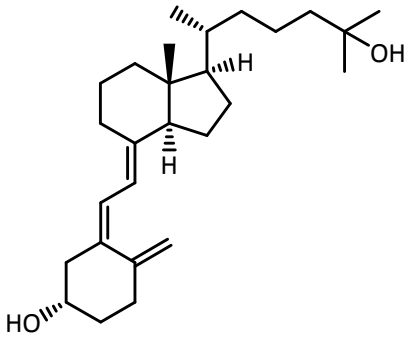
CÁPSULAS BLANDAS DE CALCIFEDIOL

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a cápsulas blandas de calcifediol, a su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades relacionadas con la deficiencia de vitamina D y a su procedimiento de fabricación.

ESTADO DE LA TÉCNICA

El calcifediol, también conocido como calcidiol, 25-hidroxicolecalciferol, 25-hidroxivitamina D_3 (abreviada 25(OH)D_3) o (6*R*)-6-[(1*R*,3a*R*,4*E*,7a*R*)-4-[(2*Z*)-2-[(5*S*)-5-hidroxi-2-metiliden-ciclohexiliden]etiliden]-7a-metil-2,3,3a,5,6,7-hexahidro-1*H*-inden-1-il]-2-metil-heptan-2-ol, tiene la estructura química mostrada a continuación.



El calcifediol se usa para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la deficiencia de vitamina D.

El calcifediol es altamente lipófilo y tiene escasa solubilidad en agua. Debido a estas propiedades fisicoquímicas, es difícil formular calcifediol en una preparación farmacéutica de liberación inmediata para la administración oral que tenga biodisponibilidad oral adecuada.

La solubilidad, la disolución y la permeabilidad gastrointestinal son parámetros fundamentales que controlan la velocidad y la extensión de absorción de un fármaco y su biodisponibilidad. La solubilidad en agua de un fármaco es una propiedad fundamental que desempeña un papel importante en la absorción del fármaco tras la administración oral. La

biodisponibilidad oral de un fármaco depende de varios parámetros tales como solubilidad en agua, permeabilidad del fármaco, velocidad de disolución, metabolismo de primer paso y susceptibilidad a mecanismos de eflujo. Sin embargo, para fármacos que tienen escasa solubilidad en agua, los factores limitativos a la biodisponibilidad *in vivo* tras la administración oral son solubilidad en agua y disolución en los líquidos gastrointestinales.

Por tanto, el tipo de preparación farmacéutica que se administra por vía oral tiene una influencia directa sobre la biodisponibilidad de fármacos escasamente solubles en agua. En particular, la biodisponibilidad de preparaciones administradas por vía oral disminuye en el siguiente orden: disoluciones > suspensiones > emulsiones > cápsulas > comprimidos > comprimidos recubiertos.

Preparaciones farmacéuticas de calcifediol de liberación inmediata de la técnica anterior para la administración oral que tienen biodisponibilidad adecuada son las comercializadas con el nombre Hidroferol® (Faes Farma), en las que se proporciona calcifediol como disolución en un triglicérido de cadena media y un antioxidante. Un ejemplo de una formulación de este tipo es una disolución que consiste en calcifediol (0,266 mg; 15.960 UI de calcifediol), triglicéridos de cadena media (1,5 ml) y acetato de α-tocoferol (0,266; acetato de vitamina E).

Se ha mejorado la biodisponibilidad oral de algunos fármacos hidrófobos, tales como ciclosporina A (Gursoy, R. N., Benita, S., *Biomedicine Pharmacotherapy*, 2004, 58, 173-182) usando sistemas autoemulsionantes de administración de fármaco (SEDDS, *self-emulsifying drug delivery systems*). Estos sistemas son mezclas isotrópicas de aceites, tensioactivos, disolventes y codisolventes/tensioactivos que forman rápida y espontáneamente emulsiones aceite fino en agua, microemulsiones o nanoemulsiones cuando se introducen en fases acuosas con agitación suave. Por tanto, SEDDS se dispersan fácilmente en el tracto gastrointestinal, en el que la motilidad del estómago e intestino delgado proporciona la agitación necesaria para la

emulsificación. La eficacia de la absorción oral del compuesto farmacológico a partir del SEDDS depende de muchos parámetros relacionados con la formulación, tales como concentración de tensioactivo, razón de aceite/tensioactivo, polaridad de la emulsión, tamaño y carga de gota, entre otros. Por tanto, sólo combinaciones de excipientes farmacéuticos muy específicas conducirán a sistemas autoemulsionantes eficaces. Aunque se han llevado a cabo muchos estudios, sólo existen unos cuantos productos de fármacos que se han formulado como SEDDS (que comprenden el fármaco y mezclas de aceites, tensioactivos, disolventes y codisolventes/tensioactivos) lo que confirma la dificultad de formulación de compuestos farmacológicos hidrófobos en tales formulaciones.

Se han descrito otros tipos de formulaciones orales de calcifediol, tales como formulaciones sólidas de liberación controlada que comprenden calcifediol (documento WO 2007/092755), en las que el compuesto activo se proporciona dentro de una matriz de cera que se une de manera desprendible al fármaco. Sin embargo, la presencia de dicha cera u otros componentes que se unen de manera desprendible al fármaco no permite la liberación inmediata de calcifediol.

En vista de lo anterior, existe la necesidad de encontrar formulaciones orales sólidas de calcifediol de liberación inmediata que tengan biodisponibilidad mejorada.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Los autores de la presente invención han encontrado una formulación oral de liberación inmediata de calcifediol que tiene biodisponibilidad mejorada con respecto a una formulación oral de liberación inmediata de calcifediol líquida de la técnica anterior (es decir, Hidroferol®).

Por tanto, según un primer aspecto, la presente invención se refiere a una cápsula blanda que comprende:

a) una cubierta de cápsula blanda; y

b) una composición farmacéutica que comprende:

- calcifediol,

- un componente oleoso seleccionado del grupo que consiste en un triglicérido de cadena media, miristato de isopropilo, alcohol alquílico C_{14}-C_{18}, un alcohol alquenílico C_{14}-C_{18}, alcohol de lanolina y mezclas de los mismos, y
- un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en etanol, isopropanol, propilenglicol, polietilenglicol, alcohol bencílico y mezclas de los mismos;

en la que la cubierta de cápsula blanda encapsula la composición farmacéutica y en la que dicha composición farmacéutica carece de ceras.

Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una cápsula blanda tal como se definió anteriormente, para su uso en medicina.

Un aspecto adicional de la invención es una cápsula blanda tal como se definió anteriormente, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en deficiencia de vitamina D, desmineralización tal como hipocalciemia e hipofosfatemia, osteodistrofia renal, raquitismo, osteoporosis, osteopenia, osteoartritis, osteoartrosis, osteomalacia, hipoparatiroidismo y enfermedad inflamatoria del intestino.

Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de una cápsula blanda tal como se definió anteriormente, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en deficiencia de vitamina D, desmineralización tal como hipocalciemia e hipofosfatemia, osteodistrofia renal, raquitismo, osteoporosis, osteopenia, osteoartritis, osteoartrosis, osteomalacia, hipoparatiroidismo y enfermedad inflamatoria del intestino.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un método de tratamiento y/o prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en deficiencia de vitamina D, desmineralización tal como hipocalciemia e hipofosfatemia,

osteodistrofia renal, raquitismo, osteoporosis, osteopenia, osteoartritis, osteoartrosis, osteomalacia, hipoparatiroidismo y enfermedad inflamatoria del intestino, comprendiendo dicho método administrar a un paciente que necesita un tratamiento de este tipo una cápsula blanda tal como se describió anteriormente.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un procedimiento para preparar una cápsula blanda tal como se definió anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento:

a) preparar una mezcla que comprende calcifediol; el componente oleoso; y el disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable; y opcionalmente iones de calcio, iones de hierro, vitamina B12, vitamina B9, ácido levomefólico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un ácido graso insaturado esencial y/o un bisfosfonato;
b) preparar una mezcla que comprende gelatina; el plastificante; agua; y opcionalmente un agente opacificante farmacéuticamente aceptable y/o un agente colorante farmacéuticamente aceptable;
c) conformar una cubierta a partir de la mezcla de la etapa b);
d) rellenar la cubierta con la mezcla de la etapa a), y
e) secar la cápsula obtenida en la etapa d).

DESCRIPCIÓN DE LA FIGURA

La figura 1 muestra la representación gráfica de tiempo-concentración obtenida en el ejemplo 3, es decir, tras la administración de cápsulas blandas de calcifediol según la invención (triángulos) o la ampolla de calcifediol de referencia (círculos).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En el contexto de la presente invención, los siguientes términos tienen el significado detallado a continuación:

El término "AUC_{0-72}" se refiere al área bajo la curva (conocida matemáticamente como integral) en una representación gráfica de concentración de fármaco en plasma sanguíneo frente al tiempo, empezando en el momento en que se administra el fármaco (0 horas) y terminando tras 72 horas.

El término "$C_{máx}$" se refiere a la concentración en suero máxima (o pico) que se consigue tras la administración de calcifediol.

El término "alcohol alquílico C_{14}-C_{18}" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada, lineal o ramificada que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación, que tiene entre 14 y 18 átomos de carbono y que está unido a un grupo hidroxilo (OH) mediante un enlace sencillo, que incluye, por ejemplo, alcohol miristílico (C_{14}), alcohol cetílico (C_{16}), alcohol estearílico (C_{18}), alcohol cetoestearílico (mezcla de alcohol cetílico y estearílico como componentes principales).

El término "alcohol alquenílico C_{14}-C_{18}" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada, lineal o ramificada que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene una, dos o tres insaturaciones, que tiene entre 14 y 18 átomos de carbono y que está unido a un grupo hidroxilo (OH) mediante un enlace sencillo, que incluye, por ejemplo, alcohol oleílico (C_{18}).

El término "triglicérido de cadena media" o "MCT" se refiere a triésteres de glicerol y ácidos grasos C_6-C_{12}, siendo ejemplos de dichos ácidos grasos ácido caproico (C_6), ácido caprílico (C_8), ácido cáprico (C_{10}) y ácido láurico (C_{12}). Los tres ácidos grasos del MCT pueden ser iguales o diferentes, preferiblemente existen dos ácidos grasos diferentes. Triglicéridos de cadena media preferidos son triglicéridos de ácido caprílico/cáprico (comercializado como Miglyol® 812 u 810).

El término "ácido graso insaturado esencial" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal que presenta un grupo carboxilo en un extremo que tiene uno o más dobles enlaces (C=C), preferiblemente uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis dobles

enlaces, en la que el primer doble enlace existe en el tercer enlace carbono-carbono desde el extremo CH_3 terminal de la cadena de carbono (ácido graso omega-3), en el sexto enlace carbono-carbono desde el extremo CH_3 terminal de la cadena de carbono (ácido graso omega-6) o en el noveno enlace carbono-carbono desde el extremo CH_3 terminal de la cadena de carbono (ácido graso omega-9). Ejemplos de ácidos grasos insaturados esenciales son ácidos grasos omega-3, tales como ácido α-linolénico (ALA), ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), ácido hexadecatrienoico (HTA), ácido estearidónico (SDA), ácido eicosatrienoico (ETE), ácido eicosatetraenoico (ETA), ácido heneicosapentaenoico (HPA), ácido docosapentaenoico (DPA), ácido tetracosapentaenoico y ácido tetracosahexaenoico y mezclas de los mismos; ácidos grasos omega-6, tales como ácido linoleico (LA), ácido γ-linolénico (GLA), ácido caléndico, ácido eicosadienoico, ácido dihomo-γ-linolénico (DGLA), ácido araquidónico (AA), ácido docosadienoico, ácido adrénico, ácido docosapentaenoico, ácido tetracosatetraenoico, ácido tetracosapentaenoico, y mezclas de los mismos; ácidos grasos omega-9, tales como ácido oleico, ácido elaidico, ácido gondoico, ácido de Mead, ácido erúcico y ácido nervónico, y mezclas de los mismos. Ácidos grasos omega-3 preferidos son ácido α-linolénico (ALA), ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) y mezclas de los mismos. Ácidos grasos omega-6 preferidos son ácido linoleico (LA), ácido γ-linolénico (GLA), ácido dihomo-γ-linolénico (DGLA), ácido araquidónico (AA), y mezclas de los mismos. Ácidos grasos omega-9 preferidos son ácido oleico y ácido erúcico, todavía más preferiblemente ácido oleico.

El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que son fisiológicamente tolerables y no producen normalmente una reacción desfavorable alérgica o similar, tal como molestias gástricas, mareo y similares, cuando se administran a un ser humano o un animal. Preferiblemente, tal como se usa en el presente documento, el

término “farmacéuticamente aceptable” significa autorizado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o indicado en la farmacopea de los Estados Unidos u otra farmacopea reconocida de manera general para su uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales de adición de ácido, sales de adición de base o sales metálicas, y pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Los ejemplos de las sales de adición de ácido incluyen sales de adición de ácido mineral tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, y sales de adición de ácido orgánico tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato. Los ejemplos de las sales de adición de álcali incluyen sales inorgánicas tales como, por ejemplo, sales de amonio y sales de álcali orgánico tales como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, trietanolamina, glucamina y sales de aminoácidos básicos. Los ejemplos de las sales metálicas incluyen, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y litio.

El término “polietilenglicol” o “PEG” se refiere a un oligómero o polímero de óxido de etileno con un peso molecular promedio de desde 150 hasta 650 dalton, preferiblemente de desde 150 hasta 550 dalton, más preferiblemente de desde 150 hasta 450 dalton. Los polietilenglicoles también se denominan PEG seguido por un número que indica su peso molecular promedio, por ejemplo, PEG 200 se refiere a un polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de 200 dalton. Polietilenglicoles

preferidos son PEG 200, PEG 400, y mezclas de los mismos; más preferiblemente PEG200, PEG400, y mezclas de los mismos.

El término "cápsula blanda" se conoce bien en la técnica y se refiere a una cápsula que tiene una cubierta de cápsula blanda, a diferencia de cápsulas duras que se componen de una cubierta rígida. Una cubierta de cápsula blanda está compuesta generalmente por gelatina, agua y plastificante en diversas mezclas lo que le da elasticidad y blandura a las paredes (cubierta). Las cápsulas blandas se conforman habitualmente en una sola pieza, a diferencia de las cápsulas duras que se componen de una cubierta en dos piezas que se ajustan entre sí.

El término "tensioactivo" se refiere a compuestos que son anfífilos, es decir, contienen tanto grupos hidrófobos (cola) como grupos hidrófilos (cabeza), por tanto, un tensioactivo contiene tanto un componente insoluble en agua (o soluble en aceite), es decir, la cola, como un componente soluble en agua, es decir, la cabeza. Ejemplos de tensioactivos son productos de polioxietileno de aceites vegetales hidrogenados, ésteres de ácido graso de polioxietileno-sorbitano, y similares, por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (50) que se comercializa con la marca registrada Nikkol® (Nikkol HCO-50), aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (40) (Nikkol HCO-40), aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (60) (Nikkol HCO-60); monolaurato de polioxietileno (20)-sorbitano (polisorbato 20) que se comercializa con la marca registrada Tween® (Tween 20), polisorbato 21 (Tween 21), polisorbato 40 (Tween 40), polisorbato 60 (Tween 60), polisorbato 80 (Tween 80), polisorbato 81 (Tween 81); monooleato de sorbitano (Span 80); aceite de ricino polioxi-35 (Cremophor® EL); glicéridos polioxietilados (Labrafil® M2125 Cs), glicéridos oleicos polioxietilados (Labrafil® M1944 Cs); glicéridos caprilocaproilpolioxil-8 (Labrasol®); succinato de D-α-tocoferilo y polietilenglicol 1000 (TPGS).

El término "cera" se refiere a una clase de compuestos químicos que son plásticos (maleables) a temperaturas próximas a la temperatura ambiente. De manera característica, se funden por

encima de 45°C dando un líquido de baja viscosidad. Las ceras son insolubles en agua pero solubles en disolventes orgánicos, apolares. Las ceras pueden contener ésteres de ácidos carboxílicos y alcoholes de cadena larga o mezclas de hidrocarburos sustituidos, tales como ácidos grasos y alcoholes primarios de cadena larga (teniendo dichos hidrocarburos sustituidos una cadena hidrocarbonada que comprende más de 20 átomos de carbono). Las ceras sintéticas son hidrocarburos de cadena larga que carecen de grupos funcionales. Ejemplos de ceras son cera sintética, cera microcristalina, cera de parafina, cera de carnauba, cera de abejas, cera china (cera de insecto), cera de goma laca, (cera de laca), esperma de ballena, lanolina (cera de lana), cera de ouricuri, cera de candelilla, cera de esparto, ozocerita y cera de lignito.

Cápsulas blandas

En un primer aspecto, la presente invención proporciona una cápsula blanda que comprende:

a) una cubierta de cápsula blanda; y

b) una composición farmacéutica que comprende:

- calcifediol,
- un componente oleoso seleccionado del grupo que consiste en triglicérido de cadena media, miristato de isopropilo, alcohol alquílico C_{14}-C_{18}, alcohol alquenílico C_{14}-C_{18}, alcohol de lanolina y mezclas de los mismos, y
- un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en etanol, isopropanol, propilenglicol, polietilenglicol, alcohol bencílico y mezclas de los mismos;

en la que la cubierta de cápsula blanda encapsula la composición farmacéutica y en la que dicha composición farmacéutica carece de ceras.

Preferiblemente, la presente invención proporciona una cápsula blanda que comprende:

a) una cubierta de cápsula blanda; y

b) una composición farmacéutica que comprende:

- calcifediol,
- un componente oleoso seleccionado del grupo que consiste en un triglicérido de cadena media, miristato de isopropilo, un alcohol alquenílico C_{14}-C_{18}, y mezclas de los mismos, y
- un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en etanol, isopropanol, propilenglicol, polietilenglicol, alcohol bencílico y mezclas de los mismos;

en la que la cubierta de cápsula blanda encapsula la composición farmacéutica y en la que dicha composición farmacéutica carece de ceras.

En una realización, la cubierta de cápsula blanda comprende gelatina y un plastificante seleccionado del grupo que consiste en glicerol, sorbitol, propilenglicol, polietilenglicol, sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, ftalato de dimetilo, triacetina, citrato de tributilo, citrato de trietilo, y mezclas de los mismos; preferiblemente un plastificante seleccionado del grupo que consiste en glicerol, sorbitol, y mezclas de los mismos.

Las gelatinas usadas para preparar cubiertas de cápsulas blandas son las autorizadas por las autoridades locales para su uso farmacéutico o nutricional. Estas gelatinas son principalmente de dos tipos diferentes o bien alcalinas (tipo B) o bien ácidas (tipo A) con resistencia del gel media (grados Bloom medios, tal como 150-200 grados Bloom). Pueden usarse ambos tipos en combinación o por separado. Preferiblemente, se usa una combinación de gelatina de tipo A y gelatina de tipo B. Ejemplos de gelatinas de tipo B son gelatinas de hueso tratado con cal y gelatina de cuero tratado con cal. Ejemplos de gelatinas de tipo A son gelatina de piel de cerdo, gelatina de cuero ácido y gelatina de pescado.

En otra realización, la cubierta de cápsula blanda comprende:

- del 40 al 80% en peso de gelatina,

- del 10 al 50% en peso de plastificante seleccionado del grupo que consiste en glicerol, sorbitol, propilenglicol, polietilenglicol, sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, ftalato de dimetilo, triacetina, citrato de tributilo, citrato de trietilo, y mezclas de los mismos, seleccionado preferiblemente del grupo que consiste en glicerol, sorbitol y mezclas de los mismos,

expresándose las cantidades en peso con respecto al peso total de la cubierta de cápsula blanda.

En una realización particular, la cubierta de cápsula blanda comprende:

- del 40 al 80% en peso de gelatina,
- del 10 al 30% en peso de glicerol, y
- del 5 al 15% en peso de sorbitol,

expresándose las cantidades en peso con respecto al peso total de la cubierta.

En otra realización particular, la cubierta de cápsula blanda comprende:

- del 60 al 70% en peso de gelatina,
- del 15 al 25% en peso de glicerol, y
- del 5 al 15% en peso de sorbitol,

expresándose las cantidades en peso con respecto al peso total de la cubierta.

En una realización, la cubierta de cápsula blanda comprende además un agente opacificante farmacéuticamente aceptable y/o un agente colorante farmacéuticamente aceptable. Se añaden agentes opacificantes a la cubierta de cápsula blanda con el fin de hacer que la cubierta sea opaca y proteger así el relleno de la cápsula blanda, es decir, la composición farmacéutica, frente a la luz. Se conocen en la técnica agentes opacificantes adecuados e incluyen dióxido de titanio, talco, y similares. Se añaden agentes colorantes a la cubierta de cápsula blanda para proporcionar a la cubierta el color deseado. Se conocen en la técnica agentes colorantes adecuados e incluyen amarillo ocaso FCF (E-110), carmín de índigo (E-132), eritrosina (E-127), amarillo de quinolina (E-104), y similares.

En particular, la cubierta de cápsula blanda no se ha sometido a ningún procedimiento de reticulación.

La composición farmacéutica encapsulada por la cubierta de cápsula blanda comprende calcifediol; un componente oleoso seleccionado del grupo que consiste en triglicérido de cadena media, miristato de isopropilo, alcohol alquílico C_{14}-C_{18}, alcohol alquenílico C_{14}-C_{18}, alcohol de lanolina y mezclas de los mismos; y un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en etanol, isopropanol, propilenglicol, polietilenglicol, alcohol bencílico y mezclas de los mismos. Preferiblemente, la composición farmacéutica encapsulada por la cubierta de cápsula blanda comprende calcifediol; un componente oleoso seleccionado del grupo que consiste en un triglicérido de cadena media, miristato de isopropilo, un alcohol alquenílico C_{14}-C_{18}, y mezclas de los mismos; y un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en etanol, isopropanol, propilenglicol, polietilenglicol, alcohol bencílico y mezclas de los mismos.

En una realización, la composición farmacéutica de la cápsula blanda de la invención comprende:

- del 0,001 al 0,2% en peso de calcifediol,
- del 80 al 99,9% en peso del componente oleoso, y
- del 0,3 al 6% en peso del disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable;

expresándose las cantidades en peso con respecto al peso total de calcifediol, el componente oleoso y el disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable presentes en la composición farmacéutica.

En una realización, el componente oleoso se selecciona de un triglicérido de cadena media, miristato de isopropilo, un alcohol alquenílico C_{14}-C_{18}, y mezclas de los mismos.

En una realización, el componente oleoso se selecciona de un triglicérido de cadena media y miristato de isopropilo, preferiblemente un triglicérido de cadena media, siendo más

preferiblemente dicho triglicérido de cadena media triglicérido caprílico/cáprico.

En otra realización, el disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en etanol, isopropanol, propilenglicol, polietilenglicol y mezclas de los mismos, preferiblemente etanol.

En una realización, el componente oleoso es un triglicérido de cadena media, preferiblemente triglicérido caprílico/cáprico y/o el disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en etanol, isopropanol, propilenglicol, polietilenglicol y mezclas de los mismos, preferiblemente etanol.

En una realización particular, la composición farmacéutica de la cápsula blanda de la invención comprende:

- del 0,001 al 0,2% en peso de calcifediol,
- del 80 al 99,9% en peso de un componente oleoso seleccionado del grupo que consiste en un triglicérido de cadena media (preferiblemente triglicérido caprílico/cáprico) y miristato de isopropilo, preferiblemente un triglicérido de cadena media (tal como triglicérido caprílico/cáprico), y
- del 0,3 al 6% en peso de un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en etanol, isopropanol, propilenglicol, polietilenglicol y mezclas de los mismos, preferiblemente etanol,

expresándose las cantidades en peso con respecto al peso total de calcifediol, el componente oleoso y el disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable presentes en la composición farmacéutica.

En una realización particular, la composición farmacéutica de la cápsula blanda de la invención comprende:

- del 0,001 al 0,1% en peso de calcifediol,
- del 80 al 99,9% en peso de un componente oleoso seleccionado del grupo que consiste en un triglicérido de cadena media (preferiblemente triglicérido

caprílico/cáprico) y miristato de isopropilo, preferiblemente un triglicérido de cadena media (tal como triglicérido caprílico/cáprico), y

- del 0,5 al 5% en peso de un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en etanol, isopropanol, propilenglicol, polietilenglicol y mezclas de los mismos, preferiblemente etanol,

expresándose las cantidades en peso con respecto al peso total de calcifediol, el componente oleoso y el disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable presentes en la composición farmacéutica.

En otra realización particular, la composición farmacéutica de la cápsula blanda de la invención comprende:

- del 0,001 al 0,1% en peso de calcifediol,
- del 95 al 99,9% en peso de un componente oleoso seleccionado del grupo que consiste en un triglicérido de cadena media (preferiblemente triglicérido caprílico/cáprico) y miristato de isopropilo, preferiblemente un triglicérido de cadena media (tal como triglicérido caprílico/cáprico), y
- del 0,5 al 1,5% en peso de un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en etanol, isopropanol, propilenglicol, polietilenglicol y mezclas de los mismos, preferiblemente etanol,

expresándose las cantidades en peso con respecto al peso total de calcifediol, el componente oleoso y el disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable presentes en la composición farmacéutica.

En otra realización particular, la composición farmacéutica de la cápsula blanda de la invención comprende:

- del 0,01 al 0,1% en peso de calcifediol,
- del 95 al 99,9% en peso de un componente oleoso seleccionado del grupo que consiste en un triglicérido de cadena media (preferiblemente triglicérido

caprílico/cáprico) y miristato de isopropilo, preferiblemente un triglicérido de cadena media (tal como triglicérido caprílico/cáprico), y

- del 0,5 al 1,5% en peso de un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en etanol, isopropanol, propilenglicol, polietilenglicol y mezclas de los mismos, preferiblemente etanol,

expresándose las cantidades en peso con respecto al peso total de calcifediol, el componente oleoso y el disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable presentes en la composición farmacéutica.

En una realización particular, la composición farmacéutica de la cápsula blanda de la invención comprende:

- de 0,01 a 0,5 mg de calcifediol,
- de 400 a 500 mg de un componente oleoso seleccionado del grupo que consiste en un triglicérido de cadena media (preferiblemente triglicérido caprílico/cáprico) y miristato de isopropilo, preferiblemente un triglicérido de cadena media (tal como triglicérido caprílico/cáprico), y
- de 2 a 20 mg de un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en etanol, isopropanol, propilenglicol, polietilenglicol y mezclas de los mismos, preferiblemente etanol.

En otra realización particular, la composición farmacéutica de la cápsula blanda de la invención comprende:

- de 0,01 a 0,5 mg de calcifediol,
- de 400 a 500 mg de un triglicérido caprílico/cáprico, y
- de 4 a 6 mg de etanol, de 5 a 10 mg de polietilenglicol y/o de 2 a 8 mg de propilenglicol, preferiblemente de 4 a 6 mg de etanol.

En otra realización particular, la composición farmacéutica de la cápsula blanda de la invención comprende:

- de 0,2 a 0,4 mg de calcifediol,
- de 400 a 500 mg de miristato de isopropilo, y

- de 4 a 6 mg de etanol.

En otra realización particular, la composición farmacéutica de la cápsula blanda de la invención comprende:

- de 0,2 a 0,4 mg de calcifediol,
- de 400 a 500 mg de miristato de isopropilo,
- de 3 a 6 mg de etanol, y
- de 10 a 25 mg de polietilenglicol o propilenglicol.

En una realización adicional, la composición farmacéutica de la cápsula blanda de la invención comprende además calcio o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente iones calcio (Ca^{2+}). Calcio y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo se refiere a cualquier fuente farmacéuticamente aceptable de calcio o iones calcio, tal como sales de calcio farmacéuticamente aceptables, hidróxido de calcio e hidroxiapatita. Ejemplos de dichas sales de calcio farmacéuticamente aceptables son carbonato, cloruro, cloruro hexahidratado, citrato, formiato, glicinato, bisglicinato, glucoheptonato, gluconato, gluconolactato, glutamato, glicerofosfato, hidrogenofosfato, lactato, lactobionato, lactofosfato, levulinato, oleato, fosfato monobásico o tribásico, pidolato, sulfato de calcio. Preferiblemente, el calcio o ion calcio se proporciona como glicinato de calcio, bisglicinato de calcio, hidróxido de calcio o mezclas de los mismos. Más preferiblemente, el calcio o ion calcio se proporciona como glicinato de calcio, bisglicinato de calcio, o mezclas de los mismos.

En una realización adicional, la composición farmacéutica de la cápsula blanda de la invención comprende calcio o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo; hierro o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo; vitamina B12; vitamina B9 (también conocida como ácido fólico o folato); ácido levomefólico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o ácidos grasos insaturados esenciales o mezclas de los mismos.

Hierro y derivados del mismo se refiere a cualquier fuente farmacéuticamente aceptable de hierro, tal como iones hierro

(Fe^{2+} y/o Fe^{3+}), que pueden proporcionarse como sales de hierro farmacéuticamente aceptables; y hierro elemental, que puede proporcionarse como metaloproteína o como complejo de coordinación, en el que el hierro (Fe(III) o Fe(II)) está coordinado por centros de nitrógeno, oxígeno o azufre que pertenecen a residuos de aminoácido de una proteína u otro compuesto orgánico farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de dichas sales de hierro farmacéuticamente aceptables son sales ferrosas y sales férricas, preferiblemente tales como citrato férrico amónico, fosfato férrico, pirofosfato férrico, ferritina, ferrocolinato, ascorbato ferroso, aspartato ferroso, cloruro ferroso, sulfato ferroso, tartrato ferroso, fumarato ferroso, gluconato ferroso, gluceptato ferroso, sulfato ferroso de glicina, lactato ferroso, oxalato ferroso y succinato ferroso. Ejemplos de dichas metaloproteínas o complejos de coordinación de hierro son complejo hierro-glicinato, complejo hierro-glucosa, complejo hierro-fructosa, complejo hierro-polimaltosa y complejo hierro-sacarosa.

En una realización particular, la composición farmacéutica de la cápsula blanda de la invención comprende:

- calcifediol,
- un triglicérido de cadena media, preferiblemente triglicérido caprílico/cáprico,
- etanol, y
- calcio o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización particular, la composición farmacéutica de la cápsula blanda de la invención comprende:

- calcifediol,
- un triglicérido de cadena media, preferiblemente triglicérido caprílico/cáprico,
- etanol,
- calcio o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo,
- hierro o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo,

- vitamina B12,
- vitamina B9, ácido levomefólico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- un ácido graso insaturado esencial.

En una realización, la composición farmacéutica de la cápsula blanda de la invención comprende además un bisfosfonato. Se conocen bien en la técnica bisfosfonatos como una clase de fármacos que previenen la pérdida de masa ósea y tienen dos grupos fosfonato. Preferiblemente, el bisfosfonato se selecciona del grupo que consiste en ácido alendrónico, ácido risedrónico, ácido ibandrónico, ácido clodrónico, ácido tiludrónico, ácido etidrónico, ácido pamidrónico, ácido zoledrónico y mezclas de los mismos; más preferiblemente el bisfosfonato se selecciona del grupo que consiste en ácido alendrónico, ácido ibandrónico y mezclas de los mismos.

En otra realización preferida, la composición farmacéutica de la cápsula blanda contiene menos del 10% de agua. Preferiblemente menos del 5%, más preferiblemente menos del 2,5%, aún más preferiblemente 1%, y lo más preferible menos del 0,5% de agua.

En una realización particular, la composición farmacéutica de la cápsula blanda de la invención comprende:

- calcifediol,
- un triglicérido de cadena media, preferiblemente triglicérido caprílico/cáprico,
- etanol, y
- un bisfosfonato, preferiblemente un ácido alendrónico, ácido ibandrónico o mezcla de los mismos.

Sorprendentemente, la cápsula blanda de la invención forma SEDDS en ausencia de un tensioactivo, que se conoce que es uno de los componentes esenciales de este tipo de sistemas. Por tanto, en una realización preferida, la cápsula blanda de la invención carece de tensioactivos.

En otra realización preferida, la cápsula blanda carece de un polímero de celulosa. Ejemplos de polímeros de celulosa son metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa,

hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropiletilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica.

La composición farmacéutica encapsulada en la cápsula blanda de la presente invención puede comprender además excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo, diluyente o adyuvante que se administra con el principio activo. El experto en la técnica conoce excipientes farmacéuticamente aceptables convencionales. Por ejemplo, se describen excipientes farmacéuticos adecuados en "Remington's Pharmaceutical Sciences" de E. W. Martin, 21ª edición, 2005.

En particular, la composición farmacéutica encapsulada en la cápsula blanda de la presente invención es una composición líquida.

La cantidad de calcifediol en la cápsula blanda de la invención está comprendida preferiblemente en el intervalo de desde 200 hasta 180.000 UI de calcifediol.

En una realización, la cápsula blanda de la invención proporciona una $C_{máx}$ de calcifediol de al menos 1,2 veces mayor que la $C_{máx}$ de una cantidad equivalente de calcifediol administrada como preparación líquida oral que contiene calcifediol, un triglicérido de cadena media y acetato de α-tocoferol, preferiblemente de al menos 1,25 veces mayor, más preferiblemente de al menos 1,3 veces mayor, más preferiblemente de 1,35 veces mayor.

En otra realización, la cápsula blanda de la invención proporciona un AUC_{0-72} de al menos 1,2 veces mayor que el AUC_{0-72} de una cantidad equivalente de calcifediol administrada como preparación líquida oral que contiene calcifediol, un triglicérido de cadena media y acetato de α-tocoferol, preferiblemente de al menos 1,25 veces mayor.

En una realización adicional, la cápsula blanda de la invención proporciona una $C_{máx}$ de calcifediol de al menos 1,2 veces mayor que la $C_{máx}$ de una cantidad equivalente de calcifediol administrada como preparación líquida oral que contiene calcifediol, un triglicérido de cadena media y acetato

de α-tocoferol, preferiblemente de al menos 1,25 veces mayor, más preferiblemente de al menos 1,3 veces mayor, más preferiblemente de 1,35 veces mayor; y un AUC_{0-72} de al menos 1,2 veces mayor que el AUC_{0-72} de una cantidad equivalente de calcifediol administrada como preparación líquida oral que contiene calcifediol, un triglicérido de cadena media y acetato de α-tocoferol, preferiblemente de al menos 1,25 veces mayor.

Se determinan la $C_{máx}$ y el AUC_{0-72} usando procedimientos convencionales en la técnica, de acorde con la Directiva 2001/20/EC. En particular, estos parámetros se determinan administrando calcifediol, extrayendo muestras de sangre (3 ml) en tiempo basal (por ejemplo, el valor medio obtenido a las -0,5 h, -0,25 h y 0 h) y tras la administración de calcifediol (por ejemplo, a las 2, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 8, 10, 12, 24, 48 y 72 h). La concentración plasmática de calcifediol en las muestras de sangre se determina por medio de HPLC-EM; la $C_{máx}$ corresponde a la concentración de calcifediol máxima observada, y el AUC_{0-72} se determina mediante integración del área bajo la representación gráfica de la concentración de fármaco en plasma sanguíneo frente al tiempo mediante procedimientos matemáticos comunes, tales como mediante la regla del trapecio.

La preparación líquida oral de referencia que contiene calcifediol, un triglicérido de cadena media y acetato de α-tocoferol es la comercializada por Faes Farma con el nombre Hidroferol®, en la que se proporciona calcifediol como una ampolla que comprende una disolución que consiste en calcifediol (tal como 0,266 mg; 15.960 UI de calcifediol; o una cantidad equivalente al calcifediol en la cápsula blanda según la presente invención), triglicéridos de cadena media (1,5 ml) y acetato de α-tocoferol (0,266 mg; acetato de vitamina E).

La presencia de linealidad en el rango de dosis de calcifediol (entre 0,105 mg y 0,700 mg) (Haddad JG Jr, Rojanasathit S. *Acute administration of 25-hydroxycholecalciferol in man*, J. Clin. Endocrinol. Metab. 1976; 42(2):284-90) permite una dosis de estudio de 0,532 mg (2x0,266

mg) con obtención de una separación adecuada en la exposición garantizando que la comparación es sensible a punto de detectar diferencias potenciales entre las formulaciones.

Usos médicos de las cápsulas blandas

Se ha descrito calcifediol para su uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la deficiencia de vitamina D.

Por tanto, en un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una cápsula blanda tal como se definió anteriormente para su uso en medicina.

Un aspecto adicional de la invención es una cápsula blanda tal como se definió anteriormente, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en deficiencia de vitamina D, desmineralización tal como hipocalciemia e hipofosfatemia, osteodistrofia renal, raquitismo, osteoporosis, osteopenia, osteoartritis, osteoartrosis, osteomalacia, hipoparatiroidismo y enfermedad inflamatoria del intestino.

Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de una cápsula blanda tal como se definió anteriormente, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en deficiencia de vitamina D, desmineralización tal como hipocalciemia e hipofosfatemia, osteodistrofia renal, raquitismo, osteoporosis, osteopenia, osteoartritis, osteoartrosis, osteomalacia, hipoparatiroidismo y enfermedad inflamatoria del intestino.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un método de tratamiento y/o prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en deficiencia de vitamina D, desmineralización tal como hipocalciemia e hipofosfatemia, osteodistrofia renal, raquitismo, osteoporosis, osteopenia, osteoartritis, osteoartrosis, osteomalacia, hipoparatiroidismo y enfermedad inflamatoria del intestino, comprendiendo dicho método administrar a un paciente que necesita un tratamiento de

este tipo una cápsula blanda tal como se describió anteriormente.

El término “tratamiento” o “tratar” en el contexto de esta memoria descriptiva significa la administración de un compuesto o una formulación según la invención para mejorar o eliminar la enfermedad o uno o más síntomas asociados con dicha enfermedad. “Tratamiento” también abarca mejorar o eliminar las secuelas fisiológicas de la enfermedad.

Se entiende que el término “mejorar” en el contexto de esta invención significa cualquier mejoría en la situación del paciente tratado.

El término “prevención” o “prevenir” se refiere a la reducción en el riesgo de adquirir o desarrollar una enfermedad o un trastorno dados, o a la reducción o la inhibición de la recidiva o una enfermedad o un trastorno.

En particular, la cápsula blanda para su uso tal como se definió anteriormente es para la administración una vez cada tres meses, una vez cada dos meses, una vez al mes, una vez cada tres semanas, una vez cada dos semanas, una vez a la semana o una vez al día. Preferiblemente, la cápsula blanda para la administración una vez cada tres meses comprende desde 24000 UI hasta 16000 UI de calcifediol. Preferiblemente, la cápsula blanda para la administración una vez cada dos meses comprende desde 24000 UI hasta 16000 UI de calcifediol. Preferiblemente, la cápsula blanda para la administración una vez al mes comprende desde 24000 UI hasta 16000 UI de calcifediol. Preferiblemente, la cápsula blanda para la administración una vez cada tres semanas comprende desde 16000 UI hasta 14000 UI de calcifediol. Preferiblemente, la cápsula blanda para la administración una vez cada dos semanas comprende desde 14000 UI hasta 12000 UI de calcifediol. Preferiblemente, la cápsula blanda para la administración una vez a la semana comprende desde 10000 UI hasta 8000 UI de calcifediol, más preferiblemente 9000 UI de calcifediol. Preferiblemente, la cápsula blanda para la administración una vez al día comprende desde 1000 UI hasta 400 UI de calcifediol.

En particular, la cápsula blanda para su uso tal como se definió anteriormente, en la que la composición farmacéutica comprendida en dicha cápsula blanda comprende adicionalmente un bisfosfonato; preferiblemente un bisfosfonato seleccionado del grupo que consiste en ácido alendrónico, ácido risedrónico, ácido ibandrónico, ácido clodrónico, ácido tiludrónico, ácido etidrónico, ácido pamidrónico, ácido zoledrónico y mezclas de los mismos; más preferiblemente un bisfosfonato seleccionado del grupo que consiste en ácido alendrónico, ácido ibandrónico y mezclas de los mismos. Dicha cápsula blanda para su uso tal como se definió anteriormente, es para la administración una vez al mes o una vez a la semana. Preferiblemente, la cápsula blanda para la administración una vez al mes comprende desde 24000 UI hasta 16000 UI de calcifediol y 150 mg de ácido ibandrónico. Preferiblemente, la cápsula blanda para la administración una vez a la semana comprende desde 2800 UI hasta 5600 UI de calcifediol y 70 mg de ácido alendrónico. Dichas cápsulas blandas son particularmente útiles para el tratamiento y/o la prevención de osteoartritis y/u osteoartrosis.

Procedimiento para preparar las cápsulas blandas

Las cápsulas blandas de la presente invención pueden prepararse mediante cualquier procedimiento de fabricación convencional conocido en la técnica para la preparación de cápsulas blandas (tal como se describe, por ejemplo, en Gurava reddy, R. *et al.*, *Int. J. Adv. Pharm. Gen. Res.*, 2013, *1*, 20-29), tal como mediante un procedimiento de troquel rotativo.

En particular, un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar una cápsula blanda tal como se definió anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento:

a) preparar una mezcla que comprende calcifediol; el componente oleoso; y el disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable; y opcionalmente calcio o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, hierro o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo,

vitamina B12, vitamina B9, ácido levomefólico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un ácido graso insaturado esencial y/o un bisfosfonato;

b) preparar una mezcla que comprende gelatina; el plastificante; agua; y opcionalmente un agente opacificante farmacéuticamente aceptable y/o un agente colorante farmacéuticamente aceptable;

c) conformar una cubierta a partir de la mezcla de la etapa b);

d) rellenar la cubierta con la mezcla de la etapa a), y

e) secar la cápsula obtenida en la etapa d).

La etapa a) comprende preparar una mezcla que comprende los componentes que estarán presentes en la composición farmacéutica encapsulada por la cubierta de cápsula blanda, es decir, calcifediol, el componente oleoso y el disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, dicha mezcla es una disolución. Adicionalmente, si están presentes componentes adicionales en dicha composición farmacéutica, tales como calcio o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, hierro o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, vitamina B12, vitamina B9, ácido levomefólico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un ácido graso insaturado esencial y/o un bisfosfonato, dichos componentes también se incluyen en la mezcla de la etapa a). Preferiblemente, dicha mezcla se prepara disolviendo calcifediol en el disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable y añadiendo entonces la disolución así obtenida a los componentes oleosos, cualquier componente adicional que estará presente en la composición farmacéutica también se añade al componente oleoso. Preferiblemente, la etapa a) se lleva a cabo bajo una atmósfera inerte tal como bajo una atmósfera de nitrógeno.

La etapa b) comprende preparar una mezcla acuosa de los componentes que conformarán la cubierta de cápsula blanda, es decir, gelatina y plastificante; y cualquier componente adicional que puede estar presente tal como un agente opacificante farmacéuticamente aceptable y/o un agente colorante

farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, dicha mezcla es una disolución.

La etapa a) puede realizarse antes de la etapa b), la etapa b) puede realizarse antes de la etapa a) o pueden realizarse simultáneamente las etapas a) y b).

La etapa c) comprende conformar una cubierta a partir de la mezcla de la etapa b), y la etapa d) comprende rellenar la cubierta con la mezcla de la etapa a). Preferiblemente, se llevan a cabo simultáneamente las etapas c) y d), por ejemplo, mediante el uso de tecnología de troquel rotativo que empieza con la formación de dos películas plastificadas denominadas cintas a partir de la mezcla de la etapa b), se hace pasar cada cinta sobre un troquel y se sella a la otra cinta en el punto en el que los dos troqueles rotativos se encuentran mientras se rellenan con la mezcla de la etapa a). En una realización particular, se llevan a cabo la etapa c) y/o la etapa d) en condiciones de humedad relativa (HR) controlada, tales como del 20% al 40% de HR, preferiblemente del 25% al 35% de HR, más preferiblemente del 30% de HR.

Finalmente, la etapa e) comprende secar la cápsula obtenida en la etapa previa, generalmente hasta aproximadamente el 6% de agua restante, por ejemplo en secadora de tambor y secadora de túnel. En una realización particular, se lleva a cabo la etapa e) en condiciones de humedad relativa (HR) controlada, tales como del 10% al 30% de HR, preferiblemente del 15% al 25% de HR, más preferiblemente del 22% de HR.

La presente invención se ilustrará más específicamente mediante los siguientes ejemplos. Sin embargo, debe entenderse que la presente invención no se limita por estos ejemplos de ninguna manera.

Ejemplos

Ejemplo 1. Cápsulas blandas de calcifediol

a) Cubierta de cápsula blanda

Gelatina (tipo A/B, Gelita)	147,937 mg

Sorbitol (70% en v/v)	31,302 mg
Glicerol	46,096 mg
Dióxido de titanio	3,098 mg
Amarillo ocaso E-110	0,958 mg
Agua*	c.s.

*se evapora cuando se seca la cápsula

b) Composiciones farmacéuticas

- Composición farmacéutica 1

Calcifediol	0,266 mg
Miglyol® 812*	494,5 mg
Etanol absoluto	4,98-5,24 mg

*triglicérido caprílico/cáprico

- Composición farmacéutica 2:

Calcifediol	0,266 mg
Miglyol® 812*	400-480 mg
Etanol absoluto	3-6 mg
PEG400	5-10 mg

*triglicérido caprílico/cáprico

- Composición farmacéutica 3:

Calcifediol	0,266 mg
Miristato de isopropilo	400-480 mg
Etanol absoluto	3-6 mg

- Composición farmacéutica 4:

Calcifediol	0,266 mg
Miglyol® 812*	400-480 mg
Propilenglicol	2-8 mg

*triglicérido caprílico/cáprico

Preparación de cápsula blanda:

1. Se disuelve calcifediol en el disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable.

2. Se añade la disolución de la etapa 1 al componente oleoso bajo una atmósfera de nitrógeno.
3. Se prepara la mezcla de componentes de la cubierta de cápsula blanda proporcionando agua, calentando a 75°C, añadiendo glicerol y sorbitol, calentando a 75°C, añadiendo gelatina, mezclando mediante vacío y calor, añadiendo amarillo ocaso y dióxido de titanio, y mezclando.
4. Se dosifica la mezcla obtenida en la etapa 2 en cápsulas blandas formando una cubierta de cápsula blanda con la mezcla de la etapa 3.

Ejemplo 2. Formulación de calcifediol de referencia

La formulación de calcifediol de referencia fue Hidroferol® (Faes Farma) que es una disolución de calcifediol acondicionada en ampollas que comprende:

Calcifediol	0,266 mg
acetato de α-tocoferol (acetato de vitamina E)	0,266 mg
Massocare® MCT*	1,5 ml

*triglicérido caprílico/cáprico

Ejemplo 3. Estudios farmacocinéticos

Método de HPLC

Descripción general:

El método implicó un procedimiento de extracción líquido-líquido con n-pentano y derivatización posterior con 4-fenil-1,2,4-triazolin-3,5-diona (PTAD). Se midieron el calcifediol y el patrón interno mediante cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa acoplada a un detector de espectrometría de masas en tándem (CL/EM/EM).

Equipamiento

Sistema instrumental:

El sistema cromatográfico de líquidos modular estaba compuesto por: un inyector automático HTC (CTC-PAL), una bomba binaria de alta presión (serie 1200 de Agilent), una bomba de

alta presión (serie 200 de Perkin Elmer), un detector de espectrómetro de masas API 4000 (MDS Sciex), un calentador de columna (CROCO-CIL) y una válvula de conmutación de 10 puertos (VICI).

Se realizaron la adquisición de datos y la integración de datos usando el software Analyst versión 1.4.2 de MDS Sciex.

Condiciones cromatográficas:

Se realizaron separaciones en una columna de fase inversa (Unison UK-C18, 2 x 50 mm, 3 μm, de Imtakt). La fase móvil A era metilamina 1 mM, ácido fórmico al 0,1% preparado en agua y la fase móvil B era metilamina 1 mM, ácido fórmico al 0,1% preparado en metanol. Se realizó la separación cromatográfica con gradiente a 40°C a una velocidad de flujo que oscilaba entre 0,5 y 1,00 ml/min.

Condiciones de detección:

- calcifediol 607,5 → 298,0 uma
- calcifediol-d6 (patrón interno) 613,5 → 298,0 uma

Método de extracción:

Se transfirieron 100 μl de disolución de trabajo de patrón interno a tubos que contenían 100 μl de plasma de cada muestra (muestra de estudio, patrón de calibración o control de calidad) y entonces se extrajo con n-pentano. Posteriormente, se derivatizó con PTAD

Estudio farmacocinético

Se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado, de dos pasos, de dos secuencias, de dos periodos, cruzado para comparar la biodisponibilidad de una cápsula blanda del ejemplo 1 que comprende la composición farmacéutica 1 (cápsula blanda de calcifediol) con respecto a la formulación de calcifediol de referencia del ejemplo 2 (ampolla de calcifediol) tras la

administración de dosis individual a voluntarios sanos en estado de ayuno.

Se distribuyeron aleatoriamente 72 voluntarios (38 hombres y 34 mujeres) de 18 a 35 años de edad en dos grupos, grupos A y B. En un primer periodo (P1: 6 días) el grupo A recibió dos ampollas de calcifediol, mientras que el grupo B recibió dos cápsulas blandas de calcifediol. Tras un periodo de lavado de al menos 105 días, el grupo A recibió dos cápsulas blandas de calcifediol y el grupo B recibió dos ampollas de calcifediol durante un segundo periodo P2 (8 días). Dos voluntarios abandonaron el ensayo antes del segundo periodo P2 debido a motivos personales. Finalmente, 70 voluntarios (36 hombres y 34 mujeres) concluyeron el estudio.

Se determinan la $C_{máx}$ y el AUC_{0-72} midiendo la concentración plasmática de calcifediol en muestras de sangre usando HPLC-EM tal como se describió anteriormente. Se tomaron muestras de sangre (3 ml) en tiempo basal (el valor medio obtenido a las -0,5 h, -0,25 h y 0 h) y tras la administración de la formulación de calcifediol, o bien como cápsulas blandas o bien como ampollas, a las 2, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 8, 10, 12, 24, 48 y 72 h). En la figura 1 se muestra la representación gráfica de tiempo-concentración plasmática. Se obtuvieron la $C_{máx}$ y el AUC_{0-72} a partir de las representaciones gráficas de tiempo-concentración plasmática usando el software WinNonlin 6.3 (Pharsight Corporation, Cary, EE.UU.). En la tabla a continuación se muestran los resultados como valor medio ± desviación estándar (DE).

Parámetro	Ampollas de calcifediol	Cápsulas blandas de calcifediol
$C_{máx}$ (ng/ml)	41,46 ± 15,42	56,44 ± 18,15
AUC_{0-72} (ng/ml·h)	1877,05 ± 596,56	2382,02 ± 665,43