

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 091**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/593 (2006.01)

A61P 3/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.02.2012 PCT/GB2012/050434**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.09.2012 WO12117236**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2012 E 12712144 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 2680826**

54 Título: **Composición de vitamina D**

30 Prioridad:

02.03.2011 GB 201103519

19.05.2011 GB 201108393

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

07.11.2017

73 Titular/es:

**D3 PHARMA LIMITED (100.0%)
Omega House 112 Main Road Sidcup
Kent DA14 6NE, GB**

72 Inventor/es:

HUATAN, HIEP

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 641 091 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

Composición de vitamina D

- 5 La presente descripción se refiere a formulaciones de vitamina D₃ de alta dosificación que pueden usarse para el tratamiento de la deficiencia e insuficiencia de vitamina D, y para la prevención o tratamiento de diversas afecciones médicas resultantes de un estado de vitamina D deficiente o insuficiente.

Desde hace mucho tiempo se sabe que la vitamina D es una hormona esteroide clave que regula la homeostasis del calcio. La vitamina D es una vitamina soluble en grasa que se encuentra en los alimentos y también se produce en el cuerpo después de la exposición a los rayos ultravioleta (UV) del sol. El sol es una fuente importante de vitamina D porque los rayos UV de la luz solar desencadenan la síntesis de vitamina D en la piel. La vitamina D existe en varias formas, cada una con un nivel diferente de actividad. Las dos formas más activas de la vitamina D son Ergocalciferol (D₂) y Colecalciferol (D₃). La vitamina D₃ es más activa que la vitamina D₂ y, además, tiene una semivida biológica más larga que la convierte en la forma preferida para aplicaciones clínicas y terapéuticas (Armas et al., JCEM, 98(11), 2004). El término colectivo para estas formas de vitamina D es calciferol. Otras formas son relativamente inactivas en el cuerpo. Una vez que la vitamina D se produce en la piel o se consume en los alimentos, se convierte en el hígado a una pre-hormona (25-hidroxivitamina D [25 (OHD)]) que también se refiere al calcifediol. Después, 25(OHD) se convierte en los riñones para formar 1,25 dihidroxivitamina D, la forma fisiológicamente activa de la vitamina D. La vitamina D activa funciona como una hormona, ya que envía un mensaje a los intestinos para aumentar la absorción de calcio y fósforo. Se acepta internacionalmente que el nivel sérico de 25(OHD), el precursor de la forma activa, 1,25 dihidroxivitamina D, es el indicador más preciso para el estado de vitamina D en seres humanos.

25 Está bien establecido que la función principal de la vitamina D es mantener los niveles sanguíneos normales de calcio y fósforo. Al promover la absorción de calcio, la vitamina D ayuda a formar y mantener los huesos fuertes. La vitamina D también trabaja en concierto con una serie de vitaminas, minerales y hormonas diferentes para promover la mineralización ósea. Sin vitamina D, los huesos pueden volverse delgados, quebradizos o deformes. En los adultos, la falta de vitamina D da como resultado el desarrollo de osteoporosis, osteomalacia y aumento del riesgo de fractura de cadera (y hueso general). En los niños, la falta de vitamina D conduce al desarrollo de raquitismo, un ablandamiento de los huesos que puede progresar rápidamente a fracturas esqueléticas y deformidad. Existe una asociación entre niveles bajos de vitamina D con un amplio espectro de enfermedades graves, incluyendo cáncer, esclerosis múltiple, diabetes de tipo 1, enfermedad cardíaca, presión arterial alta y esquizofrenia.

- 35 La dosis de vitamina D se expresa normalmente por peso (típicamente en microgramos) o por unidad internacional (UI), que es una medida de actividad biológica. Una UI es equivalente a 0,025 microgramos de vitamina D (D₂ o D₃).

Para las personas que ya tienen deficiencia o insuficiencia de vitamina D, es decir, niveles séricos inferiores a 50 nmoles/l, la dosis de vitamina D necesaria para corregir este estado de deficiencia/insuficiencia es mucho mayor, típicamente en el intervalo de 100.000 UI (por mes) o hasta 300.000 UI cada tres meses. A pesar de la práctica bien establecida para el tratamiento de deficiencia de vitamina D de alta dosis, hay medios limitados para permitir el régimen de tratamiento de una manera conveniente y conforme. Esta práctica suele conducir a un mal cumplimiento ya que no es ideal para la dosis (a menudo ancianos o pacientes pediátricos) con tal número grande de dosis unitarias.

45 Otra dificultad que existe es que la vitamina D es muy sensible a la luz y está sometida a degradación oxidativa. La cinética de oxidación, es decir, la velocidad de reacción aumenta con la concentración, por lo tanto, los productos de vitamina D de alta dosificación (más concentrados) tienen una mayor propensión a la oxidación en comparación con formulaciones de dosificación inferiores (menos concentradas). Además, los productos de vitamina D de alta dosis requieren la estabilización por medio de aditivos y/o barrera protectora de oxígeno. Típicamente, se usan cápsulas gelatinizadas blandas o duras, ya que ofrecen altas propiedades de barrera al oxígeno para la vitamina D y vehículo de aceite en la misma. La cuestión clave con el material a base de gelatina es que sólo puede obtenerse de animales o peces, lo que hace que no sea adecuado para muchas personas, especialmente vegetarianos y/o aquellos que no consumen carne/pescado por creencias religiosas o culturales.

55 La vitamina D es una molécula hidrófoba y, por lo tanto, generalmente tiene poca solubilidad en agua. Este es también el caso con respecto a las vitaminas A, E, K, B8, B9, B12 y B2, que se denominan colectivamente vitaminas liposolubles. Ha habido intentos para mejorar la solubilidad de las vitaminas liposolubles. Estos enfoques incluyen la síntesis de análogos de vitaminas con solubilidad mejorada y formulaciones que aumentan la solubilidad de vitaminas seleccionadas. Por ejemplo, el documento WO2009/098295 describe una composición pulverulenta [en

- polvo] que tiene una solubilidad acuosa mejorada para vitaminas seleccionadas tales como vitamina D₂ y D₃. El documento WO2009/009134 describe una composición para solubilizar vitaminas que comprenden una silicona y un disolvente y vitaminas tales como retinoides, ésteres de vitamina A y vitamina D y análogos de vitamina D. Nottoli y Davis (documento US 2009/0196862A1) describen una preparación que contiene vitamina D₃ (colecalfiferol) para proporcionar beneficios generales para la salud y con potencial para su uso en el tratamiento de una serie de afecciones médicas. Chen et al. (documento US 2003/0191093A1) describen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de vitamina D activo en formulaciones de preconcentrado en emulsión, así como emulsiones y emulsiones de gotitas submicrónicas producidas a partir de las mismas. El documento WO 2010/111397 describe cápsulas duras rellenas con vitamina D. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de preparaciones de vitamina D de alta dosificación que pueden administrar dosis terapéuticas de vitamina D en una forma farmacéuticamente aceptable para la rápida repleción y mantenimiento de niveles de vitamina D en personas con deficiencia o insuficiencia de vitamina D. Dichas preparaciones pueden usarse además para tratar o prevenir una diversidad de afecciones de salud que están afectadas por la vitamina D, directa o indirectamente.
- 15 De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica adaptada para administración oral que comprende: al menos 0,5 mg [20.000 UI] de vitamina D₃, una mezcla de excipiente de triglicéridos caprílicos/cápricos que estabiliza la vitamina D₃, hidroxianisol butilado, dióxido de silicio coloidal y una cápsula externa que consiste en derivados de polímero celulósico donde la vitamina D₃ es el 0,25-1,0 % p/p de la composición.
- 20 Se describe una composición farmacéutica adaptada para administración oral que comprende: al menos 20.000 UI de vitamina D, un excipiente portador a base de lípidos que estabiliza la vitamina D y una cápsula o capa externa que consiste esencialmente en un polímero o polímeros no derivados de animales.
- 25 Se describe que la vitamina D es vitamina D₃.
- En una realización preferida de la invención, la vitamina D₃ se proporciona a 0,5 mg [20.000 UI], 1,0 mg [40.000 UI], 1,25 mg [50.000 UI], 1,5 mg [60.000 UI], 1,75 mg [70.000 UI], 2 mg [80.000 UI], 2,25 mg [90.000 UI] o 2,5 mg [100.000 UI] de vitamina D₃.
- 30 En una realización preferida de la invención, la vitamina D₃ se proporciona a 20.000-100.000 UI; preferiblemente al menos 40.000 UI de vitamina D o 50.000, 60.000, 70.000, 80.000 o 90.000 UI. Preferiblemente, la vitamina D₃ se proporciona a aproximadamente 100.000 UI.
- Se describe un excipiente portador a base de lípidos que comprende un aceite o una mezcla de aceites.
- Se describe que dicho aceite es un aceite derivado de plantas.
- 35 Se describe un aceite derivado de plantas seleccionado del grupo que consiste en: aceite de almendras, aceite de maní, aceite de colza, aceite de hígado de bacalao, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de linaza, aceite de semilla de uva, aceite de cacahuete, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de girasol, aceite de nuez, aceite de coco o aceite de semilla de palma.
- 40 Se describe aceite vegetal que comprende aceite de coco y aceite de semilla de palma.
- Se describe que el aceite incluye al menos uno o una combinación de ácidos grasos seleccionados del grupo que consiste en triglicéridos caprílicos/cápricos (por ejemplo, Miglyol® 810, 812 y 812N), triglicéridos caprílicos/capricos/linoleicos (por ejemplo, Miglyol® 818), triglicéridos de ácidos grasos caprílicos/cápricos/mirísticos/esteáricos (por ejemplo, Softisan® 378), triglicéridos de ácidos grasos capílicos/capricos/succínicos (por ejemplo, Miglyol® 829), triglicéridos caprílicos/cápricos con benonita de estearalconio y carbonato de propileno (por ejemplo, Miglyol® Gel T), triglicéridos caprílicos/cápricos con hectorita de estearalconio y carbonato de propileno (por ejemplo, Miglyol® Gel B).
- 50 Preferiblemente, dicho aceite de acuerdo con la invención se proporciona convenientemente como Miglyol® 812N.
- Miglyol® 812N es una mezcla de ácidos grasos caprílicos/cápricos y además de solubilizar la vitamina D tiene propiedades antioxidantes que confieren protección oxidativa.
- 55 Se describe que la composición incluye un antioxidante.
- Preferiblemente, dicho antioxidante es hidroxianisol butilado.
- 60 Se describe una composición que consiste esencialmente en: 0,25-1,0 % p/p de vitamina D₃, 98,95-99,7 % p/p de

Miglyol 812N y 0,02-0,08 % p/p, de hidroxianisol butilado o hidroxitolueno butilado, donde dicha composición está contenida en una cápsula de HPMC.

5 Se describe una composición que consiste en el 0,25 % p/p de vitamina D₃, 99,7 % p/p de Miglyol 812N y el 0,05 % p/p, de hidroxianisol butilado donde dicha composición está contenida en una cápsula de HPMC.

Se describe una composición que consiste en: 1,0 % p/p de vitamina D₃, 98,5 % p/p de Miglyol 812N y el 0,05 % p/p, de hidroxianisol butilado donde dicha composición está contenida en una cápsula de HPMC.

10 Se describe la composición contenida en una cápsula de HPMC donde la cápsula contiene esencialmente en: 0,5 mg de vitamina D₃, 199,4 mg de Miglyol 812N y 0, 1 mg de hidroxianisol butilado.

Se describe que la composición está contenida en una cápsula de HPMC donde la cápsula consiste esencialmente en: 1,25 mg de vitamina D₃, 498,5 mg de Miglyol 812N y 0,25 mg de hidroxianisol butilado.

15 Se describe que la composición está contenida en una cápsula de HPMC donde la cápsula consiste esencialmente en: 2,5 mg de vitamina D₃, 997 mg de Miglyol 812N y 0,5 mg de hidroxianisol butilado.

20 Se describe que la composición está contenida en una cápsula de HPMC donde la cápsula consiste esencialmente en: 1,25 mg de vitamina D₃, 248,62 mg de Miglyol 812N y 0,13 mg de hidroxianisol butilado.

Se describe que la composición está contenida en una cápsula de HPMC donde la cápsula consiste esencialmente en: 2,5 mg de vitamina D₃, 247,37 mg de Miglyol 812N y 0,13 mg de hidroxianisol butilado.

25 Se describe que el excipiente portador a base de lípidos es una cera.

Se describe que el excipiente portador a base de líquido es un Poloxámero; preferiblemente Poloxámero 188.

30 Se describe que la composición comprende una cubierta o capa de cápsula externa que comprende un polímero derivado de plantas o mezcla de polímeros.

Preferiblemente, dicho polímero derivado de plantas se basa en celulosa; por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) u otros derivados poliméricos celulósicos.

35 Se describe que la composición consiste esencialmente en el 0,25-1,00 % p/p de vitamina D₃ y el 99-99,8 % p/p de Poloxámero 188 donde dicha composición está contenida en una cápsula de HPMC.

40 Se describe que la composición consiste en el 0,26 % p/p de vitamina D₃ y el 99,74 % p/p de Poloxámero 188 donde dicha composición está contenida en una cápsula de HPMC.

Se describe que la composición consiste en el 1,00 % p/p de vitamina D₃ y el 99 % p/p de Poloxámero 188 donde dicha composición está contenida en una cápsula de HPMC.

45 Se describe que la composición está contenida en una cápsula de HPMC donde la cápsula consiste esencialmente en 0,5 mg de vitamina D₃ y 189,5 mg de Poloxámero 188.

Se describe que la composición está contenida en una cápsula de HPMC donde la cápsula consiste esencialmente en 1,25 mg de vitamina D₃ y 473,75 mg de Poloxámero 188.

50 Se describe que la composición está contenida en una cápsula de HPMC donde la cápsula consiste esencialmente en 2,5 mg de vitamina D₃ y 947,5 mg de Poloxámero 188.

Se describe que la composición está contenida en una cápsula de HPMC donde la cápsula consiste esencialmente en 1,25 mg de vitamina D₃ y 248,75 mg de Poloxámero 188.

55 Se describe que la composición está contenida en una cápsula de HPMC donde la cápsula consiste esencialmente en 2,5 mg de vitamina D₃ y 247,5 mg de Poloxámero 188.

60 Se describe que la composición incluye además al menos un agente modificador de la viscosidad.

Un agente modificador de la viscosidad es un aditivo farmacéuticamente aceptable que altera la viscosidad del vehículo de formulación para facilitar el procesamiento y llenado de la cápsula.

Preferiblemente, dicho agente modificador de la viscosidad es dióxido de silicio coloidal, por ejemplo, Aerosil® 200.

5

En una realización preferida de la invención, dicha composición comprende el 0,5-5,0 % p/p de dióxido de silicio coloidal, por ejemplo, Aerosil® 200.

Preferiblemente, dicha composición comprende el 2,0-4,0 % p/p de dióxido de silicio coloidal, por ejemplo, Aerosil® 200.

10

En una realización preferida de la invención, dicha composición está contenida en una cápsula de HPMC donde dicha cápsula consiste esencialmente en 0,5 mg de vitamina D₃, 199,40 mg de Miglyol 812N, 0,10 mg de hidroxianisol butilado y 5,0 mg de Aerosil® 200.

15

En una realización preferida alternativa de la invención, dicha composición consiste en el 0,24 % p/p de vitamina D₃, 97,27 % p/p de Miglyol 812N, 0,05 % p/p de hidroxianisol butilado, y el 2,44 % p/p de Aerosil® 200 donde dicha composición está contenida en una cápsula de HPMC.

En una realización preferida de la invención, dicha composición está contenida en una cápsula de HPMC, donde dicha cápsula consiste esencialmente en 2,5 mg de vitamina D₃, 277,36 mg de Miglyol 812N, 0,14 mg de hidroxianisol butilado y 7 mg de Aerosil® 200.

En una realización preferida alternativa de la invención, dicha composición consiste en el 0,87 % p/p de vitamina D₃, 96,64 % p/p de Miglyol 812N, 0,05 % p/p de hidroxianisol butilado y el 2,44 % p/p de Aerosil® 200 contenida en una cápsula de HPMC.

25

Las composiciones de la invención se administran en cantidades eficaces. Una "cantidad eficaz" es aquella cantidad de una composición que, en solitario o junto con otras dosis, produce la respuesta deseada. Dichas cantidades dependerán, por supuesto, de la afección particular que se esté tratando, de la gravedad de la afección, los parámetros individuales del paciente, incluyendo la edad, el estado físico, el tamaño y el peso, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente (si la hubiera), y factores similares dentro del conocimiento y la experiencia del profesional de la salud. Estos factores se conocen bien por los expertos en la técnica y pueden ser abordados con una experimentación no más que rutinaria. Se prefiere generalmente que se use una dosis máxima de los componentes individuales o combinaciones de los mismos, es decir, la dosis segura más alta de acuerdo con un buen criterio médico. Sin embargo, se entenderá por los expertos en la técnica que un paciente puede insistir en una dosis más baja o dosis tolerable por razones médicas, psicológicas o prácticamente por cualquier otra razón.

35

En el caso de tratar la deficiencia de vitamina D₃, la respuesta deseada es la inhibición del avance de la enfermedad y devolver al sujeto a un estado fisiológico normal. Esto puede implicar solamente retardar el avance de la enfermedad temporalmente, aunque más preferiblemente, implica detener el avance de la enfermedad permanentemente.

40

Las composiciones farmacéuticas utilizadas en los métodos anteriores preferiblemente no son estériles y contienen una cantidad eficaz de vitamina D₃ para producir la respuesta deseada en una unidad en peso o volumen adecuada para la administración oral a un paciente. La respuesta puede medirse, por ejemplo, determinando la disminución de los síntomas de la enfermedad.

45

Las dosis de vitamina D₃ administradas a un sujeto se pueden elegir de acuerdo con diferentes parámetros. Los factores incluyen el período de tratamiento deseado. En el caso de que una respuesta en un sujeto sea insuficiente a las dosis iniciales aplicadas, se pueden emplear dosis más altas (o dosis eficazmente más altas mediante una vía de administración diferente y más localizada) en la medida en que la tolerancia del paciente lo permita.

50

Cuando se administran, las composiciones de vitamina D₃ se aplican en cantidades farmacéuticamente aceptables y en composiciones farmacéuticamente aceptables. La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa fisiológica o toxicológicamente tolerable. Dichas preparaciones pueden contener rutinariamente sales, agentes tamponantes, conservantes, soportes compatibles, y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Dichos agentes pueden presentarse o encerrarse dentro de una forma de dosificación de cápsula polimérica adecuada que comprende materiales no derivados de animales.

55

60

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de la deficiencia de vitamina D₃ o afecciones en un sujeto que son resultado de la deficiencia de vitamina D₃.

5 En una realización preferida de la invención, dicha afección es osteoporosis.

En una realización preferida alternativa de la invención, dicha afección es osteomalacia.

En una realización preferida alternativa adicional de la invención, dicha afección es raquitismo.

10

En una realización preferida de la invención, dicha afección es cáncer.

En una realización preferida adicional de la invención, dicha afección es diabetes.

15 En una realización preferida de la invención, dicha afección es esclerosis múltiple.

En una realización preferida de la invención, dicha afección es depresión.

En una realización preferida de la invención, dicho sujeto es un sujeto de edad avanzada.

20

En una realización preferida alternativa de la invención dicho sujeto es un sujeto pediátrico.

Típicamente un sujeto de edad avanzada es uno mayor de 60 años. Un sujeto pediátrico incluye neonatos (0-28 días), infantes (1 - 24 meses), niños pequeños (2 - 6 años) y prepubescentes [7-14 años]. Un sujeto de edad avanzada incluye a aquellos aproximadamente mayores de 60 años de edad.

25

Se describe un procedimiento para la fabricación de una forma de dosificación oral alta de vitamina D₃ que no contiene ningún material derivado de animales que comprende:

30 i) proporcionar una preparación de cera soluble que comprende vitamina D₃ para proporcionar una preparación soluble; y
ii) dispensar la preparación soluble en cápsulas fabricadas a partir de material a base de celulosa en condiciones no oxidantes.

35 Se describe que la preparación de cera comprende un poloxámero; preferiblemente Poloxámero 188.

Se describe que el material celulósico es HPMC o similar.

40 Se describe una forma de dosificación oral de vitamina D₃ obtenida u obtenible mediante el proceso de acuerdo con la invención.

Se describe un procedimiento para la fabricación de una forma de dosificación oral alta de vitamina D₃ que no contiene ningún material derivado de animales que comprende:

45 i) proporcionar un excipiente a base de aceite que comprende vitamina D₃ para proporcionar una preparación soluble; y
ii) dispensar la preparación soluble en cápsulas fabricadas a partir de material a base de celulosa en condiciones no oxidantes.

50 Se describe que el excipiente a base de aceite es un aceite derivado de plantas.

Se describe que el aceite comprende aceite de coco y aceite de semilla de palma.

55 De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un proceso para la fabricación de una forma de dosificación oral alta de vitamina D₃ que no contiene ningún material derivado de animales que comprende:

60 i) proporcionar un excipiente a base de aceite que comprende: vitamina D₃, una mezcla de triglicéridos caprílicos/cápricos, hidroxianisol butilado y dióxido de silicio coloidal para proporcionar una preparación soluble; y
ii) dispensar la preparación soluble en cápsulas fabricadas a partir de material a base de celulosa en condiciones no oxidantes donde dicha vitamina D₃ es del 0,25 %-1,0 % p/p de dicha preparación.

En un método preferido de la invención dicho excipiente a base de aceite es Miglyol 812N.

Preferiblemente, dicho agente modificador de la viscosidad es dióxido de silicio coloidal, por ejemplo, Aerosil® 200.

5

En un método preferido de la invención, se proporciona dióxido de silicio coloidal, por ejemplo, Aerosil® 200, al 0,5-5 % p/p; preferiblemente el 2-4 % p/p de dióxido de silicio.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones de esta memoria descriptiva, las palabras "comprender" y "contener" y variaciones de las palabras, por ejemplo "que comprende" y "comprende", significa "incluyendo, pero sin limitación", y no se pretende que excluyan (y no excluyen) otros restos, aditivos, componentes, números enteros o etapas.

A lo largo de la descripción y reivindicaciones de esta memoria descriptiva, el singular incluye el plural a menos que el contexto lo requiera de otro modo. En particular, cuando se usa el artículo indefinido, la memoria descriptiva debe entenderse como contemplando la pluralidad, así como la singularidad, a menos que el contexto requiera lo contrario.

Se entiende que las funciones, números enteros, características, compuestos, restos químicos o grupos descritos junto con un aspecto, realización o ejemplo particular de la invención son aplicables a cualquier otro aspecto, realización o ejemplo descrito en el presente documento, a menos que sean incompatibles con los mismos.

Una realización de la invención se describirá a continuación únicamente a modo de ejemplo y con referencia a las siguientes tablas:

25

Materiales y métodos

Método de fabricación para las formulaciones de vitamina D3

30 Método para preparar formulaciones de vitamina D3 (Colecalciferol) poloxámero (FORMULACIÓN 1-5)

a. Dispensar el Poloxámero 188 en un recipiente adecuado.

b. Calentar el recipiente a aproximadamente 65 °C para fundir el Poloxámero 188.

c. Dispensar la Vitamina D3 en el mismo recipiente y "humedecer" el polvo activo por mezcla con un mezclador de hélices para formar una solución transparente, mantener la solución en el estado fundido a 65 °C.

d. Cargar la solución de (c) en cápsulas de HPMC usando una máquina de relleno de cápsulas controlada termostáticamente adecuada. Mantener la solución en el estado fundido a 65 °C.

e. El relleno se realizará en una atmósfera de nitrógeno.

Método para preparar formulaciones de vitamina D3 (Colecalciferol) Miglyol 812N/BHA (FORMULACIÓN 6-10)

40 f. Dispensar Miglyol 812N en un recipiente adecuado.

g. Dispensar la vitamina D3 en el mismo recipiente y "humedecer" el polvo activo por mezcla con una mezcladora de hélices para forma una solución transparente.

h. Dispensar BHA en la solución de Vitamina D3 Miglyol 812N. Aplicar mezcla de bajo cizallamiento hasta lograr una solución visiblemente homogénea. Desgasificar la solución, si es necesario.

45 i. Cargar la solución de (c) en cápsulas de HPMC ya sea a mano o utilizando una máquina de llenado de cápsulas adecuada.

j. El relleno se realizará en una atmósfera de nitrógeno.

Compatibilidad química para la vitamina D3 en una gama de aceites farmacéuticamente aceptables y excipientes de termo-reblandecimiento (cerosos)

Se prepararon muestras de mezcla binaria/terciaria dispensando aproximadamente 0,25 g de Vitamina D3 (concentración del 2,5 % p/p) en aproximadamente 9,75 g de uno o más excipientes. Los excipientes de termo-reblandecimiento se precalentaron hasta que se fundieron completamente antes de la preparación de las muestras.

55 Todas las mezclas se mezclaron con una espátula durante hasta 5 minutos hasta que se alcanzó una mezcla visiblemente homogénea. Las características de mezcla y flujo de las mezclas se evaluaron durante el proceso de mezcla. Las muestras se colocaron en estabilidad y se ensayaron a T0 y después de 4 semanas (T4) en condiciones de almacenamiento acelerado a 40 °C/75 % de HR para acelerar el envejecimiento del producto. El análisis del contenido de Vitamina D₃ en las mezclas binarias/terciarias se realizó usando HPLC con extracción inicial de metanol. Las condiciones de HPLC son como se indican a continuación: columna Luna, 5 µm, C18 100A, 150 mm x

60

6 mm mantenida a 25 °C; perfil de gradiente al 30 % de A/70 % de B al 0 % de A/100 % en 10 minutos - donde A es metanol y B es metanol/acetonitrilo/tetrahidrofurano en una relación de 65:20:15; caudal a 1,0 ml/min y detección a través de UV a 265 nm.

5 Estabilidad para las formulaciones de vitamina D3 en condiciones ambientales

Se evaluaron los productos formulados de vitamina D (Colecalciferol) Poloxámero 188 y Miglyol 812N/BHA, concentración de dosis nominal: Se evaluaron 100.000 UI (FORMULACIONES 5 y 10) sobre la estabilidad a temperatura ambiente durante 10 semanas. El análisis del contenido de vitamina D₃ en las mezclas binarias/terciarias se realizó mediante HPLC con extracción inicial de metanol. Las condiciones de HPLC son las siguientes: columna Luna, 5 um, C18 100A, 150 mm x 6 mm mantenida a 25 °C; perfil de gradiente al 30 % de A/70 % de B al 0 % de A/100 % en 10 minutos - donde A es metanol y B es metanol/acetonitrilo/tetrahidrofurano en una relación de 65:20:15; caudal a 1,0 ml/min y detección a través de UV a 265 nm. El análisis se realizó mediante la evaluación del aumento del perfil de impurezas de la vitamina D₃ en función del tiempo de almacenamiento. Las impurezas clave (degradantes) controladas incluían aquellas a un tiempo de retención relativo (RRT): 0,54, 0,63, 0,72, 0,82 y 0,86.

Características de desintegración y disolución de las formulaciones de vitamina D3

20 Se evaluaron la desintegración y disolución de los productos formulados de Poloxámero 188 y Miglyol 812N/BHT de Vitamina D (Colecalciferol), concentraciones de dosis nominales: Se usaron e 20.000 UI y 100.000 UI (FORMULACIONES 1, 5 y 6) utilizando el aparato de ensayo de desintegración de farmacopea. Cada formulación se colocó en el dispositivo de ensayo de desintegración, manteniéndose el baño de agua a 37 °C. Se registró el tiempo para la ruptura inicial de la cápsula externa y el tiempo total para la desintegración y disolución del contenido interno.

Ejemplo 1

En la Tabla 1 se muestra un resumen de los datos de compatibilidad para la vitamina D₃ en una gama de aceites farmacéuticamente aceptables y polímero de termo-reblandecimiento. El análisis de las mezclas binarias/terciarias muestra que la vitamina D₃ está sujeta a una degradación química rápida en la mayor parte de los excipientes a base de aceite. La protección contra el proceso de degradación química sólo puede conseguirse inmovilizando la vitamina D₃ en la matriz de formulación con el uso de un polímero de termo-reblandecimiento tal como Poloxámero 188. Como alternativa, el uso de un aditivo modificador de la estabilidad química tal como hidroxianisol butilado (BHA) o el hidroxitoloueno butilado (BHT) puede producir un aumento significativo en la estabilidad química.

Tabla 1

Excipiente binario/terciario	Ensayo inicial (% T0)	Ensayo (% T4 semanas a 40 °C/75 % de HR)	Cambio* (%)
Miglyol 812N	103,6	56,7	-45
Tween 20	101,6	79,8	-21
α-Tocoferol	102,7	71,5	-30
Miglyol 812N/Aerosil (2 %)	104,8	51,3	-51
TPGS	95,3	29,8	-69
Gelucire 44/14	99,8	21,1	-79
Poloxámero 188	101,6	96,8	-5
Miglyol 812N/BHA (2 %)	104,5	98,7	-6
Miglyol 812N/BHT (2 %)	103,2	97,4	-6

* % de cambio = ((ensayo T4 - ensayo inicial)/ensayo inicial) x 100

Ejemplo 2

40 Un resumen de los datos de estabilidad para las FORMULACIONES 5 y 10 se muestra en las Tablas 2 y 3 respectivamente. Se puede observar que, de acuerdo con los datos de compatibilidad acelerada presentados en la Tabla 1, las formulaciones de Vitamina D₃ que contienen Poloxámero 188 o Miglyol 812N/BHT muestran un excelente perfil de estabilidad, con aumentos limitados en el perfil degradante, después del almacenamiento en condiciones ambientales después de 10 semanas.

Tabla 2: Perfil de estabilidad para la FORMULACIÓN 5 a temperatura ambiente

Punto temporal (semanas)	RRT 0,54	RRT 0,63	RRT 0,72	RRT 0,82	RRT 0,86
0	0,10	0,04	0,03	0,03	0,04
4	0,08	0,04	0,05	0,06	0,08
10	0,11	0,04	0,04	0,07	0,08

Tabla 3: Perfil de estabilidad para la FORMULACIÓN 10 a temperatura ambiente

Punto temporal (semanas)	RRT 0,54	RRT 0,63	RRT 0,72	RRT 0,82	RRT 0,86
0	0,10	0,04	0,04	0,06	0,06
4	0,09	0,04	0,04	0,06	0,06
10	0,11	0,04	0,04	0,06	0,06

5 Ejemplo 3

En la Tabla 4 se muestra un resumen de los datos de desintegración y disolución y observaciones relacionadas para las FORMULACIONES 1, 5 y 6 de la vitamina D (Colecalciferol). Estas formulaciones pasaron la prueba de desintegración de Farmacopeia (Ph.Eur General Monograph for Hard Capsules) con un tiempo de desintegración de 10 menos de 30 minutos.

Tabla 4: Características de desintegración y disolución para la Vitamina D (Colecalciferol) FORMULACIONES 1, 5 y 6

	FORMULACIÓN 1 (20.000 UI)	FORMULACIÓN 5 (100.000 UI)	FORMULACIÓN 6 (20.000 UI)
Tiempo de brecha	6 min	9 min	6 min
Tiempo hasta la desintegración completa	17 min	28 min	8 min
Observaciones	Erosión total en 17 min	Erosión total en 28 min	Liberada y dispersada instantáneamente

15 Ejemplo 4

Un agente modificador de la viscosidad, tal como dióxido de silicio coloidal [por ejemplo, Aerosil® 200] se incluye para facilitar el llenado de la cápsula. Se añade Aerosil 200 - al 0,5-5 % p/p; preferiblemente 2-4 % p/p o aproximadamente 2,44 % p/p.

20

Ejemplo 5

La evaluación de estabilidad a largo plazo se ha realizado con las Formulaciones 11 y 12. Los resultados se muestran en las Tablas 5 y 6 respectivamente. Durante el período de evaluación de la estabilidad de 36 semanas, 25 puede observarse que no hubo cambio significativo en el contenido del ensayo para las formulaciones. Además, el nivel de la imputación putativa A (tal como se define en la British Pharmacopeia, 2010) permanece esencialmente sin cambios para ambas formulaciones 11 y 12.

30

Tabla 5: Perfil de estabilidad para la FORMULACIÓN 11 tras un almacenamiento a largo plazo en condiciones de temperatura ambiente

Puntos temporales	Ensayo	RRT0,6 (Impureza A*)
0	103 %	0,1 %
2	103 %	0,1 %
4	101 %	0,1 %
8	106 %	0,1 %
12	102 %	0,1 %
16	101 %	0,1 %
36	98 %	LOQ

Notas: *La impureza A se define dentro de la British Pharmacopeia (BP), 2010 LOQ-límite de cuantificación

Tabla 6: Perfil de estabilidad para la FORMULACIÓN 12 tras un almacenamiento a largo plazo en condiciones de temperatura ambiente

Puntos temporales (semanas)	Ensayo	RRT0,6 (Impureza A*)
0	102 %	0,1 %
2	101 %	0,1 %
4	102 %	0,1 %
8	106 %	0,1 %
12	104 %	0,1 %
16	101 %	0,1 %
36	100 %	LOQ

Notas: *La impureza A se define dentro de la British Pharmacopeia (BP), 2010 LOQ-límite de cuantificación

Formulaciones de vitamina D3 Poloxámero 188

5

FORMULACIÓN 1: Formulación de vitamina D3 (Colecalciferol) Poloxámero 188, 20.000 UI

Componente	Proveedor	mg por cápsula	% p/p
Vitamina D3	DSM Nutritional product	0,50	0,26
Poloxámero 188	BASF Univar	189,50	99,74
Cápsula de HPMC	Capsugel	(Tamaño 3)	-
Total		190,00	100,00

FORMULACIÓN 2: Formulación de vitamina D3 (Colecalciferol) Poloxámero 188, 50.000 UI

Componente	Proveedor	mg por cápsula	% p/p
Vitamina D3	DSM Nutritional product	1,25	0,26
Poloxámero 188	BASF Univar	473,75	99,74
Cápsula de HPMC	Capsugel	(Tamaño 0)	-
Total		475,00	100,00

10

FORMULACIÓN 3: Formulación de vitamina D3 (Colecalciferol) Poloxámero 188, 100.000 UI

Componente	Proveedor	mg por cápsula	% p/p
Vitamina D3	DSM Nutritional product	2,5	0,26
Poloxámero 188	BASF Univar	947,5	99,74
Cápsula de HPMC	Capsugel	(Tamaño 00EL)	-
Total		950,0	100,00

FORMULACIÓN 4: Formulación de vitamina D3 (Colecalciferol) Poloxámero 188, 50.000 UI

Componente	Proveedor	mg por cápsula	% p/p
Vitamina D3	DSM Nutritional product	1,25	0,50
Poloxámero 188	BASF Univar	248,75	99,50
Cápsula de HPMC	Capsugel	(Tamaño 2)	-
Total		250	100,00

FORMULACIÓN 5: Formulación de vitamina D3 (Colecalciferol) Poloxámero 188, 100.000 UI

Componente	Proveedor	mg por cápsula	% p/p
Vitamina D3	DSM Nutritional product	2,5	1,00
Poloxámero 188	BASF Univar	247,5	99,00
Cápsula de HPMC	Capsugel	(Tamaño 2)	-
Total		250,0	100,00

15

Formulaciones de vitamina D3 Miglyol 812N/BHA

FORMULACIÓN 6: Formulación de vitamina D3 (Colecalciferol) Miglyol 812N/BHA, 20.000 UI

Componente	Proveedor	mg por cápsula	% p/p
Vitamina D3	DSM Nutritional product	0,50	0,25
Miglyol 812N	S Black	199,40	99,70
Hidroxianisol butilado	Sigma-Aldrich	0,10	0,05
Cápsula de HPMC	Capsugel	(Tamaño 3)	-

Total	200,00	100,00
--------------	--------	--------

FORMULACIÓN 7: Formulación de vitamina D3 (Colecalciferol) Miglyol 812N/BHA, 50.000 UI

Componente	Proveedor	mg por cápsula	% p/p
Vitamina D3	DSM Nutritional product	1,25	0,25
Miglyol 812N	S Black	498,50	99,70
Hidroxianisol butilado	Sigma-Aldrich	0,25	0,05
Cápsula de HPMC	Capsugel	(Tamaño 0)	-
Total		500,00	100,00

FORMULACIÓN 8: Formulación de vitamina D3 (Colecalciferol) Miglyol 812N/BHA, 100.000 UI

Componente	Proveedor	mg por cápsula	% p/p
Vitamina D3	DSM Nutritional product	2,50	0,25
Miglyol 812N	S Black	997,00	99,70
Hidroxianisol butilado	Sigma-Aldrich	0,50	0,05
Cápsula de HPMC	Capsugel	(Tamaño 00EL)	-
Total		1000,00	100,00

5

FORMULACIÓN 9: Formulación de vitamina D3 (Colecalciferol) Miglyol 812N/BHA, 50.000 UI

Componente	Proveedor	mg por cápsula	% p/p
Vitamina D3	DSM Nutritional product	1,25	0,50
Miglyol 812N	S Black	248,62	99,70
Hidroxianisol butilado	Sigma-Aldrich	0,13	0,05
Cápsula de HPMC	Capsugel	(Tamaño 2)	-
Total		250,00	100,00

FORMULACIÓN 10: Formulación de vitamina D3 (Colecalciferol) Miglyol 812N/BHA, 100.000 UI

Componente	Proveedor/calidad	mg por cápsula	% p/p
Vitamina D3	DSM Nutritional product	2,50	1,00
Miglyol 812N	S Black	247,37	98,95
Hidroxianisol butilado	Sigma-Aldrich	0,13	0,05
Cápsula de HPMC	Capsugel	(Tamaño 2)	-
Total		250,00	100,00

10

FORMULACIÓN 11: Formulación de vitamina D3 (Colecalciferol) Miglyol 812N/BHA, 20.000 UI

Componente	Proveedor	mg por cápsula	% p/p
Vitamina D3	DSM Nutritional product	0,50	0,24
Miglyol 812N	S Black	199,40	97,27
Hidroxianisol butilado	Sigma-Aldrich	0,10	0,05
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	Evonik Industries	5,00	2,44
Cápsula de HPMC	Capsugel	(Tamaño 3)	-
Total		205,00	100,00

FORMULACIÓN 12: Formulación de vitamina D3 (Colecalciferol) Miglyol 812N/BHA, 100.000 UI

Componente	Proveedor/calidad	mg por cápsula	% p/p
Vitamina D3	DSM Nutritional product	2,50	0,87
Miglyol 812N	S Black	277,36	96,64
Hidroxianisol butilado	Sigma-Aldrich	0,14	0,05
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	Evonik Industries	7,00	2,44
Cápsula de HPMC	Capsugel	(Tamaño 2)	-
Total		287,00	100,00

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica adaptada para administración oral que comprende: al menos 0,5 mg [20.000 UI] de vitamina D₃, una mezcla de excipiente de triglicéridos caprílicos/cápricos que estabiliza la vitamina D₃, hidroxianisol butilado, dióxido de silicio coloidal y una cápsula externa que consiste en derivados de polímero celulósico donde la vitamina D₃ es el 0,25-1,0 % p/p de la composición.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde la vitamina D₃ se proporciona a 0,5 mg [20.000 UI], 1,0 mg [40.000 UI], 1,25 mg [50.000 UI], 1,5 mg [60.000 UI], 1,75 mg [70.000 UI], 2 mg [80.000 UI], 2,25 mg [90.000 UI] o 2,5 mg [100.000 UI] de vitamina D₃.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde dicha cápsula externa comprende HMPC.
4. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento de la deficiencia de vitamina D o afecciones resultantes de la deficiencia de vitamina D.
5. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, donde la afección se selecciona del grupo que consiste en osteoporosis, osteomalacia, raquitismo, cáncer, diabetes, esclerosis múltiple o depresión.
6. Un procedimiento para la fabricación de una forma de dosificación oral alta de vitamina D₃ que no contiene ningún material derivado de animales que comprende:
 - i) proporcionar un excipiente a base de aceite que comprende: vitamina D₃, una mezcla de triglicéridos caprílicos/cápricos, hidroxianisol butilado y dióxido de silicio coloidal para proporcionar una preparación soluble; y
 - ii) dispensar la preparación soluble en cápsulas fabricadas a partir de material a base de celulosa en condiciones no oxidantes donde dicha vitamina D₃ es del 0,25 %-1,0 % p/p de dicha preparación.
7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, donde dicho material a base de celulosa es HMPC.