

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 595**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/59 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/593 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2006 E 06836270 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.02.2016 EP 1945185**

54 Título: **Métodos y artículos para tratar la insuficiencia y la deficiencia de 25-hidroxivitamina D**

30 Prioridad:

12.10.2005 US 725709 P

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

25.04.2016

73 Titular/es:

**OPKO RENAL, LLC (100.0%)
4400 Biscayne Boulevard
Miami, FL 33137, US**

72 Inventor/es:

**BISHOP, CHARLES W.;
CRAWFORD, KEITH H. y
MESSNER, ERIC J.**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 567 595 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

Métodos y artículos para tratar la insuficiencia y la deficiencia de 25-hidroxivitamina D

5 Antecedentes

Campo de la descripción

10 La descripción se refiere generalmente a formas de dosificación para tratar la insuficiencia y/o la deficiencia de 25-hidroxivitamina D.

Breve descripción de la tecnología relacionada

15 El colecálciferol y el ergocalciferol, que colectivamente se denominan Vitamina D, son precursores seco-esteroides solubles en grasa de las hormonas Vitamina D que, entre otras actividades, contribuyen al mantenimiento de los niveles normales de calcio y de fósforo en el torrente sanguíneo.

20 El colecálciferol y el ergocalciferol están presentes normalmente a concentraciones estables bajas en la sangre humana. Los aumentos ligeros, si los hay, en los niveles sanguíneos de Vitamina D se dan después de las comidas ya que las dietas sin suplementar tienen un contenido en Vitamina D bajo, incluso aquellas que contienen alimentos enriquecidos en Vitamina D. Casi todos los suministros de Vitamina D humana vienen de alimentos enriquecidos, de la exposición a la luz del sol o a partir de los suplementos dietéticos, volviéndose la última fuente importante de forma aumentada. Los niveles sanguíneos de Vitamina D solo aumentan gradualmente, como mucho, después de la
25 exposición a la luz del sol ya que el 7-deshidroxicolesterol cutáneo se modifica por la radiación UV hacia pre-Vitamina D₃, que se somete a conversión térmica en la piel hacia colecálciferol durante un periodo de varios días antes de circular por la sangre. Por el contrario, los suplementos tales como aquellos actualmente disponibles, provocan aumentos marcados en los niveles intraluminales, sanguíneos e intracelulares de Vitamina D proporcionales a la dosis administrada.

30 Tanto el colecálciferol como el ergocalciferol se metabolizan en prohormonas por enzimas localizadas principalmente en el hígado del cuerpo humano. El colecálciferol se metaboliza en una prohormona 25-hidroxivitamina D₃ y el ergocalciferol se metaboliza en dos prohormonas, 25-hidroxivitamina D₂ y 24(S)-hidroxivitamina D₂. Las dos prohormonas 25-hidroxiladas se denominan colectivamente como "25-hidroxivitamina D" ("25(OH)D"). El colecálciferol y el ergocalciferol también pueden metabolizarse en prohormonas fuera del hígado en
35 ciertas células, tales como los enterocitos, mediante enzimas que son idénticas o similares a aquellas encontradas en el hígado.

40 Elevar las concentraciones de cualquier precursor aumenta la producción de prohormonas; de forma similar, disminuir las concentraciones de precursor disminuye la producción de hormonas. Los aumentos repentinos en los niveles sanguíneos de colecálciferol y/o ergocalciferol ("colecálciferol/ergocalciferol") pueden aumentar transitoriamente las concentraciones de Vitamina D intracelular, acelerando la producción de prohormonas y elevando las concentraciones de prohormona intracelulares y sanguíneas. Los aumentos repentinos en los niveles sanguíneos de colecálciferol y/o ergocalciferol también pueden saturar las enzimas que producen las prohormonas, provocando que la Vitamina D en exceso se catabolice o se derive al almacenamiento a largo plazo en el tejido
45 adiposo. La vitamina D almacenada en el tejido adiposo está menos disponible para la conversión futura a prohormonas. Los aumentos repentinos en los niveles intraluminales de Vitamina D después de la ingestión de suplementos orales actuales pueden estimular directamente las concentraciones de Vitamina D y de prohormona en los enterocitos locales, de esta manera ejerciendo efectos "de primer paso" en el metabolismo del calcio y del fósforo en el intestino delgado.

50 Las prohormonas de la Vitamina D se metabolizan adicionalmente en los riñones hacia hormonas potentes. La prohormona 25-hidroxivitamina D₃ se metaboliza en una hormona 1 α ,25-dihidroxivitamina D₃ (o calcitriol); igualmente, la 25-hidroxivitamina D₂ y la 24(S)-hidroxivitamina D₂ se metabolizan en hormonas conocidas como 1 α ,25-dihidroxivitamina D₂ y 1 α ,24(S)-dihidroxivitamina D₂ respectivamente. Los aumentos repentinos en las
55 concentraciones sanguíneas o intracelulares de prohormona pueden promover una producción de hormona extrarrenal excesiva, dando lugar a efectos adversos locales en el metabolismo del calcio y del fósforo. Tales cambios también pueden inhibir la producción de prohormonas hepáticas a partir de Vitamina D de suplementos posteriores y promover el catabolismo tanto de la Vitamina D como de la 25-hidroxivitamina D en el riñón y en otros tejidos.

60 Las concentraciones sanguíneas de la hormona Vitamina D se mantienen generalmente constantes a través del día en individuos sanos, pero pueden variar significativamente durante periodos de tiempo más largos en respuesta a cambios estacionales en la exposición a la luz del sol o cambios sostenidos en la ingesta de Vitamina D. Normalmente, los niveles sanguíneos de colecálciferol, ergocalciferol y las tres prohormonas de Vitamina D también son constantes a lo largo del día, dado un suministro sostenido adecuado de Vitamina D a partir de la exposición a la luz del sol y a una dieta sin suplementar. Los niveles sanguíneos de colecálciferol y ergocalciferol, sin embargo,
65

pueden aumentar marcadamente después de la administración de suplementos de Vitamina D actualmente disponibles, especialmente a dosis que exceden ampliamente las cantidades necesarias para prevenir el raquitismo por deficiencia de Vitamina D o la osteomalacia.

5 Las hormonas de Vitamina D tienen papeles esenciales en la salud humana que están mediados por los receptores intracelulares de la Vitamina D (VDR). En particular, las hormonas de Vitamina D regulan los niveles sanguíneos de calcio controlando la absorción del calcio dietético por el intestino delgado y la reabsorción de calcio por los riñones. Los niveles hormonales excesivos pueden dar lugar a calcio en la orina (hipercalciuria), calcio sanguíneo (hipercalcemia) y fósforo sanguíneo (hiperfosfatemia) anormalmente elevados. Las hormonas de Vitamina D también
10 participan en la regulación de la diferenciación y el crecimiento celulares, la secreción de PTH por las glándulas paratiroides y la formación y el metabolismo normales de los huesos. Además, las hormonas de Vitamina D se requieren para el funcionamiento normal de los sistemas músculo esquelético, inmune y renina-angiotensina. Otros numerosos papeles de las hormonas de Vitamina D se están postulando y elucidando basándose en la presencia documentada de VDR intracelular en prácticamente cada tejido humano.

15 Las acciones de las hormonas de Vitamina D en tejidos específicos dependen del grado en el que se unen a (u ocupan) los VDR intracelulares en esos tejidos. El colecalciferol y el ergocalciferol tienen afinidades por los VDR que se estima que son al menos 100 veces menores que aquellos de las hormonas de Vitamina D. Como consecuencia, las concentraciones fisiológicas del colecalciferol y del ergocalciferol ejercen pocas, si alguna, acciones biológicas sin el metabolismo anterior hacia hormonas de Vitamina D. Sin embargo, los niveles suprafisiológicos de colecalciferol y ergocalciferol, en el intervalo de 10 a 1.000 veces mayores que los normales, pueden ocupar
20 suficientemente los VDR y ejercer acciones como las hormonas de Vitamina D.

La producción de prohormonas de Vitamina D desciende cuando la Vitamina D escasea en suministros, como en las afecciones tales como la insuficiencia de Vitamina D o la deficiencia de Vitamina D (de manera alternativa, hipovitaminosis D). La baja producción de prohormonas de Vitamina D da lugar a niveles sanguíneos bajos de 25-hidroxitamina D. El suministro inadecuado de Vitamina D normalmente se desarrolla en individuos que se exponen infrecuentemente a la luz del sol sin protectores solares, que tienen ingestas crónicamente inadecuadas de Vitamina D o que padecen afecciones que reducen la absorción intestinal de las vitaminas solubles en grasas (tales como la Vitamina D). Se ha informado recientemente que la mayoría de individuos que viven en latitudes septentrionales tienen suministros inadecuados de Vitamina D. Si no se trata, el suministro inadecuado de Vitamina D puede
25 provocar trastornos óseos graves, incluyendo raquitismo y osteomalacia.

El Instituto de Medicina (IOM) de la Academia Nacional de Ciencias ha concluido que una Ingesta Adecuada (AI) de Vitamina D para un individuo sano varía de 200 a 600 IU al día, dependiendo de la edad y el sexo del individuo. Véase Standig Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes: calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride, Washington, DC: National Academy Press (1997), incorporado en el presente documento por referencia. La AI para la Vitamina D se definió principalmente en base al nivel de 25-hidroxitamina D en suero suficiente para prevenir el raquitismo por deficiencia de Vitamina D o la osteomalacia (o al menos
35 11 ng/ml). El IOM también estableció un Nivel de Ingesta Superior Tolerable (UL) para la Vitamina D de 2.000 IU al día, basándose en la evidencia de que dosis mayores se asocian a un riesgo aumentado de hipercalciuria, hipercalcemia y secuelas relacionadas, incluyendo arritmias cardíacas, convulsiones y calcificación vascular generalizada y de otros tejidos blandos.

45 Los suplementos de Vitamina D orales actualmente disponibles están lejos de ser ideales para lograr y mantener los niveles óptimos de 25-hidroxitamina D en sangre. Estas preparaciones contienen típicamente de 400 IU a 5.000 IU de Vitamina D₃ o 50.000 IU de Vitamina D₂ y se formulan para la liberación rápida o inmediata en el tracto gastrointestinal. Cuando se administran a dosis crónicamente altas, como se requiere normalmente para la reposición de la Vitamina D, estos productos tienen limitaciones significativas y, normalmente, severas que se resumen a continuación.

55 Las dosis altas de suplementos de Vitamina D de liberación inmediata producen aumentos repentinos marcados en los niveles sanguíneos de Vitamina D, promoviendo de esta manera: (a) el almacenamiento de la Vitamina D en el tejido adiposo, que es indeseable porque la Vitamina D almacenada está menos disponible para la conversión hepática posterior en 25-hidroxitamina D; (b) el catabolismo hepático de la Vitamina D hacia metabolitos, que son menos útiles o ya no son útiles para estimular los niveles sanguíneos de 25-hidroxitamina D, a través de 24- y/o 26-hidroxilación; y (c) la 24- o 25-hidroxilación intracelular excesiva de Vitamina D, que da lugar a un riesgo aumentado de hipercalciuria, hipercalcemia e hiperfosfatemia.

60 Las dosis altas de suplementos de Vitamina D de liberación inmediata también producen aumentos repentinos o picos en los niveles sanguíneos e intracelulares de 25-hidroxitamina D, promoviendo de esta manera: (a) una producción extrarrenal excesiva de hormonas de Vitamina D y dar lugar a aberraciones locales en la homeostasia del calcio y del fósforo y un riesgo aumentado de hipercalciuria, hipercalcemia e hiperfosfatemia; (b) un catabolismo acelerado tanto de Vitamina D como de 25-hidroxitamina D por 24- y/o 26-hidroxilación en el riñón y otros tejidos;
65 (c) regulación negativa de la producción hepática de prohormonas de Vitamina D, impidiendo innecesariamente la

reposición eficaz de la insuficiencia o la deficiencia de Vitamina D; y (d) aberraciones locales en la homeostasia del calcio y el fósforo mediadas por la unión directa al VDR.

Adicionalmente, las dosis altas de suplementos de Vitamina D de liberación inmediata producen concentraciones farmacológicas suprafiológicas de Vitamina D, por ejemplo, en la luz del duodeno, promoviendo: (a) la 25-hidroxicación en los enterocitos y la estimulación local de la absorción intestinal de calcio y fósforo, dando lugar a un riesgo aumentado de hipercalcemia, hipercalcemia e hiperfosfatemia; (b) el catabolismo de la Vitamina D por 24- y 26-hidroxicación en los enterocitos locales, provocando una biodisponibilidad sistémica disminuida; y (c) la absorción principalmente a través de los quilomicrones, dando lugar a un catabolismo hepático aumentado.

La suplementación de Vitamina D por encima del UL se necesita frecuentemente en ciertos individuos; sin embargo, los suplementos de Vitamina D orales actualmente disponibles no se adecuan bien para mantener los niveles sanguíneos de 25-hidroxivitamina D a niveles óptimos dados los problemas de administrar dosis altas de compuestos de Vitamina D de liberación inmediata.

La solicitud internacional n.º WO94/00128 se refiere a composiciones para aumentar el nivel sanguíneo de vitamina D activada, es decir, 1,25-hidroxivitamina D. Este documento desvela composiciones orales para la liberación retardada y sostenida de derivados de 1-alfa-hidroxi-previtamina D, que tienen un recubrimiento entérico que es resistente a la desintegración en el pH ácido de los jugos gástricos.

Sumario

Un aspecto de la presente invención proporciona una composición que comprende una formulación farmacéutica oral de liberación retardada sostenida que comprende colecalciferol y ergocalciferol dispersados en una matriz sólida, semi-sólida o líquida, dicha matriz recubierta con un recubrimiento entérico, en la que la formulación retrasa la liberación sustancial del colecalciferol y el ergocalciferol hasta que la forma de dosificación alcance el íleon de un paciente.

En un aspecto adicional, se proporciona una composición como se define en el presente documento para usar en el tratamiento de la insuficiencia o la deficiencia de 25-hidroxivitamina D en un paciente, en la que la composición se formula para administrarse oralmente a un paciente que tiene insuficiencia o deficiencia de 25-hidroxivitamina D, según se caracteriza por niveles de 25-hidroxivitamina D en suero por debajo de 30 ng/ml. Se espera que la inclusión de una combinación de colecalciferol y ergocalciferol proporcione beneficios clínicos incluso adicionales.

La formulación de liberación controlada de colecalciferol y ergocalciferol pueden tener uno o más beneficios, tales como significativamente: aumentar la biodisponibilidad del colecalciferol/ergocalciferol contenidos promoviendo la absorción directamente en el torrente sanguíneo en lugar de en el sistema linfático a través de los quilomicrones y reduciendo el catabolismo en los enterocitos del intestino delgado superior; disminuir los efectos de primer paso indeseables del colecalciferol/ergocalciferol contenidos en el duodeno; evitar la producción de aumentos repentinos suprafiológicos adversos en los niveles sanguíneos de colecalciferol, ergocalciferol y 25-hidroxivitamina D; aumentar la eficacia del colecalciferol/ergocalciferol administrados oralmente restaurando las concentraciones sanguíneas de 25-hidroxivitamina D hasta niveles óptimos (definidos para pacientes como iguales a o mayores a 30 ng/ml); aumentar la eficacia del colecalciferol/ergocalciferol administrados oralmente manteniendo las concentraciones sanguíneas de 25-hidroxivitamina D en tales niveles óptimos; disminuir las interrupciones en el metabolismo de la Vitamina D y las aberraciones relacionadas en la homeostasia de PTH, calcio y fósforo; y, disminuir el riesgo de efectos secundarios graves asociados a la suplementación de Vitamina D, incluyendo hipercalcemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia y toxicidad de la Vitamina D. Un grupo particular de pacientes contemplado es uno con enfermedad hepática crónica. Los pacientes con enfermedad hepática crónica en fase 3, 4 y/o 5 pueden tratarse de acuerdo con la presente invención.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para producir una formulación de liberación controlada de colecalciferol y/o ergocalciferol, que comprende disolver una cantidad deseada de colecalciferol y/o ergocalciferol en un volumen mínimo de USP-etanol absoluto y mezclar la solución con uno o más excipientes de clasificación farmacéutica para formar una matriz sólida, semi-sólida o líquida que es sustancialmente resistente a la digestión en el estómago y se desintegre gradualmente en el intestino inferior, en el que dicha matriz se envuelve con un recubrimiento entérico.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un kit que comprende:

- (a) una composición estable de liberación controlada que comprende colecalciferol dispersado en una matriz sólida, semi-sólida o líquida, dicha matriz envuelta con un recubrimiento entérico, en el que la composición retrasa la liberación sustancial del colecalciferol hasta que alcanza el íleon de un paciente; y
- (b) una composición estable de liberación controlada que comprende ergocalciferol dispersado en una matriz sólida, semi-sólida o líquida, dicha matriz envuelta con un recubrimiento entérico, en el que la composición retrasa la liberación sustancial del colecalciferol hasta que alcanza el íleon de un paciente.

La breve descripción anterior ha indicado, en general, los aspectos destacados de la invención y ha de servir como ayuda para entender mejor la descripción detallada más completa que viene a continuación.

Descripción detallada

5 En el presente documento se describen composiciones para dosificar oralmente un sujeto, paciente animal o uno humano, en necesidad de suplementación de Vitamina D con colecalciferol y ergocalciferol suficientes para restaurar eficazmente y de forma segura los niveles sanguíneos de 25-hidroxivitamina D hacia niveles óptimos (definidos para
10 sujetos y pacientes humanos como iguales a o mayores de 30 ng/ml) y para mantener los niveles sanguíneos de 25-hidroxivitamina D como tales niveles óptimos.

Como se usa en el presente documento, las siguientes definiciones pueden ser útiles ayudando al médico experto a entender la invención.

15 Como se usa en el presente documento, la frase “sustancialmente constante” con respecto al nivel en suero o sanguíneo de Vitamina D significa que el perfil de liberación de la formulación de liberación controlada (definida a continuación en el presente documento) no debe incluir aumentos en los niveles totales en suero o sanguíneos de colecalciferol y ergocalciferol de más de aproximadamente 10 nmol/l después de la administración de una dosis unitaria, opcionalmente durante un periodo de al menos 4 horas, 12 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días o 5 días.

20 Como se usa en el presente documento, la frase “sustancialmente constante” con respecto al nivel en suero o sanguíneo de 25-hidroxivitamina D significa que el perfil de liberación de la formulación de liberación controlada (definida a continuación en el presente documento) no debe incluir aumentos en los niveles totales en suero o sanguíneos de 25-hidroxivitamina D₃ y 25-hidroxivitamina D₂ de más de aproximadamente 3 ng/ml después de la
25 administración de una dosis unitaria, opcionalmente durante un periodo de al menos 4 horas, 12 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 1 semana, 10 días o 2 semanas.

30 Como se usa en el presente documento, las frases “liberación controlada” y “liberación sostenida” se usan intercambiamente y se refieren a la liberación de la Vitamina D administrada a una velocidad tal que los niveles totales en suero o sanguíneos de colecalciferol, ergocalciferol y 25-hidroxivitamina D se mantienen o se elevan por encima de niveles de pre-dosificación durante un periodo de tiempo extendido, por ejemplo de 4 a 24 horas o incluso más largo. La frase “liberación controlada” incluye opcionalmente características de liberación retardada”.

35 Como se usa en el presente documento, la frase “toxicidad de Vitamina D” se entiende que se refiere a los efectos secundarios padecidos por la ingesta excesiva de Vitamina D y los niveles sanguíneos de Vitamina D excesivamente elevados, incluyendo uno o más de náuseas, vómitos, poliuria, hipercalcemia, hipercalcemia e hiperfosfatemia.

40 “Suprafisiológico” en referencia a los niveles intraluminales, intracelulares y sanguíneos de Vitamina D se refiere a una concentración total de colecalciferol y de ergocalciferol marcadamente mayores que los niveles generalmente estables observados en un sujeto, un paciente animal o humano repleto de Vitamina D durante el transcurso de cualquier periodo de 24 horas por mediciones de laboratorio cuando la suplementación de Vitamina D se ha retenido durante al menos 30 días. “Aumento repentino suprafisiológico adverso” se refiere a una concentración local o de suero de colecalciferol y/o ergocalciferol o de 25-hidroxivitamina D que provoca efectos adversos tales como una producción excesiva de hormona extrarrenal, dando lugar a efectos locales adversos en el metabolismo de calcio y fósforo, inhibiendo la 25-hidroxilación hepática de Vitamina D, el catabolismo aumentado de tanto la Vitamina D como la 25-hidroxivitamina D, hipercalcemia, hipercalcemia y/o hiperfosfatemia, con posibles secuelas cardiovasculares.

50 “Insuficiencia y deficiencia de Vitamina D” se define generalmente como teniendo niveles en suero de 25-hidroxivitamina D por debajo de 30 ng/ml (véase National Kidney Foundation guidelines, NKF, AM. J. Kidney Dis. 42:S1-S202 (2003)).

También se entiende específicamente que cualquier valor numérico recitado en el presente documento incluye todos los valores desde el valor inferior hasta el valor superior, es decir, todas las combinaciones posibles de valores numéricos entre el valor más bajo y el valor más alto enumeradas han de considerarse que se indican expresamente en la presente solicitud. Por ejemplo, si un intervalo de concentración o un intervalo de efecto beneficioso se indica como del 1 % al 50 %, se entiende que esos valores tales como del 2 % al 40 %, del 10 % al 30 % o del 1 % al 3 % se enumeran expresamente en la presente memoria descriptiva. Estos son solamente ejemplos de lo que se pretende específicamente.

60 Un aspecto de la descripción incluye una composición que comprende una formulación de liberación controlada de colecalciferol y ergocalciferol y el uso de una formulación tal (en una realización, a dosis altas) para tratar la insuficiencia y la deficiencia de 25-hidroxivitamina D a un nivel de eficiencia hasta el momento inalcanzable; sin los efectos de primer paso indeseables de los compuestos de Vitamina D en el duodeno; sin aumentos repentinos suprafisiológicos adversos en los niveles intraluminales, intracelulares y sanguíneos de colecalciferol, ergocalciferol
65

y 25-hidroxivitamina D y sus consecuencias; y sin efectos secundarios graves asociados a la suplementación de Vitamina D, a saber la toxicidad de Vitamina D.

Las composiciones de liberación controlada se diseñan para contener concentraciones de colecalciferol/ergocalciferol a o por encima del UL y se preparan de una manera tal para efectuar la liberación controlada, con preferencia sustancialmente constante, del colecalciferol/ergocalciferol durante un periodo de tiempo extendido. Además, las composiciones se diseñan preferentemente para la liberación retardada en el íleon del tracto gastrointestinal de humanos o animales. Se contempla que en un tipo de realización las composiciones asegurarán una concentración sustancialmente constante de colecalciferol/ergocalciferol en el cuerpo y un nivel sanguíneo más sostenido. Proporcionando una liberación lenta y constante del colecalciferol/ergocalciferol en el tiempo, los picos de concentración de Vitamina D sanguínea, intraluminal e intracelular, es decir los niveles suprafisiológicos adversos, se mitigan o se eliminan.

Se contemplan las composiciones que comprenden vitamina D3 a una dosis mayor de 5.000 IU o mayor de 7.500 IU o mayor de 10.000 IU. Se contemplan las composiciones que comprenden una combinación de colecalciferol y ergocalciferol a una dosis unitaria de al menos 1.500 (combinadas) o al menos 2.000, 2.500, 3.000, 4.000, 5.000, 6.000, 7.000, 7.500, 8.000, 9.000, 10.000, 11.000, 12.000 o 12.500 IU. También se contemplan tales dosis unitarias de menos de 200.000 IU o menos de 100.000 o 75.000 o 50.000 IU.

La invención también contempla que las dosis pueden darse a intervalos de una vez al día, una vez cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, semanalmente o incluso cada 2 semanas. La dosis acumulativa tomada cada vez puede ser 1.500 IU (colecalciferol y ergocalciferol separadamente o combinados) o al menos 2.000, 2.500, 3.000, 4.000, 5.000, 6.000, 7.000, 7.500, 8.000, 9.000, 10.000, 11.000, 12.000 o 12.500 IU. También se contemplan tales dosis de menos de 200.000 IU o menos de 100.000 o 75.000 o 50.000 IU. Tales dosis se prefieren para usar con humanos adultos.

El colecalciferol y el ergocalciferol pueden incluirse en cualquier relación, por ejemplo 9:1 a 1:9. Se contempla que son útiles en diversas realizaciones las relaciones que incluyen pero no se limitan a 1:1, más de 1:1 colecalciferol:ergocalciferol y menos de 1:1 colecalciferol:ergocalciferol.

Las dosificaciones anteriores se contemplan para formas de transporte oral. La preparación de Vitamina D a administrarse de conformidad con el uso descrito en el presente documento puede formularse siguiendo técnicas conocidas en la técnica y adecuadas para la administración a través de otras rutas seleccionadas. Por ejemplo, puede usarse cualquier formulación farmacéuticamente aceptable que contenga la preparación, incluyendo pero no limitado a comprimidos, soluciones, polvos, suspensiones, cremas, aerosoles, etc. Puede añadirse a la formulación cualquier vehículo farmacéuticamente aceptable conocido o anticipado en la técnica.

Por ejemplo, se contempla una combinación de 1.500 IU de colecalciferol y 1.500 IU de ergocalciferol en una cápsula de dosis unitaria única y/o en una dosis diaria. También se contemplan las combinaciones de 1.000 IU de colecalciferol con 1.000 IU de ergocalciferol en una cápsula de dosis unitaria única y/o en una dosis diaria y 2.000 IU de colecalciferol con 2.000 IU de ergocalciferol en una cápsula de dosis unitaria única. El régimen de dosificación inicial de una cápsula de dosis unitaria tal puede basarse en los niveles basales de suero de 25(OH)D (ng/ml) [nmol/L], por ejemplo como se detalla en la Tabla 1 a continuación para una combinación de 1.500 IU de colecalciferol y 1.500 IU de ergocalciferol en una cápsula de dosis unitaria única.

Tabla 1

25(OH)D en suero (ng/ml) [nmol/l]	Descripción	Dosis	Duración	Comentario
<5 [12]	deficiencia grave de vitamina D	2 cápsulas diariamente	8 semanas	medir los niveles de 25(OH)D
5-15 [12-37]	deficiencia leve de vitamina D	2 cápsulas diariamente	6 semanas	medir los niveles de 25(OH)D
16-30 [40-75]	insuficiencia de vitamina D	2 cápsulas diariamente	2 semanas	medir los niveles de 25(OH)D
≥30 [≥75]	suficiencia de vitamina D	1 cápsula diariamente	continua	medir los niveles de 25(OH)D /6 meses

Para mantener las concentraciones en suero de 25(OH)D a 30 ng/ml o por encima, puede administrarse una cápsula tal por día a pacientes adultos.

La composición comprende una composición farmacéutica de liberación controlada en la que se incorporan colecalciferol y ergocalciferol para una administración oral diaria conveniente. Esta composición también resiste preferentemente de forma eficaz la desintegración en los jugos gástricos y evita la liberación sustancial del colecalciferol y/o el ergocalciferol contenidos hasta que alcanza el intestino delgado y más preferentemente el íleon

del intestino delgado. La composición descrita produce un aumento gradual en, y después niveles sanguíneos sostenidos de, tanto (a) colecalciferol y/o ergocalciferol como de (b) 25-dihidroxitamina D con beneficios inesperados duales de eficacia insuperada restaurando la 25-hidroxitamina D sanguínea hacia niveles óptimos y seguridad inesperada con respecto a las formulaciones orales hasta ahora conocidas de Vitamina D. En las realizaciones, el uso se contempla para incluir administrar una formulación descrita en el presente documento para mantener los niveles sanguíneos de 25-hidroxitamina D a 30 ng/ml o mayores durante un periodo de tiempo extendido, por ejemplo al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses o más largos.

Para preparar una forma de liberación controlada sustancialmente constante de acuerdo con la invención, colecalciferol/ergocalciferol se dispersan en una matriz sólida, semisólida o líquida, es decir una mezcla única de constituyentes y excipientes que controlan la velocidad en relaciones cuidadosamente seleccionadas dentro de la matriz y envueltos en un material que recubre. Pueden utilizarse diversas técnicas de recubrimiento para controlar la velocidad y/o el sitio de la liberación del colecalciferol/ergocalciferol desde la formulación farmacéutica. Por ejemplo, la disolución del recubrimiento puede activarse por el pH del medio circundante y la disolución gradual resultante del recubrimiento en el tiempo expone la matriz al fluido del medio intestinal. Después de que el recubrimiento se vuelva permeable, el colecalciferol/ergocalciferol se difunden desde la superficie externa de la matriz. Cuando esta superficie se agota o se empobrece de colecalciferol/ergocalciferol, los almacenes subyacentes comienzan a empobrecerse por difusión a través de la matriz que se desintegra hacia la solución externa.

En un aspecto, una formulación de acuerdo con la presente invención proporciona colecalciferol y ergocalciferol dentro de una matriz que se une de forma liberable o de forma reversible a los ingredientes, dando como resultado una liberación controlada sustancialmente constante de los mismos cuando se expone a los contenidos del íleon.

La matriz que contiene colecalciferol y ergocalciferol se recubre adecuadamente con un recubrimiento que es resistente a la desintegración en los jugos gástricos. La formulación de liberación controlada recubierta de colecalciferol/ergocalciferol se administra después oralmente a los sujetos, por ejemplo, sujetos animales o humanos y pacientes. A medida que la formulación viaja a través de la porción proximal del intestino delgado, el recubrimiento entérico se vuelve progresivamente más permeable pero, en una realización adecuada, proporciona un marco de referencia estructural persistente alrededor de la matriz que contiene colecalciferol y/o ergocalciferol. La matriz que contiene colecalciferol y/o ergocalciferol se expone significativamente a los fluidos intestinales en el íleon a través del recubrimiento permeable y el colecalciferol/ergocalciferol se libera después gradualmente por difusión simple y/o desintegración de la matriz.

Una vez liberado en la luz del íleon, el colecalciferol/ergocalciferol se absorbe en el torrente sanguíneo. La porción mayoritaria de colecalciferol, ergocalciferol o la combinación de los mismos cuando se usan se absorbe en un punto entre el duodeno y el yeyuno. Estas porciones proximales del intestino pueden responder a altos niveles intraluminales de Vitamina D y, en el proceso, pueden catabolizar cantidades significativas de colecalciferol/ergocalciferol. Retrasando la liberación de colecalciferol/ergocalciferol hasta el íleon, la composición farmacéutica descrita en el presente documento prácticamente elimina los efectos de primer paso en el intestino proximal y reduce el catabolismo no deseado. Además, la absorción transileal del ergocalciferol puede aumentarse con una formulación descrita en el presente documento, que puede diseñarse para dirigir el colecalciferol/ergocalciferol absorbido en la proteína de unión a vitamina D (DBP) del suero frente a en quilomicrones. Se cree que el colecalciferol/ergocalciferol unido a DBP está más protegido del catabolismo hepático. El catabolismo significativo de la Vitamina D administrada antes de o después de su absorción en el torrente sanguíneo disminuye significativamente su biodisponibilidad sistémica. La eliminación de los efectos de primer paso reduce el riesgo de toxicidad de Vitamina D.

En una realización de la invención, la formulación de liberación controlada de colecalciferol y ergocalciferol se prepara generalmente de acuerdo con el siguiente procedimiento. Una cantidad suficiente de colecalciferol y de ergocalciferol se disuelve completamente en un volumen mínimo de USP-etanol absoluto (u otro disolvente adecuado) y se mezcla con cantidades y tipos apropiados de excipientes de clasificación farmacéutica para formar una matriz que es sólida o semi-sólida tanto a temperatura ambiente como a la temperatura normal del cuerpo humano. La matriz es completamente o casi totalmente resistente a la digestión en el estómago y en el intestino delgado superior y se desintegra gradualmente en el intestino inferior. En otro tipo de realización puede usarse una matriz líquida.

En una formulación adecuada, la matriz se une al colecalciferol y al ergocalciferol y permite una liberación lenta, relativamente constante, con preferencia sustancialmente constante del colecalciferol/ergocalciferol durante un periodo de cuatro a ocho horas o más, por difusión simple y/o por desintegración gradual, en los contenidos de la luz del intestino delgado inferior. La formulación puede tener un recubrimiento entérico que se disuelve parcialmente en soluciones acuosas que tienen un pH de aproximadamente 7,0 a 8,0 o simplemente se disuelve lo suficientemente lento que se retrasa la liberación significativa de colecalciferol/ergocalciferol hasta que la formulación pasa a través del duodeno y del yeyuno.

Como se analiza anteriormente, los medios para proporcionar la liberación controlada de colecalciferol y ergocalciferol pueden seleccionarse de cualquiera de los sistemas de transporte de liberación controlada conocidos

de un ingrediente activo durante el transcurso de aproximadamente cuatro o más horas incluyendo el sistema matriz ceroso y el sistema Eudragit RS/RL (de Rohm Pharma, GmbH, Weiterstadt, Alemania).

5 El sistema matriz ceroso proporciona una matriz lipófila. El sistema matriz ceroso puede utilizar cera de abejas, cera blanca, cera de cachalote o composiciones similares. El ingrediente o ingredientes activos se dispersan en el aglutinante de cera que se desintegra lentamente en los fluidos intestinales para liberar gradualmente el ingrediente o ingredientes activos. El aglutinante de cera que se impregna con el colecalciferol y el ergocalciferol se carga en cápsulas de gelatina suave parcialmente reticulada. El sistema matriz ceroso dispersa el ingrediente o ingredientes activos en un aglutinante de cera que se reblandece a temperatura corporal y se desintegra lentamente en los
10 fluidos intestinales para liberar gradualmente el ingrediente o ingredientes activos. El sistema adecuadamente incluye una mezcla de ceras, con la adición opcional de aceites, para lograr un punto de fusión que es mayor que la temperatura corporal pero menor que la temperatura de fusión de las formulaciones de gelatina típicamente usadas para crear las envueltas de cápsulas de gelatina suave y/o dura u otras formulaciones usadas para crear recubrimientos entéricos. De forma alternativa, el sistema incluye una mezcla de ceras, con la adición opcional de
15 aceites, para mantenerse en forma sólida, semi-sólida o líquida a temperatura ambiente y/o a temperatura corporal.

Específicamente, en una realización adecuada, las ceras seleccionadas para la matriz se funden y se mezclan exhaustivamente. La cantidad deseada de aceites, si los hay, se añade en este momento, seguido de la mezcla suficiente. La mezcla cerosa se enfría después gradualmente a una temperatura justo por encima de su punto de
20 fusión. La cantidad deseada de colecalciferol y ergocalciferol, disuelta en etanol, se distribuye uniformemente en la matriz fundida y la matriz se carga en cápsulas de gelatina suave. Las cápsulas rellenas se tratan durante periodos apropiados de tiempo con una solución que contiene un aldehído, tal como acetaldehído, para reticular parcialmente la gelatina en la envuelta de la cápsula. La envuelta de gelatina se vuelve reticulada de forma aumentada, por ejemplo, durante un periodo de varias semanas y, de esta manera, más resistente a la disolución en los contenidos
25 del estómago y del intestino superior. Cuando se construye apropiadamente, esta envuelta de gelatina se disolverá gradualmente después de la administración oral y se volverá lo suficientemente porosa (sin desintegrarse completamente) al tiempo que alcanza el íleon para permitir que el colecalciferol y el ergocalciferol difundan lentamente de la matriz cerosa hacia los contenidos del intestino delgado inferior.

30 Los ejemplos de otras matrices lipídicas que pueden ser de valor son glicéridos, ácidos y alcoholes grasos y ésteres de ácidos grasos.

Otro sistema adecuado de transporte oral de fármacos de liberación controlada es el sistema Eudragit RL/RS en el que el ingrediente activo, el colecalciferol y/o el ergocalciferol, se le da forma de gránulos que tienen una dimensión
35 de malla 25/30. Los gránulos se recubren uniformemente con una laca polimérica delgada que es insoluble en agua pero lentamente permeable al agua. Los gránulos recubiertos pueden mezclarse con aditivos opcionales tales como antioxidantes, estabilizantes, aglutinantes, lubricantes, adyuvantes de procesamiento y similares. La mezcla puede compactarse en un comprimido que, antes de usar, está duro y seco y puede recubrirse adicionalmente o puede verse en una cápsula. Después de que el comprimido o la cápsula se trague y entre en contacto con los fluidos
40 intestinales acuosos, la capa fina comienza a hincharse y lentamente permite que los fluidos intestinales permeen. A medida que el fluido intestinal permea lentamente el recubrimiento de laca, el colecalciferol y el ergocalciferol contenidos se liberan lentamente. En el momento en que el comprimido o la cápsula han pasado a través del intestino delgado, aproximadamente de cuatro a ocho horas o más tarde, el colecalciferol/ergocalciferol se habrán liberado lenta pero completamente. En consecuencia, el comprimido ingerido liberará un torrente de colecalciferol y
45 ergocalciferol así como cualquier otro ingrediente activo.

El sistema Eudragit está comprendido por lacas de alta permeabilidad (RL) y lacas de baja permeabilidad (RS). Una RS es un formador de película insoluble en agua basado en ésteres de ácidos metacrílicos neutros que se hinchan con una pequeña proporción de cloruros de metacrilato de trimetilamonioetilo, siendo la relación molar de grupos
50 amonio cuaternarios al grupo éster neutro aproximadamente 1 :40. Una RL también es un formador de película insoluble en agua que se hincha basado en ésteres de ácido metacrílico neutros con una pequeña porción de cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo, siendo la relación molar de grupos amonio cuaternarios a grupos éster aproximadamente 1:20. La permeabilidad del recubrimiento y de esta manera el transcurso en tiempo de la liberación de fármaco puede titularse variando la proporción de material de recubrimiento RS a RL. Para detalles adicionales del sistema Eudragit RL/RS, se hace referencia a publicaciones técnicas disponibles de Rohm Tech, Inc., 195 Canal Street, Maiden, Mass. 02146. Véase también K. Lehmann, D. Dreher "Coating of tablets and small
55 particles with acrylic resins by fluid bed technology", Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr. 2®, 31-43 (1981).

60 Otros ejemplos de polímeros insolubles incluyen ésteres de polivinilo, acetales de polivinilo, ésteres de ácido poliacrílico, copolímeros de butadien estireno y similares.

Una vez que los gránulos recubiertos e forman en un comprimido o bien se ponen en una cápsula, el comprimido o la cápsula puede recubrirse con un material de recubrimiento entérico que se disuelve a pH de 7,0 a 8,0. Un material de recubrimiento entérico dependiente de pH tal es Eudragit L/S que se disuelve en el fluido intestinal pero no en los
65 jugos gástricos. Pueden usarse otros materiales de recubrimiento entérico tales como ftalato de acetato de celulosa

(CAP) que es resistente a la disolución por los jugos gástricos pero se desintegra fácilmente debido al efecto hidrolítico de las esterasas intestinales.

La elección particular del material de recubrimiento entérico y del material de recubrimiento de liberación controlada puede proporcionar una liberación controlada, con preferencia sustancialmente constante durante un periodo de 4 a 8 horas o más y una liberación retardada hasta que la formulación alcanza el íleon. Además, la composición de liberación controlada de acuerdo con la presente invención, cuando se administra una vez al día, de forma adecuada proporciona niveles intraluminales, intracelulares y sanguíneos de Vitamina D sustancialmente constantes, en comparación con una dosis igual de una composición de liberación inmediata de colecalciferol/ergocalciferol administrada una vez al día.

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

Ventajosamente, el colecalciferol, el ergocalciferol o las combinaciones de los mismos junto con otros agentes terapéuticos pueden administrarse oralmente de acuerdo con las realizaciones anteriormente descritas. Las dosificaciones orales mínimas contempladas de la vitamina o bien de la combinación cuando se usa, incluyen al menos 200 IU por dosis unitaria, al menos 1.500 IU por dosis unitaria y al menos 2.000 IU por dosis unitaria. Las dosificaciones orales máximas contempladas de la vitamina o bien de la combinación cuando se usa, incluyen 200.000 IU por dosis unitaria, 50.000 IU por dosis unitaria, 10.000 IU por dosis unitaria y 5.000 IU por dosis unitaria. Los intervalos de dosificación oral contemplados de la vitamina o bien de la combinación cuando se usa, incluyen de 200 IU por dosis unitaria a 200.000 IU por dosis unitaria y de 2.000 IU por dosis unitaria a 5.000 IU por dosis unitaria. Preferentemente la forma de dosificación se administrará diariamente, de tal manera que las anteriores dosificaciones también correspondan a los valores equivalentes de IU por día. Si los compuestos de la presente invención se administran en combinación con otros agentes terapéuticos, las proporciones de cada uno de los compuestos en la combinación a administrarse serán dependientes del estado de la enfermedad particular que se aborda. Por ejemplo, uno puede elegir administrar colecalciferol y/o ergocalciferol con una o más sales de calcio (concebidas como un suplemento de calcio o un aglutinante de fosfato dietético), bisfosfonatos, calcimiméticos, ácido nicotínico, hierro, aglutinantes de fosfato, esteroides de Vitamina D activa, 25-hidroxitamina D, inhibidores de la expresión o la actividad de CYP24, agentes de control glucémico y de la hipertensión y diversos agentes antineoplásicos. En la práctica, se usan dosis mayores de los compuestos de la presente invención donde el tratamiento de un estado de una enfermedad (por ejemplo, enfermedad del riñón crónica) es el fin deseado, mientras que las dosis inferiores se usan generalmente para fines profilácticos, entendiéndose que la dosificación específica administrada en cualquier caso se ajustará de acuerdo con los compuestos específicos a administrarse, la enfermedad a tratarse, la condición del sujeto y los otros factores médicos relevantes que pueden modificar la actividad del fármaco o la respuesta del sujeto, como se conoce bien por el experto en la materia.

La inclusión de una combinación de colecalciferol y ergocalciferol en el sistema de transporte de fármaco oral de liberación controlada permite que la formulación resultante sea útil soportando tanto el sistema endocrino de la Vitamina D₃ como el de la Vitamina D₂. Los suplementos de Vitamina D orales actualmente disponibles soportan solamente uno o el otro sistema.

Ejemplos

La presente invención se explica adicionalmente por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Una realización de una formulación de liberación controlada

Se combinan cera de abejas amarilla purificada y aceite de coco fraccionado en una relación de 1:1 y se calientan con mezcla continua hasta 75 grados Celsius hasta que se obtiene una mezcla uniforme. El colecalciferol y el ergocalciferol, en una relación de 1:1, se disuelven en etanol absoluto y la solución etanólica se añade, con homogeneización continua, a la mezcla de cera fundida. La cantidad de etanol añadida está en el intervalo del 1 al 2 % v/v. La mezcla se continúa hasta que la mezcla sea uniforme. La mezcla uniforme se carga en cápsulas de gelatina suave. Las cápsulas se aclaran inmediatamente para retirar cualquier lubricante o lubricantes de procesamiento y se sumergen brevemente en una solución acuosa de acetaldehído para reticular la envuelta de gelatina. La concentración de la solución de acetaldehído y el tiempo de inmersión se seleccionan para lograr el reticulado hasta el grado deseado, según se determina por espectrofotometría en el infrarrojo cercano. Las cápsulas terminadas se lavan, se secan y se envasan.

Ejemplo 2

Ensayo de farmacocinética en perros

Veinte perros de raza Beagle machos se dividen aleatoriamente en dos grupos comparables y no reciben suplemento de Vitamina D durante los siguientes 30 días. Al final de este tiempo, cada perro en el Grupo n.º 1 recibe una única cápsula de gelatina suave que contiene 10.000 IU de ergocalciferol preparados en una formulación de liberación controlada similar a la una descrita en el Ejemplo 1. Cada perro en el otro grupo (Grupo n.º 2) recibe una cápsula de gelatina suave de liberación inmediata que contiene 10.000 IU de ergocalciferol disueltos en aceite de triglicéridos de cadena media. Ninguno de los perros recibió comida durante al menos 8 horas antes de la dosificación. Se extrae sangre de cada perro a 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 9, 15, 24, 36 y 72 horas después de la administración de la dosis. La sangre recogida se analiza para los niveles contenidos de ergocalciferol y 25-hidroxivitamina D y los datos se analizan por grupo de tratamiento. Los perros en el Grupo n.º 1 mostraron un aumento lento y un máximo menor ($C_{m\acute{a}x}$) en los niveles medios sanguíneos de ergocalciferol y 25-hidroxivitamina D que los perros del Grupo n.º 2. Sin embargo, los perros en el Grupo n.º 1 muestran una elevación más prolongada de los niveles sanguíneos medios de ergocalciferol y 25-hidroxivitamina D₂ con respecto a los perros en el Grupo n.º 2, a pesar de que la $C_{m\acute{a}x}$ en el Grupo n.º 1 es menor. El área media bajo la curva (AUC), corregida por los niveles de fondo pre-dosis (grabados a $t = 0$), es sustancialmente mayor para el Grupo n.º 1 tanto para el ergocalciferol como para la 25-hidroxivitamina D. Estos procedimientos demostrarán que la administración de ergocalciferol en la formulación descrita en el presente documento a los perros dará como resultado niveles sanguíneos de ergocalciferol y 25-hidroxivitamina D que aumentarán mucho más gradualmente y se mantendrán más estables que después de dosificar con la misma cantidad de ergocalciferol formulada para liberación inmediata (en aceite de triglicéridos de cadena media). El AUC mayor para los niveles sanguíneos de ergocalciferol en el Grupo n.º 1 demuestran que la biodisponibilidad del ergocalciferol formulado como se describe en el presente documento es marcadamente importante. El AUC mejor para los niveles de 25-hidroxivitamina D en el Grupo n.º 1 demuestra que el ergocalciferol formulado como se describe en el presente documento se convierte más eficazmente en 25-hidroxivitamina D. Se cree que la diferencia se basa en la mayor biodisponibilidad y la reducción del aclaramiento catabólico. Se anticipa que la eliminación o la reducción en "picos" post-dosificación en los niveles sanguíneos de ergocalciferol y 25-hidroxivitamina D por el uso de una formulación descrita en el presente documento reduce la inducción de CYP24 y, de esta manera, reduce el catabolismo no deseado de la 25-hidroxivitamina D. De esta manera, uno de los beneficios mostrados por las composiciones y los métodos de la presente invención puede ser una inducción reducida de CYP24 circulante o CYP24 en hígado, riñón o intestino como se mide, por ejemplo, por el nivel de ARNm o de proteínas en el tejido.

Además, la absorción transileal del ergocalciferol puede aumentarse con una formulación descrita en el presente documento, que puede designarse para dirigir el ergocalciferol absorbido en la proteína de unión a la vitamina D (DBP) del suero frente a los quilomicrosomas. Se cree que el ergocalciferol unido al DBP se protege más del catabolismo hepático. Además todavía, se cree que una mezcla de ergocalciferol y colecalciferol de un total de 10.000 IU sería incluso menos propensa al catabolismo que 10.000 IU de ergocalciferol o de colecalciferol solos. Sin desear quedar ligados a teoría alguna, esta expectativa se basa en las diferentes rutas metabólicas y catabólicas asociadas al ergocalciferol y al colecalciferol y que dividir la dosis entre las vitaminas (y preferentemente usando una formulación de liberación controlada) puede ayudar a proteger las vitaminas tanto de CYP24 como de otras enzimas catabólicas.

Ejemplo 3

Ensayo de farmacocinética en voluntarios normales sanos

Dieciséis adultos sanos no obesos, con edad de 18 a 24 años, participaron en un estudio farmacocinético de 11 semanas en el que recibieron sucesivamente y de forma doble-ciego, dos formulaciones de ergocalciferol. Una de las formulaciones (Formulación n.º 1) es una cápsula de gelatina suave que contiene 50.000 IU de ergocalciferol preparado en una formulación de liberación controlada de forma similar a la una descrita en el Ejemplo 1. La otra formulación (Formulación n.º 2) es una cápsula de gelatina suave de liberación inmediata de apariencia idéntica que contiene 50.000 IU de ergocalciferol disueltos en aceite de triglicéridos de cadena media. Durante 60 días antes del inicio del estudio y continuando a través de la terminación del estudio, los sujetos se abstuvieron de ingerir otros suplementos de Vitamina D. Los Días 1, 3 y 5 del estudio, todos los sujetos proporcionaron muestras de sangre por la mañana en ayunas para establecer los valores basales de pre-tratamiento. En la mañana del Día 8, los sujetos proporcionaron una muestra de sangre en ayunas adicional ($t = 0$) y se asignan aleatoriamente a uno de los grupos de tratamiento. Ambos grupos se dosifican con una única cápsula de ensayo antes de desayunar: un grupo recibe una cápsula de la Formulación n.º 1 y el otro grupo recibe una cápsula de la Formulación n.º 2. La sangre se extrae de cada sujeto a 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 24, 36, 48, 72 y 108 horas después de la administración de la dosis. En la mañana del Día 70, los sujetos proporcionaron muestras de sangre por la mañana en ayunas ($t = 0$) y se dosifican con una cápsula única de la otra formulación de ensayo antes de desayunar. La sangre se extrae de nuevo de cada sujeto a 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 24, 36, 48, 72 y 108 horas después de la administración de la dosis. Toda la sangre recogida se analiza para los niveles contenidos de ergocalciferol y 25-hidroxivitamina D y los datos se analizan por formulación del tratamiento después de corregir el contenido basal. Se descubrió que la Formulación n.º 1 produce un aumento más lento y una $C_{m\acute{a}x}$ menor en los niveles sanguíneos medios de ergocalciferol y de 25-hidroxivitamina D que la Formulación n.º 2. Sin embargo, la Formulación n.º 1 también produce una elevación más prolongada de los niveles sanguíneos medios de ergocalciferol y de 25-hidroxivitamina D₂ con respecto a la Formulación n.º 2, a pesar de que la $C_{m\acute{a}x}$ es menor. El AUC media es sustancialmente mayor

después de la administración de la formulación n.º 1 tanto para el ergocalciferol tanto como para la 25-hidroxitamina D. Estos procedimientos pueden demostrar que la administración de ergocalciferol en la formulación descrita en la presente invención a humanos adultos sanos dio como resultado niveles sanguíneos de ergocalciferol y de 25-hidroxitamina D que aumentan mucho más gradualmente y se mantienen más estables que después de dosificar con la misma cantidad de ergocalciferol formulado para la liberación inmediata (en aceite de triglicéridos de cadena media). El AUC mejor para los niveles sanguíneos de Vitamina D después de dosificar con la Formulación n.º 1 demuestran que la biodisponibilidad del ergocalciferol formulado como se describe en el presente documento es mejor. El AUC mejor para los niveles de 25-hidroxitamina D después de la Formulación n.º 1 demuestra que el ergocalciferol formulado como se describe en el presente documento se convierte más eficazmente en 25-hidroxitamina D.

Ejemplo 4

Estudio de eficiencia en voluntarios masculinos adultos normales sanos con insuficiencia de vitamina D

Se examina la eficacia de tres formulaciones diferentes de Vitamina D restaurando 25-hidroxitamina D de suero a niveles óptimos (mayores de 30 ng/ml) en un estudio de 23 días de hombres no obesos sanos con insuficiencia de Vitamina D. Una de las formulaciones (Formulación n.º 1) es una cápsula de gelatina suave que contiene 2.500 IU de Vitamina D, comprendida por una mezcla de 1.250 IU de colecalciferol y 1.250 IU de ergocalciferol y preparada como se describe en el presente documento. La segunda formulación (Formulación n.º 2) es una cápsula de gelatina suave de liberación inmediata de apariencia idéntica que contiene 50.000 IU de ergocalciferol disuelto en aceite de triglicéridos de cadena media. La tercera formulación (Formulación n.º 3) es una cápsula de gelatina suave de liberación inmediata, también de apariencia idéntica, que contiene 50.000 IU de colecalciferol disuelto en aceite de triglicéridos de cadena media. Un total de 100 hombres sanos caucásicos y afro-americanos participaron en el presente estudio, todos los cuales tienen una edad de 30 a 45 años y tienen niveles de 25-hidroxitamina D en suero entre 15 y 29 ng/ml (incluidos). Todos los sujetos se abstienen de tomar otros suplementos de Vitamina D durante 60 días antes del inicio del estudio y continuando hasta la terminación del estudio. Los Días 1 y 2 del estudio, todos los sujetos proporcionaron muestras de sangre por la mañana en ayunas para establecer los valores basales de pre-tratamiento de 25-hidroxitamina D en suero. En la mañana del Día 3, los sujetos proporcionaron una muestra de sangre en ayunas adicional ($t = 0$), se asignan aleatoriamente a uno de los cuatro grupos de tratamiento y se dosifican con una única cápsula de ensayo antes de desayunar: los sujetos del Grupo n.º 1 reciben cada uno una única cápsula de Formulación n.º 1 y los sujetos de los Grupos n.º 2 y n.º 3 reciben cada uno una única cápsula de Formulación n.º 2 y Formulación n.º 3, respectivamente. Los sujetos en el Grupo n.º 4 reciben una cápsula de placebo correspondiente. Los sujetos del Grupo n.º 1 reciben cada uno una cápsula adicional de Formulación n.º 1 por las mañanas de los Días 4 a 22 antes de desayunar, pero los sujetos de los Grupos n.º 2, n.º 3 y n.º 4 no reciben cápsulas adicionales. Los sujetos de los Grupos n.º 1, n.º 2 y n.º 3 reciben una dosis total de 50.000 IU de Vitamina D durante el transcurso del estudio. Se extrae una muestra de sangre por la mañana en ayunas de cada sujeto, independientemente del grupo de tratamiento, los Días 4, 5, 6, 10, 17 y 23 (o 1, 2, 3, 7, 14 y 20 días después del inicio de la dosificación.). Toda la sangre recogida se analiza para los niveles contenidos de ergocalciferol y 25-hidroxitamina D y los datos se analizan por formulación del tratamiento después de corregir el contenido basal. Los sujetos en los cuatro grupos de tratamiento muestran niveles basales medios de Vitamina D totales en suero de aproximadamente 8 a 10 nmol/l y niveles basales de 25-hidroxitamina D en suero de aproximadamente 16 a 18 ng/ml, basándose en los análisis de las muestras de sangre en ayunas extraídas los Días 1 a 3. Los sujetos en el Grupo n.º 4 (grupo control) no mostraron cambios significativos en la Vitamina D media en suero o bien en la 25-hidroxitamina D en suero durante el transcurso del estudio. Los sujetos en el Grupo n.º 1 mostraron aumentos medios en la Vitamina D en suero en el intervalo de aproximadamente 2-5 nmol/l durante el transcurso del estudio y una 25-hidroxitamina D en suero media aumentando constantemente alcanzando aproximadamente 37ng/ml el Día 23. En marcado contraste, los sujetos de los Grupos n.º 2 y n.º 3 mostraron aumentos medios en la Vitamina D sanguínea de más de 25 nmol/l a las 24 horas después de dosificar, seguido de disminuciones hacia los niveles basales durante la siguiente semana, alcanzando los niveles basales mucho antes del final del estudio. Los sujetos en el Grupo n.º 2 mostraron aumentos en la 25-hidroxitamina D en suero media durante los primeros días post-dosificación, alcanzando un máximo de justo por encima de 25 ng/ml y después disminuyendo rápidamente a partir de entonces. En el final del estudio, la 25-hidroxitamina D en suero es significativamente menor que la basal en el Grupo n.º 2. Los sujetos en el Grupo n.º 3 muestran aumentos continuos en la 25-hidroxitamina D a lo largo de las 2 primeras semanas después de la dosificación dándose disminuciones graduales, pero progresivas, a partir de ese momento. En el final del estudio, la 25-hidroxitamina D en suero media está por debajo de 30 ng/ml, siendo solo aproximadamente 11 ng/ml mayor que el nivel basal del pre-tratamiento. Los datos del presente estudio pueden demostrar que la administración de 50.000 IU de Vitamina D, formulada según se describe en el presente documento y administrada a una dosis diaria de 2.500 IU de al día durante 20 días, es sustancialmente más eficaz restaurando los niveles en suero bajos de 25-hidroxitamina D hacia niveles óptimos que las formulaciones de liberación inmediata de 50.000 IU de ergocalciferol o bien de colecalciferol administrados en dosis unitarias, como se recomienda actualmente por el NKF y otros expertos líderes en terapia oral de reemplazamiento de Vitamina D.

Ejemplo 5

Estudio de eficiencia y seguridad en voluntarias postmenopáusicas sanas que muestran deficiencia de vitamina D

La eficiencia y la seguridad de dos formulaciones diferentes de Vitamina D restaurando 25-hidroxivitamina D en suero hasta niveles óptimos (mayores de 30 ng/ml) se examinan en un estudio de 1 año de mujeres postmenopáusicas no obesas sanas diagnosticadas con insuficiencia de Vitamina D. Una de las formulaciones (Formulación n.º 1) es una cápsula de gelatina suave que contiene 1.000 IU de colecalciferol, preparado en una formulación de liberación controlada similar a la una descrita en el Ejemplo 1. La segunda formulación (Formulación n.º 2) es una cápsula de gelatina suave de liberación inmediata de apariencia idéntica que contiene 1.000 IU de colecalciferol disuelto en aceite de triglicéridos de cadena media. Un total de 350 mujeres sanas caucásicas, asiáticas, hispánicas y afro-americanas participan en el presente estudio, todas de las cuales son al menos 5 años postmenopáusicas y tienen unos niveles de 25-hidroxivitamina D en suero por debajo de 15 ng/ml. Antes de inscribirse, todos los sujetos proporcionaron dos muestras de sangre por la mañana en ayunas y dos recogidas de orina de 24 horas, separadas por al menos una semana, para establecer los valores basales de pre-tratamiento del calcio en suero, de la PTH intacta en plasma, de la 25-hidroxivitamina D en suero y la excreción del calcio en orina de 24 horas. En la mañana del Día 1, los sujetos se asignan aleatoriamente a uno de los siete grupos de tratamiento y empiezan la dosificación diaria con una de las dos preparaciones de ensayo o con un placebo correspondiente. Tres de los grupos de tratamiento se auto-administran una, dos o 4 cápsulas/día, respectivamente, de Formulación n.º 1 y otros tres grupos se auto-administran una, dos o 4 cápsulas/día, respectivamente, de Formulación n.º 2. El grupo de tratamiento que queda se auto-administra una cápsula de placebo al día. Todas las dosificaciones se dan por la mañana antes de desayunar. Se obtienen muestras de sangre en ayunas y recogidas de orina de 24 horas adicionales a intervalos trimestrales para la determinación del calcio en suero, la PTH intacta en plasma, la 25-hidroxivitamina D en suero y la excreción del calcio en orina de 24 horas. A lo largo del estudio, todos los sujetos se adhieren a una ingesta diaria de aproximadamente 1.000 a 1.500 mg de calcio elemental (de dietas y suplementos de calcio auto-seleccionados, según se necesite) bajo la orientación permanente de un dietista. Al concluir el estudio, los datos de laboratorio se analizan por grupos de tratamiento y por formulación de ensayo después de la corrección apropiada de los valores basales. Los siete grupos tenían valores basales medios comparables para la 25-hidroxivitamina D en suero (intervalo: 10,7 ng/ml a 11,9 ng/ml), la PTH intacta en plasma (intervalo: 45,3 pg/ml a 52,1 pg/ml), el calcio en suero (intervalo: 9,15 mg/dl a 9,31 mg/dl) y el calcio en orina de 24 horas (intervalo: 55 mg/día a 64 mg/día). No se observan cambios significativos en ninguno de los valores medios de laboratorio en el grupo placebo (control) a lo largo del transcurso del estudio. Los sujetos en los tres grupos de tratamiento que reciben la Formulación n.º 1 y en los tres grupos de tratamiento que reciben la Formulación n.º 2 muestran niveles progresivamente en aumento de 25-hidroxivitamina D en suero durante los 6 primeros meses de dosificación, alcanzando niveles constantes en lo sucesivo. El análisis del aumento medio en la 25-hidroxivitamina D en suero frente a la dosis diaria al final del estudio muestra relaciones lineales directas dosis-respuesta para ambas formulaciones; sin embargo, la pendiente de la relación para la Formulación n.º 2 es significativamente mayor que la de la Formulación n.º 1. El análisis del cambio medio en la PTH intacta en plasma frente a la dosis diaria a 6, 9 y 12 meses revela relaciones inversas no lineales para ambas formulaciones, disminuyendo la PTH intacta más en la dosis más alta de Formulación n.º 2 que en la dosis más alta de Formulación n.º 1. El calcio medio en suero y el calcio en orina de 24 horas medio aumentan significativamente desde la línea de base en todos los grupos de tratamiento que reciben Vitamina D y son significativamente mayores en las dosis mayores de Formulación n.º 2 que en las dosis comparables de Formulación n.º 1. Los episodios de hipercalciuria, definidos como calcio en orina en 24 horas por encima de 250 mg y de hipercalcemia, definidos como calcio en suero por encima de 9,5 mg/dl, se observan en significativamente más sujetos tratados con la dosis más alta de Formulación n.º 2 en comparación con la dosis más alta de Formulación n.º 1. Los datos del presente estudio pueden demostrar que la Formulación n.º 1 es más eficaz aumentando la 25-hidroxivitamina D que la Formulación n.º 2 y que la Formulación n.º 1 provoca muchos menos efectos secundarios relacionados con el metabolismo del calcio y de la PTH.

Ejemplo 6

Dieciséis adultos no obesos sanos, de edad de 18 a 24 años, participan en un estudio farmacocinético en el que reciben sucesivamente y de forma doble-ciega, dos formulaciones. Una de las formulaciones es una cápsula de gelatina suave que contiene una combinación de 1500 IU de colecalciferol y 1.500 IU de ergocalciferol (Formulación n.º 1) preparada en una formulación de liberación controlada. La otra formulación es una cápsula de gelatina suave de apariencia idéntica que contiene una combinación de 1.500 IU de colecalciferol y 1.500 IU de ergocalciferol (Formulación n.º 2) disueltos en aceite de triglicéridos de cadena media. Durante los 60 días antes del inicio del estudio y continuando hasta la terminación del estudio, los sujetos se abstienen de tomar otros suplementos de Vitamina D. Los Días 1, 3 y 5 del estudio, todos los sujetos proporcionan muestras de sangre por la mañana en ayunas para establecer los valores basales de pre-tratamiento. La mañana del Día 8, los sujetos proporcionan una muestra adicional de sangre en ayunas ($t = 0$), se asignan aleatoriamente a uno de los dos grupos de tratamiento. Ambos grupos se dosifican con una cápsula de ensayo única antes del desayuno: un grupo recibe una cápsula de Formulación n.º 1 y el otro grupo recibe una cápsula de Formulación n.º 2. La sangre se extrae de cada sujeto a 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 24, 36, 48, 72 y 108 horas después de la administración de la dosis. Toda la sangre recogida se analiza para los niveles contenidos de colecalciferol, ergocalciferol y 25-hidroxivitamina D y los datos se analizan por formulación de tratamiento después de la corrección del contenido basal.

La eficiencia y la seguridad de la formulación de liberación controlada para la prevención y el tratamiento de hipovitaminosis D en pacientes con enfermedad hepática crónica (restaurando la 25-hidroxivitamina D total en suero hasta los niveles objetivo (≥ 30 ng/ml)) se examinan en un estudio de 2 meses. Un total de 100 hombres sanos caucásicos y afro-americanos participan en el presente estudio, todos de los cuales tienen edad de 30 a 45 años y tienen niveles de 25-hidroxivitamina D en suero entre 15 y 29 ng/ml (incluidos). Todos los sujetos se abstienen de tomar otros suplementos de Vitamina D durante 60 días antes del inicio del estudio y continuando hasta la terminación del estudio. El Día 1 y 2 del estudio, todos los sujetos proporcionan muestras de sangre por la mañana en ayunas para establecer los niveles basales de pre-tratamiento de la 25-hidroxivitamina D en suero. En la mañana del Día 3, los sujetos proporcionan una muestra de sangre en ayunas adicional ($t = 0$), se asignan aleatoriamente a uno de los dos grupos de tratamiento y se dosifican con una única cápsula de ensayo antes de desayunar: los sujetos en el Grupo n.º 1 reciben cada uno una cápsula única de Formulación n.º 1 y los sujetos en el Grupo n.º 2 reciben cada uno una cápsula única de Formulación n.º 2. Los sujetos en el Grupo n.º 1 reciben cada uno una cápsula adicional de Formulación n.º 1 las mañanas de los Días 4 a 22 antes del desayuno, pero los sujetos en el Grupo n.º 2 no reciben cápsulas adicionales. Se extrae una muestra de sangre por la mañana en ayunas de cada sujeto, independientemente del grupo de tratamiento, los Días 4, 5, 6, 10, 17 y 23 (o 1, 2, 3, 7, 14 y 20 días después del inicio de la dosificación). Toda la sangre recogida se analiza para los niveles contenidos de Vitamina D y 25-hidroxivitamina D y los datos se analizan por grupo de tratamiento después de corregir los niveles basales.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende una formulación farmacéutica oral de liberación retardada, sostenida que comprende colecalciferol y ergocalciferol dispersados dentro de una matriz sólida, semi-sólida o líquida, dicha matriz envuelta con un recubrimiento entérico, en la que la formulación retrasa la liberación sustancial del colecalciferol y del ergocalciferol hasta que la forma de dosificación alcanza el íleon de un paciente.
- 10 2. La composición de la reivindicación 1, en la que la formulación libera el colecalciferol y el ergocalciferol a una velocidad sustancialmente constante.
3. La composición de la reivindicación 2, en la que la formulación libera el colecalciferol y el ergocalciferol a una velocidad sustancialmente constante durante un periodo de al menos cuatro horas.
- 15 4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende al menos 500 IU totales de colecalciferol y de ergocalciferol.
5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende al menos 1.500 IU totales de colecalciferol y de ergocalciferol.
- 20 6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende al menos 2.000 IU totales de colecalciferol y de ergocalciferol.
7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende menos de 50.000 IU totales de colecalciferol y de ergocalciferol.
- 25 8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende 10.000 IU o menos totales de colecalciferol y de ergocalciferol.
9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende 5.000 IU totales de colecalciferol y de ergocalciferol.
- 30 10. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende un total de una cantidad de colecalciferol y de ergocalciferol en un intervalo de 500 IU a 50.000 IU.
- 35 11. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende 1.500 IU de colecalciferol y 1.500 IU de ergocalciferol.
- 40 12. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el recubrimiento entérico es resistente a la desintegración en los jugos gástricos y se disuelve parcialmente a un pH en el intervalo de 7,0 a 8,0.
13. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en la que el recubrimiento orgánico comprende ftalato de acetato de celulosa.
- 45 14. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende adicionalmente un agente calcimimético.
15. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en la que la matriz es una matriz cerosa.
- 50 16. La composición de la reivindicación 15, en la que la matriz cerosa comprende una mezcla de ceras, opcionalmente con la adición de aceites.
17. Un método para producir una formulación de liberación controlada de colecalciferol y/o ergocalciferol, que comprende disolver una cantidad deseada de colecalciferol y/o ergocalciferol en un volumen mínimo de etanol absoluto de clasificación USP, y mezclar la solución con uno o más excipientes de clasificación farmacéutica para formar una matriz sólida, semi-sólida o líquida que es sustancialmente resistente a la digestión en el estómago, y que se desintegra gradualmente en el intestino inferior, en el que dicha matriz se envuelve después en un recubrimiento entérico.
- 55 18. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en el tratamiento de insuficiencia o deficiencia de 25-hidroxivitamina D en un paciente, en la que la composición se formula para administrarse oralmente a un paciente que tiene insuficiencia o deficiencia de 25-hidroxivitamina D, como se caracteriza por niveles de 25-hidroxivitamina D en suero por debajo de 30 ng/ml.
- 60 19. La composición para usar de la reivindicación 18, en la que los niveles en suero totales de colecalciferol y ergocalciferol se aumentan en una cantidad de 10 nmol/l o menos durante un periodo de al menos 2 días.
- 65

20. La composición para el uso de la reivindicación 18 o 19, en la que los niveles en suero totales de 25-hidroxitamina D₃ y 25-hidroxitamina D₂ se aumentan en una cantidad de 3 ng/ml o menos combinados durante un periodo de tiempo de al menos 2 días.
- 5 21. La composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, en la que los niveles de 25-hidroxitamina D en suero se restauran hasta al menos 30 ng/ml.
22. La composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21, en la que los niveles de 25-hidroxitamina D en suero se mantienen al menos a 30 ng/ml durante un periodo de al menos tres meses.
- 10 23. La composición para el uso de la reivindicación 22, en la que los niveles de 25-hidroxitamina D en suero se mantienen al menos a 30 ng/ml durante un periodo de al menos seis meses.
- 15 24. La composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 23, que comprende adicionalmente coadministrar un agente calcimimético.
25. Un kit que comprende:
- 20 (a) una composición estable de liberación controlada que comprende colecalciferol dispersado en una matriz sólida, semi-sólida o líquida, dicha matriz envuelta con un recubrimiento entérico, en el que la composición retrasa la liberación sustancial del colecalciferol hasta que alcanza el íleon de un paciente; y
- (b) una composición estable de liberación controlada que comprende ergocalciferol dispersado en una matriz sólida, semi-sólida o líquida, dicha matriz envuelta con un recubrimiento entérico, en el que la composición retrasa la liberación sustancial del colecalciferol hasta que alcanza el íleon de un paciente.