

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 961 145**

51 Int. Cl.:

A61K 31/714 (2006.01)

A61K 47/10 (2007.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.08.2021 PCT/EP2021/073796**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.03.2022 WO22043526**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2021 E 21766667 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2023 EP 4149429**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas para la administración nasal de un compuesto de cobalamina**

30 Prioridad:

31.08.2020 GB 202013645

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

08.03.2024

73 Titular/es:

INNOTESTO BV (100.0%)

Grootreesdijk 22

2460 Kasterlee, BE

72 Inventor/es:

MERKUS, FRANCISCUS

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 961 145 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

Composiciones farmacéuticas para la administración nasal de un compuesto de cobalamina

- 5 La presente invención se refiere a composiciones intranasales de hidroxicobalamina (y/o sus sales) y el proceso de preparación de tales composiciones intranasales.

Antecedentes de la invención

- 10 La hidroxicobalamina es una forma natural de vitamina B12. Es un miembro de la familia de compuestos de cobalamina. La vitamina B 12 es una vitamina esencial, necesaria para la formación de células sanguíneas, el sistema nervioso y la producción de proteínas importantes. Los productos animales (huevos, carne, leche, etc.) son la única fuente de vitamina B12 en la dieta humana. La deficiencia de vitamina B12 ocurre cuando el sistema digestivo no puede absorber la vitamina. Esto ocurre en personas con anemia perniciosa (en esta anemia, el mecanismo para absorber vitamina B12 por el llamado factor intrínseco está ausente), y también en pacientes después de la cirugía gástrica o intestinal, en veganistas y vegetarianos y en pacientes con esprúe (también llamada enfermedad celíaca), enfermedad de Crohn, insuficiencia del páncreas, SIDA y alcohólicos.

- 20 Una gran parte de la población anciana tiene una deficiencia de vitamina B12, que causa trastornos hematológicos y neurológicos. Además, la deficiencia de vitamina B12 se ha asociado con un mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer y una función cognitiva reducida. También se menciona frecuentemente como una comorbilidad en la enfermedad de Parkinson. Se ha informado que metilcobalamina es eficaz en una variedad de pacientes con síntomas neurológicos y alteraciones conductuales, como TDAH y autismo.

- 25 La vitamina B12 se usa como una inyección. Las tabletas orales de vitamina B 12 están ampliamente disponibles en las tiendas de salud, pero la biodisponibilidad oral es insignificante en pacientes con una absorción deficiente en vitamina B12.

- 30 La vitamina B12 se produce en el cuerpo humano como hidroxicobalamina, metilcobalamina y adenosilcobalamina. El primer producto que se preparó sintéticamente es cianocobalamina (contiene cianuro). Por motivos históricos, la forma principal usada terapéuticamente en los Estados Unidos es cianocobalamina. En muchos otros países (por ejemplo, en Europa) hidroxicobalamina es el fármaco de elección, y es el compuesto preferido, por ejemplo, por libros de texto de farmacología modernos y por la Lista de modelos de la OMS de Medicinas esenciales.

- 35 La hidroxicobalamina es más larga que la cianocobalamina, porque tiene una semivida de eliminación más larga en el cuerpo humano. Se une más ampliamente a las proteínas plasmáticas. En segundo lugar, hidroxicobalamina no contiene CN (cianuro). Por lo tanto, la cianocobalamina está contraindicada en personas con niveles de CN relativamente altos (en tabaco y ambliopía tropical, y en neuropatía óptica). Metilcobalamina no está ampliamente disponible en el mundo, y no es el fármaco de elección en farmacopeas y libros de texto.

- 40 El estado de vitamina B12 se evalúa típicamente mediante niveles de vitamina B12 en suero o en plasma. Los niveles normales son entre aproximadamente 200-900 pg/ml. Valores de menos de 200 pg/ml se consideran un signo de una deficiencia de vitamina B12. Los adultos más delgados con niveles de vitamina B12 entre 200 y 500 pg/mL también pueden mostrar síntomas de deficiencia de B12. Los valores se expresan habitualmente en pg/ml (=ng/l) (factor de conversión de vitamina B12: 1 pg/ml = 0,738 pmol/l y 1 pmol/l = 1,355 pg/ml).

- 50 La terapia estándar médica es una inyección intramuscular mensual de vitamina B12, que debe continuar durante la vida. Estas inyecciones intramusculares tienen graves desventajas. En el primer lugar, debido a que son inconvenientes y dolorosos y en segundo lugar, necesitan la ayuda de profesionales de la salud que hacen que la terapia completa sea muy costosa. Existe una necesidad sustancial de una terapia más amigable con el paciente y más rentable. Por esa razón se ha desarrollado la aplicación nasal.

- El documento US-4724231 enseña una composición terapéutica para administración nasal que comprende una vitamina B12, un tampón acuoso isotónico para proporcionar un pH de aproximadamente 4 a 6 y un agente espesante de manera que la viscosidad de la composición sea de aproximadamente 2500 a 10.000 Cps. El pH de las composiciones de la presente invención es de aproximadamente 4 a 6. El pH se mantiene con una composición de tampón adecuadamente un acetato, citrato, fosfato, ftalato, borato u otro tampón. Los tampones de acetato y citrato se prefieren por conveniencia y economía. La isotonicidad de la composición se logra añadiendo cloruro de sodio u otros agentes farmacéuticamente aceptables tales como dextrosa, ácido bórico, tartrato de sodio u otros agentes inorgánicos u orgánicos. Se prefiere el cloruro de sodio particularmente para tampones que contienen iones de sodio. La viscosidad de las composiciones se mantiene con metilcelulosa o con goma xantana, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carbómero y similares. Las composiciones preferidas del documento US-4724231 contienen un humectante, por ejemplo sorbitol, propilenglicol o glicerol, para inhibir el secado de la membrana mucosa e impedir la irritación. La concentración variará con el agente seleccionado. La "presencia o ausencia de estos agentes, o su concentración no es una característica esencial" (columna 3, líneas 15-17) en el documento US-4724231.

El documento US-5801161 enseña que para que la hidroxibalamina se absorba por vía intranasal en altas cantidades, la concentración debe ser superior al 1 % (p/v).

5 El documento US-5925625 enseña que la eficacia de absorción nasal de hidroxibalamina aumenta con la concentración creciente de hidroxibalamina en la formulación nasal y que, por lo tanto, la concentración total de hidroxibalamina a absorber por vía nasal en el tratamiento o profilaxis de la cefalea vascular debe estar en el intervalo de 1,1-10 % (p/p). En el documento US-5925625 no se hace referencia al uso de manitol como excipiente en composiciones de hidroxibalamina nasal.

10 El documento US-7229636 describe formulaciones acuosas de baja viscosidad de cianocobalamina para administración intranasal que tienen un pH 4-6 y aborda los problemas del gel intranasal altamente viscoso y proporciona una formulación intranasal de cianocobalamina intranasal baja más aceptable.

15 El documento US-2008/039422 describe soluciones de compuestos de vitamina B12 para fines de inyección (i. m., i.v. y s.c.) en una concentración de al menos 20 mg/ml (2 % p/v) que contiene "al menos un alcohol". Estos alcoholes pueden ser "etanol, propilenglicol, un polietilenglicol, un glicerol, sorbitol, manitol o una combinación de los mismos".

20 Sin embargo, el sorbitol y el manitol, también llamados alcoholes de azúcar, son polvos blancos y no se conocen como disolventes eficaces. Más importante aún, en la presente composición de la invención, los alcoholes mencionados en el documento US-2006/039422 no son necesarios para solubilizar hidroxibalamina, porque (en contraste con cianocobalamina) hidroxibalamina como sulfato, como acetato y como clorhidrato, es soluble en agua hasta 1:10 p/p (fuente: Martindale: The Complete Drug Reference 35th Edition, S. Sweetman, Pharmaceutical Press, 2007, p. 1817 Vitamin B12 substances).

25 El documento WO 2012/056299 describe composiciones acuosas intranasales que comprenden metilcobalamina o cianocobalamina en concentración de 500 mcg/0,1 ml a 1500mcg/0,1 ml, codisolventes/solubilizantes o mezclas de los mismos en agua, y en particular con potenciadores de penetración para mejorar la absorción nasal, y opcionalmente conservantes, agentes mucoadhesivos, agentes quelantes, humectantes, antioxidantes o combinaciones de los mismos, y en donde el pH de la composición es de 5 a 7 y viscosidad de 1 a 200 Cps.

30 Se ha propuesto una gran variedad de sustancias auxiliares en la bibliografía para usarse en formulaciones de fármacos nasales para la administración sistémica de fármacos. En un estudio sobre la citotoxicidad de varios excipientes en células epiteliales nasales, los investigadores concluyeron que el manitol en una concentración del 1 % no causó daño celular, y al final de su estudio el manitol 0,3 % se "sugiere que se use en vehículos nasales" (Horvath T. y col. Molecules 2016, 21, 658).

35 La terapia de vitamina B12, especialmente la terapia de inyección, se une a un efecto notable de inyecciones que causan un nivel en sangre de cobalamina no fisiológicamente alto, con niveles altos extremos de entre 20 000 y 30 000 pg/ml y al mismo tiempo después de la inyección de la exacerbación de cobalaminas o el inicio del acné inflamatorio y la foliculitis. Los mecanismos del acné inducido por vitamina B12 han sido descritos por Kang y col (Science Translational Medicine 2015, vol 7, ed. 293, 293ra103).

40 Cuando están presentes, las erupciones acneiformes generalmente ocurren en el área facial después de la primera o segunda inyección, y típicamente desaparecen dentro de los 8 a 10 días después de detener la terapia. En los Países Bajos se describieron aproximadamente 45 incidencias de dermatitis acneiforme después de inyecciones de vitamina B12 (principalmente hidroxibalamina) (B. Lokhorst y K. Grorothest, Pharmaceutich Wekblblad, 5 de abril de 2013, 16-17). También información de fármaco relativa a la inyección de hidroxibalamina de dosis alta (Cianokit®) enseña que el paciente puede desarrollar un acné como erupción de la piel dentro de 1-4 semanas.

45 Dado que las erupciones acneiformes generalmente ocurren después de la primera o segunda inyección y desaparecen cuando se detiene la terapia de inyección, obviamente hay una relación entre los niveles altos en sangre y la aparición del acné inflamatorio. Por lo tanto, existe la necesidad de una terapia de vitamina B12 que evite altos niveles en sangre, que sean concomitantes con terapia de inyección.

50 Los pacientes necesitan preferiblemente una terapia complementaria con vitamina B12 que dé como resultado niveles fisiológicos de sangre entre 200-900 pg/ml, y no excedan los niveles máximos de aproximadamente 2000 pg/ml, preferiblemente no excedan 1500 pg/ml. La cuestión es si la terapia nasal con hidroxibalamina podría ofrecer tal terapia.

55 En los Estados Unidos se han desarrollado dos productos nasales de cianocobalamina (Nascobal®, Calomist®). Nascobal es una solución de Cianocobalamina, USP (vitamina B12) para la administración como una pulverización a la mucosa nasal. Cada pulverización nasal de dosis unitaria de Nascobal suministra 500 mcg/0,1 mL de solución de cianocobalamina con citrato de sodio, ácido cítrico, glicerina y el conservante cloruro de benzalconio en agua purificada. La solución de pulverización tiene un pH entre 4,5 y 5,5. La dosis recomendada es 500 mcg/0,1 ml en una fosa nasal por semana. El otro producto es Calomist, una solución de cianocobalamina para administración como una pulverización dosificada a la mucosa nasal. Cada frasco contiene 10,7 mL de una solución de 25 mcg/0,1 mL de

cianocobalamina. La solución de pulverización tiene un pH entre 6,5 y 7,5. Además contiene cloruro de sodio, fosfato de sodio monobásico, el conservante de alcohol bencílico, hidróxido de sodio y el conservante de cloruro de benzalconio en agua purificada con una unidad de bomba de pulverización unida. La dosis inicial recomendada es una pulverización en cada fosa nasal una vez al día (25 mcg por fosa nasal, dosis diaria total 50 mcg). La dosis debe aumentarse a una pulverización en cada fosa nasal dos veces al día (dosis diaria total 100 mcg) para pacientes con una respuesta inadecuada a la dosificación una vez al día. Ambos productos Nascobal y Calomist contienen cianocobalamina, que por las razones explicadas anteriormente no es el mejor compuesto fisiológico de vitamina B12. En segundo lugar, estos productos nasales contienen como conservante cloruro de benzalconio que tiene un efecto negativo en el aclaramiento mucociliar normal en la nariz.

Se han descrito varios estudios que investigan una pulverización nasal de hidroxycobalamina en la bibliografía. En un estudio con 6 pacientes con enfermedad de Crohn, estos recibieron en tres días diferentes 1500 µg de hidroxycobalamina nasal (Bruins Slot W y col. Gastroenterology 1997;113:430-433). El aumento del nivel de vitamina B12 (en pg/ml) el día 0, el día 14, el día 21 fue: en el paciente A: 900, 810, 2080; Paciente B: 520, 520, 530; Paciente C: 1340, 2260, 2080; Paciente D: 2230, 2030, 1850; Paciente E: 2320, 1880, 1860; Paciente F: 1580, 1040, 1530. Este es un aumento medio de 1520 pg/ml (DE 645 pg/ml, o CV=42,5 % expresado como coeficiente de variación (CV).

En un segundo estudio en 10 pacientes geriátricos, los niveles medios $C_{m\acute{a}x}$ después de dosis de 750 µg y después de 1500 µg fueron bastante altos en algunos casos y, lo que es más importante, la variación interindividual fue grande. Los niveles de $C_{m\acute{a}x}$ ($\pm DE$) después de la administración nasal fueron 2700 \pm 1200 pg/ml (después de una dosis de 750 µg) y 4700 \pm 3400 pg/ml (después de una dosis de 1500 mg). La DE de ambos niveles de $C_{m\acute{a}x}$, expresado como CV (coeficiente de variación), fue del 44 %, después de una dosis de 750 µg, y 72 %, después de una dosis de 1500 mg (Van Aselt D. y col, Br. J. Clin. Pharmacol. 1998; 45: 83-86).

Las desviaciones estándar (DE) de los niveles de $C_{m\acute{a}x}$ obtenidos en estos estudios de hidroxycobalamina nasal, expresados como coeficientes de variación, 72 %, 44 % y 42,5, son grandes. Esto demuestra un proceso de absorción nasal variable, no consistente. Por lo tanto, existe la necesidad de una terapia nasal con hidroxycobalamina que proporcione una absorción mucho más consistente y un coeficiente de variación más pequeño y con niveles de $C_{m\acute{a}x}$ que no exceda 2000 pg/ml, preferiblemente no exceda de 1500 pg/ml. En otras palabras, un producto de hidroxycobalamina nasal que causa un aumento máximo del nivel de cobalamina de aproximadamente 500-1000 pg/ml por dosis dada, por lo que la $C_{m\acute{a}x}$ media no supera un máximo de aproximadamente 2000 pg/ml, preferiblemente no excede de 1500 pg/ml y que ofrece un aumento máximo medio en los niveles de vitamina B12 con un coeficiente de variación menor que el 72 %, menor que el 44 %, y menor que el 42,5 %.

Las vitaminas cobalamina tienen todo un color rojo oscuro intenso. Después del suministro nasal regular de una pulverización de cianocobalamina o hidroxycobalamina, la interacción del compuesto de cobalamina con su color intenso y el moco en la nariz, puede causar costras de color rojo oscuro (crustae) en la nariz, lo que sugiere la presencia de sangre en la nariz. Además, horas después de administrar cobalamina nasal, un pañuelo de papel o pañuelo de tela para limpiar la nariz se pondrá rojo, lo que sugiere un sangrado nasal. Se muestra que el aclaramiento mucociliar de la cobalamina no absorbida de color rojo no funcionó correctamente. Por lo tanto, existe la necesidad de una terapia nasal que proporcione una composición nasal que se elimine rápidamente de la nariz mediante absorción o mediante eliminación mucociliar normal.

Una gran parte de los productos nasales actualmente en el mercado (incluyendo Nascobal y Calomist) contienen cloruro de benzalconio como conservante. Calomist contiene alcohol bencílico como segundo conservante. Se sabe por la literatura que estos conservantes pueden reducir fuertemente la frecuencia del latido ciliar nasal teniendo como consecuencia una reducción severa del aclaramiento mucociliar nasal normal. Por lo tanto, existe la necesidad de una terapia nasal de vitamina B12 sin el uso de estos conservantes.

Objetivos de la invención

El objetivo principal de la invención es proporcionar una forma de dosificación nasal mejorada para administrar hidroxycobalamina por la vía nasal en una composición específica, como se define en las reivindicaciones.

Es un objeto de la invención proporcionar una solución acuosa de hidroxycobalamina para administrarse como una pulverización nasal o gotas o gel nasal a partir del cual el compuesto de cobalamina se absorba rápida y constantemente en el torrente sanguíneo a través de las membranas mucosas en la cavidad nasal, y proporcionar métodos para fabricar dicho producto y proporcionar un método y/o un dispositivo para administrar dicho producto nasal.

Es un objetivo de la invención proporcionar una solución nasal de hidroxycobalamina que se administre como una pulverización nasal o gotas o gel nasal que provoque preferiblemente un aumento máximo del nivel de cobalamina ($C_{m\acute{a}x}$) de aproximadamente 500-1000 pg/ml por dosis dada.

Otro objetivo de la invención es proporcionar una solución nasal de hidroxycobalamina para administrarse como un pulverizador nasal o gotas o gel nasal, de modo que la $C_{m\acute{a}x}$ no supere un máximo de aproximadamente 2000 pg/ml,

preferiblemente aproximadamente 1500 pg/ml. Además, existe la necesidad de un producto nasal que ofrezca niveles máximos de vitamina B12 medios con un coeficiente de variación menor que el 72 %, menor que el 44 %, y menor que el 42,5 %.

5 Es un objetivo adicional de la invención proporcionar una solución nasal de hidroxicoalamina para administrarse como una pulverización nasal o gotas o gel nasal con una composición que no contenga conservantes como cloruro de benzalconio y/o alcohol bencílico.

10 Otro objetivo de la invención es proporcionar una solución nasal de hidroxicoalamina para administrarse como una pulverización nasal o gotas o gel nasal usando composiciones con el uso de un conservante seguro.

15 Un objetivo adicional de la invención es proporcionar una composición acuosa de hidroxicoalamina para administración nasal que contenga opcionalmente uno o más disolventes, seleccionados de glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, alcoxipolietilenglicol y uno o más de otros excipientes, seleccionados de tampones para mantener el pH entre 4-8, antioxidantes, agentes para ajustar el pH, tensioactivos, agentes formadores de complejos, estabilizantes y solubilizantes.

Descripción de la invención

20 La presente composición de la invención proporciona una formulación acuosa para administración intranasal que contiene como fármaco activo hidroxicoalamina y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como cloruro de hidroxicoalamina, sulfato y acetato y derivados similares, como se define por las reivindicaciones.

25 Los compuestos de cobalto son grandes moléculas hidrófilas (aproximadamente 1350 Dalton) y su transporte a través de membranas epiteliales nasales es paracelular. Dicho transporte puede ser favorecido por un excipiente en la formulación nasal que abra uniones estrechas entre células epiteliales nasales.

30 Se ha descubierto sorprendentemente que la inclusión de manitol en la composición nasal, en una concentración de entre el 3 %-12 % de manitol (p/v), preferiblemente entre el 5 %-10 % (p/v), favorece una absorción constante del compuesto de cobalamina. El manitol 5 % es isoosmótico con suero (Rowe y col, eds, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 7a Ed., Londres: Pharmaceutical Press, 2012). Niveles más altos que el manitol 5 % (p/v) son hiperosmóticos.

35 Sorprendentemente, el manitol en la presente composición es un agente de facilitación muy eficiente para la absorción nasal de hidroxicoalamina. La molécula hidrófila hidroxicoalamina con un peso molecular de aproximadamente 1350 puede pasar solo membranas epiteliales a través de la ruta paracelular, esto significa solo a través de espacios entre las células. Una concentración hiperosmótica de manitol en la formulación de la invención hace que la composición sea hiperosmótica en las células epiteliales nasales. Para crear un equilibrio osmótico, el agua sale de las células epiteliales nasales, mejora la fluidez de la capa de moco en la nariz y hace que las células epiteliales nasales se contraigan, al mismo tiempo que se estiran las uniones estrechas entre las células. El estiramiento significa que los espacios recién formados permanecen abiertos durante un corto período de tiempo que permite la difusión de hidroxicoalamina a través de los espacios entre las células nasales en la circulación sanguínea sistémica. Sorprendentemente, esto hace que el manitol sea un agente indispensable para facilitar una absorción nasal consistente de hidroxicoalamina.

45 En las composiciones de la presente invención, el manitol no solo proporciona la absorción consistente de hidroxicoalamina, sino que aumenta la fluidez del moco nasal que soporta y también restaura el aclaramiento mucociliar normal. Esto puede reducir o evitar la formación de costras rojas. Estas características hacen sorprendentemente el manitol como excipiente preferido para facilitar una absorción nasal eficaz de hidroxicoalamina.

50 La presente invención proporciona nuevas formulaciones de hidroxicoalamina (y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) para administración nasal, que contiene manitol y agua como excipientes principales, con un perfil de absorción optimizado para lograr un aumento de los niveles en sangre de cobalamina a niveles máximos que no excedan los 2000 pg/ml, preferiblemente que no excedan los 1500 pg/ml. Con tales composiciones, es posible lograr niveles sanguíneos máximos fisiológicos y al mismo tiempo evitar niveles en sangre muy altos y el riesgo inherente de dermatitis acneiforme, proporcionando también una absorción constante (pequeña variación en la absorción), y que ofrezca también una reducción en los efectos secundarios tales como menos costras rojas y un rápido retorno al aclaramiento mucociliar nasal normal.

60 La presente invención proporciona una composición para administración nasal que comprende hidroxicoalamina (y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) en una concentración por encima de 0,1 % (p/v) disuelta en agua y que contiene 3 %-12 % de manitol, preferentemente entre 5 a 10 % de manitol (todo p/v).

65 Las realizaciones de la presente invención proporcionan composiciones para administración nasal que comprenden hidroxicoalamina y/o cualquier otra sal de hidroxicoalamina farmacéuticamente aceptable, disuelta en una concentración por encima de 0,1 % (p/v) en agua que contiene, por ejemplo, 0,5 %, o 1 %, o 1,5 % (p/v)

hidroxibalamina (como hidroxibalamina o una de sus sales), como se define por las reivindicaciones, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticos.

En una realización adicional, la presente invención proporciona una composición para administración nasal que comprende hidroxibalamina y/o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable, disuelta en una concentración entre 0,1 % (p/v) y 2 % (p/v) en agua que contiene al menos 3 % (p/v) de manitol y menos de aproximadamente 12 % de manitol (p/v), y que contiene opcionalmente uno o más disolventes, seleccionados de glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, alcoxipolietilenglicol y uno o más excipientes, seleccionados de tampones, antioxidantes, agentes para ajustar el pH, tensioactivos, agentes formadores de complejos, estabilizantes y solubilizantes.

Se ha descubierto sorprendentemente que el propilenglicol es un excipiente importante en la formulación actual de la invención. El propilenglicol es isoosmótico con suero en una concentración de 2 % (Rowe y col, eds, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 7a Ed., Londres: Pharmaceutical Press, 2012). Concentraciones más altas de propilenglicol son hiperosmóticas y aumentan el "efecto hiperosmótico" de la formulación de la invención que contiene manitol.

De manera adecuada, la composición de la presente divulgación puede comprender 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 % y 15 % v/v de propilenglicol como disolvente en combinación con manitol 3 %-12 %, con mayor preferencia con manitol 5 %-10 % p/v en agua. Además, el uso de propilenglicol como excipiente en la presente composición tiene una ventaja sorprendente, porque el propilenglicol en una concentración hiperosmótica del 15 % se conoce como un conservante eficaz (Rowe y col, loc. cit.).

También, las concentraciones por debajo de 15 % de propilenglicol (por ejemplo, 10 %) son hiperosmóticas y son clasificadas en la bibliografía por tener un efecto conservante. En la presente invención, este efecto se mejora por la presencia de manitol, haciendo que la concentración total de los ingredientes de la composición de hidroxibalamina nasal sea hiperosmótica, lo que da como resultado una composición nasal completamente conservada, con una absorción paracelular consistente de hidroxibalamina y que se ofrece al mismo tiempo la posibilidad de evitar el uso de conservantes bastante tóxicos tales como cloruro de benzalconio y alcohol bencílico.

En una realización adicional, la invención proporciona también una solución nasal de hidroxibalamina administrada como pulverización nasal o gotas o gel nasal usando composiciones sin el uso de ningún conservante. En este caso, la solución nasal de hidroxibalamina se fabrica de manera estéril y/o se esteriliza en la etapa final de fabricación y/o se presenta en un recipiente sin conservantes cerrado para administrar una pulverización nasal o gotas nasales o un gel nasal.

También puede ser posible, por ejemplo, cuando se usan volúmenes más grandes de la formulación de la invención de hidroxibalamina nasal, que una alta concentración de propilenglicol en la composición nasal sea menos óptima. En tal caso, otra realización de la presente invención proporciona una solución nasal de hidroxibalamina administrada como pulverización nasal o gotas o gel nasal, usando composiciones con el uso de ácido sórbico o sorbato de potasio como conservante. En experimentos por Hofmann y col 2004 (Arch Otolaryngol Head Neck Surgery 2004; 130: 440-445) se ha demostrado que sorbato de potasio, aproximadamente 0,1 % (p/p), es mucho más seguro que el cloruro de benzalconio cuando se usa como conservante en productos nasales.

El ácido cítrico y sus sales, tales como sorbato de sodio, sorbato de potasio y sorbato de calcio, son agentes antimicrobianos utilizados a menudo como conservantes. En general, las sales se prefieren sobre la forma ácida porque son más solubles en agua, pero la forma ácida es la que es activa (Wikipedia 2014, ácido sórbico). El pH óptimo para la actividad antimicrobiana está por debajo de pH 6,5. Los sorbatos se usan generalmente a concentraciones de 0,025 % a 0,10 %. Como consecuencia, la presente invención ofrece además una solución que contiene ácido sórbico como conservante a un pH entre 4 y 7 preferentemente por debajo de 6, con mayor preferencia entre 4-6. Dicho pH también ofrece una estabilidad óptima para la hidroxibalamina porque se conoce a partir de la bibliografía que el pH de las inyecciones de hidroxibalamina en el mercado se hace ácido. Este pH ácido se obtiene con tampones especiales o con ácido acético. Por ejemplo, la inyección Neo-B12 tiene un pH de 4,6 (www.mesesil.com). La formulación de la invención también tiene un pH entre 4-7.

La presente invención proporciona una composición para administración nasal que comprende hidroxibalamina en un volumen de dosificación por fosa nasal de 10-150 µl, preferiblemente entre 25-125 µl, más preferiblemente 25 µl, 50 µl, 70 µl, 90 µl o 100 µl, y que contiene por volumen de dosificación una cantidad de hidroxibalamina entre 10-1000 µg, preferiblemente entre 25-750 mg, más preferiblemente 50 µg, 100 µg, 250 µg, o 500 µg.

La absorción consistente de hidroxibalamina a partir de soluciones que contienen concentraciones hiperosmóticas de manitol y propilenglicol en voluntarios humanos se demuestra en los experimentos descritos a continuación.

Sección Experimental:

Voluntarios saludables recibieron una dosis de 500 µg de hidroxibalamina en 50 µl de pulverización nasal que contenía como principales componentes hidroxibalamina, manitol 10 % p/v, propilenglicol 10 % v/v y agua (dosis

ES 2 961 145 T3

total 500 µg de hidroxicoBALAMINA HCl) usando una bomba de pulverización Aptar VP7. Se midieron los siguientes aumentos de los niveles en sangre de hidroxicoBALAMINA (aumento de C=0 a C_{máx} después de 30 minutos):

423, 598, 609, 562, 793, 478, 537, 389 pg/ml (=ng/l).

5 Aumento medio por 500 µg de hidroxicoBALAMINA: Se obtuvieron resultados comparables de 549 pg/ml (DE= 127 pg/ml = CV 23 %) cuando se usó manitol al 5 % p/v, propilenglicol 15 % v/v y agua.

10 Ninguno de los voluntarios experimentó irritación en la nariz o la presencia de costras rojas en la nariz después. En ninguno de los voluntarios, los niveles de C_{máx} de vitamina B12 excedieron 1500 pg/ml. El aumento medio en el nivel de cobalamina fue 549 pg/ml, y el CV del 23 % está muy por debajo del 40 %, lo que indica una absorción muy consistente.

15 Los resultados demuestran que es posible (1) proporcionar al paciente una terapia de complementación nasal de vitamina B 12, con una absorción consistente y sin causar los niveles sanguíneos infisiológicamente altos (que no excedan los 2000 pg/ml o 1500 pg/ml), evitando (2) el riesgo de dermatitis acneiforme causada por los altos niveles en sangre después de la terapia de inyección y (3) sin la aparición de costras rojas en la nariz y (4) evitando el uso de cloruro de benzalconio y alcohol bencílico como conservantes.

20

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica acuosa líquida adecuada para administración intranasal, que comprende hidroxicoBALAMINA, y/o cualquier otra sal de hidroxicoBALAMINA farmacéuticamente aceptable, disuelta en una concentración por encima de 0,1 % (p/v) en agua que contiene al menos 3 % (p/v) de manitol y menos de 12 % de manitol (p/v) y opcionalmente algunos otros excipientes.
- 10 2. La composición según la reivindicación 1, que contiene también 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 % o 15 % v/v de propilenglicol como disolvente en combinación con manitol 3 %-12 % p/v en agua.
- 15 3. La composición según la reivindicación 1, que contiene opcionalmente sorbato de potasio o ácido sórbico o derivados de ácido sórbico como conservantes.
- 20 4. La composición según la reivindicación 1, que contiene opcionalmente uno o más solventes, seleccionados de glicerol, polietilenglicol, alcoxipolietilenglicol y/u opcionalmente uno o más excipientes, seleccionados de tampones, antioxidantes, agentes para ajustar el pH, tensioactivos, agentes formadores de complejos, estabilizadores y solubilizantes.
5. Una composición adecuada para administración nasal según la reivindicación 1, 2, 3 y 4, en donde la concentración total de la hidroxicoBALAMINA en dicha solución está en el intervalo de 0,1 %-2 % (p/v).