



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112017010657-4 B1



(22) Data do Depósito: 05/02/2016

(45) Data de Concessão: 11/10/2022

(54) Título: CÁPSULAS MOLES DE CALCIFEDIOL

(51) Int.Cl.: A61K 47/14; A61K 9/48.

(30) Prioridade Unionista: 06/02/2015 EP 15382042.8.

(73) Titular(es): FAES FARMA, S.A..

(72) Inventor(es): JOSEP MARÍA SUÑÉ NEGRE; IGNACIO ORTEGA AZPITARTE; PEPA DEL ARENAL BARRIOS; GONZALO HERNÁNDEZ HERRERO.

(86) Pedido PCT: PCT EP2016052458 de 05/02/2016

(87) Publicação PCT: WO 2016/124724 de 11/08/2016

(85) Data do Início da Fase Nacional: 22/05/2017

(57) Resumo: CÁPSULAS MACIAS DE CALCIFEDIOL. A presente invenção refere-se a cápsulas macias de calcifediol, ao seu uso no tratamento ou prevenção de enfermidades relacionadas com a deficiência da vitamina D, tais como deficiência da vitamina D, desmineralização tais como hipocalcemia e hipofosfatemia, osteodistrofia renal, raquitismo, osteoporose, osteopenia, osteoartrite, osteoartrose, osteomalacia, hipoparatiroidismo, e enfermidade inflamatória do intestino, e ao seu processo de manufatura.

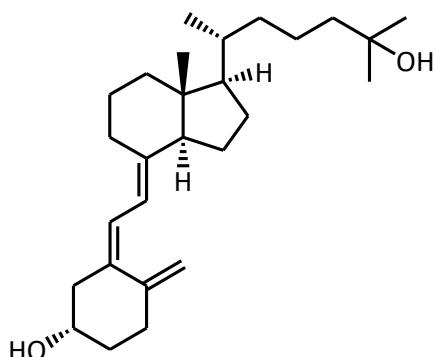
CÁPSULAS MOLES DE CALCIFEDIOL

Campo da Invenção

[0001] Refere-se a presente invenção a cápsulas moles de calcifediol, ao seu uso no tratamento ou prevenção de doenças relacionadas com a deficiência de vitamina D, e ao seu processo de manufatura.

Estado da Técnica

[0002] O calcifediol, que também é conhecido como calcidiol, 25-hidroxicolecalciferol, 25-hidroxivitamina D₃ (abreviado 25(OH)D₃) ou (6R)-6-[(1R,3aR,4E,7aR)-4-[(2Z)-2-[(5S)-5-hidroxi-2-metilideno-ciclohexilideno]-2a-etylideno]-7a-metil-2,3,3a,5,6,7-hexahidro-1H-inden-1-il] -2-metil-heptan-2-ol, é dotado da seguinte estrutura química:



[0003] O calcifediol é usado para o tratamento de doenças relacionadas com a deficiência da vitamina D.

[0004] O calcifediol é altamente lipofílico e é dotado de baixa solubilidade na água. Devido a estas propriedades físico-químicas é difícil formular o calcifediol em um preparado farmacêutico de liberação imediata para administração oral dotada de biodisponibilidade oral adequada.

[0005] A solubilidade, dissolução e permeabilidade gastro intestinal são parâmetros fundamentais que controlam a taxa e a extensão da absorção

do fármaco e a sua biodisponibilidade. A solubilidade de um fármaco na água é uma propriedade fundamental que desempenha uma função importante na absorção do fármaco depois da administração oral. A biodisponibilidade oral de um fármaco depende de vários parâmetros tais como solubilidade aquosa, permeabilidade do fármaco, taxa de dissolução, metabolismo de primeira passagem e susceptibilidade a mecanismos de refluxo. No entanto, para fármacos com fraca solubilidade na água, os fatores limitantes para a biodisponibilidade *in vivo* após administração oral são a solubilidade aquosa e a dissolução nos fluidos gastrointestinais.

[0006] Deste modo, o tipo de preparado farmacêutico que é administrado oralmente tem uma influência direta na biodisponibilidade dos fármacos pouco solúveis na água. Em particular, a biodisponibilidade de preparados administrados de forma oral diminui na seguinte ordem: soluções > suspensões > emulsões > cápsulas > comprimidos > comprimidos revestidos.

[0007] Os preparados farmacêuticos de calcifediol de liberação imediata da técnica anterior para administração oral com biodisponibilidade adequada são aquelas comercializadas sob a designação Hidroferol® (Faes Farma), em que o calcifediol é fornecido como uma solução em um triglicerídeo de cadeia média e um antioxidante. Um exemplo de uma tal formulação é uma solução constituída por calcifediol (0,266 mg, 15,960 UI de calcifediol), triglicerídeos de cadeia média (1,5 ml) e acetato de α-tocoferol (0,266, acetato de vitamina E).

[0008] A biodisponibilidade oral de alguns fármacos hidrofóbicos, tais como ciclosporina A (Gursoy, R.N., Benita, S., *Biomedicine Pharmacotherapy*, 2004, 58, 173-182) foi aperfeiçoada pela utilização de sistemas de

liberação de fármacos auto-emulsionantes (SEDDS). Estes sistemas são compreendidos por misturas isotrópicas de óleos, agentes tensioativos, solventes e co-solventes/agentes tensioativos que rapidamente e espontaneamente formam finas emulsões de óleo em água, micro emulsões ou nano emulsões quando introduzidas em fases aquosas sob agitação suave. Deste modo, os SEDDS são facilmente dispersos no trato gastrointestinal, onde a mobilidade do estômago e do intestino delgado proporciona a agitação necessária para a emulsificação. A eficiência da absorção oral do composto de fármaco a partir do SEDDS depende de muitos parâmetros relacionados com a formulação, tais como a concentração de agentes tensioativos, a relação óleo/ágente tensioativo, a polaridade da emulsão, a dimensão das gotículas e a carga, entre outros. Deste modo, apenas combinações de excipientes farmacêuticos muito específicos conduzirão a sistemas auto-emulsionantes eficientes. Apesar de muitos estudos terem sido realizados, existem apenas alguns fármacos que foram formulados como SEDDS (compreendendo o fármaco e misturas de óleos, agentes tensioativos, solventes e co-solventes/agentes tensioativos) confirmado a dificuldade de formulação de compostos de fármacos hidrofóbicos nestas formulações.

[0009] Foram descritos outros tipos de formulações orais de calcifediol, tais como formulações sólidas de liberação controlada que compreendem calcifediol (documento WO 2007/092755), em que o composto ativo é proporcionado dentro de uma matriz de cera que se liga ao fármaco de forma capaz de se desprender. No entanto, a presença da referida cera ou outros componentes que se ligam ao fármaco de forma capaz de se desprender não permite o desprendimento imediato de calcifediol.

[0010] Em vista do exposto, existe a necessidade de se encontrar formulações orais sólidas de calcifediol de desprendimento ou liberação imediata com biodisponibilidade aperfeiçoada.

Sumário da Invenção

[0011] Os autores da presente invenção descobriram uma formulação oral de liberação imediata de calcifediol com biodisponibilidade aperfeiçoada em relação a uma formulação oral de liberação imediata de calcifediol líquido da técnica anterior (isto é, Hidroferol®).

[0012] Por conseguinte, de acordo com um primeiro aspecto, a presente invenção é dirigida a uma cápsula mole que compreende:

- a) um invólucro de cápsula mole; e
- b) uma composição farmacêutica que compreende:
 - calcifediol,
 - um componente oleoso selecionado a partir do grupo que consiste de um triglicerídeo de cadeia média, miristato isopropílico, álcool C14-C18 alquila, um álcool C14-C18 alquenila, álcool de lanolina e as suas misturas, e
 - um solvente orgânico farmaceuticamente aceitável selecionado a partir do grupo que consiste de etanol, isopropanol, propilenoglicol, polietilenoglicol, álcool benzílico e as suas misturas;

em que a invólucro de cápsula mole encerra a composição farmacêutica e em que a dita composição farmacêutica é desprovida de ceras.

[0013] De acordo com outro aspecto mais, a presente invenção refere-se a uma cápsula mole tal como definida anteriormente, para o uso na medicina.

[0014] De acordo com outro aspecto da invenção proporciona-se uma cápsula mole tal como se definiu anteriormente neste contexto, para o uso no tratamento e/ou

prevenção de uma doença selecionada a partir do grupo que consiste de uma deficiência da vitamina D, desmineralização tais como hipocalcemia e hipofosfatemia, osteodistrofia renal, raquitismo, osteoporose, osteopenia, osteoartrite, osteoartrose, osteomalacia, hipoparatiroidismo, e doença inflamatória intestinal.

[0015] De acordo com outro aspecto da invenção relaciona-se com o uso de uma cápsula mole tal como se definiu anteriormente neste contexto, na manufatura de um medicamento para o uso no tratamento e/ou prevenção de uma doença selecionada a partir do grupo que consiste de uma deficiência da vitamina D, desmineralização tais como hipocalcemia e hipofosfatemia, osteodistrofia renal, raquitismo, osteoporose, osteopenia, osteoartrite, osteoartrose, osteomalacia, hipoparatiroidismo, e doença inflamatória intestinal.

[0016] De acordo com outro aspecto, a invenção relaciona-se com um método de tratamento e/ou prevenção de uma doença selecionada a partir do grupo que consiste de uma deficiência da vitamina D, desmineralização tais como hipocalcemia e hipofosfatemia, osteodistrofia renal, raquitismo, osteoporose, osteopenia, osteoartrite, osteoartrose, osteomalacia, hipoparatiroidismo, e doença inflamatória intestinal, sendo que o dito método compreende administrar a um paciente com necessidade desse tratamento uma cápsula mole tal como se descreveu anteriormente.

[0017] De acordo com outro aspecto, a invenção relaciona-se com um processo para preparar uma cápsula mole tal como se definiu anteriormente neste contexto, sendo que o dito processo compreende:

- a) preparar uma mistura que compreende calcifediol; o componente oleoso; e o solvente orgânico farmaceuticamente aceitável; e opcionalmente íons de

cálcio, íons de ferro, vitamina B12, vitamina B9, ácido levomefólico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ácido graxo essencial insaturado e/ou um bis-fosfonato;

- b) preparar uma mistura que compreende gelatina; o plastificante; água; e opcionalmente um agente opacificante farmaceuticamente aceitável e/ou um agente corante farmaceuticamente aceitável;
- c) formar um invólucro a partir da mistura da etapa b);
- d) preencher a invólucro com a mistura proveniente da etapa a), e
- e) submeter à secagem a cápsula obtida na etapa d).

Descrição da Figura

[0018] A Figura 1 mostra o gráfico tempo - concentração obtido no Exemplo 3, ou seja, depois da administração das cápsulas moles de calcifediol de acordo com a invenção (triângulos) ou a ampola de calcifediol de referência (círculos).

Descrição Detalhada da Invenção

[0019] No contexto da presente invenção, os seguintes termos têm o significado detalhado adiante:

[0020] O termo "AUC₀₋₇₂" refere-se à área sob a curva (conhecida matematicamente como integral) em um gráfico de concentração de fármaco em plasma sanguíneo contra tempo, a partir da hora em que o fármaco é administrado (0 horas) e terminando depois de 72 horas.

[0021] O termo "C_{max}" refere-se à concentração de soro máxima (ou de pico) que é alcançada depois da administração de calcifediol.

[0022] O termo "álcool C₁₄-C₁₈ alquila" refere-se a um radical de cadeia de hidrocarboneto linear ou

ramificada que consiste de átomos de carbono e hidrogênio, sem insaturação, tendo entre 14 e 18 átomos de carbono e que é anexado a um grupo hidroxila (OH) por meio de uma única ligação, que inclui, por exemplo, álcool miristílico (C_{14}), álcool cetílico (C_{16}), álcool estearílico (C_{18}), álcool cetostearílico (mistura de álcool cetílico e estearílico como componentes principais).

[0023] O termo "álcool $C_{14}-C_{18}$ alquenila" refere-se a um radical de cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificado que consiste de átomos de carbono e hidrogênio, que contém uma, duas ou três insaturações, que é dotado de entre 14 e 18 átomos de carbono e que é anexado a um grupo hidroxila (OH) por meio de uma única ligação, que inclui, por exemplo, álcool oleílico (C_{18}).

[0024] O termo "triglicerídeo de cadeia média" ou "MCT" refere-se a tri ésteres de glicerol e ácidos graxos C_6-C_{12} , sendo exemplos dos ditos ácidos graxos compreendidos por ácido capróico (C_6), ácido caprílico (C_8), ácido cáprico (C_{10}) e ácido láurico (C_{12}). Os três ácidos graxos do MCT podem ser iguais ou diferentes, de preferência há dois ácidos graxos diferentes. Os triglicerídeos de cadeia media preferidos são compreendidos por triglicerídeo de ácido caprílico/cáprico (comercializado como Miglyol® 812 ou 810).

[0025] O termo "ácido graxo essencial insaturado" refere-se a um hidrocarboneto de cadeia linear que é dotado de um grupo carboxila em uma extremidade com uma ou mais ligações duplas ($C = C$), de preferência uma, duas, três, quatro, cinco ou seis ligações duplas, em que a primeira ligação dupla existe na terceira ligação carbono-carbono a partir da extremidade CH_3 terminal da cadeia de carbono (ácido graxo Omega 3), na sexta ligação carbono-carbono a partir da extremidade CH_3 terminal da cadeia

carbonada (ácido graxo ômega-6), ou na nona ligação carbono-carbono a partir da extremidade CH₃ terminal da cadeia carbonada (ácido graxo ômega-9). Exemplos de ácidos graxos insaturados essenciais são os ácidos graxos ômega-3, tais como ácido α-linolênico (ALA), ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosa-hexaenóico (DHA), ácido hexadecatrienóico (HTA), ácido estearidônico (SDA), ácido eicosatrienóico (ETE), ácido eicosatetranóico (ETA), ácido heneicosapentaenóico (HPA), ácido docosapentaênico (DPA), ácido tetracosapentaenóico e ácido tetracosa-hexaenóico e as suas misturas; ácidos graxos ômega-6, tais como ácido linoléico (LA), ácido γ-linolênico (GLA), ácido calendálico, ácido eicosadienoíco, ácido di-homo-γ-linolênico (DGLA), ácido araquidônico (AA), ácido docosadienoíco, ácido docosapentaenóico, ácido tetracosatraenóico, ácido tetracosapentaenóico e as suas misturas; ácidos graxos omega-9, tais como ácido oleico, ácido elaiídico, ácido gôndico, ácido de hidromel, ácido erúcico e ácido nervônico, e como suas misturas. Os ácidos graxos omega-3 preferidos são compreendidos por ácido α-linolênico (ALA), ácido eicosapentaenóico (EPA), ácido docosa-hexaenóico (DHA) e as suas misturas. Os ácidos graxos omega-6 preferidos são compreendidos pelo ácido linoleico (LA), pelo ácido γ-linolênico (GLA), pelo ácido di-homo-γ-linolênico (DGLA), o ácido araquidônico (AA) e as suas misturas. Os ácidos graxos omega-9 preferidos são compreendidos pelo ácido oleico e ácido erúcico, ainda com maior preferência o ácido oleico.

[0026] O termo "farmaceuticamente aceitável" refere-se a entidades moleculares e composições que são fisiologicamente toleráveis e não produzem tipicamente uma reação alérgica ou assemelhada indesejável, tais como perturbação gástrica, tonturas e assemelhadas, quando

administradas a um ser humano ou a um animal. De preferência, tal como utilizado neste contexto, o termo "farmaceuticamente aceitável" significa aprovado por uma agência reguladora do governo Federal ou de um estado ou listado na Farmacopéia dos E.U.A. ou outra farmacopéia geralmente reconhecida para utilização em animais e mais particularmente em seres humanos.

[0027] O termo "saís farmaceuticamente aceitáveis" refere-se a saís de adição ácida, saís de adição de bases ou saís metálicos e podem ser sintetizados a partir do composto original que contém uma porção básica ou ácida por meio de métodos químicos convencionais. De uma maneira geral, esses saís são, por exemplo, preparados por reação das formas de ácido ou base livres destes compostos com uma quantidade estequiométrica da base ou ácido apropriado em água ou em um solvente orgânico ou em uma mistura dos dois. De uma maneira geral, são preferidos meios não aquosos tais como éter, acetato de etil, etanol, isopropanol ou acetonitrila. Exemplos de saís de adição de ácido incluem os saís de adição de ácidos minerais tais como, por exemplo, cloridrato, hidrobrometo, iodidrato, sulfato, nitrato, fosfato e saís de adição de ácido orgânico tais como, por exemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartarato, maleato, mandelato, metanossulfonato e p-toluenossulfonato. Exemplos de saís de adição de álcali incluem os saís inorgânicos tais como, por exemplo, amônio e saís alcalinos orgânicos tais como, por exemplo, etilenodiamina, etanol amina, N, N-dialquileno etanol amina, trietanol amina, glucamina e saís de aminoácidos básicos. Os exemplos de saís metálicos incluem, por exemplo, saís de sódio, potássio, cálcio, magnésio, alumínio e lítio.

[0028] O termo "polietilenoglicol" ou "PEG"

refere-se a um oligômero ou polímero de óxido de etileno com um peso molecular médio de 150 a 650 daltons, de preferência de 150 a 550 daltons, com maior preferência de 150 a 450 daltons. Os polietileno glicóis também são referidos como PEG seguidos de um número que indica o seu peso molecular médio, por exemplo PEG 200, referente a um polietilenoglicol com um peso molecular médio de 200 daltons. Os polietileno glicóis preferidos são PEG 200, PEG 400 e as misturas destes mesmos; com maior preferência PEG200, PEG400, e suas misturas.

[0029] O termo "cápsula mole" é amplamente conhecido na técnica e refere-se a uma cápsula que é dotada de uma cápsula de concha mole, em oposição às cápsulas duras que são constituídas por uma concha rígida. Uma cápsula de concha mole é feita de uma maneira geral de gelatina, água e plastificante em várias misturas que proporciona elasticidade e suavidade para as paredes (concha). As cápsula moles são formadas de um modo geral em uma única parte, ao contrário das cápsulas duras que são compostas de um corpo em duas partes que se ajustam entre si.

[0030] O termo "agente tensioativo" refere-se aos compostos que são anfifílicos, ou seja, eles contêm os dois grupos hidrofóbicos (cauda) e grupos hidrofilicos (cabeça), por essa razão, um agente tensioativo contém tanto um óleo insolúvel na água (ou solúvel em óleo), ou seja, cauda, e um componente solúvel na água, ou seja, cabeça. Exemplos de agentes tensioativos são compreendidos por produtos de polioxietileno de óleos vegetais hidrogenados, ésteres de ácidos graxos de polioxietileno-sorbitano, e outros assemelhados, por exemplo, polioxietileno (50) óleo de rícino hidrogenado que se encontra comercializado sob o nome comercial Nikkol®

(Nikkol HCO-50), polioxietileno (40) óleo de rícino hidrogenado (Nikkol HCO-40), Polioxietileno (60) óleo de rícino hidrogenado (Nikkol HCO-60); polioxietileno (20) monolaurato de sorbitano (polissorbato 20) que se encontra comercializado sob o nome comercial Tween® (Tween 20), polissorbato 21 (Tween 21), polissorbato 40 (Tween 40), polissorbato 60 (Tween 60), polissorbato 80 (Tween 80), polissorbato 81 (Tween 81); monooleato de sorbitano (Span 80); polioxi-35-óleo de rícino (Cremophor® EL); glicerídeos polioxietilados (Labrafil® M2125 Cs), glicerídeos oleicos polioxietilados (Labrafil® M1944 Cs); polioxil-8-glicerídeos caprilocaproílicos (Labrasol®); D- α -tocoferil polietilenoglicol 1000 succinato (TPGS).

[0031] O termo "cera" refere-se a uma classe de compostos químicos que são plásticos (maleáveis) próximo das temperaturas ambiente. De uma forma característica, elas fundem-se acima de 45°C para proporcionar um m líquido de baixa viscosidade. As ceras são insolúveis na água, mas solúveis em solventes orgânicos não polares. As ceras podem conter ésteres de ácidos carboxílicos e alcoóis de cadeia longa ou misturas de hidrocarbonetos substituídos, tais como ácidos graxos de cadeia longa e alcoóis primários (sendo os referidos hidrocarbonetos substituídos dotados de uma cadeia hidrocarbonada que compreende mais de 20 átomos de carbono). As ceras sintéticas são compreendidas por hidrocarbonetos de cadeia longa sem grupos funcionais. Exemplos de ceras são a cera sintética, cera micro cristalina, cera de parafina, cera de carnaúba, cera de abelha, cera chinesa (cera de insetos), cera schellac (cera de laca), espermacete de baleia, cera de lanolina, cera de ouricuri, cera de candelila, cera de esparto, Ozocerite e cera de Montan.

Cápsulas moles

[0032] De acordo com um primeiro aspecto, a presente invenção proporciona uma cápsula mole que compreende:

- a) uma concha de cápsula mole; e
- b) uma composição farmacêutica que compreende:
 - calcifediol,
 - um componente oleoso selecionado a partir do grupo que consiste de triglicerídeo de cadeia média, miristato de isopropil, álcool C14-C18 alquila, álcool C14-C18 alquenila, álcool de lanolina e as suas misturas, e
 - um solvente orgânico farmaceuticamente aceitável selecionado a partir do grupo que consiste de etanol, isopropanol, propilenoglicol, polietilenoglicol, álcool benzílico e as suas misturas;
 - em que a concha da cápsula mole contém a composição farmacêutica e em que a dita composição farmacêutica é isenta de ceras.

[0033] De preferência, a presente invenção proporciona uma cápsula mole que compreende:

- a) uma concha de cápsula mole; e
- b) uma composição farmacêutica que compreende:
 - calcifediol,
 - um componente oleoso selecionado a partir do grupo que consiste de um triglicerídeo de cadeia média, isopropil miristato, um álcool C14-C18 alquenila, bem como as suas misturas, e
 - um solvente orgânico farmaceuticamente aceitável selecionado a partir do grupo que consiste de etanol, isopropanol, propilenoglicol, polietilenoglicol, álcool benzílico bem como as suas misturas;
 - em que a concha de cápsula mole encerra a composição farmacêutica e em que a dita composição farmacêutica é desprovida de ceras.

[0034] De acordo com um a concretização, a concha de cápsula mole compreende gelatina e um plastificante selecionado a partir do grupo que consiste de glicerol, sorbitol, propilenoglicol, polietilenoglicol, dibutil sebacato, dietil ftalato, dimetil ftalato, triacetina, tributil citrato, trietyl citrato, bem como as suas misturas; de preferência um plastificante selecionado a partir do grupo que consiste de glicerol, sorbitol, bem como as suas misturas.

[0035] As gelatinas utilizadas para preparar as conchas de cápsulas moles são aquelas aprovadas pelas autoridades locais para o uso farmacêutico ou em nutrição. Estas gelatinas são principalmente de dois tipos diferentes, seja alcalino (Tipo B) ou ácido (Tipo A) com resistência média ao gel (média Bloom, tal como 150-200 Bloom). Ambos os tipos podem ser utilizados em combinação ou separadamente. De preferência, é utilizada uma combinação de gelatina tipo A e de gelatina tipo B. Exemplos de gelatinas de tipo B são as gelatinas ósseas calcárias e gelatina de couro regenerada. Exemplos de gelatinas de tipo A são gelatina de pele de porco, gelatina de pele ácida e gelatina de peixe.

[0036] De acordo com outra concretização, a concha de cápsula mole compreende:

- 40 a 80 %, em peso, de gelatina,
- 10 a 50 %, em peso, de plastificante selecionado a partir do grupo que consiste de glicerol, sorbitol, propilenoglicol, polietilenoglicol, dibutil sebacato, dietil ftalato, dimetil ftalato, triacetina, tributil citrato, trietyl citrato, bem como as suas misturas, de preferência selecionado a partir do grupo que consiste de glicerol, sorbitol, bem como as suas misturas, sendo as quantidades, em peso, expressas com

relação ao peso total de uma concha de cápsula mole.

[0037] De acordo com uma concretização particular, a concha de cápsula mole compreende:

- 40 a 80 %, em peso, de gelatina,
- 10 a 30 %, em peso, de glicerol, e
- 5 a 15 %, em peso, de sorbitol,

sendo as quantidades, em peso, expressas com relação ao peso total da concha.

[0038] De acordo com outra concretização particular, a concha de cápsula mole compreende:

- 60 a 70 %, em peso, de gelatina,
- 15 a 25 %, em peso, de glicerol, e
- 5 a 15 %, em peso, de sorbitol,

sendo as quantidades, em peso, expressas com relação ao peso total da concha.

[0039] De acordo com um a concretização, a concha de cápsula mole compreende ainda um agente opacificante farmaceuticamente aceitável e/ou um agente corante farmaceuticamente aceitável. Os agentes de opacificação são adicionados a uma concha de cápsula mole com a finalidade de tornar a concha opaca e proteger deste modo o produto de enchimento da cápsula mole, ou seja, a composição farmacêutica, em relação à luz. Os agentes de opacificação adequados são conhecidos na técnica e incluem dióxido de titânio, talco, e outros assemelhados. Os agentes de coloração são adicionados a uma concha de cápsula mole para dar à concha a cor desejada. Os agentes de coloração adequados são conhecidos na técnica e incluem amarelo pôr do sol FCF (E-110), coramina indigo (E-132), eritrosina (E-127), amarelo quinolina (E-104), e outros assemelhados.

[0040] Em particular, a concha de cápsula mole não foi submetida a qualquer processo de reticulação.

[0041] A composição farmacêutica encapsulada por meio de uma concha de cápsula mole compreende calcifediol; um componente oleoso selecionado a partir do grupo que consiste de triglicerídeo de cadeia média, miristato de isopropil, álcool C₁₄-C₁₈ alquila, álcool C₁₄-C₁₈ alquenila, álcool de lanolina, bem como as suas misturas; e um solvente orgânico farmaceuticamente aceitável selecionado a partir do grupo que consiste de etanol, isopropanol, propilenoglicol, polietilenoglicol, álcool benzílico, bem como as suas misturas. De preferência, a composição farmacêutica encapsulada por uma concha de cápsula mole compreende calcifediol; um componente oleoso selecionado a partir do grupo que consiste de um triglicerídeo de cadeia média, miristato de isopropil, um álcool C₁₄-C₁₈ alquenila, bem como as suas misturas; e um solvente orgânico farmaceuticamente aceitável selecionado a partir do grupo que consiste de etanol, isopropanol, propilenoglicol, polietilenoglicol, álcool benzílico, bem como as suas misturas.

[0042] De acordo com um a concretização, a composição farmacêutica da cápsula mole da invenção compreende:

- 0,001 a 0,2 %, em peso, de calcifediol,
- 80 a 99,9 %, em peso, do componente oleoso, e
- 0,3 a 6 %, em peso, do solvente orgânico farmaceuticamente aceitável;

sendo as quantidades, em peso, expressas com relação ao peso total de calcifediol, do componente oleoso e do solvente orgânico farmaceuticamente aceitável presente na composição farmacêutica.

[0043] De acordo com um a concretização, o componente oleoso é selecionado a partir de um triglicerídeo de cadeia média, miristato de isopropil, um

álcool C14-C18 alquenila, bem como as suas misturas. De acordo com um a concretização, o componente oleoso é selecionado a partir de um triglicerídeo de cadeia média e miristato de isopropil, de preferência a triglicerídeo de cadeia média, com maior preferência o dito triglicerídeo de cadeia média é compreendido por triglicerídeo caprílico/cáprico.

[0044] De acordo com outra concretização o solvente orgânico farmaceuticamente aceitável é selecionado a partir do grupo que consiste de etanol, isopropanol, propilenoglicol, polietilenoglicol, bem como as suas misturas, de preferência etanol.

[0045] De acordo com um a concretização, o componente oleoso é compreendido por um triglicerídeo de cadeia média, de preferência triglicerídeo caprílico/cáprico e/ou o solvente orgânico farmaceuticamente aceitável é selecionado a partir do grupo que consiste de etanol, isopropanol, propilenoglicol, polietilenoglicol, bem como as suas misturas, de preferência etanol.

[0046] De acordo com uma concretização particular, a composição farmacêutica da cápsula mole da invenção compreende:

- 0,001 a 0,2 %, em peso, de calcifediol,
- 80 a 99,9 %, em peso, de um componente oleoso selecionado a partir do grupo que consiste de um triglicerídeo de cadeia média (de preferência triglicerídeo caprílico/cáprico) e miristato de isopropil, de preferência a triglicerídeo de cadeia média (tais como triglicerídeo caprílico/cáprico), e

- 0,3 a 6 %, em peso, de um solvente orgânico farmaceuticamente aceitável selecionado a partir do grupo que consiste de etanol, isopropanol, propilenoglicol,

polietilenoglicol, bem como as suas misturas, de preferência etanol,

sendo as quantidades, em peso, expressas com relação ao peso total de calcifediol, do componente oleoso e do solvente orgânico farmaceuticamente aceitável presente invenção na composição farmacêutica.

[0047] De acordo com uma concretização particular, a composição farmacêutica da cápsula mole da invenção compreende:

- 0,001 a 0,1 %, em peso, de calcifediol,
- 80 a 99,9 %, em peso, de um componente oleoso selecionado a partir do grupo que consiste de um triglicerídeo de cadeia média (de preferência triglicerídeo caprílico/cáprico) e miristato de isopropil, de preferência a triglicerídeo de cadeia média (tais como triglicerídeo caprílico/cáprico), e

- 0,5 a 5 %, em peso, de um solvente orgânico farmaceuticamente aceitável selecionado a partir do grupo que consiste de etanol, isopropanol, propilenoglicol, polietilenoglicol, bem como as suas misturas, de preferência etanol,

sendo as quantidades, em peso, expressas com relação ao peso total de calcifediol, do componente oleoso e do solvente orgânico farmaceuticamente aceitável presente na composição farmacêutica.

[0048] De acordo com outra concretização particular, a composição farmacêutica da cápsula mole da invenção compreende:

- 0,001 a 0,1 %, em peso, de calcifediol,
- 95 a 99,9 %, em peso, de um componente oleoso selecionado a partir do grupo que consiste de um triglicerídeo de cadeia média (de preferência triglicerídeo caprílico/cáprico) e miristato de isopropil, de preferência

um triglicerídeo de cadeia média (tais como triglicerídeo caprílico/cáprico), e

- 0,5 a 1,5 %, em peso, de um solvente orgânico farmaceuticamente aceitável selecionado a partir do grupo que consiste de etanol, isopropanol, propilenoglicol, polietilenoglicol, bem como as suas misturas, de preferência etanol,

sendo as quantidades, em peso, expressas com relação ao peso total de calcifediol, do componente oleoso e do solvente orgânico farmaceuticamente aceitável presente na composição farmacêutica.

[0049] De acordo com outra concretização particular, a composição farmacêutica da cápsula mole da invenção compreende:

- 0,01 a 0,1 %, em peso, de calcifediol,
- 95 a 99,9 %, em peso, de um componente oleoso selecionado a partir do grupo que consiste de um triglicerídeo de cadeia média (de preferência triglicerídeo caprílico/cáprico) e miristato de isopropil, de preferência um triglicerídeo de cadeia média (tais como triglicerídeo caprílico/cáprico), e

- 0,5 a 1,5 %, em peso, de um solvente orgânico farmaceuticamente aceitável selecionado a partir do grupo que consiste de etanol, isopropanol, propilenoglicol, polietilenoglicol, bem como as suas misturas, de preferência etanol,

sendo as quantidades, em peso, expressas com relação ao peso total de calcifediol, do componente oleoso e do solvente orgânico farmaceuticamente aceitável presente na composição farmacêutica.

[0050] De acordo com uma concretização particular, a composição farmacêutica da cápsula mole da invenção compreende:

- 0,01 a 0,5 mg de calcifediol,
- 400 a 500 mg de um componente oleoso selecionado a partir do grupo que consiste de um triglicerídeo de cadeia média (de preferência triglicerídeo caprílico/cáprico) e miristato de isopropil, de preferência um triglicerídeo de cadeia média (tais como triglicerídeo caprílico/cáprico), e
- 2 a 20 mg de um solvente orgânico farmaceuticamente aceitável selecionado a partir do grupo que consiste de etanol, isopropanol, propilenoglicol, polietilenoglicol, bem como as suas misturas, de preferência etanol.

[0051] De acordo com outra concretização particular, a composição farmacêutica da cápsula mole da invenção compreende:

- 0,01 to 0,5 mg de calcifediol,
- 400 a 500 mg de um triglicerídeo caprílico/cáprico, e
- 4 a 6 mg de etanol, 5 a 10 mg polietilenoglicol, e/ou 2 a 8 mg de propilenoglicol, de preferência 4 a 6 mg de etanol.

[0052] De acordo com outra concretização particular, a composição farmacêutica da cápsula mole da invenção compreende:

- 0,2 a 0,4 mg de calcifediol,
- 400 a 500 mg de miristato de isopropil, e
- 4 a 6 mg de etanol.

[0053] De acordo com outra concretização particular, a composição farmacêutica da cápsula mole da invenção compreende:

- 0,2 a 0,4 mg de calcifediol,
- 400 a 500 mg de miristato de isopropil,
- 3 a 6 mg de etanol, e

- 10 a 25 mg de polietilenoglicol ou de propilenoglicol.

[0054] De acordo com outra concretização, a composição farmacêutica da cápsula mole da invenção compreende ainda cálcio ou um derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo, de preferência íons de cálcio (Ca^{2+}). Os derivados de cálcio e os derivados farmaceuticamente aceitáveis referem-se a qualquer fonte farmaceuticamente aceitável de íons de cálcio ou o cálcio, tais como sais de cálcio farmaceuticamente aceitáveis, hidróxido de cálcio e hidroxiapatita. Exemplos dos referidos sais de cálcio farmaceuticamente aceitáveis são compreendidos por carbonato de cálcio, cloreto, cloreto de hexahidrato, citrato, formiato, glicinato, bis-glicinato, glicoheptonato, gliconato, gliconolactato, glutamato, glicerofosfato, hidrogenofosfato, lactato, lactobionato, lactofosfato, levulinato, oleato, fosfato monobásico ou tribásico, pidolato, sulfato. De preferência, o íon de cálcio ou o cálcio é proporcionado como glicinato de cálcio, bis-glicinato de cálcio, hidróxido de cálcio ou as suas misturas. Com maior preferência, o cálcio ou íon de cálcio é proporcionado na forma de glicinato de cálcio, bis-glicinato de cálcio, ou as suas misturas.

[0055] De acordo com outra concretização, a composição farmacêutica da cápsula mole da invenção compreende cálcio ou um derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo; ferro ou um derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo; vitamina B12; vitamina B9 (também conhecida como ácido fólico ou folato); ácido levomefólico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e/ou ácidos graxos insaturados essenciais ou as suas misturas.

[0056] O ferro e os seus derivados referem-se a qualquer fonte farmaceuticamente aceitável de ferro, tais

como íons de ferro ($\text{Fe}^2 +$ e/ou $\text{Fe}^3 +$), que podem ser proporcionados como sais de ferro farmaceuticamente aceitáveis; e ferro elementar, que pode ser proporcionado na forma de uma metaloproteína ou como um complexo de coordenação, em que o ferro (Fe (III) ou Fe (II)) é coordenado por centros de nitrogênio, oxigénio ou enxofre pertencentes a resíduos de aminoácidos de uma proteína ou outro composto orgânico farmaceuticamente aceitável. Exemplos dos referidos sais farmaceuticamente aceitáveis de ferro são compreendidos por sais ferrosos e sais férricos, de preferência, tais como citrato de amônio férrico, fosfato férrico, pirofosfato férrico, ferritina, ferrocolinato, ascorbato ferroso, aspartato ferroso, cloreto ferroso, sulfato ferroso, tartarato ferroso, fumarato ferroso, gliconato ferroso, gluceptato ferroso, sulfato de glicina ferroso, lactato ferroso, oxalato ferroso e succinato ferroso. Exemplos das referidas metaloproteínas de ferro ou complexos de coordenação são compreendidos por complexo de glicinato de ferro, complexo de ferro glicose, complexo de ferro-frutose, complexo de ferro-polimaltose e complexo de sacarose de ferro.

[0057] De acordo com uma concretização particular, a composição farmacêutica da cápsula mole da invenção compreende:

- calcifediol,
- um triglicerídeo de cadeia média, de preferência triglicerídeo caprílico/cáprico,
- etanol, e
- cálcio ou um derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0058] De acordo com outra concretização particular, a composição farmacêutica de cápsula mole da invenção compreende:

- calcifediol,
- um triglicerídeo de cadeia média, de preferência triglycerídeo caprílico/cáprico,
- etanol,
- cálcio ou um derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo,
- ferro ou um derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo,
- vitamina B12,
- vitamina B9, ácido levomefólico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e
- um ácido graxo essencial insaturado.

[0059] De acordo com um a concretização, a composição farmacêutica da cápsula mole da invenção compreende ainda um bisfosfonato. Os bisfosfonatos são amplamente conhecidos na técnica como uma classe de fármacos que impedem a perda de massa óssea e são dotados de dois grupos de fosfonato. De preferência, o bisfosfonato é selecionado a partir do grupo que consiste de ácido alendrônico, ácido risedrônico, ácido ibandrônico, ácido clodrônico, ácido tiludrônico, ácido etidrônico, ácido pamidrônico, ácido zoledrônico, bem como as suas misturas; com maior preferência o bisfosfonato é selecionado a partir do grupo que consiste de adalendrônico, ácido ibandrônico, bem como as suas misturas.

[0060] De acordo com outra concretização preferida a composição farmacêutica da cápsula mole contém menos do que 10% de água. De preferência menos do que 5%, com maior preferência menos do que 2,5%, ainda com maior preferência 1%, e com maior preferência menos do que 0,5% de água.

[0061] De acordo com uma concretização particular, a composição farmacêutica da cápsula mole da

invenção comprehende:

- calcifediol,
- um triglicerídeo de cadeia média, de preferência triglicerídeo caprílico/cáprico,
- etanol, e
- um bisfosfonato, de preferência um ácido alendrônico, ácido ibandrônico ou as suas misturas.

[0062] Surpreendentemente, a cápsula mole da invenção forma SEDDS na ausência de um agente tensioativo, que é conhecido como sendo um dos componentes essenciais destes tipos de sistemas. Deste modo, de acordo com uma concretização preferida, a cápsula mole da invenção é isenta de agentes tensioativos.

[0063] De acordo com outra concretização preferida, a cápsula mole é isenta de um polímero celulósico. Exemplos de polímeros celulósicos são compreendidos por metilcelulose, hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose, hidroxipropil metilcelulose, hidroxipropil etilcelulose, e carboximetilcelulose de sódio.

[0064] A composição farmacêutica encapsulada na cápsula mole da presente invenção pode compreender ainda excipientes farmaceuticamente aceitáveis. O termo "excipiente farmaceuticamente aceitável" refere-se a um veículo, diluente, ou adjuvante que é administrado com o ingrediente ativo. Os excipientes farmaceuticamente aceitável convencionais são conhecidos das pessoas versadas na técnica. Por exemplo, excipientes farmacêuticos adequados encontram-se descritos em "Remington's Pharmaceutical Sciences" by E.W. Martin, 21st Edition, 2005.

[0065] Em particular, a composição farmacêutica encapsulada na cápsula mole da presente invenção é

compreendida por uma composição líquida.

[0066] A quantidade de calcifediol na cápsula mole da invenção está compreendida de preferência na faixa de 200 a 180.000 IU de calcifediol.

[0067] De acordo com uma concretização, a cápsula mole da invenção proporciona uma C_{max} de calcifediol pelo menos 1,2 vezes maior do que a C_{max} de uma quantidade equivalente de calcifediol administrado como um preparado líquido oral que contém calcifediol, um triglicerídeo de cadeia média e acetato de α -tocoferol, de preferência pelo menos 1,25 vezes maior, com maior preferência pelo menos 1,3 vezes maior, com maior preferência 1,35 vezes maior.

[0068] De acordo com outra concretização, a cápsula mole da invenção proporciona uma AUC_{0-72} pelo menos 1,2 vezes maior do que a AUC_{0-72} de uma quantidade equivalente de calcifediol administrado na forma de um preparado líquido oral que contém calcifediol, um triglicerídeo de cadeia média e acetato de α -tocoferol, de preferência pelo menos 1,25 vezes maior.

[0069] De acordo com outra concretização, a cápsula mole da invenção proporciona uma C_{max} de calcifediol que é pelo menos 1,2 vezes maior do que a C_{max} de uma quantidade equivalente de calcifediol administrado na forma de um preparado líquido oral que contém calcifediol, um triglicerídeo de cadeia média e acetato de α -tocoferol, de preferência pelo menos 1,25 vezes maior, com maior preferência pelo menos 1,3 vezes maior, com maior preferência 1,35 vezes maior; e uma AUC_{0-72} pelo menos 1,2 vezes maior do que a AUC_{0-72} de uma quantidade equivalente de calcifediol administrado na forma de um preparado líquido oral que contém calcifediol, a triglicerídeo de cadeia média e acetato de α -tocoferol, de preferência pelo menos 1,25 vezes maior.

[0070] A C_{\max} e AUC_{0-72} são determinadas utilizando-se procedimentos padrão conhecidos na técnica, de acordo com Directive 2001/20/EC. Em particular, estes parâmetros são determinados por meio da administração de calcifediol, remoção de amostras de sangue (3 ml) no tempo basal (por exemplo, o valor médio obtido em -0,5 h, -0,25 h e 0 h) e depois da administração de calcifediol (por exemplo, em 2; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 6,5; 7; 8; 10; 12; 24; 48 e 72 h). A concentração plasmática do calcifediol nas amostras de sangue é determinada por meio de HPLC-MS; a C_{\max} corresponde à concentração máxima de calcifediol, e a AUC_{0-72} é determinada pela integração da área sob o traçado da concentração de fármaco no plasma de sangue contra o tempo por meio de procedimentos matemáticos comuns, tais como pela regra trapezoidal.

[0071] O preparado líquido oral de referência que contém calcifediol, um triglicerídeo de cadeia média e acetato de α -tocoferol é compreendido por aquele que é comercializado pela Faes Farma sob o nome Hidroferol®, em que calcifediol é proporcionado na forma de uma ampola que comprehende uma solução que consiste de calcifediol (tais como 0,266 mg; 15.960 IU calcifediol; ou uma quantidade equivalente a calcifediol na cápsula mole de acordo com a presente invenção), triglicerídeos de cadeia média (1,5 ml) e acetato de α -tocoferol (0,266 mg; acetato de vitamina E). A presença de linearidade na faixa de dosagem de calcifediol (entre 0,105 mg e 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 uma dose de estudo de 0,532 mg (2 x 0,266 mg) a fim de se obter uma separação adequada na exposição assegurando que a comparação seja sensível para detectar possíveis diferenças entre as formulações.

Usos medicinais das cápsulas moles

[0072] O calcifediol foi descrito para o uso no tratamento de doenças relacionadas com a deficiência da vitamina D.

[0073] Deste modo, de acordo com outro aspecto, a presente invenção refere-se a uma cápsula mole tal como se definiu anteriormente neste contexto para o uso na medicina.

[0074] De acordo com outro aspecto a invenção é compreendida por uma cápsula mole tal como se definiu anteriormente neste contexto, para o uso no tratamento e/ou prevenção de uma doença selecionada a partir do grupo que consiste da deficiência da vitamina D, desmineralização, tais como hipocalcemia e hipofosfatemia, osteodistrofia renal, raquitismo, osteoporose, osteopenia, osteoartrite, osteoartrose, osteomalacia, hipoparatiroidismo, e doença inflamatória intestinal.

[0075] De acordo com outro aspecto a invenção relaciona-se com o uso de uma cápsula mole tal como se definiu anteriormente neste contexto, na manufatura de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de uma doença selecionada a partir do grupo que consiste de deficiência da vitamina D, desmineralização tais como hipocalcemia e hipofosfatemia, osteodistrofia renal, raquitismo, osteoporose, osteopenia, osteoartrite, osteoartrose, osteomalacia, hipoparatiroidismo, e doença inflamatória intestinal.

[0076] De acordo com outro aspecto, a invenção relaciona-se com um método de tratamento e/ou prevenção de uma doença selecionada a partir do grupo que consiste de deficiência da vitamina D, desmineralização tais como hipocalcemia e hipofosfatemia, osteodistrofia renal, raquitismo, osteoporose, osteopenia, osteoartrite,

osteoartrose, osteomalacia, hipoparatiroidismo, e doença inflamatória intestinal, sendo que o dito método compreende administrar a um paciente com necessidade desse tratamento uma cápsula mole tal como descrita anteriormente.

[0077] O termo "tratamento" ou "tratar" no contexto deste relatório significa administração de um composto ou formulação de acordo com a invenção para melhorar ou eliminar a doença ou um ou mais dos sintomas associados com a referida doença. O "tratamento" também abrange melhorar ou eliminar as sequelas fisiológicas da doença.

[0078] O termo "melhorar" no contexto da invenção é compreendido como significando qualquer melhora na situação do paciente tratado.

[0079] O termo "prevenção" ou "prevenir" refere-se à redução no risco de adquirir ou desenvolver uma determinada doença ou distúrbio, ou a redução ou inibição do reaparecimento de uma doença ou distúrbio.

[0080] Em particular, a cápsula mole para utilização como definida anteriormente destina-se a administração uma vez de três em três meses, uma vez de dois em dois meses, uma vez por mês, uma vez de três em três semanas, uma vez de duas em duas semanas, uma vez por semana ou uma vez por dia. De preferência, a cápsula mole para administração uma vez a cada três meses compreende de 24000 IU a 16000 UI de calcifediol. De preferência, a cápsula mole para administração uma vez a cada dois meses compreende de 24000 UI para 16000 UI de calcifediol. De preferência, a cápsula mole para administração uma vez por mês compreende de 24000 UI para 16000 UI de calcifediol. De preferência, a cápsula mole para administração uma vez a cada três semanas compreende de 16000 UI para 14000 UI de calcifediol. De preferência, a cápsula mole para

administração uma vez a cada duas semanas compreende de 14000 IU a 12000 UI de calcifediol. De preferência, a cápsula mole para administração uma vez por semana compreende de 10000 IU a 8000 UI de calcifediol, com maior preferência 9000 UI de calcifediol. De preferência, a cápsula mole para administração uma vez por dia compreende de 1000 UI a 400 UI de calcifediol.

[0081] Em particular, a cápsula mole para o uso tal como se definiu anteriormente neste contexto, em que a composição farmacêutica compreendida na dita cápsula mole compreende adicionalmente um bisfosfonato; de preferência a bisfosfonato selecionado a partir do grupo que consiste de ácido alendrônico, ácido risedrônico, ácido ibandrônico, ácido clodrônico, ácido tiludrônico, ácido etidrônico, ácido pamidrônico, ácido zoledrônico, bem como as suas misturas; com maior preferência um bisfosfonato selecionado a partir do grupo que consiste de ácido alendrônico, ácido ibandrônico, bem como as suas misturas. A dita cápsula mole para o uso tal como se definiu anteriormente neste contexto, destina-se à administração uma vez por mês ou uma vez por semana. De preferência, a cápsula mole para administração uma vez por mês compreende desde 24000 IU a 16000 IU de calcifediol e 150 mg de ácido ibandrônico. De preferência, a cápsula mole para administração uma vez por semana compreende desde 2800 IU a 5600 IU de calcifediol e 70 mg de ácido alendrônico. As ditas cápsulas moles são particularmente úteis para o tratamento e/ou prevenção de osteoartrite e/ou osteoartrose.

Processo para a preparação das cápsulas moles

[0082] As cápsulas moles da presente invenção podem ser preparadas por meio de qualquer processo de manufatura convencional conhecido na técnica para a preparação de cápsulas moles (conforme descrito, por

exemplo, em Gurava reddy, R. et al., *Int. J. Adv. Pharm. Gen. Res.*, 2013, 1, 20-29), tal como por meio de processo de matriz rotativa.

[0083] Em particular, outro aspecto da presente invenção refere-se a um processo para preparar a cápsula mole tal como se definiu anteriormente neste contexto, sendo que o dito processo compreende:

- a) preparar uma mistura que compreende calcifediol; o componente oleoso; e o solvente orgânico farmaceuticamente aceitável; e opcionalmente cálcio ou um derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo, ferro ou um derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo, vitamina B12, vitamina B9, ácido levomefólico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ácido graxo essencial insaturado, e/ou um bisfosfonato;
- b) preparar uma mistura que compreende gelatina; o plastificante; água; e opcionalmente um agente opacificante farmaceuticamente aceitável e/ou um agente corante farmaceuticamente aceitável;
- c) formar uma concha a partir da mistura da etapa b);
- d) preencher a concha com a mistura da etapa a), e
- e) secar a cápsula obtida na etapa d).

[0084] A etapa a) compreende a preparação de uma mistura que compreende os ingredientes que estarão presentes em uma composição farmacêutica encapsulada por uma concha de cápsula mole, isto é, calcifediol, o componente oleoso e o solvente orgânico farmaceuticamente aceitável. De preferência, a referida mistura é compreendida por uma solução. Adicionalmente, se outros ingredientes estiverem presentes em uma dita composição farmacêutica, tal como cálcio ou um derivado

farmaceuticamente aceitável do mesmo, ferro ou um derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo, vitamina B12, vitamina B9, ácido levomefolico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um ácido graxo essencial insaturado, e/ou um bisfosfonato, sendo que os referidos ingredientes também estão incluídos na mistura da etapa a). De preferência, a referida mistura é preparada por dissolução de calcifediol no solvente orgânico farmaceuticamente aceitável e depois adicionando-se a solução assim obtida aos componentes oleosos, quaisquer ingredientes adicionais que estejam presentes em uma composição farmacêutica também são adicionados ao componente oleoso. De preferência, a etapa a) é realizada sob uma atmosfera inerte, tal como sob uma atmosfera de nitrogênio.

[0085] A etapa b) compreende preparar uma mistura aquosa dos ingredientes que irão formar a concha de cápsula mole, ou seja, gelatina e plastificante; e quaisquer ingredientes adicionais que possam estar presentes tais como um agente opacificante farmaceuticamente aceitável e/ou um agente corante farmaceuticamente aceitável. De preferência, a referida mistura é compreendida por um a solução.

[0086] A etapa a) pode ser realizada antes da etapa b), a etapa b) pode ser realizada antes da etapa a), ou as etapas a) e b) podem ser realizadas simultaneamente.

[0087] A etapa c) compreende formar uma concha a partir da mistura da etapa b), e a etapa d) compreende o preenchimento da concha com a mistura da etapa a). De preferência, as etapas c) e d) são realizadas simultaneamente, por exemplo, pelo uso de tecnologia de matriz rotativa que começa com a formação de duas películas plastificadas chamadas de fitas a partir da mistura da etapa b), então faz-se passar cada fita sobre uma matriz e

veda-se à outra fita no ponto onde as duas rotativas se encontram enquanto são preenchidas com a mistura da etapa a). De acordo com uma concretização particular, a etapa c) e/ou a etapa d) são realizadas sob condições de umidade relativa (RH) controlada, tais como 20% a 40% de RH, de preferência 25% a 35% de RH, com maior preferência 30% de RH.

[0088] Finalmente, a etapa e) compreende a secagem da cápsula obtida na etapa anterior, de uma maneira geral até cerca de 6% da água remanescente, por exemplo, no secador de tambor e secador de túnel. De acordo com uma concretização particular, a etapa e) é realizada sob condições de umidade relativa (RH) controlada, tais como 10% a 30% de RH, de preferência 15% a 25% de RH, com maior preferência 22% de RH.

[0089] A presente invenção será ilustrada mais especificamente por meio dos exemplos expostos em seguida. Não obstante, deverá ser compreendido que a presente invenção não fica limitada por tais exemplos em hipótese alguma .

Exemplos

Exemplo 1. Cápsulas moles de calcifediol

a) Concha da cápsula mole

Gelatina (tipo A/B, Gelita)	147,937 mg
Sorbitol (70% v/v)	31,302 mg
Glicerol	46,096 mg
Dióxido de titânio	3,098 mg
Amarelo pôr de sol E-110	0,958 mg
Água*	q.s.

*evaporada quando da secagem da cápsula

b) Composições farmacêuticas

- Composição farmacêutica 1

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

*triglicerídeo caprílico/cáprico

- Composição farmacêutica 2:

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

*triglicerídeo caprílico/cáprico

- Composição farmacêutica 3:

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

- Composição farmacêutica 4:

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

*triglicerídeo caprílico/cáprico

Preparação da cápsula mole:

1. Dissolve-se o calcifediol no solvente orgânico farmaceuticamente aceitável.

2. A solução da etapa 1 é adicionada ao componente oleoso sob uma atmosfera de nitrogênio.

3. A mistura dos componentes da concha da cápsula mole é preparada pela provisão de água, aquecimento a 75°C, adição de glicerol e sorbitol, aquecimento a 75°C, adição de gelatina, mistura por vácuo e calor, adição de amarelo pôr de sol e dióxido de titânio, e mistura.

4. A mistura obtida na etapa 2 é dosada nas

cápsulas moles por meio da formação de uma concha de cápsula mole com a mistura da etapa 3.

Exemplo 2. Formulação do calcifediol de referência

[0093] A formulação do calcifediol de referência foi compreendida por Hidroferol® (Faes Farma) que é uma solução de calcifediol acondicionada em ampolas que compreendem:

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

*triglicerídeo caprílico/cáprico

Exemplo 3. Estudos farmacocinéticos

Método de HPCL

Descrição geral:

[0094] O método envolveu um procedimento de extração de líquido-líquido com n-pentano e subsequente derivação com 4-fenil-1,2,4-triazolina-3,5-diona (PTAD). O calcifediol e padrão interno foram medidos por meio de cromatografia líquida de alta eficiência em fase inversa acoplada a um detector de espectrometria de massa em tandem (LC/MS/MS).

Equipamento

Sistema Instrumental:

[0095] O sistema de cromatografia líquida modular foi constituído por: um coletor de amostras automático HTC (CTC-PAL), uma bomba binária de alta pressão (Agilent 1200 Series), uma bomba de alta pressão (Perkin Elmer série 200), um detector de espectrometria de massa API 4000 (MDS Sciex), um aquecedor de coluna (CROCO-CIL) e uma válvula de comutação de 10 portas (VICI).

[0096] A aquisição de dados e a integração de

dados foram realizadas utilizando-se software MDS Sciex Analyst versão 1.4.2.

Condições Cromatográficas:

[0097] As separações foram realizadas em uma coluna de fase inversa (Unison UK-C18, 2 x 50 mm, 3 µm, da Imtakt). A fase móvel A era compreendida por metilamina 1 mM, ácido fórmico a 0,1% preparado em água e a fase móvel B era compreendida por metilamina 1 mM, ácido fórmico a 0,1% preparado em metanol. A separação cromatográfica foi realizada de forma gradiente sob 40°C a uma taxa de fluxo variando entre 0,5 a 1,00 mL/min.

Condições de Detecção:

- calcifediol 607,5 → 298,0 amu
- calcifediol-d6 (Padrão Interno) 613,5 → 298,0 amu

Método de Extração:

[0098] 100 µL de solução de trabalho padrão interna foram transferidos para tubos que continham 100 µL de plasma de cada amostra (amostra de estudo, padrão de calibração ou controle de qualidade) e depois extraiu-se com n-pentano. Subsequentemente, foi derivado com PTAD.

Estudo farmacocinético

[0099] Foi realizado um ensaio clínico cruzado, em duas fases, duas seqüências, dois períodos, para comparar a biodisponibilidade de uma cápsula mole do Exemplo 1 que compreende uma composição farmacêutica 1 (cápsula mole calcifediol) em relação à formulação de referência de calcifediol do Exemplo 2 Calcifediol) após administração de dose única a voluntários saudáveis em condições de jejum.

[0100] 72 voluntários (38 homens e 34 mulheres) de 18 a 35 anos de idade foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos: grupos A e B. Em um primeiro período (P1:

6 dias), o grupo A recebeu duas ampolas de calcifediol, enquanto que o grupo B recebeu duas cápsulas moles de calcifediol. Após um período de lavagem de pelo menos 105 dias, o grupo A recebeu duas cápsulas moles de calcifediol e o grupo B recebeu duas ampolas de calcifediol durante um segundo período P2 (8 dias). Dois voluntários abandonaram o teste antes do segundo período P2 devido a razões pessoais. Finalmente, 70 voluntários (36 homens e 34 mulheres) concluíram o estudo.

[0101] A C_{max} e a AUC_{0-72} são determinadas por meio da medição da concentração plasmática de calcifediol na amostra de sangue utilizando-se HPLC-MS tal como descrito anteriormente. As amostras de sangue (3 ml) foram coletadas em um tempo basal (o valor médio obtido em -0,5 h, -0,25 h e 0 h) e depois da administração da formulação de calcifediol, seja na forma de cápsula moles ou na forma de ampolas, em 2; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 6,5; 7; 8; 10; 12; 24; 48 e 72 h). O gráfico de tempo - concentração plasmática está ilustrado na Figura 1. A C_{max} e a AUC_{0-72} foram obtidas a partir dos traçados de tempo - concentração plasmática utilizando-se software WinNonlin 6.3 (Pharsight Corporation, Cary USA). Os resultados estão ilustrados na tabela que se segue como o valor médio \pm desvio padrão (SD).

Parâmetro	Ampolas de Calcifediol	Cápsulas moles de Calcifediol
C_{max} (ng/ml)	41,46 \pm 15,42	56,44 \pm 18,15
AUC_{0-72} (ng/ml · h)	1877,05 \pm 596,56	2382,02 \pm 665,43

REIVINDICAÇÕES

1. Cápsula mole **caracterizada** pelo fato de que comprehende:

a) um invólucro da cápsula mole, em que o invólucro da cápsula mole comprehende:

- 40 a 80% em peso de gelatina;

- 10 a 50% em peso de plastificante selecionado do grupo que consiste em glicerol, sorbitol, propilenoglicol, polietilenoglicol, dibutil sebacato, dietil ftalato, dimetil ftalato, triacetina, tributil citrato, trietyl citrato e suas misturas,

as quantidades em peso sendo expressas em relação ao peso total do invólucro da cápsula mole; e

b) uma composição farmacêutica comprendendo:

- calcifediol,

- um componente oleoso selecionado do grupo que consiste em um triglicerídeo de cadeia média, miristato de isopropila, um álcool C₁₄-C₁₈ alquila, um álcool C₁₄-C₁₈ alquenila, álcool de lanolina e suas misturas, e

- um solvente orgânico farmaceuticamente aceitável selecionado do grupo que consiste em etanol, isopropanol, propilenoglicol, polietilenoglicol, álcool benzílico e suas misturas;

em que o invólucro da cápsula mole encapsula a composição farmacêutica e em que a dita composição farmacêutica é desprovida de ceras.

2. Cápsula mole, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de a composição farmacêutica comprehende:

- 0,001 a 0,2% em peso de calcifediol,

- 80 a 99,9% em peso do componente oleoso, e

- 0,3 a 6% em peso do solvente orgânico farmaceuticamente aceitável;

as quantidades em peso sendo expressas em relação ao peso total de calcifediol, componente oleoso e solvente orgânico farmaceuticamente aceitável presentes na composição farmacêutica.

3. Cápsula mole, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, caracterizada pelo fato de que o componente oleoso é selecionado do grupo que consiste em um triglicerídeo de cadeia média, miristato de isopropila, um álcool C₁₄-C₁₈ alquenila e suas misturas.

4. Cápsula mole, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que o componente oleoso é um triglicerídeo de cadeia média, preferencialmente triglicerídeo caprílico/cáprico, e/ou em que o solvente orgânico farmaceuticamente aceitável é selecionado do grupo que consiste em etanol, isopropanol, propilenoglicol, polietilenoglicol e suas misturas, preferencialmente etanol.

5. Cápsula mole, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de ser isenta de surfactantes.

6. Cápsula mole, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que a composição farmacêutica compreende ainda cálcio ou um derivado farmaceuticamente aceitável deste.

7. Cápsula mole, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que a composição farmacêutica compreende ainda ferro ou um derivado farmaceuticamente aceitável deste, vitamina B12, vitamina B9, ácido levomefólico ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e/ou um ácido graxo essencial insaturado, ou suas misturas.

8. Cápsula mole, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que a

composição farmacêutica compreende ainda um bisfosfonato.

9. Cápsula mole, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que o invólucro da cápsula mole compreende ainda um agente opacificante farmaceuticamente aceitável e/ou um agente corante farmaceuticamente aceitável.

10. Cápsula mole, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que compreende de 200 a 180000 IU de calcifediol.

11. Cápsula mole, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10 caracterizada pelo fato de ser para uso como um medicamento.

12. Uso da cápsula mole, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de uma doença selecionada do grupo que consiste em deficiência de vitamina D, desmineralização tais como hipocalcemia e hipofosfatemia, osteodistrofia renal, raquitismo, osteoporose, osteopenia, osteoartrite, osteoartrose, osteomalacia, hipoparatiroidismo e doença inflamatória intestinal.

13. Uso da cápsula mole, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que a cápsula mole é para administração uma vez a cada três meses, uma vez a cada dois meses, uma vez por mês, uma vez a cada três semanas, uma vez a cada duas semanas, uma vez por semana, ou uma vez ao dia.

14. Processo para preparar a cápsula mole, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, o processo caracterizado pelo fato de que compreende:

a) preparar uma mistura compreendendo calcifediol; o componente oleoso; e o solvente orgânico farmaceuticamente aceitável; e opcionalmente cálcio ou um

derivado farmaceuticamente aceitável deste, ferro ou um derivado farmaceuticamente aceitável deste, vitamina B12, vitamina B9, ácido levomefólico ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, um ácido graxo essencial insaturado, e/ou um bisfosfonato;

b) preparar uma mistura compreendendo gelatina, o plastificante, água e opcionalmente um agente opacificante farmaceuticamente aceitável e/ou um agente corante farmaceuticamente aceitável;

c) formar um invólucro a partir da mistura da etapa b);

d) encher o invólucro com a mistura da etapa a), e

e) secar a cápsula obtida na etapa d).

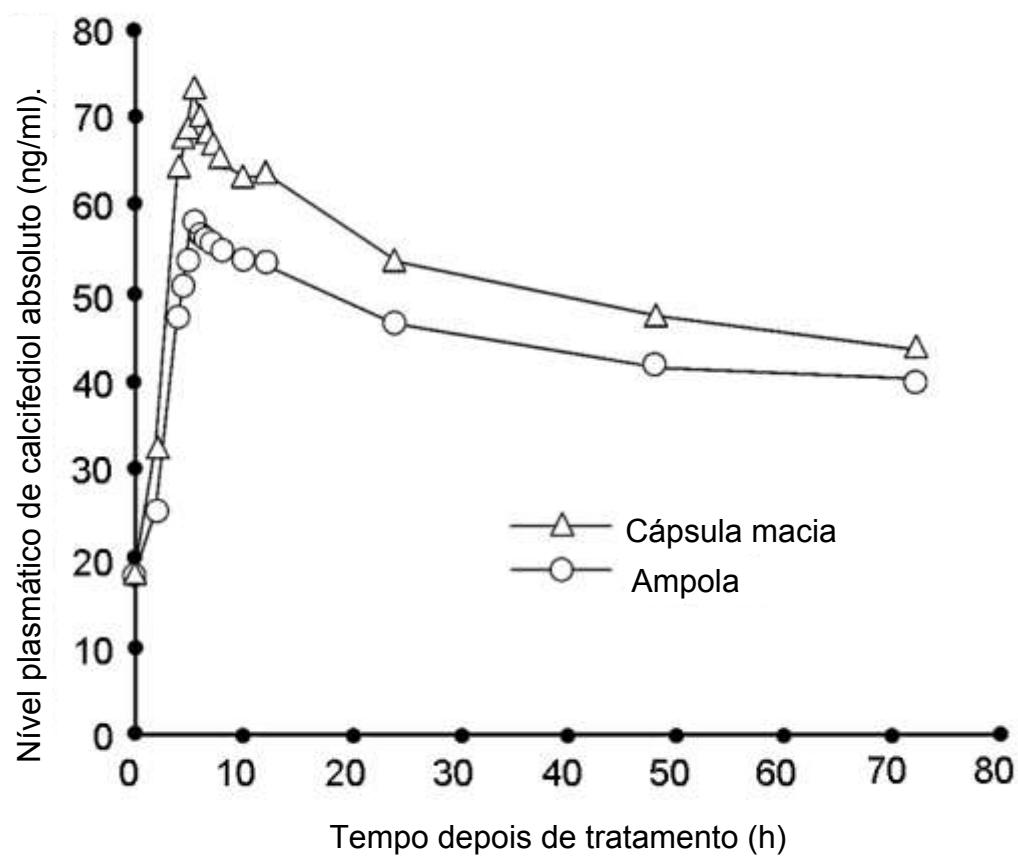


FIG. 1