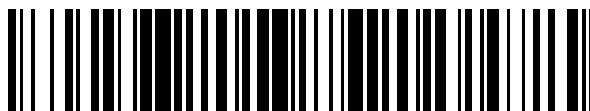


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 102**

51 Int. Cl.:

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 31/714 (2006.01)

A61K 31/66 (2006.01)

A61K 31/662 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2008 E 08716334 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.10.2015 EP 2121024**

54 Título: **Estabilización de vitamina B₁₂**

30 Prioridad:

16.03.2007 DE 102007012644

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

17.02.2016

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)**

**Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**HEEP, IRIS y
TATERRA, HANS-ROLF**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 560 102 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

Estabilización de vitamina B₁₂

- 5 La invención se refiere a preparaciones que contienen vitamina B₁₂ y un butanol, así como al uso de butanol para la estabilización de vitaminas.

Se sabe en general que las vitaminas no son muy estables y, por ejemplo, se observa en almacenamiento una degradación. Esto es así también para las denominadas vitaminas B, explícitamente la vitamina B₁₂. De ahí que haya muchos trabajos relativos al tema de la estabilización de vitaminas o de vitamina B₁₂. Una solución sencilla de esta problemática es, por ejemplo, la separación de la vitamina B₁₂ de sustancias que fomentan esta degradación. De este modo se describen, por ejemplo, en el documento JP200612486 3 soluciones parciales en las que están presentes algunas formulaciones parciales. La vitamina B₁₂ no sólo se estabiliza en formulaciones líquidas, también en comprimidos o gránulos como, por ejemplo, como se describe en el documento EP416773. La mayor proporción de trabajos para la estabilización de vitamina B₁₂ se encuentra no obstante en formulaciones líquidas. Tales soluciones se pueden rellenar también en cápsulas (documento FR1472901) o las soluciones se liofilizan para la estabilización adicional (documento JP63313736). En las soluciones listas para uso de vitamina B₁₂ hay algunas que se estabilizan mediante la adición de sales de hierro (documentos FR 1285213, GB902377). En las soluciones puede estar contenido igualmente EDTA (ácido etilendiamintetraacético, documentos US2939821 o GB822127). También sales alcalinas o sales alcalinotérricas deben provocar estabilización en la vitamina B₁₂ (documento US2566123). Las vitaminas se pueden preparar también con uso de aminoácidos (documento US2748054) o mediante ciclodextrinas (documento JP4049239), así como también mediante sulfato de amonio (documento US2778771), mediante yoduro de sodio (documento JP41007474), cianuro de potasio (documento GB692968), ácido maleico (documento JP64011864), ácido tiopropiónico (documento US2579679), gluconolactona (documento ES247522), lecitinas (documento JP55049313), urea (documento JP 43010862) o también mediante ésteres de ácido graso con cisteína (documento US2662048) o mediante antioxidantes (documento DE25222187) y los denominados formadores de quelatos (documento WO97/31620). Incluso se describen en el documento DE3337304 soluciones en N-metilpirrolidona, en las que la vitamina B₁₂ debe ser estable. En algunos trabajos se estabiliza la vitamina B₁₂ con el uso de alcoholes polihidroxílicos (documentos JP2311417, JP63313736, JP05124967, FR1263794, JP04-235925, JP2000-319186 o HU150885). En general se propone el uso de alcoholes para la estabilización de vitamina B₁₂ en los documentos JP2005247800, WO2005/094842, WO02/02145, BE576619 o JP02145521. En el documento US2005074443 se describen alcoholes de cadena larga para la estabilización de vitamina B₁₂. Pero también se usa la vitamina B₁₂ propiamente para estabilizar a su vez otras sustancias (documentos JP2001-048780, JP2005-015368).

De este modo se usa en el documento JP46-15320 propilenglicol para la isotonización y alcohol bencílico como analgésico. La estabilización en sí se consigue mediante dextrano y gelatinas (macromoléculas hidrófilas). En el documento JP45-011919 se describen los alcoholes propilenglicol, alcohol bencílico, manitol o glicerol para la estabilización de coenzimas de 5,6-dimetilbencimidazolilcobamida.

Se ha encontrado una posibilidad de estabilizar la vitamina B₁₂ con el uso de butanol. En el documento JP2005247800 se citan concretamente alcoholes para la estabilización de vitamina B₁₂ pero, por ejemplo, el clorobutanol ahí contenido no es adecuado para la solución usada en este caso, sino que es perjudicial. Igualmente el alcohol bencílico contenido en los documentos JP46-15320 o JP45-011919 para la formulación aquí descrita es claramente desventajoso, ya que el alcohol bencílico no puede ser metabolizado por todos los animales (EMEA, Committee for veterinary medicinal products, summary report, benzyl alcohol, 1997) y por tanto las formulaciones con alcohol bencílico no se pueden usar tanto como las formulaciones con butanol.

La invención se refiere a:

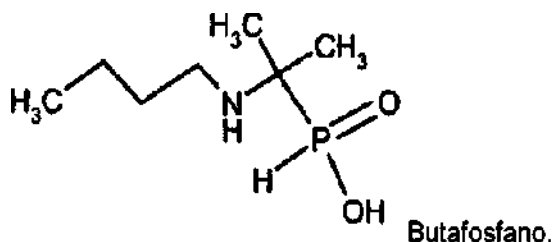
- una preparación que contiene vitamina B₁₂ y butanol.
- el uso de una preparación de este tipo para la preparación de un medicamento.
- el uso de butanol para la estabilización de vitamina B₁₂.
- el uso de butanol para la preparación de preparaciones de vitamina B₁₂ con mejor estabilidad para la vitamina B₁₂.

Por vitamina B₁₂ en sentido estricto se entiende frecuentemente cianocobalamina, sin embargo hay también otros compuestos que se encuentran igualmente en el término general de vitamina B₁₂; estos se designan también como cobalaminas. Aquí debe entenderse con el término vitamina B₁₂ en general todos los compuestos que actúan en el cuerpo humano y/o animal como coenzima o que se pueden transformar en las correspondientes formas de coenzima. Estos compuestos de vitamina B₁₂ tienen en común el esqueleto de corrina con un cobalto trivalente como átomo central y un resto 5,5-dimetilbencimidazol unido alfa-glicosídicamente por D-ribofuranosa-3-fosfato. La mayor parte de las cobalaminas se diferencian unas de otras únicamente en un sustituyente axial. Ejemplos de compuestos que se pueden usar como vitamina B₁₂ son: cianocobalamina (sustituyente axial = CN), acuocobalamina

(B_{12a}, sustituyente axial = -O⁺H₂), hidroxocobalamina (B_{12b}, sustituyente axial = -OH), nitritocobalamina (B_{12c}, sustituyente axial = -NO₂), 5'-desoxiadenosilcobalamina (coenzima B₁₂, sustituyente axial = 5'-desoxiadenosilo) y metilcobalamina (metil B₁₂, sustituyente axial = -CH₃). La adenosilcobalamina y metilcobalamina son las formas propiamente activas (formas de coenzima), la acuocobalamina e hidroxocobalamina son formas de reserva, que se encuentran igualmente en el cuerpo.

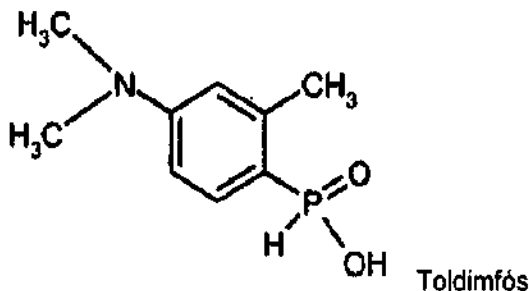
Según una forma de realización preferida, las preparaciones de acuerdo con la invención contienen adicionalmente un derivado de ácido fosfónico farmacológicamente aceptable. Normalmente son derivados de ácido fosfónico farmacológicamente aceptables que se pueden usar de acuerdo con la invención compuestos orgánicos que son adecuados como estimulantes del metabolismo y tónicos, de forma particular para animales de producción y domésticos. Como ejemplos preferidos son de citar los compuestos ya conocidos desde hace tiempo butafosfano y toldimfós, que sirven entre otros de complemento de sustancias minerales (fósforo).

El butafosfano tiene la designación química ácido (1-butilamino-1-metil)etilfosfónico y tiene la fórmula estructural



El butafosfano se usa normalmente como ácido libre.

El toldimfós tiene la designación química ácido (4-dimetilamino-o-tolil)fosfónico y tiene la siguiente fórmula estructural



El toldimfós se usa normalmente como sal sódica.

En la presente invención está comprendido tanto el uso de los principios activos libres como de sus sales farmacéuticamente aceptables así como el uso de hidratos y solvatos correspondientes de los compuestos o de sus sales.

En los medicamentos de acuerdo con la invención se usa la vitamina B₁₂ de forma típica en una proporción de 0,00001 a 0,1 %, preferentemente de 0,0001 a 0,05 % y con especial preferencia de 0,001 a 0,01 %. Aquí y en lo sucesivo -en tanto no se indique de otra forma- con los datos de porcentaje se entiende por ciento (en m/v). Esto significa: masa de la sustancia en cuestión en gramos por 100 ml de solución preparada.

Butanol se refiere a alcoholes alifáticos isoméricos que presentan una cadena de alquilo con cuatro átomos de carbono, pueden estar presentes linealmente o ramificados y concretamente como n-butanol, sec-butanol, terc-butanol e iso-butanol. Se prefieren iso-butanol y n-butanol y de forma particular n-butanol.

El butanol se usa normalmente en concentraciones de 0,1 a 10 %, preferentemente de 0,5 a 7 % y con especial preferencia de 1 a 5 %. Los datos en porcentaje significan % (en m/v).

En los medicamentos de acuerdo con la invención se usan los ácidos fosfónicos farmacológicamente activos como, por ejemplo, toldimfós o de forma particular butafosfano, en una proporción de 0,1 a 40 %, preferentemente de 1 a 30 % y con especial preferencia de 5 a 20 %.

Las preparaciones de acuerdo con la invención son preferentemente líquidas y contienen normalmente agua o una sustancia miscible con agua como disolvente. Como ejemplos son de citar glicerina, propilenglicol, polietilenglicoles, alcoholes aceptables como etanol o alcohol bencílico, N-metilpirrolidona, carbonato de propileno, glicofuro, dimetilacetamida, 2-pirrolidona, isopropilidenglicerol, o glicerinformal. Los disolventes se pueden usar también en mezclas o combinaciones. Se prefieren formulaciones basadas en agua, en las que evidentemente pueden estar

contenidos otros disolventes y codisolventes.

Como disolvente, la formulación líquida puede contener además de agua o sustancias miscibles con agua también aceites en forma de una emulsión. A este respecto son de citar los aceites vegetales, animales y sintéticos como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de soja, triglicéridos de cadena media de una longitud de cadena de C₁₂-C₁₈, octanoato-decanoato de propilenglicol o también parafina.

El disolvente (o la mezcla de disolventes) se encuentra contenido normalmente en concentraciones de hasta el 98 %, preferentemente hasta el 90 %, con especial preferencia hasta el 87 %. Por lo general, las concentraciones del disolvente se encuentran por encima del 65 %, preferentemente por encima del 75 %, con especial preferencia por encima del 85 %. Los datos de porcentaje significan % (en m/v).

Las formulaciones de acuerdo con la invención pueden contener también codisolventes y en concreto preferentemente si las formulaciones contienen agua; los codisolventes pueden mejorar la solubilidad de determinados componentes de la formulación. Los codisolventes se usan normalmente en proporciones de 0,1 a 30 %, preferentemente de 1 a 10 % (datos en porcentaje respectivamente en m/v). Como codisolventes son de citar, por ejemplo: alcoholes farmacéuticamente aceptables, dimetilsulfóxido, lactato de etilo, acetato de etilo, triacetina. También se pueden usar mezclas de los disolventes citados previamente como codisolvente. En determinadas circunstancias se pueden usar también como disolventes codisolventes individuales. Normalmente se usan en las preparaciones de acuerdo con la invención sólo aquellos codisolventes que no se usaron ya como disolvente o en mezcla de disolventes.

Pueden estar contenidos agentes conservantes en la formulación líquida. Como ejemplos de agentes conservantes de utilidad son de citar: alcoholes alifáticos como alcohol bencílico, etanol, n-butanol, fenol, cresol, clorobutanol, éster de ácido para-hidroxibenzoico (de forma particular los ésteres metílicos y propílicos), sales o los ácidos libres de ácidos carboxílicos como ácido sórbico, ácido benzoico, ácido láctico o ácido propiónico. Igualmente los compuestos de amonio cuaternario como, por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio o cloruro de cetilpiridinio. Se usan agentes conservantes normalmente en proporciones de 0,001 a 5 %, preferentemente de 0,01 a 4 %. En tanto las preparaciones de acuerdo con la invención ya contengan en cantidad suficiente un componente que puede servir como agente conservante (por ejemplo, n-butanol), no se añade por lo general proporción adicional alguna más para fines de conservación. Sin embargo, se pueden añadir dado el caso otros agentes conservantes.

Según tipo de formulación y forma de administración, los medicamentos de acuerdo con la invención pueden contener aditivos y coadyuvantes usuales, farmacéuticamente aceptables, adicionales. Como ejemplos son de citar

- Antioxidantes como, por ejemplo, sulfitos (sulfito de Na, metabisulfito de Na), sulfuros orgánicos (cistina, cisteína, cisteamina, metionina, tioglicerol, ácido tioglicólico, ácido tioláctico) fenoles (tocoferoles, como también vitamina E y derivados de la misma, por ejemplo, vitamina-E-TPGS (succinato de d-alfa-tocoferilpolietilenglicol-1000)), butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, galato de octilo y de dodecilo), ácidos orgánicos (ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico) y sus sales y ésteres. Normalmente se usan 0,01-5, preferentemente 0,05-1 %.
- Humectantes como, por ejemplo, sales de ácido graso, alquilsulfatos grasos, alquilsulfonatos grasos, alquilbencenosulfonatos lineales, alquilpolietileno-glicoletersulfatos grasos, alquilpolietilenglicoléteres grasos, alquilfenolpolietilenglicoléteres, alquilpoliglicósidos, ácido graso-N-metilglucamidas, polisorbatos, ésteres de ácido graso y sorbitán y poloxámeros. Normalmente se usan 0,01-10 %, preferentemente 0,1-5 %.
- Sustancias para la isotonzación como, por ejemplo, cloruro de sodio, glucosa o glicerina. Normalmente se usan 0,01-5 %, preferentemente 0,1-1 %.
- Sustancias que pueden impedir una formación de partículas; por ejemplo, poloxámeros, lecitinas, polivinilpirrolidonas, codisolventes, antioxidantes como, por ejemplo, disulfito de sodio o formadores de complejos como, por ejemplo, la sal sódica de ácido edético. Normalmente se usan 0,01-5 %, preferentemente 0,05-1 %.
- Las formulaciones líquidas pueden contener sustancias que mejoran la tolerancia local en la administración. Como ejemplos son de citar: captadores de radicales o antioxidantes como, por ejemplo, vitamina E o vitamina C, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, cisteamina, cisteína, glutatión, tioglicol, ácido tioláctico, disulfuro de sodio o también acetilcisteína. Formadores de complejos como, por ejemplo, ciclodextrina (por ejemplo, hidroxipropil-ciclodextrina), EDTA sódico (ácido etilendiamintetraacético), polivinilpirrolidona, dexpantenol, sales de ácidos grasos como, por ejemplo, caprilato de sodio, sales de cationes metálicos multivalentes (por ejemplo, Me²⁺ o Me³⁺), de forma particular de metales alcalinotérreos, aminoácidos y en estos especialmente arginina o lisina, poloxámeros, poloxaminas, disolventes o codisolventes como, por ejemplo, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol o dimetilacetamida, dextranos, creatina, creatinina, ácidos como, por ejemplo, el ácido gluconolactónico, ácido láctico, ácido embónico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido mícico o ácido hialurónico, lecitinas con un contenido en fosfatidilcolina de 70 a 100 % de soja o albúmina de gallina. Normalmente se usan 0,01-20 %, preferentemente 0,1-10 %.

- Colorantes farmacéuticamente aceptables como, por ejemplo, óxidos de hierro, carotinoides, etc. Normalmente se usan 0,01-10 %, preferentemente 0,1-5 %.

El valor de pH de las preparaciones líquidas es de 2-11, preferentemente de 3-8 y con especial preferencia de 4-7. El valor del pH se ajusta dado el caso mediante adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables. En caso de que las preparaciones contengan un ácido fosfónico farmacológicamente activo se añade preferentemente una base para el ajuste de los valores de pH dados anteriormente.

Como bases se pueden usar, por ejemplo: hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos (por ejemplo, NaOH, KOH; dado el caso en forma de sus soluciones acuosas: sosa cáustica, potasa cáustica) o fosfatos básicos, por ejemplo, fosfato de sodio, hidrogenofosfato de sodio, aminoácidos básicos como, por ejemplo, lisina, arginina, histidina, ornitina, citrulina, hidroxilisina, colina, meglumina, etanolaminas como trietanolamina o también tampones (tris(hidroximetil)aminometano, ácido ciclohexilamino-1-propanosulfónico). Se prefiere usar como base: NaOH, KOH o arginina; se prefiere especialmente NaOH dado el caso como sosa cáustica acuosa.

Como ácidos se pueden usar, por ejemplo: ácidos inorgánicos como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácidos orgánicos como, por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido malónico, ácido adípico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido galacturónico, ácido glutárico, ácido lactobiónico, ácido mandélico, ácido salicílico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido octanoico, ácido linoleico, ácido linoléico.

La cantidad necesaria de ácido o base resulta del valor de pH pretendido. Normalmente se usa el ácido o base en una proporción de 0,0001 a 20 %, preferentemente de 0,001 a 10 %.

Los ácidos se pueden usar en una proporción de 0,0001 a 20 %, preferentemente de 0,01 a 10 %.

Los medicamentos de acuerdo con la invención se pueden preparar dispersando la vitamina en el disolvente. La vitamina se puede dispersar directamente o para la transformación cuantitativa mediante uso de una solución madre en el disolvente. Como solución madre se pueden usar además del propio disolvente también otros disolventes. Dado el caso se dispersa el derivado de ácido fosfónico farmacológicamente aceptable igualmente en el disolvente. Se completan el butanol o mezclas de butanol y disolvente. Se pueden añadir codisolventes así como otros ingredientes como, por ejemplo, antioxidantes ya al disolvente o mezclarse posteriormente. Se ajusta el valor del pH, por ejemplo, con una base. Para la protección de la vitamina B₁₂ pueden tener lugar partes de la preparación y carga de las soluciones en atmósfera de gas protector, por ejemplo, gasificación con nitrógeno.

Como alternativa se pueden disolver butanol y dado el caso también el derivado de ácido fosfónico farmacológicamente aceptable en primer lugar en el disolvente y a continuación completarse ya la vitamina B₁₂.

Las preparaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son adecuadas por lo general para la aplicación en seres humanos y animales. Se prefiere usar las mismas en la tenencia de animales y cría de animales en animales de producción, de cría, de zoológico, de laboratorio, de experimentación y de compañía.

A los animales de producción y cría pertenecen mamíferos como, por ejemplo, ganado vacuno, caballos, ovejas, cerdos, cabras, camellos, búfalos, asnos, conejos, gamos, renos, animales peleteros como, por ejemplo, visones, chinchillas, mapaches así como aves como, por ejemplo, codornices, gallinas, gansos, pavos, patos, palomas y especies de aves para hogar y zoológico.

A los animales de laboratorio y de experimentación pertenecen ratones, ratas, cobayas, hámsteres dorados, conejos, monos, perros y gatos.

A los animales de compañía pertenecen conejos, hámsteres, ratas, cobayas, ratones, caballos, reptiles, especies de aves correspondientes, perros y gatos.

Adicionalmente son de citar peces y en concreto peces de producción, de cría, de acuario y ornamentales de todas las edades que viven en agua dulce y salada.

Con animales de compañía se prefiere usar las preparaciones de acuerdo con la invención en caballos, conejos, gatos y perros. De forma particular son adecuadas para el uso en gatos y perros.

En animales de producción se prefiere usar las preparaciones de acuerdo con la invención en ganado vacuno, oveja, cerdo, cabra, pavo y gallina. Son animales de producción especialmente preferidos ganado vacuno y cerdo.

La aplicación se puede realizar tanto profilácticamente, metafilácticamente como terapéuticamente.

Formulaciones líquidas de acuerdo con la invención son preferentemente emulsiones o de forma particular soluciones.

Las formulaciones aquí descritas se pueden administrar de distintas formas al organismo diana (ser humano o

animal). Estas pueden administrarse, por ejemplo, por vía parenteral, de forma particular mediante inyección (por ejemplo, por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa, intramamaria, intraperitoneal), dérmica, oral, rectal, vaginal o nasal, se prefiere la administración por vía oral y la parenteral - de forma particular mediante inyección. Se prefiere especialmente la administración por vía parenteral mediante inyección.

- 5 El uso con las sustancias citadas conduce a medicamentos con buena estabilidad de la vitamina B₁₂, de forma particular frente a luz.

Ejemplos

Se preparan las formulaciones de los ejemplos siguientes mezclando o disolviendo las sustancias de uso dadas en agua para inyección o agua destilada o agua desmineralizada. Para la incorporación cuantitativa de la cianocobalamina en la mezcla principal se recomienda usar una solución madre. Sin embargo, esto no se requiere obligatoriamente. El valor del pH de las soluciones se puede ajustar mediante adición de ácidos o bases. Las soluciones se preparan y envasan con protección de nitrógeno. Las soluciones para inyección se esterilizan por filtración y se transfieren a recipientes adecuados. Los datos porcentuales en porcentaje en peso se refieren al volumen total de la preparación acabada (en m/v).

15 Ejemplo 1

10 % de butafosfano
0,005 % de cianocobalamina (vitamina B₁₂)
3,0 % de n-butanol
Cantidad suficiente de hidróxido de sodio
Hasta 100 % de agua para inyección

Se disuelven 0,0005 g de vitamina B₁₂ en una cantidad parcial de agua para inyección en caliente. Se disuelven 1,0 g de butafosfano y 0,3 g de n-butanol en agua para inyección y se completa la solución madre con cianocobalamina. El valor del pH se ajusta con hidróxido de sodio a 5,6 (+/- 0,2) y se ajusta el peso final con agua para inyección hasta 10 ml.

25 Ejemplo 2

0,005 % de cianocobalamina (vitamina B₁₂)
3,0 % de n-butanol
Cantidad suficiente de hidróxido de sodio
Hasta 100 % de agua para inyección

- 30 Se disuelven 0,0010 g de vitamina B₁₂ en una cantidad parcial de agua para inyección en caliente. Se disuelven 0,6 g de n-butanol en agua para inyección y se completa la solución madre con cianocobalamina. El valor del pH se ajusta con hidróxido de sodio a 5,6 (+/- 0,2) y se ajusta el peso final con agua para inyección hasta 20 ml.

Ejemplo 3

- 35 10 % de butafosfano
0,005 % de cianocobalamina (vitamina B₁₂)
2,0 % de n-butanol
Cantidad suficiente de hidróxido de sodio
Hasta 100 % de agua para inyección

- 40 Se disuelven 0,0025 g de vitamina B₁₂ en una cantidad parcial de agua para inyección en caliente. Se disuelven 5,0 g de butafosfano y 1,0 g de n-butanol en agua para inyección y se completa la solución madre con cianocobalamina. El valor del pH se ajusta con hidróxido de sodio a 5,6 (+/- 0,2) y se ajusta el peso final con agua para inyección hasta 50 ml.

Ejemplo 4

- 45 20 % de butafosfano
0,010 % de cianocobalamina (vitamina B₁₂)
3,0 % de n-butanol
Cantidad suficiente de hidróxido de potasio
Hasta 100 % de agua para inyección

- 50 Se disuelven 0,0010 g de vitamina B₁₂ en una cantidad parcial de agua para inyección en caliente. Se disuelven 2,0 g de butafosfano y 0,3 g de n-butanol en agua para inyección y se completa la solución madre con cianocobalamina. El valor del pH se ajusta a 5,6 (+/- 0,2) y se ajusta el peso final con agua para inyección hasta 10 ml.

Ejemplo 5

10 % de butafosfano
 0,005 % de cianocobalamina (vitamina B₁₂)
 4,0 % de n-butanol
 Cantidad suficiente de hidróxido de sodio
 Hasta 100 % de agua para inyección

Se disuelven 0,005 g de vitamina B₁₂ en una cantidad parcial de agua para inyección en caliente. Se disuelven 10,0 g de butafosfano y 4,0 g de n-butanol en agua para inyección y se completa la solución madre con cianocobalamina. El valor del pH se ajusta con hidróxido de sodio a 5,6 (+/- 0,2) y se ajusta el peso final con agua para inyección hasta 100 ml.

Ejemplo 6

15 % de butafosfano
 0,0075 % de cianocobalamina (vitamina B₁₂)
 3,0 % de n-butanol
 Cantidad suficiente de meglumina
 Hasta 100 % de agua para inyección

Se disuelven 0,0075 g de vitamina B₁₂ en una cantidad parcial de agua para inyección en caliente. Se disuelven 1,5 g de butafosfano y 0,3 g de n-butanol en agua para inyección y se completa la solución madre con cianocobalamina. El valor del pH se ajusta con meglumina a 5,6 (+/- 0,2) y se ajusta el peso final con agua para inyección hasta 10 ml.

Ejemplo 7

30 % de butafosfano
 0,015 % de cianocobalamina (vitamina B₁₂)
 3,0 % de n-butanol
 Cantidad suficiente de arginina
 Hasta 100 % de agua para inyección

Se disuelven 0,0015 g de vitamina B₁₂ en una cantidad parcial de agua para inyección en caliente. Se disuelven 3,0 g de butafosfano y 0,3 g de n-butanol en agua para inyección y se completa la solución madre con cianocobalamina. El valor del pH se ajusta con arginina a 5,6 (+/- 0,2) y se ajusta el peso final con agua para inyección hasta 10 ml.

Ejemplo 8

0,010 % de cianocobalamina (vitamina B₁₂)
 3,0% de n-butanol
 Cantidad suficiente de arginina
 Hasta 100 % de agua para inyección

Se disolvieron 0,0010 g de vitamina B₁₂ en una cantidad parcial de agua para inyección en caliente. Se mezclan 0,3 g de n-butanol con agua para inyección y se completa la solución madre con cianocobalamina. El valor del pH se ajusta con arginina a 5,6 (+/- 0,2) y se ajusta el peso final con agua para inyección hasta 10 ml.

Estabilidad frente a la luz

Las formulaciones aquí descritas han mostrado una estabilidad frente a la luz mejorada frente a otras formulaciones. En la siguiente tabla se enumeran ejemplos seleccionados a tal fin. En la figura 1 se representan nuevamente los resultados de forma gráfica (figura 1: comparación de las estabilidades frente a la luz de una formulación sin n-butanol [A] frente a una formulación con n-butanol [B, según ejemplo 1]).

Tabla 1: comparación de las estabilidades frente a la luz de una formulación sin n-butanol (A) frente a una formulación con n-butanol (B).

	Contenido inicial de vitamina B ₁₂ en mg/100 ml	Contenido en vitamina B ₁₂ en mg/100 ml después de 3 h de exposición
Formulación A	5,50	3,99
Formulación B según el ejemplo 1	5,53	4,91

REIVINDICACIONES

1. Preparación que contiene vitamina B₁₂ y butanol así como adicionalmente un derivado de ácido fosfónico farmacológicamente aceptable.
2. Preparación según la reivindicación 1, **caracterizada porque** es líquida.
- 5 3. Preparación según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** el butanol se selecciona de: n-butanol o iso-butanol.
4. Preparación según una de las reivindicaciones anteriores que contiene n-butanol.
5. Preparación según una de las reivindicaciones 1 a 4, que contiene un derivado de ácido fosfónico farmacológicamente aceptable, seleccionado de butafosfano y toldimfós.
- 10 6. Preparación según la reivindicación 5, que contiene el derivado de ácido fosfónico farmacológicamente aceptable butafosfano.
7. Uso de una preparación según una de las reivindicaciones anteriores para la preparación de un medicamento.
8. Uso de butanol para la estabilización de vitamina B₁₂.
9. Uso de butanol para la preparación de preparaciones de vitamina B₁₂ con estabilidad de vitamina B₁₂ mejorada.

15

Fig. 1