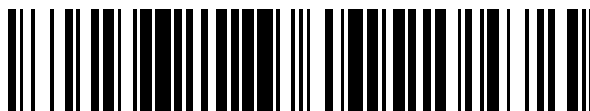


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 640**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.07.2011 E 11173836 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2012 EP 2407154**

54 Título: **Formulaciones de análogos 14-epi de la vitamina D**

30 Prioridad:

15.07.2010 US 836974
15.07.2010 EP 10305783

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.03.2013

73 Titular/es:

HYBRIGENICS (100.0%)
3/5 Impasse Reille
75014 Paris, FR

72 Inventor/es:

DELANSORNE, RÉMI

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 398 640 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

Formulaciones de análogos 14-epi de la vitamina D

5 **[0001]** La presente invención se refiere a formulaciones mejoradas de análogos 14-epi de la vitamina D.

[0002] La vitamina D pertenece, junto con las vitaminas A, E y K, al grupo de las vitaminas liposolubles. Las dos formas naturales principales de la vitamina D, la vitamina D₂ (denominada también ergocalciferol) y la vitamina D₃ (denominada también colecalciferol), son solubles en lípidos e insolubles en agua, al igual que todos sus
10 derivados químicos.

[0003] La vitamina D, sus metabolitos y análogos ejercen potentes efectos sobre el metabolismo del calcio y del fosfato y, por lo tanto, se pueden usar para la prevención y el tratamiento de deficiencias de vitamina D, como raquitismo y otros trastornos de la homeostasis mineral de huesos y plasma, tales como osteoporosis y
15 osteomalacia. Además, también se han documentado receptores de la vitamina D y actividad de la vitamina D en numerosos otros tejidos y células, donde se sabe que están implicados también en la proliferación y diferenciación celulares. La vitamina D también afecta al sistema inmune, ya que los receptores de la vitamina D se expresan en varios glóbulos blancos, que incluyen monocitos, macrófagos y linfocitos T y B.

[0004] Existe una gran variedad de formulaciones farmacéuticas de compuestos de vitamina D como ingredientes farmacéuticos activos: el ergocalciferol se encuentra disponible desde 1940 en una solución en etanol para la administración oral o en aceite de maní para inyección; el colecalciferol se comercializa desde 1964 en forma de una solución en triglicéridos de cadena media (TCM) para las administraciones oral e inyectable; en 1974 se introdujo una formulación en gotas de calcifediol (25-hidroxi-colecalciferol) en solución en propilenglicol; en 1979 se
25 aprobó el alfalcidol (1-hidroxi-colecalciferol) para la administración oral en forma de cápsulas de gelatina blanda rellenas de una solución en aceite de sésamo; en 1982 se lanzó el calcitriol (1,25-dihidroxi-colecalciferol) en cápsulas de gelatina blanda rellenas de una solución en TCM; en 1989 se puso a disposición una nueva formulación de colecalciferol en forma de solución bebible en una mezcla compleja de glicéridos polioxietilenados, propilenglicol, glicerol, Cremophor EL y tampón fosfato; en el mismo año también se comercializó una nueva formulación de
30 ergocalciferol en una mezcla compleja de glicéridos polioxietilenados y glicosilados; en 2000 se introdujo una nueva solución simple de colecalciferol en forma de solución bebible en aceite de oliva; los últimos dos compuestos innovadores de la vitamina D que han sido aprobados para uso farmacéutico oral, el doxercalciferol en 1999 y el paricalcitol en 2005, están formulados en forma de solución en TCM en cápsulas de gelatina blanda; por último, se ha desarrollado recientemente el elocalcitol para ensayos clínicos de fase IIb en cápsulas de gelatina blanda que
35 contienen TCM (documento US 7,332,482).

[0005] Se ha comparado la absorción de colecalciferol cuando se administra a voluntarios humanos en solución en cápsulas de gelatina blanda idénticas que contienen aceite de maní o TCM (Miglyol 812®); en ayunas, la biodisponibilidad del colecalciferol era aproximadamente dos veces mayor en el caso de las cápsulas de aceite de
40 maní que en las cápsulas de TCM (Holumberg y col., 1990, Biopharm. Drug Disp., 11, 807-8015). Cuando se administraba con una comida convencional, no se observó ninguna diferencia.

[0006] La biodisponibilidad del seocalcitol, un derivado del colecalciferol, se estudió en ratas en una solución en propilenglicol como formulación de referencia o en dos tipos de lípidos: TCM o triglicéridos de cadena larga (TCL) (Grove y col., 2005, J. Pharm. Sci., 8, 1830-1838). Se demostró que la biodisponibilidad de seocalcitol era dos veces mayor en ambas formulaciones lipídicas que en la solución de referencia en propilenglicol; no se observó ninguna
45 diferencia entre las formulaciones basadas en TCL y TCM.

[0007] Se ha revisado la optimización de la administración oral de compuestos lipófilos en formulaciones
50 basadas en lípidos (Porter y col., Nature Rev. Drug Discovery, 2007, 6, 231-248). Se han enumerado las diferencias entre los TCM y los TCL en diferentes mecanismos implicados en la eficacia de la biodisponibilidad de fármacos lipófilos, como la solubilización del fármaco, la reducción de la motilidad gastrointestinal, el transporte linfático frente al portal hepático, la secreción de sales biliares y de fosfolípidos endógenos o la dinámica de las fases cristalinas líquidas lamelares frente a las cúbicas en el curso de la digestión de las gotas lipídicas en vesículas, micelas mixtas
55 y micelas simples.

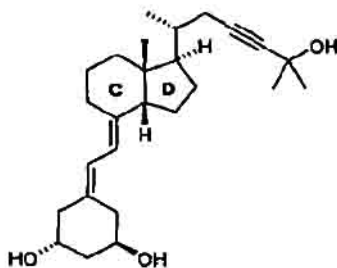
[0008] En ocasiones, la complejidad de la absorción de los fármacos lipídicos ha conducido a formulaciones complejas que incorporan varios componentes que desempeñan varios papeles diferentes, como el de disolvente, agente tensioactivo, codisolvente, co-agente tensioactivo y similares. Un sistema complejo de este tipo se ha

ensayado con seocalcitol sin observar mejora alguna en la biodisponibilidad en comparación con soluciones simples en TCM o TCL (Grove y col., 2006, Eur. J. Pharma. Sci., 28, 233-242).

[0009] Resumiendo, "la elección de los componentes específicos de una formulación para conferir propiedades farmacéuticas y biofarmacéuticas óptimas es específica del fármaco y dependerá de la dosis del fármaco y de las propiedades fisicoquímicas del compuesto en cuestión" (Porter y col., *ibid*, 2007, página 239, cuadro 3). Esto explica la diversidad de formulaciones orales existentes para la diversidad de compuestos de vitamina D, aunque las cápsulas de gelatina blanda parecen constituir la forma galénica más popular y los TCM, el excipiente más frecuente.

[0010] Por otra parte, estos denominados efectos no calcémicos de la vitamina D llevan a considerar el posible uso de los derivados de la vitamina D para diversas aplicaciones terapéuticas, tales como trastornos del sistema inmune, secreción de hormonas, diferenciación celular o proliferación celular. En particular, tales compuestos pueden resultar útiles en el tratamiento de trastornos caracterizados por una mayor proliferación celular, como en la psoriasis y/o el cáncer. En particular, se sabe que la 1,25(OH)₂-vitamina D₃, el metabolito activo de la vitamina D₃ denominado calcitriol, inhibe la proliferación de muchas líneas celulares cancerosas de diferentes orígenes *in vitro* y ralentiza la progresión de diferentes xenoinjertos tumorales *in vivo*.

[0011] Se ha informado de un gran número de análogos de calcitriol que muestran una clara disociación entre los efectos antiproliferativo y calcémico. En particular, el documento EP 0707566 B1 describe una serie de análogos de calcitriol, como los análogos 14-epi. Entre estos análogos 14-epi de calcitriol se encuentra el inecalcitol de fórmula:



[0012] Inecalcitol es la denominación común internacional para la 19-nor-9,10-seco-14βH-colesta-5(Z),7(E)-dien-23-ino-1α,3β,25-triol-23-ina (C₂₆H₄₀O₃).

[0013] El inecalcitol es un derivado sintético del calcitriol, el metabolito activo natural de la vitamina D₃. Eelen y col. (Molecular Pharmacology 67, 1566-1573, 2005) y Verlinden y col. (Journal of Bone and Mineral Research, volumen 16(4), 625-638, 2001) han demostrado el efecto antiproliferativo incrementado y el efecto calcémico marcadamente reducido del inecalcitol en comparación con el calcitriol.

[0014] El inecalcitol es un análogo original de la vitamina D que difiere de todos los demás derivados de la vitamina D en cuanto a que presenta la conformación cis del enlace entre los anillos C y D de la molécula en lugar de la configuración trans de los compuestos de vitamina D naturales (Verlinden y col., 2000, Cancer Res., 60, 2673-2679). Esta modificación, también denominada epimerización 14, fue descrita por primera vez por Maynard y col. (1994, J. Med. Chem., 37, 2387-2393) en la serie de la vitamina D y apenas se aplicó para sintetizar nuevos análogos 14-epi de la vitamina D (documento WO2004/080922 y documentos de patente relacionados; documento US 5,936,105; documento WO 95/01960 y documentos de patente relacionados; Sawada y col., 2009, Biorg. Med. Chem., 19, 5397-5400; Sawada y col., 2009, Chem. Pharm. Bull, 57, 1431-1433; Kittaka y col., 2009, Anticancer Res., 9, 3563-3569; Sawada y col., 2010, J. Steroid Biochem. Mol. Biol., doi:10.1016/j.jsbmb.2010.02.035). El inecalcitol es el derivado 14-epi de la vitamina D más avanzado en cuanto al desarrollo clínico: se ha ensayado tanto en voluntarios sanos como en pacientes humanos por administración oral en la formulación clásica de una solución en TCM en cápsulas de gelatina blanda, como elocalcitol, paricalcitol, doxercalciferol, calcitriol y la primera formulación de colecalciferol.

[0015] Una característica importante del perfil del inecalcitol es su muy baja actividad calcémica, especialmente en monos y sujetos humanos, lo que permite administrar dosis muy elevadas por vía oral. En los seres humanos, la dosis máxima tolerada (DMT) es de 4 mg al día, que es mucho más alta que la DMT de cualquier otro análogo de la

vitamina D determinada previamente: 10 µg al día para seocalcitol, 45 µg una vez a la semana para calcitriol y 150 µg al día para elocalcitol.

5 **[0016]** Así, el inecalcitol, como representante de una clase fisicoquímica única de derivados 14-epi de la vitamina D, difiere también en el intervalo de dosis al que se puede administrar. Ambas razones pueden explicar los resultados impredecibles obtenidos con formulaciones de dosis elevada de inecalcitol administradas por vía oral a monos como animales experimentales, los cuales son más representativos de la tolerancia humana que las ratas.

10 **[0017]** En vista de la estructura y las dosis únicas, las formulaciones usuales de los derivados de la vitamina D no pueden optimizarse para los análogos 14-epi. Así pues, resulta deseable proporcionar formulaciones mejoradas de los análogos 14-epi de la vitamina D, en particular de inecalcitol.

15 **[0018]** Un objetivo de la presente invención es proporcionar nuevas formulaciones orales de los análogos 14-epi de la vitamina D, tales como inecalcitol, que muestren un perfil de absorción mejorado con respecto a la formulación de dichos análogos 14-epi de la vitamina D en triglicéridos de cadena media (TCM), en particular en cuanto a la concentración máxima (C_{max}).

20 **[0019]** Preferentemente, las formulaciones de la invención muestran en mamíferos, tales como seres humanos y/o monos, un pico de C_{max} al menos dos veces mayor que la formulación en TCM.

25 **[0020]** Las formulaciones de la invención también pueden mostrar, adicional o alternativamente, una biodisponibilidad global mejorada (ABC_{0-24h}) con respecto a la formulación de dichos análogos 14-epi de la vitamina D en triglicéridos de cadena media. Preferentemente, las formulaciones de la invención conducen en mamíferos, tales como seres humanos y/o monos, a un ABC_{0-24h} mayor que la formulación de dichos análogos 14-epi de la vitamina D en triglicéridos de cadena media.

30 **[0021]** De acuerdo con un primer objeto, la presente invención se refiere a una formulación oral de un análogo 14-epi de la vitamina D, caracterizada por un perfil de absorción mejorado con respecto a la formulación de dichos análogos 14-epi de la vitamina D en triglicéridos de cadena media (TCM).

[0022] De acuerdo con un segundo objeto, la presente invención también se refiere a una formulación oral de un análogo 14-epi de la vitamina D para su uso para mejorar la absorción de dicho análogo 14-epi con respecto a la formulación en triglicéridos de cadena media.

35 **[0023]** Un perfil de absorción mejorado significa que las formulaciones orales de la invención presentan una concentración máxima (C_{max}) mayor y pueden mostrar adicionalmente una absorción global (ABC_{0-24h}) mayor que la formulación correspondiente de dicho análogo 14-epi de la vitamina D en TCM.

40 **[0024]** Como se usa en la presente memoria, la expresión "análogo 14-epi de la vitamina D" se refiere al inecalcitol.

[0025] En las formulaciones orales de la invención, la concentración de dicho análogo 14-epi en dicha formulación se encuentra entre 0,001 y 50% (peso).

45 **[0026]** Las formulaciones orales de la invención se presentan en forma de una formulación seca.

[0027] La formulación oral de la invención se presenta en forma de una formulación seca que comprende:

- 50 - al menos un análogo 14-epi de la vitamina D,
- carboximetilcelulosa (CMC)

y uno o más excipiente(s) opcional(es) farmacéuticamente aceptable(s).

55 **[0028]** En general, la formulación oral de la invención comprende entre 0,1 y 50% (peso) de CMC. En particular, se ha descubierto sorprendentemente que las formulaciones secas de análogos 14-epi de la vitamina D con CMC mejoran la absorción con respecto a las formulaciones correspondientes de dichos análogos 14-epi en TCM. Este resultado es inesperado, puesto que los análogos de la vitamina D siempre se han formulado en un medio basado en lípidos tales como aceites.

[0029] Específicamente, se ha demostrado que cuando se administra a monos inecalcitol en suspensión en una solución acuosa del excipiente enlazante/ desintegrante hidrófilo CMC, la absorción es mejor que en el caso de cualquier solución de inecalcitol en cualquier excipiente basado en lípidos. La concentración máxima es casi 12 veces mayor con las suspensiones en soluciones de CMC que con una solución en TCM. La biodisponibilidad global aumenta un 66%, como se ilustra en la figura 4.

[0030] Las formas secas incluyen comprimidos, píldoras, polvos, cápsulas duras, pastillas, trociscos, grageas y similares. Pueden contener uno o más de cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante, tal como celulosa microcristalina, derivados de celulosa, gelatina, almidón, almidón pregelatinizado, pirrolidona, polivinilpirrolidona, goma xantano o goma tragacanto; un diluyente, tal como azúcar en polvo, sales de calcio, manitol, sorbitol, caolín, almidón o lactosa; un desintegrante, tal como almidón, crospovidona, maltodextrinas y derivados de celulosa; un lubricante, tal como estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico o aceite vegetal; un deslizante, tal como talco o dióxido de silicio coloidal; un antioxidante, tal como ácido ascórbico, ascorbato sódico, ácido cítrico, tocoferoles, alfa-tocoferol o acetato de alfa-tocoferilo; un edulcorante, tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante, tal como menta o glicocolato-salicilato de metilo.

[0031] Los comprimidos preferidos pueden contener uno o más de entre carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, lactosa, dióxido de silicio coloidal, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, povidona, crospovidona, maltodextrinas, estearato de magnesio, acetato de alfa-tocoferilo o alfa-tocoferol en cualquier combinación.

[0032] Adicionalmente, los comprimidos se pueden recubrir para mejorar la estabilidad a largo plazo, para protegerlos contra la degradación gástrica o para liberarlos de forma controlada o programada. El recubrimiento se efectúa generalmente con una solución de polímeros formadores de películas, tales como poli(alcohol vinílico), polietilenglicol, derivados de celulosa (ésteres, éteres o sustituciones alifáticas) o derivados acrílicos. El recubrimiento también puede incluir colorantes farmacéuticamente aceptables, tales como óxidos de hierro, y cargas, tales como dióxido de titanio o talco. Los recubrimientos preferidos para comprimidos contienen uno o más de entre poli(alcohol vinílico), polietilenglicol de diferentes pesos moleculares, dióxido de titanio y talco.

[0033] "TCM" se refiere a triglicéridos de cadena media (TCM) que comprenden ésteres de ácido graso y glicerol con 6 a 14 carbonos: ácido caproico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico o ácido miristoleico y sus derivados. Los TCM se encuentran en aceites vegetales, tales como aceite de coco o aceite de almendra de palmiste.

[0034] "Csp" se usa en la presente memoria para indicar que el ingrediente está presente en la formulación oral en una cantidad necesaria y/o suficiente para obtener el peso final deseado de dicha formulación. Se usa, por lo tanto, para hacer referencia a la parte complementaria o cantidad equilibrada de dicho ingrediente.

[0035] Las formulaciones orales de la invención pueden presentarse en forma de una dosis unitaria. Tales dosis unitarias comprenden generalmente entre 0,5 y 20 mg de dicho análogo 14-epi.

[0036] Las formulaciones orales son adecuadas para el uso en la prevención y/o el tratamiento de raquitismo, osteoporosis, osteomalacia, psoriasis, enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple o diabetes de tipo I, hiperparatiroidismo, hiperplasia benigna de la próstata, cualquier tipo de cáncer o cualquier enfermedad asociada con la vitamina D.

[0037] De acuerdo con otro objeto más, la presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de raquitismo, osteoporosis, osteomalacia, psoriasis, enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple o diabetes de tipo I, hiperparatiroidismo, hiperplasia benigna de la próstata, cualquier tipo de cáncer o cualquier enfermedad asociada con la vitamina D, en particular cáncer, que comprende la administración de una formulación de la invención a un paciente humano o animal que lo necesite.

[0038] Las formulaciones de la invención pueden proporcionar cualquier cantidad terapéuticamente eficaz de dicho análogo 14-epi. La dosis de administración de dicho análogo 14-epi se encuentra preferentemente entre 1,5 mg y 20 mg.

[0039] Ventajosamente, el procedimiento de la invención no induce un aumento de la calcemia en el paciente tratado.

[0040] El procedimiento de la invención puede comprender la administración de dichas dosis del análogo 14-epi con una frecuencia comprendida entre cada tres días y hasta tres veces al día, como cada tres días, cada dos días (qod), una vez al día (qd), dos veces al día (bid) o tres veces al día (tid). Preferentemente, la administración se puede realizar cada dos días, una vez al día o dos veces al día.

[0041] Como se usa en la presente memoria, una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un análogo 14-epi que es eficaz para prevenir, reducir, eliminar, tratar o controlar los síntomas de las enfermedades y afecciones descritas en la presente memoria. El término "controlar" se refiere a todos los procesos en los que pueda haber una ralentización, interrupción, detención o bloqueo de la progresión de las enfermedades y afecciones descritas en la presente memoria, pero no indica necesariamente la eliminación total de todos los síntomas de la enfermedad y afección, y pretende incluir el tratamiento profiláctico. La identificación de aquellos sujetos que necesitan tratamiento de las enfermedades y afecciones descritas en la presente memoria forma parte de la habilidad y el conocimiento de un experto en la técnica. Un veterinario o médico experto en la técnica puede identificar fácilmente, mediante el uso de pruebas clínicas, exploraciones físicas, la historia médica/ familiar o pruebas biológicas y diagnósticas, aquellos sujetos que necesitan tal tratamiento.

[0042] El especialista en diagnóstico, como experto en la técnica, puede determinar fácilmente la cantidad terapéuticamente eficaz usando técnicas convencionales y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. A la hora de determinar la cantidad terapéuticamente eficaz, el especialista en diagnóstico considera una serie de factores que incluyen, pero no se limitan a: la especie del sujeto; su tamaño, edad y salud general; la enfermedad específica implicada; el grado de implicación o la gravedad de la enfermedad; la respuesta del sujeto individual; el compuesto concreto administrado; el modo de administración; la biodisponibilidad característica de la preparación administrada; la pauta de dosificación seleccionada; el uso de medicación concomitante; y otras circunstancias relevantes.

[0043] La cantidad de un análogo 14-epi necesaria para lograr el efecto biológico deseado variará en función de una serie de factores, que incluyen las características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) de los compuestos usados, la potencia de los compuestos, el tipo de enfermedad, la especie a la que pertenece el paciente, el estado patológico del paciente, la ruta de administración, la biodisponibilidad del compuesto mediante la ruta elegida, todos los factores que dictan las cantidades de dosis requeridas, la liberación y la pauta que se ha de administrar.

[0044] En el contexto de la invención, el término "tratar" o "tratamiento" como se usa en la presente memoria significa invertir, aliviar, inhibir la progresión de o prevenir el trastorno o afección al que se aplique este término o uno o más síntomas de tal trastorno o afección.

[0045] De acuerdo con la invención, los términos "paciente" o "paciente que lo necesite" hacen referencia a un animal o ser humano afectado o que es probable que se vea afectado por un estado patológico como se ha comentado anteriormente. Preferentemente, el paciente es humano.

[0046] Como se usa en la presente memoria, "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye todos los portadores, diluyentes, adyuvantes o vehículos, tales como agentes conservantes o antioxidantes, cargas, desintegrantes, humectantes, emulsionantes, agentes de suspensión, disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares. El uso de tales medios y agentes para principios activos farmacéuticos es conocido en la técnica. Se contempla el uso de cualquier medio o agente convencional en las composiciones terapéuticas, salvo que sea incompatible con el ingrediente activo. En las composiciones también se pueden incorporar ingredientes activos suplementarios como combinaciones terapéuticas adecuadas.

[0047] Las formulaciones de la invención se pueden preparar mezclando sus ingredientes.

[0048] Las formulaciones se pueden administrar convenientemente en una forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica, como los que se describen, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª ed.; Gennaro, A. R., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, PA, 2000.

Figuras**[0049]**

5 La figura 1 muestra la concentración de inecalcitol en función del tiempo después de su administración oral en TCL (aceite de oliva, aceite de girasol y aceite de maní) o en TCM en monos.

La figura 2 muestra, con fines comparativos, la concentración de inecalcitol en función del tiempo después de su administración oral con Capmul, ácido oleico o TCM en monos.

10

La figura 3 muestra la concentración de inecalcitol en función del tiempo después de su administración oral con propilenglicol en monos.

La figura 4 muestra la concentración de inecalcitol en función del tiempo después de su administración oral con CMC en monos.

15

Ejemplo 1

[0050] El inecalcitol se disolvió en aceite de maní, aceite de oliva, aceite de girasol (0,4 mg/ml, es decir 0,044% p/p), propilenglicol (0,4 mg/ml, es decir 0,039% p/p), ácido oleico (0,4 mg/ml, es decir 0,045% p/p), TCM (0,4 mg/ml, es decir 0,042 p/p) o Capmul PG8® (0,4 mg/ml, es decir 0,044% p/p) o se dispersó en forma de una suspensión lechosa fina en agua destilada de calidad farmacéutica que contenía 0,5% (p/v) de carboximetilcelulosa, correspondiente a una concentración de 3,33% p/p en la formulación del comprimido (5 mg de CMC y 2 mg de inecalcitol en cada comprimido que pesaba 150 mg sin recubrimiento). Los monos cynomolgus macho recibieron una administración oral única de una dosis alta de inecalcitol (2 mg/kg) en el mismo volumen (5 ml/kg) para cada excipiente. Se extrajeron muestras de sangre en el momento de la administración (T0) y 15, 30, 45, 60, 90 minutos, 3, 6, 9 y 24 horas después. Se prepararon alícuotas de plasma en tubos heparinizados y se analizó específicamente el inecalcitol inalterado mediante el procedimiento de HPLC/EM/EM. En las figuras 1 a 4 se representan los perfiles farmacocinéticos medios ($\pm$ ETM); las concentraciones máximas medias (Cmax) y el área bajo la curva durante 24 horas después de la administración (ABC_{0-24h}) se expresaron en relación con el valor medio observado con la solución de referencia de inecalcitol en TCM (tabla 1); se determinó el tiempo medio (Tmax) al que se observó la Cmax en los diferentes animales que recibieron el mismo tratamiento (tabla 1).

Tabla 1

35

Excipiente	Cmax (veces)	Tmax (h)	ABC _{0-24h} (%)	N
TCM	1	0,25	100	6
Ácido oleico	1,7	3	67%	4
Capmul PG8	1,9	3	121%	3
Aceite de maní	3,2	1	91%	4
Aceite de girasol	3,0	1,5	132%	4
Aceite de oliva	4,3	1	127%	4
CMC-agua	11,6	0,5	166%	9
Propilenglicol	16,5	0,75	193%	3
N: Número total de monos por formulación				

[0051] Parece que el inecalcitol se absorbe mejor en TCL (aceite de maní, aceite de girasol, aceite de oliva) que en TCM (figura 1; tabla 1). Los ácidos grasos de cadena larga, como el ácido oleico, el ácido graso mayoritario esterificado en los triglicéridos del aceite de oliva, cambiaron el curso de la absorción de inecalcitol retrasando e incrementando ligeramente su concentración máxima (figura 2; tabla 1).

40

[0052] Asimismo, parece que la solución de inecalcitol en propilenglicol se absorbe aún más fácilmente, dando como resultado valores máximos más de 15 veces mayores que en TCM. La biodisponibilidad total resultante casi se duplicó (figura 3; tabla 1). Sin embargo, el monoéster de propilenglicol con ácido caprílico (CapmulPG8®) incrementó solo 2 veces la concentración plasmática máxima de inecalcitol, estando limitado el aumento de la biodisponibilidad a aproximadamente 20% (figura 2; tabla 1).

45

[0053] Aún más sorprendente fue que cuando se administraba a monos inecalcitol en suspensión en una solución

acuosa del excipiente hidrófilo enlazante/ desintegrante carboximetilcelulosa (CMC), la absorción era mejor que en cualquier solución de inecalcitol en cualquier excipiente basado en lípidos. La concentración máxima era casi 12 veces más alta con las suspensiones en soluciones de CMC que con la solución en TCM. La biodisponibilidad global aumentó un 66% (figura 4; tabla 1).

5

Ejemplo 2: Composición de los comprimidos con 2 mg de inecalcitol

[0054]

Componente	Composición centesimal (%)	Composición unitaria (mg)
Inecalcitol	1,333	2,000
Lactosa monohidrato	66,967	100,451
Celulosa microcristalina ph102	11,000	16,500
Carboximetilcelulosa sódica	3,333	5,000
Crospovidona	15,000	22,500
Dióxido de silicio coloidal anhidro	0,500	0,750
Vitamina E seca 50%	1,667	2,501
Estearato de magnesio	0,200	0,300
Total comprimido bruto	100,000	150,002
Opadry II white 85F18422		3,000
Total comprimido recubierto		153,002

REIVINDICACIONES

1. Formulaci3n oral, en la que dicha formulaci3n es una formulaci3n seca que comprende:
 - 5 - inecalcitol,
- carboximetilcelulosa (CMC) y
- uno o m3s excipiente(s) opcional(es) farmac3uticamente aceptable(s).
2. Formulaci3n oral seg3n la reivindicaci3n 1, que comprende entre 0,1% y 50% (peso) de CMC.
3. Formulaci3n oral seg3n una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la concentraci3n de inecalcitol se encuentra entre 0,001 y 50% (peso).
4. Formulaci3n oral seg3n una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en una dosis unitaria.
5. Formulaci3n oral seg3n una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en forma de un comprimido, una p3ldora, un polvo, una c3psula dura, una pastilla, un trocisco, una gragea.
6. Formulaci3n oral seg3n una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende adem3s un aglutinante, un diluyente, un desintegrante, un lubricante, un deslizante, un antioxidante, un edulcorante o un agente saborizante.
7. Formulaci3n oral seg3n una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende entre 0,5 y 20 mg de inecalcitol.
8. Formulaci3n oral seg3n una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada por** un perfil de absorci3n mejorado con respecto a la formulaci3n de inecalcitol en triglic3ridos de cadena media (TCM).
9. Formulaci3n oral seg3n una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para el uso en la prevenci3n y/o el tratamiento de raquitismo, osteoporosis, osteomalacia, psoriasis, enfermedades autoinmunes tales como esclerosis m3ltiple o diabetes de tipo I, hiperparatiroidismo, hiperplasia benigna de la pr3stata, cualquier tipo de c3ncer o cualquier enfermedad asociada con la vitamina D.
10. Formulaci3n oral seg3n una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso para mejorar la absorci3n de inecalcitol con respecto a la formulaci3n en triglic3ridos de cadena media.

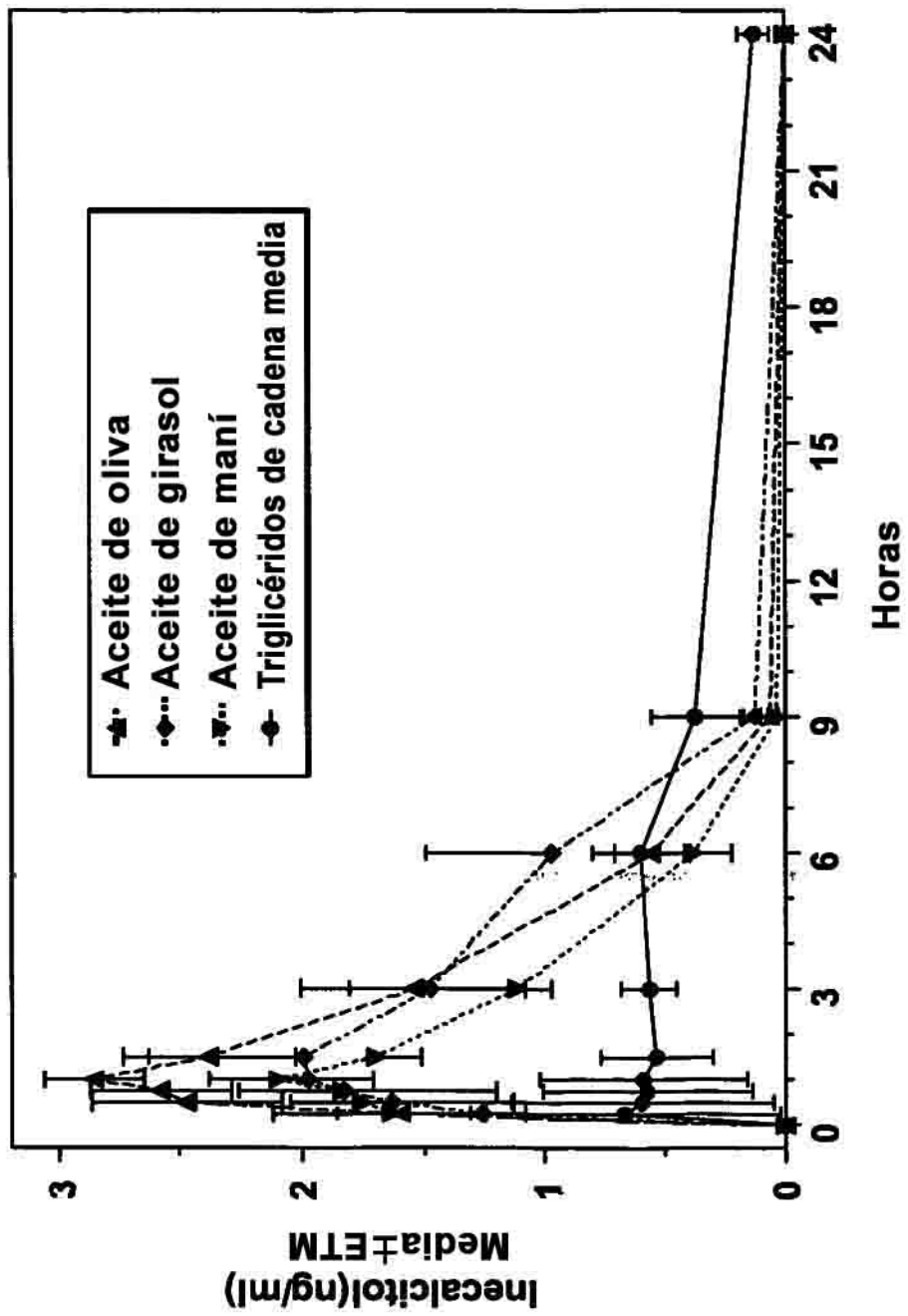


FIG.1

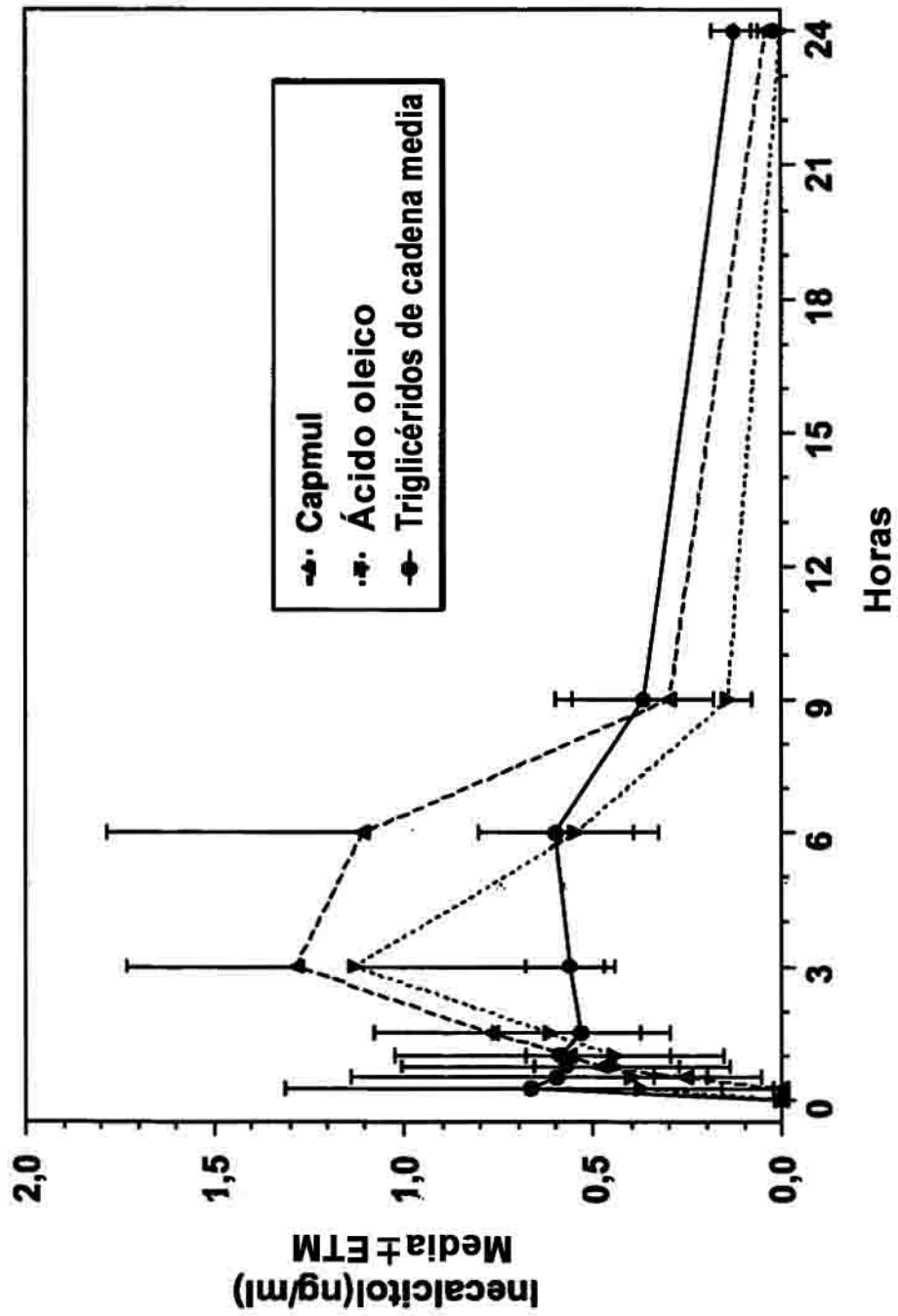


FIG.2

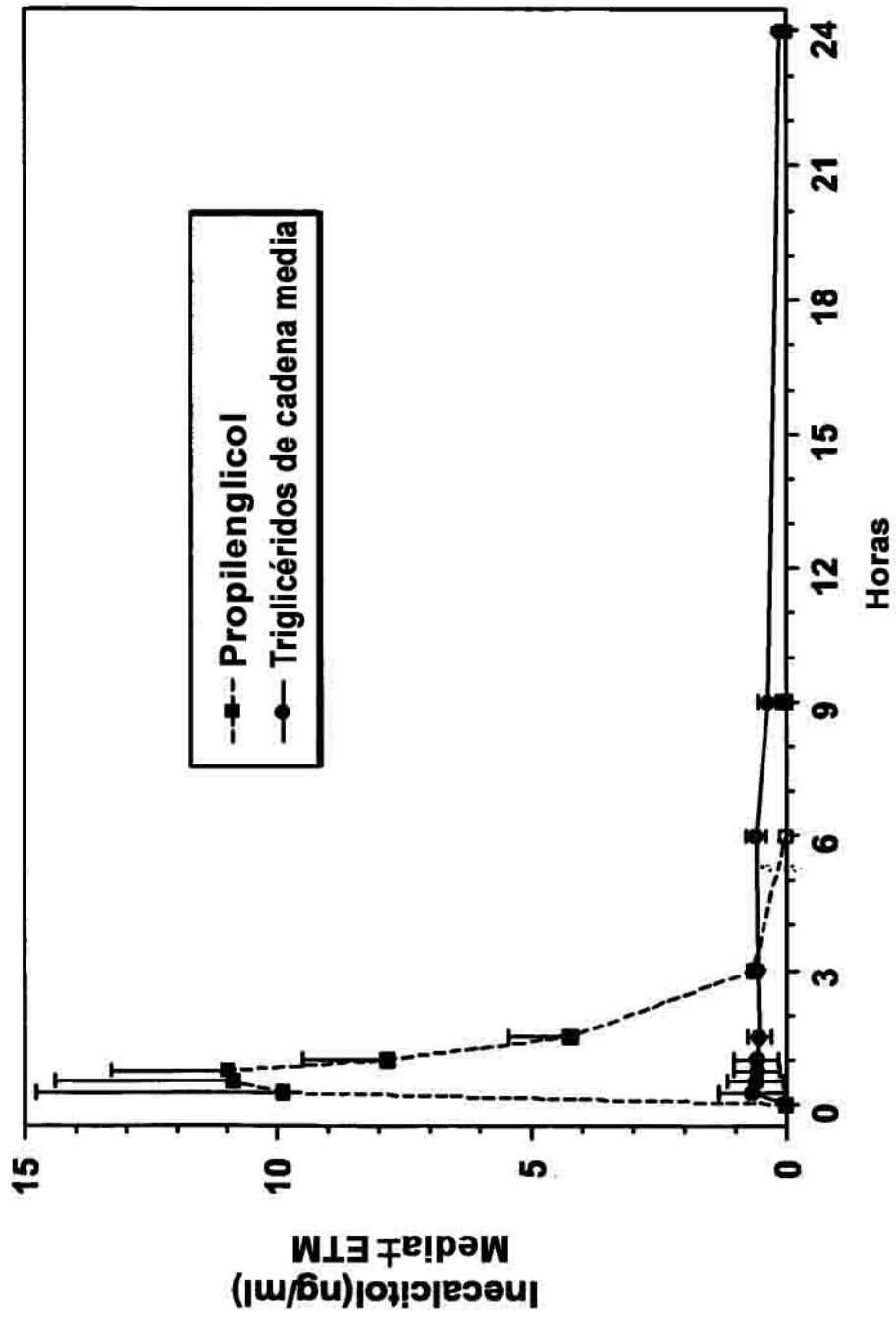
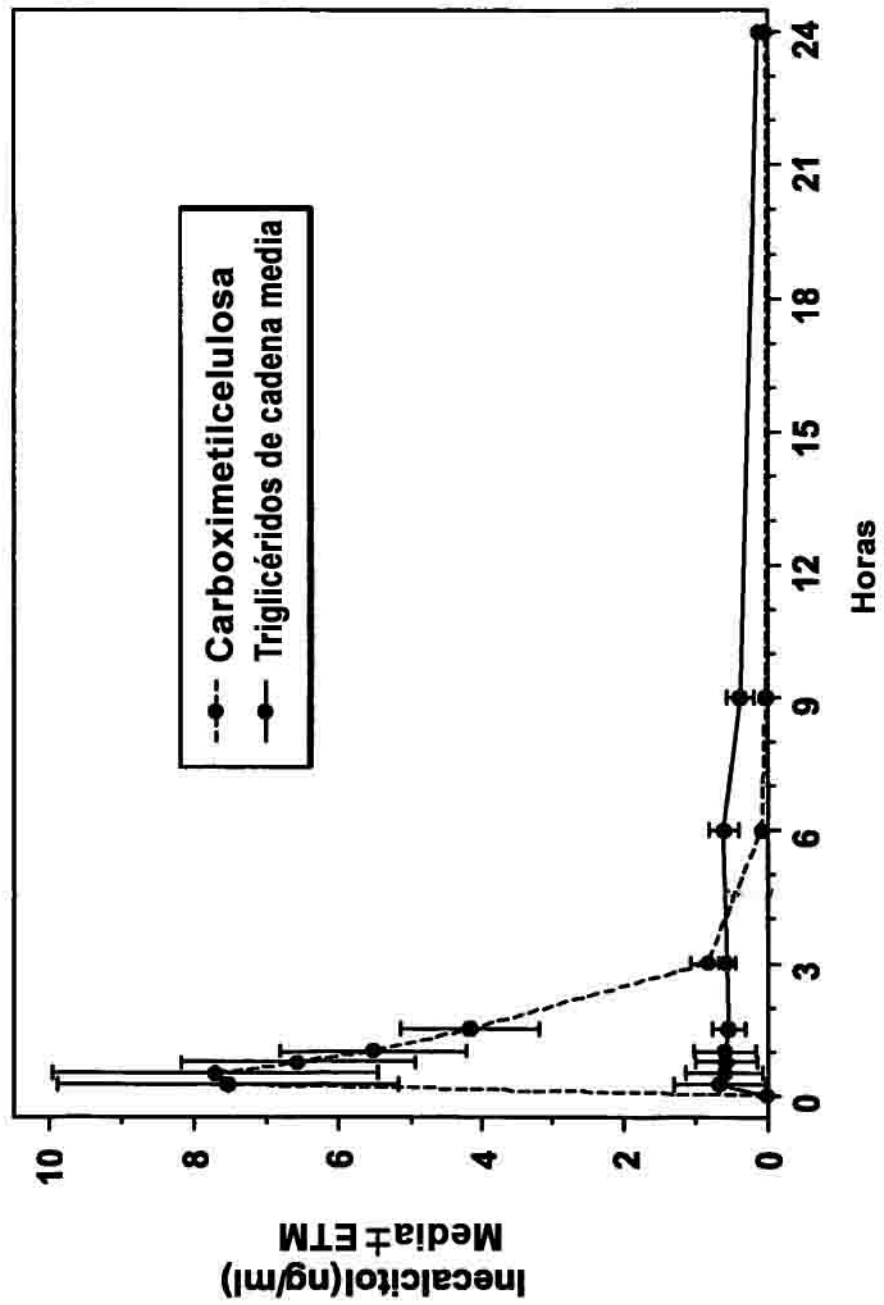


FIG.3

**FIG.4**