

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 443 817**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/198** (2006.01)

**A61K 31/714** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2008 E 08844673 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2013 EP 2215047**

54 Título: **Método para tratar la deficiencia de vitamina B12**

30 Prioridad:

**02.11.2007 US 984898 P**

**09.01.2008 US 20108**

**25.07.2008 US 83566**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**20.02.2014**

73 Titular/es:

**EMISPHERE TECHNOLOGIES, INC. (100.0%)**  
**240 CEDAR KNOLLS ROAD SUITE 200**  
**CEDAR KNOLLS, NEW JERSEY 07927, US**

72 Inventor/es:

**CASTELLI, CRISTINA y**  
**KRAGIE, LAURA**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

ES 2 443 817 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

Método para tratar la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere generalmente a métodos para tratar la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> y composiciones farmacéuticas para tal tratamiento.

## 10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 La vitamina B<sub>12</sub> es importante para el funcionamiento normal del cerebro y el sistema nervioso y para la formación de la sangre. Está implicada en el metabolismo de todas las células del cuerpo, especialmente las que afectan la síntesis de ADN y la regulación, pero además la síntesis de ácidos grasos y producción de energía. Sus efectos aún no se conocen completamente.

20 La cianocobalamina es la forma más estable y ampliamente usada de vitamina B<sub>12</sub>. Esta se une a las proteínas plasmáticas y se almacena en el hígado. La vitamina B<sub>12</sub> se excreta en la bilis y experimenta cierto reciclaje enterohepático. La vitamina B<sub>12</sub> absorbida se transporta a través de proteínas específicas de unión de B<sub>12</sub>, transcobalamina I y II a varios tejidos. El hígado es el órgano principal de almacenamiento de la vitamina B<sub>12</sub>.

25 La deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> potencialmente puede provocar daños severos e irreversibles, especialmente al cerebro y sistema nervioso. Las tabletas orales que contienen vitamina B<sub>12</sub> se han desarrollado para tratar la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>. Sin embargo, muchos pacientes con deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> no responden al tratamiento oral de vitamina B<sub>12</sub>. Existe una necesidad de desarrollar un tratamiento para estos pacientes.

30 US 2006/024241 describe las composiciones de vitamina B<sub>12</sub> que contienen una mezcla de análogos de vitamina B<sub>12</sub> que se absorben mejor en el torrente sanguíneo de una deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, preferentemente a través de sus membranas mucosas.

Majuru, S (Drug Delivery technology, vol 4, núm. 8, 1 de Enero 2004, páginas 85-89) es una revisión de los avances en la administración oral de la heparina a partir de formas de dosificación sólidas usando la tecnología de administración de fármacos orales Eligen de Emisphere.

35 El servicio de información de la BASE DE DATOS BIOSIS ((en línea) Biosciences, Filadelfia, Pensilvania, Estados Unidos; Diciembre 2003, QI RIONG y otros, número de acceso de la Base de datos PREV200400144001), describe estudios sobre el efecto de mejora de la absorción gastrointestinal y mecanismo de sodio N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino] caprilato para la solución de insulina.

40 Malkov Dmitry y otros (Current Drug Delivery, vol 2, núm. 2, abril 2005, páginas 191-197) describe estudios sobre los mecanismos de la administración oral de insulina con la tecnología eligen®.

45 Arbit Ehud y otros (Thrombosis Journal, Biomed Central, London, vol 4, núm. 1, 10 mayo 2006, página 6) es una revisión de la eficacia clínica de las técnicas de administración oral de heparina.

## RESUMEN DE LA INVENCION

50 Otro aspecto de la invención se dirige a una composición farmacéutica para administración oral que comprende (1) vitamina B<sub>12</sub> y (2) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de ácido N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprílico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica de la invención para usar en el tratamiento de la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>.

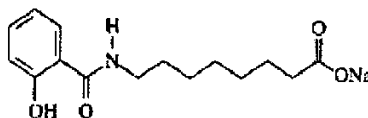
## 55 BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

La Figura 1 es un gráfico de la concentración de vitamina B<sub>12</sub> en el suero en función del tiempo.

## DESCRIPCION DETALLADA

60

Como se usa en la presente, el término "SNAC" significa sodio-N-saliciloil-8-aminocaprilato, Monosodio 8-(N-saliciloilamino) octanoato, sal monosódica del ácido N-(saliciloil)-8-aminooctanoico, monosodio N-[8-(2-fenoxibenzoil)amino]octanoato, sal monosódica E414 o sodio 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoato. Esta tiene la estructura



"Ácido N-[8-(2-hidroxibenzoil) amino]caprílico" tiene una fórmula empírica  $C_{15}H_{21}NO_4$ .

El término "Vitamina B<sub>12</sub>" significa cualquier miembro de un grupo de compuestos que contienen cobalto conocidos como cobalaminas los que incluyen, pero sin limitarse a cianocobalamina, hidroxocobalamina, metilcobalamina, y 5-deoxiadenosilcobalamina.

El término "tratamiento" o "tratar" significa cualquier tratamiento de una enfermedad o trastorno en un mamífero, que incluyen: prevenir o proteger contra la enfermedad o trastorno, es decir, provocar que los síntomas clínicos no se desarrollen; inhibir la enfermedad o trastorno, es decir, detener o suprimir el desarrollo de los síntomas clínicos; y/o aliviar la enfermedad o trastorno, es decir, provocar la regresión de los síntomas clínicos. El término "mamífero" incluye sujetos humanos.

Los términos "portador, excipiente, emulsionante, estabilizante, edulcorante, agente saborizante, diluyente, agente colorante, agente solubilizante" son como se definen en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (cuarta edición) de Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey y Paul J. Weller.

El término "proteína de factor intrínseco" es una glicoproteína producida por células parietales del estómago. Esta es necesaria para la absorción de la vitamina B<sub>12</sub> después en el íleon terminal.

En una modalidad preferida, el tratamiento se dirige a sujetos que fracasaron en responder a los tratamientos orales existentes de vitamina B<sub>12</sub>. Preferentemente, las tabletas se usan para el tratamiento. Tales tabletas contienen de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 25 mg de vitamina B<sub>12</sub> y de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 600 mg de SNAC cada una, preferentemente de aproximadamente 0.02 mg a aproximadamente 25 mg de vitamina B<sub>12</sub> y con mayor preferencia de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 20 mg de vitamina B<sub>12</sub> y con la máxima preferencia de aproximadamente 0.5 mg a 10 mg de vitamina B<sub>12</sub> y de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg de SNAC en cada tableta.

La relación de peso preferida de vitamina B<sub>12</sub> y SNAC en la tableta es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:700, con mayor preferencia de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:600 o de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:20 y con la máxima preferencia de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:10.

En una modalidad preferida, la composición farmacéutica está en forma de tabletas. Preferentemente, cada tableta contiene de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 25 mg de vitamina B<sub>12</sub> y de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 600 mg de SNAC. Con mayor preferencia, cada tableta contiene de aproximadamente 0.02 mg a aproximadamente 20 mg de vitamina B<sub>12</sub>. Con mayor preferencia, cada tableta contiene de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 10 mg de vitamina B<sub>12</sub>. Con la máxima preferencia, cada tableta contiene aproximadamente 15 a 20 mg de vitamina B<sub>12</sub> y aproximadamente 50 a 100 mg de SNAC, o aproximadamente 0.1 a 1.5 mg de vitamina B<sub>12</sub> y aproximadamente 25 a 150 mg de SNAC.

En otra modalidad preferida, la tableta contiene además al menos uno de un portador, excipiente, emulsionante, estabilizador, edulcorante, agente aromatizante, diluyente, agente colorante, agente solubilizante o combinaciones de estos.

En otra modalidad preferida, la tableta contiene opcionalmente de aproximadamente 1 a 25 mg de Capmul PG-8 y opcionalmente contiene de aproximadamente 0.5 a 10 mg de providona. Preferentemente, Capmul PG-8 está en una cantidad de aproximadamente 2 a 20 mg Providona y está en una cantidad de aproximadamente 1 a 8 mg. Preferentemente, Capmul PG-8 está en una cantidad de aproximadamente 5 a 15 mg y Providona está en una cantidad de aproximadamente 1.5 a 5 mg. Con mayor preferencia, Capmul PG-8 está en una cantidad de aproximadamente 5 a 10 mg y Providona está en una cantidad de aproximadamente 1.5 a 5 mg.

Sin pretender estar atado por cualquier teoría de operación particular, se cree que la absorción gastrointestinal de la vitamina B<sub>12</sub> depende de la presencia de suficiente proteína de factor intrínseco, secretado a partir de las células parietales

gástricas. La dieta promedio suministra aproximadamente 10 meg/día de vitamina B<sub>12</sub> en una forma unida a proteína que está disponible para la absorción después de la digestión normal. La vitamina B<sub>12</sub> se une al factor intrínseco durante el tránsito a través del estómago; la separación ocurre en el íleon terminal, y la vitamina B<sub>12</sub> entra en la célula de la mucosa para la absorción a través de un proceso mediado por el receptor. Se transporta después por las proteínas de unión transcobalamina. Una pequeña cantidad (aproximadamente 1% de la cantidad total ingerida) se absorbe por difusión simple, pero este mecanismo es adecuado sólo con dosis muy altas. Se cree además que SNAC permitirá a la B<sub>12</sub> eludir su proceso habitual mediado por el receptor.

Los siguientes ejemplos se dan como ilustraciones específicas de la invención. Se debe entender, sin embargo, que la invención no se limita a los detalles específicos que se exponen en los ejemplos. Todas las partes y porcentajes en los ejemplos, así como en el resto de la especificación, son en peso a menos que se especifique de cualquier otra forma.

Además, cualquier intervalo de números enumerado en la descripción o párrafos de aquí en adelante que describen o que reivindican varios aspectos de la invención, tales como los que representan un conjunto particular de propiedades, unidades de medida, afecciones, estados físicos o porcentajes, cualquier número que cae dentro de dicho intervalo, que incluyen cualquier subconjunto de números o intervalos incluidos dentro de cualquier intervalo de esta manera enumerado. El término "aproximadamente" cuando se usa como un modificador de, o en conjunto con una variable, pretende transmitir que los números y los intervalos descritos en la presente son flexibles y que la práctica de la presente invención por aquellos con experiencia en la técnica usando concentraciones, cantidades, contenidos, número de carbonos, y propiedades que se encuentran fuera del intervalo o diferentes de un valor único, logrará el resultado deseado, es decir, tratamiento eficaz de un sujeto con deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> que fracasó en responder con las existentes tabletas orales de vitamina B<sub>12</sub> así como composiciones farmacéuticas para tal tratamiento.

#### Ejemplo 1 Preparación de ácido N-[8-(2-hidroxibenzoil) amino]caprílico y SNAC

El método de preparación de ácido N-[8-(2-hidroxibenzoil) amino]caprílico y SNAC implica las siguientes etapas: La materia prima es salicilamida, que se convierte para formar Carsalam. La segunda etapa implica la alquilación de Carsalam. La penúltima etapa es una hidrólisis para escindir el grupo de protección etilo al final de la cadena de alquilo y el resorte para abrir el anillo heterocíclico formando el ácido libre de SNAC. En la etapa final, la sal sódica del ácido libre de SNAC se forma por reacción con un 1 % de cantidad estequiométrica en exceso de la base de hidróxido de sodio. Después de enfriar el producto precipitado se aísla por centrifugación y se seca al vacío antes del envase. Los controles de proceso para el esquema sintético se dan en la Tabla I.

**Tabla I.** Controles de proceso para el proceso de fabricación de SNAC.

| Etapas | Reacción    | Producto deseado    | Especificación    | Control de proceso |
|--------|-------------|---------------------|-------------------|--------------------|
| 1      | Carsalam    | Carsalam            | <10% salicilamida | HPLC               |
| 2      | Alquilación | Carsalam alquilado  | <8% Carsalam      | HPLC               |
| 3      | Hidrólisis  | Ácido libre de SNAC | <0.5%             | LOD                |
| 4      | Sal sódica  | Sal sódica de SNAC  | 95-105%           | HPLC               |

#### Ejemplo 2 Preparación de las tabletas de vitamina B<sub>12</sub>.

El troquel y punzones de la tableta se inspeccionan para asegurar que estén limpios y que sus superficies se espolvorean con estearato de magnesio en polvo. La vitamina B<sub>12</sub>, SNAC, portador, excipiente, emulsionante, estabilizante, edulcorante, agente aromatizante, diluyente, colorante agente, agente solubilizante se tamizan a través de una malla # 35 y transfieren a los recipientes sellados. 50 mg de vitamina B<sub>12</sub> se pesa y mezcla completamente con 11 gramos de un portador, excipiente, emulsionante, estabilizador, edulcorante, agente aromatizante, diluyente, agente colorante y/o agente solubilizante. 100 tabletas de vitamina B<sub>12</sub> se elaboran, con cada tableta que contiene 0.5 mg de vitamina B<sub>12</sub> y 110 mg de un portador, excipiente, emulsionante, estabilizante, edulcorante, agente aromatizante, diluyente, agente colorante y/o agente solubilizante. Estas tabletas se usan como un control.

#### Ejemplo 3 Preparación de las tabletas de Vitamina B<sub>12</sub> y SNAC

50 mg de Vitamina B<sub>12</sub>, 1 gramo de SNAC se pesan y mezclan completamente con 10 gramos de un portador, excipiente, emulsionante, estabilizador, edulcorante, agente aromatizante, diluyente, agente colorante y/o agente solubilizante. 100 tabletas de vitamina B<sub>12</sub> se elaboran, con cada tableta que contiene 0.5 mg de Vitamina B<sub>12</sub>, 10 mg de SNAC y 100 mg de un portador, excipiente, emulsionante, estabilizante, edulcorante, agente aromatizante, diluyente, agente colorante y/o agente

solubilizante. El proceso se repite para elaborar lotes de tableta que contienen 1.0 mg, 0.8 mg, 0.6 mg, 0.4 mg y 0.2 de Vitamina B<sub>12</sub>, respectivamente.

Estas tabletas tienen las siguientes especificaciones para la liberación del componente SNAC:

| Pruebas                                    | Especificación                                      | Método Analítico    |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------|
| Apariencia                                 | Polvo de blanco a marrón claro con tonalidad rosada | AM001               |
| Identificación                             |                                                     |                     |
| Prueba de sodio                            | Confirma presencia de sodio                         | USP <191>           |
| FTIR                                       | Cumple con el estándar de referencia                | USP <197K>          |
| Intervalo/Temperatura de Fusión            | 193 - 203°C con un intervalo que no exceda 5°C      | USP <741>           |
| Contenido de agua                          | NMT 3.0%                                            | Método I USP <921>  |
| Metales pesados                            | < 20 ppm                                            | Método II USP <231> |
| Contenido de sodio                         | 6.9 a 8.4%                                          | AM017               |
| Disolventes Residuales                     |                                                     |                     |
| Etanol                                     | Menos de 4000 ppm                                   | AM008               |
| Heptano                                    | Menos de 500 ppm                                    | AM008               |
| Ensayo como sal sódica de SNAC (como está) | 90.0 - 110.0% p/p                                   | AM016               |

5

#### Ejemplo 4. Preparación de las tabletas para la prueba en ratas

Se elaboraron tabletas con cuatro tipos de ingredientes diferentes como sigue: (1) 8.8 mg de vitamina B<sub>12</sub>, 35 mg de SNAC se pesaron, mezclaron completamente y elaboraron en una tableta para la dosificación en rata; (2) 8.8 mg de vitamina B<sub>12</sub>, 35 mg de SNAC y 5 mg de Capmul PG-8 se pesaron, mezclaron completamente y elaboraron en una tableta; (3) 8.8 mg de vitamina B<sub>12</sub>, 35 mg de SNAC y 0.9 mg de Providona se pesaron, mezclaron completamente y elaboraron en una tableta. Cada uno de los cuatro procesos se repitió para producir más tabletas.

10

#### Ejemplo 5 Dosificación de ratas Sprague-Dawley

15

Ratas macho Sprague-Dawley (325-350g) se dosificaron con vitamina B<sub>12</sub> por vía intravenosa (0.5 mg/kg) sola, o por vía oral con los tabletas elaboradas en el Ejemplo 4 a una dosis de 50 mg/kg de vitamina B<sub>12</sub> sola o en combinación con SNAC a 200 mg/kg. Las muestras de sangre se recogieron a los 0, 3, 10, 20, 30, 60, 120, 240 y 360 minutos después de la dosificación. Las muestras de plasma se analizaron para B<sub>12</sub> por RIA. Las métricas de PK del modelo independiente obtenido a continuación de la combinación B<sub>12</sub>-SNAC se compararon con las obtenidas a continuación de B<sub>12</sub> solo. Los resultados de las pruebas se muestran en la Tabla 1.

20

Tabla 1. Resultados de la Prueba Comparativa de la Absorción de Vitamina B<sub>12</sub>

| Grupo (N=5)                                                | C <sub>máx</sub> (ug/ml) |      | T <sub>máx</sub> (min) |      | AUC (ug*min/ml) |     | Biodisponibilidad promedio |
|------------------------------------------------------------|--------------------------|------|------------------------|------|-----------------|-----|----------------------------|
|                                                            | Promedio                 | S.D  | Promedio               | S.D  | Promedio        | S.D |                            |
| 0.5 mg/kg de Vitamina B <sub>12</sub> (IV)                 | 2.15                     | 0.64 | 4.4                    | 3.13 | 65.84           | 11  |                            |
| 50 mg/kg de Vitamina B <sub>12</sub> sola (PO)             | 0.14                     | 0.07 | 52                     | 17.9 | 28.72           | 13  | 0.42                       |
| 50 mg/kg de Vitamina B <sub>12</sub> + 200 mg/kg SNAC (PO) | 7.99                     | 2.41 | 24                     | 5.48 | 522.37          | 179 | 7.93                       |

25

#### Ejemplo 6. Preparación de Tabletetas para las pruebas en sujetos humanos

Las tabletas se elaboraron de Cianocobalamina, SNAC, Kollidon 90F, Emcompress USP/EP Anhidro y Estearato de Magnesio, NF/BP/EP/JP. Cada tableta contiene lo siguiente:

| Ingredientes                                                                 | mg/tableta |
|------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Cianocobalamina, USP (Intragránular)                                         | 5.00       |
| SNAC (Intragránular)                                                         | 100.00     |
| Kollidon 90F, NF/EP/JP (Providona K90; Intragránular)                        | 2.00       |
| Emcompress USP/EP Anhidro (Fosfato cálcico dibásico, Anhidro; Intragránular) | 70.00      |
| Emcompress USP/EP Anhidro (Fosfato cálcico dibásico, Anhidro; Extragránular) | 21.00      |
| Estearato magnésico, NF/BP/EP/JP (extragránular)                             | 2.00       |
| Peso total                                                                   | 200.0      |

## 5 Ejemplo 7. Dosificación en sujetos humanos

Dieciséis varones sanos se escogieron al azar para recibir uno de los tratamientos siguientes:

- 10 (1) Tratamiento B: una dosis oral única de cianocobalamina/SNAC (5 mg de cianocobalamina/100 mg de SNAC) administrada en ayunas como una tableta. (6 sujetos);
- (2) Tratamiento C: una dosis oral única de cianocobalamina (5 mg de cianocobalamina, Vitalabs comercial), administrada en ayunas como una tableta. (6 sujetos).
- 15 (3) Tratamiento D: una dosis intravenosa única de cianocobalamina (1 mg de cianocobalamina), administrada en ayunas. (4 sujetos). Cada sujeto recibió un 1 ml de inyección intravenosa de una solución 1 mg/ml (1000 µg/ml) que resulta en una dosis total de 1 mg de cianocobalamina.

Los sujetos se mantuvieron en ayunas toda la noche antes de la dosificación y no tuvieron consumo de líquidos (incluyendo agua) por al menos una hora antes y después de la dosificación. Las formas orales de tabletas cianocobalamina/SNAC se administraron en una dosis única como tabletas con 50 ml de agua corriente. Veinticinco muestras de sangre se extrajeron para los análisis de cianocobalamina en los siguientes intervalos de tiempo: dentro de 30 minutos antes de la dosis y en los minutos 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, y en las Horas 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 20 y 24 después de la dosis.

La métrica farmacocinética se obtuvo siguiendo un análisis del modelo farmacocinético independiente de las concentraciones de cianocobalamina individuales. Se usó la estadística descriptiva para resumir los resultados.

25 A continuación de 1 tableta de 5 mg B12/100 mg SNAC la concentración máxima promedio de 12 B es  $12847 \pm 6613$  pg/ml y ocurre dentro de 1 hora después de la dosis (tmáx promedio de  $0.50 \pm 0.21$  horas). El valor AUClast (0-24) promedio es  $54618 \pm 16392$  hr\*pg/ml. El coeficiente de variación porcentual (% CV) es 51.5 % para Cmáx y 30.0% para AUC.

30 A continuación de una dosis oral única de cianocobalamina sola (5 mg de cianocobalamina, Vitalabs, comercial) la concentración máxima promedio de B12 es  $1.239 \pm 450$  pg/ml y ocurre entre 3 a 10 horas después de la dosis (tmáx promedio de  $6.8 \pm 3.2$  horas). El valor AUClast (0-24) promedio es  $23131 \pm 8343$  hr\*pg/ml. El coeficiente de variación porcentual (% CV) es 36.3% para Cmáx y 36.1 % para AUC.

35 Después de una dosis intravenosa única de cianocobalamina (1 mg de cianocobalamina) administrada en ayunas (4 sujetos). La concentración máxima promedio de B12 es  $221287 \pm 80248$  pg/ml y el valor AUClast promedio (0-24) es  $215391 \pm 44602$  hr\*pg/ml. El coeficiente de variación porcentual (% CV) es 36.3% para Cmax y 20.7% para AUC.

40 La biodisponibilidad promedio de 1 tableta de 5 mg de vitamina B12 sola, 1 tableta de 5 mg de vitamina B12/100 mg SNAC y 2 tabletas de 5 mg de vitamina B12/100 mg SNAC son  $2.15 \pm 0.77\%$ ,  $5.07 \pm 1.52$ , y  $5.92 \pm 3.05$  % respectivamente. (Tenga en cuenta: 2 tabletas de 5 mg de vitamina B12/100 mg SNAC se dosificaron previamente en un brazo piloto se designaron Tratamiento A)

45 La tmáx promedio de 1 tableta de 5 mg de vitamina B 12 sola, 1 tableta de 5 mg de vitamina B12/100 mg SNAC y 2 tabletas de 5 mg de vitamina B12/100 mg SNAC son  $6.8 \pm 3.2$  horas,  $0.50 \pm 0.21$  horas, y  $0.54 \pm 0.32$  horas, respectivamente.

No se observaron eventos adversos durante los tratamientos dados. Todas las formulaciones parecen ser seguras y bien toleradas.

5

Sorprendentemente, se encontró que el grado de absorción de B<sub>12</sub>, medido como C<sub>máx</sub> y AUC, se mejoró significativamente por la administración de la combinación cianocobalamina/SNAC. La biodisponibilidad de Vitamina B<sub>12</sub> fue ~240 % mayor para 1 tableta de 5 mg B<sub>12</sub>/100 mg SNAC en comparación con la formulación comercial de 5 mg B<sub>12</sub>. Las concentraciones máximas promedio de B<sub>12</sub> a continuación de la formulación comercial oral de B<sub>12</sub> ocurrió significativamente después en comparación con esa a continuación de las combinaciones B<sub>12</sub>/SNAC probablemente debido a un sitio de absorción diferente entre las dos formulaciones orales. Esto es consistente con datos de la literatura que describen la absorción intestinal de B<sub>12</sub> que ocurre en la sección distal del tracto gastrointestinal en ausencia del portador.

# REIVINDICACIONES

- 5        1.    Una composición farmacéutica para administración oral que comprende (1) vitamina B<sub>12</sub> y (2) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de ácido N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino] caprílico y sus sales farmacéuticamente aceptables.
2.    La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde dicha composición farmacéutica es una tableta.
- 10       3.    La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en donde dicha tableta comprende de 0.01 mg a 25 mg de vitamina B<sub>12</sub> y de 1 mg a 600 mg de monosodio N-[8-(2-hidroxibenzoil) amino]caprilato.
4.    La composición farmacéutica de la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en donde dicha tableta comprende de 0.02 mg a 25 mg de vitamina B<sub>12</sub>.
- 15       5.    La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde dicha tableta comprende de 0.1 mg a 20 mg de vitamina B<sub>12</sub>.
6.    La composición farmacéutica de la reivindicación 3 que comprende 0.5 a 10 mg de vitamina B<sub>12</sub> y 10 a 200 mg de monosodio N-[8-(2-hidroxibenzoil) amino] caprilato.
- 20       7.    La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en donde dicha tableta comprende además al menos uno de un portador, excipiente, emulsionante, estabilizador, edulcorante, agente aromatizante, diluyente, agente colorante, agente solubilizante o combinaciones de estos.
- 25       8.    La composición farmacéutica de cualquier reivindicación precedente, en donde la relación de peso de vitamina B<sub>12</sub> a monosodio N-[ 8-( 2-hidroxibenzoil)amino]caprilato es de 2:1 a 1:700.
9.    La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en donde dicha relación es de 1:2 a 1:600.
- 30       10.   La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en donde dicha relación es de 1:3 a 1:20.
11.   La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en donde dicha relación es de 1:4 a 1:10.
- 35       12.   La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la relación de peso de vitamina B<sub>12</sub> a monosodio N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino] caprilato es de 1:500 a 1:700.
13.   La composición farmacéutica de la reivindicación 3, en donde dicha tableta comprende 1 a 15 mg de vitamina B<sub>12</sub> y 50 a 200 mg de monosodio N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino] caprilato.
- 40       14.   Una composición farmacéutica como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para usar en el tratamiento de la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>.
- 45       15.   La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en donde dicha composición farmacéutica se usa para tratar un sujeto, en donde dicho sujeto ha fracasado en responder al tratamiento oral de vitamina B<sub>12</sub>.

FIGURA 1

