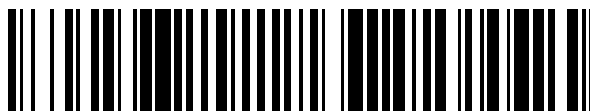


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 715**

51 Int. Cl.:

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)
A61K 9/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.07.2011 E 11173860 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2012 EP 2407155**

54 Título: **Formulaciones del inecalcitol**

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:
23.04.2013

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 2 401 715 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 del inecalcitol

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

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

10 **[0003]** La Vitamina D, sus metabolitos y análogos tienen potentes efectos en el metabolismo del calcio y el fosfato y por lo tanto se puede usar para la prevención y el tratamiento de la deficiencia de vitamina D, como el raquitismo y otros trastornos de la homeostasia del plasma y la homeostasia mineral de los huesos como la osteoporosis y la osteomalacia. Además, se han documentado receptores y actividad de Vitamina D en muchos otros tejidos y células, donde también se sabe que están involucrados en la proliferación y diferenciación celular. La Vitamina D también afecta al sistema inmune ya que los receptores de Vitamina D se expresan en numerosos leucocitos incluyendo monocitos, macrófagos y linfocitos B y T.

20 **[0004]** Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos de Vitamina D como ingredientes farmacéuticos activos muestran una gran variedad: el ergocalciferol está disponible disuelto en etanol para administración oral o en aceite de cacahuete para inyección desde 1940; el colecalciferol se comercializa como una disolución en triglicéridos de cadena media (TCM) tanto para administración oral como en inyectable desde 1964; en 1974 se introdujo una formulación en gotas de calcifediol (25-hidroxi-colecalciferol) disuelto en propilenglicol; en 1979 se autorizó el alfacalcidol (1-hidroxi-colecalciferol) para administración oral en forma de cápsulas blandas de gelatina rellenas de la disolución en aceite de sésamo; en 1982 el calcitriol (1,25-dihidroxi-colecalciferol) se lanzó en cápsulas blandas de gelatina llenas de la disolución en TCM; en 1989, se dispuso de una nueva formulación del colecalciferol en forma de disolución para beber en una mezcla compleja de glicéridos polioxietilenados, propilenglicol, glicerol, Cremophor EL y tampón fosfato; en el mismo año se comercializó también una nueva formulación de ergocalciferol en una mezcla compleja de glicéridos polioxietilenados y glicosilados; en 2000 se introdujo una nueva disolución simple de colecalciferol en aceite de oliva en forma de disolución para beber; los dos últimos compuestos innovadores de Vitamina D que se han autorizado para uso farmacéutico oral, el doxercalciferol en 1999 y el paricalcitol en 2005, se formulan en forma de disolución en TCM en cápsulas blandas de gelatina; finalmente, el elocalcitol ha alcanzado recientemente la fase IIb de los ensayos clínicos en cápsulas blandas de gelatina que contienen TCM (documento US7.332.482).

35 **[0005]** La absorción del colecalciferol se ha comparado mediante su administración a voluntarios humanos en disolución en cápsulas blandas de gelatina idénticas conteniendo ya sea aceite de cacahuete o TCM (Mygliol 812®): en ayunas, la biodisponibilidad del colecalciferol fue alrededor del doble para las cápsulas de aceite de cacahuete que para las de TCM (Holumberg y col., 1990, Biopharm. Drug Disp., 11,807-8015). Cuando se suministraron con una comida estándar no se observó ninguna diferencia.

40 **[0006]** Se estudió en ratas la biodisponibilidad del seocalcitol, un derivado de colecalciferol, en forma de disolución 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 un aumento de dos veces en la biodisponibilidad del seocalcitol en ambas formulaciones lipídicas respecto a la disolución de referencia en propilenglicol; no se observó diferencia entre las formulaciones basadas en TCL y TCM.

50 **[0007]** Se ha revisado la optimización de la administración oral de los compuestos lipofílicos (Porter y col., Nature Rev. Drug Discovery, 2007, 6, 231-248). Se enumeraron las diferencias entre TCM y TCL para los diferentes mecanismos involucrados en la eficacia de la biodisponibilidad de los fármacos lipofílicos tales como la solubilización del fármaco, la reducción de la motilidad gastrointestinal, el transporte linfático en contraposición al portal hepático, la secreción de sales biliares y de fosfolípidos endógenos o la dinámica de la fase líquida cristalina lamelar en contraposición a la cúbica durante la digestión de las gotas de lípidos a vesículas, micelas mixtas y micelas simples.

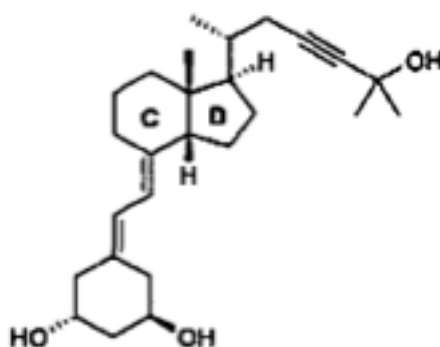
55 **[0008]** La complejidad de la absorción de fármacos lipídicos ha llevado a veces a formulaciones complejas que incorporan varios componentes que juegan varios papeles diferentes como el de disolvente, tensioactivo, co-disolvente, co-tensioactivo y semejantes. Semejante sistema complejo se ha probado con seocalcitol sin observar ninguna mejoría en la biodisponibilidad comparada con disoluciones simples en TCM o TCL (Grove y col., 2006, Eur. J. Pharma. Sci., 28,233-242).

60 **[0009]** En resumen, *“la elección de componentes de formulación específicos para proporcionar propiedades*

farmacéuticas y biofarmacéuticas óptimas es específico del fármaco y dependerá de la dosis del fármaco y las propiedades físico-químicas del compuesto en cuestión" (Porter y col., ibídem 2007, pág. 239, recuadro 3).

[0010] Por otro lado, estos llamados efectos no calcémicos de la Vitamina D llevan a considerar el posible uso de los derivados de la vitamina D para diversas aplicaciones terapéuticas como trastornos del sistema inmune, secreción hormonal, diferenciación celular o proliferación celular. En particular, tales compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos caracterizados por un aumento de la proliferación celular como la psoriasis y/o el cáncer. En particular, se sabe que 1,25 (OH)₂-vitamina D₃, el metabolito activo de la vitamina D₃ llamado calcitriol, tiene la capacidad de inhibir la proliferación de muchas líneas celulares cancerígenas de diversos orígenes *in vitro* y de ralentizar la progresión de diversos xenoinjertos tumorales *in vivo*.

[0011] Se ha informado de un gran número de análogos del calcitriol que muestran una clara disociación entre efectos antiproliferativos y calcémicos. En particular, el documento EP 0 707 566 B1 da a conocer varios análogos del calcitriol tales como los análogos 14-epi. Entre estos análogos 14-ep del calcitriol está el inecalcitol de fórmula:



[0012] Inecalcitol es el nombre internacional no patentado del 19-nor-9,10-seco-14βH-colesta-5(Z),7(E)-dien-23-ino-1α, 3β,25-triol-23-ina(C₂₈H₄₀O₃).

[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) mostraron los efectos antiproliferativos aumentados y los efectos calcémicos marcadamente inferiores del inecalcitol en comparación con el calcitriol.

[0014] El inecalcitol es un análogo original de la vitamina D diferente de otros derivados de la vitamina D por la conformación *cis* de su unión entre los anillos C y D de la molécula, en vez de la configuración *trans* de los compuestos de vitamina D naturales (Verlinden y col., 2000, Cancer Res., 60. 2673-2679). Esta modificación, también llamada 14-epimerización, fue descrita por primera vez por Maynard y col. (1994, J. Med. Chem., 37,2387-2393) en la serie de la vitamina D, y sólo en muy raras ocasiones se ha aplicado a la síntesis de nuevos análogos 14-epi de la vitamina D (documento WO 2004 080922 y documentos citados en la patente; documento US 5,936,105; documento WO95/01960 y documentos citados en la patente; Sawada y col., 2009, Bioorg. 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/jsbmb.2010.02.035). El inecalcitol es el derivado 14-epi de la vitamina D más avanzado en términos de desarrollo clínico: se ha probado en voluntarios sanos y en pacientes humanos mediante administración oral en la formulación clásica en forma de disolución en TCM en cápsulas blandas de gelatina análogamente a elocalcitol, paricalcitol, doxercalciferol, calcitriol y la primera formulación del colecalciferol.

[0015] Una característica básica del perfil del inecalcitol es su reducida actividad calcémica, especialmente en monos y seres humanos, permitiendo la administración oral de dosis muy altas. En seres humanos, la dosis máxima tolerada (DMT) es 4mg por día, mucho más alta que la DMT de cualquier otro análogo de la vitamina D que se haya determinado con anterioridad: 10µg al día para el seocalcitol, 45 µg una vez por semana para el calcitriol y 150 µg al día para el elocalcitol.

[0016] Por consiguiente, el inecalcitol, como representante de una clase físico-química única de derivados 14-epi de la vitamina D, también difiere en el intervalo de dosis a la cual puede ser administrado. Ambas razones pueden explicar los resultados impredecibles obtenidos con formulaciones a dosis altas del inecalcitol administradas por vía oral a monos como animales de ensayo, más representativos de la tolerancia humana que las ratas.

[0017] En vista de la estructura y dosis únicas, las formulaciones normales de los derivados de vitamina D pueden no estar optimizadas para los análogos 14-epi. Por consiguiente, es deseable proporcionar formulaciones mejoradas del inecalcitol.

[0018] Es un objeto de la presente invención proporcionar nuevas formulaciones orales del inecalcitol que muestren un perfil de absorción mejorado respecto a la formulación de triglicéridos de cadena media (TCM) de los ya mencionados análogos 14-epi de la vitamina D, en particular en términos de la concentración máxima (Cmax).

[0019] Preferiblemente, las formulaciones de la invención presentan al menos un aumento de dos veces de la Cmax respecto a la formulación en TCM en mamíferos, tal como en seres humanos y/o monos.

[0020] Las formulaciones de la invención pueden también presentar adicional o alternativamente una biodisponibilidad global aumentada (ABC_{0-24h}) respecto a la formulación de triglicéridos de cadena media de los mencionados análogos 14-epi de la vitamina D. Preferiblemente, las formulaciones de la invención conducen a un ABC_{0-24h} más alta que la de la formulación de triglicéridos de cadena media de los mencionados análogos 14-epi de la vitamina D en mamíferos, tal como en seres humanos y/o monos.

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

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

[0023] El perfil de absorción mejorado es tal que las formulaciones orales de la invención tienen una concentración máxima (Cmax) superior y pueden mostrar adicionalmente una mayor absorción global (ABC_{0-24h}) que la correspondiente formulación en TCM de los mencionados análogos 14-epi de la vitamina D.

[0024] Según se usa en el presente documento, el término "análogo 14-epi de la vitamina D" se refiere al inecalcitol.

[0025] En las formulaciones orales de la invención, la concentración de los mencionados análogos 14-epi en la mencionada formulación está comprendida entre el 0,001 y 50% (en peso).

[0026] Las formulaciones orales de la invención están en forma de una cápsula blanda de gelatina que comprende:

- Inecalcitol

- Al menos un triglicérido de cadena larga (TCL) elegido de entre el aceite de oliva, el aceite de girasol y sus mezclas y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables opcionales.

[0027] Generalmente, en la formulación oral, la concentración (peso) de los TCL está comprendida entre 1% y c.s.p

[0028] También se ha descubierto sorprendentemente que las formulaciones del inecalcitol con triglicéridos de cadena larga (TCL) conducen a una absorción mejorada respecto a las correspondientes formulaciones con TCM de los mencionados análogos 14-epi. Este resultado es inesperado ya que esta actividad mejorada no se obtiene con los correspondientes ácidos grasos de cadena larga no esterificados tales como el ácido oleico.

[0029] El término "Triglicéridos de cadena larga" se refiere a cadenas largas compuestas de ésteres grasos de glicerol de más de 14 átomos de carbono. Preferiblemente, se componen de 15 a 24 átomos de carbono. De acuerdo con la invención, los triglicéridos de cadena larga son aceites de oliva y girasol y sus mezclas.

[0030] En contraste, TCM se refiere a triglicéridos de cadena media (TCM) que se componen de ésteres de ácidos grasos y glicerol de 6 a 14 carbonos: el ácido caproico, el ácido caprílico, el ácido cáprico, el ácido láurico, el ácido mirístico o el ácido miristoleico y sus derivados TCM se encuentran en aceites vegetales como el aceite de coco o el aceite de palmiste.

[0031] Específicamente, el inecalcitol se absorbió mejor en TCL (aceite de cacahuete, aceite de girasol, aceite de oliva) que en TCM, como se deduce de los resultados ilustrados en la Figura 1.

[0032] Los ácidos grasos de cadena larga como el ácido oleico, la mayoría ácidos grasos esterificados en los triglicéridos del aceite de oliva, cambiaron el curso de la absorción del inecalcitol retrasando y aumentando ligeramente la concentración máxima, pero redujeron su biodisponibilidad global, como se ilustra en la Figura 2.

[0033] Las cápsulas blandas de gelatina se fabrican a partir de mezclas de gelatinas, opcionalmente combinadas con plastificantes como el glicerol, glicerina, sorbitol y derivados del sorbitol. Las cápsulas blandas de gelatina pueden llenarse con varias disoluciones o emulsiones del ingrediente farmacéuticamente activos en TCL solo, o bien mezclado con otros excipientes como tensioactivos tal como polietilenglicéridos, polisorbato, aceite de ricino hidrogenado y similares, emulsionantes como fosfolípidos, monoglicéridos o diglicéridos semisintéticos, propilenglicol, ésteres del propilenglicol, ésteres de ácidos grasos, derivados del colesterol, lecitinas y similares, o antioxidantes como el butilhidroxianisol, el butilhidroxitolueno, el ácido ascórbico, el ácido cítrico, los tocoferoles o el alfa-tocoferol y semejantes.

[0034] “Qsp” se usa en el presente documento para indicar que el ingrediente está presente en la formulación oral en la cantidad necesaria y/o suficiente para lograr el peso final deseado de la mencionada formulación. Se usa por lo tanto para referirse a la parte complementaria o cantidad equilibrada del mencionado ingrediente.

[0035] Las formulaciones orales de la invención pueden estar en forma de una dosis unitaria. Dichas dosis unitarias generalmente se componen de 0,5 a 20 mg del mencionado análogo 14-epi.

[0036] Las formulaciones orales son aptas para su uso en la prevención y/o tratamiento del raquitismo, osteoporosis, osteomalacia, psoriasis, enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple o la diabetes de tipo I, el hiperparatiroidismo, la hiperplasia prostática benigna, 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 tratar y/o prevenir el raquitismo, la osteoporosis, la osteomalacia, la psoriasis, enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple o la diabetes de tipo I, el hiperparatiroidismo, la hiperplasia prostática benigna, cualquier tipo de cáncer o cualquier enfermedad asociada con la vitamina D, en particular el cáncer, comprendiendo la administración de una formulación de la invención a un paciente humano o animal necesitado de la misma.

[0038] Las formulaciones de la invención pueden proporcionar cualquier cantidad terapéuticamente eficaz del mencionado análogo 14-epi. La dosis de administración del mencionado análogo 14-epi está preferiblemente comprendida entre 1,5 mg y 20 mg.

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

[0040] El procedimiento de la invención puede comprender la administración de las mencionadas dosis del análogo 14-epi, a una frecuencia comprendida de entre cada tres días hasta tres veces al día, como cada tres días, en días alternos (qod), una vez al día (qd), dos veces al día (bid) o tres veces al día (tid). Preferiblemente, la administración puede realizarse en días alternos, una vez al día o dos veces al día.

[0041] Según se usa en el presente documento, una “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad de análogo 14-epi que sea eficaz para prevenir, reducir, eliminar, tratar o controlar los síntomas de las anteriormente descritas enfermedades y dolencias. El término “controlar” está previsto para referirse a todos los procesos en los que pueda haber un entencimiento, interrupción, pausa o detención de la progresión de las enfermedades y dolencias descritas anteriormente, pero no indica necesariamente la total eliminación de todos los síntomas de las enfermedades y dolencias, y está prevista para incluir tratamiento profiláctico. La identificación de aquellos sujetos que necesitan tratamiento de las anteriormente descritas enfermedades y dolencias está dentro de la habilidad y el conocimiento de la persona experta en la técnica. Un veterinario o un médico experto en la técnica pueden identificar fácilmente, mediante el uso de pruebas clínicas, examen físico, antecedentes familiares/médicos o pruebas biológicas y diagnósticas, a aquellos sujetos que necesitan dicho tratamiento.

[0042] Una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser determinada fácilmente por el especialista en diagnóstico a cargo del paciente, como persona experta en la técnica, mediante el uso de técnicas convencionales y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Al determinar la cantidad terapéuticamente eficaz, el especialista en diagnóstico a cargo del paciente tiene en cuenta diferentes factores incluyendo, pero no limitados a: la especie de que se trate; su tamaño, edad y salud general; la enfermedad específica implicada; el grado de implicación o la gravedad de la enfermedad; la respuesta individual del sujeto; el compuesto particular administrado; la vía de administración; la biodisponibilidad característica de la preparación administrada; la pauta de dosis elegida; el uso de medicación concomitante y otras circunstancias relevantes.

[0043] La cantidad del análogo 14-epi que se requiere para conseguir el efecto biológico deseado variará dependiendo de numerosos factores, incluyendo las características químicas (p. ej. hidrofobia) de los compuestos empleados, la potencia de los compuestos, el tipo de enfermedad, la especie a la que pertenece el paciente, el estado de la enfermedad del paciente, la vía de administración, la biodisponibilidad del compuesto por la vía elegida, todos factores que dictan las cantidades de dosis requeridas, la pauta y la vía de administración.

[0044] En el contexto de la invención, el término “tratar” o “tratamiento”, según se usa en el presente documento, significa revertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o dolencia al que se aplican dichos términos, o uno o más síntomas de dicho trastorno o dolencia.

[0045] En el contexto de la invención, los términos “paciente” o “paciente necesitado de la misma” están previstos para un animal o un humano afectados o con probabilidad de verse afectados por una dolencia patológica como las discutidas más arriba. Preferiblemente, el paciente es humano.

[0046] Según se usa en el presente documento, “excipiente farmacéuticamente aceptable” incluye cualquier transportador, diluyente, adyuvante o vehículo, tales como agentes conservantes o antioxidantes, cargas, agentes disgregadores, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes suspensores, disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y que retrasan la absorción y similares. El uso de dichos medios o agentes para las sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto si cualquier medio o agente convencional es incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en la composición terapéutica. También se pueden incorporar ingredientes activos suplementarios a las composiciones como combinaciones terapéuticas aptas.

[0047] Las formulaciones de la invención pueden prepararse mediante la mezcla de sus ingredientes.

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

Figuras

[0049]

La Figura 1 muestra la concentración dependiente del tiempo del inecalcitol tras su administración oral en TCL (aceite de oliva, aceite de girasol y aceite de cacahuete) o en TCM a monos.

La Figura 2 muestra la concentración dependiente del tiempo del inecalcitol tras su administración oral con capmul, ácido oleico o TCM a monos, con fines comparativos.

La Figura 3 muestra la concentración dependiente del tiempo del inecalcitol tras su administración oral con propilenglicol a monos.

La Figura 4 muestra la concentración dependiente del tiempo del inecalcitol tras su administración oral con TCC a monos.

[0050] Los siguientes ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos y no limitantes.

Ejemplo 1

[0051] El inecalcitol se disolvió en aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de girasol (0,4 mg/ml, es decir, 0,044% en peso), propilenglicol (0,4 mg/ml, es decir, 0,039% en peso), ácido oleico (0,4 mg/ml, es decir, 0,045% en peso), TCM (0,4 mg/ml, es decir, 0,042% en peso), o Capmul PG8® (0,4 mg/ml, es decir, 0,044% en peso), o dispersado como fina suspensión lechosa en agua destilada calidad farmacéutica que contenía un 0,5% (peso/volumen) de carboximetilcelulosa, correspondiendo a una concentración de 3,33% en peso en la formulación en comprimidos (5 mg de TCC y 2 mg de inecalcitol en cada comprimido con un peso de 150 mg sin el recubrimiento). Un macho de macaco recibió una única administración oral de una dosis alta de inecalcitol (2 mg/kg) en el mismo volumen (5 mg/kg) para cada excipiente. Se obtuvieron muestras de sangre en el momento de la administración (To) y 15, 30, 45, 60, 90 minutos, 3, 6, 9 y 24 horas después. Se prepararon alícuotas de plasma en tubos heparinizados y el inecalcitol sin alterar fue analizado mediante el procedimiento HPLC/MS/MS. Los perfiles farmacocinéticos medios ($\pm$ SEM) se trazan en las figuras 1 a la 4; las concentraciones medias máximas (Cmax) y el

área bajo la curva a lo largo de 24 horas tras la administración (ABC_{0-24h}) se expresaron en relación al valor medio observado con la disolución de referencia del inecalcitol en TCM (Tabla 1); se determinó el tiempo medio (T_{max}) al cual se observó la C_{max} en los distintos animales que recibieron el mismo tratamiento (Tabla 1).

Excipiente	C_{max} (múltiplo)	T_{max} (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 cacahuete	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				

[0052] Parece que el inecalcitol se absorbió mejor en TCL (aceite de cacahuete, aceite de girasol, aceite de oliva) que en TCM (figura n°1; Tabla 1). Los ácidos grasos de cadena larga como el ácido oleico, la mayoría ácidos grasos esterificados en los triglicéridos del aceite de oliva, cambiaron el curso de la absorción del inecalcitol al retrasar y aumentar ligeramente su concentración máxima (figura 2; Tabla 1).

[0053] También parece que la disolución del inecalcitol en propilenglicol fue incluso más fácilmente absorbida provocando un aumento de más de 15 veces en los valores máximos respecto a TCM. La biodisponibilidad total resultante fue casi del doble (figura 3; Tabla 1). Sin embargo, el monoéster del propilenglicol con ácido caprílico (CapmulPG8) aumentó la concentración máxima plasmática del inecalcitol solamente en un factor de 2, con un aumento en la biodisponibilidad limitado a aproximadamente el 20% (figura 2; Tabla 1).

[0054] Más sorprendente aún, cuando el inecalcitol fue administrado en suspensión en una disolución acuosa del excipiente hidrofílico ligante/disgregador carboximetilcelulosa (CMC) a monos, la absorción fue mejor que con cualquier disolución de inecalcitol en cualquier excipiente lipídico. La concentración máxima fue casi doce veces mayor con suspensiones en disoluciones de CMC que con disolución en TCM. La biodisponibilidad global aumentó en un 66% (figura 4; Tabla 1).

Ejemplo 2: Composición de los comprimidos de Inecalcitol de 2 mg

[0055]

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 de comprimido bruto	100,000	150,002
Opadry II White 85F18422		3,000
Total de comprimido recubierto		153,002

REIVINDICACIONES

1. Una formulación oral en la que dicha formulación es una cápsula blanda de gelatina que comprende:
- 5
- inecalcitol,
 - al menos un triglicérido de cadena larga (TCL) seleccionado entre el aceite de oliva, el aceite de girasol y sus mezclas, y
 - uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables opcionales.
- 10
2. La formulación oral de acuerdo con la reivindicación 1, donde la concentración (en peso) de TCL está comprendida entre 1% y csp.
3. La formulación oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la concentración de inecalcitol está comprendida entre el 0,001 y el 50% (en peso).
- 15
4. La formulación oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en una dosis unitaria.
5. La formulación oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, conteniendo de 0,5 a 20 mg de inecalcitol.
- 20
6. La formulación oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 **caracterizada por** un perfil de absorción mejorado respecto a la formulación del inecalcitol en triglicéridos de cadena media (TCM).
- 25
7. La formulación oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en forma de una cápsula blanda de gelatina que contiene una disolución o emulsión de un ingrediente farmacéuticamente activo en TCL solo o mezclado con otros excipientes, emulsionantes o antioxidantes, y semejantes.
- 30
8. La formulación oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en la prevención y/o tratamiento del raquitismo, osteoporosis, osteomalacia, psoriasis, enfermedades autoinmunes como esclerosis múltiple o diabetes tipo I, hiperparatiroidismo, hiperplasia prostática benigna, cualquier tipo de cáncer o cualquier enfermedad asociada con la vitamina D.
- 35
9. La formulación oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en la mejora de la absorción del inecalcitol respecto a la formulación en triglicéridos de cadena larga.

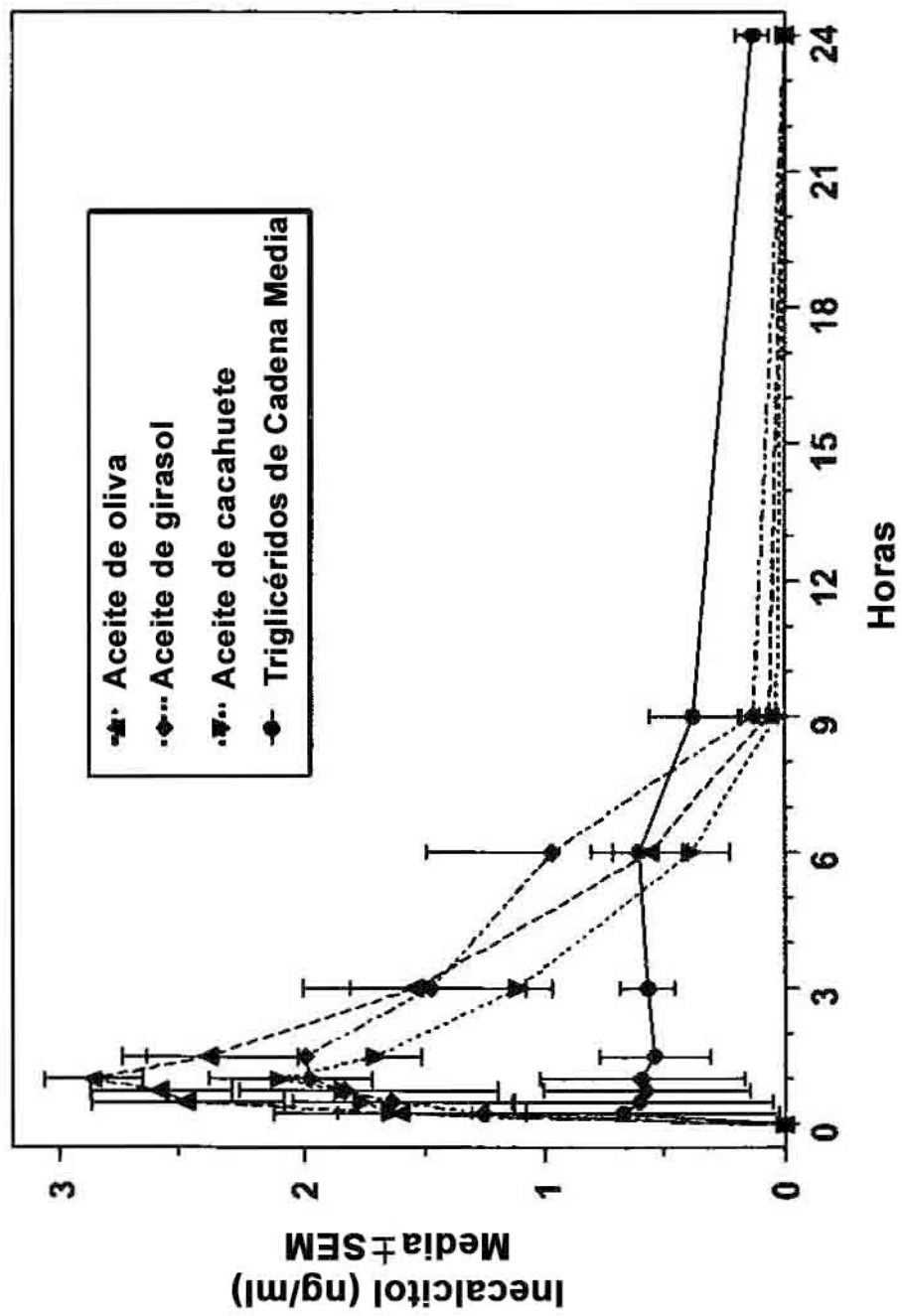


FIG.1

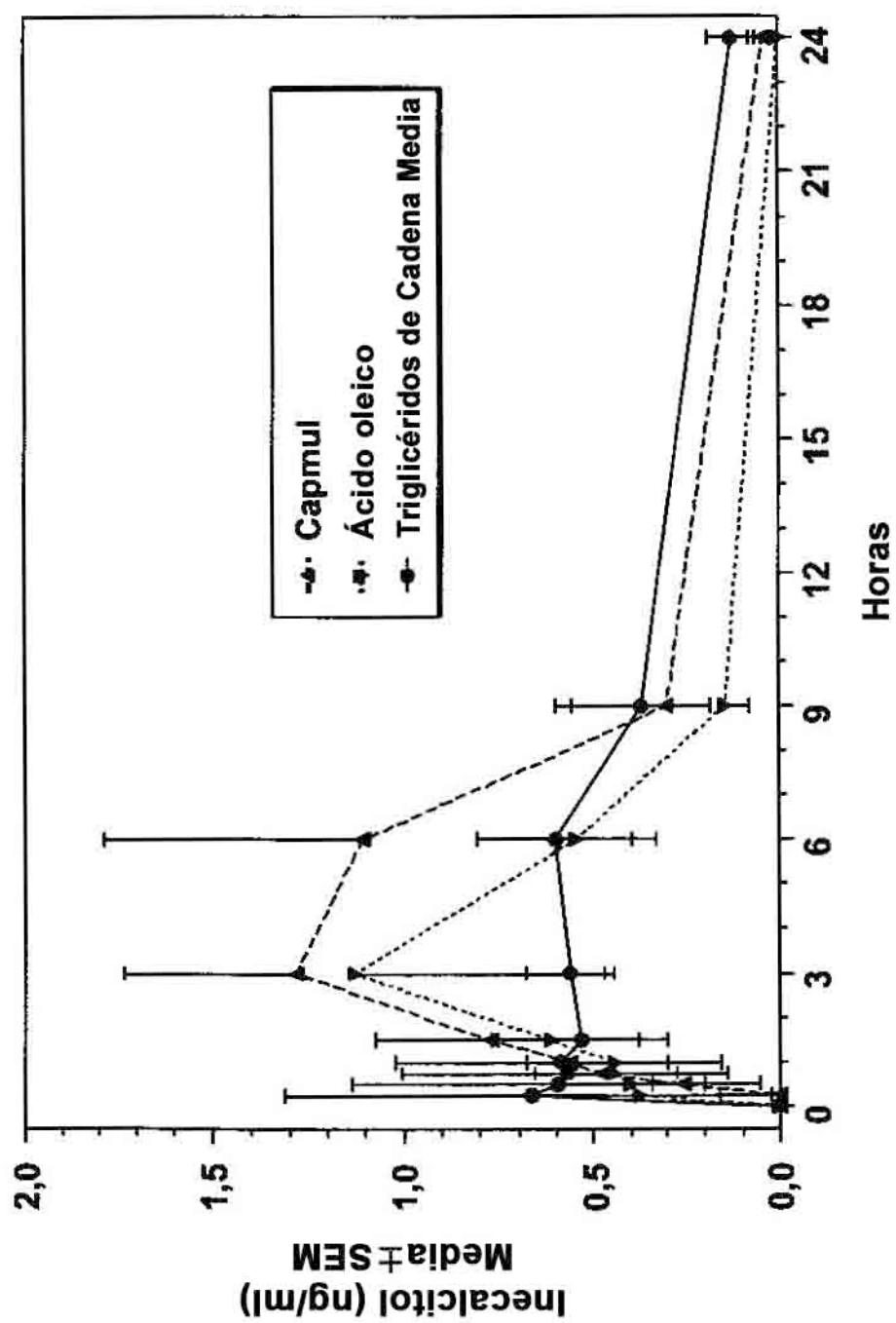
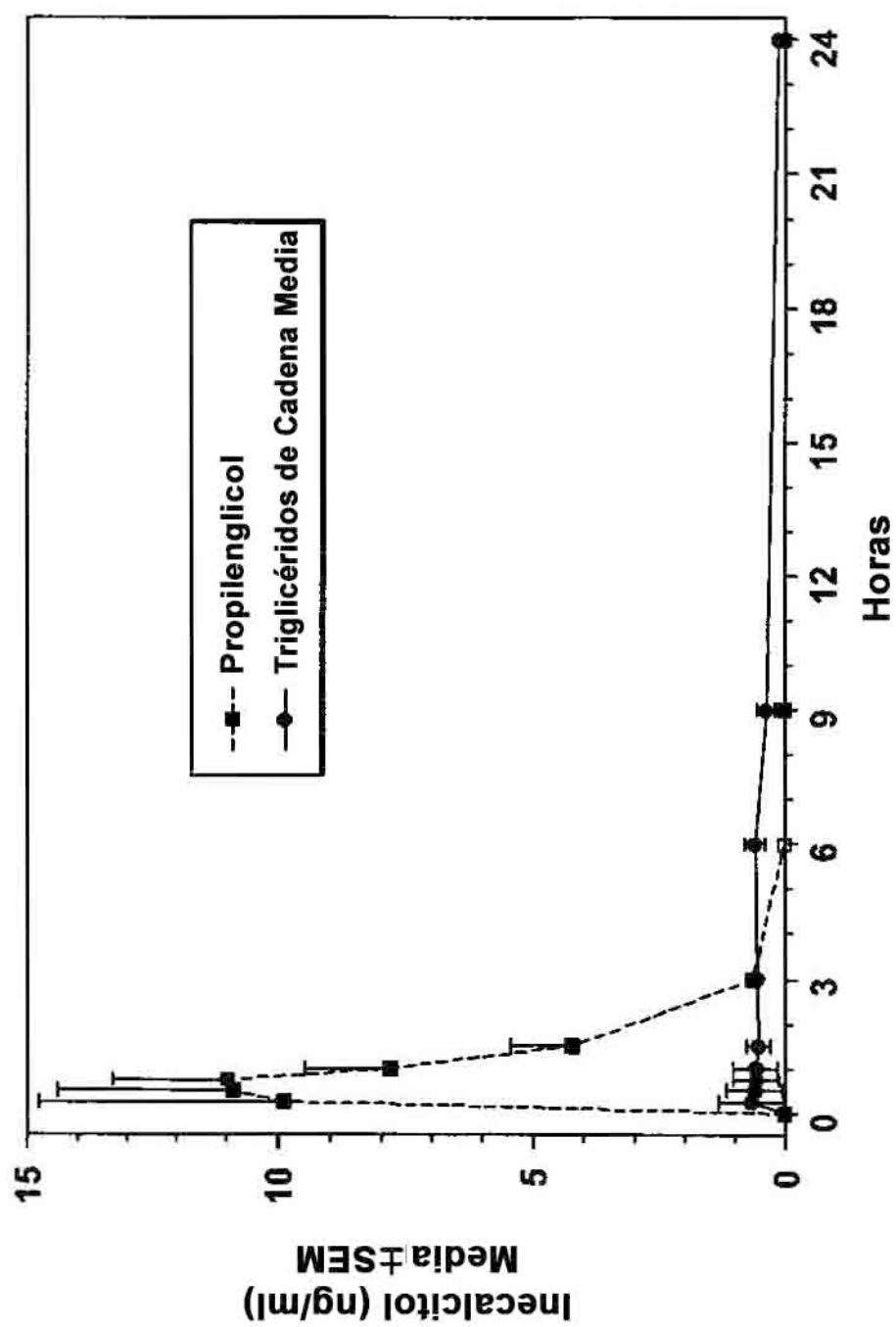


FIG.2

**FIG.3**

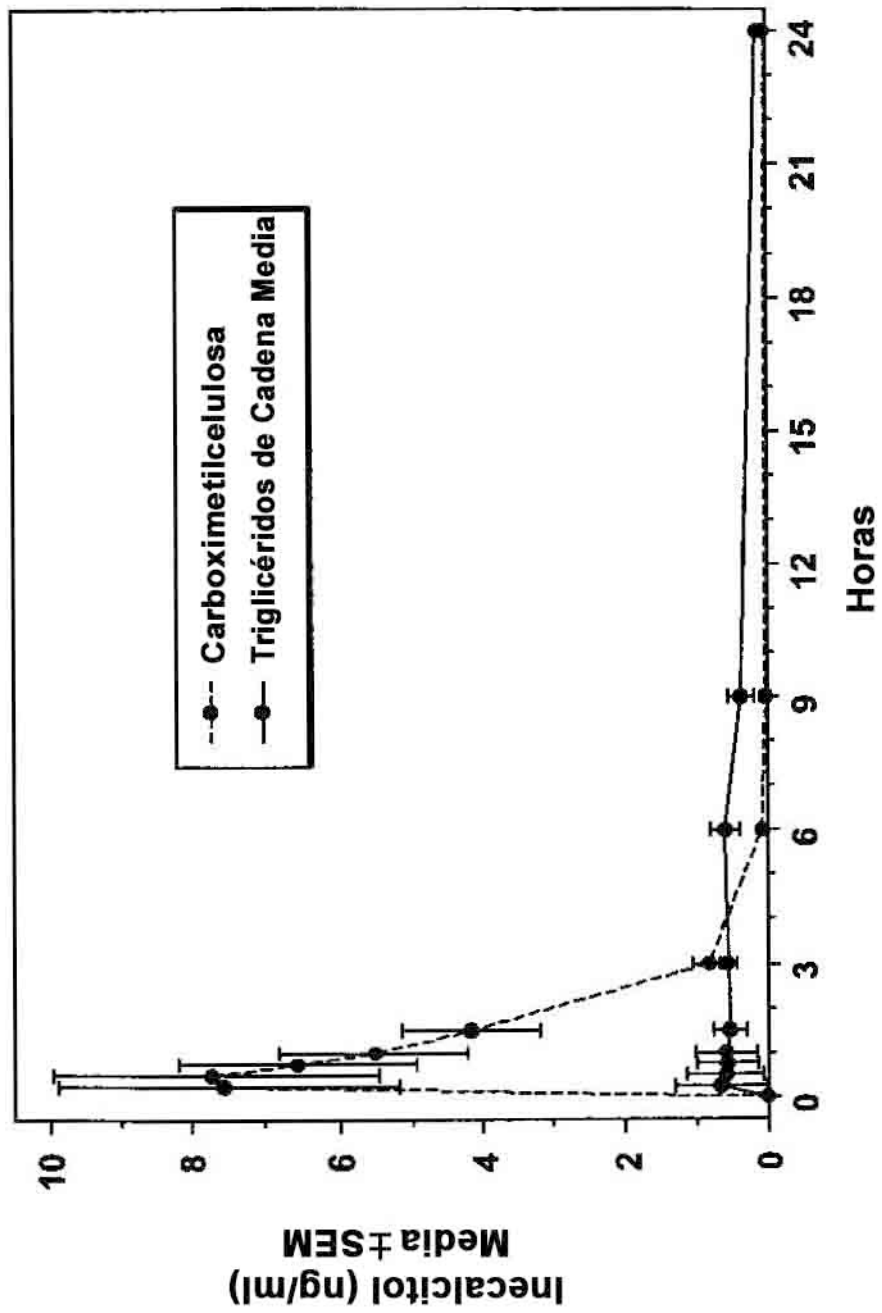


FIG.4