

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 180**

51 Int. Cl.:

C07C 401/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2009 E 09801055 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.11.2014 EP 2321273**

54 Título: **Administración semanal de 25-hidroxi-vitamina D3 para mantener una concentración en sangre con farmacocinética en estado de equilibrio elevada**

30 Prioridad:

24.07.2008 US 83223 P

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

18.12.2014

73 Titular/es:

**WISCONSIN ALUMNI RESEARCH FOUNDATION
(100.0%)**

**614 Walnut Street
Madison, WI 53705, US**

72 Inventor/es:

**DELUCA, HECTOR, F.;
PLUM, LORI, A. y
CLAGETT-DAME, MARGARET**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 525 180 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

Administración semanal de 25-hidroxi-vitamina D₃ para mantener una concentración en sangre con farmacocinética en estado de equilibrio elevada

- 5 Antecedentes de la invención
- En 1968, se descubrió la molécula de 25-hidroxi-vitamina D₃ (25-(OH)D₃) como la forma principal en sangre de la vitamina D circulante en el organismo. (Blunt JW et al., 1968, 25-Hydroxycholecalciferol: A biologically active metabolite of vitamin D₃, *Biochemistry* 7:3317-3322).
- 10 La 25-(OH)D₃ fue patentada por primera vez en 1971 por DeLuca et al. (USPN 3.607.888). A lo largo de muchos años, la medición de los niveles en la sangre de 25-(OH)D₃ ha sido una empresa comercial significativa.
- 15 Una gran cantidad de trabajo sugiere que los niveles en sangre de 25-(OH)D₃ son una excelente medición del estado de la vitamina D de un paciente que podría estar sufriendo de una enfermedad ósea metabólica. (Jones G et al., 1998, Current understanding of the molecular actions of vitamin D, *Physiol. Rev.* 78:1193-1231).
- 20 Recientemente, un gran número de estudios epidemiológicos correlacionan los niveles en sangre de 25-(OH)D₃ con un menor riesgo de una serie de afecciones: cáncer colorrectal (Gorham ED et al., 2007, Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention - A quantitative meta analysis, *Am. J. Prev. Med.* 32(3):210-216); cáncer de mama (Garland CF et al., 2007, Vitamin D and prevention of breast cancer: Pooled analysis, *J. Steroid Biochem. and Mol. Biol.* 103:3-5 edición especial, págs. 708-711); cáncer de próstata (Li HJ et al., 2007, A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor polymorphism, and prostate cancer, *Plos Medicine* 4(3):562-571); y, enfermedades autoinmunitarias tales como esclerosis múltiple y diabetes de tipo 1 (Munger KL et al., 2007, Elevated serum 25-hydroxyvitamin D predicts a decreased risk of MS, *Multiple Sclerosis* 13(2):290; and, Hyppönen, E Läära et al., 2001, Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study, *Lancet* 358:1500-1503). De este modo, los niveles en plasma de 25-(OH)D₃ se han convertido en un punto esencial de la política pública en materia de salud en los Estados Unidos y muchos otros países.
- 25 30 La 25-(OH)D₃ ya no está disponible en el mercado de los Estados Unidos. No está disponible como medicamento recetado, ni como suplemento de vitamina. Sin embargo, se miden los niveles en plasma de 25-(OH)D₃ para evaluar el estado de la vitamina D.
- 35 A un nivel de concentración en sangre de 25-(OH)D₃ mayor de 450 ng/ml, la toxicidad se convierte en una preocupación. (Shepard RM et al., 1980, Plasma Concentration of Vitamin D₃ and Its Metabolites in the Rat as Influenced by Vitamin D₃ or 25-Hydroxyvitamin D₃ Intakes, *Arch. Biochem. Biophys.* 202:43-53).
- 40 Para promover la salud pública, la producción y la administración de la vitamina D se han centrado en la exposición a la luz ultravioleta. (Sayre RM et al., 2007, Reintroduction of a classic vitamin D ultraviolet source, *J. Steroid Biochem. and Molecular Biol.* 103(3-5 Edición especial):686-688; y, Rajakumar K et al., 2007, Solar ultraviolet radiation and vitamin D: A historical perspective, *Am. J. Public Health* 97(10):1746-1754).
- 45 Los dermatólogos no están a favor de la utilización de la producción por la piel de vitamina D para satisfacer las crecientes concentraciones del nivel en sangre. Pequeñas cantidades de exposición a la luz ultravioleta aumenta notablemente el riesgo de melanoma, carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas de la piel. (Lim HW et al., 2007, Commentary: A responsible approach to maintaining adequate serum vitamin D levels, *J. Am. Acad. Dermatology* 57(4):594-595).
- 50 En la actualidad, las únicas formas de vitamina D disponibles en los Estados Unidos son la vitamina D₃ y la vitamina D₂, que están presentes en el aceite de hígado de bacalao. Sin embargo, el aceite de hígado de bacalao contiene cantidades significativas de otros materiales biopotenciales tales como la vitamina A. (Griffing GT et al., 2008, Mother was right about cod liver oil, *Medscape J. Med.* 10(1):8).
- 55 Se ha informado de que la conversión de la vitamina D₃ a 25-(OH)D₃ in vivo no es cuantitativa. (Heaney RP et al., 2008, 25-Hydroxylation of vitamin D₃: relation to circulating vitamin D₃ under various input conditions, *Am. J. Clin. Nutr.* 87(6):1738-1744).
- 60 Después de la administración de vitamina D₃ o vitamina D₂, a menudo, una cantidad significativa de las mismas se deposita en depósitos de lípidos, y, las vitaminas D₃ y D₂ permanecen allí hasta que se moviliza el lípido. (Mauer EB et al., 1972, Distribution and storage of vitamin-D and its metabolites in human tissues. *Clin. Sci.* 43(3):413-431 (1972); Rosenstreich et al., 1971, Deposition in and release of vitamin D₃ from body fat: Evidence for a storage site in the rat, *J. Clin. Invest.* 50(3):679-687).

La ingesta continua de suplementos de vitamina D₃ causa el aumento de los niveles de concentración en el tejido adiposo, que finalmente llega a la saturación y fuerza la conversión elevada a 25-(OH)D₃. Tal conversión, sin embargo, causa intoxicación por vitamina D, que es difícil de resolver.

5 En la población humana existe deficiencia o insuficiencia de vitamina D, que ha sido referida ampliamente en la bibliografía clínica. (Looker AC et al., 2002, Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescent and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III, Bone 30(5):771-777).

10 Se ha informado de que existe un aumento en la incidencia del raquitismo y la osteomalacia infantil en las ciudades del interior y en los inmigrantes de piel oscura que viven en el hemisferio norte. (Thacher TD et al., 2006, Nutritional rickets around the world: causes and future directions, Annals of Tropical Paediatrics 26(1);1-16).

15 Algunos comentaristas han teorizado que la insuficiencia de vitamina D contribuye al proceso de erosión ósea, es decir, a la osteoporosis. (Looker AC et al., 2008, Serum 25-hydroxyvitamin D and hip fracture risk in older U.S. white adults, J. Bone Min. Res. 23(1):143-150).

20 En los pacientes que sufren de enfermedad renal crónica, no existe evidencia de insuficiencia de vitamina D que pueda contribuir a la progresión continua de la enfermedad (Chonchol. M et al., 2007, 25-Hydroxyvitamin D, insulin resistance, and kidney function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, Kidney Int. 71(2):134-139). Por lo tanto, existe una necesidad insatisfecha e importante largamente sentida para mantener los niveles sanguíneos más altos de 25-(OH)D₃.

Compendio de la invención

25 Un aspecto de la invención es una dosis única para su uso en el mantenimiento del nivel de concentración en sangre de 25-hidroxi-vitamina D₃ en una farmacocinética en estado de equilibrio en un ser humano que lo necesite, en donde la dosis única se debe administrar semanalmente, suficiente para mantener el nivel en suero en un ser humano a una concentración en el intervalo de 30 ng/ml a 200 ng/ml durante al menos 7 días en una farmacocinética en estado de equilibrio, en donde la dosis única es una dosis única en el intervalo de 10-100 µg/kg de peso corporal de 25-hidroxi-vitamina D₃ o su monohidrato que se va a administrar oralmente, parenteralmente mediante inyección o infusión, transdérmicamente o mediante inhalación.

35 Una realización ilustrativa es una dosis única para su uso de acuerdo con la invención en donde cada dosis única se administra oralmente, parenteralmente mediante infusión o inyección y es suficiente para mantener el nivel en suero en el ser humano a una concentración en el intervalo de 30 ng/ml a 200 ng/ml en una farmacocinética en estado de equilibrio.

40 Otra realización ilustrativa es una dosis única para su uso de acuerdo con la invención en donde la concentración está en el intervalo de 30 ng/ml a 100 ng/ml.

Otra realización ilustrativa es una dosis única para su uso de acuerdo con la invención en donde la dosis única está en el intervalo de 30-50 mg/kg de peso corporal de 25 hidroxi-vitamina D₃ o su monohidrato.

45 Otra realización ilustrativa es una dosis única para su uso de acuerdo con la invención en donde la dosis única está en forma de una cápsula de gel suave o de un comprimido.

50 Otra realización ilustrativa es una dosis única para su uso de acuerdo con la invención en donde el ser humano que la necesita es un ser humano deficiente en vitamina D que tiene un nivel de concentración en suero de 25-hidroxi-vitamina D₃ menor de 30 ng/ml.

Otra realización ilustrativa es una dosis única para su uso de acuerdo con la invención en donde el ser humano que la necesita es un ser humano deficiente en vitamina D que tiene un nivel de concentración en suero de 25-hidroxi-vitamina D₃ en el intervalo de 10 ng/ml a 20 ng/ml.

55 Otra realización ilustrativa es una dosis única para su uso de acuerdo con la invención que es una forma de dosificación oral que comprende un sistema de vehículo oral farmacéuticamente aceptable, preferiblemente en donde el sistema de vehículo farmacéuticamente aceptable comprende uno o más aceites digeribles.

60 Otra realización ilustrativa es una única la dosis para su uso de acuerdo con la invención en donde la dosis única está en el intervalo de 0,6 mg - 6 mg de 25-hidroxi-vitamina D₃ o su monohidrato.

Breve descripción de los dibujos y de las realizaciones ilustrativas

La FIG. es un gráfico de barras que muestra elevaciones ilustrativas de los niveles en suero de 25-(OH)D₃

que se producen después de la administración oral 1X/mes de 25-(OH)D₃.

La FIG. 2 es un gráfico de barras que muestra que no se produce ningún aumento de calcio en suero por encima de los niveles normales (línea de puntos) después de la administración oral 1X/mes de 25-(OH)D₃ en ratas con estado normal de vitamina D.

5 La FIG. 3 es un gráfico de barras que muestra elevaciones ilustrativas de los niveles en suero de 25-(OH)D₃ que se producen después de la administración oral 1X/mes de 25-(OH)D₃.

La FIG. 4 es un gráfico de barras que muestra que no se produce ningún aumento en los niveles en suero de la concentración de Ca por encima del intervalo normal que se produce después de la administración oral 1X/mes ilustrativa de 25-(OH)D₃ en ratas deficientes en vitamina D.

10 La FIG. 5 es un gráfico de barras que muestra que las dosis más altas de 25-(OH)D₃ administradas a ratas con suficiente vitamina D da como resultado niveles circulantes más altos de lo normal.

La FIG. 6 es un gráfico de barras de los niveles de calcio en suero que muestra que no se producen elevaciones en Ca en suero por encima del intervalo normal (línea de puntos) después de la administración de dosis 1X/mes en ratas con estado normal de vitamina D.

15 La FIG. 7 es un gráfico de barras que muestra que las dosis más altas de 25-(OH)D₃ administradas a ratas con deficiencia en vitamina D da como resultado niveles circulantes más altos de lo normal.

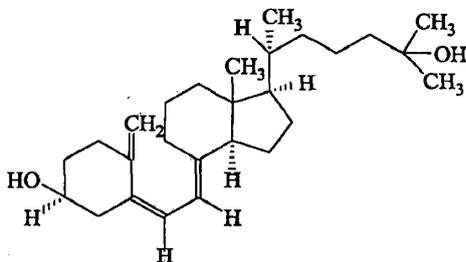
La FIG. 8 es un gráfico de barras de los niveles de calcio en suero que muestra que no se producen elevaciones en suero de Ca por encima del intervalo normal (línea de puntos) después de la administración de dosis 1X/mes en ratas deficientes en vitamina D.

20 La FIG. 9 es un gráfico de barras que muestra el aumento de los niveles de 25-(OH)D₃ después de la administración semanal 1X de 25-(OH)D₃.

La FIG. 10 es un gráfico de barras que muestra que no hay aumento de las concentraciones de Ca en suero por encima del intervalo normal (línea de puntos) después de la dosificación semanal 1X.

25 Descripción detallada de las realizaciones ilustrativas

El ingrediente activo de la presente invención es la 25-hidroxi-vitamina D₃, que también se conoce como calcifediol y 25-hidroxi-colecalciferol. También se conoce como monohidrato de ácido (5Z,7E)-9,10-secocolesta-5,7,10(19)-trieno-3β,25-diol. La 25-hidroxi-vitamina D₃ todavía es referida como 25-HCC y 25-OHCC. El ingrediente activo puede ser un ingrediente farmacéutico activo (API), un ingrediente suplemento, o un ingrediente nutricional. La estructura de 25-(OH)D₃ se muestra a continuación.



35 La 25-(OH)D₃ es soluble en disolventes orgánicos y relativamente insoluble en agua. La 25-(OH)D₃ puede existir en su forma libre o como monohidrato. El monohidrato de 25-(OH)D₃ es cristalino.

La 25-(OH)D₃ fue introducida originalmente en la Farmacopea de los Estados Unidos como un fármaco denominado CALDEROL[®] para el tratamiento de la osteodistrofia renal. CALDEROL[®] ya no está disponible en los Estados Unidos. En Francia, la 25-(OH)D₃ es el ingrediente farmacéutico activo de DEDROGYL[®]. Aparentemente, DEDROGYL[®] se utiliza para tratar la espasmodia.

Farmacología Clínica de la 25-(OH)D₃. El aporte natural de la vitamina D en los seres humanos depende principalmente de los rayos ultravioleta del sol para la conversión de ácido 7-deshidrocolesterol en vitamina D₃ (colecalciferol). La vitamina D₃ es convertida en 25-(OH)D₃ por la enzima hidroxilasa de vitamina D₃ (25-OHase) presente en el hígado. El 25-hidroxicolecalciferol es la forma de transporte principal de la vitamina D₃ y se puede controlar fácilmente en el suero. Se convierte adicionalmente en 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25-(OH)₂D₃) y 24,25-dihidroxi-colecalciferol (24,25-(OH)₂D₃) en el riñón. El 1,25-(OH)₂D₃ estimula la resorción de calcio a partir de hueso y aumenta la absorción intestinal de calcio. La actividad metabólica del calcifediol en uso clínico parece estar relacionada no solo con su conversión en otros metabolitos sino también con su actividad intrínseca. Cuando se administra por vía oral, la 25-(OH)D₃ se absorbe rápidamente en el intestino informándose de concentraciones máximas de 25-(OH)D₃ en el suero en el plazo de aproximadamente 4 horas. Se sabe que la 25-(OH)D₃ es transportada en la sangre, unida a una proteína de plasma específica. (Prospecto, Calderol[®], cápsulas de Calcifediol, USP, septiembre de 1998). La vida media de la 25-(OH)D₃ administrada por vía oral se encuentra en el intervalo de 12-23 días. Cuando se administra por vía oral, aproximadamente 62-77% de la 25-(OH)D₃ se absorbe en el hombre. También se ha informado sobre la fisiología de la vitamina D en Overview of general physiologic

features and functions of vitamin D¹⁻⁴, *Am J Clin Nutr* 80(suppl):1689S-16896S, que se incorpora a la presente memoria como referencia.

5 La presente invención está dirigida a un enfoque lógico para la administración de suplementos de 25-(OH)D₃, que es la forma de vitamina D presente en la sangre. No existen pruebas de que la 25-(OH)D₃ se almacene en forma de un depósito en el organismo, por lo que la administración de suplementos se puede utilizar ventajosamente para titular las concentraciones de los niveles en sangre. La presente invención contempla una cápsula de vitamina de prescripción que contiene 25-(OH)D₃ que, cuando se administre, mejorará la salud pública.

10 La 25-(OH)D₃ tiene un tiempo de vida en el organismo de aproximadamente 25 a 32 días. (Forma Resumida de aprobación para Calderol, 25-(OH)D₃). Por lo tanto, se necesita una forma de dosificación de liberación no controlada para administrar 25-(OH)D₃ en un régimen de dosificación de una vez al mes, tal como oral y parenteral mediante inyección o infusión. El tiempo de vida de 25-(OH)D₃ puede, sin embargo, utilizarse ventajosamente en términos de frecuencia de dosificación.

15 Las formas de dosificación orales y parenterales de una vez a la semana de la presente invención mantienen los niveles en sangre de 25-(OH)D₃ entre 30 ng/ml y 100 ng/ml durante todo el mes. La forma de dosificación instantánea también trata la deficiencia franca, que representa los niveles en sangre de 25-(OH)D₃ por debajo de 30 ng/ml, generalmente entre 10-20 ng/ml. (Scientific Advisory Committee on Nutrition Update on Vitamin D. Position Statement by the Scientific Advisory Committee on Nutrition, London: The Stationery Office, Limited, 2007).

20 La 25-(OH)D₃ se absorbe fácilmente y es biodisponible a partir de aceites o de cápsulas. Se pueden utilizar cápsulas que contienen hasta 50 mg de 25-(OH)D₃ para un régimen de dosificación de una vez a la semana. La presente experimentación en ratas muestra que son suficientes 100 g/kg_{pc} para mantener los niveles en sangre en el intervalo de 30 ng/ml a 100 ng/ml. La presente invención no contempla las formas de dosificación o regímenes de dosificación que eleven los niveles de 25-(OH)D₃ por encima de 500 ng/ml, ya que se correría el riesgo de provocar una intoxicación moderada por vitamina D. (Shepard RM et al., 1980, Plasma Concentration of Vitamin D₃ and Its Metabolites in the Rat as Influenced by Vitamin D₃ or 25-Hydroxyvitamin D₃ Intakes, *Arch Biochem Biophys* 202:43-53).

30 La 25-(OH)D₃ también es un constituyente normal de alimentos, o nutricional. Se encuentra en la sangre y en los tejidos de animales que se consumen como alimento. (Purchas R et al., 2007, Concentrations of vitamin D₃ and 25-hydroxyvitamin D₃ in raw and cooked New Zealand beef and lamb, *Journal of Food Composition and Analysis* 20(2):90-98); Jakobsen J et al., 2007, 25-Hydroxyvitamin D-3 affects vitamin D status similar to vitamin D-3 in pigs - but the meat produced has a lower content of vitamin D, *British Journal of Nutrition* 98(5):908-913); Graff IE et al., 2004, Plasma levels of vitamin D₃ metabolites during parr-smolt transformation of Atlantic salmon *Salmo salar* L, *Aquaculture* 240:617-622); y, Ovesen LC et al., Food contents and biological activity of 25-hydroxyvitamin D: a vitamin D metabolite to be reckoned with? *Annals of Nutrition and Metabolism* 47(3-4):107-113).

40 La 25-(OH)D₃ se encuentra en la lista GRAS de alimentos aviares. Por lo tanto, se acepta como nutriente normal. La 25-(OH)D₃ es estructuralmente próxima a la forma activa de la vitamina D, sin embargo, todavía requiere la conversión en 1 α ,25-dihidroxitamina D₃, 1,25-(OH)₂D₃. Dicha conversión es un proceso controlado que ocurre en el riñón. La 25-hidroxitamina D₃ posee ventajosamente las formas nutricionales actuales. También se puede medir ventajosamente, convenientemente, y de forma rutinaria.

45 Formas de Dosificación en seres Humanos. La dosis prevista para seres humanos es de 10-100 μ g/kg de peso corporal, preferiblemente 30-50 mg/kg de peso corporal. Sobre la base de las formas y datos de dosificación en ratas, a un ser humano de 60 kg deficiente o insuficiente en vitamina D se le pueden administrar dosis de manera segura de 1-10 mg de 25-(OH)D₃ una vez al mes, lo que elevaría los niveles de concentración en la sangre circulante de 25-(OH)D₃ por encima del intervalo normal. Tal dosificación de 25-(OH)D₃ también aumentaría los niveles de concentración circulante en sangre de 25-(OH)D₃, especialmente al alcanzar la farmacocinética en estado de equilibrio. En la farmacocinética en estado de equilibrio, la dosis de mantenimiento de 25-(OH)D₃ es igual a la tasa de eliminación de 25-(OH)D₃ del organismo. En otras palabras, la tasa de administración es igual a la tasa de eliminación. La concentración en suero en estado de equilibrio también es referida en términos de concentración media en suero en estado de equilibrio. Antes de administrar al sujeto la 25-(OH)D₃, el sujeto tiene una concentración en suero de partida en estado de equilibrio innata de 25-(OH)D₃.

60 En una realización ilustrativa, la forma de dosificación oral es una cápsula que contiene de 0,6 mg a 6 mg de 25-(OH)D₃. La cápsula puede estar en una variedad de formas. Por ejemplo, puede ser una cápsula de gel blanda que contiene la 25-(OH)D₃ en 0,1 ml a 1 ml de un aceite digerible. La forma de dosificación también puede ser un comprimido que contiene un sistema de vehículo que incluye uno o más excipientes farmacéuticos adecuados.

Los sistemas portadores orales farmacéuticamente adecuados (también conocidos como sistemas de administración de fármacos, que son de tecnología moderna, distribuidos con o como parte de un producto farmacéutico que

permite la liberación uniforme o el direccionamiento de medicamentos para al organismo) incluyen preferiblemente ingredientes inactivos aprobados por la FDA y/o aprobados por la USP. Bajo 21 CFR 210.3 (b) (8), un ingrediente inactivo es cualquier componente de un producto farmacéutico que no sea el ingrediente activo. De acuerdo con 21 CFR 210.3 (b) (7), un ingrediente activo es cualquier componente de un producto farmacéutico destinado a proporcionar actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de la enfermedad, o para afectar a la estructura o cualquier función del organismo de los seres humanos u otros animales. Los ingredientes activos incluyen los componentes del producto que pueden sufrir modificaciones químicas en la fabricación del medicamento y estén presentes en el producto farmacéutico en una forma modificada destinada a proporcionar la actividad o efecto determinado. Según se utiliza en la presente memoria, un kit (también referido como forma de dosificación) es una colección empaquetada de material relacionado.

Según se utiliza en la presente memoria, la forma de dosificación oral incluye cápsulas (una forma de dosificación oral sólida que consiste en una carcasa y un relleno, conforme a lo cual la carcasa se compone de un solo recinto sellado, o dos mitades que encajan entre sí y que a veces son selladas con una banda, y por medio de lo cual las cápsulas se pueden elaborar a partir de gelatina, almidón o celulosa, u otros materiales adecuados, pueden ser blandas o duras, y están llenas de ingredientes sólidos o líquidos que se puede verter o exprimir), cápsulas o pélets revestidos (forma de dosificación sólida en la que el fármaco está encerrado dentro de un contenedor soluble duro o blando o "carcasa" elaborado de una forma adecuada de gelatina; el propio medicamento está en forma de gránulos a los que se han aplicado diferentes cantidades de recubrimiento), cápsula recubierta de liberación prolongada (una forma de dosificación sólida en la que el fármaco está encerrado dentro de un contenedor soluble duro o blando o "carcasa" elaborado de una forma adecuada de gelatina; adicionalmente, la cápsula está cubierta de un revestimiento designado, y que libera uno o varios fármacos de tal manera que permite al menos una reducción en la frecuencia de dosificación en comparación con el fármaco o los fármacos presentados como una forma de dosificación convencional), cápsula de liberación retardada (una forma de dosificación sólida en la que el fármaco está encerrado dentro de un contenedor soluble duro o blando elaborado de una forma adecuada de gelatina, y que libera un fármaco (o fármacos) en un momento que no sea inmediatamente después de la administración, por lo que los artículos con recubrimiento entérico son formas de dosificación de liberación retardada), cápsula de pélets de liberación retardada (forma de dosificación sólida en la que el fármaco está encerrado dentro de un contenedor soluble duro o blando o "carcasa" elaborado de una forma adecuada de gelatina); el propio medicamento está en forma de gránulos a los que se ha aplicado un revestimiento entérico, retrasando así la liberación del fármaco hasta su paso en los intestinos), cápsula de liberación prolongada (una forma de dosificación sólida en la que el fármaco está encerrado dentro de un contenedor soluble duro o blando elaborado de una forma adecuada de gelatina, y que libera un fármaco o los fármacos de tal manera que permite una reducción en la frecuencia de dosificación en comparación con el fármaco o fármacos presentados como una forma de dosificación convencional), cápsula de liberación prolongada recubierta con película (una forma de dosificación sólida en la que el fármaco está encerrado dentro de un contenedor soluble duro o blando o "carcasa" elaborado de una forma adecuada de gelatina; adicionalmente, la cápsula está cubierta de un recubrimiento de película designado, y que libera un fármaco o fármacos de tal manera que permite al menos una reducción de la frecuencia de dosificación en comparación con el fármaco o fármacos presentados como una forma de dosificación convencional), cápsula recubierta de gelatina (una forma de dosificación sólida en la que el fármaco está encerrado dentro de un contenedor soluble duro o blando elaborado de una forma adecuada de gelatina; a través de un procedimiento de enfajado, la cápsula se recubre con capas adicionales de gelatina para formar un sellado completo), cápsula rellena de líquido (una forma de dosificación sólida en la que el fármaco está encerrado dentro de una carcasa de gelatina soluble, que se plastifica mediante la adición de un poliol, tal como sorbitol o glicerina, y es por lo tanto de una consistencia algo más gruesa que la de una cápsula de carcasa dura; típicamente, los ingredientes activos se disuelven o suspenden en un vehículo líquido), gránulo (una pequeña partícula o grano), pélet (una pequeña masa sólida estéril que consiste en un fármaco altamente purificado, con o sin excipientes, elaborada mediante la formación de gránulos, o mediante compresión y moldeo), pélets recubiertos de liberación prolongada (una forma de dosificación sólida en la que el propio medicamento está en la forma de gránulos a los que se han aplicado diferentes cantidades de recubrimiento, y que liberan un fármaco o fármacos de tal manera que permiten una reducción en la frecuencia de dosificación en comparación con el fármaco o fármacos presentado como una forma de dosificación convencional), píldora (una forma de dosificación sólida pequeña, redonda que contiene un agente medicinal destinado a la administración oral), polvo (una mezcla íntima de fármacos y/o productos químicos secos finamente divididos que pueden ser para uso interno o externo), elixir (un líquido hidroalcohólico endulzado claro de sabor agradable, que contiene disueltos agentes medicinales; está destinado para uso oral), goma de mascar (un material plástico insoluble endulzado y aromatizado sabor de varias formas que, cuando se mastica, libera una sustancia farmacéutica en la cavidad oral), jarabe (una solución oral que contiene altas concentraciones de sacarosa u otros azúcares; el término también se ha utilizado para incluir cualquier otra forma de dosificación líquida preparada en un vehículo dulce y viscoso, incluyendo suspensiones orales), comprimido (una forma de dosificación sólida que contiene sustancias medicinales con o sin diluyentes adecuados), comprimido masticable (una forma de dosificación sólida que contiene sustancias medicinales con o sin diluyentes adecuados que se pretende que sea masticada, produciendo un residuo de sabor agradable en la cavidad oral que se traga fácilmente y no deja un sabor amargo o desagradable en el post-sabor), comprimido recubierto (una forma de dosificación sólida que contiene sustancias medicinales con o sin diluyentes adecuados y se cubre con un revestimiento designado), comprimido de partículas recubiertas (una forma de

dosificación sólida que contiene un conglomerado de partículas medicinales que han sido cubiertas cada una con una recubrimiento), comprimido de liberación retardada (una forma de dosificación sólida que libera un fármaco o fármacos en un momento que no sea inmediatamente después de la administración, por lo que las partículas con recubrimiento entérico son formas de dosificación de liberación retardada), comprimido de partículas de liberación retardada (una forma de dosificación sólida que contiene un conglomerado de partículas medicinales que se han cubierto con una capa que libera un fármaco o fármacos en un momento que no sea inmediatamente después de la administración, por lo que las partículas con recubrimiento entérico son formas de dosificación de liberación retardada), comprimido dispersable (un comprimido que, antes de la administración, está destinado a ser colocado en líquido, en el que su contenido se distribuyen de manera uniforme a lo largo de ese líquido, con lo que el término "comprimido, dispersable» ya no se utiliza para productos farmacéuticos aprobados, y se ha sustituido por el término "comprimido, para suspensión"), comprimido efervescente (una forma de dosificación sólida que contiene mezclas de ácidos, p. ej., ácido cítrico, ácido tartárico, y bicarbonato de sodio, que liberan dióxido de carbono cuando se disuelve en agua, con lo que se pretende que se disuelva o disperse en agua antes de su administración), comprimido de liberación prolongada (una forma de dosificación sólida que contiene un fármaco que permite al menos una reducción en la frecuencia de dosificación en comparación con el fármaco presentado en forma de dosificación convencional), comprimido recubierto con película (una forma de dosificación sólida que contiene sustancias medicinales con o sin diluyentes adecuados y se recubre con una capa delgada de un polímero insoluble en agua o soluble en agua), comprimido recubierto con película de liberación prolongada (una forma de dosificación sólida que contiene sustancias medicinales con o sin diluyentes adecuados y se recubre con una capa delgada de un polímero insoluble en agua o soluble en agua; el comprimido está formulada de tal manera que vuelve disponible el medicamento contenido durante un período de tiempo prolongado después de la ingestión), comprimido para disolución (un comprimido que forma una disolución cuando se coloca en un líquido), comprimido para suspensión (un comprimido que forma una suspensión cuando se coloca en un líquido, que era conocido anteriormente como 'comprimido dispersable'), comprimido de múltiples capas (una forma de dosificación sólida que contiene sustancias medicinales que se han comprimido para formar un comprimido de múltiples capas o un comprimidos dentro de un comprimido, siendo el comprimido interior el núcleo y siendo la parte exterior la carcasa), comprimido de múltiples capas de liberación prolongada (una forma de dosificación sólida que contiene sustancias medicinales que se han comprimido para formar un comprimido de múltiples capas o un comprimido dentro de un comprimido, siendo el comprimido interior el núcleo y siendo la parte exterior la carcasa, que, adicionalmente, está cubierta de una capa designada; el comprimido se formula de tal manera que permite al menos una reducción en la frecuencia de dosificación en comparación con el fármaco presentado como una forma de dosificación convencional), comprimido de disgregación oral (una forma de dosificación sólida que contiene sustancias medicinales que se disgrega rápidamente, por lo general en cuestión de segundos, cuando se coloca en la lengua), comprimidos de desintegración oral de liberación retardada (una forma de dosificación sólida que contiene sustancias medicinales que se disgrega rápidamente, normalmente en cuestión de segundos, cuando se coloca sobre la lengua, pero que libera un fármaco o fármacos en un momento que no sea inmediatamente después de la administración), comprimido soluble (una forma de dosificación sólida que contiene sustancias medicinales con o sin diluyentes adecuados y posee la capacidad de disolverse en los líquidos), comprimido recubierto de azúcar (una forma de dosificación sólida que contiene sustancias medicinales con o sin diluyentes adecuados y se recubre con un azúcar soluble en agua coloreado o incoloro), osmótico, y similares.

La composición de la forma de dosificación oral contiene un ingrediente farmacéutico activo (es decir, la 25-hidroxi-vitamina D₃) y uno o más ingredientes farmacéuticos inactivos tales como diluyentes, solubilizantes, alcoholes, aglutinantes, polímeros de liberación controlada, polímeros entéricos, disgregantes, excipientes, colorantes, saborizantes, edulcorantes, antioxidantes, conservantes, pigmentos, aditivos, cargas, agentes de suspensión, agentes tensioactivos (p. ej., aniónicos, catiónicos, anfóteros y no iónicos), y similares. Varios ingredientes inactivos aprobados por la FDA se encuentran en "The Inactive Ingredients Database" de la FDA que contiene ingredientes inactivos específicamente concebidos como tales por el fabricante, con lo cual los ingredientes inactivos también pueden ser considerados ingredientes activos bajo ciertas circunstancias, de acuerdo con la definición de un ingrediente activo proporcionado en 21 CFR 210.3(b)(7). El alcohol es un buen ejemplo de un ingrediente que puede ser considerado activo o inactivo, dependiendo de la formulación del producto.

Según se utiliza en la presente memoria, las formas de dosificación inyectables y de infusión incluyen, pero no se limitan a, un inyectable liposomal, que o bien consiste en o bien forma liposomas (una vesícula con bicapa lipídica compuesta generalmente de fosfolípidos que se utiliza para encapsular una sustancia farmacológica activa); un inyectable, que incluye una preparación estéril destinada a uso parenteral; existen cinco clases distintas de inyectables según se define por la USP; un inyectable en emulsión, que incluye una emulsión que consta de una preparación estéril, libre de pirógenos destinada a ser administrada por vía parenteral; un inyectable de complejo lipídico; un inyectable de polvo para disolución, que es una preparación estéril destinada a la reconstitución para formar una disolución para uso parenteral; un inyectable de polvo para suspensión que es una preparación estéril destinada a la reconstitución para formar una suspensión para uso parenteral; un polvo liofilizado para inyectable en suspensión liposomal, que es una preparación liofilizada estéril para la reconstitución destinada a uso parenteral, que se ha formulado de una manera que permite que los liposomas (una vesícula con bicapa lipídica compuesta generalmente de fosfolípidos que se utiliza para encapsular una sustancia farmacológica activa, ya sea dentro de

una bicapa lipídica o en un espacio acuoso) se formen después de la reconstitución; un polvo liofilizado para inyectable en disolución, que es una forma de dosificación destinada a su disolución preparada mediante liofilización ("deseccación mediante congelación"), un procedimiento que implica la eliminación de agua de los productos en el estado congelado a presiones extremadamente bajas; esto está pensado para la adición posterior de líquido para crear una disolución que se ajusta en todos los aspectos a los requisitos para los inyectables; un polvo liofilizado para inyectable en suspensión que es una preparación líquida, destinada a uso parenteral que contiene sólidos en suspensión en un medio fluido adecuado y se ajusta en todos los aspectos a los requisitos para Suspensiones Estériles; los agentes medicinales destinados a la suspensión se preparan mediante liofilización ("deseccación mediante congelación"), un proceso que implica la eliminación de agua de los productos en el estado congelado a presiones extremadamente bajas; siendo una disolución para inyectable una preparación líquida que contiene una o más sustancias farmacológicas disueltas en un disolvente o mezcla de disolventes mutuamente miscibles adecuados que es adecuada para su inyección; siendo un inyectable de producto concentrado en disolución una preparación estéril para uso parenteral que, tras la adición de los disolventes adecuados, produce una solución conforme en todos los aspectos a los requisitos para los inyectables; siendo un inyectable en suspensión una preparación líquida, adecuada para su inyección, que se compone de partículas sólidas dispersas en toda una fase líquida en la que las partículas no son solubles que también puede consistir en una fase oleosa dispersa en una fase acuosa, o viceversa; siendo un inyectable liposomal en suspensión una preparación líquida, adecuada para su inyección, que consiste en una fase oleosa dispersa en una fase acuosa de tal manera que se forman los liposomas (una vesícula con bicapa lipídica que se compone generalmente de fosfolípidos que se utiliza para encapsular una sustancia farmacológica activa, ya sea dentro de una bicapa lipídica o en un espacio acuoso); siendo un inyectable sometido a sonicación en suspensión una preparación líquida, adecuada para su inyección, que consiste en partículas sólidas dispersas en toda una fase líquida en la que las partículas no son solubles. Además, el producto se somete a sonicación mientras que un gas se hace burbujear a través de la suspensión, y esto da como resultado la formación de microsferas por las partículas sólidas.

El sistema de vehículo parenteral incluye uno o más excipientes farmacéuticamente adecuados, tales como disolventes y co-disolventes, agentes solubilizantes, agentes humectantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, agentes emulsionantes, agentes quelantes, tampones, ajustadores de pH, antioxidantes, agentes reductores, conservantes antimicrobianos, agentes de carga, protectores, ajustadores de tonicidad, y aditivos especiales.

Según se utiliza en la presente memoria, las formas de dosificación por inhalación incluyen, pero no se limitan a, aerosol que es un producto que se empaqueta a presión y contiene ingredientes terapéuticamente activos que son liberados tras la activación de un sistema de válvula apropiado destinado a la aplicación tópica a la piel como así como a la aplicación local a la nariz (aerosoles nasales), la boca (aerosoles linguales y sublinguales), o los pulmones (aerosoles de inhalación); aerosol de espuma que es una forma de dosificación que contiene uno o más ingredientes activos, agentes tensioactivos, líquidos acuosos o no acuosos, y propelentes, con lo que si el propelente se encuentra en la fase interna (discontinua) (es decir, del tipo aceite-en-agua), se descarga una espuma estable, y si el propelente está en la fase externa (continua) (es decir, del tipo agua-en-aceite), se descarga una pulverización o una espuma de rotura rápida; aerosol dosificador que es una forma de dosificación presurizada que consiste en válvulas de dosis medidas que permiten la entrega de una cantidad uniforme de pulverización tras cada activación; aerosol en polvo que es un producto que se empaqueta a presión y contiene ingredientes terapéuticamente activos, en forma de un polvo, que se liberan tras la activación de un sistema de válvula apropiado; y, pulverización en aerosol que es un producto de aerosol que utiliza un gas comprimido como propelente para proporcionar la fuerza necesaria para expulsar el producto en forma de una pulverización en húmedo y que es aplicable a disoluciones de agentes medicinales en disolventes acuosos.

Según se utiliza en la presente memoria, forma de dosificación transdérmica incluye, pero no se limita a, un parche que es un sistema de administración de fármacos que a menudo contiene un revestimiento adhesivo que se aplica por lo general a un sitio externo en el organismo, por lo que los ingredientes o bien se difunden de forma pasiva desde, o son transportados de forma activa desde, una porción del parche, y por lo que dependiendo del parche, los ingredientes son entregados o a la superficie exterior del organismo o al interior del organismo; y, otros diversos tipos de parches transdérmicos tales como de matriz, depósito y otros conocidos en la técnica.

Ejemplos

Los solicitantes examinaron el efecto de una vez al mes y una vez por semana de dosificación de 25 hidroxí vitamina D₃ (25-(OH)D₃) en un modelo de rata y llegaron a la conclusión de que una vez a la semana con la dosificación de 25-(OH)D₃ a un nivel de entre 10-100 g/kg de peso corporal es un tratamiento apropiado y eficaz para mantener una concentración en sangre en estado de equilibrio elevada de 25-(OH)D₃.

La FIG. 1 es un gráfico de barras que muestra elevaciones ilustrativas de niveles en suero de 25-(OH)D₃ que se producen después de la administración oral 1X/mes de 25-(OH)D₃ a 9 y 100 mcg/kg_{pc} en ratas con el estado normal de vitamina D. Las ratas eran ratas Sprague-Dawley macho (9 semanas de edad, n = 15) obtenidas de un proveedor

comercial, y los animales se sometieron a una dieta purificada que contenía 0,47% de calcio y se dejaron aclimatar durante una semana. Después de una semana los animales se asignaron aleatoriamente a 3 grupos, se tomaron muestras de sangre (0 d), y a continuación se les administró por vía oral cada 28 días 1X vehículo (etanol al 5% en aceite Neobee) o 25-(OH)D₃ disuelta en etanol y aceite Neobee. La sangre se recogió de nuevo 4 hr, 24 hr, y 1, 2, 3 y 4 semanas después de la administración de cada dosis individual, oral, y se evaluaron las concentraciones en suero de 25-(OH)D₃ utilizando un kit de RIA disponible comercialmente (DiaSorin de Stillwater, MN). La FIG. 1 también contiene datos tomados después de 6 meses de dosificación. La FIG. 1 demuestra que se requiere una dosificación más frecuente debido a que los valores vuelven a su nivel 4 semanas después de administrar la dosis.

La FIG. 2 es un gráfico de barras que muestra que no se produce ningún cambio en el calcio en suero después de la administración oral 1X/mes de 25-(OH)D₃ en ratas con estado normal de vitamina D. Las ratas eran ratas Sprague-Dawley macho (9 semanas de edad, n = 15) obtenidas de un proveedor comercial. Los animales se sometieron a una dieta purificada que contenía 0,47% de calcio y se dejaron aclimatar durante una semana. Después de una semana los animales se asignaron aleatoriamente a 3 grupos, se tomaron muestras de sangre (0 d), y a continuación se les administró por vía oral cada 7 días 1X vehículo (etanol al 5% en aceite Neobee) o 25-(OH)D₃ disuelta en etanol y aceite Neobee. La sangre se recogió de nuevo 4 h, 24 h, y 1, 2, 3 y 4 semanas después de la administración de cada dosis individual oral, y las concentraciones de calcio total se evaluaron en el suero mediante espectrometría de absorción atómica. La Fig. 2 también contiene datos tomados después de la 6^a y 10^a dosis mensuales. La Fig. 2 demuestra que los niveles de dosis utilizados en este estudio durante un máximo de 10 meses no causan hipercalcemia y que es posible la administración de los niveles de dosis más altos.

La FIG. 3 es un gráfico de barras que muestra elevaciones ilustrativas de los niveles en suero de 25-(OH)D₃ que se producen después de la administración oral 1X/mes de 25-(OH)D₃ a 1, 3, 9, 30 y 100 mcg/kg_{pc} en ratas deficientes en vitamina D. Las ratas eran ratas Sprague-Dawley macho (animales recién destetados, n = 30) obtenidas de un proveedor comercial. Los animales fueron colocados en habitáculos que carecían de emisiones de luz en el intervalo UV y se alimentaron con dietas que carecían de cualquier vitamina D, después de lo cual a las 10 semanas de edad los animales se asignaron aleatoriamente a 6 grupos (n = 5/grupo), se tomaron muestras de sangre (0 d), y a continuación se les administró por vía oral cada 28 días 1X vehículo (etanol al 5% en aceite Neobee) o 25-(OH)D₃ disuelta en etanol y aceite Neobee. La sangre se recogió de nuevo 4 hr, 24 hr, y 1, 2, 3 y 4 semanas después de administrar cada dosis oral individual, y se evaluaron las concentraciones en suero de 25-(OH)D₃ utilizando un kit de RIA disponible comercialmente (DiaSorin de Stillwater, MN). La FIG. 3 incluye datos tomados después de la 6^a y 10^a dosis mensuales. La FIG. 3 indica que se requiere una dosificación más frecuente en los animales deficientes en vitamina D debido a que los valores vuelven a su nivel inicial 4 semanas después de que se administre la dosis.

La FIG. 4 es un gráfico de barras que muestra que no se produce ningún aumento en los niveles en suero de la concentración de Ca por encima del intervalo normal después de la administración oral 1X/mes ilustrativa de 25-(OH)D₃ en ratas deficientes en vitamina D. Las ratas eran ratas Sprague-Dawley macho (animales recién destetados, n = 30) obtenidas de un proveedor comercial. Los animales se colocaron en habitáculos que carecían de emisiones de luz en el intervalo UV y se alimentaron con dietas que carecían de vitamina D. A las 10 semanas de edad, las ratas fueron asignadas aleatoriamente a 6 grupos (n = 5/grupo), se tomaron muestras de sangre (0 d) y a continuación se les administró por vía oral cada 28 días 1X vehículo (etanol al 5% en aceite Neobee) o 25-(OH)D₃ disuelta en etanol y aceite Neobee, con lo que la sangre se recogió de nuevo 4 hr, 24 hr, y 1, 2, 3 y 4 semanas después de administrar cada dosis oral individual. Se evaluaron las concentraciones totales de calcio en suero utilizando espectrometría de absorción. La FIG. 4 incluye datos de 10 meses de dosificación. La FIG. 4 indica que los niveles de dosificación utilizados en este estudio durante un máximo de 10 meses no causan hipercalcemia y que es posible la administración de niveles de dosificación más altos.

En base a los resultados del estudio mostrados en las FIGS. 1-4, se llevó a cabo otra serie de estudios para determinar si niveles de dosis más altos administrados 1X/mes o niveles de dosificación similares o superiores administrados con mayor frecuencia (1X/semana) darían como resultado niveles circulantes en sangre de 25-(OH)D₃ que se mantuvieran por encima de 30 ng/ml sin aumentar el calcio en suero fuera del intervalo normal. Las FIGS. 5-8 muestran que dosis más altas de 25-(OH)D₃ administradas 1X/mes a animales con suficiente vitamina D o con deficiencia de vitamina D o dan como resultado elevaciones sostenidas de 25-(OH)D₃ en suero sin causar aumentos en el calcio en suero fuera el intervalo normal (línea de puntos en las FIGS. 6 y 8). La administración más frecuente (1X/semanal) de 25-(OH)D₃ a dosis inferiores da como resultado el aumento de los niveles en sangre de 25-(OH)D₃ sin cambiar el calcio en suero (FIGS. 9 y 10). Debido a la administración 1X/semana de 25-(OH)D₃ da como resultado cambios menos severos en las concentraciones de 25-(OH)D₃ y se pueden utilizar cantidades más bajas y todavía mantener los niveles deseados, podría ser el régimen de dosificación más deseable.

La FIG. 5 es un gráfico de barras que ilustra el aumento de los niveles de 25-(OH)D₃ que se produce después de la administración oral 1X/mes de 25-(OH)D₃ a 1000 y 3000 mcg/kg de peso corporal en las ratas con el estado normal de vitamina D. Las ratas eran ratas Sprague-Dawley macho (9 semanas de edad, n = 4-6 animales/grupo) obtenidas de un proveedor comercial. Los animales se sometieron a una dieta purificada que contenía 0,47% de calcio y se dejaron aclimatar durante una semana, con lo que después de una semana los animales se asignaron

aleatoriamente a 3 grupos, y a continuación se les administró por vía oral cada 28 días 1X vehículo (etanol al 5% en aceite Neobee) o 25-(OH)D₃ disuelta en etanol y aceite Neobee. La sangre se recogió en los momentos indicados en el gráfico, y las concentraciones en suero de 25-(OH)D₃ se evaluaron utilizando un kit de RIA disponible comercialmente (DiaSorin de Stillwater, MN).

5 La FIG. 6 es un gráfico de barras que muestra que no se produce ningún aumento en el calcio en suero fuera del intervalo normal (línea de puntos) después de administración oral 1X/mes de 25-(OH)D₃ en ratas con estado normal de vitamina D. Las ratas eran ratas Sprague-Dawley macho (9 semanas de edad, n = 4-6 animales/grupo), obtenidas de un proveedor comercial. Los animales se sometieron a una dieta purificada que contenía 0,47% de calcio y se dejaron aclimatar durante una semana. Después de una semana los animales se asignaron aleatoriamente a 3 grupos y a continuación se les administró por vía oral cada 28 días 1X vehículo (etanol al 5% en aceite Neobee) o 25-(OH)D₃ disuelta en etanol y aceite Neobee, con lo cual se recogió la sangre en los momentos indicados en el gráfico. Se evaluaron las concentraciones totales de calcio en suero utilizando la espectrometría de absorción atómica o un analizador clínico (Pentra 400, Horiba ABX Diagnostics - Francia).

15 La FIG. 7 es un gráfico de barras que ilustra el aumento en suero de 25-(OH)D₃ que se produce después de administración oral 1X/mes de 25-(OH)D₃ a 1000 y 3000 mcg/kg de peso corporal en ratas con deficiencia de vitamina D. Las ratas eran ratas Sprague-Dawley macho (animales recién destetados, n = 4-6/grupo) obtenidas de un proveedor comercial, con lo que los animales se colocaron en habitáculos que carecían de emisiones de luz en el intervalo UV. Los animales fueron alimentados con dietas que carecían de cualquier vitamina D. A las 10 semanas de edad los animales fueron asignados aleatoriamente a 3 grupos, y a continuación se les administró por vía oral cada 28 días 1X vehículo (etanol al 5% en aceite Neobee) o 25-(OH)D₃ disuelta en etanol y aceite Neobee. La sangre se recogió en los momentos indicados en el gráfico y las concentraciones en suero de 25-(OH)D₃ se evaluaron utilizando un kit de RIA disponible comercialmente (DiaSorin de Stillwater, MN).

25 La FIG. 8 es un gráfico de barras que muestra que no se produce ningún aumento en el calcio en suero fuera del intervalo normal (línea de puntos) después de la administración oral 1X/mes de 25-(OH)D₃ en ratas deficientes en vitamina D. Las ratas eran ratas Sprague-Dawley macho (animales recién destetados, n = 4-6/grupo) obtenidas de un proveedor comercial. Los animales fueron colocados en habitáculos que carecían de emisiones de luz en el intervalo UV, con lo que los animales fueron alimentados con dietas que carecían de cualquier vitamina D. A las 10 semanas de edad los animales fueron asignados aleatoriamente a 3 grupos, y a continuación se les administró por vía oral cada 28 días 1X vehículo (5% de etanol en aceite Neobee) o 25-(OH)D₃ disuelta en etanol y aceite Neobee. La sangre se recogió en los momentos indicados en el gráfico y las concentraciones totales de calcio se evaluaron en suero utilizando la espectrometría de absorción atómica o un analizador clínico (Pentra 400, Horiba ABX Diagnostics - Francia).

35 La FIG. 9 es un gráfico de barras que ilustra el aumento de los niveles de 25-(OH)D₃ que se produce después de la administración oral 1X/semana de 25-(OH)D₃ a 100, 1000 y 3000 mcg/kg de peso corporal en ratas con deficiencia de vitamina D. Las ratas Sprague-Dawley macho (animales recién destetados, n = 4-6/grupo) obtenidas de un proveedor comercial. Los animales se colocaron en habitáculos que carecían de las emisiones de luz en el intervalo UV. Los animales fueron alimentados con dietas que carecían de cualquier vitamina D, con lo que a las 10 semanas de edad los animales fueron asignados aleatoriamente a 3 grupos y a continuación se les administró por vía oral cada 7 días 1X vehículo (etanol al 5% en aceite Neobee) o 25-(OH)D₃ disuelta en etanol y aceite Neobee. La sangre se recogió en los momentos indicados en el gráfico y las concentraciones en suero de 25-(OH)D₃ se evaluaron utilizando un kit de RIA comercialmente disponible (DiaSorin de Stillwater, MN).

45 La FIG. 10 es un gráfico de barras que muestra que no se produce ningún aumento en el calcio en suero fuera del intervalo normal (línea de puntos) después de la administración oral 1X/semana de 25-(OH)D₃ en ratas deficientes en vitamina D. Las ratas eran ratas Sprague-Dawley macho (animales recién destetados, n = 4-6/grupo) obtenidos de un proveedor comercial. Los animales se colocaron en habitáculos que carecían de las emisiones de luz en el intervalo UV. Los animales fueron alimentados con dietas que carecían de cualquier vitamina D. A las 10 semanas de edad los animales fueron asignados aleatoriamente a 3 grupos, y a continuación se les administró por vía oral cada 7 días 1X vehículo (etanol al 5% en aceite Neobee) o 25-(OH)D₃ disuelta en etanol y aceite Neobee. La sangre se recogió en los momentos indicados en el gráfico y las concentraciones totales de calcio en suero se evaluaron utilizando la espectrometría de absorción atómica o un analizador clínico (Pentra 400, Horiba ABX Diagnóstico - Francia).

50 En resumen, la FIG. 5 y la FIG. 7 muestran que dosis más altas de 25-(OH)D₃ administradas dados a ratas con suficiente vitamina D y deficientes en vitamina D dan como resultado niveles en circulación más altos de lo normal; sin embargo, hay fuertes incrementos en el transcurso de los 28 días. La FIG. 6 y la FIG. 8 muestran que estas dosis son seguras en términos de los niveles de calcio en suero. La FIG. 9 muestra que la dosificación semanal 1X da como resultado niveles en sangre de > 25-(OH)D₃ que están por encima del intervalo normal sin las grandes fluctuaciones observadas cuando se administra 1x/mes y la FIG. 10 muestra que el régimen de dosificación semanal 1X es seguro ya que los niveles de calcio en suero no se elevan por encima de los niveles normales.

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una dosis única para su uso para mantener el nivel de concentración en sangre de 25-hidroxi-vitamina D₃ en una farmacocinética en estado en equilibrio en un ser humano que lo necesite, en donde la dosis única se va a administrar semanalmente, suficiente para mantener el nivel en suero en un ser humano a una concentración en el intervalo de 30 ng/ml a 200 ng/ml durante al menos 7 días en una farmacocinética en estado de equilibrio, en donde la dosis única es una dosis única en el intervalo de 10-100 µg/kg de peso corporal de 25-hidroxi-vitamina D₃ o su monohidrato que se va a administrar oralmente, parenteralmente mediante inyección o infusión, transdérmicamente o mediante inhalación.
- 10 2. La dosis única para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cada dosis única se administra oralmente o parenteralmente mediante inyección o infusión semanalmente y es suficiente para mantener el nivel en suero en el ser humano a una concentración en el intervalo de 30 ng/ml a 200 ng/ml en una farmacocinética de estado en equilibrio.
- 15 3. La dosis única para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la concentración se encuentra en el intervalo de 30 ng/ml a 100 ng/ml.
- 20 4. La dosis única para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la dosis única se encuentra en el intervalo de 30-50 µg/kg de peso corporal de 25-hidroxi-vitamina D₃ o su monohidrato.
- 25 5. La dosis única para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la dosis única se encuentra en el intervalo de 0,6 a 6 mg de 25-hidroxi-vitamina D₃ o su monohidrato.
- 30 6. La dosis única para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la dosis única está en una forma de dosificación oral que comprende un sistema de vehículo oral farmacéuticamente aceptable.
- 35 7. La dosis única para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el sistema de vehículo farmacéuticamente aceptable comprende uno o más aceites digeribles.
- 40 8. La dosis única para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la dosis única se va a administrar oralmente y está en forma de una cápsula de gel blanda o de comprimido.
9. La dosis única para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el ser humano que lo necesita es un ser humano con deficiencia de vitamina D que tiene un nivel de concentración en suero de 25-hidroxi-vitamina D₃ de menos de 30 ng/ml.
10. La dosis única para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el ser humano que lo necesita es un ser humano con deficiencia de vitamina D que tiene un nivel de concentración en suero de 25-hidroxi-vitamina D₃ de 10 ng/ml a 20 ng/ml.

Figura 1

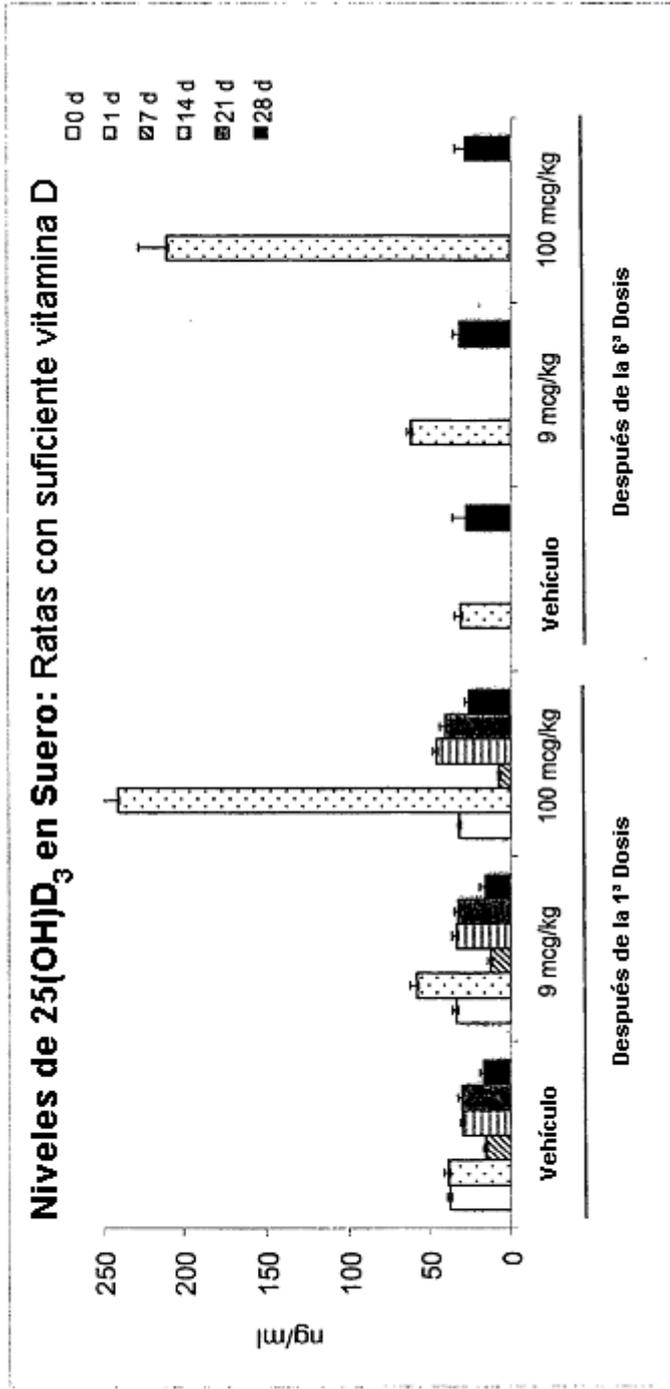


Figura 2

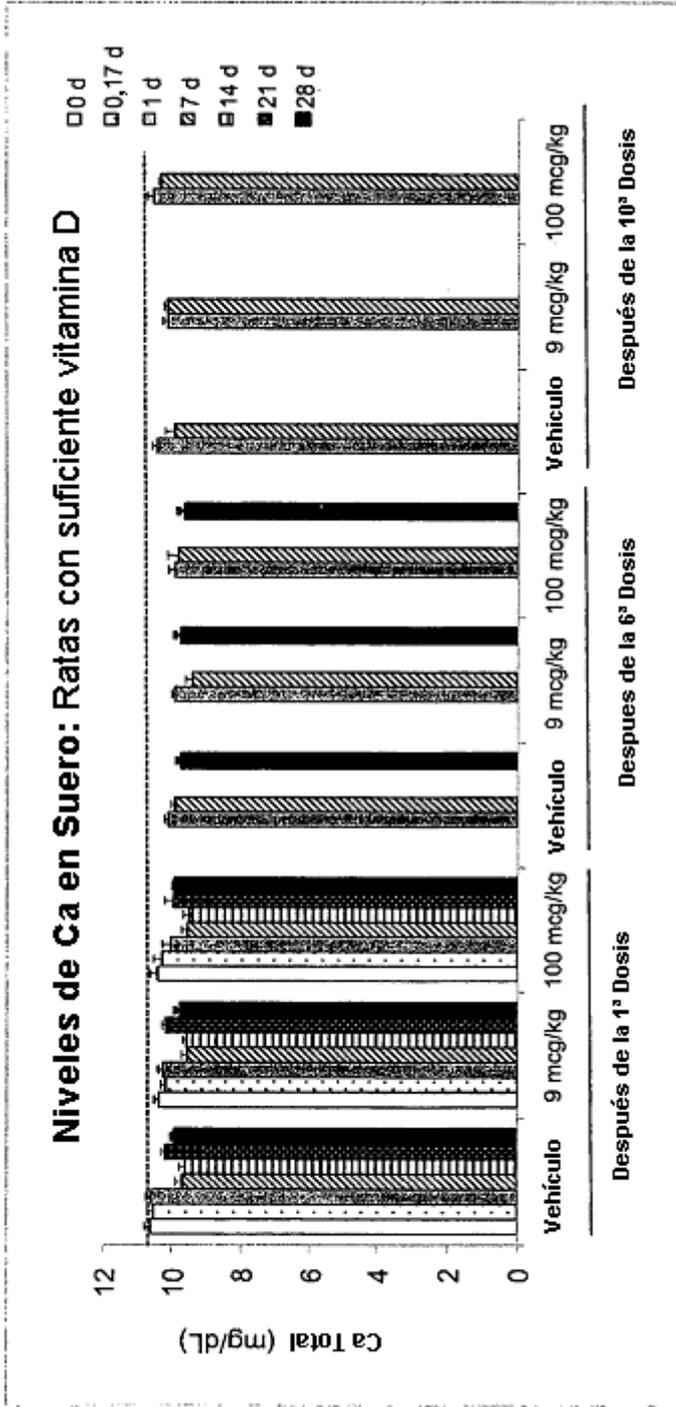


Figura 3

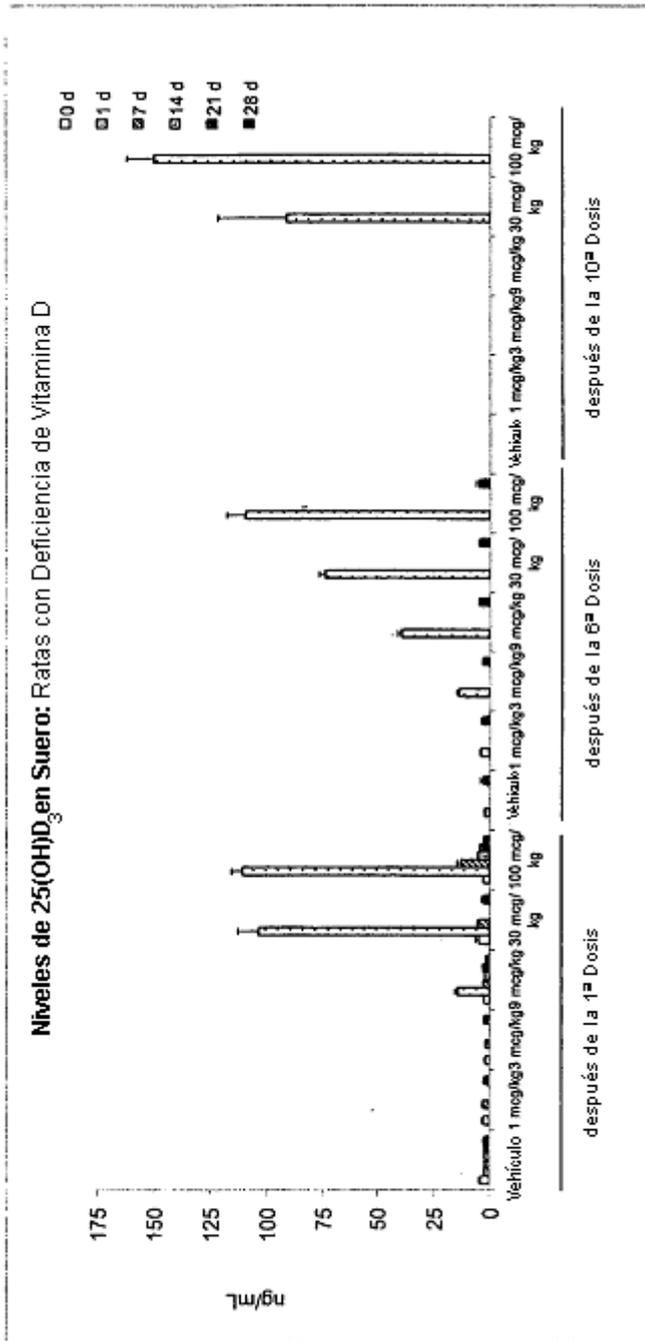


Figura 4

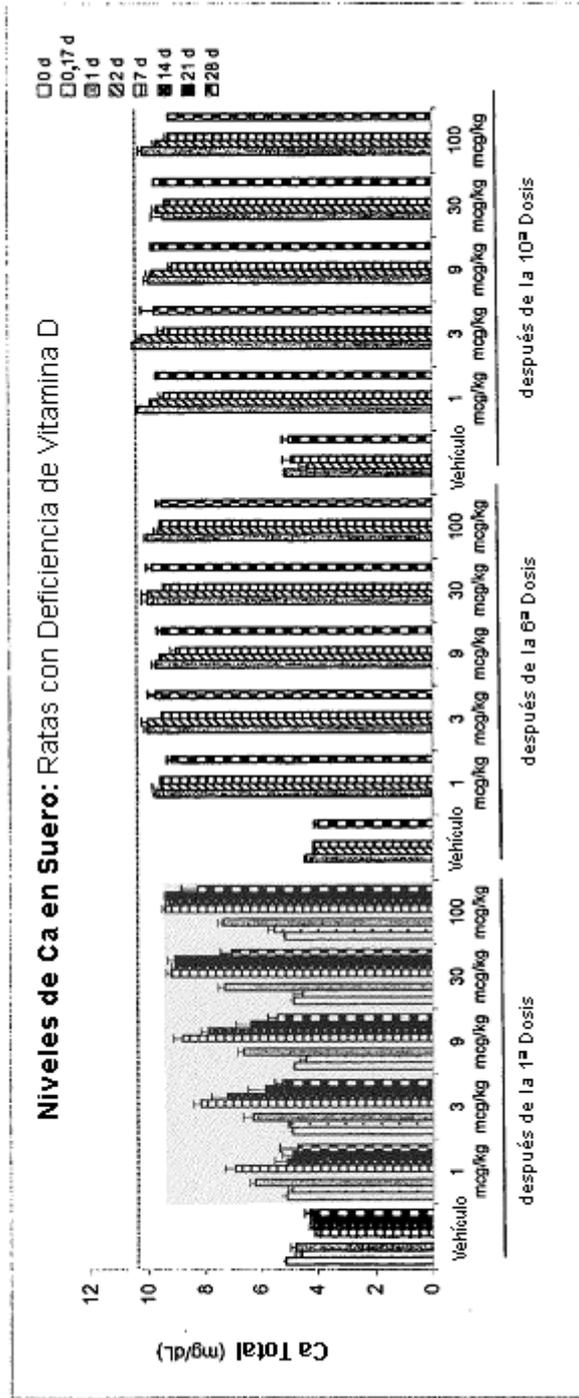


Figura 5

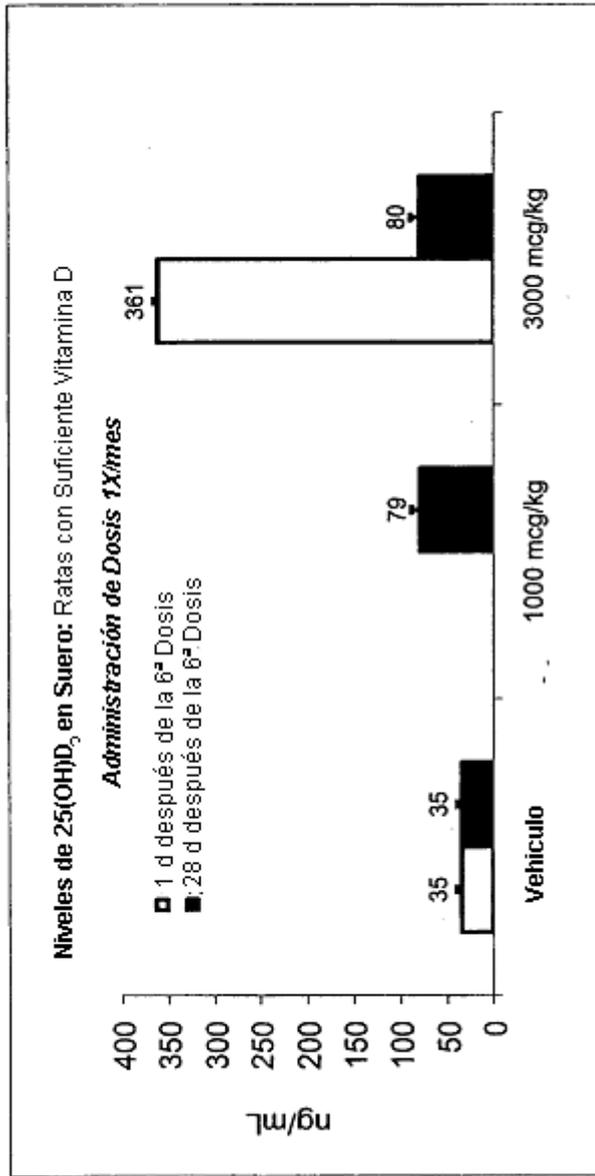


Figura 6

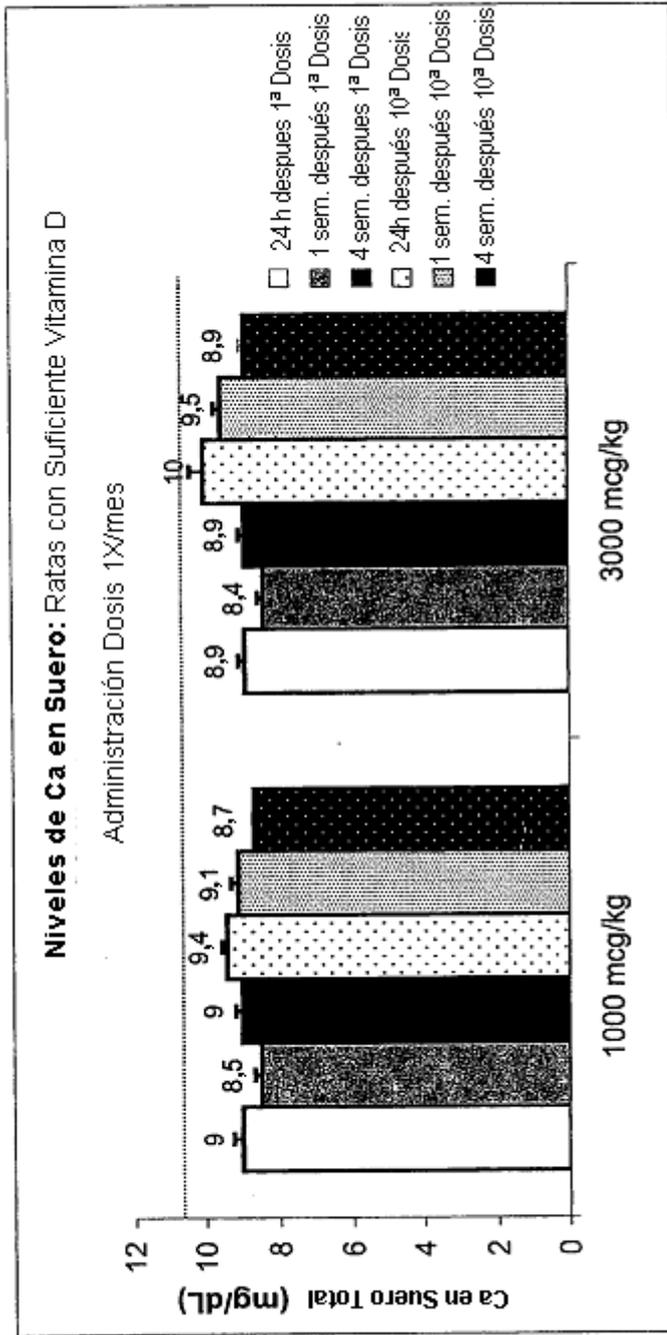


Figura 7

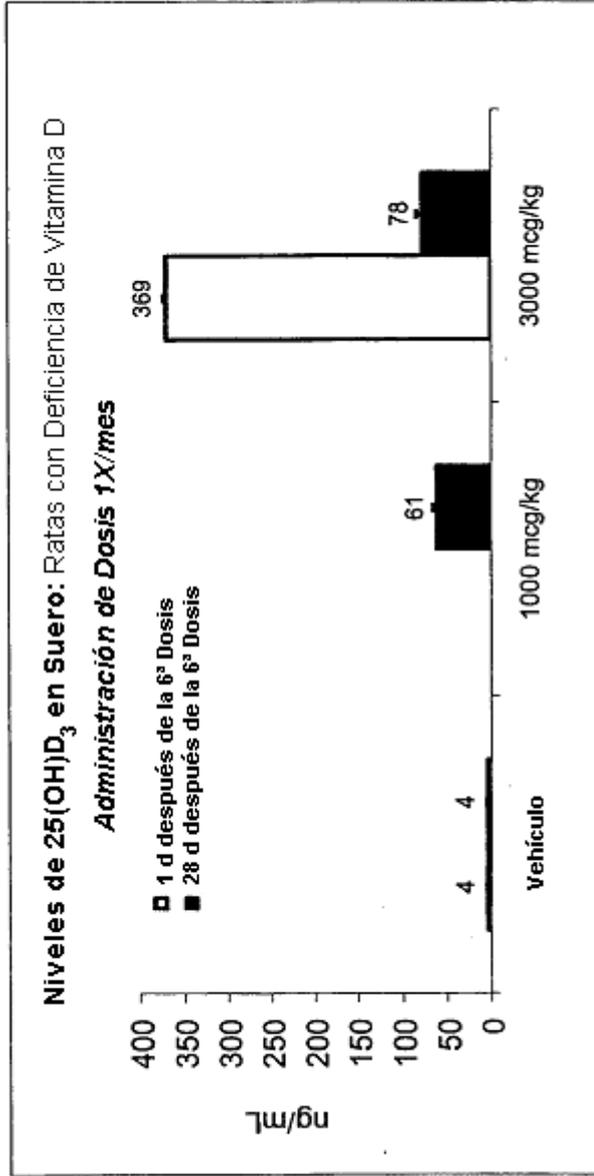


Figura 8

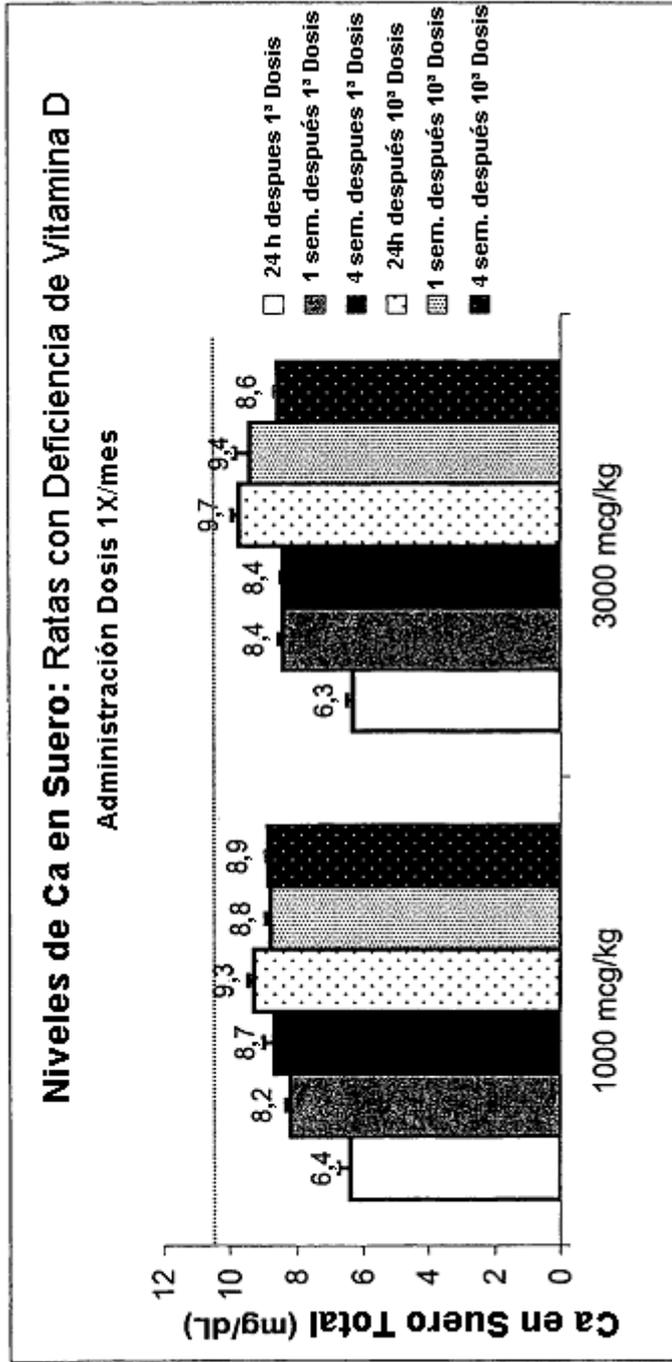


Figura 9

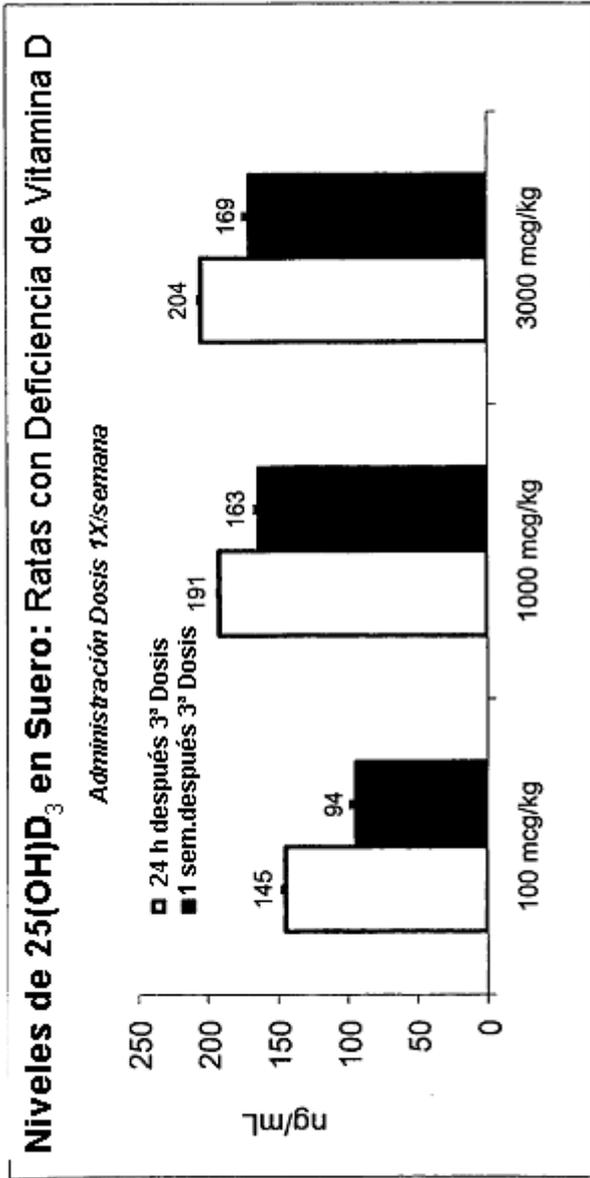


Figura 10

