



MD/EP 3204047 T2 2020.06.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3204047 (13) T2

(51) Int. Cl:

A61K 9/48 (2006.01.01)	A61P 1/04 (2006.01.01)
A61P 3/02 (2006.01.01)	A61P 13/12 (2006.01.01)
A61P 3/12 (2006.01.01)	A61P 19/00 (2006.01.01)
A61P 3/14 (2006.01.01)	A61P 9/02 (2006.01.01)
A61P 5/18 (2006.01.01)	A61P 9/08 (2006.01.01)
A61P 7/00 (2006.01.01)	A61P 1/00 (2006.01.01)
A61P 43/00 (2006.01.01)	A61P 19/08 (2006.01.01)
A61K 47/14 (2017.01.01)	A61P 19/02 (2006.01.01)
A61K 31/047 (2006.01.01)	A61P 19/10 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2017 0056 (22) Data de depozit: 2016.02.05 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 16702960.2, 2016.02.05 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3204047, 2020.05.27 (31) Numărul cererii prioritare: 15382042 (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2015.02.06 (33) Țara cererii prioritare: EP	(49) Data publicării traducerii fascicului de brevet european validat: BOPI nr. 06/2020, 2020.06.30 (80) Data publicării mențiunii eliberării de către OEB: EPB nr. 22/2020, 2020.05.27 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 09/2017, 2017.09.30
(71) Solicitant: FAES FARMA, S.A., ES (72) Inventatori: SUNE NEGRE Josep Maria, ES; ORTEGA AZPITARTE Ignacio, ES; DEL ARENAL BARRIOS Pepa, ES; HERNANDEZ HERRERO Gonzalo, ES (73) Titular: FAES FARMA, S.A., ES (74) Mandatar autorizat: FOCȘA Valentin	

(54) Capsule moi de calcifediol

(57) Rezumat:

1

Prezenta invenție se referă la capsule moi de calcifediol, la utilizarea lor în tratamentul sau prevenirea bolilor cauzate de carența vitaminei D, cum ar fi carența vitaminei D, demineralizarea, precum hipocalcemia și hipofosfatemia, osteodistrofia renală, rahitismul, osteoporoza, osteopenia,

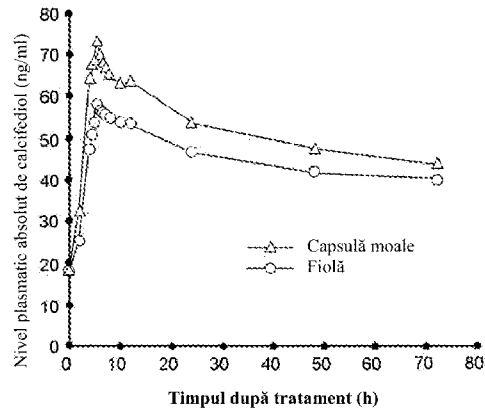
2

osteoartrita, osteoartrita, osteomalacia, hipoparatiroidismul și boala inflamatorie a intestinului și la un procedeu de fabricație a acestora.

Revendicări: 14

Figuri: 1

MD/EP 3204047 T2 2020.06.30



(54) Calcifediol soft capsules

(57) Abstract:

1

The present invention relates to calcifediol soft capsules, to their use in the treatment or prevention of diseases related to vitamin D deficiency, such as vitamin D deficiency, demineralization such as hypocalcemia and hypophosphatemia, renal osteodystrophy, rickets, osteoporosis, osteopenia, osteoarthritis, osteoarthritis,

2

osteomalacia, hypoparathyroidism, and inflammatory bowel disease, and to their process of manufacture.

Claims: 14

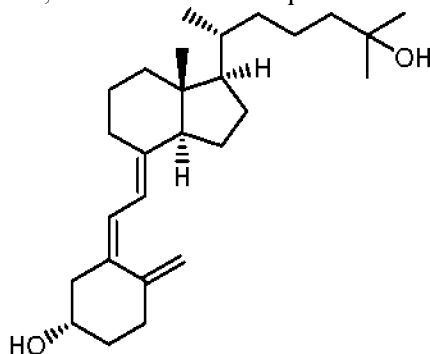
Fig.: 1

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)****DOMENIUL INVENȚIEI**

- 5 Prezența invenției se referă la capsule moi de calcifediol, la utilizarea lor în tratamentul sau prevenirea bolilor cauzate de carența vitaminei D, precum și la un procedeu de fabricație a acestora.

STADIUL TEHNICII

- 10 Calcifediolul, cunoscut și sub denumirea de calcidiol, 25-hidroxicolecalciferol, 25-hidroxitamina D₃ (abreviat 25(OH)D₃,) sau (6*R*)-6-[(1*R*,3*aR*,4*E*,7*aR*)-4-[(2*Z*)-2-[(5*S*)-5-hidroxi-2-metiliden-ciclohexiliden]etiliden]-7*a*-metil-2,3,3*a*,5,6,7-hexahidro-1*H*-inden-1-il]-2-metil-heptan-2-ol, are structura chimică prezentată mai jos.



Calcifediolul este utilizat pentru tratarea bolilor cauzate de carența vitaminei D.

- 15 Calcifediolul este foarte lipofil și are o solubilitate scăzută în apă. Din cauza acestor proprietăți fizico-chimice, este dificilă formularea calcifediolului într-un produs farmaceutic cu eliberare imediată pentru administrare orală care să aibă o biodisponibilitate orală adecvată.

- Solubilitatea, disoluția și permeabilitatea gastrointestinală sunt parametri fundamentali care controlează rata și gradul de absorbție a medicamentelor și biodisponibilitatea acestora. Solubilitatea în apă a medicamentelor reprezintă o proprietate fundamentală, care are un rol important în absorbția medicamentului după administrarea orală. Biodisponibilitatea orală a medicamentelor depinde de mai mulți parametri, precum hidrosolubilitatea, permeabilitatea medicamentelor, rata de disoluție, primul pasaj metabolic și sensibilitatea la mecanismele de eflux. Totuși, pentru medicamentele cu o solubilitate scăzută în apă factorul de limitare a biodisponibilității *in vivo* după administrarea orală sunt hidrosolubilitatea și disoluția în lichidele gastrointestinale. Așadar, tipul de produs farmaceutic care este administrat pe cale orală are influență directă asupra biodisponibilității medicamentelor cu o solubilitate scăzută în apă. În special, biodisponibilitatea produselor administrate pe cale orală descrește în următoarea ordine: soluții > suspensii > emulsii > capsule > pastile > comprimate.

- 30 Preparatele farmaceutice cu eliberare imediată de calcifediol pentru administrare orală având o biodisponibilitate adecvată cunoscute în stadiul tehnicii sunt cele comercializate sub denumirea de Hidroferol® (Faes Farma), în care calcifediolul este furnizat ca o soluție de trigliceridă cu catenă medie și un antioxidant. Un exemplu de o asemenea formulare este soluția compusă din calcifediol (0,266 mg; 15,960 UI de calcifediol), trigliceridă cu catenă medie (1,5 ml) și acetat de α -tocoferol (0,266; acetat de vitamina E).

- Biodisponibilitatea orală a unor medicamente hidrofobe, precum ciclosporina A (Gursoy, R.N., Benita, S., *Biomedicine Pharmacotherapy*, 2004, 58, 173-182) a fost ameliorată prin utilizarea sistemelor de auto-emulsionare de eliberare a medicamentelor (SEDSS). Aceste sisteme sunt amestecuri izotrope de uleiuri, agenți tensioactivi, solvenți și cosolvenți/agenți tensioactivi care formează rapid și în mod spontan uleiuri extrafine în emulsii de apă, microemulsii sau nanoemulsii când sunt introduse în faza apoasă la o agitație ușoară. Astfel, SEDSS se dispersează ușor în tractul gastrointestinal, unde motilitatea stomacului și a intestinului subțire asigură agitația motorie necesară pentru emulsifiere. Eficiența absorbției orale a compusului medicamentos din SEDSS depinde de numeroși parametri aferenți formulării, cum ar fi, printre altele, concentrația agentului tensioactiv, raportul ulei/agent tensioactiv, polaritatea emulsiei, dimensiunea și încărcătura picăturilor. Așadar, numai combinații foarte specifice de excipienți farmaceutici vor conduce la sisteme eficiente de auto-emulsionare. Deși au fost efectuate numeroase studii, există doar câteva produse medicamentoase care au fost formulate ca SEDSS (care conțin medicamente

și amestecuri de ulei, agenți tensioactivi, solvenți și cosolvenți/agenți tensioactivi), fapt ce confirmă dificultatea formulării compușilor medicamentoase hidrofobe în asemenea formulări.

Au fost descrise și alte tipuri de formulări de calcifediol oral, precum formulări solide de eliberare controlată care conțin calcifediol (WO 2007/092755), unde compusul activ este furnizat în interiorul unei matrice de ceară care leagă în mod liber medicamentul. Totuși, prezența cerii sau a altor componente care leagă în mod liber medicamentul nu permite eliberarea imediată a calcifediolului. În WO 2008/134512 este descrisă o formulare în capsule tari de gelatină cu eliberare imediată de calcifediol care este fără ceară și conține etanol, BHT și Miglyol.

Având în vedere cele expuse mai sus, este necesară identificarea unei formulări orale solide cu eliberare imediată de calcifediol având biodisponibilitate ameliorată.

REZUMATUL INVENȚIEI

Autorii prezentei invenții au identificat o formulare orală cu eliberare imediată de calcifediol având o biodisponibilitate ameliorată față de formularea orală cu eliberare imediată de calcifediol lichid cunoscută în stadiul tehnicii (și anume, Hidroferol®).

Prin urmare, conform primului aspect, prezenta invenție se referă la o capsulă moale care conține:

a) un înveliș moale al capsulei, în care învelișul moale al capsulei conține:

- de la 40 la 80 % în greutate de gelatină,

- de la 10 la 50 % în greutate de plastifiant selectat din grupa care conține glicerol, sorbitol, propilenglicol, polietilenglicol, sebacat de dibutil, ftalat de dietil, ftalat de dimetil, triacetină, citrat de tributil, citrat de trietil și amestecurile acestora,

valorile în greutate fiind exprimate în raport cu greutatea totală a învelișului moale al capsulei;

și

b) o compoziție farmaceutică care conține:

- calcifediol,

- o componentă uleioasă selectată din grupa formată din trigliceridă cu catenă medie, miristat de izopropil, C₁₄-C₁₈ alcool alchil, C₁₄-C₁₈ alcool alchenil, alcool lanolinic și amestecurile acestora și

- un solvent organic acceptabil la nivel farmaceutic selectat din grupa compusă din etanol, izopropanol, propilenglicol, polietilenglicol, alcool benzilic și amestecurile acestora;

în care învelișul moale al capsulei încapsulează compoziția farmaceutică și în care sus-numita compoziție farmaceutică este fără ceară.

Conform ulteriorului aspect, prezenta invenție se referă la o capsulă moale astfel cum este definită mai sus destinată utilizării în medicină.

Un aspect ulterior al invenției reprezintă o capsulă moale astfel cum este definită mai sus destinată utilizării în tratamentul și/sau prevenirea uneia dintre bolile selectate din grupa formată din carența vitaminei D, demineralizarea, precum hipocalcemia și hipofosfatemia, osteodistrofia renală, rahitismul, osteoporoza, osteopenia, osteoartrita, osteoartroza, osteomalacia, hipoparatiroidismul și boala inflamatorie a intestinului.

Intr-un ulterior aspect, invenția se referă la un procedeu de preparare a capsulei moi astfel cum este definită mai sus, respectivul procedeu cuprinde:

a) prepararea unui amestec care conține calcifediol; o componentă uleioasă; un solvent organic acceptabil la nivel farmaceutic; opțional, ioni de calciu, ioni de fier, vitamina B12, vitamina B9, acid levomefolic sau o sare a acestuia acceptabilă la nivel farmaceutic, un acid gras esențial nesaturat și/sau un bisfosfonat;

b) prepararea unui amestec care conține gelatină; plastifiant; apă; opțional, un agent de opacifiere acceptabil la nivel farmaceutic și/sau agent de colorare acceptabil la nivel farmaceutic;

c) formarea învelișului din amestecul din pasul b);

d) umplerea învelișului cu amestecul din pasul a) și

e) uscarea capsulei obținute la pasul d).

DESCRIEREA FIGURII

În Figura 1 este prezentat graficul concentrației în funcție de timp obținut în Exemplul 3, și anume după administrarea capsulelor moi de calcifediol conform invenției (triunghiuri) sau fiolelor de calcifediol de referință (cercuri).

DESCRIEREA DETALIATĂ A INVENȚIEI

În contextul prezentei invenții, termeni care urmează au semnificația explicată mai jos.

Termenul “ASC₀₋₇₂” se referă la aria de sub curbă (cunoscută în matematică ca integrală) pe graficul care reprezintă variația în timp a concentrației medicamentului în plasmă sanguină începând cu momentul administrării medicamentului (0 ore) și terminând după 72 de ore.

Termenul “C_{max}” se referă la concentrația serică maximă (sau de vârf) care se obține după administrarea calcifediolului.

Termenul “C₁₄-C₁₈ alcool alchilic” se referă la un radical de hidrocarbura cu catenă liniară sau ramificată format din atomi de carbon și hidrogen, care nu conține nicio nesaturare, are între 14 și 18 atomi de carbon și este atașat de grupa hidroxil (OH) printr-o singură legătură, incluzând, de exemplu, alcool miristic (C₁₄), alcool cetilic (C₁₆), alcool stearic (C₁₈), alcool cetostearic (amestec de alcool cetilic și stearic ca componenți principali).

Termenul “C₁₄-C₁₈ alcool alchenilic” se referă la radicalul de hidrocarbura cu catenă liniară sau ramificată format din atomi de carbon și hidrogen, care conține una, două sau trei nesaturări, are între 14 și 18 atomi de carbon și este atașat de grupa hidroxil (OH) printr-o singură legătură, incluzând, de exemplu, alcool oleic (C₁₈).

Termenul „trigliceridă cu catenă medie” sau „TCM” se referă la triesteri de glicerol și C₆-C₁₂ acizi grași, exemple de respectivi acizi grași sunt acidul caproic (C₆), acidul caprilic (C₈), acidul capric (C₁₀) și acidul lauric (C₁₂). Trei acizi grași ai TCM pot fi identici sau diferiți, este preferabil ca doi acizi grași să fie diferiți. Trigliceridele cu catenă medie preferabile sunt trigliceridele de acid caprilic/capric (comercializate sub denumirea Miglyol® 812 or 810).

Termenul „acid gras nesaturat esențial” se referă direct la o hidrocarbura cu catenă care conține o grupă carboxil la un capăt cu una sau mai multe legături duble (C=C), preferabil una, două, trei, patru, cinci sau șase legături duble, unde prima legătură dublă există la a treia legătură carbon-carbon de la terminalul CH₃ al capătului catenei de carbon (acidul gras omega-3), la a șasea legătură carbon-carbon de la terminalul CH₃ al capătului catenei de carbon (acidul gras omega-6) sau la a noua legătură carbon-carbon de la terminalul CH₃ al capătului catenei de carbon (acidul gras omega-9). Exemple de acizi grași nesaturați esențiali sunt acizii grași omega-3, precum acidul α-linolenic (AAL), acidul eicosapentaenoic (AEP) și acidul docosahexaenoic (ADH), acidul hexadecatrienoic (AHT), acidul stearidonc (ASD), acidul eicosatrienoic (ETE), acidul eicosatetranoic (AET), acidul heneicosapentaenoic (AHP), acidul docosapentaenoic (ADP), acidul tetracosapentaenoic și acidul tetracosahexaenoic și amestecurile acestora; acizii grași omega-6, precum acidul linoleic (AL), acidul γ-linolenic (AGL), acidul calendic, acidul eicosadienoic, acidul dihomog-γ-linolenic (ADGL), acidul arahidonic (AA), acidul docosadienoic, acidul adrenic, acidul docosapentaenoic, acidul tetracosatetraenoic, acidul tetracosapentaenoic și amestecurile acestora; acizii grași omega-9, precum acidul oleic, acidul elaidic, acidul gondoic, acidul mead, acidul erucic și acidul nervonic și amestecurile acestora. Acizii grași omega-3 de preferat sunt acidul α-linolenic (AAL), acidul eicosapentaenoic (AEP), acidul docosahexaenoic (ADH) și amestecurile acestora. Acizii grași omega-6 de preferat sunt acidul linoleic (AL), acidul γ-linolenic (AGL), acidul dihomog-γ-linolenic (ADGL), acidul arahidonic (AA) și amestecurile acestora. Acizii grași omega-9 de preferat sunt acidul oleic și acidul erucic, mai de preferat este, totuși, acidul oleic.

Termenul „acceptabil la nivel farmaceutic” se referă la entități și compoziții moleculare care sunt tolerabile din punct de vedere fiziologic și nu produc, în mod obișnuit, reacții alergice sau reacții similare nedorite, precum tulburări gastrice, amețeli și altele de acest gen atunci când sunt administrate la om sau la animal. Preferabil astfel cum este folosit în prezenta, termenul „acceptabil la nivel farmaceutic” desemnează aprobat de către o agenție de reglementare federală sau guvernamentală sau enumerată în Farmacopeia Statelor Unite ale Americii (U.S. Pharmacopeia) sau în alte farmacopei general recunoscute pentru uz veterinar și, în special, uman.

Termenul „săruri acceptabile la nivel farmaceutic” se referă la săruri de adiție acidă, săruri de adiție bazică sau săruri metalice și acestea pot fi sintetizate prin metode chimice convenționale dintr-un compus parental care conține o fracțiune acidă sau bazică. În general, astfel de săruri sunt preparate, de exemplu, prin reacționarea formelor acide sau bazice libere ale acestor compuși cu cantitatea stoechiometrică a bazei sau acidului adecvat în apă sau într-un solvent organic sau într-un amestec format din acestea. În general, sunt de preferat mediile neapoase, precum eterul, acetatul de etil, etanolul, izopropanolul sau acetonitrilul. Exemplele de săruri de adiție acidă includ săruri minerale de adiție acidă, cum ar fi, de exemplu, hidrociorura, bromhidratul, iodhidratul, sulfatul, nitratul, fosfatul și săruri organice de adiție acidă, cum ar fi, de exemplu, acetatul, maleatul, fumaratul, citratul, oxalatul, succinatul, tartratul, malatul, mandelatul, metansulfonatul și p-toluensulfonatul. Exemplele de săruri de adiție alcalină includ săruri anorganice, cum ar fi, de exemplu, amoniul și săruri alcaline organice, precum, de exemplu, etilendiamina, etanolamina, N,N-dialchilenetanolamina, trietanolamina, glucamina și sărurile bazice ale aminoacizilor. Exemplele de săruri metalice includ, de exemplu, sărurile de sodiu, potasiu, calciu, magneziu, aluminiu și litiu.

Termenul „polietilenglicol” sau „PEG” se referă la un oligomer sau polimer de oxid de etilenă cu o greutate moleculară medie de la 150 la 650 daltoni, preferabil de la 150 la 550 daltoni,

mai preferabil de la 150 la 450 daltoni. Polietilenglicolii se mai referă la un PEG urmat de un număr care indică greutatea sa moleculară medie, de exemplu, PEG 200 se referă la un polietilenglicol având o greutate moleculară medie de 200 daltoni. Polietilenglicolii preferabili sunt PEG 200, PEG 400 și amestecurile acestora; mai preferabil PEG 200, PEG 400 și amestecurile acestora.

Termenul „capsulă moale” este bine cunoscut în stadiul tehnicii și se referă la o capsulă care are un înveliș moale al capsulei, spre deosebire de capsulele tari care sunt formate din înveliș rigid. Învelișul moale al capsulei este confecționat, în general, din gelatină, apă și plastifiant în diverse amestecuri care conferă pereților (învelișului) elasticitate și finețe. Capsulele moi sunt formate de obicei dintr-o singură parte, spre deosebire de capsulele tari al căror înveliș este realizat din două părți care se îmbină.

Termenul „agent tensioactiv” se referă la compuși care sunt amfifili, adică conțin atât grupe hidrofobe (coadă), cât și grupe hidrofile (cap), prin urmare, un agent tensioactiv conține atât un component insolubil în apă (sau solubil în ulei), adică coadă, cât și un component solubil în apă, adică cap. Exemple de agenți tensioactivi sunt produsele de polioxietilen din uleiuri vegetale hidrogenate, esterii acidului gras polioxietilen sorbitan și altele similare, de exemplu, ulei de ricin polioxietilen (50) hidrogenat care este comercializat sub marca Nikkol® (Nikkol HCO-50), ulei de ricin polioxietilen (40) hidrogenat (Nikkol HCO-40), ulei de ricin polioxietilen (60) hidrogenat (Nikkol HCO-60); polioxietilen (20) sorbitan monolaurat (polisorbat 20) care este comercializat sub marca Tween® (Tween 20), polisorbat 21 (Tween 21), polisorbat 40 (Tween 40), polisorbat 60 (Tween 60), polisorbat 80 (Tween 80), polisorbat 81 (Tween 81); sorbitan monooleat (Span 80); polioxi-35-ulei de ricin (Cremophor® EL); gliceride polioxietilate (Labrafil® M2125 Cs), gliceride oleice polioxietilate (Labrafil® M1944 Cs); caprilcaproil polioxil-8-gliceride (Labrasol®); D- α -tocopheril polietilenglicol 1000 succinat (TPGS).

Termenul „ceară” se referă la o clasă de compuși chimici care sunt plastici (maleabili) la temperatură apropiată de cea a camerei. Acești compuși se caracterizează prin faptul că se topesc la o temperatură de peste 45°C transformându-se într-un lichid cu o vâscozitate scăzută. Ceara este insolubilă în apă, dar solubilă în solvenți organici, nepolari. Ceara poate conține esteri ai acizilor carboxilici și alcooli cu catenă lungă sau amestecuri de hidrocarburi substituie, cum ar fi acizi grași cu catenă lungă și alcooli primari (sus-numitele hidrocarburi substituie au o catenă de hidrocarburi conținând mai mult de 20 de atomi de carbon). Ceara sintetică reprezintă hidrocarburi cu catenă lungă fără grupe funcționale. Exemple de ceară sunt ceara sintetică, ceara microcristalină, ceara de parafină, ceara de carnauba, ceara de albine, ceara de China (ceara de insecte), șelacul (ceară lac), spermanțetul, lanolina (ceara de lână), ceara ouricuri, ceara de candelila, ceara de esparto, ozocherita și ceara de lignit.

Capsule moi

Intr-un prim aspect, prezenta invenție furnizează o capsulă moale astfel cum este definită în revendicarea 1 conținând:

a) un înveliș moale al capsulei; și
b) o compoziție farmaceutică care conține:
- calcifediol,
- o componentă uleioasă selectată din grupa formată din trigliceridă cu catenă medie, miristat de izopropil, C₁₄-C₁₈ alcool alchil, C₁₄-C₁₈ alcool alchenil, alcool lanolinic și amestecurile acestora și

- un solvent organic acceptabil la nivel farmaceutic selectat din grupa compusă din etanol, izopropanol, propilenglicol, polietilenglicol, alcool benzilic și amestecurile acestora;
în care învelișul moale al capsulei încapsulează compoziția farmaceutică și în care sus-numita compoziție farmaceutică este fără ceară.

Prezenta invenție furnizează în mod preferabil o capsulă moale conținând:

a) un înveliș moale al capsulei; și
b) o compoziție farmaceutică care conține:
- calcifediol,
- o componentă uleioasă selectată din grupa formată din trigliceridă cu catenă medie, miristat de izopropil, C₁₄-C₁₈ alcool alchenil și amestecurile acestora și
- un solvent organic acceptabil la nivel farmaceutic selectat din grupa compusă din etanol, izopropanol, propilenglicol, polietilenglicol, alcool benzilic și amestecurile acestora;
în care învelișul moale al capsulei încapsulează compoziția farmaceutică și în care sus-numita compoziție farmaceutică este fără ceară.

În prezenta invenție învelișul moale al capsulei conține gelatină și un plastifiant selectat din grupa formată din glicerol, sorbitol, propilenglicol, polietilenglicol, sebacat de dibutil, ftalat de dietil, ftalat de dimetil, triacetină, citrat de tributil, citrat de trietil și amestecurile acestora; este

preferabil ca plastifiantul să fie selectat din grupa compusă din glicerol, sorbitol și amestecurile acestora.

Gelatinele utilizate pentru fabricarea învelișurilor moi ale capsulelor sunt acelea aprobate de către o autoritate locală pentru uzul farmaceutic sau nutrițional. Aceste gelatine sunt, în principal, de două tipuri diverse, alcaline (Tipul B) sau acide (Tipul A), cu o tărie medie a gelului (Bloom mediu, precum 150-200 Bloom). Ambele tipuri pot fi utilizate în combinație sau separat. De preferință se utilizează o combinație de gelatină de tipul A și gelatină de tipul B. Exemple de gelatine de tipul B sunt gelatinele calcaroase de oase și gelatina calcaroasă de piei. Exemple de gelatine de tipul A sunt gelatina de piele de porc, gelatina de acid de piele și gelatina de pește.

- 10 Invelișul moale al capsulei conține:
- de la 40 la 80 % în greutate de gelatină,
 - de la 10 la 50 % în greutate de plastifiant selectat din grupa formată din glicerol, sorbitol, propilenglicol, polietilenglicol, sebacat de dibutil, ftalat de dietil, ftalat de dimetil, triacetină, citrat de tributil, citrat de trietil și amestecurile acestora selectate preferabil din grupa compusă din glicerol, sorbitol și amestecurile acestora,
- 15 valorile în greutate fiind exprimate în raport cu greutatea totală a învelișului moale al capsulei.

- Intr-o încorporare specială învelișul moale al capsulei conține:
- de la 40 la 80 % în greutate de gelatină,
 - de la 10 la 30 % în greutate de glicerol și
 - de la 5 la 15 % în greutate de sorbitol,
- 20 valorile în greutate fiind exprimate în raport cu greutatea totală a învelișului capsulei.
- În altă încorporare specială învelișul moale al capsulei conține:
- de la 60 la 70 % în greutate de gelatină,
 - de la 15 la 25 % în greutate de glicerol și
 - de la 5 la 15 % în greutate de sorbitol,
- 25 valorile în greutate fiind exprimate în raport cu greutatea totală a învelișului capsulei.

- Intr-o încorporare învelișul moale al capsulei mai conține un agent de opacifiere acceptabil la nivel farmaceutic și/sau un agent de colorare acceptabil la nivel farmaceutic. Agenții de opacifiere sunt adăugați la învelișul moale al capsulei cu scopul de a conferi învelișului o opacitate pentru a proteja umplutura capsulei moale, adică a compoziției farmaceutice, de lumină. În stadiul tehnicii sunt cunoscuți agenții de opacifiere adecvați care conțin dioxid de titan, talc și altele similare. Agenții de colorare sunt adăugați la învelișul moale al capsulei pentru a da învelișului culoarea deziderată. În stadiul tehnicii sunt cunoscuți agenții de colorare adecvați, care includ galben apus de soare FCF (E-110), carmin indigo (E-132), eritrozină (E-127), galben de chinolină (E-104) și altele similare.
- 30
- 35

În special, învelișul moale al capsulei nu a fost supus la vreun proces de reticulare.

- Compoziția farmaceutică încapsulată în învelișul moale al capsulei conține calcifediol; o componentă uleioasă selectată din grupa formată din trigliceridă cu catenă medie, miristat de izopropil, C₁₄-C₁₈ alcool alchil, C₁₄-C₁₈ alcool alchenilic, alcool lanolinic și amestecurile acestora; și un solvent organic acceptabil la nivel farmaceutic selectat din grupa compusă din etanol, izopropanol, propilenglicol, polietilenglicol, alcool benzilic și amestecurile acestora. Preferabil, compoziția farmaceutică încapsulată în învelișul moale al capsulei conține calcifediol; un component uleios selectat din grupa formată din trigliceridă cu catenă medie, miristat de izopropil, C₁₄-C₁₈ alcool alchil și amestecurile acestora; și un solvent organic acceptabil la nivel farmaceutic selectat din grupa compusă din etanol, izopropanol, propilenglicol, polietilenglicol, alcool benzilic și amestecurile acestora.
- 40
- 45

- Intr-o încorporare compoziția farmaceutică a capsulei moi din invenție conține:
- de la 0,001 la 0,2 % în greutate de calcifediol,
 - de la 80 la 99,9 % în greutate de componentă uleioasă și
 - de la 0,3 la 6 % în greutate de solvent organic acceptabil la nivel farmaceutic;
- 50 valorile în greutate fiind exprimate în raport cu greutatea totală a calcifediolului, componentei uleioase și solventului organic acceptabil la nivel farmaceutic conținuți în compoziția farmaceutică.

- 55 Intr-o încorporare componenta uleioasă este selectată din trigliceridă cu catenă medie, miristat de izopropil, C₁₄-C₁₈ alcool alchenil și amestecurile acestora.

Intr-o încorporare componenta uleioasă este selectată din trigliceridă cu catenă medie, miristat de izopropil, preferabil trigliceridă cu catenă medie, mai preferabil numita trigliceridă cu catenă medie fiind trigliceridă caprilică/caprică.

Intr-o altă încorporare solventul organic acceptabil la nivel farmaceutic este selectat din grupa compusă din etanol, izopropanol, propilenglicol, polietilenglicol și amestecurile acestora, preferabil etanol.

- 5 Intr-o încorporare componenta uleioasă este o triglicerida cu catenă medie, preferabil trigliceridă caprilică/caprică și/sau solventul organic acceptabil la nivel farmaceutic este selectat din grupa compusă din etanol, izopropanol, propilenglicol, polietilenglicol și amestecurile acestora, preferabil etanol.

Intr-o încorporare specială compoziția farmaceutică a capsulei moi din invenție conține:

- 10 - de la 0,001 la 0,2 % în greutate de calcifediol,
- de la 80 la 99,9 % în greutate de o componentă uleioasă selectată din grupa formată din trigliceridă cu catenă medie (preferabil trigliceridă caprilică/caprică) și miristat de izopropil, preferabil o trigliceridă cu catenă medie (precum trigliceridă caprilică/caprică) și

- 15 - de la 0,3 la 6 % în greutate de un solvent organic acceptabil la nivel farmaceutic selectat din grupa compusă din etanol, izopropanol, propilenglicol, polietilenglicol și amestecurile acestora, preferabil etanol,

valorile în greutate fiind exprimate în raport cu greutatea totală a calcifediolului, componentei uleioase și solventului organic acceptabil la nivel farmaceutic conținuți în compoziția farmaceutică.

Intr-o încorporare specială compoziția farmaceutică a capsulei moi din invenție conține:

- 20 - de la 0,001 la 0,1 % în greutate de calcifediol,
- de la 80 la 99,9 % în greutate de o componentă uleioasă selectată din grupa formată din trigliceridă cu catenă medie (preferabil trigliceridă caprilică/caprică) și miristat de izopropil, preferabil o trigliceridă cu catenă medie (precum trigliceridă caprilică/caprică) și

- 25 - de la 0,5 la 5 % în greutate de un solvent organic acceptabil la nivel farmaceutic selectat din grupa formată din etanol, izopropanol, propilenglicol, polietilenglicol și amestecurile acestora, preferabil etanol,

valorile în greutate fiind exprimate în raport cu greutatea totală a calcifediolului, componentei uleioase și solventului organic acceptabil la nivel farmaceutic conținuți în compoziția farmaceutică.

30 În altă încorporare specială compoziția farmaceutică a capsulei moi din invenție conține:

- de la 0,001 la 0,1 % în greutate de calcifediol,
- de la 95 la 99,9 % în greutate de o componentă uleioasă selectată din grupa formată din trigliceridă cu catenă medie (preferabil trigliceridă caprilică/caprică) și miristat de izopropil, preferabil o trigliceridă cu catenă medie (precum trigliceridă caprilică/caprică) și

- 35 - de la 0,5 la 1,5 % în greutate de un solvent organic acceptabil la nivel farmaceutic selectat din grupa formată din etanol, izopropanol, propilenglicol, polietilenglicol și amestecurile acestora, preferabil etanol,

valorile în greutate fiind exprimate în raport cu greutatea totală a calcifediolului, componentei uleioase și solventului organic acceptabil la nivel farmaceutic conținuți în compoziția farmaceutică.

40 În altă încorporare specială compoziția farmaceutică a capsulei moi din invenție conține:

- de la 0,01 la 0,1 % în greutate de calcifediol,
- de la 95 la 99,9 % în greutate de o componentă uleioasă selectată din grupa formată din trigliceridă cu catenă medie (preferabil trigliceridă caprilică/caprică) și miristat de izopropil, preferabil o trigliceridă cu catenă medie (precum trigliceridă caprilică/caprică) și

- 45 - de la 0,5 la 1,5 % în greutate de un solvent organic acceptabil la nivel farmaceutic selectat din grupa formată din etanol, izopropanol, propilenglicol, polietilenglicol și amestecurile acestora, preferabil etanol,

valorile în greutate fiind exprimate în raport cu greutatea totală a calcifediolului, componentei uleioase și solventului organic acceptabil la nivel farmaceutic conținuți în compoziția farmaceutică.

50 Intr-o încorporare specială compoziția farmaceutică a capsulei moi din invenție conține:

- de la 0,01 la 0,5 mg de calcifediol,
- de la 400 la 500 mg de o componentă uleioasă selectată din grupa formată din trigliceridă cu catenă medie (preferabil trigliceridă caprilică/caprică) și miristat de izopropil, preferabil o trigliceridă cu catenă medie (precum trigliceridă caprilică/caprică) și

- 55 - de la 2 la 20 mg de un solvent organic acceptabil la nivel farmaceutic selectat din grupa formată din etanol, izopropanol, propilenglicol, polietilenglicol și amestecurile acestora, preferabil etanol.

60 În altă încorporare specială compoziția farmaceutică a capsulei moi din invenție conține:

- de la 0,01 la 0,5 mg de calcifediol,

- de la 400 la 500 mg de trigliceridă caprilică/caprică și
 - de la 4 la 6 mg de etanol, de la 5 la 10 mg polietilenglicol și/sau de la 2 la 8 mg propilenglicol, preferabil de la 4 la 6 mg de etanol.

5 În altă încorporare specială compoziția farmaceutică a capsulei moi din invenție conține:

- de la 0,2 la 0,4 mg de calcifediol,
- de la 400 la 500 mg de miristat de izopropil și
- de la 4 la 6 mg de etanol.

10 În altă încorporare specială compoziția farmaceutică a capsulei moi din invenție conține:

- de la 0,2 la 0,4 mg de calcifediol,
- de la 400 la 500 mg de miristat de izopropil,
- de la 3 la 6 mg de etanol și
- de la 10 la 25 mg polietilenglicol sau propilenglicol.

15 Intr-o încorporare ulterioară compoziția farmaceutică a capsulei moi din invenție conține în plus calciu sau un derivat al acestuia acceptabil la nivel farmaceutic, preferabil ioni de calciu (Ca^{2+}). Calciul și derivații acestuia acceptabili la nivel farmaceutic se referă la orice sursă acceptabilă la nivel farmaceutic de calciu sau de ioni de calciu, cum ar fi sărurile de calciu acceptabile la nivel farmaceutic, hidroxidul de calciu și hidroxiapatita. Exemple de menționatele săruri de calciu acceptabile la nivel farmaceutic sunt carbonatul de calciu, clorura, clorura de hexahidrat, citratul, formatul, glicinatul, bisglicinatul, glucoheptonatul, gluconatul, gluconolactatul, glutamatul, glicerofosfatul, hidrogenofosfatul, lactatul, lactobionatul, lactofosfatul, levulinatul, oleatul, fosfatul monobazic sau tribazic, pidolatul, sulfatul. Calciul sau

20 ionul de calciu este furnizat de preferință ca glicinat de calciu, bisglicinat de calciu, hidroxid de calciu sau amestecurile acestora. Mai preferabil, calciul sau ionul de calciu este furnizat ca glicinat de calciu, bisglicinat de calciu sau amestecurile acestora.

25 Intr-o încorporare ulterioară compoziția farmaceutică a capsulei moi din invenție conține calciu sau un derivat al acestuia acceptabil la nivel farmaceutic; fier sau un derivat al acestuia acceptabil la nivel farmaceutic; vitamina B12; vitamina B9 (cunoscută încă ca acid folic sau folat); acid levomefolic sau o sare a acestuia acceptabilă la nivel farmaceutic; și/sau acizi grași nesaturați esențiali sau amestecurile acestora.

30 Fierul sau derivații acestuia se referă la orice sursă de fier acceptabilă la nivel farmaceutic, precum ionii de fier (Fe^{2+} și/sau Fe^{3+}), care poate fi furnizată sub formă de săruri de fier acceptabile la nivel farmaceutic; și fierul elemental, care poate fi furnizat ca metaloproteină sau ca un complex coordinativ, în care fierul (Fe(III) sau Fe(II)) coordonează centre de azot, oxigen sau sulf aparținând reziduurilor de aminoacizi ale unei proteine sau altui compus organic acceptabil la

35 nivel farmaceutic. Exemple de menționatele săruri de fier acceptabile la nivel farmaceutic sunt sărurile feroase și sărurile ferice, preferabil citratul feric de amoniu, fosfatul feric, pirofosfatul feric, feritina, ferocolinatul, ascorbatul feros, aspartatul feros, clorura feroasă, sulfatul feros, tartratul feros, fumarat feros, gluconat feros, gluceptatul feros, sulfatul feros glicină, lactat feros, oxalat feros și succinat feros. Exemple de menționatele metaloproteine de fier sau complecși coordinativi sunt complexul de glicinat de fier, complexul de glucoză de fier, complexul de fructoză de fier și complexul de zaharoză de fier.

40 Intr-o încorporare specială compoziția farmaceutică a capsulei moi din invenție conține:

- calcifediol,
- o trigliceridă cu catenă medie, preferabil triglicerida caprilică/caprică

45 - etanol și
 - calciu sau un derivat al acestuia acceptabil la nivel farmaceutic.

În altă încorporare specială compoziția farmaceutică a capsulei moi din invenție conține:

- calcifediol,
- o trigliceridă cu catenă medie, preferabil triglicerida caprilică/caprică

50 - etanol,
 - calciu sau un derivat al acestuia acceptabil la nivel farmaceutic,

- fier sau un derivat al acestuia acceptabil la nivel farmaceutic,

- vitamina B12,

55 - vitamina B9, acidul levomefolic sau sarea acestuia acceptabilă la nivel farmaceutic și

- un acid gras nesaturat esențial.

60 Intr-o încorporare compoziția farmaceutică a capsulei moi din invenție conține în plus un bisfosfonat. Bisfosfonații sunt bine cunoscuți în stadiul tehnicii ca o clasă de medicamente care previn pierderea de masă osoasă și au două grupe de fosfonați. Preferabil, bisfosfonatul este selectat din grupa formată din acid alendronic, acid risedronic, acid ibandronic, acid clodronic, acid tiludronic, acid etidronic, acid pamidronic, acid zoledronic și amestecurile acestora;

bisfosfonatul mai preferabil este selectat din grupa formată din acid alendronic, acid ibandronic și amestecurile acestora.

Intr-o altă încorporare preferabilă compoziția farmaceutică a capsulei moi conține mai puțin de 10% de apă. Preferabil, mai puțin de 5%, mai preferabil, mai puțin de 2,5%, preferabil și mai

5 mult, 1% și cel mai preferabil, mai puțin de 0,5% de apă.

Intr-o încorporare specială compoziția farmaceutică a capsulei moi din invenție conține:

- calcifediol,

- o trigliceridă cu catenă medie, preferabil triglicerida caprilică/caprică

- etanol și

10 - bisfosfonat, preferabil acid alendronic, acid ibandronic sau amestecurile acestora.

În mod surprinzător, capsula moale din prezenta invenție formează SEDDS în lipsa unui agent tensioactiv, care este cunoscut ca fiind unul dintre componentele esențiale ale acestui tip de sisteme. Astfel, într-o încorporare preferabilă capsula moale a invenției este lipsită de agenți tensioactivi.

15 Intr-o altă încorporare preferabilă capsula moale este lipsită de polimer celulozic. Exemple de polimeri celulozici sunt metilceluloza, hidroxietil celuloza, hidroxipropil celuloza, hidroxipropil metilceluloza, hidroxipropil etilceluloza și carboximetilceluloza de sodiu.

20 Compoziția farmaceutică încapsulată în capsula moale din prezenta invenție mai poate conține excipienți acceptabili la nivel farmaceutic. Termenul „excipient acceptabil la nivel farmaceutic” se referă la un vehicul, diluant sau adjuvant care este administrat cu ingredientul activ. Excipienți acceptabili convențional la nivel farmaceutic sunt cunoscuți persoanelor profesional calificate. De exemplu, excipienții farmaceutici adecvați sunt descriși în „Remington's Pharmaceutical Sciences” de E.W. Martin, Ediția 21, 2005.

25 În special, compoziția farmaceutică încapsulată în capsula moale din prezenta invenție este o compoziție lichidă.

Cantitatea de calcifediol din capsula moale din prezenta invenție este preferabil cuprinsă în intervalul 200-180,000 UI de calcifediol.

30 Intr-o încorporare capsula moale din prezenta invenție furnizează o C_{max} de calcifediol de, cel puțin, 1,2 ori mai mare decât C_{max} de cantitate echivalentă de calcifediol administrat sub formă de preparat lichid oral care conține o cantitate de calcifediol, trigliceridă cu catenă medie și acetat de α -tocoferol, preferabil de, cel puțin, 1,25 ori mai mare, mai preferabil de, cel puțin, 1,3 ori mai mare, și mai preferabil de 1,35 ori mai mare.

35 Intr-o altă încorporare capsula moale din invenție prezintă o ASC_{0-72} de, cel puțin, 1,2 ori mai mare decât ASC_{0-72} a cantității echivalente de calcifediol administrat sub formă de preparat lichid oral care conține o cantitate de calcifediol, trigliceridă cu catenă medie și acetat de α -tocoferol, preferabil de, cel puțin, 1,25 ori mai mare.

40 Intr-o încorporare ulterioară capsula moale din invenție prezintă o C_{max} de calcifediol de, cel puțin, 1,2 ori mai mare decât C_{max} de cantitate echivalentă de calcifediol administrat sub formă de preparat lichid oral care conține o cantitate de calcifediol, trigliceridă cu catenă medie și acetat de α -tocoferol, preferabil de, cel puțin, 1,25 ori mai mare, mai preferabil de, cel puțin, 1,3 ori mai mare, și mai preferabil de 1,35 ori mai mare; și o ASC_{0-72} de, cel puțin, 1,2 ori mai mare decât ASC_{0-72} a cantității echivalente de calcifediol administrat sub formă de preparat lichid oral care conține o cantitate de calcifediol, trigliceridă cu catenă medie și acetat de α -tocoferol, preferabil de, cel puțin, 1,25 ori mai mare.

45 C_{max} și ASC_{0-72} sunt determinate utilizandu-se proceduri standard cunoscute în stadiul tehnicii, în conformitate cu Directiva 2001/20/CE. În special, acești parametri sunt determinați prin administrarea calcifediului îndepărtând probele de sânge (3 ml) la timp bazal (de exemplu, valoarea medie obținută la -0,5 h, -0,25 h și 0 h) și după administrarea calcifediului (de exemplu, la 2; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 6,5; 7; 8; 10; 12; 24; 48 și 72 h). Concentrația plasmatică de calcifediol în probele de sânge este determinată prin intermediul CLHP-SM; C_{max} corespunde concentrației maxime de calcifediol înregistrată, iar ASC_{0-72} este determinată prin integrarea ariei de sub curbă din grafic a concentrației medicamentului în plasma sanguină în funcție de timp prin proceduri matematice comune, cum ar fi regula trapezoidală.

55 Preparatul lichid oral de referință care conține calcifediol, trigliceridă cu catenă medie și acetat de α -tocoferol este acela comercializat de Faes Farma sub denumirea de Hidroferol®, în care calcifediolul este furnizat sub formă de fiole cu soluție conținând calcifediol (precum 0,266 mg; 15,960 UI de calcifediol; sau o cantitate echivalentă de calcifediol într-o capsulă moale conform prezentei invenții), trigliceridă cu catenă medie (1,5 ml) și acetat de α -tocoferol (0,266 mg; acetat de vitamina E). Prezența liniarității în intervalul de doze de calcifediol (cuprins între 60 0,105 mg și 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 studierea

dozei de 0,532 mg (2x0,266 mg) în vederea obținerii unei separări adecvate la expunere, ceea ce asigură sensibilitatea comparației pentru detectarea unor potențiale diferențe între formulări.

Utilizările medicale ale capsulelor moi

5 Calcifediolul a fost descris pentru utilizarea în tratamentul bolilor asociate carenței de vitamina D.

Așadar, într-un aspect ulterior, prezenta invenție se referă la o capsulă moale astfel cum este definită mai sus destinată utilizării în medicină.

10 Un aspect ulterior al invenției reprezintă o capsulă moale astfel cum este definită mai sus destinată utilizării în tratamentul și/sau prevenirea uneia dintre bolile selectate din grupa formată din carența vitaminei D, demineralizarea, precum hipocalcemia și hipofosfatemia, osteodistrofia renală, rahitismul, osteoporoza, osteopenia, osteoartrita, osteoartroza, osteomalacia, hipoparatiroidismul și boala inflamatorie a intestinului.

15 Termenul „tratament” sau „a trata” în contextul prezentei specificații desemnează administrarea unui compus sau formulări conform invenției în vederea ameliorării sau eliminării bolii sau a unuia ori a mai multor simptome asociate bolii menționate mai sus. Termenul „tratament” include, de asemenea, ameliorarea sau eliminarea sechelelor fiziologice ale bolii.

Termenul „ameliorare” în contextul prezentei invenții este înțeles ca având semnificația de orice îmbunătățire a situației pacientului tratat.

20 Termenul „prevenire” sau „a preveni” se referă la reducerea riscului privind dobândirea sau dezvoltarea respectivei boli sau afecțiunii sau la reducerea ori inhibarea recidivelor bolilor sau a afecțiunilor.

25 În special, capsula moale destinată utilizării astfel cum este definită mai sus se administrează o dată la fiecare trei luni, o dată la fiecare două luni, o dată pe lună, o dată la fiecare trei săptămâni, o dată la fiecare două săptămâni, o dată pe săptămână sau o dată pe zi. Preferabil, capsula moale pentru administrare o dată la fiecare trei luni conține de la 24000 UI la 16000 UI de calcifediol. Preferabil, capsula moale pentru administrare o dată la fiecare două luni conține de la 24000 UI la 16000 UI de calcifediol. Preferabil, capsula moale pentru administrare o dată pe lună conține de la 24000 UI la 16000 UI de calcifediol.

30 Preferabil, capsula moale pentru administrare o dată la fiecare trei săptămâni conține de la 16000 UI la 14000 UI de calcifediol. Preferabil, capsula moale pentru administrare o dată la fiecare două săptămâni conține de la 14000 UI la 12000 UI de calcifediol. Preferabil, capsula moale pentru administrare o dată pe săptămână conține de la 10000 UI la 8000 UI de calcifediol, mai preferabil 9000 UI de calcifediol. Preferabil, capsula moale pentru administrare o dată pe zi conține de la 1000 UI la 400 UI de calcifediol.

35 În special, capsula moale destinată utilizării astfel cum este definită mai sus în care compoziția farmaceutică din menționata capsulă moale conține în plus un bisfosfonat; preferabil, bisfosfonatul este selectat din grupa formată din acid alendronic, acid risedronic, acid ibandronic, acid clodronic, acid tiludronic, acid etidronic, acid pamidronic, acid zoledronic și amestecurile acestora; mai preferabil este bisfosfonatul selectat din grupa formată din acid alendronic, acid ibandronic și amestecurile acestora. Menționata capsulă moale destinată utilizării astfel cum este definită mai sus, se administrează o dată pe lună sau o dată pe săptămână. Preferabil, capsula moale pentru administrare o dată pe lună conține de la 24000 UI la 16000 UI de calcifediol și 150 mg de acid ibandronic. Preferabil, capsula moale pentru administrare o dată pe săptămână conține de la 2800 UI la 5600 UI de calcifediol și 70 mg de acid alendronic. Menționatele capsule moi este
45 utilă în mod special pentru tratamentul și/sau prevenirea osteoartritelor și/sau osteoartrozelor.

Procedeu de preparare a capsulelor moi

50 Capsulele moi din prezenta invenție pot fi preparate prin orice procedeu convențional de fabricație destinat preparării capsulelor moi cunoscut în stadiul tehnicii (astfel cum este descris, de exemplu, în Gurava reddy, R. et al, *Int. J. Adv. Pharm. Gen. Res.*, 2013, *I*, 20-29), cum ar fi prin procedeul de matrițare rotativă.

În special, un aspect ulterior al prezentei invenții se referă la un procedeu de preparare a capsulei moi astfel cum este definită mai sus, respectivul procedeu cuprinzând:

55 a) prepararea unui amestec conținând calcifediol; o componentă uleioasă; un solvent organic acceptabil la nivel farmaceutic; opțional, calciu sau un derivat al acestuia acceptabil la nivel farmaceutic, fier sau un derivat al acestuia acceptabili la nivel farmaceutic, vitamina B12, vitamina B9, acid levomefolic sau o sare a acestuia acceptabilă la nivel farmaceutic, un acid gras esențial nesaturat și/sau un bisfosfonat;

b) prepararea unui amestec care conține gelatină; plastifiant; apă; opțional, un agent de opacifiere acceptabil la nivel farmaceutic și/sau agent de colorare acceptabil la nivel farmaceutic;

60 c) formarea invelișului din amestecul din pasul b);

d) umplerea invelișului cu amestecul din pasul a) și

e) uscarea capsulei obținute la pasul d).

Pasul a) cuprinde prepararea amestecului care conține ingredientele care vor fi prezente în compoziția farmaceutică încapsulată în învelișul moale al capsulei, și anume calcifediol, o componentă uleioasă un solvent organic acceptabil la nivel farmaceutic. Preferabil, amestecul menționat este o soluție. În plus, în cazul în care în menționata compoziție farmaceutică vor fi prezente ulterioare ingrediente, precum calciu sau un derivat al acestuia acceptabil la nivel farmaceutic, fier sau un derivat al acestuia acceptabil la nivel farmaceutic, vitamina B12, vitamina B9, acid levomefolic sau o sare a acestuia acceptabilă la nivel farmaceutic, un acid gras esențial nesaturat și/sau un bisfosfonat, menționatele ingrediente sunt, de asemenea, incluse în amestecul din pasul a). Preferabil, menționatul amestec este preparat prin dizolvarea calcifediolului în solventul organic acceptabil la nivel farmaceutic, după care soluția astfel obținută se adaugă la componentele uleioase, orice ingredient adițional care va fi prezent în compoziția farmaceutică este, de asemenea, adăugat la componenta uleioasă. Preferabil, pasul a) se efectuează într-o atmosferă inertă, cum ar fi într-o atmosferă de azot.

Pasul b) cuprinde prepararea unui amestec apos de ingrediente care vor forma învelișul moale al capsulei, și anume gelatina și plastifiantul; și orice ingrediente adiționale care pot fi prezente, cum ar fi un agent de opacifiere acceptabil la nivel farmaceutic sau/și un agent de colorare acceptabil la nivel farmaceutic. Preferabil, amestecul menționat este o soluție.

Pașii a) pot fi efectuați înaintea pasului b), pasul b) poate fi efectuat înaintea pasului a) sau pașii a) și b) pot fi efectuați simultan.

Pasul c) cuprinde formarea învelișului din amestecurile din pasul b) și pasul b) cuprinde umplerea învelișului cu amestecul din pasul a). Preferabil, pașii c) și d) sunt executați simultan, de exemplu prin utilizarea tehnologiei de matrițare rotativă, care începe cu formarea a două pelicule de plastifiant, denumite benzi, din amestecurile din pasul b), după care fiecare bandă este trecută prin matriță și este sigilată de cealaltă bandă în punctul în care două benzi rotative se întâlnesc în timp ce sunt umplute cu amestecul din pasul a). Într-o incorporare specială, pasul c) și/sau pasul d) se execută în condiții de umiditate relativă (UR) controlată, precum de la 20% la 40% UR, preferabil de la 25% la 35% UR, mai preferabil la 30% UR.

În fine, pasul e) cuprinde uscarea capsulei obținute la pașii precedenți, coborând, în general, cu circa 6% apa rămasă, de exemplu, în uscător și în tub. Într-o incorporare specială, pasul e) este executat în condiții de umiditate relativă (UR) controlată, precum de la 10% la 30% UR, preferabil de la 15% la 25% UR, mai preferabil la 22% UR.

Prezenta invenție este ilustrată mai precis prin următoarele exemple. Totuși, trebuie să se înțeleagă că aceste exemple nu limitează în niciun mod prezenta invenție.

35 Example

Exemplul 1. Capsule moi de calcifediol

a) Inveliș moale al capsulei

Gelatină (tipurile A/B, Gelita)	147,937 mg
Sorbitol (70% v/v)	31,302 mg
Glicerol	46,096 mg
Dioxid de titan	3,098 mg
Galben apus de soare E-110	0,958 mg
Apă*	q.s.

evaporat în timpul uscării capsulei

b) Compoziții farmaceutice

40 - Compoziția farmaceutică 1

Calcifediol	0,266 mg
Mygliol® 812*	494,5 mg
Etanol absolut	4,98-5,24 mg

trigliceridă caprilică/caprică

- Compoziția farmaceutică 2:

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

trigliceridă caprilică/caprică

- Compoziția farmaceutică 3:

Calcifediol	0,266 mg
Miristat de izopropil	400-480 mg
Etanol absolut	3-6 mg

- Compoziția farmaceutică 4:

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

trigliceridă caprilică/caprică

Prepararea capsulei moi:

- 5 1. Calcifediolul este dizolvat în solventul organic acceptabil la nivel farmaceutic.
2. Soluția din pasul 1 este adăugată la componenta uleioasă în atmosferă de azot.
3. Amestecul de componente ale învelișului moale al capsulei se prepară prin furnizarea apei, încălzirea la 75 °C, adăugarea glicerolului și a sorbitolului, încălzirea la 75 °C, adăugarea gelatinei, amestecarea prin vid și căldură, adăugarea galbenului apus de soare și a dioxidului de

10 titan și amestecare.

4. Amestecul obținut la pasul 2 este dozat în capsulele moi formand un înveliș moale al capsulei cu amestecul din pasul 3.

Exemplul 2. Formularea de calcifediol de referință

15 Formularea de calcifediol de referință a fost Hidroferol® (Faes Farma), care este o soluție de calcifediol ambalată în fiole conținând:

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

trigliceridă caprilică/caprică

Exemplul 3. Studii farmacocinetice

Metoda CLIP

Descriere generală:

20 Metoda implică o procedură de extracție lichid-lichid cu n-pentan și derivatizarea ulterioară cu 4-fenil-1,2,4-triazolina-3,5-dionă (PTAD). Calcifediolul și standardul intern au fost măsurate prin cromatografia lichidă de înaltă performanță în faza inversată cuplată cu un detector tip spectrometru de masă în tandem (CL/SM/SM).

Echipament

25 Sistem instrumental:

Sistemul modular de cromatografie lichidă a fost alcătuit din: un dispozitiv HTC de prelevare automată a probelor (CTC-PAL), o pompă binară de înaltă presiune (Agilent 1200 Series), o pompă de înaltă presiune (Perkin Elmer series 200), un detector tip spectrometru de masă API 4000 (MDS Sciex), un încălzitor de coloană (CROCO-CIL) și o valvă comutator cu 10

30 porturi (VICI).

Achiziția datelor și integrarea datelor au fost efectuate utilizând programa MDS Sciex Analyst versiunea 1.4.2.

Condiții cromatografice:

35 Separările au fost realizate pe o coloană cu fază inversată (Unison UK-C18, 2 x 50 mm, 3 μ m, de la Imtakt). Faza mobilă A a fost metilamină de 1 mM, 0,1% acid formic preparat în apă și faza mobilă B a fost metilamină de 1 mM, 0,1% acid formic preparat în metanol. Separarea cromatografică a fost executată gradual la 40°C la valori de debit cuprinse între 0,5 și 1,00 mL/min.

Condiții de detectare:

- 40 •calcifediol 607,5 $\rightarrow$ 298,0 amu
- calcifediol-d6 (standard intern) 613,5 $\rightarrow$ 298,0 amu

Metoda de extracție:

100 μ L soluție de lucru standard intern a fost introdusă în tuburi care conțin 100 μ L de plasmă din fiecare probă (probă de studiu, standard de calibrare sau de control al calității) după

45 care a fost extrasă cu n-pentan. Ulterior, a fost derivatizat cu PTAD

Studiu farmacocinetic

A fost efectuat un studiu clinic încrucișat randomizat, în două etape, în două secvențe, în două perioade, pentru a compara biodisponibilitatea unei capsule moi din Exemplul 1 conținând compoziția farmaceutică 1 (capsulă moale de calcifediol) și formularea calcifediolului de referință

din Exemplul 2 (fiolă de calcifediol) după administrarea unei doze unice la voluntari sănătoși în condiții de repaus alimentar.

72 de voluntari (38 de bărbați și 34 de femei) cu vârste cuprinse între 18 și 35 de ani au fost repartizați aleatoriu în două grupuri, grupurile A și B. În prima perioadă (P1: 6 zile) grupul A a primit două fiole de calcifediol, în timp ce grupul B a primit două capsule moi de calcifediol. După o perioadă de spălare de, cel puțin, 105 de zile, pe parcursul perioadei a doua P2 (8 zile), grupa A a primit două capsule moi de calcifediol, iar grupa B a primit două fiole de calcifediol. Doi voluntari au abandonat studiul înaintea de a doua perioadă P2 din motive personale. În fine, 70 de voluntari (36 de bărbați și 34 de femei) au terminat studiul.

$C_{\max}$ și ASC_{0-72} sunt determinate prin măsurarea concentrației plasmatice de calcifediol în probele de sange utilizand CLHP-SM astfel cum este descris mai sus. Probele de sange (3 ml) au fost luate la timp bazal (valoarea medie a fost obținută la -0,5 h, -0,25 h și 0 h) și după administrarea formulării de calcifediol atât sub formă de capsule moi, cât și sub formă de fiole la 2; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 6,5; 7; 8; 10; 12; 24; 48 și 72 h). Graficul concentrației plasmatice în funcție de timp este prezentat în Figura 1. $C_{\max}$ și ASC_{0-72} au fost obținute din graficele concentrației plasmatice în funcție de timp utilizând programa WinNonlin 6.3 (Pharsight Corporation, Cary USA). Rezultatele sunt prezentate în tabelul de mai jos sub formă de valoare medie $\pm$ abatere standard (AS).

Parametru	Fiole de calcifediol	Capsule moi de calcifediol
$C_{\max}$ (ng/ml)	41,46 $\pm$ 15,42	56,44 $\pm$ 18,15
ASC_{0-72} (ng/ml·h)	1877,05 $\pm$ 596,56	2382,02 $\pm$ 665,43

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- EP-A1- 1 208 843
- WO-A1-2008/097646
- WO-A1-2008/134512
- WO-A2-2007/092755

(57) Revendicări:

1. Capsulă moale, caracterizată prin aceea că conține:
 - a) un înveliș moale al capsulei, în care învelișul moale al capsulei conține:
 - de la 40 la 80 % în greutate de gelatină,
 - de la 10 la 50 % în greutate de plastifiant selectat din grupa care conține glicerol, sorbitol, propilenglicol, polietilenglicol, sebacat de dibutil, ftalat de dietil, ftalat de dimetil, triacetină, citrat de tributil, citrat de trietil și amestecurile acestora,
 valorile în greutate fiind exprimate în raport cu greutatea totală a învelișului moale al capsulei; și
 - b) o compoziție farmaceutică care conține:
 - calcifediol,
 - o componentă uleioasă selectată din grupa formată din trigliceridă cu catenă medie, miristat de izopropil, C_{14} - C_{18} alcool alchil, C_{14} - C_{18} alcool alchenil, alcool lanolinic și amestecurile acestora și
 - un solvent organic acceptabil la nivel farmaceutic selectat din grupa compusă din etanol, izopropanol, propilenglicol, polietilenglicol, alcool benzilic și amestecurile acestora;
 în care învelișul moale al capsulei încapsulează compoziția farmaceutică și în care sus-numita compoziție farmaceutică este fără ceară.
2. Capsulă moale, conform revendicării 1, caracterizată prin aceea că formularea sa farmaceutică conține:
 - de la 0,001 la 0,2 % în greutate de calcifediol,
 - de la 80 la 99,9 % în greutate de componentă uleioasă și
 - de la 0,3 la 6 % în greutate de solvent organic acceptabil la nivel farmaceutic;

valorile în greutate fiind exprimate în raport cu greutatea totală a calcifediolului, componentei uleioase și solventului organic acceptabil la nivel farmaceutic conținuți în compoziția farmaceutică.

3. Capsulă moale, conform oricăreia dintre revendicările precedente, caracterizată prin aceea că componenta uleioasă este selectată din grupa formată din trigliceridă cu catenă medie, miristat de izopropil, C₁₄-C₁₈ alcool alchenil și amestecurile acestora.

4. Capsulă moale, conform oricăreia dintre revendicările precedente, caracterizată prin aceea că componenta uleioasă este o triglicerida cu catenă medie, preferabil trigliceridă caprilică/caprică și/sau în care solventul organic acceptabil la nivel farmaceutic este selectat din grupa formată din etanol, izopropanol, propilenglicol, polietilenglicol și amestecurile acestora, preferabil etanol.

5. Capsulă moale, conform oricăreia dintre revendicările precedente, caracterizată prin aceea că este lipsită de agenți tensioactivi.

6. Capsulă moale, conform oricăreia dintre revendicările precedente, caracterizată prin aceea că compoziția farmaceutică conține în plus calciu sau un derivat al acestuia acceptabil la nivel farmaceutic.

7. Capsulă moale, conform oricăreia dintre revendicările precedente, caracterizată prin aceea că compoziția farmaceutică conține în plus fier sau un derivat al acestuia acceptabil la nivel farmaceutic, vitamina B12, vitamina B9, acid levomefolic sau o sare a acestuia acceptabilă la nivel farmaceutic; și/sau un acid gras nesaturat esențial sau amestecurile acestora.

8. Capsulă moale, conform oricăreia dintre revendicările precedente, caracterizată prin aceea că compoziția farmaceutică conține în plus un bisfosfonat.

9. Capsulă moale, conform oricăreia dintre revendicările precedente, caracterizată prin aceea că învelișul moale al capsulei conține în plus un agent de opacifiere acceptabil la nivel farmaceutic și/sau un agent de colorare acceptabil la nivel farmaceutic.

10. Capsulă moale, conform oricăreia dintre revendicările precedente, caracterizată prin aceea că conține de la 200 la 180000 UI de calcifediol.

11. Capsulă moale, conform oricăreia dintre revendicările precedente, caracterizată prin aceea că este destinată utilizării în medicină.

12. Capsulă moale, conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 10, caracterizată prin aceea că este destinată utilizării în tratamentul și/sau prevenirea uneia dintre bolile selectate din grupa formată din carența vitaminei D, demineralizarea, precum hipocalcemia și hipofosfatemia, osteodistrofia renală, rahitismul, osteoporoza, osteopenia, osteoartrita, osteoartroza, osteomalacia, hipoparatiroidismul și boala inflamatorie a intestinului.

13. Capsulă moale, destinată utilizării conform revendicării 12, caracterizată prin aceea că capsula moale se administrează o dată la fiecare trei luni, o dată la fiecare două luni, o dată pe lună, o dată la fiecare trei săptămâni, o dată la fiecare două săptămâni, o dată pe săptămână sau o dată pe zi.

14. Procedeu de preparare a capsulei moi, conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 10, caracterizat prin aceea că menționatul procedeu cuprinde:

a) prepararea unui amestec conținând calcifediol; o componentă uleioasă; un solvent organic acceptabil la nivel farmaceutic; opțional, calciu sau un derivat al acestuia acceptabil la nivel farmaceutic, fier sau un derivat al acestuia acceptabili la nivel farmaceutic, vitamina B12, vitamina B9, acid levomefolic sau o sare a acestuia acceptabilă la nivel farmaceutic, un acid gras esențial nesaturat și/sau un bisfosfonat;

b) prepararea unui amestec care conține gelatină; plastifiant; apă; opțional, un agent de opacifiere acceptabil la nivel farmaceutic și/sau agent de colorare acceptabil la nivel farmaceutic;

c) formarea învelișului din amestecul din pasul b);

d) umplerea învelișului cu amestecul din pasul a) și

e) uscarea capsulei obținute la pasul d).

