(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 690 403**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/714 (2006.01)
A61K 47/44 (2007.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.11.2013 PCT/NL2013/050860**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **05.06.2014 WO14084736**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2013 E 13803282 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.06.2018 EP 2925294**

(54) Título: **Una composición farmacéutica que contiene vitamina B12**

(30) Prioridad:

30.11.2012 NL 2009918
30.03.2013 NL 2010550

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.11.2018

(73) Titular/es:

RIEPMA, KLAAS ALOUIS (100.0%)
Wehryweg 27
6301 GA Valkenburg, NL

(72) Inventor/es:

RIEPMA, KLAAS ALOUIS

(74) Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 690 403 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

Una composición farmacéutica que contiene vitamina B12

[0001] La presente invención se refiere a una composición farmacéutica intranasal para la administración intranasal a un sujeto humano, que comprende vitamina B12 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0002] La vitamina B12 es una vitamina que tiene una función en el crecimiento de mamíferos, hematopoyesis, producción de células epiteliales y mantenimiento del sistema nervioso. Es bastante soluble en agua y, por lo tanto, se esperaría que estuviera fácilmente disponible para sujetos humanos. Sin embargo, se cree que la absorción desde el intestino de cantidades dietéticas normales de vitamina B12 depende del factor intrínseco gástrico (GIF), y la pérdida de factor intrínseco conduce a la deficiencia de vitamina B12. La pérdida de la capacidad de absorber vitamina B12 (B12) es la causa más común de deficiencia de B12 en el adulto. Dicha pérdida se puede deber, por ejemplo, a la anemia perniciosa (con pérdida del factor intrínseco) o a una serie de otras afecciones que disminuyen la producción de ácido gástrico, que también tiene una función en la absorción de B12 de los alimentos. La deficiencia está ligada lo más significativamente a la absorción inadecuada más que al bajo consumo, ya que los que consumen altas cantidades de vitamina B12 pueden sufrir también deficiencia, como se pone de manifiesto por una baja concentración sanguínea. La deficiencia de vitamina B12 produce diferentes afecciones indeseables tales como fatiga, depresión, mala memoria, etc. [Fuente: Wikipedia]. Otras causas de la deficiencia de vitamina B12 incluyen la gastritis atrófica (un adelgazamiento del revestimiento del estómago), cirugía en la que se retira parte del estómago y/o el intestino delgado, afecciones que afectan al intestino delgado (tales como enfermedad de Crohn, enfermedad celiaca, crecimiento bacteriano o un parásito), consumo excesivo de alcohol, trastornos autoinmunitarios (tales como enfermedad de Grave o lupus eritematoso sistémico), y drogadicción.

[0003] Las composiciones farmacéuticas que contienen vitamina B12 de acuerdo con el preámbulo son conocidas en la técnica, por ejemplo, del documento US5801161 de Merkus, que describe un pulverizador intranasal. Dicha composición farmacéutica es rojo brillante, con la desventaja concomitante de que cualquier fluido de la composición farmacéutica que caiga de la nariz tendrá el aspecto de una nariz que sangra. La técnica anterior incluye además i) Nascobal, una solución nasal de cianocobalamina disponible en EE.UU., y ii) (*Br. J. Clin. Pharmacol*, 1998, enero, 45(1): 83 - 86 de Asselt y col., que muestran que los pulverizadores nasales de hidroxocobalamina son eficaces en el tratamiento de la deficiencia de vitamina B12 en adultos ancianos. El documento US2002/022052 describe una composición de agente activo para el tratamiento transdérmico de una afección mediante suministro transdérmico o transepitelial. El documento EP0735859 describe una composición farmacéutica para la administración intranasal de hidroxocobalamina.

[0004] El objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para la administración intranasal con buena biodisponibilidad del principio activo y con menor intensidad de color por la vitamina B12.

[0005] Para este fin, una composición farmacéutica intranasal de acuerdo con el preámbulo se caracteriza porque partículas de vitamina B12 están dispersas en una fase continua hidrófoba como vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0006] Sorprendentemente, se ha encontrado que dicha dispersión de partículas sólidas de vitamina B12 (cristalinas o amorfas) en una fase continua hidrófoba, presenta biodisponibilidad muy satisfactoria. Además, se reduce significativamente el intenso color rojo. La composición farmacéutica puede estar en forma de una pomada, un pulverizador nasal o gotas nasales. En la presente solicitud, el término vitamina B12 incluye cianocobalamina, hidroxocobalamina, metilcobalamina, 5'-desoxiadenosilcobalamina, aquacobalamina, glutationilcobalamina y nitrilocobalamina, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. En general, la concentración de vitamina B12 en la composición farmacéutica es entre 0,01 - 25% en peso/volumen.

[0007] De acuerdo con una realización favorable, el vehículo farmacéuticamente aceptable se elige de al menos uno de i) grasa, ii) ácidos grasos, y iii) cera.

[0008] Por lo tanto, se proporciona un entorno hidrófobo para la vitamina B12. En general, los ácidos grasos tienen una longitud de la cadena de carbonos de al menos 6.

[0009] De acuerdo con una realización favorable, el vehículo farmacéuticamente aceptable es aceite.

[0010] Dicha composición farmacéutica líquida es conveniente para la administración y para dar una alta adsorción de vitamina B12, basada en la concentración en la sangre de un sujeto humano.

[0011] De acuerdo con una realización favorable, el vehículo farmacéuticamente aceptable es un vehículo farmacéuticamente aceptable anhidro.

[0012] Esto promueve la liberación de vitamina B12 del vehículo farmacéuticamente aceptable. Anhidro, dentro del contexto de la presente invención, significa un contenido de agua menor de 5% en p/p, preferiblemente menor de 1% en p/p y más preferiblemente menor de 0,2% en p/p.

[0013] De acuerdo con una realización favorable, la composición farmacéutica comprende metilcobalamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como vitamina B12.

[0014] Se considera que la metilcobalamina es un fármaco potente, pero debido a que se descompone fácilmente este valor no se ha desarrollado en composiciones farmacéuticas intranasales de acuerdo con la técnica anterior, ya que no se pueden almacenar o las composiciones farmacéuticas deben mantenerse congeladas. La composición farmacéutica hidrófoba de acuerdo con la presente invención se beneficiará de mejor estabilidad, en particular para la metilcobalamina. Sin querer estar ligados por ninguna teoría particular, se cree que el hecho de que la vitamina B12 esté presente en forma de partículas reduce su sensibilidad a la degradación. Se prefiere que al menos 25% en peso de la vitamina B12 sea metilcobalamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

[0015] De acuerdo con una realización favorable, la concentración de vitamina B12 está en el intervalo de 0,05-10% en p/vol., preferiblemente entre 0,4-8% en p/vol.

[0016] Una concentración típica será, por ejemplo 1.000 ug por dosis de 100 µl. En general, la cantidad administrada a una nariz será 50-150 µl de la composición farmacéutica por fosa nasal, ya que más se saldría de la nariz y no sería eficaz.

[0017] De acuerdo con una realización favorable, la vitamina B12 está dispersa de forma coloidal.

[0018] Dicha composición farmacéutica es estable durante periodos más prolongados.

[0019] La presente invención también se refiere a la vitamina B12 dispersa en una fase continua hidrófoba, para usar en el tratamiento intranasal de la deficiencia de vitamina B12.

[0020] Las realizaciones preferidas descritas antes se pueden aplicar igualmente para este uso, están incluidas por referencia para este uso, y no se repiten solo en aras de la brevedad. Se ha encontrado que dicha dispersión de partículas sólidas de vitamina B12 (cristalinas o amorfas) en una fase continua hidrófoba presenta biodisponibilidad muy satisfactoria. Además, se reduce significativamente el color rojo intenso. La deficiencia de vitamina B12 es cualquier afección donde un mayor nivel sería beneficioso para el sujeto. Puede ser una afección seleccionada de trastorno del espectro autista, fatiga, deficiencia de memoria, ELA, Alzheimer, deficiencia causada por drogadicción, adelgazamiento del revestimiento del estómago, deficiencia de vitamina B12 después de cirugía en la que se retira parte del estómago y/o el intestino delgado, enfermedad de Crohn, enfermedad celiaca, enfermedad de Grave, lupus eritematoso sistémico y migraña.

[0021] Finalmente, la presente invención se refiere al uso de una composición para tratar a un sujeto humano que padece una afección seleccionada de trastorno del espectro autista, fatiga, deficiencia de memoria, ELA, Alzheimer, deficiencia causada por drogadicción, adelgazamiento del revestimiento del estómago, deficiencia de vitamina B12 después de cirugía en la que se retira parte del estómago y/o el intestino delgado, enfermedad de Crohn, enfermedad celiaca, enfermedad de Grave, lupus eritematoso sistémico y migraña, en el que se administra por vía intranasal una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

[0022] El procedimiento evita lo que parecería una nariz que sangra debido al intenso color rojo de la vitamina B12.

[0023] La invención ahora se ilustrará con referencia a la siguiente sección de ejemplos, y con referencia a los dibujos en los que

La Fig. 1 muestra una gráfica con datos experimentales después de administración de una dosis nasal de una

composición farmacéutica de acuerdo con la invención; y
Las fig. 2a a 2c muestran cromatogramas de HPLC de un experimento de estabilidad con metilcobalamina.

Ejemplo 1

1.1 Preparación de soluciones de partida

[0024] Se investigó la estabilidad de la metilcobalamina en aceite de sésamo, usando una solución acuosa como control.

a) Se prepararon 100 ml de una suspensión de metilcobalamina al 2% en p/vol. en aceite de sésamo (sin estabilizante).

b) Control: Se prepararon 100 ml de una suspensión de metilcobalamina al 2% en p/vol. en agua purificada (calidad: para inyección. Adquirida). Se usó sorbato potásico al 0,1% como conservante.

1.2. Almacenamiento

[0025] Ambas preparaciones se almacenaron durante 6 semanas en una botella de PET marrón a temperatura ambiente. La concentración de metilcobalamina se determinó como se indica a continuación.

1.3. Ensayo

Preparación de la muestra:

[0026]

1.3.1. La solución acuosa se procesó previamente como se describe en la Farmacopea Japonesa Ed. XV (páginas 844-845).
1.3.2. La suspensión de metilcobalamina se extrajo con 2 x 25 ml de agua purificada (calidad: para inyección). El aceite restante no contenía más vitamina B12, como se ponía de manifiesto por la ausencia de color.

[0027] El ensayo se llevó a cabo como se describe en la Farmacopea Japonesa Ed. XV (páginas 844-845), usando ácido octasulfónico como eluyente. Se usó una solución recién preparada como la referencia, que dio como resultado dos picos (después de 8' y 32'), como se muestra en la fig. 2a. El control dio como resultado un pico principal a 14,5', ninguno después de 32' (fig. 2b). La metilcobalamina almacenada en aceite dio como resultado un cromatograma idéntico al de la referencia (fig. 2c).

1.4. Conclusión

[0028] Aunque el pico a 8' es desconocido, el experimento muestra que la metilcobalamina presenta excelente estabilidad en estas condiciones.

Ejemplo 2

[0029] La cianocobalamina se redujo de tamaño usando una mano de mortero y mortero. Se preparó una suspensión en aceite de sésamo en una concentración de 1500 μg por 100 microlitros.

[0030] La dosis dada se administró como una pulverización en la fosa nasal y se inhaló profundamente. Se dio en cada fosa nasal una pulverización de 100 μl. El sujeto A recibió una dosis total de 200 μl. El sujeto B (control) recibió la misma cantidad de aceite de sésamo sin cianocobalamina. Se tomaron muestras de sangre en el tiempo 0, y cada hora después de la inhalación. La vitamina B12 se midió usando un procedimiento de inmunoensayo enzimático competitivo.

Vitamina B12

t(h)	K (pmol/l)			media	DE	DER
0	646	676	673	**665,0**	**16,52**	**2,5**
1	2912	2800	2888	**2866,7**	**58,97**	**2,1**
2	2768	2640		**2704,0**	**90,51**	**3,3**
3	2116	2160	2191	**2155,7**	**37,69**	**1,7**
4	1989	2107	2059	**2051,7**	**59,34**	**2,9**
5	1895	1990	1871	**1918,7**	**62,93**	**3,3**
6	1980	1830	1836	**1882,0**	**84,92**	**4,5**
t(h)	**M (pmol/l)**			**media**	**DE**	**DER**
0	272	312	302	**295,3**	**20,82**	**7,0**
1	253	284	319	**285,3**	**33,02**	**11,6**
2	324	298	314	**312,0**	**13,11**	**4,2**
3	286	307	313	**302,0**	**14,18**	**4,7**
4	321	315	298	**311,3**	**11,93**	**3,8**
5	292	302	317	**303,7**	**12,58**	**4,1**
6	267	288	273	**276,0**	**10,82**	**3,9**

[0031] Estos datos se representan gráficamente en la figura 1. Como puede verse en la figura, la concentración aumentaba hasta casi 3000 pmol/l. Se cree que dicha alta concentración no se ha descrito antes en la bibliografía para la absorción nasal de cianocobalamina. No hubo casi nada de descarga de fluido rojo de la nariz después de la administración al sujeto A. Tanto la composición farmacéutica como el control eran bien tolerados por ambos sujetos.

Ejemplo 3

[0032] Se repitió el ejemplo 2 con hidroxocobalamina-HCl. Se preparó una suspensión de hidroxocobalamina al 1,5% en p/vol. en aceite de sésamo. Un sujeto varón (52 años) recibió una sola gota de esta suspensión en cada fosa nasal, y después inhaló. Cantidad total de 200 µl.

[0033] Después de 1 hora, el nivel en sangre era 21070 pmol/l, comparado con 900 pmol/l inmediatamente antes de la administración.

[0034] No hubo casi nada de descarga de fluido rojo de la nariz después de la administración al sujeto. Tanto la composición farmacéutica como el control eran bien tolerados, con solo un ligero hormigueo en la nariz. Esto se compara de forma muy favorable con las soluciones acuosas de vitamina B12, que dan una experiencia desagradable.

[0035] Como aclaración, con la cianocobalamina y la metilcobalamina no se experimentó hormigueo, por lo que se cree que las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención tendrán una mejor observancia por el paciente/receptor.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para usar en el tratamiento intranasal de una afección en un sujeto humano, en la que la composición comprende vitamina B12 y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y en la que están dispersas partículas de vitamina B12 en una fase continua hidrófoba como vehículo farmacéuticamente aceptable.

2. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el vehículo farmacéuticamente aceptable se elige de al menos uno de i) grasa, ii) ácidos grasos, y iii) cera.

3. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que el vehículo farmacéuticamente aceptable es aceite.

4. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el vehículo farmacéuticamente aceptable es un vehículo farmacéuticamente aceptable anhidro.

5. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición farmacéutica comprende metilcobalamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como vitamina B12.

6. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la concentración de vitamina B12 está en el intervalo de 0,05-10% en p/vol., preferiblemente entre 0,4-8% en p/vol.

7. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la vitamina B12 está dispersa de forma coloidal.

8. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que la afección se selecciona de trastorno del espectro autista, fatiga, deficiencia de memoria, ELA, Alzheimer, deficiencia causada por drogadicción, adelgazamiento del revestimiento del estómago, deficiencia de vitamina B12 después de cirugía en la que se retira parte del estómago y/o el intestino delgado, enfermedad de Crohn, enfermedad celiaca, enfermedad de Grave, lupus eritematoso sistémico y migraña.

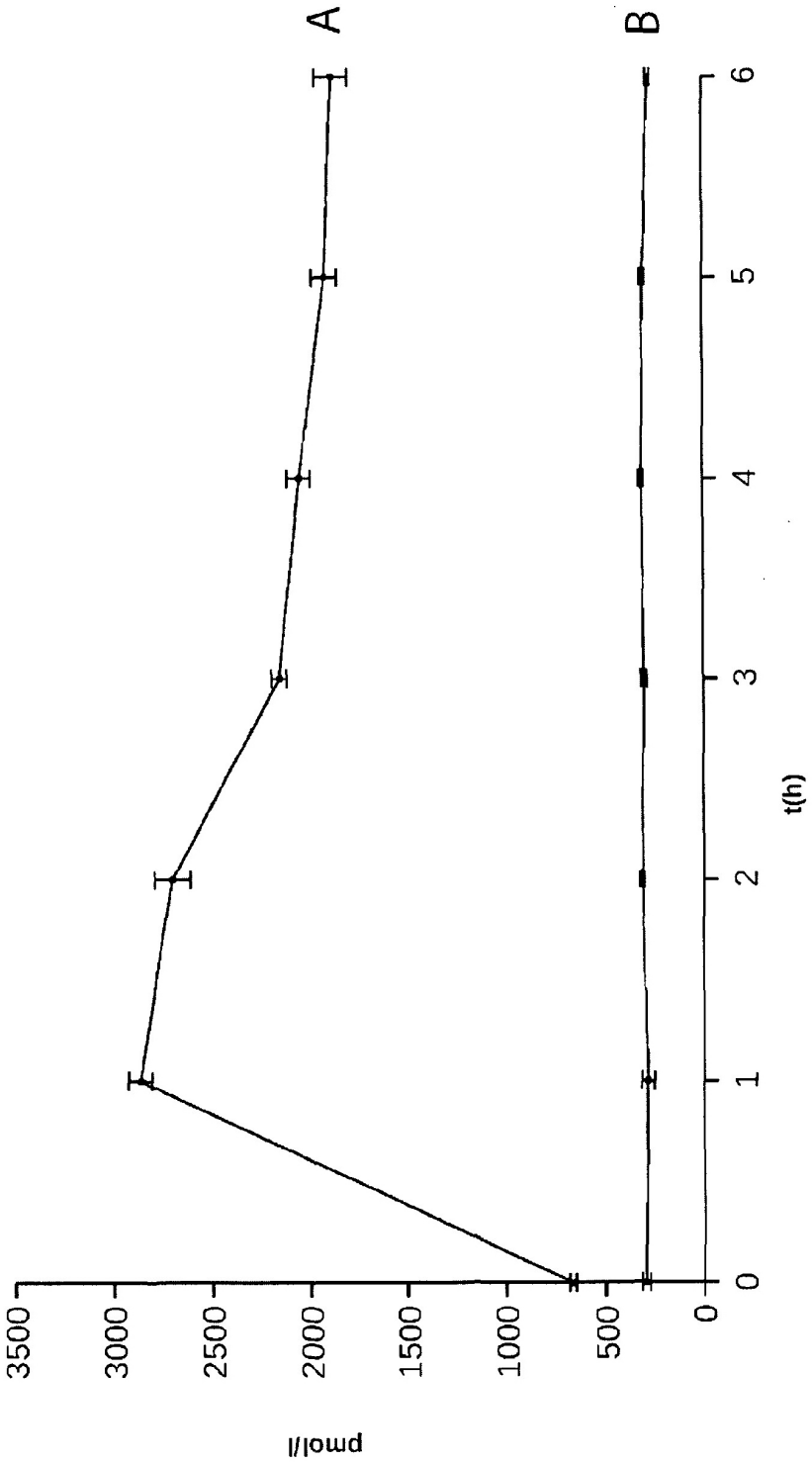


Fig. 1

Fig. 2A

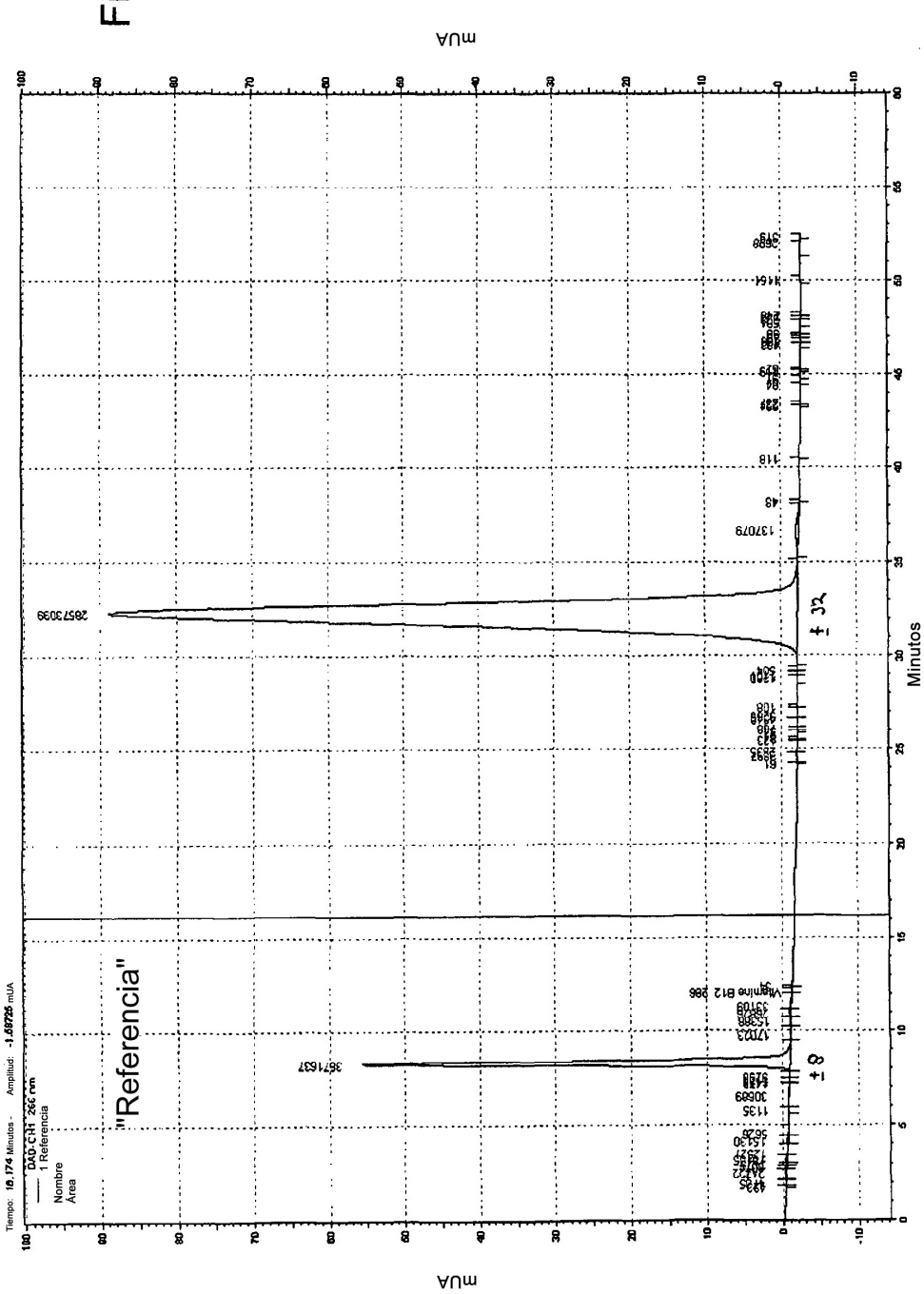
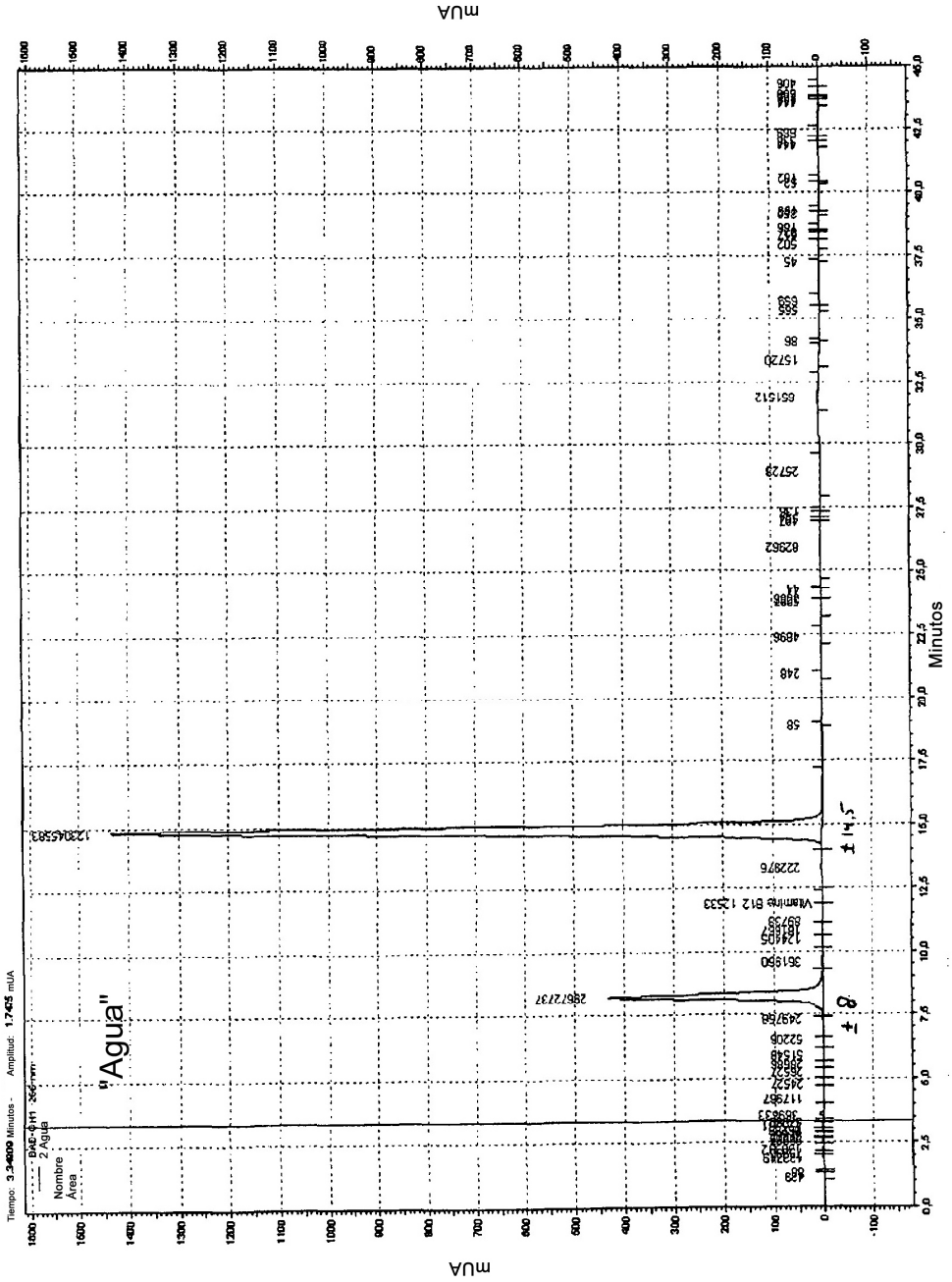

mUA
Tiempo: 10.174 Minutos - Amplitud: -1.69725 mUA
DAD-CH1 266 nm
1 Referencia
Nombre
Área
"Referencia"
3671637
28573039
Vitamina B12 286
Minutos
mUA

Fig. 2B


mUA
Tiempo: 3.34209 Minutos - Amplitud: 1.7425 mUA
DAD-UH 266 nm
2 Agua
Nombre
Área
"Agua"
Vitamina B12 12533
Minutos
mUA

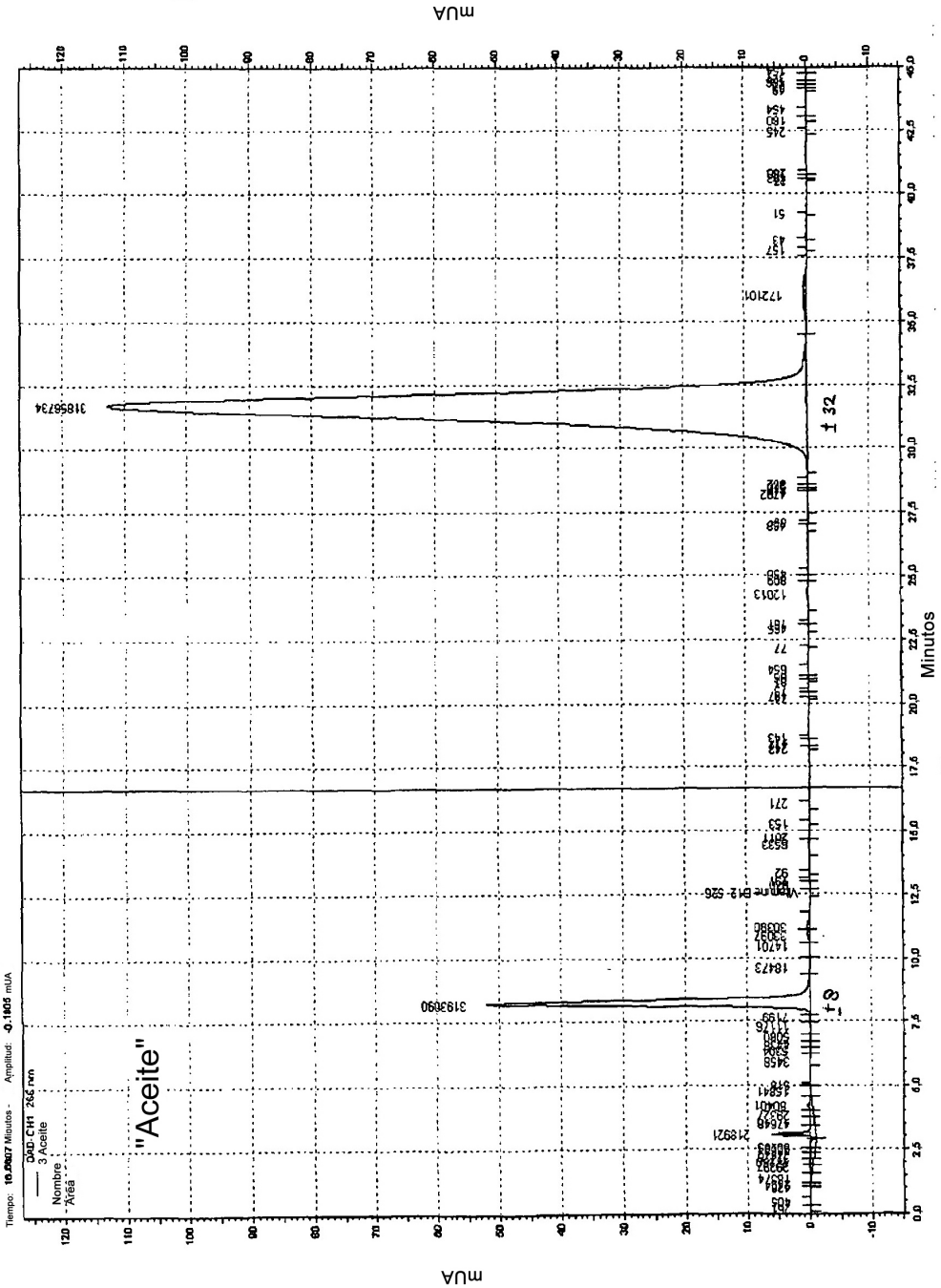



Fig. 2C