

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 497 494**

51 Int. Cl.:

A61K 31/59 (2006.01)

A61P 5/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2007 E 07840277 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.06.2014 EP 2037936**

54 Título: **Método de tratamiento y prevención del hiperparatiroidismo secundario**

30 Prioridad:

21.06.2006 US 815148 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.09.2014

73 Titular/es:

**OPKO RENAL, LLC (50.0%)
4400 Biscayne Blvd.
Miami, FL 33137, US y
OPKO IP HOLDINGS II, INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**BISHOP, CHARLES W.;
CRAWFORD, KEITH H.;
MESSNER, ERIC J.;
PETKOVICH, P. MARTIN y
HELVIG, CHRISTIAN F.**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 497 494 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

Método de tratamiento y prevención del hiperparatiroidismo secundario

El beneficio bajo 35 USC § 119 (e) de U.S. Provisional Patent Application Serial No. 60/815,148 presentada el 21 de junio de 2006, se reivindica por la presente, y su divulgación se incorpora en este documento como referencia.

5 Antecedentes

Campo de la divulgación

La divulgación se refiere en general a la repleción de la Vitamina D y el reemplazo de la hormona de la vitamina D activa. Más particularmente, la divulgación se refiere al uso de métodos de tratamiento de los niveles elevados en sangre de la hormona paratiroidea intacta (PTHi), como en el hiperparatiroidismo secundario, por medio del aumento o el mantenimiento de las concentraciones sanguíneas de ambos la 25-hidroxivitamina D y la 1,25-dihidroxivitamina D en un paciente, mediante la administración, según sea necesario, de terapias tanto de la repleción de la vitamina D como del reemplazo de hormona de vitamina D.

Breve descripción de la tecnología relacionada

El hiperparatiroidismo secundario es un trastorno que se desarrolla principalmente a causa de la deficiencia de vitamina D. Se caracteriza por niveles en sangre anormalmente elevados de la hormona paratiroidea (PTH) y, en ausencia de la detección y el tratamiento temprano, que se asocia con hiperplasia de la glándula paratiroidea y una constelación de enfermedades óseas metabólicas. Es una complicación frecuente de la enfermedad renal crónica (CKD), con aumento de la incidencia como progresos de CKD. El hiperparatiroidismo secundario también puede desarrollarse en individuos con riñones sanos, debido a factores ambientales, culturales o dietéticos que impiden el suministro adecuado de vitamina D.

La "vitamina D" es un término que se refiere ampliamente a las sustancias orgánicas denominadas Vitamina D₂, Vitamina D₃, Vitamina D₄, etc. y a sus metabolitos y formas hormonales que influyen en la homeostasis de calcio y fósforo. "La deficiencia de vitamina D" es un término que se refiere ampliamente a los niveles reducidos o bajos de vitamina D en sangre, como se acaba de definir.

Las formas más ampliamente reconocidas de la vitamina D son la vitamina D₂ (ergocalciferol) y la vitamina D₃ (colecalciferol). La vitamina D₂ se produce en plantas de ergosterol durante la exposición al sol y está presente, en una medida limitada, en la dieta humana. La vitamina D₃ se genera a partir del 7-dehidrocolesterol en la piel humana durante la exposición a la luz solar y también se encuentra, en mayor medida que la vitamina D₂, en la dieta humana, principalmente en productos lácteos (leche y mantequilla), ciertos pescados y aceites de pescado, y yema de huevo. Los suplementos de vitamina D para uso humano consisten tanto en vitamina D₂ o vitamina D₃.

Tanto la vitamina D₂ como la vitamina D₃ son metabolizadas en prohormonas por una o más enzimas localizadas en el hígado. Las enzimas involucradas son mitocondrial y microsomal del citocromo P450 (CYP), incluyendo CYP27A1, CYP2R1, CYP3A4, CYP2J3 y posiblemente otras. Estas enzimas metabolizan la vitamina D₂ en dos prohormonas conocidas como 25-hidroxivitamina D₂ y 24 (S)-hidroxivitamina D₂, y vitamina D₃ en una prohormona conocida como 25-hidroxivitamina D₃. Las dos prohormonas 25-hidroxiladas son más prominentes en la sangre, y se denominan colectivamente como "25-hidroxivitamina D". La vitamina D₂ y la vitamina D₃ pueden ser metabolizadas en estas mismas prohormonas fuera del hígado en ciertas células epiteliales, tales como los enterocitos, que contienen enzimas iguales (o similares), pero la producción de la prohormona extrahepática probablemente contribuye poco a los niveles sanguíneos de la 25-hidroxivitamina D.

Los índices de la producción hepática y extrahepática de las pro-hormonas de vitamina D no están estrictamente regulados, y varían principalmente con concentraciones intracelulares de los precursores (la vitamina D₂ y la vitamina D₃). Las concentraciones más altas de cualquier precursor aumenta la producción de la prohormona, mientras que las concentraciones más bajas disminuyen la producción. La producción hepática de prohormonas se inhibe por los altos niveles de 25-hidroxivitamina D a través de un mecanismo mal entendido aparentemente dirigido a la prevención de los niveles excesivos de prohormonas en sangre.

Las prohormonas de la vitamina D, además se metabolizan en los riñones en las hormonas potentes por una enzima conocida como CYP27B1 (o 25-hidroxivitamina D₃-1 α -hidroxilasa), ubicada en el túbulo renal proximal. Las prohormonas 25-hidroxivitamina D₂ y 24 (S)-hidroxivitamina D₂ se metabolizan en hormonas conocidas como 1 α , 25-dihidroxivitamina D₂ y 1 α , 24 (S) -dihidroxivitamina D₂. Del mismo modo, la 25-hidroxivitamina D₃ se metaboliza en una hormona conocida como 1 α , 25-dihidroxivitamina D₃ (o calcitriol). Estas hormonas son liberadas por los riñones a la sangre para la administración sistémica. Las dos hormonas 25-hidroxiladas, por lo general mucho más

prominente en la sangre de $1\alpha, 24$ (S) -dihidroxitamina D_2 , se denominan colectivamente como "1,25-dihidroxitamina D". Las prohormonas de vitamina D pueden ser metabolizadas en hormonas fuera de los riñones en los queratinocitos, las células epiteliales del pulmón, los enterocitos, las células del sistema inmune (por ejemplo, macrófagos) y algunas otras células que contienen enzimas CYP27B1 o similares, pero tal producción de hormonas extrarrenales es incapaz de sostener niveles sanguíneos normales de 1,25-hidroxitamina D en CKD avanzada.

Los niveles en sangre de 1,25-dihidroxitamina D se regulan con precisión por un mecanismo de retroalimentación que implica PTH. La 1α -hidroxilasa (o CYP27B1) renal se estimula por PTH e inhibe por la 1,25-dihidroxitamina D. Cuando los niveles sanguíneos de 1,25-dihidroxitamina D caen, las glándulas paratiroides detectan este cambio a través de los receptores de la vitamina D intracelular (VDR) y secretan PTH. La PTH secretada estimula la expresión de CYP27B1 renal y, de ese modo, aumenta la producción de hormonas de vitamina D. Como las concentraciones de 1,25-hidroxitamina D en sangre se elevan de nuevo, las glándulas paratiroides atenúan aún más la secreción de PTH. Como los niveles de PTH en sangre caen, la producción renal de hormonas de vitamina D disminuye. El aumento de los niveles de 1,25-hidroxitamina D en sangre también inhibe directamente aún más la producción de la hormona de la vitamina D por medio de CYP27B1. La secreción de PTH se puede suprimir de forma anormal en situaciones donde las concentraciones en sangre de 1,25-dihidroxitamina D se hacen excesivamente elevadas, como puede ocurrir en ciertos trastornos o como resultado de la dosis en terapias de bolo de reemplazo de la hormona de la vitamina D. La supresión excesiva de la secreción de PTH puede causar o exacerbar las alteraciones en la homeostasis del calcio. Las glándulas paratiroides y la CYP27B renal 1 son tan sensibles a los cambios en las concentraciones en sangre de las hormonas de vitamina D, que los niveles en suero de 1,25-dihidroxitamina D está fuertemente controlada, fluctuando arriba o hacia abajo por debajo del 20% durante un periodo de 24 horas. En contraste con la producción renal de las hormonas de la vitamina D, la producción extrarenal no está bajo preciso el control de retroalimentación.

Las hormonas de la vitamina D tienen un papel esencial en la salud humana que está mediado por la VDR intracelular. En particular, las hormonas de la vitamina D regulan los niveles de calcio en la sangre mediante el control de la absorción intestinal de calcio en la dieta y la reabsorción del calcio por los riñones. Las hormonas de vitamina D también participan en la regulación de la diferenciación celular y el crecimiento y la formación de hueso normal y el metabolismo. Además, se requiere que las hormonas de vitamina D para el funcionamiento normal de los sistemas músculo-esquelético, inmune y del sistema renina-angiotensina. Otras numerosas funciones para las hormonas de la vitamina D se postulan y aclararán, basándose en la presencia documentada de VDR intracelular en casi todos los tejidos humanos.

Las acciones de las hormonas de la vitamina D en tejidos específicos dependen del grado al que se unen (u ocupan) la VDR intracelular en los tejidos. Las tres hormonas de vitamina D $1\alpha, 25$ -dihidroxitamina D_2 , $1\alpha, 24$ (S) -dihidroxitamina D_2 , y $1\alpha, 25$ -dihidroxitamina D_3 tiene afinidades casi idénticas para el VDR y, por lo tanto, tienen esencialmente enlace de VDR equivalente cuando están presentes en las mismas concentraciones intracelulares. El enlace de VDR aumenta a medida que las concentraciones intracelulares de las hormonas aumentan, y disminuyen a medida que las concentraciones intracelulares caen. En todas las células, las concentraciones intracelulares de las hormonas de la vitamina D cambian en proporción directa a los cambios en las concentraciones de hormonas en la sangre. En las células que contienen CYP27B1 (o enzimas similares), las concentraciones intracelulares de las hormonas de la vitamina D también cambian en proporción directa a los cambios en la sangre y/o las concentraciones intracelulares de prohormonas, como se discutió anteriormente.

La Vitamina D_2 , Vitamina D_3 y sus formas prohormonales tienen afinidades para el VDR que se estima en al menos 100 veces inferiores a las de las hormonas de la vitamina D. Como consecuencia, las concentraciones fisiológicas de estos precursores de hormonas ejercen pocas, si alguna, acción biológica sin previo metabolismo a hormonas de vitamina D. Sin embargo, los niveles suprafisiológicos de estos precursores de hormonas, especialmente las prohormonas, en el rango de 10 a 1000 veces mayores de lo normal, pueden ocupar suficientemente el VDR y ejercer acciones como las hormonas de vitamina D.

Los niveles sanguíneos de vitamina D_2 y la vitamina D_3 están normalmente presentes en concentraciones estables, en la sangre humana, teniendo un suministro sostenido, adecuado de la Vitamina D de la exposición al sol y una dieta no suplementada. Pocos, en su caso, los aumentos en los niveles de vitamina D en la sangre después de las comidas ocurren ya que las dietas no suplementadas tienen bajo contenido de vitamina D, incluso los que contienen alimentos fortificados con contenido de vitamina D. La vitamina D de la dieta humana es tan baja que los Institutos Nacionales de Salud (NIH) advierten que "puede ser difícil obtener suficiente vitamina D de fuentes de alimentos naturales" [NIH, Office of Dietary Supplements, Dietary Supplement Fact Sheet: Vitamin D (2005)]. Casi todo el suministro de la vitamina D humana proviene de los alimentos enriquecidos, la exposición a la luz solar o de los suplementos dietéticos, siendo la última fuente cada vez más importante. Los niveles de vitamina D en sangre aumentan sólo gradualmente, en todo caso, después de la exposición al sol desde 7-dehidrocolesterol cutáneo se modifica por la radiación UV para que la pre-vitamina D_3 se someta a conversión térmica en la piel a la vitamina D_3 durante un periodo de varios días antes de que circule en el sangre.

Las concentraciones de la hormona de la Vitamina D en sangre también permanecen generalmente constantes a través del día en individuos sanos, pero pueden variar significativamente en períodos más largos de tiempo en respuesta a los cambios estacionales en la exposición al sol o alteraciones sufridas en la ingesta de vitamina D. Diferencias marcadas en los niveles normales de la hormona de la vitamina D son comúnmente observados entre individuos sanos, con algunos individuos que tienen concentraciones estables tan bajas como aproximadamente 20 pg/mL y otros tan altos como aproximadamente 70 pg/ml. Debido a este amplio rango normal, los profesionales médicos tienen dificultades para interpretar las determinaciones de laboratorio aisladas de 1,25-dihidroxitamina D de suero total; un valor de 25 pg/ml puede representar un valor normal para un individuo o una deficiencia relativa en otro.

Transitoriamente bajos niveles en sangre de 1,25-dihidroxitamina D estimulan las glándulas paratiroides para secretar PTH durante breves períodos que terminan al restaurar los niveles normales de la hormona de la vitamina D en la sangre. En contraste, niveles bajos crónicamente en sangre de 1,25-dihidroxitamina D estimulan continuamente las glándulas paratiroides que secretan PTH, lo que resulta en un trastorno conocido como hiperparatiroidismo secundario. Niveles bajos crónicamente de la hormona también disminuyen de la absorción intestinal de calcio, dando lugar a concentraciones de calcio en la sangre (hipocalcemia) reducidas que estimulan aún más la secreción de PTH. Las glándulas paratiroides continuamente estimuladas son cada vez más hiperplásicas y eventualmente desarrollan resistencia a la regulación por medio de las hormonas de vitamina D. Sin la detección temprana y el tratamiento, el hiperparatiroidismo secundario aumenta progresivamente en intensidad, causando enfermedades debilitantes metabólicas óseas, como la osteoporosis y la osteodistrofia renal.

Los niveles crónicamente bajos en sangre de 1,25-hidroxitamina D se desarrollan cuando hay CYP27B1 renal insuficiente para producir la alimentación necesaria de hormonas de vitamina D, una situación que se produce comúnmente en la CKD. La actividad de CYP27B1 renal declina como la tasa de filtración glomerular (GFR) cae por debajo de aproximadamente 60 ml/min /1,73 m² debido a la pérdida de nefronas funcionales. En la enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), cuando los riñones dejan de funcionar por completo y se requiere la hemodiálisis para la supervivencia, CYP27B renal a menudo se vuelve del todo ausente. Cualquier CYP27B1 restante se inhibe en gran medida por el fósforo sérico elevado (hiperfosfatemia) causada por la excreción renal inadecuada de fósforo en la dieta.

También se desarrollan crónicamente bajos niveles en sangre de 1,25-hidroxitamina D, a causa de una deficiencia de prohormonas de vitamina D, ya que la producción de la hormona renal no puede proceder sin los precursores necesarios. La producción de la prohormona disminuye notablemente cuando el colecalciferol y ergocalciferol son escasos, una condición que a menudo se describe con términos tales como "insuficiencia de vitamina D", "deficiencia de vitamina D" o "hipovitaminosis D". Por lo tanto, la medición de los niveles de 25-hidroxitamina D en la sangre se ha convertido en el método aceptado entre los profesionales de la salud para supervisar el estado de la vitamina D. Estudios recientes han documentado que la gran mayoría de los pacientes con CKD tienen bajos niveles sanguíneos de 25-hidroxitamina D, y que la prevalencia de la insuficiencia y de la deficiencia de vitamina D a medida que progresa la CKD.

De ello se deduce que las personas más vulnerables a desarrollar niveles crónicamente bajos en sangre de 1,25-hidroxitamina D son aquellos con CKD. La mayoría de los pacientes con CKD típicamente han disminuido los niveles de CYP27B1 renal y la escasez de pro-hormonas de la 25-hidroxitamina D. No es sorprendente que la mayoría de los pacientes con CKD desarrollen hiperparatiroidismo secundario. Desafortunadamente, la detección temprana y el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en la CKD son poco frecuente, y solo mucha prevención.

La Fundación Nacional Riñón (NKF) se ha centrado recientemente en la atención de la comunidad médica sobre la necesidad de la detección y el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario temprano mediante Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease [Am. J. Kidney Dis. 42:S1-S202, 2003]. Las Directrices de K/DOQI identificaron la etiología primaria del hiperparatiroidismo secundario como niveles crónicamente bajos en sangre de 1,25-dihidroxitamina y recomendaron exámenes regulares en las etapas 3 a 5 de CKD para los niveles elevados de PTH en sangre en relación con los rangos de etapa específica objetivo de PTH. La Etapa 3 de CKD se definió como disminución moderada de la función renal (GFR de 30-59 ml/min /1,73 m²) con un rango objetivo de PTH (PTHi) intacta de 30-70 pg/ml; La Etapa 4 se definió como una disminución grave de la función renal (GFR de 15-29 ml / min / 1,73 m²), con un objetivo de PTHi de 70-110 pg/ml; y la Etapa 5 se definió como insuficiencia renal (GFR de <15 ml/min / 1,73 m² o diálisis) con un objetivo de PTHi de 150-300 pg/ml. En caso de que la selección revelara un valor de PTHi que debe estar por encima del rango objetivo de la etapa de la enfermedad renal crónica (etapa 3 o 4), las directrices recomiendan una evaluación de seguimiento de la 25-hidroxitamina D total sérica para detectar la posible insuficiencia o deficiencia de vitamina D. Si se observó 25-hidroxitamina D por debajo de 30 ng/ml, la intervención recomendada fue la terapia de repleción de vitamina D, utilizando ergocalciferol administrado por vía oral. Si se observó 25-hidroxitamina D por encima de 30 ng/ml, la intervención recomendada era terapia de reemplazo de la vitamina D utilizando hormonas o análogos de vitamina D por vía oral o intravenosa. Las Directrices no recomiendan la aplicación simultánea de las terapias de repleción de la vitamina D y de reemplazo de la hormona de la vitamina

D, coherentes con las advertencias exigidas por the Food and Drug Administration en los prospectos de los envases para productos de reemplazo de la hormona de la Vitamina D.

Las directrices de NKF K / DOQI definen la suficiencia de vitamina D como niveles en suero de 25-hidroxivitamina D ≥ 30 ng/ml. La terapia de repleción de vitamina D recomendada para los pacientes con "insuficiencia de vitamina D", definidas como 25-hidroxivitamina D en suero de 16-30 ng/ml, fue 50,000 UI por mes de la vitamina D₂ oral durante 6 meses, administrada ya sea en dosis únicas o mensuales en dosis divididas de aproximadamente 1600 UI por día. La terapia de repleción recomendada para los pacientes con "deficiencia de vitamina D" fue más agresiva: para deficiencia "leve", definida como la 25-hidroxivitamina D de 5-15 ng/ml, las directrices recomendadas 50,000 UI por semana de vitamina D₂ oral durante 4 semanas, seguido de 50,000 UI por mes durante otros 5 meses; para la deficiencia "grave", definida como niveles de 25-hidroxivitamina D por debajo de 5 ng/ml, las directrices recomendadas 50,000 UI/semana de vitamina D₂ por vía oral durante 12 semanas, seguido de 50,000 UI / mes por otros 3 meses. Las dosis de 50,000 UI por semana son aproximadamente equivalentes a 7,000 UI por día.

Las pautas de K/DOQI recomiendan los productos de vitamina D por vía oral disponibles en la actualidad, especialmente los que contienen vitamina D₂, para alcanzar y mantenimiento de los niveles óptimos de 25-hidroxivitamina en sangre. Desafortunadamente, estas preparaciones están lejos de ser ideales para su uso en pacientes con CKD, y pueden ser totalmente ineficaces basándose en investigaciones clínicas publicadas recientemente. Normalmente contienen 400 UI a 5.000 UI de vitamina D₃ o 50.000 UI de vitamina D₂ y se formulan para la liberación rápida o inmediata en el tracto gastrointestinal. Cuando se administran en dosis crónicamente altas, como por lo general se requiere para la repleción, estos productos tienen importantes y, a menudo, graves limitaciones. Ellos producen concentraciones farmacológicas de vitamina D en el lumen del duodeno que promueven el catabolismo de la vitamina D por medio de la 26-hidroxilación en los enterocitos locales, provocando la disminución de la biodisponibilidad sistémica y aumentos suprafisiológicos en los niveles de vitamina D en la sangre. Tales aumentos repentinos son indeseables porque promueven el almacenamiento de la vitamina D en el tejido adiposo, que es menos disponible para la posterior conversión hepática a 25-hidroxivitamina D, y el catabolismo hepático de vitamina D. Además, causan aumentos bruscos en la sangre y niveles intracelular de 25-hidroxivitamina D, promoviendo así un catabolismo marcado tanto de la vitamina D como de 25-hidroxivitamina D, mediante la 24-y/o 26-hidroxilación en el riñón y otros tejidos, inhibición de la expresión de la producción hepática de prohormonas vitamina D, impidiendo innecesariamente la repleción eficiente de insuficiencia o deficiencia de vitamina D, y aberraciones locales en la homeostasis del calcio y el fósforo mediada por la unión directa con VDR.

Todas menos dos formulaciones de vitamina D₂ de prescripción de dosis de unidad (50,000 UI) alta de "liberación rápida" aprobadas por la FDA, consideradas por las NKF Clinical Practice Guidelines que son potencialmente más seguras que la vitamina D₃, se han retirado del mercado de los estados unidos debido a la mala aceptación por los profesionales sanitarios. La administración de 25-hidroxivitamina D₃ en una formulación oral de liberación inmediata ha sido probada como un método alternativo de administración de suplementos de vitamina D. Este enfoque, que ha sido abandonado posteriormente, causó problemas al igual que los suplementos de vitamina D utilizados en la actualidad. Específicamente, la administración de 25-hidroxivitamina D₃ produjo aumentos o picos de los niveles en sangre e intracelulares de 25-hidroxivitamina D, promoviendo con ello (a) desplazamiento competitivo de las hormonas de vitamina D de la Proteína de Enlace de la Vitamina D (DBP) de suero y la entrega excesiva de las hormonas desplazados a los tejidos que contienen VDR, y (b) producción renal y extrarenal transitoriamente excesiva de hormonas de la Vitamina D, que juntos dieron lugar a aberraciones locales y sistémicas en el metabolismo del calcio y el fósforo. Además, estos aumentos de los niveles de 25-hidroxivitamina en sangre promueven el catabolismo de ambas la vitamina D y la 25-hidroxivitamina D, mediante la 24 y/o 26-hidroxilación en el riñón y otros tejidos, inhibición de la expresión de la producción hepática de pro-hormonas de la vitamina D, lo que impide innecesariamente la repleción eficiente de la insuficiencia o la deficiencia de vitamina D y, las aberraciones locales adicionales en homeostasis del calcio y el fósforo mediadas por el enlace directo de VDR. Es importante destacar que, la liberación inmediata de 25-hidroxivitamina D₃ promueve su absorción intestinal a través de un mecanismo que implica sustancialmente el transporte al hígado en los quilomicrones, en lugar de que se una al DBP en suero. La entrega de 25-hidroxivitamina D en el hígado a través de los quilomicrones aumenta significativamente la probabilidad de su catabolismo.

Es evidente que un nuevo enfoque alternativo a la terapia de la Vitamina D es muy necesario, dados los problemas encontrados con los suplementos de Vitamina D por vía oral disponibles en la actualidad y con la 25-hidroxivitamina D₃ utilizada anteriormente por vía oral. Teniendo en cuenta un enfoque alternativo, que se describe en el presente documento, se hace posible, por primera vez, para aplicar simultáneamente las terapias de repleción de la Vitamina D y la de reemplazo de la hormona de la vitamina D en pacientes con CKD que tienen necesidad de ambos tipos de terapias para tratar eficazmente y evitar posteriormente el hiperparatiroidismo secundario.

Resumen

En un aspecto, la presente invención provee el uso de un método para aumentar o mantener las concentraciones sanguíneas de ambas la 25-hidroxivitamina D y la 1,25-dihidroxivitamina D en un paciente, mediante la administración, según sea necesario, tanto de la terapia de repleción de la vitamina D y de reemplazo de la hormona

de la vitamina D activa. Las concentraciones de 25-hidroxitamina D en sangre se incrementan y se mantienen en o por encima de 30 ng/ml, y concentraciones en sangre de 1,25-dihidroxitamina D se aumentan o mantienen dentro del rango fisiológico histórico normal de un paciente para la 1,25-dihidroxitamina D sin causar aumento sustancial de riesgo de hipercalcemia, hiperfosfatemia o sobre supresión de PTHi en plasma en el paciente. Los niveles sanguíneos de 25-hidroxitamina D se mantienen en o por encima de 30 ng/ml entre las dosis de terapias de repleción de vitamina D, y los niveles en sangre de 1,25-dihidroxitamina D se mantienen en rango de normalidad fisiológica histórica del paciente entre las dosis de las terapias de reemplazo de hormona de vitamina D. En una modalidad preferida, la concentración de 25-hidroxitamina en sangre D durante el tratamiento comprende predominantemente 25-hidroxitamina D₃, con una cantidad menor de 25-hidroxitamina D₂. En otra modalidad preferida, el uso del método incluye administrar predominantemente 25-hidroxitamina D₃, con una cantidad menor de 25-hidroxitamina D₂, o únicamente 25-hidroxitamina D₃, para la repleción y/o mantenimiento de 25-hidroxitamina D.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un método de reducción concurrente o mantenimiento de los niveles de PTHi en plasma, aumento o mantenimiento de los niveles de calcio en suero, manteniendo los niveles de fósforo en suero, incremento o mantenimiento de la concentración en suero de 25-hidroxitamina D, y aumento o mantenimiento de los niveles en suero de 1,25-dihidroxitamina D en un paciente humano mediante la administración al paciente, según sea necesario, de ambas terapias de repleción de la vitamina D y de reemplazo de la hormona de la vitamina D. El uso del método además puede incluir la administración, según sea necesario, de aglutinantes de fósforo y/o agentes calciomiméticos. En una modalidad preferida, la concentración de 25-hidroxitamina D en sangre durante el tratamiento comprende predominantemente 25-hidroxitamina D₃, con una cantidad menor de 25-hidroxitamina D₂. En otra modalidad preferida, el uso del método incluye administrar predominantemente 25-hidroxitamina D₃, con una cantidad menor de 25-hidroxitamina D₂, o únicamente 25-hidroxitamina D₃, para la repleción y/o el mantenimiento de 25-hidroxitamina D.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un método para reducir el riesgo de sobre supresión de los niveles de PTHi en plasma, en un paciente sometido a tratamiento para los niveles elevados de PTHi en plasma, mediante la administración, según sea necesario, terapia tanto de repleción de vitamina D y de reemplazo de la hormona de la vitamina D en cantidades suficientes para disminuir los elevados niveles de PTHi en plasma, evitando una tasa de recambio óseo anormalmente bajo. En una modalidad preferida, la concentración de 25-hidroxitamina D en sangre durante el tratamiento comprende predominantemente 25-hidroxitamina D₃, con una cantidad menor de 25-hidroxitamina D₂. En otra modalidad preferida, el uso del método incluye administrar predominantemente 25-hidroxitamina D₃, con una cantidad menor de 25-hidroxitamina D₂, o únicamente 25-hidroxitamina D₃, para la repleción y/o mantenimiento de 25-hidroxitamina D.

Otro aspecto de la invención es el uso de al menos una 25-hidroxitamina D y al menos una hormona de la vitamina D activa para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una condición descrita en el presente documento, tales como hiperparatiroidismo secundario. En una modalidad preferida de dicho uso, la 25-hidroxitamina D comprende predominantemente 25-hidroxitamina D₃, con una cantidad menor de 25-hidroxitamina D₂.

Otro aspecto de la invención es un kit para el tratamiento de una condición descrita en el presente documento, tal como el hiperparatiroidismo secundario, que incluye un compuesto de 25-hidroxitamina D, o una hormona de la vitamina D activa, o combinaciones de los mismos, y las instrucciones escritas para el cotratamiento con un compuesto de 25-hidroxitamina D y una hormona de la vitamina D activa.

Opcionalmente excluidos de la invención son el tratamiento terapéutico de los sujetos que sufren de la osteodistrofia renal (incluyendo la osteomalacia y la osteítis fibrosa quística).

Una apreciación más completa de los atributos específicos de esta invención se ganará en el examen de la siguiente descripción detallada de las modalidades preferidas y la reivindicación adjunta. Antes de que las modalidades de la invención se expliquen en detalle, debe entenderse que la invención no se limita en su aplicación a los detalles de construcción y las disposiciones de los componentes expuestos en la siguiente descripción. La invención es capaz de otras modalidades y de ser practicada o llevada a cabo de diversas maneras. Además, se entiende que la fraseología y la terminología utilizada en el presente documento son para el propósito de descripción y no deben considerarse como limitantes. El uso de "incluyendo", "tener" y "que comprende" y variaciones de los mismos en el presente documento pretende abarcar los elementos listados a partir de entonces y equivalentes de los mismos así como artículos adicionales y equivalentes de los mismos.

Descripción detallada

La presente invención se refiere al tratamiento y la prevención del hiperparatiroidismo secundario y los subyacentes niveles crónicamente bajos de 1,25-dihidroxitamina D en sangre, y varias otras anomalías relacionadas con el metabolismo mineral y óseo, mediante la administración de cantidades eficaces, según sea necesario, de ambas terapias la repleción de la vitamina D y la de reemplazo de la hormona de la vitamina D.

En un aspecto, la presente invención proporciona el uso de un método para aumentar y luego mantener concentraciones en sangre de 25-hidroxivitamina D en o por encima de 30 ng/ml, y concentraciones en sangre de 1,25-dihidroxivitamina D en un rango fisiológico histórico dentro de la normalidad de 1,25-hidroxivitamina D de un paciente. Como se ha señalado anteriormente, muchas condiciones pueden conducir a niveles crónicamente bajos en sangre de 1,25-hidroxivitamina D, incluyendo CKD (por ejemplo, las Etapas 3 y 4, y la Etapa 5), viviendo en el norte de latitudes y la ingesta insuficiente de colecalciferol y/o ergocalciferol. Se ha encontrado que el tratamiento, según sea necesario, con ambas terapias de la repleción de vitamina D y reemplazo hormona de la vitamina D de aquellos pacientes en necesidad del mismo, puede proveer concentraciones de 25-hidroxivitamina en sangre D en o por encima de 30 ng/ml y las concentraciones en sangre de 1,25 D -dihidroxivitamina dentro del rango fisiológico histórico normal del paciente. Una o ambas de las terapias de repleción de vitamina D y de reemplazo hormona de la vitamina D, y preferiblemente ambas, se administran preferiblemente en una forma para evitar sobrecargas en bolo de vitamina D en el lumen intestinal o en la sangre, evitando de este modo un aumento sustancial de riesgo de hipercalcemia, hiperfosfatemia o la sobre supresión de la PTH en plasma en el paciente, todos los cuales han sido reconocidos como los riesgos cuando se lleva a cabo el tratamiento con una terapia con vitamina D. Por otra parte, los niveles sanguíneos de 25-hidroxivitamina D se mantienen por encima de 30 ng/ml y los niveles en sangre de 1,25-dihidroxivitamina D se mantienen en rango fisiológico histórico del paciente entre las dosis terapéuticas. En una modalidad preferida, la concentración de 25-hidroxivitamina en sangre D comprende predominantemente 25-hidroxivitamina D₃. En otra modalidad preferida, el método incluye la administración predominante o exclusivamente 25-hidroxivitamina D₃ para repleción y/o mantenimiento de 25-hidroxivitamina D.

En otro aspecto, la invención provee el uso de un método de reducción concurrente o mantenimiento de los niveles de PTHi en plasma, aumentando o manteniendo los niveles de calcio en suero, manteniendo los niveles de fósforo en suero, aumento o mantenimiento de los niveles en suero de 25-hidroxivitamina D, y aumento o mantenimiento de los niveles en suero de 1,25-dihidroxivitamina D en un paciente humano mediante la administración al paciente, según sea necesario, de cantidades eficaces de tanto las terapias de repleción de vitamina D y la de reemplazo de la hormona de la vitamina D. Muchas enfermedades manifiestan niveles anormales de más de una hormona y mineral. En la CKD, por ejemplo, los pacientes pueden experimentar disminuciones en suero total de 1,25-dihidroxivitamina D, aumentos en plasma de PTHi, la disminución en el calcio sérico y el aumento de fósforo en suero. El tratamiento de acuerdo con la presente invención presenta nivelación concurrente y/o el mantenimiento de estos diversos niveles hormonales y minerales. En una modalidad preferida, la concentración de 25-hidroxivitamina D en sangre comprende predominantemente 25-hidroxivitamina D₃. En otra modalidad preferida, el método incluye la administración predominante o exclusivamente de 25-hidroxivitamina D₃ para la repleción y/o mantenimiento de 25-hidroxivitamina D. Se contempla particularmente, el tratamiento de los pacientes con CKD en Etapa 3 o 4 o CKD en Etapa 5.

Los niveles de PTH del sujeto preferentemente se bajan al menos un 30%, o, alternativamente, al rango diana para el etapa de CKD (por ejemplo, para la Etapa 3 es 35-70 pg/ml (equivalente a 3,85 a 7,7 pmol/L), para la Etapa 4 es 70-110 pg/ml (equivalente a 7.7 hasta 12.1 pmol/L), y para la Etapa 5 es 150-300 pg/ml (equivalente a 16,5 a 33,0 pmol/L) (definida en K/DOQI Directriz No . 1)).

Otro aspecto de la invención es un kit para el tratamiento de una condición descrita en el presente documento, tales como la deficiencia de vitamina D o el hiperparatiroidismo secundario, que incluye un compuesto 25-hidroxivitamina D, o una hormona de la vitamina D activa, o combinaciones de las mismas, y las instrucciones escritas para el cotratamiento con un compuesto de 25-hidroxivitamina D y una hormona de la vitamina D activa. Por ejemplo, el kit puede incluir un compuesto de 25-hidroxivitamina D, tales como 25-hidroxivitamina D₃, y las instrucciones escritas para el cotratamiento de un sujeto con el compuesto de 25-hidroxivitamina D y una hormona de la vitamina D activa, tal como 1,25 -dihidroxivitamina D₂. Como otro ejemplo, el kit puede incluir una hormona de la vitamina D activa y las instrucciones escritas para el cotratamiento de un sujeto con la hormona de la vitamina D activa y un compuesto de 25-hidroxivitamina D. Como otro ejemplo, el kit puede incluir tanto un compuesto de 25-hidroxivitamina D y una hormona de la vitamina D activa, y las instrucciones escritas para el cotratamiento de un sujeto con el compuesto de 25-hidroxivitamina D y la hormona de la vitamina D activa.

Cotratamiento puede ser de acuerdo con la divulgación en lo que sigue, y puede incluir la coadministración y la administración a diferentes intervalos discretos pero en un término de solapamiento de la administración periódica de los compuestos. La coadministración incluye la administración concurrente, y no se limita a la administración simultánea. El cotratamiento puede incluir la administración por iguales o diferentes rutas de administración.

La "coadministración" significa la administración de dos o más compuestos al mismo paciente. Por ejemplo, la coadministración abarca (a) la administración simultánea de un primer y segundo compuesto y (b) la administración de un primer compuesto, seguido de la administración de un segundo compuesto. Por ejemplo, el primer y segundo compuestos pueden administrarse dentro de las 24 horas, 8 horas, 4 horas, 2 horas o 1 hora de cada uno. En otras modalidades, diferentes períodos de tiempo entre la administración de los compuestos primero y segundo pueden ser aplicables.

- "Suprafisiológico" en referencia a, niveles intraluminales, intracelulares y en sangre de vitamina D se refiere a una concentración total del compuesto de vitamina D marcadamente superior a los niveles generalmente estables observados en un sujeto paciente, animal o humano repleto de vitamina D en el transcurso de cualquier período de 24 horas mediante la medición de laboratorio cuando la administración de suplementos de vitamina D se ha retenido durante al menos 30 días. El "aumento adverso suprafisiológico" se refiere a una concentración local o en suero de un compuesto de vitamina D que provoca efectos adversos tales como la producción excesiva de la hormona extrarenal, dando lugar a efectos adversos locales sobre el metabolismo del calcio y del fósforo, la inhibición de 25-hidroxilación de la vitamina D hepática, aumentó el catabolismo de la vitamina D y la 25-hidroxivitamina D, hipercalcemia, hipercalcemia y/o hiperfosfatemia, con posibles secuelas cardiovasculares.
- 5
- 10 Tal como se utiliza en este documento, el término "rango fisiológico histórico normal del paciente de 1,25-dihidroxivitamina D en suero" se refiere al rango de la media de la concentración en sangre de 1,25-hidroxivitamina D de un paciente en función de al menos dos lecturas anuales o bianuales de los niveles de 1,25-dihidroxivitamina D en suero, tomadas mientras los riñones están sanos.
- 15 Tal como se utiliza en este documento, el término "hipercalcemia" se refiere a la afección en un paciente en donde el paciente ha corregido los niveles en calcio en suero por encima de 10.2 mg/dL. Los niveles en suero corregidos normales de calcio para un ser humano están entre aproximadamente 8.6 a 10.2 mg/dL.
- Tal como se utiliza en este documento, el término "hiperparatiroidismo" se refiere al hiperparatiroidismo primario, hiperparatiroidismo secundario e hiperparatiroidismo secundario para una enfermedad renal crónica (Etapa 3, 4 o 5).
- 20 El término "sujeto" como se utiliza en este documento incluye generalmente los seres humanos, mamíferos (por ejemplo, perros, gatos, roedores, ovejas, caballos, vacas, cabras), animales veterinarios y animales de zoológico.
- Tal como se utiliza en este documento, el término "hiperfosfatemia" se refiere a una condición en un paciente que tiene función renal normal, o CKD en la Etapa 1-4, en donde el paciente tiene los niveles de fósforo en suero por encima de 4,6 mg/dL. En un paciente que tiene CKD en Etapa 5, la hiperfosfatemia se produce cuando el paciente tiene niveles en suero por encima de 5.5 mg/dL. Los valores normales para el fósforo en suero en un ser humano son 2.4 a 4.5 mg/dL.
- 25
- 30 Tal como se utiliza en este documento, el término "sobre supresión de PTHi en plasma" se refiere a una condición en un paciente que tiene función renal normal, o CKD en la Etapa 1-3, en donde el paciente tiene niveles de PTHi en plasma inferiores a 15 pg/mL. En un paciente que tiene CKD en Etapa 4, se produce la sobre supresión de PTHi en plasma cuando el paciente tiene niveles de PTHi en plasma por debajo de 30 pg/ml. En un paciente que tiene CKD en Etapa 5, la sobre supresión de la PTHi en plasma se produce cuando el paciente tiene niveles de PTHi en plasma inferiores a 100 pg/mL.
- Tal como se utiliza en este documento, el término "tasa anormalmente baja de recambio óseo" se refiere a una condición en un paciente en el que la tasa de resorción ósea es mayor que la tasa de formación ósea.
- 35 Tal como se utiliza en este documento, el término "terapia de repleción de la vitamina D" se refiere a la administración a un paciente de una cantidad eficaz de una vitamina D, un análogo de la vitamina D, una prohormona de la vitamina D, y un análogo de la prohormona de la vitamina D. Se prefieren particularmente el ergocalciferol, colecalciferol, 25-hidroxivitamina D₂, y 25-hidroxivitamina D₃. La terapia de repleción de la vitamina D puede ser a través de cualquier vía de administración. En una modalidad preferida, el tratamiento se traducirá en la concentración en sangre de 25-hidroxivitamina D, que comprende predominantemente 25-hidroxivitamina D₃. Por ejemplo, en cualquiera de los métodos descritos en este documento, la concentración de 25-hidroxivitamina D en sangre comprenderá más del 50% de 25-hidroxivitamina D₃, o al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, o al menos 90% de 25-hidroxivitamina D₃. En otra modalidad preferida, el tratamiento incluye la administración predominante o exclusivamente de 25-hidroxivitamina D₃ para la repleción y/o mantenimiento de la 25-hidroxivitamina D. Por ejemplo, en cualquiera de los métodos descritos en este documento, la administración de 25-hidroxivitamina D comprenderá más del 50% de 25-hidroxivitamina D₃, o al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, o únicamente 25-hidroxivitamina D₃.
- 40
- 45
- Tal como se utiliza en este documento, el término " terapia de reemplazo de hormona de vitamina D" se refiere a la administración a un paciente de una cantidad eficaz de uno o más de las hormonas de vitamina D activas, que incluyen un metabolito de la hormona de la vitamina D activa y análogos de la hormona de la vitamina D activa, tales como compuestos de vitamina D 1 α -hidroxilados. Se prefieren los metabolitos y análogos de la vitamina D que pueden ocupar sustancialmente la VDR intracelular o activar el VDR. 1,25-dihidroxivitamina D₂, la 1,25-dihidroxivitamina D₃, 1,25-dihidroxivitamina D₄, y se prefieren los análogos de los mismos.
- 50
- Tal como se utiliza en este documento, el término "liberación controlada" y "liberación sostenida" se usan de manera intercambiable, y se refieren a la liberación del compuesto de vitamina D administrada de una manera que se desvía

de la liberación inmediata. El término "liberación controlada" opcionalmente incluye características de liberación retardada. Por ejemplo, un tipo de liberación retardada de la formulación de liberación controlada se caracteriza por la C_{max} en un tiempo mayor que la C_{max} para una formulación de liberación inmediata. Como otro ejemplo, la liberación de un compuesto de vitamina D administrado preferiblemente será a una velocidad tal que el total de los niveles en suero o sangre del compuesto de vitamina D se mantienen o elevan por encima de los niveles de dosificación previa durante un período prolongado de tiempo, por ejemplo, 25-hidroxivitamina D se incrementa durante 4 a 24 horas o incluso más tiempo.

Como otro ejemplo, un tipo de liberación sostenida de la formulación de liberación controlada se caracteriza por la liberación a una velocidad tal que los niveles totales en suero o sangre de una hormona de la vitamina D activa se mantienen o incrementan por encima de los niveles de dosificación previa durante un período prolongado de tiempo, por ejemplo, 20 a 40 minutos, de 1 a 15 horas o incluso más.

En un método que incluye la liberación controlada de un compuesto de vitamina D (i.e., uno o ambos de los compuesto(s) para la repleción de la vitamina D y el reemplazo de la hormona de la vitamina D activa), se controla la velocidad de liberación del compuesto de vitamina D para reducir C_{max} y/o retrasar T_{max} y/o disminuir $C_{max_{24h}} / C_{24hr}$ como se describe en este documento. Preferiblemente, ambos la C_{max} se reduce y T_{max} se retrasa (aumenta).

Por lo tanto, una modalidad incluye el uso de un método de administración de una cantidad de un compuesto de vitamina D a un sujeto de tal forma que la concentración máxima en suero del compuesto de vitamina D en un intervalo de dosis (C_{max}) se reduce en comparación con la C_{max} para una cantidad equivalente de un compuesto de vitamina D administrada por inyección IV en bolo y/o un equivalente de liberación inmediata, forma de dosificación oral. Por ejemplo, la reducción es preferiblemente por un factor de al menos 50%, 60%, 70%, o 80%.

Otra modalidad de la que incluye el uso de un método para administrar una cantidad de un compuesto de vitamina D a un sujeto de tal manera que el cambio máximo en la concentración de suero de un compuesto de vitamina D en un intervalo de dosis se reduce en comparación con una cantidad equivalente de un compuesto de vitamina D administrada por inyección IV en bolo y/o un equivalente de liberación inmediata, forma de dosificación oral. Por ejemplo, la reducción es preferiblemente por un factor de al menos 50%, 60%, 70%, o 80%.

Otra modalidad incluye el uso de un método para administrar una cantidad de un compuesto de vitamina D a un paciente de tal manera que la relación de la concentración máxima en suero dentro de las 24 horas después de la administración de un compuesto de vitamina D a la concentración 24 horas después de la administración ($C_{max_{24hr}}/C_{24hr}$) se reduce en comparación con una cantidad equivalente de un compuesto de vitamina D administrado por inyección IV en bolo y/o un equivalente de liberación inmediata, forma de dosificación oral. Por ejemplo, la reducción es preferiblemente por un factor de al menos 50%, 60%, 70%, o 80%.

Otra modalidad incluye el uso de un método de administración de una cantidad de un compuesto de vitamina D a un sujeto de tal manera que la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de un compuesto de vitamina D se incrementa en comparación con $t_{1/2}$ para una cantidad equivalente de un compuesto de vitamina D administrada por inyección IV en bolo y/o un equivalente de liberación inmediata, forma de dosificación oral. Por ejemplo, el aumento es preferiblemente por un factor de al menos 25%, 30%, 40%, 50%, o 60%.

Una modalidad adicional incluye el uso de un método de administración de una cantidad de un compuesto de vitamina D a un sujeto de tal manera que el tiempo para la concentración plasmática de un compuesto de vitamina D para alcanzar su máximo en un intervalo de dosis después de la administración (T_{max}) se incrementa en comparación con el T_{max} para una cantidad equivalente de un compuesto de vitamina D administrada por inyección IV en bolo y/o un equivalente de liberación inmediata, forma de dosificación oral. Por ejemplo, el aumento es preferiblemente por un factor de al menos 25%, 30%, 40%, 50%, o 60%.

Además, las composiciones opcionalmente pueden ser diseñadas para liberación retardada en el íleon del tracto gastrointestinal de los seres humanos o animales. Se contempla que en un tipo de modalidad, las composiciones asegurarán una concentración sustancialmente constante del compuesto de vitamina D deseado en el cuerpo, y un nivel en sangre más sostenido. Proporcionando una liberación lenta y constante en el tiempo, los picos de concentración en sangre, intraluminal e intracelular, por ejemplo, los niveles suprafisiológicos adversos, son mitigados o eliminados.

El ergocalciferol, colecalciferol, 25-hidroxivitamina D, y/o 25-hidroxivitamina D_2 , 1,25-dihidroxivitamina D_3 , 1,25-dihidroxivitamina D_2 , la 1,25-dihidroxivitamina D_4 , y otros metabolitos y análogos de vitamina D también son útiles como compuestos activos en composiciones farmacéuticas. Los análogos farmacológicamente activos de esta invención se pueden procesar de acuerdo con métodos convencionales de farmacia para producir agentes farmacéuticos para la administración a pacientes, por ejemplo, en mezclas con excipientes convencionales, tales como sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables apropiadas para aplicación

parenteral, enteral (por ejemplo, oral), aplicación tópica o transdérmica, que no reaccionan perjudicialmente con los compuestos activos. Los portadores farmacéuticamente aceptables apropiados incluyen, pero no se limitan a agua, soluciones salinas (reguladoras), alcoholes, goma arábiga, aceites minerales y vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, carbohidratos tales como lactosa, amilosa o almidón, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, aceite de perfume, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de pentaeritrol, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, etc

Las preparaciones farmacéuticas pueden esterilizarse y, si se desea, mezclarse con agentes auxiliares, por ejemplo, lubricantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, soluciones reguladoras, colorantes, aromatizantes y/o compuestos activos aromáticos. Si se utiliza un portador sólido farmacéuticamente aceptable, la forma de dosificación de los análogos puede ser en comprimidos, cápsulas, polvos, supositorios, o pastillas. Si se usa un portador líquido, la forma de dosificación puede ser cápsulas de gelatina blanda, parches transdérmicos, aerosoles, cremas tópicas, jarabes o suspensiones líquidas, emulsiones o soluciones.

Para la aplicación parenteral, son particularmente adecuadas las soluciones inyectables, estériles, preferiblemente soluciones oleosas o acuosas, así como suspensiones, emulsiones, o implantes, incluyendo supositorios. Las ampollas son dosificaciones unitarias convenientes.

Para la aplicación por vía enteral, son particularmente apropiados las tabletas, grageas, líquidos, gotas, supositorios, o cápsulas, tales como cápsulas de gelatina blanda. Se pueden utilizar un jarabe, elixir o similar, en donde se emplea un portador edulcorado.

Se pueden formular, las composiciones de liberación controlada, por ejemplo, liposomas o aquellos donde el compuesto activo está protegido con revestimientos degradables diferencialmente, tales como por medio de microencapsulación, recubrimientos múltiples, etc También es posible liofilizar los nuevos compuestos y utilizar el liofilizado obtenido, por ejemplo, para la preparación de productos para inyección. La administración transdérmica de las composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención también es posible.

Para la aplicación tópica, se emplean como formas no atomizables, viscosas a semisólidas o formas sólidas que comprenden un portador compatible con la aplicación tópica y que tienen una viscosidad dinámica preferiblemente mayor que el agua. Las formulaciones adecuadas incluyen, pero no se limitan a, soluciones, suspensiones, emulsiones, cremas, ungüentos, polvos, linimentos, pomadas, aerosoles, etc, que son, si se desea, esterilizados o mezclados con agentes auxiliares, por ejemplo, conservantes, etc

Es posible, si se desea, producir los metabolitos de ciertos de los compuestos de la invención, en particular por medios no químicos. Para este propósito, es posible convertirlos en una forma adecuada para la administración junto con al menos un portador o auxiliar y, en su caso, combinarse con uno o más de otros compuestos activos.

Las formas de dosificación también pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservantes o adyuvantes de estabilización. También pueden contener en mezcla otras sustancias terapéuticamente valiosas o pueden contener más de uno de los compuestos especificados en el presente documento y en las reivindicaciones.

Como se ha descrito anteriormente en esta memoria, las terapias de repleción de la Vitamina D y de reemplazo de la hormona de la vitamina D se administran preferiblemente a los pacientes humanos en formulaciones de dosificación oral o intravenosa. La administración de tales terapias, de acuerdo con la presente invención, puede ser sobre una base episódica, adecuadamente de diariamente, a 1 a 3 veces a la semana. Adecuadamente, la dosificación de la terapia de repleción de la vitamina D o la terapia de reemplazo de hormona de la vitamina D es de aproximadamente 0.5 µg a aproximadamente 400 µg por semana, dependiendo del agente seleccionado. Adecuadamente, dichas terapias pueden administrarse en una forma de dosificación unitaria entre aproximadamente 0.5 µg a aproximadamente 100 µg, o aproximadamente 0.5 µg a aproximadamente 10 µg en un portador farmacéuticamente aceptable por unidad de dosificación. Las dosis episódicas pueden ser una sola dosis u, opcionalmente, divididas en 2-4 subdosis que, si se desea, se pueden administrar, por ejemplo, con veinte minutos a una hora de diferencia hasta que se administre la dosis total.

La dosis de una 1,25-dihidroxitamina D para administración por vía oral generalmente es de aproximadamente 0.1 µg por semana a 100 µg por semana, preferiblemente de aproximadamente 0,7 µg por semana a aproximadamente 70 µg por semana, que se puede dividir en dosis diarias u otras dosis periódicas, tales como tres veces por semana durante la administración concomitante con la hemodiálisis. En modalidades ejemplares, una dosificación oral equivalente a aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, se contempla 7, 8 o 9 µg por día.

Generalmente, un compuesto de 1,25-dihidroxitamina D puede ser dispensado por forma de dosificación unitaria que comprende de aproximadamente 0,1 µg a aproximadamente 10 µg por unidad de dosificación, por ejemplo de

aproximadamente 1 µg a aproximadamente 4 µg, aproximadamente 2 µg a aproximadamente 10 µg, o aproximadamente 3 µg a aproximadamente 5 µg.

Se contempla que la duración del tratamiento es al menos cuatro semanas, o al menos doce semanas, y puede ser continua durante años o incluso décadas.

5 Una composición de liberación controlada destinada a la administración oral para la repleción de la vitamina D de acuerdo con los usos descritos en el presente documento preferiblemente está diseñada para contener concentraciones de la 25-hidroxivitamina D₃, por ejemplo, de 1 a 100 µg por dosis unitaria y se preparan de tal manera como para efectuar la liberación controlada o sustancialmente constante de la 25-hidroxivitamina D, opcionalmente en el íleon del tracto gastrointestinal, de los seres humanos o animales durante un período
10 prolongado de tiempo. Las composiciones y usos de las mismas pueden proveer una absorción de 25-hidroxivitamina D sustancialmente mayor en el transporte en DBP y una absorción disminuida a través del transporte en quilomicrones. Las composiciones y usos de las mismas pueden proveer el mantenimiento de los niveles de 25-hidroxivitamina D en sangre sustancialmente constantes en el período posterior a la dosificación después de 24 horas. Al proporcionar tanto una liberación gradual, sostenida y directa de la 25-hidroxivitamina D y preferentemente la absorción para DBP circulante (en lugar de los quilomicrones), picos de concentración de 25-hidroxivitamina D en sangre, intraluminales e intracelulares, i.e., se pueden mitigar o eliminar niveles suprafisiológicos y catabolismo no deseado relacionado.

Ventajosamente, el compuesto, tal como 25-hidroxivitamina D₃, junto con otros agentes terapéuticos se pueden administrar por vía oral o intravenosa, de acuerdo con las modalidades descritas anteriormente en cantidades de dosificación de 1 a 100 µg por día, con las cantidades de dosificación preferidas de 5 a 50 µg por día, por ejemplo aproximadamente 10 a 25 µg. Las dosis preferidas proveerán un aumento promedio en suero de 25-hidroxivitamina D₃ de aproximadamente 1 a 3 ng/ml.

En las modalidades, se contempla el uso del método para incluir la administración de una formulación descrita en el presente documento para elevar y preferiblemente también mantener niveles sanguíneos de 1,25-dihidroxivitamina D a 25 pg/ml, 30 pg/ml, o superiores, por ejemplo, 25-65 pg/ml durante un período prolongado, por ejemplo, al menos un mes, al menos tres meses, por lo menos seis meses o más.

Los expertos en la técnica optimizar fácilmente las dosis eficaces y los regímenes de coadministración según lo determinado por la buena práctica médica y la condición clínica del paciente individual. Independientemente de la forma de administración, se apreciará que las cantidades reales preferidas del compuesto activo en un caso específico variarán de acuerdo con la eficacia del compuesto específico empleado, las composiciones particulares formuladas, el modo de aplicación, y el sitio particular y organismo que se está tratando. Por ejemplo, la dosis específica para un paciente particular depende de la edad, sexo, peso corporal, estado general de salud, de la dieta, del momento y modo de administración, de la velocidad de excreción, y de los medicamentos utilizados en combinación y de la severidad del trastorno particular al que se aplica la terapia. Las dosificaciones para un paciente dado se pueden determinar utilizando consideraciones convencionales, por ejemplo, por comparación habitual de las actividades diferenciales de los compuestos en cuestión y de un agente conocido, tal como por medio de un protocolo farmacológico convencional apropiado. Un médico de experiencia normal puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz del fármaco requerida para contrarrestar o detener el progreso de la condición. La precisión óptima para lograr concentraciones de fármaco dentro del intervalo que produce eficacia sin toxicidad requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad del fármaco en los sitios diana. Esto implica una consideración de la distribución, equilibrio y eliminación de un fármaco. La dosis de ingrediente activo en las composiciones de esta invención puede ser variada; sin embargo, es necesario que la cantidad del ingrediente activo sea tal que se obtendrá una dosificación eficaz. El ingrediente activo se administra a pacientes (animales y humanos) en necesidad de tratamiento en dosificaciones que proporcionarán una eficacia farmacéutica óptima.

45 Las cantidades a granel de la vitamina D y los análogos de vitamina D de acuerdo con la presente invención se pueden obtener fácilmente de acuerdo con muchos procesos ampliamente conocidos.

La presente invención se explica adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Los siguientes ejemplos demuestran que la administración concomitante de las terapias de repleción de la vitamina D y de reemplazo de la hormona de la vitamina D han mejorado la eficacia en la reducción o prevención de los niveles elevados de PTH en sangre, así como el mantenimiento de niveles adecuados y apropiados de calcio sérico, el fósforo en suero, 25-hidroxivitamina D total en suero y 1,25-dihidroxivitamina D total en suero.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Estudio de Eficacia en Pacientes Adultos con enfermedad renal crónica e hiperparatiroidismo secundario

La eficacia de tres diferentes regímenes de tratamiento de vitamina D en el control de PTHi elevada en suero se evalúa en un estudio de 26 semanas de los pacientes no obesos con diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario y CKD. Se preparan dos formulaciones que contienen Vitamina D. Una de las formulaciones (Formulación # 1) es una cápsula de gelatina blanda que contiene 5,000 UI de vitamina D, compuesto de una mezcla de 2,500 UI de colecalciferol y 2,500 UI de ergocalciferol y se prepara en una formulación de liberación sostenida retardada. La segunda formulación (Formulación # 2) es cápsula de gelatina blanda de apariencia idéntica que contiene 0.5 mcg de 1,25-dihidroxitamina D₂ preparada en una formulación de liberación sostenida retardada. Un total de 100 pacientes caucásicos y afroamericanos participan en este estudio, todos los cuales son mayores de 30 años a 70 años, tienen la CKD en Etapa 4, presentan niveles de calcio en suero entre 8.6 y 10.2 mg/dL (inclusive), los niveles de fósforo sérico por debajo de exposiciones 4,5 mg/dl, tienen niveles totales de 25-hidroxitamina D en suero entre 5 y 15 ng/ml (ambos inclusive), tienen niveles totales de 1,25-dihidroxitamina D en suero entre 5 y 15 pg/ml (ambos inclusive), y tienen PTHi en plasma por encima de 250 pg/ml. Todos los sujetos se abstienen de tomar terapias de vitamina D de cualquier tipo durante 60 días antes de iniciar el estudio y, a excepción de las formulaciones de prueba, continuando hasta la finalización del estudio. En el Día 1 y 2 del estudio, todos los sujetos proporcionan muestras de sangre en ayunas por la mañana para establecer los valores de referencia pre-tratamiento de 25 hidroxitamina D en suero total, 1,25-hidroxitamina D total en suero, PTHi en plasma, calcio sérico y fósforo en suero. En la mañana del día 3, los sujetos proveen una muestra de sangre en ayunas adicional (t = 0), son asignados al azar a uno de cuatro grupos de tratamiento, y se dosificaron diariamente durante 26 semanas antes de comer el desayuno: los sujetos del Grupo # 1 cada uno recibe una cápsula única de la Formulación # 1; los sujetos del grupo # 2 reciben cada uno una sola cápsula de formulación # 2; los sujetos del grupo # 3 reciben cada uno una sola cápsula de Formulación # 1 más una sola cápsula de formulación # 2; y, los sujetos en el grupo # 4 reciben una cápsula de placebo correspondiente. Una muestra de sangre en ayunas por la mañana se extrae de cada sujeto, independientemente del grupo de tratamiento, a intervalos semanales justo antes de la dosificación. Toda la sangre recogida se analizó para los niveles contenidos de 25-hidroxitamina D, la 1,25-dihidroxitamina D, PTHi plasma, calcio en suero y fósforo en suero, y los datos se analizan por grupo de tratamiento. Los sujetos en los cuatro grupos de tratamiento presentan niveles medios de 25-hidroxitamina D en suero basal total de aproximadamente 8 a 11 ng /mL, basado en el análisis de muestras de sangre extraídas en ayunas los días 1 a 3. Los sujetos en el Grupo # 4 (grupo de control) no muestran cambios significativos en ninguno de los parámetros medidos durante el curso del estudio. Los sujetos en el Grupo # 1 muestran durante el tratamiento una media de aumento constante de 25-hidroxitamina D en suero alcanzando aproximadamente 34 ng/ml, una reducción significativa de PTHi en plasma, y no hay cambios significativos en los otros parámetros medidos. Los sujetos en el grupo # 2 muestran un aumento significativo de 1,25-hidroxitamina D en suero total, una disminución significativa de la PTHi, tendencias ligeramente crecientes de calcio en suero y del fósforo sérico, y no hay cambios significativos de 25-hidroxitamina D en la media sérica. Los sujetos en Grupo # 3 exhiben los mismos cambios observados en el grupo # 2, excepto que (a) la disminución de la PTHi en el transcurso del período de tratamiento es significativamente mayor al final del estudio que en los grupos # 1 y # 2, y (b) 25 hidroxitamina D total en suero muestra una media de aumento contante de 25-hidroxitamina D, alcanzando aproximadamente 36 ng/ml en la Semana 26. Los datos de este estudio demuestran que la administración de la terapia de repleción de tanto de vitamina D y la terapia de reemplazo de hormona de la vitamina D es sustancialmente más eficaz en el control del hiperparatiroidismo secundario y la normalización de los niveles en suero normalizar totales de ambas la 25-hidroxitamina D y la 1,25 dihidroxivitamina D sin causar aberraciones no deseadas en calcio en suero y fósforo en suero en pacientes con CKD Etapa 4.

Ejemplo 2: Estudio de Eficacia en pacientes adultos con CKD e hiperparatiroidismo secundario

La eficacia de tres diferentes regímenes de tratamiento vitamina D en el control de PTHi elevada en suero se evalúa en un estudio de 26 semanas de los pacientes no obesos con diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario y CKD. Se prepararon dos formulaciones que contienen vitamina D. Una de las formulaciones (Formulación # 1) es una cápsula de gelatina blanda que contiene 5,000 UI de vitamina D, que contiene una mezcla de 4,000 UI de colecalciferol y 1,000 UI de ergocalciferol y se prepara en una formulación de liberación sostenida retardada. La segunda formulación (Formulación # 2) es cápsula de gelatina blanda de apariencia idéntica que contiene 0.5 mcg de 1,25-dihidroxitamina D₂ preparada en una formulación de liberación sostenida retardada. Un total de 100 pacientes caucásicos y afroamericanos participan en este estudio, todos los cuales son mayores de 30 años a 70 años, tienen CKD en Etapa 4, muestran niveles de calcio en suero entre 8.6 y 10.2 mg/dL (inclusive), muestran niveles de fósforo en suero por debajo de 4.5 mg/dl, tienen niveles totales de 25-hidroxitamina D en suero entre 5 y 15 ng/ml (ambos inclusive), tienen 1,25-dihidroxitamina D total en suero entre 5 y 15 pg/ml (ambos inclusive), y tienen PTHi en plasma por encima de 250 pg/ml. Todos los sujetos se abstienen de tomar terapias de vitamina D de cualquier tipo durante 60 días antes de iniciar el estudio y, a excepción de las formulaciones de prueba, continuando hasta la finalización del estudio. En el Día 1 y 2 del estudio, todos los sujetos proporcionan muestras de sangre en ayunas por la mañana para establecer los valores basales de pre-tratamiento de 25-hidroxitamina D total en suero, 1,25-dihidroxitamina D total, PTHi en plasma, calcio en suero y fósforo en suero. En la mañana del día 3, los sujetos proporcionan una muestra de sangre en ayunas adicional (t=0), son asignados al azar a uno de cuatro grupos de tratamiento, y se dosificaron diariamente durante 26 semanas antes de comer el desayuno: los sujetos del Grupo # 1 cada uno recibe una cápsula única de la Formulación # 1; los sujetos del Grupo # 2 reciben cada uno una sola cápsula de la Formulación # 2; los sujetos del Grupo # 3 reciben cada uno una sola cápsula de la Formulación # 1 más una sola cápsula de la Formulación # 2; y, los sujetos en el grupo # 4 reciben una cápsula de placebo

5 correspondiente. Una muestra de sangre en ayunas por la mañana se extrae de cada sujeto, independientemente del grupo de tratamiento, a intervalos semanales justo antes de la dosificación. Toda la sangre recogida se analizó para los niveles de contenidos de 25-hidroxivitamina D, la 1,25-dihidroxivitamina D, PTHi en plasma, calcio en suero y fósforo en suero, y los datos se analizan por grupo de tratamiento. Los sujetos en los cuatro grupos de tratamiento
10 presentan niveles basales medios de 25-hidroxivitamina D total en suero de aproximadamente 8 a 11 ng/mL, basándose en el análisis de muestras de sangre extraídas en ayunas los días 1 a 3. Los sujetos en el Grupo # 4 (grupo de control) no muestran cambios significativos en ninguno de los parámetros medidos durante el curso del estudio. Los sujetos en el Grupo # 1 muestran durante el tratamiento un aumento significativo en la media de los niveles de 25-hidroxivitamina D (siendo la especie predominante 25-hidroxivitamina D₃), una reducción significativa de PTHi en plasma, y no hay cambios significativos en los otros parámetros medidos. Los sujetos en el Grupo # 2 muestran un aumento significativo de 1,25-hidroxivitamina D total en suero, una disminución significativa de la PTHi, tendencias ligeramente crecientes de calcio sérico y el fósforo en suero, y no hay cambios significativos en la media de 25-hidroxivitamina D en suero. Los sujetos en el Grupo # 3 exhiben los mismos cambios observados en el Grupo # 2, excepto que (a) la disminución de la PTHi en el transcurso del período de tratamiento es significativamente mayor al final del estudio que en los grupos # 1 y # 2, y (b) 25-hidroxivitamina D total en suero muestra un promedio significativamente mayor en suero de 25-hidroxivitamina D en la Semana 26. Los datos de este estudio demuestran que la administración de la terapia tanto de la terapia de repleción de vitamina D y de reemplazo de la hormona de la vitamina D es sustancialmente más eficaz en el control del hiperparatiroidismo secundario y normalización de los niveles totales en suero de ambos 25-hidroxivitamina D y 1,25-hidroxivitamina D sin causar aberraciones no
20 deseadas de calcio en suero y fósforo en suero en pacientes con CKD Etapa 4.

Aunque la presente invención se ha descrito y ejemplificado con alguna especificidad, los expertos en la técnica apreciarán las diversas modificaciones, incluyendo variaciones, adiciones y omisiones que pueden hacerse en lo que se ha descrito. En consecuencia, se pretende que estas modificaciones también se abarquen por la presente invención y que el alcance de la presente invención esté limitado únicamente por la interpretación más amplia que
25 legalmente se puede conceder las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un medicamento que es una combinación de un compuesto de 25-hidroxitamina D y una hormona de vitamina D activa para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en un paciente.
- 5 2. Uso de un compuesto de 25-hidroxitamina D y una hormona de vitamina D activa para la preparación de un medicamento para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en un paciente.
3. El medicamento de la reivindicación 1 o el uso de la reivindicación 2, donde el compuesto 25-hidroxitamina D comprende predominantemente 25-hidroxitamina D₃.
- 10 4. El medicamento o uso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el medicamento comprende un medio para la liberación controlada de uno o ambos de los compuestos para la repleción de vitamina D y el compuesto para el reemplazo de la hormona de la vitamina D.
5. un medicamento que es un compuesto de 25-hidroxitamina D para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en un paciente, en donde el compuesto de 25-hidroxitamina D es para su uso como un cotratamiento con una hormona de la vitamina D activa.
- 15 6. Un medicamento que es una hormona de vitamina D activa para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en un paciente, en donde la hormona de la vitamina D activa es para su uso como un cotratamiento con el compuesto 25-hidroxitamina D.
7. El uso de un compuesto de 25-hidroxitamina D en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en un paciente, en donde el compuesto de 25-hidroxitamina D es para utilizar como un cotratamiento con una hormona de la vitamina D activa.
- 20 8. El uso de una hormona de la vitamina D activa en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en un paciente, en donde la hormona de la vitamina D activa es para utilizar como un cotratamiento con el compuesto de 25-hidroxitamina D.
- 25 9. El medicamento o uso de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en donde el cotratamiento consiste de (i) la administración de los compuestos a diferentes intervalos discretos pero en la superposición en un término de la administración periódica de los compuestos; o (ii) la administración simultánea de los compuestos; o (iii) la administración de uno de los compuestos, seguido de la administración del otro compuesto.
10. El medicamento o uso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el paciente sufre de una enfermedad renal crónica.
- 30 11. El medicamento o uso de la reivindicación 10, en donde la enfermedad renal crónica está en la Etapa 1, Etapa 2, Etapa 3 o Etapa 4; tal como Etapa 3, Etapa 4, o Etapa 5; por ejemplo, Etapa 3 o Etapa 4; tal como Etapa 5.
12. El medicamento o uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un aglutinante de fosfato.
13. El medicamento o uso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un agente calcimimético.
- 35 14. Un kit para el tratamiento de un paciente diagnosticado de hiperparatiroidismo secundario, que comprende un miembro seleccionado del grupo que consiste de un compuesto de 25-hidroxitamina D, una hormona de la vitamina D activa, y las combinaciones de los mismos, y las instrucciones escritas para el cotratamiento de dicho paciente con un compuesto de 25-hidroxitamina D y una hormona de la vitamina D activa.
- 40 15. El kit de la reivindicación 14, en donde el compuesto 25-hidroxitamina D comprende predominantemente la 25-hidroxitamina D₃.
16. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 14 y 15, en donde el compuesto de 25-hidroxitamina D, la hormona de la vitamina D activa, o la combinación de los mismos se encuentra en una formulación adaptada para la liberación controlada.
- 45 17. El medicamento o uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o el kit de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en donde el paciente tiene deficiencia o insuficiencia de vitamina D.