aparato de lecho fluidizado. La cubierta entérica se preparará en capas sobre el pellet. Contendrá aproximadamente un 14% de omeprazol.

50 La cubierta a capas sobre el pellet puede suministrarse con un exceso de capa compuesta por cianocobalamina en la siguiente forma:

- Cubierta entérica recubriendo pellets, 20 kg
- Hidroxipropil metilcelulosa, 238 g

- Cianocobalamina USP, 16g

- Estearato magnésico 7g

5

- Agua purificada, 6,56 kg

10 - La cubierta entérica a capas sobre el pellet puede estar recubierta con hidroxipropil metilcelulosa y con cianocobalamina solución, conteniendo estearato de magnesio en un aparato de lecho fluidizado, también puede llevar otra cubierta de cianocobalamina y llenar con ellos cápsulas de gelatina dura.

BIBLIOGRAFÍA

15 1- Andrés, Emmanuel, Federici, Laure.(2009). Role of Vitamin B12 in Anemia in Old Age. Archives of Internal Medicine. 169 (12), pp. 1167-1168.

20 2- Andrés E., Affenberger S., Zimmer J., (2006). Current hematological findings in cobalamin deficiency: a study of 201 consecutive patients with documented cobalamin deficiency. Clin Lab Haematol 28. pp.50-6.

3- Antony A.C. (2011). Megaloblastic anemias. In: Goldman L, Schafer AI, eds. Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia, chap 167. Elsevier.

25 4- Antony A.C., Megaloblastic (2008). Anemias. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SS, et al., eds. Hematology: Basic Principles and Practice. 5th ed. Philadelphia, chap 39. Elsevier Churchill Livingstone.

30 5- Bilbao Garay J. (2006). Anemias carenciales II: anemia megaloblástica y otras anemias carenciales, del Sistema Nacional de Salud. 30 (3).

6- Fournier M.R., Targownik L. E., William D., Leslie. (2009). Proton pump inhibitors, osteoporosis, and osteoporosis-related fractures Maturitas. 64 (1) 20. pp. 9-13.

35 7- Gwen M. C., Masclee , M., Sturkenboom, E., Kuipers, J. (2014). A Benefit-Risk Assessment of the Use of Proton Pump Inhibitors in the Elderly. Drugs Aging. 31. pp.263-282, DOI 10.1007/s40266-014-0166-4.

40 8- Kalisch L.M. et al. Aust (2011). Prescr. Prescripción en cascada, cascada de errores. 34. Pp. 162-6).

9- Lesbia Meertens R. Liseti Solano R. (2007). Vitamina B12, ácido fólico y función mental en adultos mayores. Invest. Clin. Scielo Chile. 46.

45 10- Marcuard S., Albernaz L.? Khazanie P. (1994). Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin b 12). Ann Intern Med.120. pp. 211-215.

50 11- O'Connell, M.B., Madden, D.M., Murray A.M., Heaney R.P., Kerzner, L.J. (2005). Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. Am. J. 118(7). pp.778-81.

REIVINDICACIONES

1. Se reivindica la composición farmacéutica sólida, estable cuya formulación vía oral comprende:
- 5
- Inhibidor de bomba de protones (derivados del 2-piridilmetilsulfonilbencimidazol) por sustitución de los grupos que originan diferentes compuestos.
 - Vitamina B12.
 - 10 - Vitamina C.
 - Hidroxipropilmetilcelulosa.
 - 15 - Estearato de magnesio.
 - Copolímero de ácido metacrílico.
 - Mono y diglicéridos.
 - 20 - Trietilcitrato
 - Polisorbato 80.
- 25 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 el inhibidor de la bomba de protones será seleccionado del grupo: lansoprazol, omeprazol, pantoprazol y rabeprazol, sus racémicos, sus enantiómeros, sus isómeros, sus derivados y sus sales alcalinas o componentes, racémicos, enantiómeros, isómeros y derivados , en dosis de 10 mg, 20 mg, 40 mg si es omeprazol, 15-30 mg si es lansoprazol y 10-20 mg si es rabeprazol.
- 30 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 la vitamina B12 se utilizará normalmente en forma de cianocobalamina y a dosis de 0,1 microgramos a 0,5 miligramos, pero también podrá ser: hidroxicobalamina, metilcobalamina, cobalamina hidratada, acetatocobalamina, nitrocobalamina o sulfitocobalamina.
- 35 4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 la vitamina C, será ácido ascórbico, en su sal árida o básica, o bien palmitato ascórbico, en dosis de de 5 mg hasta 2 gramos.
- 40 5. El método de preparación de la composición según reivindicaciones 1-4 irá en cápsulas que contengan los pellets del inhibidor de la bomba de protones más los gránulos de cianocobalamina que, a su vez, han sido recubiertas con un film. Se puede hacer por dos procedimientos:
- 45 - Granular los pellets de omeprazol (inhibidor de la bomba de protones) con polvo que contiene cianocobalamina, tamizar por luz menor que 2X diámetro pellet y secar.
 - Hacer un gránulo con cianocobalamina diluida en excipiente con un tamaño similar en dosis que se pueda mezclar con los pellets para dosificar cápsulas.



②① N.º solicitud: 201700393

②② Fecha de presentación de la solicitud: 01.03.2018

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	US 2004185119 A1 (THEUER) 23/09/2004, todo el documento.	1-5
A	HEIDELBAUGH JJ. PROTON PUMP INHIBITORS AND RISK OF VITAMIN AND MINERAL DEFICIENCY: EVIDENCE AND CLINICAL IMPLICATIONS. Therapeutic Advances in Drug Safety, 2013, Vol. 4, Nº 3, Páginas 125-133, página 125, resumen.	1-5
A	US 2007065508 A1 (RUSCIN <i>et al.</i>) 22/03/2007, Página 1, párrafos [002]-[0018].	1-5
A	ES 2216870 T3 (MERCK & CO., INC.) 01/11/2004, Página 2, líneas 35-64.	1-5

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
18.06.2018

Examinador
M. D. García Grávalos

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/4439 (2006.01)

A61K31/714 (2006.01)

A61K9/20 (2006.01)

A61P3/02 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, USPTO PATENT DATABASE, PUBMED, GOOGLE PATENTS.

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 18.06.2018

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-5	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-5	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	US 2004185119 A1	23.09.2004
D02	HEIDELBAUGH JJ. Therapeutic Advances in Drug Safety. 2013, Vol. 4(3), pp: 125-133.	2013
D03	US 2007065508 A1	22.03.2007
D04	ES 2216870 T3	01.11.2004

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud se refiere a una composición farmacéutica sólida de administración oral que contiene un inhibidor de la bomba de protones, seleccionado del grupo lansoprazol, omeprazol y otros, junto con vitaminas B12 y C, además de excipientes farmacéuticamente aceptables, así como a un medio de preparación de formulaciones de administración oral (reivindicaciones 1-5).

El documento D01 se refiere a una composición farmacéutica de administración oral, para tratamiento de la hiperacidez gástrica, que contiene un inhibidor de la bomba de protones, como lansoprazol, omeprazol y otros, junto con vitaminas B12 y C, además de excipientes farmacéuticamente aceptables; así como un medio de preparación de formulaciones de administración oral (ver todo el documento).

El documento D02 se refiere a un estudio sobre la relación entre una terapia con agentes inhibidores de la bomba de protones y el riesgo que esta implica en el metabolismo de las vitaminas B12 y C y del calcio, hierro y magnesio (ver página 125, resumen).

El documento D03 se refiere a una composición farmacéutica que contiene un agente inhibidor de la bomba de protones o un antagonista de los receptores H2 y vitamina B12 para reducir el riesgo de una deficiencia de vitamina B12 en un sujeto que tiene o necesita un tratamiento de reducción de ácido gastrointestinal (ver página 1, párrafos [002]-[0018]).

El documento D04 se refiere a una formulación farmacéutica oral que contiene un inhibidor de la bomba de protones para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el ácido gástrico en humanos y animales (ver página 2, líneas 35-64).

1. NOVEDAD Y ACTIVIDAD INVENTIVA (Art. 6.1 y Art. 8.1 LP 11/1986)**1.1. REIVINDICACIONES 1-5**

El documento D01 se considera el más cercano al estado de la técnica ya que anticipa una composición farmacéutica de administración oral, para tratamiento de la hiperacidez gástrica, que contiene un inhibidor de la bomba de protones y vitaminas B12 y C, así como un medio de preparación de formulaciones de administración oral.

La composición descrita en D01 contiene todas las características técnicas de la reivindicada en la presente solicitud de invención.

En consecuencia, según lo divulgado en el documento D01, las reivindicaciones 1-5 no cumplen los requisitos de novedad y actividad inventiva (Art. 6.1 y Art. 8.1 LP 11/1986).

Los documentos D02-D04 se refieren al estado de la técnica y no se consideran relevantes en relación a la novedad y actividad inventiva del objeto de la invención.