

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 981 371**

51 Int. Cl.:

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 47/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2021** **E 22150228 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2024** **EP 4059490**

54 Título: **Procedimiento para preparar formulaciones de vitamina D**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
08.10.2024

73 Titular/es:

SOLMIC BIOTECH GMBH (100.0%)
Merowingerplatz 1a
40225 Düsseldorf, DE

72 Inventor/es:

FURCH, MARCUS;
BESECKE, KAREN F.W.;
DINKLER, HELGE y
MACZKA, MICHAEL

74 Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

ES 2 981 371 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para preparar formulaciones de vitamina D

5 SECTOR TÉCNICO

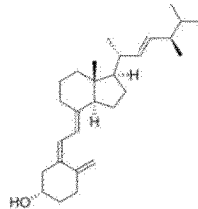
La presente invención se refiere a la preparación de formulaciones de vitamina D, en particular formulaciones farmacéuticas que comprenden vitamina D, que pueden utilizarse en el tratamiento, en particular, de deficiencias de vitamina D o del síndrome premenstrual (PMS, por sus siglas en inglés).

10

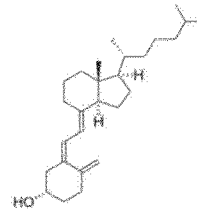
ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

La vitamina D representa un grupo de secosteroides liposolubles, que desempeñan un papel en la absorción intestinal del calcio, el magnesio y el fosfato, la salud ósea, el crecimiento celular, las funciones neuromusculares y el equilibrio del sistema inmunológico. En los seres humanos, una de las especies más importantes de vitamina D es la vitamina D (calcitriol, la forma activa), y la vitamina D₃ (colecalfiferol, ilustrada a continuación) y la vitamina D₂ (ergocalciferol, ilustrada a continuación), ambas precursoras del calcitriol, que tiene acciones generalizadas en todo el organismo regulando numerosas vías celulares.

15



Vitamina D2



Vitamina D3

20

Varios estudios epidemiológicos demuestran que en Europa y Estados Unidos, un porcentaje significativo de la población (entre el 40 % y el 70 %) padece de niveles bajos de vitamina D en el suero sanguíneo, especialmente durante el invierno, cuando la exposición al sol es mínima en las regiones templadas de Europa y Estados Unidos.

25

En general, se encuentran niveles inferiores a 25 nmol/l entre el 10 y el 30 % de las personas, y niveles inadecuados de 30 a 50 nmol/l se encuentran en más del 50 % de las respectivas poblaciones estudiadas. Cabe señalar que este no es solo un problema europeo o estadounidense, sino que también se ha observado que poblaciones de África y Asia presentan niveles insuficientes de vitamina D en el suero sanguíneo.

30

Las preparaciones farmacéuticas, así como los nutracéuticos, destinados a tratar las deficiencias de vitamina D tanto en humanos como en animales, son muy conocidos. Mayoritariamente, estas preparaciones son formas de dosificación oral: ya sean formas de dosificación líquidas a base de aceite o formas sólidas (como comprimidos o cápsulas de gel). Dichas preparaciones pueden tener una vida útil limitada debido a que la vitamina D y sus derivados son susceptibles a la fotodegradación.

35

Si bien se podría suponer que las deficiencias de vitamina D pueden ser fácilmente abordadas mediante la ingesta de las preparaciones mencionadas anteriormente, esto no es del todo cierto. La absorción de la vitamina D y por lo tanto, la biodisponibilidad de la vitamina D es bastante baja y, por lo tanto, generalmente se administran dosis altas de hasta 3000000 UI por vía intramuscular para alcanzar niveles de suero sanguíneo superiores a 30 ng/ml en personas con deficiencia de vitamina D, es decir, con niveles en suero sanguíneo inferiores a 20 ng/ml.

40

Por lo tanto, es deseable resolver, o al menos aliviar, el problema antes mencionado de la absorción y biodisponibilidad limitadas de la vitamina D observado en las preparaciones farmacéuticas o nutracéuticas existentes, preferentemente sin tener que recurrir a preparaciones que contengan altas dosis de vitamina D.

45

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

50

Los problemas mencionados anteriormente pueden resolverse mediante una formulación que puede ser preparada de acuerdo con el procedimiento según la reivindicación 1 y proporcionar medios para remediar la deficiencia de vitamina D en mamíferos, en particular en seres humanos, alcanzando los niveles de vitamina D en suero sanguíneo requeridos sin recurrir a formas inyectables que contengan dosis de vitamina D de hasta 300000 UI.

55

La formulación así producida está adaptada para la administración oral, en la que la formulación farmacéutica

comprende al menos 1000 UI, preferentemente de 5000 a 400000 UI de vitamina D, vitamina D₂, vitamina D₃, o mezclas de las mismas por forma de dosificación, y en la que la formulación farmacéutica comprende, o consiste en, una dispersión acuosa de micelas que encapsulan dicha vitamina D, vitamina D₂, vitamina D₃, o mezclas de las mismas, y en la que las micelas están formadas por, y consisten esencialmente en, un tocoferol polietilenglicol tal como succinato de D- α -tocopherol polietilenglicol.

La formulación puede ser, por ejemplo, una formulación farmacéutica, un nutraceutico o un complemento alimenticio. En particular, la formulación es una formulación farmacéutica.

Las micelas dispersas en la dispersión acuosa tienen un diámetro inferior a 50 nm, y preferentemente un diámetro de 10 a 50 nm, de 20 a 50 nm, o de 30 a 50 nm y más preferentemente tienen un diámetro en el intervalo de 20 a 30 nm.

Es un objeto de la presente invención dar a conocer un procedimiento para preparar una formulación farmacéutica adaptada para la administración oral en la que la formulación farmacéutica comprende al menos 1000 UI de una vitamina D, por forma de dosificación, y en la que la formulación farmacéutica comprende, o consiste en, una dispersión acuosa de micelas que encapsulan dicha vitamina D, y en la que las micelas están formadas, y consisten esencialmente en, un tocoferol polialquilenglicol, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

- a. combinar una cantidad de vitamina D en estado fundido con una cantidad de un tocoferol polialquilenglicol, tal como el succinato de D- α -tocopherol polietilenglicol en estado fundido para formar una primera mezcla fundida, en la que preferentemente la cantidad de vitamina D constituye de un 1 a un 10 por ciento en peso, más preferentemente de un 1 a un 5 por ciento en peso de la primera mezcla, basada en la cantidad total de tocoferol polialquilenglicol y vitamina D,
- b. agitar y mantener una temperatura para que la primera mezcla fundida permanezca en estado fundido,
- c. combinar, mientras se agita, la primera mezcla fundida con una solución acuosa que tiene un pH ácido, en la que la solución acuosa con un pH ácido tiene aproximadamente la misma temperatura que la primera mezcla fundida, para obtener una segunda mezcla,
- d. agitar y calentar la segunda mezcla hasta que se forme una nanoemulsión de micelas en dispersión acuosa que encapsulan la vitamina D.

Las formulaciones farmacéuticas así preparadas pueden utilizarse como medicamento, en particular en el tratamiento de una deficiencia de vitamina D, mediante un régimen de dosificación que comprende:

- a. administrar una dosis de carga de la formulación farmacéutica que comprende al menos 5000 UI, preferentemente de 5000 a 400000 UI de una vitamina D, y más preferentemente de 50000 a 100000 UI, el primer día en un período de un mes a seis meses, preferentemente en un período de dos, tres o cuatro meses,
- b. opcionalmente y posteriormente, administrar una dosis que comprende menos de 5000 UI, preferentemente de 500 o de 1000 a 5000 UI de una vitamina D, el segundo día del período de un mes a seis meses, preferentemente del período de dos, tres o cuatro meses, y posteriormente diariamente durante el resto del período de un mes a seis meses, preferentemente del período de dos, tres o cuatro meses.

Las formulaciones farmacéuticas así preparadas pueden utilizarse en el tratamiento de una deficiencia de vitamina D mediante un régimen de dosificación que comprende:

- c. administrar una dosis de carga de la formulación farmacéutica que comprende de 50000 UI a 100000 UI de una vitamina D, el primer día en un período de dos meses,
- d. opcionalmente y posteriormente, administrar una dosis que comprende menos de 5000 UI, preferentemente de 500 o de 1000 a 5000 UI de una vitamina D, el segundo día del período de dos meses, y posteriormente diariamente durante el resto del período de dos meses, en el que el régimen de dosificación se repite tres veces durante un período de seis meses.

Las formulaciones así preparadas pueden incluirse en un kit, para su uso en el tratamiento de una deficiencia de vitamina D, comprendiendo el kit:

- a. al menos una dosis de carga de la formulación farmacéutica según lo anterior, que comprende al menos 5000 UI, preferentemente de 5000 a 400000 UI de una vitamina D, más preferentemente de 50000 a 100000 UI de una vitamina D,
- b. opcionalmente, una pluralidad de dosis diarias, cada una de las cuales comprende menos de 5000 UI, preferentemente de 500 o de 1000 a 5000 UI de una vitamina D, en la que el número de dosis diarias de la pluralidad de dosis diarias es tal que una dosis diaria puede administrarse durante un período de un mes a seis meses, preferentemente al menos durante un período de dos, tres o cuatro meses,
- c. instrucciones para un régimen de dosificación que consiste en:

- i. administrar la dosis de carga el primer día del periodo de un mes a seis meses, preferentemente del periodo de dos, tres o cuatro meses y
- ii. administrar una dosis diaria, el segundo día del periodo de un mes a seis meses, preferentemente durante el período de dos, tres o cuatro meses, y posteriormente diariamente durante el resto del periodo de un mes a seis meses, preferentemente durante el periodo de dos, tres o cuatro meses.

Las formulaciones así preparadas pueden incluirse en un kit, para su uso en el tratamiento de una deficiencia de vitamina D, que comprende:

- a. tres dosis de carga de la formulación farmacéutica según lo anterior, que comprenden de 50000 a 100000 UI de una vitamina D,
- b. opcionalmente, una pluralidad de dosis diarias, cada una de las cuales comprende de 500 o de 1000 a 5000 UI de una vitamina D, en la que el número de dosis diarias de la pluralidad de dosis diarias es tal que una dosis diaria puede administrarse durante un período de seis meses,
- c. instrucciones para un régimen de dosificación que consiste en:

- i. administrar una dosis de carga el primer día del primer mes del período de seis meses y, a continuación, el primer día de cada dos meses del periodo de seis meses,
- ii. administrar una dosis diaria, el segundo día del periodo de seis meses, y posteriormente diariamente durante el resto del periodo de seis meses, excepto en los días en que se administre una dosis de carga.

Otras realizaciones de la presente invención se exponen en las reivindicaciones dependientes.

DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES PREFERENTES

Una formulación farmacéutica adaptada para administración oral puede prepararse según el procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicha formulación farmacéutica comprende al menos 1000 UI, preferentemente de 5000 a 400000 UI de una vitamina D, por forma de dosificación, y en la que dicha formulación farmacéutica comprende, o consiste en, una dispersión acuosa de micelas que encapsulan dicha vitamina D, y en la que las micelas están formadas por, y consisten esencialmente en un tocoferol polietilenglicol, tal como succinato de D- α -tocoferol polietilenglicol.

Se entiende que en el contexto de la presente invención "una vitamina D" se refiere a cualquier vitamina D (calcitriol), vitamina D₂ (ergocalciferol) y vitamina D₃ (colecalfiferol) o combinaciones de estas.

La formulación farmacéutica que puede prepararse según el procedimiento de la reivindicación 1 es soluble en agua, en el sentido de que puede diluirse en solución acuosa sin que las micelas de la nanoemulsión se desintegren en sus constituyentes y liberen la carga encapsulada, en este caso la vitamina D, en la solución acuosa.

La formulación farmacéutica puede presentarse en forma sólida, semisólida o líquida. Ejemplos de formulaciones farmacéuticas sólidas son, por ejemplo, comprimidos, cápsulas tales como cápsulas duras o blandas, pastillas, grageas. Ejemplos de formulaciones farmacéuticas líquidas son, por ejemplo, jarabes o geles.

La formulación farmacéutica comprende al menos 5000 UI, preferentemente de 5000 a 400000 UI de una vitamina D, por forma de dosificación.

La formulación farmacéutica preparada según el procedimiento de la reivindicación 1 puede comprender de 5000 a 200000 UI de una vitamina D, por forma de dosificación, más preferentemente de 25000 a 200000 UI de una vitamina D, y aún más preferentemente de 50000 a 200000 UI de una vitamina D y aún más preferentemente de 50000 a 100000 UI de una vitamina D.

Se ha observado que, incluso a dosis comparativamente bajas de 5000 a 50000 UI de una vitamina D, por forma de dosificación, y en particular a una dosis diaria de 5000 UI, se produce un aumento del nivel sérico en sangre de 25(OH)D de aproximadamente unos 7 ng/ml en pacientes humanos, lo que difícilmente podría conseguirse a través de las formulaciones farmacéuticas orales existentes a base de aceite o agua que contienen dosis inferiores a 100000 UI. Así, cuando se utiliza una formulación farmacéutica producida según el procedimiento de la reivindicación 1, una dosis diaria de 5000 a 50000 UI de una vitamina D ya puede utilizarse eficazmente como medicamento, en particular en el tratamiento de la deficiencia de vitamina D, donde otras formulaciones no pueden.

La formulación farmacéutica comprende, o consiste en, una dispersión acuosa de micelas que encapsulan dicha vitamina D, en la que las micelas están formadas, y consisten esencialmente en un tocoferol

polialquilénglicol, tal como el succinato de D- α -tocoferol polietilénglicol. La vitamina D queda encapsulada en las micelas y, por tanto, secuestrada de la fase acuosa continúa en la que es insoluble, lo que permite alcanzar una solubilidad efectiva elevada, a pesar de tratarse de una dispersión acuosa. Sin pretender sostener una teoría particular, se cree que la inesperada buena biodisponibilidad de la vitamina D en la formulación farmacéutica de la presente invención se debe al hecho de que las micelas corresponden, a las micelas que se forman en el intestino a través de las sales biliares durante la absorción de las grasas. Puede obtenerse una dispersión acuosa de micelas que encapsulan la vitamina D mediante el procedimiento que se describe a continuación.

Los tocoferol polialquilénglicoles adecuados se seleccionan preferentemente entre tocoferol polietilénglicoles, tal como el succinato de D- α -tocoferol polietilénglicol.

En el contexto de la presente invención, una vitamina D es preferentemente vitamina D₂, vitamina D₃ o mezclas de ambas.

En una realización preferente del procedimiento según la presente invención, la forma de dosificación de la formulación farmacéutica se presenta en forma de líquida, semisólida o en gel, y/o tiene un volumen de 500 μ l a 10000 μ l, más preferentemente de 500 μ l a 1000 μ l, en particular unos 500 μ l.

En una realización preferente del procedimiento según la presente invención, la forma de dosificación de la formulación farmacéutica se presenta en forma de líquida o gel, tiene un volumen de 500 μ l a 10000 μ l, más preferentemente de 500 μ l a 1000 μ l, en particular aproximadamente de 500 μ l, y está contenida en un recipiente desechable.

En una realización preferente del procedimiento de acuerdo con el procedimiento según la presente invención, la formulación farmacéutica alcanza una concentración sérica sanguínea máxima de 25(OH)D de al menos 35, preferentemente de 35 a 80 ng/ml, en particular en seres humanos.

Se observa que, en el contexto de la presente invención, las concentraciones en suero sanguíneo de 25(OH)D se proporcionan medidas mediante inmunoensayo quimioluminiscente de competencia directa, en particular el ensayo ADVIA Centaur® Vitamin D Total de Siemens.

Cabe señalar que 25(OH)D se refiere, según el caso, a 25(OH)D₂ o 25(OH)D₃ dependiendo de que el precursor sea la vitamina D₂ o la vitamina D₃.

Una formulación farmacéutica preparada según el procedimiento de la reivindicación 1 puede utilizarse como medicamento, en particular en el tratamiento de una deficiencia de vitamina D, mediante un régimen de dosificación que comprende:

- a. administrar una dosis de carga de la formulación farmacéutica según la presente invención que comprende al menos 5000 UI, preferentemente de 5000 a 400000 UI de una vitamina D, el primer día de un periodo de un mes a seis meses, preferentemente de un periodo de dos, tres o cuatro meses,
- b. opcionalmente y posteriormente, administrar una dosis que comprenda menos de 5000 UI, preferentemente de 500 a 5000 UI de una vitamina D, el segundo día del periodo de un mes a seis meses, preferentemente del periodo de dos, tres o cuatro meses, y posteriormente diariamente durante el resto del periodo de un mes a seis meses, preferentemente de dos, tres o cuatro meses.

La administración de una dosis de carga de la formulación farmacéutica que comprende al menos 5 000 UI, preferentemente de 5000 a 400000 UI de una vitamina D, el primer día de un periodo de un mes a seis meses permite aumentar rápidamente el contenido de una vitamina D, es decir, los niveles séricos sanguíneos de 25-OHD desde un nivel insuficiente inferior a 20 ng/ml, a un nivel superior a 20, 25 o 30 ng/ml.

Cabe señalar que la administración de una dosis de carga de la formulación farmacéutica de al menos 5000 UI de una vitamina D según la presente invención puede o no ir seguida de la administración posterior de una dosis que comprenda menos de 5000 UI de una vitamina D, ya que se ha observado que la propia dosis de carga puede en algunos casos proporcionar un nivel de 25-OHD superior a 30 ng/ml durante un periodo prolongado, es decir, durante un periodo de un mes a seis meses.

En el caso en el que únicamente se administra la dosis de carga de la formulación farmacéutica, no se administrará ninguna otra dosis de una vitamina D durante el resto del periodo, hasta que eventualmente se repita.

En el caso de que se administren tanto la dosis de carga de la formulación farmacéutica como dosis subsiguientes de una vitamina D, las dosis subsiguientes son en general inferiores en cuanto a la cantidad de una vitamina D, y pueden comprender menos de 5000 UI, preferentemente de 500 a 5000 UI de una vitamina D.

Las dosis posteriores de una vitamina D se administran el segundo día del período de un mes a seis meses, preferentemente del período de dos, tres o cuatro meses, y posteriormente diariamente durante el resto del período de un mes a seis meses, preferentemente del período de dos, tres o cuatro meses. Aunque estas dosis también pueden administrarse utilizando la formulación descrita anteriormente, no es necesario que así sea. Las dosis posteriores de una vitamina D pueden ser administradas mediante soluciones a base de aceite de una vitamina D o mediante dispersiones acuosas de una vitamina D. En una realización preferente, las dosis posteriores de una vitamina D se administran mediante formulaciones según la presente invención.

El régimen de dosificación puede repetirse una o más veces, o dos o tres veces al año. Por ejemplo, un período de seis meses puede repetirse una vez, un período de cuatro meses puede repetirse dos veces, un período de tres meses puede repetirse tres veces, un período de dos meses puede repetirse cinco veces, y así sucesivamente, según sea necesario.

Un kit, preferentemente para su uso en el tratamiento de una deficiencia de vitamina D, puede incorporar una formulación producida según la reivindicación 1, que comprende:

a. al menos una dosis de carga de la formulación farmacéutica según la presente invención, que comprende al menos 5000 UI, preferentemente de 50000 a 100000 UI de una vitamina D,

b. un número de dosis diarias, cada una de las cuales comprende menos de 5000 UI, preferentemente de 500 a 5000 UI de una vitamina D, en el que el número de dosis diarias es tal que una dosis diaria puede ser administrarse durante un período de un mes a seis meses, preferentemente de dos, tres o cuatro meses,

c. instrucciones para un régimen de dosificación que consiste en:

i. administrar la dosis de carga el primer día del periodo de un mes a seis meses, preferentemente del periodo de dos, tres o cuatro meses, y

ii. administrar una dosis diaria, el segundo día del periodo de un mes a seis meses, preferentemente del periodo de dos, tres o cuatro meses, y posteriormente diariamente durante el resto del periodo de un mes a seis meses, preferentemente de dos, tres o cuatro meses.

El kit puede comprender dosis de carga, dosis diarias e instrucciones para repetir una o más veces el régimen de dosificación de administrar primero una dosis de carga y posteriormente dosis diarias subsiguientes, por ejemplo, para llevar a cabo el régimen de dosificación dos, tres o cuatro veces durante un año o el período de uno a dos meses.

La formulación producida según lo anterior puede ser utilizada en el tratamiento del síndrome premenstrual, preferentemente mediante un régimen de dosificación que consiste en administrar una dosis de la formulación farmacéutica que contiene al menos 1000 UI, preferentemente de 1000 a 10000 UI de una vitamina D, diariamente. La combinación de una vitamina D y vitamina E ha sido conocida por ser útil en el tratamiento del síndrome premenstrual, y como tal, la formulación según lo anterior, debido a su alta biodisponibilidad, es útil en el tratamiento del síndrome premenstrual, especialmente cuando el tocoferol polialquilenglicol es el succinato de D- α -tocoferol polietilenglicol, ya que el succinato de D- α -tocoferol polietilenglicol exhibe actividad de vitamina E.

DATOS EXPERIMENTALES

Preparación según la presente invención de una formulación farmacéutica

Una formulación farmacéutica según la presente invención se preparó combinando unos 50 g de vitamina D₃ en estado fundido a unos 50 °C con unos 990 g de succinato de D- α -tocoferol polietilenglicol en estado fundido a unos 50 °C para formar una primera mezcla fundida, bajo agitación, y manteniendo la primera mezcla fundida en estado fundido a unos 50 °C, y combinando posteriormente, mientras se agita a unos 250 rpm, la primera mezcla fundida con una solución acuosa de 5 g de sorbato potásico y 2,5 g de ácido cítrico a unos 50 °C en aproximadamente 3952 g de agua para obtener una segunda mezcla, y finalmente continuar agitando y calentando la segunda mezcla hasta que se forme una dispersión acuosa de micelas que encapsulen la vitamina D. La formación de la dispersión acuosa de micelas que encapsulan la vitamina D se confirma por la formación de un material claro, es decir, no turbio y transparente con aspecto de gel.

Datos en animales

Se utilizaron ratas Wistar macho, con un peso corporal medio de aproximadamente 200 g (Charles River, Colonia, Alemania), que se mantuvieron sin comida, pero con libre acceso al agua durante un día antes del experimento. Varias formulaciones de vitamina D₃ (dispersión acuosa, solución oleosa, micelar) se administraron por sonda a diferentes dosis; se extrajo sangre a intervalos de tiempo distintos y, tras 30 min se centrifugaron a 10000 x g durante 5 min. La concentración de 25(OH)D₃ en el suero fue mediante un ensayo

de quimioluminiscencia, que fue validado en el Programa de Estandarización de la vitamina D (VDSP, por sus siglas en inglés) de la Oficina de Suplementos Dietéticos (ODS, por sus siglas en inglés) de los NIH en noviembre de 2010. (Ensayo ADVIA Centaur Vitamin D de Siemens: https://cdn0.scrvt.com/39b415fb07de4d9656c7b516d8e2d907/1800000001964888/5e8060a74747/ADVIA_Centaur_Vitamin_D_Total_standardization_1800000001964888.pdf.)

Las eficiencias de absorción, es decir, la biodisponibilidad, de la vitamina D₃ de las diversas formulaciones se determinó mediante la relación de áreas bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) de las concentraciones de 25-(OH)D₃.

La tabla 1 muestra las biodisponibilidades relativas de 25-(OH)D₃ de las formulaciones de vitamina D₃ (micelar y oleosa) en comparación con una dispersión de vitamina D₃ (durante 24 horas) *in vivo*. Los valores se obtuvieron después de una sola administración de la formulación respectiva en ratas.

Tabla 1

	Formulación micelar	Formulación oleosa	Dispersión
10.000 UI	5,4	2,4	1
5.000 UI	3,7	1,5	1
2.500 UI	3,0	2,5	1
1.250 UI	2,7	2,3	1

Como se puede observar, la formulación micelar producida según la presente invención presenta una mejor biodisponibilidad que la solución oleosa o la dispersión acuosa, en particular a dosis de 5000 UI o más.

Datos en humanos

La figura 1 muestra el efecto de una administración diaria de una formulación micelar de vitamina D₃ según una realización de la presente invención en 6 voluntarios humanos sanos con niveles bajos de vitamina D₃. Se determinó el efecto sobre el nivel sérico de 25(OH)D₃ de una dosis diaria de 5 000 UI durante 6 semanas. Para cada paciente, la barra izquierda muestra los niveles séricos al inicio, y la barra derecha muestra los niveles séricos tras 2, 3, 4 o 6 semanas de administración diaria.

Como se puede observar en la figura 1, el aumento medio de 25(OH)D₃ en el suero fue de aproximadamente de 7 ng/ml por semana, lo que demuestra que, con una dosis diaria de 5000 UI, las formulaciones producidas según la presente invención conducen a un claro beneficio terapéutico.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar una formulación adaptada para la administración oral, en el que la formulación farmacéutica comprende al menos 1000 UI de una vitamina D, por forma de dosificación, y en la que la formulación farmacéutica comprende, o consiste en, una dispersión acuosa de micelas que encapsulan dicha vitamina D, y en la que las micelas están formadas por, y consisten esencialmente en un tocoferol polialquilénglicol, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:
 - a. combinar una cantidad de vitamina D en un estado fundido con una cantidad de tocoferol polialquilénglicol, tal como el succinato de D- α -tocopherol polietilénglicol, en estado fundido para formar una primera mezcla fundida, en la que preferentemente la cantidad de vitamina D constituye de un 1 a un 10 por ciento en peso de la primera mezcla, basada en la cantidad total de tocoferol polialquilénglicol y vitamina D,
 - b. agitar y mantener una temperatura para que la primera mezcla fundida permanezca en el estado fundido,
 - c. combinar, mientras se agita, la primera mezcla fundida con una solución acuosa que tiene un pH ácido, en la que la solución acuosa con pH ácido tiene aproximadamente la misma temperatura que la primera mezcla fundida, para obtener una segunda mezcla,
 - d. agitar y calentar la segunda mezcla hasta que se forme una dispersión acuosa de micelas que encapsulan la vitamina D.
2. Procedimiento para preparar una formulación adaptada para la administración oral, según la reivindicación 1, en la que la formulación farmacéutica comprende de 5000 a 400000 UI de una vitamina D, por forma de dosificación.
3. Procedimiento para preparar una formulación adaptada para la administración oral, según la reivindicación 1 o 2, en el que las micelas están formadas por, y consisten esencialmente en succinato de D- α -tocopherol polietilénglicol.
4. Procedimiento para preparar una formulación adaptada para la administración oral, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la vitamina D es vitamina D₂, vitamina D₃ o mezclas de las mismas.
5. Procedimiento para preparar una formulación adaptada para la administración oral, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la forma de dosificación tiene un volumen de aproximadamente 500 μ l a 10000 μ l.
6. Procedimiento para preparar una formulación adaptada para la administración oral, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que las micelas tienen un diámetro de 10 nm a 50 nm.
7. Procedimiento para preparar una formulación adaptada para la administración oral, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la formulación farmacéutica comprende de 50000 UI a 100000 UI de una vitamina D, por forma de dosificación.
8. Procedimiento para preparar una formulación adaptada para la administración oral, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la cantidad de vitamina D constituye de un 1 a un 10 por ciento en peso de la primera mezcla, basada en la cantidad total de tocoferol polialquilénglicol y vitamina D.
9. Procedimiento para preparar una formulación adaptada para la administración oral, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la cantidad de vitamina D constituye de un 1 a un 5 por ciento en peso de la primera mezcla, basada en la cantidad total de tocoferol polialquilénglicol y vitamina D.

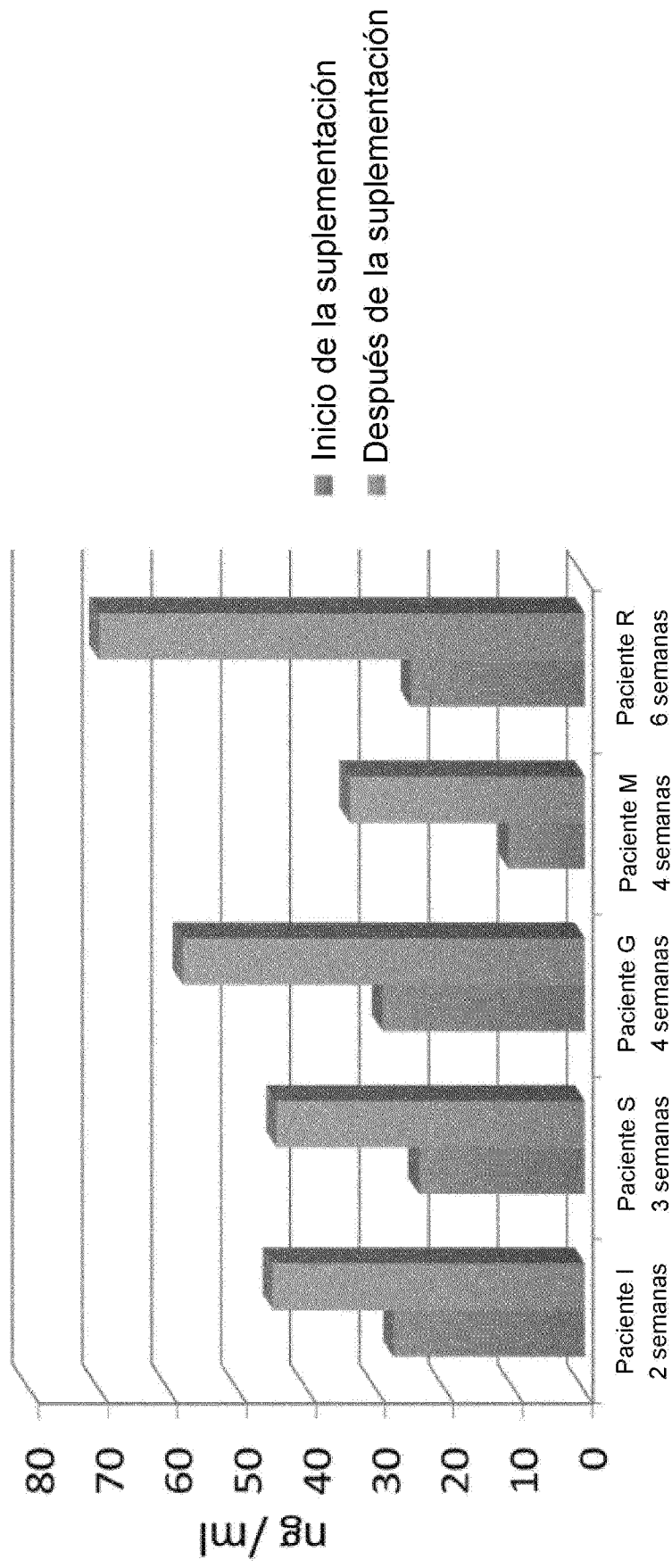


FIG. 1