

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034821**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.03.25

(51) Int. Cl. **A61K 47/14** (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

(21) Номер заявки
201791097

(22) Дата подачи заявки
2016.02.05

(54) МЯГКИЕ КАПСУЛЫ С КАЛЬЦИФЕДИОЛОМ

(31) **15382042.8**

(56) EP-A1-1208843
WO-A1-2008097646
WO-A2-2007092755

(32) **2015.02.06**

(33) **EP**

(43) **2017.08.31**

(86) **PCT/EP2016/052458**

(87) **WO 2016/124724 2016.08.11**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ФАЭС ФАРМА С.А. (ES)

(72) Изобретатель:
**Сунье Негре Хосеп Мария, Ортега
Аспитарте Игнасио, Дель Аренал
Барриос Пепа, Эрнандес Эрреро
Гонсало (ES)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к мягким капсулам с кальцифедиолом, их применению для лечения и профилактики заболеваний, связанных с дефицитом витамина D, и способам их производства. Мягкая капсула содержит: а) оболочку мягкой капсулы, содержащую от 40 до 80 мас.% желатина, от 10 до 50 мас.% пластификатора, причем массовые количества выражены относительно общей массы оболочки мягкой капсулы; и б) фармацевтическую композицию, содержащую от 0,001 до 0,2 мас.% - кальцифедиол, от 80 до 99,9 мас.% - масляный компонент и от 0,3 до 6 мас.% - фармацевтически приемлемый органический растворитель, причем массовые количества выражены относительно общей массы кальцифедиола, масляного компонента и фармацевтически приемлемого органического растворителя, присутствующих в фармацевтической композиции; где оболочка мягкой капсулы включает в себе фармацевтическую композицию, и где указанная фармацевтическая композиция не содержит восков. Настоящее изобретение обеспечивает твердый препарат кальцифедиола для перорального приема с немедленным высвобождением, обладающий улучшенной биодоступностью.

034821 B1

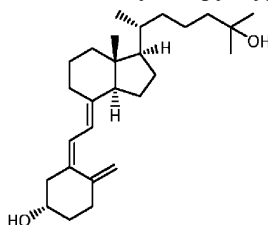
034821 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение касается мягких капсул с кальцифедиолом, их применения для лечения и профилактики заболеваний, связанных с дефицитом витамина D, и способов их производства.

Уровень техники

Кальцифедиол, известный также как кальцидиол, 25-гидроксиколекальциферол, 25-гидроксивитамин D₃ (сокращенно обозначаемый 25(OH)D₃) или (6R)-6-[(1R,3aR,4E,7aR)-4-[(2Z)-2-[(5S)-5-гидрокси-2-метиленциклогексилден]этилиден]-7a-метил-2,3,3a,5,6,7-гексагидро-1H-инден-1-ил]-2-метилгептан-2-ол, имеет показанную ниже химическую структуру:



Кальцифедиол применяют для лечения заболеваний, связанных с дефицитом витамина D.

Кальцифедиол является высоколипофильным и имеет плохую растворимость в воде. Из-за этих физико-химических свойств, кальцифедиол сложно приготовить в виде фармацевтического препарата для перорального приема с немедленным высвобождением, имеющего соответствующую биодоступность при пероральном введении.

Растворимость, разложение и желудочно-кишечная проницаемость являются фундаментальными параметрами, которые регулируют скорость и степень абсорбции лекарственного средства и его биодоступность. Растворимость в воде лекарства является фундаментальным свойством, которое играет важную роль в абсорбции лекарства после перорального введения. Пероральная биодоступность лекарства зависит от нескольких параметров, таких как растворимость в воде, проницаемость лекарства, скорость разложения, пресистемный метаболизм и восприимчивость к механизмам оттока. Однако для лекарств со слабой растворимостью в воде ограничительными факторами *in vivo* биодоступности после перорального введения являются растворимость в воде и разложение в желудочно-кишечных жидкостях.

Таким образом, тип фармацевтического препарата, который вводят перорально, оказывает непосредственное влияние на биодоступность слаборастворимых в воде лекарств. В частности, биодоступность перорально вводимых препаратов снижается в следующем порядке: растворы > суспензии > эмульсии > капсулы > таблетки > таблетки с покрытием.

Известными из прототипов фармацевтическими препаратами кальцифедиола для перорального приема с немедленным высвобождением, имеющими подходящую биодоступность, являются препараты, продаваемые под торговой маркой Hidroferol® (Faes Farma), где кальцифедиол обеспечен в виде раствора в триглицериде со средней длиной цепи с антиоксидантом. Одним примером такого препарата является раствор, состоящий из кальцифедиола (0,266 мг; 15960 МЕ кальцифедиола), триглицеридов со средней длиной цепи (1,5 мл) и α-токоферолацетата (0,266 мг; ацетата витамина E).

Пероральная биодоступность некоторых гидрофобных лекарственных препаратов, например, циклоспорина A (Gursoy, R.N., Benita, S., Biomedicine Pharmacotherapy, 2004, 58, 173-182) улучшена посредством использования самоэмульгирующихся систем доставки лекарств (SEDDS). Эти системы представляют собой изотропные смеси масел, поверхностно-активных веществ, растворителей и сорастворителей/ПАВ, которые быстро и самопроизвольно образуют тонкодисперсные эмульсии "масло в воде", микроэмульсии или наноэмульсии, когда их вводят в водные фазы при спокойном перемешивании. Таким образом, SEDDS легко диспергируются в желудочно-кишечном тракте, где моторика желудка и тонкой кишки обеспечивает перемешивание, необходимое для эмульгирования. Эффективность пероральной абсорбции лекарственного соединения из SEDDS зависит от многих параметров, связанных с приготовлением, таких как среди прочего концентрация ПАВ, соотношение масло/ПАВ, полярность эмульсии, размер и заряд капель. Таким образом, только очень специфические комбинации фармацевтического наполнителя дают эффективные самоэмульгирующиеся системы. Хотя было проведено множество исследований, имеется только незначительное число лекарственных продуктов, которые приготовлены как SEDDS (включающие лекарственное средство и смеси масел, ПАВ, растворителей и со-растворителей/ПАВ), подтверждая сложность приготовления таких препаратов гидрофобных лекарственных соединений.

Описаны другие типы препаратов кальцифедиола для орального приема, такие как твердые препараты с регулируемым высвобождением, содержащие кальцифедиол (WO 2007/092755), в которых активное соединение обеспечено в восковой матрице, которая связывает лекарство с возможностью высвобождения. Однако присутствие указанного воска или других компонентов, которые связывают лекарство с возможностью высвобождения, не допускает немедленного высвобождения кальцифедиола.

Ввиду вышеизложенного, существует потребность в обнаружении твердых препаратов кальцифедиола для перорального приема с немедленным высвобождением, обладающих улучшенной биодоступ-

ностью.

Сущность изобретения

Авторы настоящего изобретения обнаружили препарат кальцифедиола для перорального приема с немедленным высвобождением, обладающий улучшенной биодоступностью относительно известного жидкого препарата кальцифедиола для перорального приема с немедленным высвобождением (то есть Hidroferol®).

Таким образом, согласно первому аспекту, настоящее изобретение касается мягкой капсулы, содержащей:

а) оболочку мягкой капсулы, содержащей от 40 до 80 мас.% желатина, от 10 до 50 мас.% пластификатора, выбранного из группы, состоящей из глицерина, сорбита, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, дибутилсебаката, диэтилфталата, диметилфталата, триацетина, трибутилцитрата, триэтилцитрата и их смеси, причем массовые количества выражены относительно общей массы оболочки мягкой капсулы; и

б) фармацевтическую композицию, содержащую от 0,001 до 0,2 мас.% - кальцифедиол, от 80 до 99,9 мас.% - масляный компонент, выбранный из группы, включающей C_6 - C_{12} триглицерид, изопропилмиристан, C_{14} - C_{18} алкиловый спирт, C_{14} - C_{18} алкениловый спирт, ланолиновый спирт и их смеси, и от 0,3 до 6 мас.% - фармацевтически приемлемый органический растворитель, выбранный из группы, включающей этанол, изопропанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, бензиловый спирт и их смеси,

причем массовые количества выражены относительно общей массы кальцифедиола, масляного компонента и фармацевтически приемлемого органического растворителя, присутствующих в фармацевтической композиции;

где оболочка мягкой капсулы включает в себе фармацевтическую композицию и где указанная фармацевтическая композиция не имеет восков.

Согласно еще одному аспекту настоящее изобретение касается мягкой капсулы, которая определена выше, для применения в медицине.

Еще один аспект изобретения касается мягкой капсулы, которая определена выше, для применения с целью лечения и/или профилактики заболевания, выбранного из группы, включающей дефицит витамина D, деминерализацию, например, гипокальцемию и гипофосфатемию, почечную остеодистрофию, рахит, остеопороз, остеопения, остеоартрит, остеоартроз, остеомалацию, гипопаратиреоз и воспалительное заболевание кишечника.

Еще один аспект изобретения касается применения мягкой капсулы, которая определена выше, в производстве лекарства для лечения и/или профилактики заболевания, выбранного из группы, включающей дефицит витамина D, деминерализацию, например, гипокальцемию и гипофосфатемию, почечную остеодистрофию, рахит, остеопороз, остеопения, остеоартрит, остеоартроз, остеомалацию, гипопаратиреоз и воспалительное заболевание кишечника.

Еще в одном аспекте изобретение касается способа лечения и/или профилактики заболевания, выбранного из группы, включающей дефицит витамина D, деминерализацию, например, гипокальцемию и гипофосфатемию, почечную остеодистрофию, рахит, остеопороз, остеопения, остеоартрит, остеоартроз, остеомалацию,

гипопаратиреоз и воспалительное заболевание кишечника, причем указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, мягкой капсулы, которая описана выше.

Еще в одном аспекте изобретение касается способа получения мягкой капсулы, которая описана выше, причем указанный способ включает:

а) приготовление смеси, содержащей кальцифедиол, масляный компонент и фармацевтически приемлемый органический растворитель;

б) приготовление смеси, содержащей желатин, пластификатор, воду;

с) формирование оболочки из смеси со стадии б);

д) заполнение оболочки смесью со стадии а) и

е) сушка капсулы, полученной на стадии д).

Описание чертежей

На чертеже показан график время-концентрация, полученный в примере 3, то есть после введения мягкой капсулы с кальцифедиолом по изобретению (треугольники) или сравнительного кальцифедиола из ампулы (кружочки).

Подробное описание изобретения

В контексте настоящего изобретения, следующие термины имеют значения, подробно описанные ниже.

Термин " AUC_{0-72} " относится к области под кривой (математически известной как интеграл) на графике концентрации лекарства в плазме крови относительно времени, начиная с момента введения лекарства (0 час.) и заканчивая после 72 ч.

Термин " C_{max} " относится к максимуму (или пику) концентрации в сыворотке, который достигается после введения кальцифедиола.

Термин " C_{14} - C_{18} алкиловый спирт" относится к радикалу с линейной или разветвленной углеводородной цепью, состоящей из атомов углерода и водорода, не содержащей ненасыщенности, имеющей от

14 до 18 атомов углерода, который присоединен к гидроксильной группе (ОН) простой связью, термин включает, например, миристиловый спирт (C_{14}), цетиловый спирт (C_{16}), стеариловый спирт (C_{18}), цето-стеариловый спирт (смесь цетилового и стеарилового спиртов как основных компонентов).

Термин " C_{14} - C_{18} алкениловый спирт" относится к радикалу с линейной или разветвленной углеводородной цепью, состоящей из атомов углерода и водорода, содержащей одну, две или три ненасыщенности, имеющей от 14 до 18 атомов углерода, который присоединен к гидроксильной группе (ОН) простой связью, термин включает, например, олеиловый спирт (C_{18}).

Термин "триглицерид со средней длиной цепи" или "СЦТ" относится к тройным сложным эфирам глицерина и C_6 - C_{12} жирных кислот, примерами указанных жирных кислот являются капроновая кислота (C_6), каприловая кислота (C_8), каприновая кислота (C_{10}) и лауриновая кислота (C_{12}). Три жирные кислоты в СЦТ могут быть одинаковыми или разными, предпочтительно, если две жирные кислоты различаются. Предпочтительными триглицеридами со средней длиной цепи являются триглицериды каприловой/каприновой кислот (продаваемые под маркой Miglyol® 812 или 810).

Термин "незаменимая ненасыщенная жирная кислота" относится к углеводороду с линейной цепью, имеющему карбоксильную группу на одном конце, имеющему одну или более двойных связей ($C=C$), предпочтительно одну, две, три, четыре, пять или шесть двойных связей, где первая двойная связь является третьей углерод-углеродной связью от терминального CH_3 углеродной цепи (омега-3 жирная кислота), шестой углерод-углеродной связью от терминального CH_3 углеродной цепи (омега-6 жирная кислота) или девятой углерод-углеродной связью от терминального CH_3 углеродной цепи (омега-9 жирная кислота). Примерами незаменимых ненасыщенных жирных кислот являются омега-3 жирные кислоты, такие как α -линоленовая кислота (ALA), эйкозапентаеновая кислота (EPA) и докозагексаеновая кислота (DHA), гексадекатриеновая кислота (HTA), стеаридоновая кислота (SDA), эйкозатриеновая кислота (ETE), эйкозатетраеновая кислота (ETA), хенэйкозапентаеновая кислота (HPA), докозапентаеновая кислота (DPA), тетракозапентаеновая кислота и тетракозагексаеновая кислота и их смеси; омега-6 жирные кислоты, такие как линолевая кислота (LA), γ -линоленовая кислота (GLA), каленовая кислота, эйкозодиеновая кислота, дигомо- γ -линоленовая кислота (DGLA), арахидоновая кислота (AA), докозодиеновая кислота, адреновая кислота, докозапентаеновая кислота, тетракозатетраеновая кислота, тетракозапентаеновая кислота и их смеси; омега-9 жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, элаидиновая кислота, гондоевая кислота, мидовая кислота, эруковая кислота и ацетэруковая кислота, и их смеси. Предпочтительными омега-3 жирными кислотами являются α -линоленовая кислота (ALA), эйкозапентаеновая кислота (EPA), докозагексаеновая кислота (DHA) и их смеси. Предпочтительными омега-6 жирными кислотами являются линолевая кислота (LA), γ -линоленовая кислота (GLA), дигомо- γ -линоленовая кислота (DGLA), арахидоновая кислота (AA) и их смеси. Предпочтительными омега-9 жирными кислотами являются олеиновая кислота и эруковая кислота, еще более предпочтительна олеиновая кислота.

Выражение "фармацевтически приемлемый" относится к молекулярным объектам и композициям, которые являются физиологически переносимыми и обычно не дают аллергической или аналогичной неблагоприятной реакции, например, расстройства желудка, головокружения и подобного, будучи введенными человеку или животному. Предпочтительно, как здесь применяется, термин "фармацевтически приемлемый" означает одобренный регулирующим агентством федерального правительства или правительства штата или перечисленный в фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для использования на животных и более конкретно на людях.

Выражение "фармацевтически приемлемые соли" относится к аддитивным солям кислот, аддитивным солям оснований или солям металлов, и указанные соли могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, общеизвестными химическими способами. Обычно такие соли получают, например, взаимодействием свободного кислотного или основного форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде, или в органическом растворителе, или в смеси обоих. Обычно предпочтительна неводная среда, такая как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Примеры аддитивных солей кислот включают аддитивные соли минеральных кислот, такие как, например, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, сульфат, нитрат, фосфат, и аддитивные соли органических кислот, такие как, например, ацетат, малеат, фумарат, цитрат, оксалат, сукцинат, тартрат, малат, манделат, метансульфонат и паратолуолсульфонат. Примеры аддитивных солей щелочей включают неорганические соли, такие как, например, соли аммония, и соли органических щелочей, таких как, например, этилендиамин, этаноламин, N,N-диалкилетаноламин, триэтанолламин, глюкамин, и соли основных аминокислот. Примеры солей металлов включают, например, соли натрия, калия, кальция, магния, алюминия и лития.

Термин "полиэтиленгликоль" или "ПЭГ" относится к олигомеру или полимеру этиленоксида со средней молекулярной массой от 150 до 650 Да, предпочтительно от 150 до 550 Да, более предпочтительно от 150 до 450 Да. Полиэтиленгликоли также обозначают как ПЭГ с числом, указывающим их среднюю молекулярную массу, например, ПЭГ-200 относится к полиэтиленгликолю, имеющему среднюю молекулярную массу 200 Да. Предпочтительными полиэтиленгликолями являются ПЭГ-200, ПЭГ-400 и их смеси; более предпочтительными ПЭГ-200, ПЭГ-400 и их смеси.

Термин "мягкая капсула" хорошо известен в данной области и относится к капсуле, имеющей мягкую оболочку, в противоположность твердой капсуле, которая имеет твердую оболочку. Оболочка мягкой капсулы обычно изготовлена из желатина, воды и пластификатора в виде различных смесей, который придает эластичность и мягкость стенкам (оболочке). Мягкие капсулы обычно формируют в виде единого изделия в противоположность твердым капсулам, которые состоят из оболочки в виде двух частей, которые соединяются.

Термин "ПАВ" относится к соединениям, которые являются амфифильными, то есть они содержат и гидрофобные группы (хвосты), и гидрофильные группы (головы), таким образом, ПАВ содержит и нерастворимый в воде (или растворимый в масле) компонент, то есть хвост, и водорастворимый компонент, то есть голову. Примерами ПАВ являются полиоксиэтиленовые продукты гидрированных растительных масел, жирнокислотные эфиры полиоксиэтилена-сорбита и подобные, например, полиоксиэтилен(50)гидрированное касторовое масло, которое продается под торговой маркой Nikkol® (Nikkol HCO-50), полиоксиэтилен(40)гидрированное касторовое масло (Nikkol HCO-40), полиоксиэтилен(60)гидрированное касторовое масло (Nikkol HCO-60); полиоксиэтилен(20)сорбитмонолаурат (полисорбат 20) который продается под торговой маркой Tween® (Tween 20), полисорбат 21 (Tween 21), полисорбат 40 (Tween 40), полисорбат 60 (Tween 60), полисорбат 80 (Tween 80), полисорбат 81 (Tween 81); сорбитмоноолеат (Span 80); полиокси-35-касторовое масло (Cremophor® EL); полиоксиэтилированные глицериды (Labrafil® M2125 Cs), полиоксиэтилированные олеиновые глицериды (Labrafil® M1944 Cs); каприлокапроиловые полиокси-8-глицериды (Labrasol®); D-α-токоферил полиэтиленгликоль 1000 сукцинат (TPGS).

Термин "воск" обозначает класс химических соединений, которые являются пластичными (мягкими) при температурах, близких к комнатной. Обычно они плавятся выше 45°C, образуя жидкость с низкой вязкостью. Воски нерастворимы в воде, но растворимы в органических неполярных растворителях. Воски могут содержать сложные эфиры карбоновых кислот и спиртов с длинной цепью или смеси замещенных углеводов, например, жирных кислот с длинной цепью и первичных спиртов (причем указанные замещенные углеводороды имеют углеводородную цепь, содержащую более 20 атомов углерода). Синтетические воски представляют собой углеводороды с длинной цепью без функциональных групп. Примерами восков являются синтетический воск, микрокристаллический воск, твердый парафин, карнаубский воск, пчелиный воск, китайский воск (воск насекомых), шеллак-воск, (лак-воск), китовый спермацет, ланолин (шерстяной воск), воск урикури, канделильский воск, воск эспарто, озокерит и монтанный воск.

Мягкие капсулы

В первом аспекте настоящее изобретение касается мягкой капсулы, содержащей:

а) оболочку мягкой капсулы и

б) фармацевтическую композицию, содержащую: кальцифедиол, масляный компонент, выбранный из группы, включающей триглицерид со средней длиной цепи, изопропилмиристат, C₁₄-C₁₈ алкиловый спирт, C₁₄-C₁₈ алкениловый спирт, ланолиновый спирт и их смеси, и фармацевтически приемлемый органический растворитель, выбранный из группы, включающей этанол, изопропанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, бензиловый спирт и их смеси;

где оболочка мягкой капсулы включает в себе фармацевтическую композицию, и где указанная фармацевтическая композиция не имеет восков.

Предпочтительно настоящее изобретение касается мягкой капсулы, содержащей:

а) оболочку мягкой капсулы и

б) фармацевтическую композицию, содержащую: кальцифедиол, масляный компонент, выбранный из группы, включающей триглицерид со средней длиной цепи, изопропилмиристат, C₁₄-C₁₈ алкениловый спирт и их смеси, и фармацевтически приемлемый органический растворитель, выбранный из группы, включающей этанол, изопропанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, бензиловый спирт и их смеси;

где оболочка мягкой капсулы включает в себе фармацевтическую композицию, и где указанная фармацевтическая композиция не имеет восков.

В одном варианте осуществления оболочка мягкой капсулы содержит желатин и пластификатор, выбранный из группы, включающей глицерин, сорбит, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, дибутилсебакат, диэтилфталат, диметилфталат, триацетин, трибутилцитрат, триэтилцитрат и их смеси; предпочтительно пластификатор выбран из группы, включающей глицерин, сорбит и их смеси.

Желатины, используемые для изготовления оболочек мягких капсул, одобрены муниципальными учреждениями для фармацевтического или пищевого применения. Эти желатины представляют собой главным образом вещества двух разных типов, либо щелочные (тип В), либо кислотные (тип А), со средней прочностью геля (средняя прочность по Блуму, например 150-200 Bloom). Оба типа можно использовать в комбинации или отдельно. Предпочтительно используют комбинацию желатина типа А и желатина типа В. Примерами желатинов типа В являются костные желатины, полученные щелочной экстракцией, и мездровый желатин, полученный щелочной экстракцией. Примерами желатинов типа А являются желатин из свиной кожи, кислотный мездровый желатин и рыбный желатин.

В другом варианте осуществления оболочка мягкой капсулы содержит:
от 40 до 80 мас.% желатина,
от 10 до 50 мас.% пластификатора, выбранного из группы,
включающей глицерин, сорбит, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, дибутилсебакат, диэтилфталат, диметилфталат, триацетин, трибутилцитрат, триэтилцитрат и их смеси, предпочтительно, выбранный из группы, включающей глицерин, сорбит и их смеси,

причем массовые количества выражены относительно общей массы оболочки мягкой капсулы.

В конкретном варианте осуществления оболочка мягкой капсулы содержит:

от 40 до 80 мас.% желатина,

от 10 до 30 мас.% глицерина и

от 5 до 15 мас.% сорбита,

причем массовые количества выражены относительно общей массы оболочки мягкой капсулы.

В другом конкретном варианте осуществления оболочка мягкой капсулы содержит:

от 60 до 70 мас.% желатина,

от 15 до 25 мас.% глицерина и

от 5 до 15 мас.% сорбита,

причем массовые количества выражены относительно общей массы оболочки мягкой капсулы.

В одном варианте осуществления оболочка мягкой капсулы дополнительно содержит фармацевтически приемлемый агент для непрозрачности и/или фармацевтически приемлемый краситель. Агенты для непрозрачности добавляют в оболочку мягкой капсулы, чтобы сделать оболочку светонепроницаемой, и защитить, таким образом, содержимое мягкой капсулы, то есть фармацевтическую композицию, от света. Подходящие агенты для непрозрачности известны в данной области и включают диоксид титана, тальк и подобные. Красители добавляют в оболочку мягкой капсулы для сообщения оболочке желательного цвета. Подходящие красители известны в данной области и включают краситель "желтый солнечный закат" FCF (E-110), индигокармин (E-132), эритрозин (E-127), хинолиновый желтый (E-104) и подобные.

В частности, оболочка мягкой капсулы не должна подвергаться какому-либо процессу сшивки.

Фармацевтическая композиция, инкапсулированная в оболочку мягкой капсулы, содержит кальцифедиол; масляный компонент, выбранный из группы, включающей триглицерид со средней длиной цепи, изопропилмиристат, C₁₄-C₁₈ алкиловый спирт, C₁₄-C₁₈ алкениловый спирт, ланолиновый спирт и их смеси; и фармацевтически приемлемый органический растворитель, выбранный из группы, включающей этанол, изопропанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, бензиловый спирт и их смеси. Предпочтительно фармацевтическая композиция, инкапсулированная в оболочку мягкой капсулы, содержит кальцифедиол; масляный компонент, выбранный из группы, включающей триглицерид со средней длиной цепи, изопропилмиристат, C₁₄-C₁₈ алкениловый спирт и их смеси; и фармацевтически приемлемый органический растворитель, выбранный из группы, включающей этанол, изопропанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, бензиловый спирт и их смеси.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция мягкой капсулы по изобретению содержит:

от 0,001 до 0,2 мас.% кальцифедиола,

от 80 до 99,9 мас.% масляного компонента и

от 0,3 до 6 мас.% фармацевтически приемлемого органического растворителя;

причем массовые количества выражены относительно общей массы кальцифедиола, масляного компонента и фармацевтически приемлемого органического растворителя, присутствующих в фармацевтической композиции.

В одном варианте осуществления масляный компонент выбран из триглицерида со средней длиной цепи, изопропилмиристата, C₁₄-C₁₈ алкенилового спирта и их смесей. В одном варианте осуществления масляный компонент выбран из триглицерида со средней длиной цепи и изопропилмиристата, предпочтительно триглицерида со средней длиной цепи, более предпочтительно указанный триглицерид со средней длиной цепи представляет собой каприловый/каприновый триглицерид.

В другом варианте осуществления фармацевтически приемлемый органический растворитель выбран из группы, включающей этанол, изопропанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и их смеси, предпочтительно этанол.

В одном варианте осуществления масляный компонент представляет собой триглицерид со средней длиной цепи, предпочтительно каприловый/каприновый триглицерид, и/или фармацевтически приемлемый органический растворитель выбран из группы, включающей этанол, изопропанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и их смеси, предпочтительно этанол.

В конкретном варианте осуществления фармацевтическая композиция мягкой капсулы по изобретению содержит:

от 0,001 до 0,2 мас.% кальцифедиола,

от 80 до 99,9 мас.% масляного компонента, выбранного из группы, включающей триглицерид со средней длиной цепи (предпочтительно каприловый/каприновый триглицерид) и изопропилмиристат,

от 2 до 8 мг пропиленгликоля, предпочтительно от 4 до 6 мг этанола.

В другом конкретном варианте осуществления фармацевтическая композиция мягкой капсулы по изобретению содержит:

от 0,2 до 0,4 мг кальцифедиола,
от 400 до 500 мг изопропилмиристата и
от 4 до 6 мг этанола.

В другом конкретном варианте осуществления фармацевтическая композиция мягкой капсулы по изобретению содержит:

от 0,2 до 0,4 мг кальцифедиола,
от 400 до 500 мг изопропилмиристата,
от 3 до 6 мг этанола и
от 10 до 25 мг полиэтиленгликоля или пропиленгликоля.

Еще в одном варианте осуществления фармацевтическая композиция мягкой капсулы по изобретению дополнительно содержит кальций или его фармацевтически приемлемое производное, предпочтительно ионы кальция (Ca^{2+}). Выражение "кальций и его фармацевтически приемлемые производные" относится к любому фармацевтически приемлемому источнику кальция или ионов кальция, такому как фармацевтически приемлемые соли кальция, гидроксид и гидроксипатит кальция. Примерами указанных фармацевтически приемлемых солей кальция являются карбонат кальция, хлорид, гексагидрат хлорида, цитрат, формиат, глицинат, бисглицинат, глюконогептонат, глюконат, глюконолактат, глутамат, глицерофосфат, гидрофосфат, лактат, лактобионат, лактофосфат, левулинат, олеат, одноосновный или трехосновный фосфат, пидолат, сульфат. Предпочтительно кальций или ион кальция обеспечен в виде глицината кальция, бисглицината кальция, гидроксида кальция или их смесей. Более предпочтительно кальций или ион кальция обеспечен в виде глицината кальция, бисглицината кальция или их смесей.

Еще в одном варианте осуществления фармацевтическая композиция мягкой капсулы по изобретению содержит кальций или его фармацевтически приемлемое производное; железо или его фармацевтически приемлемое производное; витамин B12; витамин B9 (также известный как фолиевая кислота или фолат); левомефолиевую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль; и/или незаменимые ненасыщенные жирные кислоты или их смеси.

Выражение "железо и его фармацевтически приемлемое производное" относится к любому фармацевтически приемлемому источнику железа, такому как ионы железа (Fe^{2+} и/или Fe^{3+}), которые можно обеспечить в виде фармацевтически приемлемых солей железа; и элементарное железо, которое можно обеспечить в виде металлопротеина или координационного комплекса, где железо (Fe(III) или Fe(II)) координировано азотными, кислородными или серными центрами, принадлежащими аминокислотным остаткам белка или другим фармацевтически приемлемым органическим соединениям. Примерами указанных фармацевтически приемлемых солей железа являются соли железа(II) и соли железа(III), предпочтительно такие как цитрат железа(III)-аммония, фосфат железа(III), пиррофосфат железа(III), ферритин, феррохлорид, аскорбат железа (II), аспартат железа (II), хлорид железа (II), сульфат железа(II), тартрат железа(II), fumarat железа (II), глюконат железа(II), глюцептат железа(II), глицин-сульфат железа(II), лактат железа(II), оксалат железа (II) и сукцинат железа(II). Примерами указанных металлопротеинов или координационных комплексов железа являются комплекс железо-глицинат, комплекс железо-глюкоза, комплекс железо-фруктоза, комплекс железо-полимальтоза и комплекс железо-сахароза.

В конкретном варианте осуществления фармацевтическая композиция мягкой капсулы по изобретению содержит:

кальцифедиол,
триглицерид со средней длиной цепи, предпочтительно каприловый/каприновый триглицерид,
этанол и
кальций или его фармацевтически приемлемое производное.

В другом конкретном варианте осуществления фармацевтическая композиция мягкой капсулы по изобретению содержит:

кальцифедиол,
триглицерид со средней длиной цепи, предпочтительно каприловый/каприновый триглицерид,
этанол,
кальций или его фармацевтически приемлемое производное,
железо или его фармацевтически приемлемое производное,
витамин B12,
витамин B9, левомефолиевую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль и
незаменимую ненасыщенную жирную кислоту.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция мягкой капсулы по изобретению дополнительно содержит бифосфонат. Бифосфонаты хорошо известны в данной области как класс лекарственных препаратов, которые препятствуют потере костной массы и имеют две фосфонатных группы. Предпочтительно бифосфонат выбран из группы, включающей алендроновую кислоту, ризедоновую кислоту, ибандоновую кислоту, клодоновую кислоту, тилудоновую кислоту, этидроновую кислоту,

памидроновую кислоту, золедроновую кислоту и их смеси; более предпочтительно бифосфонат выбран из группы, включающей алендроновую кислоту, ибандроновую кислоту и их смеси.

В другом предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция мягкой капсулы содержит меньше 10% воды, предпочтительно меньше 5%, более предпочтительно меньше 2,5%, еще более предпочтительно меньше 1% и наиболее предпочтительно меньше 0,5% воды.

В конкретном варианте осуществления фармацевтическая композиция мягкой капсулы по изобретению содержит:

кальцифедиол,

триглицерид со средней длиной цепи, предпочтительно каприловый/каприновый триглицерид, этанол и

бифосфонат, предпочтительно алендроновую кислоту, ибандроновую кислоту или их смесь.

Неожиданно мягкая капсула по изобретению образует SEDDS в отсутствие ПАВ, которое, как известно, является одним из существенных компонентов систем этого типа. Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления мягкая капсула по изобретению не содержит ПАВ.

В другом предпочтительном варианте осуществления мягкая капсула не содержит целлюлозного полимера. Примерами целлюлозных полимеров являются метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилэтилцеллюлоза и натрий-карбоксиметилцеллюлоза.

Фармацевтическая композиция, инкапсулированная в мягкой капсуле по настоящему изобретению может дополнительно содержать фармацевтически приемлемые наполнители. Термин "фармацевтически приемлемый наполнитель" относится к носителю, разбавителю или адъюванту, который вводят с активным ингредиентом. Общеизвестные фармацевтически приемлемые наполнители известны специалистам. Например, подходящие фармацевтические наполнители описаны в "Remington's Pharmaceutical Sciences", E.W. Martin, 21st Edition, 2005.

В частности, фармацевтическая композиция, инкапсулированная в мягкой капсуле по настоящему изобретению, представляет собой жидкую композицию.

Количество кальцифедиола в мягкой капсуле по изобретению предпочтительно составляет от 200 до 180000 МЕ кальцифедиола.

В одном варианте осуществления мягкая капсула по изобретению обеспечивает $C_{\max}$ кальцифедиола по меньшей мере в 1,2 раза большую, чем $C_{\max}$ для эквивалентного количества кальцифедиола, вводимого в виде перорального жидкого препарата, содержащего кальцифедиол, триглицерид со средней длиной цепи и α -токоферолацетат, предпочтительно по меньшей мере в 1,25 раза большую, более предпочтительно по меньшей мере в 1,3 раза большую, более предпочтительно в 1,35 раза большую.

В другом варианте осуществления мягкая капсула по изобретению обеспечивает AUC_{0-72} по меньшей мере, в 1,2 раза больший, чем AUC_{0-72} для эквивалентного количества кальцифедиола, вводимого в виде перорального жидкого препарата, содержащего кальцифедиол, триглицерид со средней длиной цепи и α -токоферолацетат, предпочтительно по меньшей мере в 1,25 раза больший.

В еще одном варианте осуществления мягкая капсула по изобретению обеспечивает $C_{\max}$ кальцифедиола по меньшей мере в 1,2 раза большую, чем $C_{\max}$ для эквивалентного количества кальцифедиола, вводимого в виде перорального жидкого препарата, содержащего кальцифедиол, триглицерид со средней длиной цепи и α -токоферолацетат, предпочтительно по меньшей мере в 1,25 раза большую, более предпочтительно по меньшей мере в 1,3 раза большую, более предпочтительно в 1,35 раза большую; и AUC_{0-72} по меньшей мере в 1,2 раза больший, чем AUC_{0-72} для эквивалентного количества кальцифедиола, вводимого в виде перорального жидкого препарата, содержащего кальцифедиол, триглицерид со средней длиной цепи и α -токоферолацетат, предпочтительно по меньшей мере 1,25 раза больший.

$C_{\max}$ и AUC_{0-72} определяют, применяя стандартные методики в данной области в соответствии с указаниями 2001/20/ЕС. В частности, эти параметры определяют, вводя кальцифедиол, отбирая образцы крови (3 мл) в базисное время (например, среднее значение, полученное в моменты времени -0,5 ч, -0,25 ч и 0 ч) и после введения кальцифедиола (например, через 2, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 8, 10, 12, 24, 48 и 72 ч). В образцах крови определяют концентрацию кальцифедиола в плазме посредством ВЭЖХ-МС; $C_{\max}$ соответствует максимальной наблюдаемой концентрации кальцифедиола, и AUC_{0-72} определяют интегрированием области под графиком концентрации лекарства в плазме крови относительно времени по обычным математическим методикам, например, по формуле трапеции.

Сравнительный пероральный жидкий препарат, содержащий кальцифедиол, триглицерид со средней длиной цепи и α -токоферолацетат, представляет собой препарат, продаваемый фирмой Faes Farma под маркой Hidroferol®, где кальцифедиол обеспечен в виде ампулы, включающей раствор, содержащий кальцифедиол (например, 0,266 мг; 15960 МЕ кальцифедиола; или количество, эквивалентное количеству кальцифедиола в мягкой капсуле по настоящему изобретению), триглицериды со средней длиной цепи (1,5 мл) и α -токоферолацетат (0,266 мг; ацетат витамина Е).

Наличие линейности в диапазоне доз кальцифедиола от 0,105 мг до 0,700 мг (Haddad JG Jr, Rojana-sathit S. Acute administration of 25-hydroxycholecalciferol in man. J Clin Endocrinol Metab. 1976; 42 (2):284-

90) позволяет исследовать дозу 0,532 мг ($2 \times 0,266$ мг), чтобы получить адекватное различие в воздействии, гарантирующее, что сравнение является чувствительным к детектированию возможных различий между препаратами.

Медицинские применения мягких капсул

Описан кальцифедиол для применения при лечении заболеваний, связанных с дефицитом витамина D.

Таким образом, еще в одном аспекте настоящее изобретение касается мягкой капсулы, которая определена выше, для применения в медицине.

Еще один аспект изобретения касается мягкой капсулы, которая определена выше, для применения с целью лечения и/или профилактики заболевания, выбранного из группы, включающей дефицит витамина D, деминерализацию, например, гипокальцемию и гипопаратиреоз, почечную остеодистрофию, рахит, остеопороз, остеопению, остеоартрит, остеоартроз, остеомаляцию, гипопаратиреоз и воспалительное заболевание кишечника.

Еще один аспект изобретения касается применения мягкой капсулы, которая определена выше, при производстве лекарства для лечения и/или профилактики заболевания, выбранного из группы, включающей дефицит витамина D, деминерализацию, например, гипокальцемию и гипопаратиреоз, почечную остеодистрофию, рахит, остеопороз, остеопению, остеоартрит, остеоартроз, остеомаляцию, гипопаратиреоз и воспалительное заболевание кишечника.

Еще в одном аспекте изобретение касается способа лечения и/или профилактики заболевания, выбранного из группы, включающей дефицит витамина D, деминерализацию, например, гипокальцемию и гипопаратиреоз, почечную остеодистрофию, рахит, остеопороз, остеопению, остеоартрит, остеоартроз, остеомаляцию, гипопаратиреоз и воспалительное заболевание кишечника, причем указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, мягкой капсулы, которая описана выше.

Выражение "лечение" или "лечить" в контексте данной спецификации означает введение соединения или препарата по изобретению с целью облегчения или устранения заболевания или одного или более симптомов, связанных с указанным заболеванием. "Лечение" также охватывает облегчение или устранение физиологических последствий заболевания.

Выражение "облегчить" в контексте этого изобретения понимают как любое улучшение ситуации, в которой находится пациент, подвергаемый лечению.

Выражение "профилактика" или "препятствовать" относятся к снижению риска приобретения или развития данного заболевания или нарушения или снижению или ингибированию рецидива заболевания или нарушения.

В частности, мягкая капсула для применения, которое описано выше, предназначается для введения один раз в каждые три месяца, один раз в каждые два месяца, один раз в месяц, один раз в каждые три недели, один раз в каждые две недели, один раз в неделю или один раз в день. Предпочтительно мягкая капсула для введения один раз в каждые три месяца содержит от 24000 до 16000 МЕ кальцифедиола. Предпочтительно мягкая капсула для введения один раз в каждые два месяца содержит от 24000 до 16000 МЕ кальцифедиола. Предпочтительно мягкая капсула для введения один раз в месяц содержит от 24000 до 16000 МЕ кальцифедиола. Предпочтительно мягкая капсула для введения один раз в каждые три недели содержит от 16000 до 14000 МЕ кальцифедиола. Предпочтительно мягкая капсула для введения один раз в каждые две недели содержит от 14000 до 12000 МЕ кальцифедиола. Предпочтительно мягкая капсула для введения один раз в неделю содержит от 10000 до 8000 МЕ кальцифедиола, более предпочтительно 9000 МЕ кальцифедиола. Предпочтительно мягкая капсула для введения один раз в день содержит от 1000 до 400 МЕ кальцифедиола.

В частности, мягкая капсула для описанного выше применения, где фармацевтическая композиция, содержащаяся в указанной мягкой капсуле, дополнительно содержит бифосфонат, предпочтительно бифосфонат, выбранный из группы, включающей алендроновую кислоту, ризедроновую кислоту, ибандроновую кислоту, клодоновую кислоту, тилудоновую кислоту, этидроновую кислоту, памидоновую кислоту, золедроновую кислоту и их смеси; более предпочтительно бифосфонат, выбранный из группы, включающей алендроновую кислоту, ибандроновую кислоту и их смеси. Указанная мягкая капсула для применения, которое определено выше, предназначена для введения один раз в месяц или один раз в неделю. Предпочтительно мягкая капсула для введения один раз в месяц содержит от 24000 до 16000 МЕ кальцифедиола и 150 мг ибандроновой кислоты. Предпочтительно мягкая капсула для введения один раз в неделю содержит от 2800 до 5600 МЕ кальцифедиола и 70 мг алендроновой кислоты. Указанные мягкие капсулы особенно подходят для лечения и/или профилактики остеоартрита и/или остеоартроза.

Способ получения мягких капсул

Мягкие капсулы по настоящему изобретению можно получить любым общепринятым способом получения, известным в данной области для получения мягких капсул (как описано, например, в работе Gurava reddy, R. И др., Int. J. Adv. Pharm. Gen. Res., 2013, 1, 20-29), например, способом с применением ротационного штампа.

В частности, еще один аспект настоящего изобретения касается способа получения мягкой капсулы, которая определена выше, причем указанный способ включает:

а) приготовление смеси, содержащей кальцифедиол, масляный компонент и фармацевтически приемлемый органический растворитель и необязательно кальций или его фармацевтически приемлемое производное, железо или его фармацевтически приемлемое производное, витамин В12, витамин В9, левомефолиевую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, незаменимую ненасыщенную жирную кислоту и/или бифосфонат;

б) приготовление смеси, содержащей желатин, пластификатор, воду и необязательно фармацевтически приемлемый агент для непрозрачности и/или фармацевтически приемлемый краситель;

с) формирование оболочки из смеси со стадии б);

д) заполнение оболочки смесью со стадии а) и

е) сушку капсулы, полученной на стадии д).

Стадия а) включает приготовление смеси, содержащей ингредиенты, которые будут присутствовать в фармацевтической композиции, инкапсулированной в оболочку мягкой капсулы, то есть кальцифедиол, масляный компонент и фармацевтически приемлемый органический растворитель. Предпочтительно указанная смесь представляет собой раствор. Кроме того, если в указанной фармацевтической композиции присутствуют дополнительные ингредиенты, такие как кальций или его фармацевтически приемлемое производное, железо или его фармацевтически приемлемое производное, витамин В12, витамин В9, левомефолиевая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, незаменимая ненасыщенная жирная кислота и/или бифосфонат, то указанные ингредиенты также включают в смесь со стадии а). Предпочтительно получают указанную смесь растворением кальцифедиола в фармацевтически приемлемом органическом растворителе и последующим добавлением полученного таким образом раствора к масляным компонентам, любой дополнительный ингредиент, который будет присутствовать в фармацевтической композиции, также добавляют к масляному компоненту. Предпочтительно проводят стадию а) в инертной атмосфере, например, в атмосфере азота.

Стадия б) включает приготовление водной смеси ингредиентов, которые будут формировать оболочку мягкой капсулы, то есть желатина и пластификатора; и любых дополнительных ингредиентов, которые могут присутствовать, например, фармацевтически приемлемого агента для непрозрачности и/или фармацевтически приемлемого красителя. Предпочтительно указанная смесь представляет собой раствор.

Стадию а) можно выполнять перед стадией б), стадию б) можно выполнять перед стадией а), или стадии а) и б) можно выполнять одновременно.

Стадия с) включает формирование оболочки из смеси со стадии б), и стадия д) включает заполнение оболочки смесью со стадии а). Предпочтительно, стадии с) и д) проводят одновременно, например, применяя технологию с ротационным штампом, которая начинается с образования двух пластифицированных пленок, называемых лентами, из смеси со стадии б), затем каждую ленту пропускают через штамп и спаивают с другой лентой в точке, где два ротора сходятся, пока происходит заполнение смесью со стадии а). В конкретном варианте осуществления, стадию с) и/или стадию д) выполняют в условиях регулируемой относительной влажности (RH), например от 20 до 40% RH, предпочтительно от 25 до 35% RH, более предпочтительно 30% RH.

В заключение, стадия е) включает сушку капсулы, полученной на предыдущей стадии, обычно до содержания остаточной воды ниже примерно 6%, например, в сушильном барабане и туннельной сушилке. В конкретном варианте осуществления стадию е) выполняют в условиях регулируемой относительной влажности (RH), например, от 10 до 30% RH, предпочтительно от 15 до 25% RH, более предпочтительно 22% RH.

Настоящее изобретение будет проиллюстрировано более конкретно следующими примерами. Однако следует понимать, что настоящее изобретение никоим образом не ограничено этими примерами.

Примеры

Пример 1. Мягкие капсулы с кальцифедиолом.

а) Оболочка мягкой капсулы:

Желатин (тип А/В, Gelita)	147,937 мг
Сорбит (70% об./об.)	31,302 мг
Глицерин	46,096 мг
Диоксид титана	3,098 мг
Желтый солнечный закат Е-110	0,958 мг
Вода*	сколько требуется

*Выпаривается при сушке капсулы.

b) Фармацевтические композиции.

Фармацевтическая композиция 1:

Кальцифедиол	0,266 мг
Mygliol® 812*	494,5 мг
Абсолютный этанол	4,98-5,24 мг

*Каприловый/каприновый триглицерид.

Фармацевтическая композиция 2:

Кальцифедиол	0,266 мг
Mygliol® 812*	400-480 мг
Абсолютный этанол	3-6 мг
ПЭГ400	5-10 мг

*Каприловый/каприновый триглицерид

Фармацевтическая композиция 3:

Кальцифедиол	0,266 мг
Изопропилмиристат	400-480 мг
Абсолютный этанол	3-6 мг

Фармацевтическая композиция 4:

Кальцифедиол	0,266 мг
Mygliol® 812*	400-480 мг
Пропиленгликоль	2-8 мг

*Каприловый/каприновый триглицерид.

Получение мягкой капсулы:

1. Кальцифедиол растворяют в фармацевтически приемлемом органическом растворителе.
2. Раствор со стадии 1 добавляют к масляному компоненту в атмосфере азота.
3. Получают смесь компонентов оболочки мягкой капсулы, обеспечивая воду, нагревание при 75°C, добавление глицерина и сорбита, нагревание при 75°C, добавление желатина, перемешивание в вакууме и при нагревании, добавление красителя "желтый солнечный закат" и диоксида титана и перемешивание.
4. Смесь, полученную на стадии 2, дозируют по мягким капсулам, формируя оболочку мягкой капсулы из смеси со стадии 3.

Пример 2. Сравнительный препарат кальцифедиола.

Сравнительным препаратом кальцифедиола является Hydroferol® (Faes Farma), который представляет собой раствор кальцифедиола, расфасованный в ампулы, содержащие:

Кальцифедиол	0,266 мг
α-Токоферолацетат (ацетат витамина E)	0,266 мг
Massocare® СЦТ*	1,5 мл

*Каприловый/каприновый триглицерид.

Пример 3. Фармакокинетические исследования.

Метод ВЭЖХ. Общее описание.

Способ включает процедуру экстракции жидкость-жидкость н-пентаном и последующее получение производных с 4-фенил-1,2,4-триазиолин-3,5-дионом (PTAD). Кальцифедиол и внутренний стандарт определяют методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой в сочетании с tandemным масс-спектрометрическим детектором (ЖХ/МС/МС).

Оборудование. Инструментальная система.

Модульная система для жидкостной хроматографии состоит из: автоматического пробоотборника НТС (СТС-PAL), бинарного насоса высокого давления (Agilent 1200 Series), насоса высокого давления (Perkin Elmer series 200), масс-спектрометрического детектора API 4000 (MDS Sciex), нагревателя колонки (CROCO-CIL) и 10-ходового переключающего крана (VICI). Сбор данных и интегрирование данных выполняют с использованием программы MDS Sciex Analyst, версии 1.4.2.

Хроматографические условия.

Разделения выполняют на колонке с обращенной фазой (Unison UK-C18, 2×50 мм, 3 мкм, от

Intakt). Подвижная фаза А содержит метиламин 1 мМ, 0,1% муравьиную кислоту, приготовленную в воде, и подвижная фаза В содержит метиламин 1 мМ, 0,1% муравьиную кислоту, приготовленную в метаноле. Хроматографическое разделение проводят градиентным методом при 40°C и скорости потока от 0,5 до 1,00 мл/мин.

Условия детектирования:

кальцифедиол 607,5→298,0 а.е.м.

кальцифедиол-d6 (внутренний стандарт) 613,5→298,0 а.е.м.

Способ экстракции.

100 мкл внутреннего стандартного рабочего раствора переносят в пробирки, содержащие 100 мкл плазмы из каждого образца (исследуемого образца, калибровочного стандарта или контроля качества) и затем экстрагируют н-пентаном. Далее получают производные с РТАД.

Фармакокинетическое исследование.

Проведено рандомизированное, двухстадийное, двухпоследовательное, двухпериодное, перекрестное клиническое испытание для сравнения биодоступности мягкой капсулы из примера 1, содержащей фармацевтическую композицию 1 (мягкая капсула с кальцифедиолом), относительно сравнительного препарата кальцифедиола из примера 2 (ампула с кальцифедиолом) после введения разовой дозы здоровым добровольцам натощак.

72 добровольца (38 мужчин и 34 женщины) возраста от 18 до 35 лет случайным образом распределили на две группы, группы А и В. В первый период (P1: 6 дней) участники группы А принимали две ампулы с кальцифедиолом, тогда как участники группы В принимали две мягкие капсулы с кальцифедиолом. После периода промывки в течение, по меньшей мере, 105 дней участники группы А принимали две мягкие капсулы с кальцифедиолом, и участники группы В принимали две ампулы с кальцифедиолом в течение второго периода P2 (8 дней). Два добровольца выбыли из испытания до второго периода P2 по личным причинам. В конечном счете, исследование завершили 70 добровольцев (36 мужчин и 34 женщины).

$C_{\max}$ и AUC_{0-72} определяли, измеряя концентрацию кальцифедиола в плазме в образцах крови, применяя ВЭЖХ-МС, как описано выше. Образцы крови (3 мл) отбирали в базисное время (среднее значение, полученное в моменты времени -0,5 ч, -0,25 ч и 0 ч) и после введения препарата кальцифедиола, в виде мягких капсул или в виде ампул, через 2, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 8, 10, 12, 24, 48 и 72 ч). На фиг. 1 показан график время-концентрация в плазме. $C_{\max}$ и AUC_{0-72} получали из графиков время-концентрация в плазме, используя программу WinNonlin 6.3 (Pharsight Corporation, Cary USA). Результаты показаны ниже в таблице как среднее значение±стандартное отклонение (SD).

Параметр	Ампулы с кальцифедиолом	Мягкие капсулы с кальцифедиолом
$C_{\max}$ (нг/мл)	41,46±15,42	56,44±18,15
AUC_{0-72} (нг/мл×час.)	1877,05±596,56	2382,02±665,43

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Мягкая капсула, содержащая:

а) оболочку мягкой капсулы, содержащую

от 40 до 80 мас.% желатина,

от 10 до 50 мас.% пластификатора, выбранного из группы, состоящей из глицерина, сорбита, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, дибутилсебаката, диэтилфталата, диметилфталата, триацетина, трибутилцитрата, триэтилцитрата и их смеси, причем массовые количества выражены относительно общей массы оболочки мягкой капсулы; и

б) фармацевтическую композицию, содержащую

от 0,001 до 0,2 мас.% - кальцифедиол,

от 80 до 99,9 мас.% - масляный компонент, выбранный из группы, состоящей из C_6 - C_{12} триглицерида, изопропилмиристата, C_{14} - C_{18} алкенилового спирта и их смеси, и

от 0,3 до 6 мас.% - фармацевтически приемлемый органический растворитель, выбранный из группы, состоящей из этанола, изопропанола, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, бензилового спирта и их смеси,

причем массовые количества выражены относительно общей массы кальцифедиола, масляного компонента и фармацевтически приемлемого органического растворителя, присутствующих в фармацевтической композиции;

где оболочка мягкой капсулы включает в себе фармацевтическую композицию и где указанная фармацевтическая композиция не содержит восков.

2. Мягкая капсула по п.1, где масляный компонент представляет собой C_6 - C_{12} триглицерид, предпочтительно каприловый/каприновый триглицерид.

3. Мягкая капсула по п.1 или 2, где фармацевтически приемлемый органический растворитель выбран из группы, состоящей из этанола, изопропанола, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля и их смеси, предпочтительно этанола.

4. Мягкая капсула по любому из пп.1-3, которая не содержит ПАВ.

5. Мягкая капсула по любому из пп.1-4, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит ионы кальция.

6. Мягкая капсула по любому из пп.1-5, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит ионы железа, витамин B12, витамин B9, левомефолиевую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, и/или незаменимую ненасыщенную жирную кислоту, или их смеси.

7. Мягкая капсула по любому из пп.1-6, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит бифосфонат.

8. Мягкая капсула по любому из пп.1-7, где оболочка мягкой капсулы дополнительно содержит фармацевтически приемлемый агент для непрозрачности и/или фармацевтически приемлемый краситель.

9. Мягкая капсула по любому из пп.1-8, содержащая от 200 до 180000 МЕ кальцифедиола.

10. Применение мягкой капсулы по любому из пп.1-9 в лечении или профилактике заболевания, выбранного из группы, состоящей из дефицита витамина D, деминерализации, такой как гипокальцемия и гипофосфатемия, почечной остеодистрофии, рахита, остеопороза, остеопении, остеоартрита, остеоартроза, остеомалации, гипопаратиреоза и воспалительного заболевания кишечника.

11. Применения по п.10, где мягкая капсула предназначена для введения один раз в каждые три месяца, один раз в каждые два месяца, один раз в месяц, один раз в каждые три недели, один раз в каждые два недели, один раз в неделю или один раз в день.

12. Способ получения мягкой капсулы по любому из пп.1-12, указанный способ включает:

а) приготовление смеси, содержащей кальцифедиол, масляный компонент и фармацевтически приемлемый органический растворитель;

б) приготовление смеси, содержащей желатин, пластификатор, воду;

с) формирование оболочки из смеси со стадии б);

д) заполнение оболочки смесью со стадии а) с получением капсулы и

е) сушку капсулы, полученной на стадии д).

