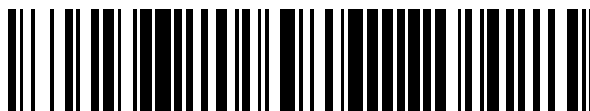


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 047**

51 Int. Cl.:

A61K 31/592 (2006.01)

A61K 31/593 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 3/02 (2006.01)

A61P 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.02.2007** **PCT/US2007/061521**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.08.2007** **WO07092755**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2007** **E 07763210 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2016** **EP 1993559**

54 Título: **Tratamiento de la insuficiencia y deficiencia de vitamina D con 25-hidroxivitamina D2 y 25-hidroxivitamina D3**

30 Prioridad:

03.02.2006 US 764665 P

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

05.12.2016

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

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 593 047 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

Tratamiento de la insuficiencia y deficiencia de vitamina D con 25-hidroxivitamina D₂ y 25-hidroxivitamina D₃

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

En el presente documento se reivindica el beneficio, según el punto 119(e) del artículo 35 del U.S.C (Código de Comercio de los Estados Unidos), respecto de la solicitud de patente provisional estadounidense con número de serie 60/764.665 presentada el 3 de febrero de 2006.

10 Los metabolitos de la vitamina D, conocidos como 25-hidroxivitamina D₂ y 25-hidroxivitamina D₃ (denominados colectivamente como "25-hidroxivitamina D") son prohormonas esteroideas liposolubles que contribuyen al mantenimiento de los niveles normales de calcio y fósforo en el torrente sanguíneo. La prohormona 25-hidroxivitamina D₂ se produce a partir de la vitamina D₂ (ergocalciferol) y la 25-hidroxivitamina D₃ se produce a partir de la Vitamina D₃ (colecalciferol) principalmente mediante una o más enzimas situadas en el hígado. Las dos
15 prohormonas también se pueden producir fuera del hígado a partir de la Vitamina D₂ y la Vitamina D₃ (denominadas colectivamente como "Vitamina D") en determinadas células, como los enterocitos, que contienen enzimas idénticos o similares a las que se encuentran en el hígado.

20 Las prohormonas se metabolizan adicionalmente en los riñones en potentes hormonas. La prohormona 25-hidroxivitamina D₂ se metaboliza a una hormona conocida como α ,25-dihidroxivitamina D₃; del mismo modo, la 25-hidroxivitamina D₃ se metaboliza a 1α ,25-dihidroxivitamina D₃ (calcitriol). La producción de estas hormonas de la prohormonas también puede ocurrir fuera de los riñones en células que contienen la enzima o enzimas necesarias.

25 Las hormonas de la vitamina D tienen papeles esenciales en la salud humana que están mediados por los receptores de la vitamina D (VDR). En particular, las hormonas de la vitamina D regulan los niveles de calcio en la sangre mediante el control de la absorción de calcio de la dieta en el intestino delgado y la reabsorción de calcio por los riñones. Unos niveles de hormona excesivos, tanto transitorios como crónicos, pueden llevar a niveles de calcio en orina anormalmente elevados (hipercalcemia), de calcio en sangre (hipercalcemia) y de fósforo en sangre (hiperfosfatemia). Las hormonas de la vitamina D participan en la regulación de la diferenciación y el crecimiento celular, secreción de PTH por las glándulas paratiroides, y la formación normal del hueso y el metabolismo. Además, las hormonas de la vitamina D son necesarias para el funcionamiento normal del sistema musculoesquelético, sistema inmune, y el renina-angiotensina. Se han postulado y dilucidado otros muchos papeles para las hormonas de la vitamina D, basándose en la documentación presentada del VDR intracelular en
35 prácticamente todos los tejidos.

Las acciones de las hormonas de la vitamina D sobre tejidos específicos dependen del grado con el que se unen (u ocupan) al VDR intracelular en dichos tejidos. Las prohormonas 25-hidroxivitamina D₂ y 25-hidroxivitamina D₃ tienen afinidades esencialmente idéntica para el VDR, que se han estimado en aproximadamente 100 veces inferiores a las de las hormonas de la vitamina D. En consecuencia, las concentraciones fisiológicas de la 25-hidroxivitamina D₂ y la 25-hidroxivitamina D₃ tienen poca, en su caso, acción biológica sin el metabolismo anterior de las hormonas de la vitamina D. Sin embargo, los niveles suprafisiológicos de la 25-hidroxivitamina D₂ y la 25-hidroxivitamina D₃, en el intervalo de 10 a 1.000 veces superior al normal, pueden ocupar el VDR para ejercer acciones análogas a las de las hormonas de la vitamina D.

45 Puntos en las concentraciones en sangre o intracelulares de prohormona pueden estimular una producción extrarrenal excesiva de la hormona, lo que conduce a efectos adversos locales sobre el metabolismo del calcio y fósforo. También pueden inhibir la producción de prohormona hepática a partir de la Vitamina D, y estimular el catabolismo tanto de la vitamina D como de la 25-hidroxivitamina D en el riñón y/o en otros tejidos. Los niveles en sangre tanto de las prohormonas como de las hormonas de la vitamina D se suelen mantener constantes a lo largo del día, siempre que se disponga de un suministro continuo y adecuado de vitamina D de la exposición a la luz solar o de una dieta sin suplementos. Los niveles en sangre de la 25-hidroxivitamina D, sin embargo, pueden aumentar de forma importante después de la administración de los suplementos de vitamina D actualmente disponibles, especialmente en dosis que superan ampliamente las cantidades mínimas necesarias para evitar el raquitismo o la osteomalacia por deficiencia en vitamina D. Los niveles en sangre de la prohormona también pueden aumentar de forma importante después de una administración intravenosa rápida de 25-hidroxivitamina D₂ y/o 25-hidroxivitamina D₃.

La producción de 25-hidroxivitamina D₂ y 25-hidroxivitamina D₃ disminuye cuando el suministro de vitamina D desciende, como en condiciones tales como insuficiencia de vitamina D o deficiencia de vitamina D (alternativamente, hipovitaminosis D). La baja producción de 25-hidroxivitamina D₂ y 25-hidroxivitamina D₃ conduce a bajos niveles en sangre de 25-hidroxivitamina D. Un suministro inadecuado de vitamina D a menudo se encuentra en individuos que no se exponen frecuentemente expuestos a la luz solar sin protectores solares, tienen una ingesta crónica inadecuada de vitamina D, o padecen enfermedades que reducen la absorción intestinal de las vitaminas liposolubles (como la vitamina D). Se ha notificado recientemente que la mayoría de los individuos que viven en latitudes septentrionales tienen un suministro inadecuado de vitamina D. Si no se trata, el suministro inadecuado de

vitamina D puede causar graves trastornos óseos, incluyendo raquitismo y osteomalacia, y puede contribuir al desarrollo de otros muchos trastornos entre los que se incluyen la osteoporosis, fracturas no traumáticas de la espina dorsal y la cadera, obesidad, diabetes, debilidad muscular, deficiencias inmunitarias, hipertensión, psoriasis, y diferentes cánceres.

El Institute of Medicine (IOM) de la National Academy of Sciences ha concluido que una ingesta adecuada (IA) de vitamina D para un individuo sano está comprendida entre 200 a 600 UI por día, dependiendo de la edad y el sexo del individuo [Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Dietary reference intakes: calcium, phosphorus, magnesium, Vitamin D, and fluoride. Washington, DC: National Academy Press (1997)], incorporado como referencia. La IA para la vitamina D se refiere principalmente sobre la base de un nivel de 25-hidroxivitamina D en suero suficiente para evitar el raquitismo u osteomalacia por deficiencia de vitamina D (≥ 11 ng/ml). El IOM también estableció un límite superior de ingesta tolerable (LS) para la vitamina D de 2.000 UI por día, basado en la evidencia de que dosis más elevadas están asociadas con un riesgo mayor de hipercalcemia, hipercalcemia y secuelas relacionadas, incluyendo arritmias cardíacas, convulsiones, y calcificación vascular generalizada y otras calcificaciones de tejidos blandos.

Los suplementos de vitamina D orales actualmente disponibles están lejos de ser ideales en lo que respecta a la consecución y el mantenimiento de niveles en sangre óptimos de la 25-hidroxivitamina D. Estas preparaciones suelen contener de 400 IU a 5.000 UI de vitamina D₃ o 50.000 UI de vitamina D₂ y se formulan para su liberación rápida o inmediata en el tracto gastrointestinal. Cuando se administra en dosis crónicamente elevadas, como se requiere frecuentemente para reponer los depósitos de vitamina D, estos productos tienen significativas y, a menudo, graves limitaciones que se resumen a continuación.

Dosis elevadas de suplementos de vitamina D de liberación inmediata producen puntas notables en los niveles de vitamina D en sangre, que estimulan de esta forma: (a) el almacenamiento de vitamina D en el tejido adiposo, que no es deseable porque la vitamina D almacenada está menos disponible para su conversión posterior en 25-hidroxivitamina D; (b) el catabolismo de la vitamina D en metabolitos que son menos útiles o han dejado de serlo para estimular los niveles de la 25-hidroxivitamina en sangre, mediante hidroxilación de la 24 y 26; y, (c) excesiva hidroxilación de la 24 o 25 de la vitamina D, lo que ocasiona un mayor riesgo de hipercalcemia, hipercalcemia e hiperfosfatemia mediante una acción masiva de unión al VDR.

Dosis elevadas de suplementos de vitamina D de liberación inmediata también producen puntas o espigas en los niveles de la 25-hidroxivitamina D en sangre e intracelular, que estimulan de esta forma: (a) una producción transitoria renal y extrarrenal excesiva de hormonas de la vitamina D, y que conduce a anomalías locales en la homeostasia del calcio y el fósforo y un mayor riesgo de hipercalcemia, hipercalcemia e hiperfosfatemia; (b) catabolismo tanto de la vitamina D como de la 25-hidroxivitamina D mediante la hidroxilación de 24 y 26 en el riñón y otros tejidos; (c) regulación por defecto de la producción hepática de las prohormonas de la vitamina D, impidiendo de forma innecesaria la reposición eficaz de la insuficiencia o deficiencia de vitamina D; y, (d) anomalías locales en la homeostasia del calcio y el fósforo mediadas por la unión directa a VDR.

Adicionalmente, dosis elevadas de suplementos de vitamina D de liberación inmediata producen concentraciones suprafarmacológicas, incluso farmacológicas, de vitamina D, por ejemplo, en la luz del duodeno, que promueve: (a) 25-hidroxilación de los enterocitos y estimulación local de la absorción intestinal de calcio y fósforo, que ocasiona un mayor riesgo de hipercalcemia, hipercalcemia e hiperfosfatemia; y (b) catabolismo de la vitamina D por hidroxilación de 24 y 26 en los enterocitos locales, lo que ocasiona una disminución de la biodisponibilidad sistémica.

El suplemento de vitamina D por encima de la LS es frecuentemente necesario en ciertos individuos; sin embargo, los suplementos de vitamina D orales actualmente disponibles no son muy adecuados para mantener los niveles en sangre de 25-hidroxivitamina D en niveles óptimos, dados los problemas para administrar dosis elevadas de compuestos de vitamina D de liberación inmediata.

La administración de 25-hidroxivitamina D₃ en una formulación oral de liberación inmediata se ha intentado como método alternativo para suplementar la vitamina D. Esta solución, que posteriormente se abandonó, ocasionó tantos problemas como los suplementos de vitamina D utilizados en la actualidad. Específicamente, produjo picos o espigas en los niveles de 25-hidroxivitamina D en sangre e intracelular, estimulando de esta forma (a) el desplazamiento competitivo de las hormonas de la vitamina D de las proteínas de unión a vitamina D (DBP) séricas y un suministro excesivo de las hormonas desplazadas a los tejidos que contienen VDR, y (b) una producción transitoria renal y extrarrenal excesiva de hormonas de la vitamina D, lo que conduce a anomalías locales en el metabolismo del calcio y el fósforo. Además, estas puntas de los niveles de 25-hidroxivitamina D en sangre estimulan el catabolismo tanto de la vitamina D como de la 25-hidroxivitamina D mediante la hidroxilación de 24 y 26 en el riñón y otros tejidos, regulación por defecto de la producción hepática de prohormonas de la vitamina D, impidiendo de forma innecesaria la reposición eficaz de la insuficiencia o deficiencia de vitamina D, y, anomalías locales adicionales en la homeostasia del calcio y el fósforo mediadas por la unión directa a VDR. De forma importante, la liberación inmediata de la 25-hidroxivitamina D₃ estimula su absorción intestinal mediante un mecanismo que implica sustancialmente el transporte hacia el hígado en quilomicrones, en lugar de su unión a la

DBP sérica. El suministro de la 25-hidroxivitamina D al hígado mediante los quilomicrones aumenta significativamente la posibilidad de su catabolismo.

Claramente, se necesita un enfoque alternativo a los suplementos de vitamina D dados los problemas encontrados con los dos tipos de suplementos de vitamina D orales actualmente disponibles, y con la 25-hidroxivitamina D₃ oral anteriormente utilizada.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona una formulación que comprende 25-hidroxivitamina D₂, 25-hidroxivitamina D₃, o una combinación de 25-hidroxivitamina D₂ y 25-hidroxivitamina D₃, para su uso en el tratamiento de la insuficiencia o deficiencia de 25-hidroxivitamina D, o una enfermedad asociada con la deficiencia de 25-hidroxivitamina D, en un paciente, en el que la formulación se proporciona como una formulación oral de una dosis de liberación sostenida y en el que la 25-hidroxivitamina D₂ y/o la 25-hidroxivitamina D₃ se proporciona en el interior de una matriz cerúlea e incluida en un material de recubrimiento. La invención reivindicada proporciona de esta forma dicha formulación para su uso en dicho método de tratamiento.

La invención proporciona además el uso de una formulación que comprende 25-hidroxivitamina D₂, 25-hidroxivitamina D₃, o una combinación de 25-hidroxivitamina D₂ y 25-hidroxivitamina D₃, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una insuficiencia o deficiencia por 25-hidroxivitamina D, o una enfermedad asociada con la deficiencia de 25-hidroxivitamina D, en un paciente, en el que la formulación se proporciona como una formulación oral de una dosis de liberación sostenida y en el que la 25-hidroxivitamina D₂ y/o la 25-hidroxivitamina D₃ se proporciona en el interior de una matriz cerúlea e incluida en un material de recubrimiento. La invención reivindicada proporciona el uso de dicha formulación en la fabricación de un medicamento para su uso en dicho método de tratamiento.

Estos métodos de tratamiento pueden ser para restaurar eficaz y seguramente los niveles de 25-hidroxivitamina D en sangre a sus niveles óptimos (definido para los pacientes como > 30 ng/ml de 25-hidroxivitamina D) y un mantenimiento de los niveles de 25-hidroxivitamina D en sangre a dichos niveles óptimos. El método incluye dosificar un sujeto, un paciente animal o humano, por vía oral con cantidad suficiente de 25-hidroxivitamina D₂ o 25-hidroxivitamina D₃ o cualquier combinación de estos dos prohormonas en una formulación que proporciona beneficios al receptor que hasta la fecha no se podían imaginar con los suplementos de vitamina D actualmente disponibles. Esto es, la presente invención proporciona un suplemento de vitamina D eficaz que reduce el riesgo de picos transitorios (es decir, niveles suprafisiológicos) de 25-hidroxivitamina D en sangre y sus efectos secundarios relacionados.

En una realización de la presente invención, la cantidad de 25-hidroxivitamina D₂ y/o 25-hidroxivitamina D₃ incluida en la formulación de liberación controlada se administrada por vía oral diariamente a un ser humano o animal que necesita dicho tratamiento. Esta administración de 25-hidroxivitamina D₂ y/o 25-hidroxivitamina D₃ significativamente: aumenta la biodisponibilidad de la 25-hidroxivitamina D₂/25-hidroxivitamina D₃ incluida; disminuye los efectos del primer paso indeseables de la 25-hidroxivitamina D₂/25-hidroxivitamina D₃ incluida en el duodeno; evita la producción de puntas suprafisiológicas en los niveles en sangre de 25-hidroxivitamina D₂ y/o 25-hidroxivitamina D₃; aumenta la eficacia de la 25-hidroxivitamina D₂/25-hidroxivitamina D₃ administrada por vía oral para restaurar las concentraciones de 25-hidroxivitamina D a sus niveles óptimos (definidos para los pacientes como > 30 ng/ml de 25-hidroxivitamina D); aumenta la eficacia de la 25-hidroxivitamina D₂/25-hidroxivitamina D₃ administrada por vía oral para mantener las concentraciones en sangre de 25-hidroxivitamina D en dichos niveles óptimos; disminuye las perturbaciones en el metabolismo de la vitamina D y anomalías relacionadas en la homeostasia de PTH, calcio y fósforo; y, disminuye el riesgo de efectos secundarios graves asociados con el suplemento de vitamina D, concretamente la toxicidad por vitamina D.

La composición estable de liberación controlada que comprende 25-hidroxivitamina D₂ y/o 25-hidroxivitamina D₃ está adecuadamente formulada para permitir que la 25-hidroxivitamina D pase a través del estómago, y al duodeno al comienzo del intestino delgado, al íleon. La composición resiste eficazmente la desintegración en el jugo gástrico, y evita la liberación sustancial de la 25-hidroxivitamina D incluida hasta que alcanza el íleon del intestino delgado, minimizando de esta forma la absorción sustancialmente mediada por el transporte al hígado en los quilomicrones. La composición divulgada se presenta gradualmente a los aspectos intraluminales e intracelulares del íleon, reduciendo el catabolismo mediado por CYP24 y provocando un aumento sostenido en los niveles en sangre de la 25-hidroxivitamina D hasta niveles óptimos en los que se puede mantener.

La breve descripción anterior ha detallado, por lo general, los aspectos característicos de la invención y debe servir como ayuda para comprender mejor la descripción detallada más completa que sigue a continuación. En referencia a lo anterior, existe una clara comprensión de que la presente invención no está limitada al método o detalle de la fabricación, composición química, o aplicación de uso descrita en el presente documento. Cualquier otra variación en la fabricación, composición química, uso, o aplicación deberá considerarse evidente como una realización alternativa de la presente invención. Otras ventajas y una apreciación completa de las adaptaciones específicas,

variaciones de composición y atributos químicos y físicos de la presente invención se conseguirán tras el examen de la descripción detallada.

Asimismo, debe entenderse que la redacción y terminología usadas en el presente documento tienen n fines de descripción y no deben considerarse como una limitación. El uso de "que incluye", "que tiene" y "que comprende" y sus variaciones en el presente documento abarcan los elementos relacionados posteriormente y sus equivalentes, así como su elementos adicionales y equivalentes de los mismos.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una formulación para su uso en un método de tratamiento que se define en la reivindicación 1 y el uso de una formulación para la fabricación de un medicamento para su uso en un método de tratamiento que se define en la reivindicación 2. El método de tratamiento puede implicar una dosificación a un sujeto, un paciente animal o humano, que necesita un suplemento de vitamina D con suficiente cantidad de 25-hidroxitamina D₂, 25-hidroxitamina D₃ o cualquier combinación de estos dos prohormonas para restaurar eficaz y seguramente los niveles de 25-hidroxitamina D en sangre a sus niveles óptimos (definido para los sujetos y pacientes humanos como > 30 ng/ml de 25-hidroxitamina D) y para mantener los niveles de 25-hidroxitamina D en sangre a dichos niveles óptimos.

Tal como se usa en el presente documento, las siguientes definiciones pueden ser útiles para ayudar al experto en la materia a comprender la invención:

Tal como se usa en el presente documento, el término "prácticamente constante" con respecto a los niveles de 25-hidroxitamina D en suero o sangre significa que el perfil de liberación de cualquier formulación administrada como se detalla más adelante en el presente documento no debería incluir aumentos transitorios en los niveles totales de 25-hidroxitamina D₃ o 25-hidroxitamina D₂ en suero o sangre mayores de aproximadamente 3 ng/ml tras la administración de una dosis unitaria.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "liberación controlada" y "liberación sostenida" se utilizan de forma indistinta, y se refieren a la liberación de la 25-hidroxitamina D administrada a una velocidad tal que los niveles totales de 25-hidroxitamina D en suero o sangre se mantienen, i se elevan por encima de niveles anteriores a la dosificación durante un período de tiempo prolongado, por ejemplo de 4 a 24 horas o incluso más.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "toxicidad por vitamina D" se refiere a los efectos secundarios derivados de una administración excesiva de 25-hidroxitamina D y niveles de 25-hidroxitamina D en sangre excesivamente elevados, que incluyen náuseas, vómitos, poliuria, hipercalciuria, hipercalcemia e hiperfosfatemia.

"Suprafisiológico" en referencia a concentraciones de 25-hidroxitamina D intraluminales, intracelulares y en sangre se refiere a una concentración combinada de 25-hidroxitamina D₂ y 25-hidroxitamina D₃ durante las 24 posteriores a la dosificación que supera en 5 ng/ml los niveles generalmente estables observados durante las 24 horas anteriores según mediciones de laboratorio.

"Insuficiencia y deficiencia de vitamina D" se define generalmente por tener niveles séricos de 25-hidroxitamina D inferiores a 30 ng/ml (National Kidney Foundation guidelines, NKF, Am. J. Kidney Dis. 42:S1-S202 (2003), que se ha incorporado por referencia en el presente documento).

Salvo que se indique otra cosa, se pretende que "25-hidroxitamina D₂/25-hidroxitamina D₃" tal como se usa en el presente documento abarque 25-hidroxitamina D₂, 25-hidroxitamina D₃, o una combinación de los mismos.

Salvo que se indique otra cosa, se pretende que "25-hidroxitamina D" se refiera colectivamente a 25-hidroxitamina D₂ y 25-hidroxitamina D₃. Por ejemplo, un nivel en sangre analizado de 25-hidroxitamina D incluirá tanto 25-hidroxitamina D₂ y 25-hidroxitamina D₃, si está presente.

También se entiende específicamente que cualquier valor numérico indicado en el presente documento incluye todos los valores desde el valor más bajo hasta el más alto, es decir, todas las posibles combinaciones de los valores numéricos entre el valor más bajo y el más alto citados se deben tener consideración como citados expresamente en la presente solicitud. Por ejemplo, si un intervalo de concentración o un intervalo de efecto beneficioso se cita como de 1 % al 50 %, se pretende que valores tales como de 2 % a 40 %, 10 % a 30 %, o de 1 % a 3 %, etc., se enumeren expresamente en la presente memoria descriptiva. Los citados son meros ejemplos de los que se pretende específicamente.

La presente invención utiliza composiciones que comprenden formulaciones orales de 25-hidroxitamina D₂ y/o 25-hidroxitamina D₃. Dichas formulaciones se pueden administrar para tratar la insuficiencia o deficiencia en 25-hidroxitamina D sin los potenciales efectos de primer paso de estas prohormonas en el duodeno y el yeyuno; sin niveles punta suprafisiológicos intraluminales, intracelulares y en sangre de 25-hidroxitamina D y sus

consecuencias; sin ocasionar un catabolismo sustancialmente aumentado de la 25-hidroxitamina D administrada; y, sin ocasionar efectos secundarios graves asociados con el suplemento de vitamina D, concretamente la toxicidad por vitamina D.

Las composiciones de liberación controlada para administración por vía oral que se pueden utilizar en la presente invención están diseñadas para contener concentraciones de 25-hidroxitamina D₂/25-hidroxitamina D₃ de 1 a 50 mcg por dosis unitaria, y se preparan de tal forma que realizan una liberación controlada o prácticamente constante de la 25-hidroxitamina D₂/25-hidroxitamina D₃ en el íleon del tracto gastrointestinal de los seres humanos o animales durante un período prolongado de tiempo. La composición garantiza (a) una absorción sustancialmente aumentada de la 25-hidroxitamina D mediante el transporte en DBP y una absorción disminuida mediante el transporte en quilomicrones, y (b) el mantenimiento de niveles en sangre sustancialmente constantes de 25-hidroxitamina D en las 24 horas posteriores a la dosificación. Al proporcionar una liberación gradual, sostenida y directa de la 25-hidroxitamina D₂/25-hidroxitamina D₃ preferentemente a los DBP en circulación (en lugar de a los quilomicrones), las puntas de concentración de 25-hidroxitamina D en sangre, intraluminales e intracelulares, es decir, los niveles suprafisiológicos y el catabolismo indeseado relacionado se mitigan o eliminan.

Las composiciones utilizadas en la presente invención pueden comprender formulaciones farmacéuticas muy estables a las que se incorporan 25-hidroxitamina D₂ y/o 25-hidroxitamina D₃ para una administración por vía oral diaria y cómoda. Las composiciones divulgadas producen aumentos graduales en, y los posteriores niveles continuos de 25-hidroxitamina D en sangre con dos beneficios inesperados de la administración regular continua durante un período de tiempo prolongado de eficacia no superada para restaurar los niveles en sangre de 25-hidroxitamina D a sus niveles óptimos, y una seguridad no superada con respecto a las formulaciones de vitamina D o 25-hidroxitamina D conocidas hasta el momento.

La preparación de una forma de liberación controlada prácticamente constante de 25-hidroxitamina D₂/25-hidroxitamina D₃ adecuadas para la administración oral se puede llevar a cabo de acuerdo con muchas técnicas diferentes. En la invención reivindicada, la formulación se proporciona como una formulación oral de una dosis de liberación sostenida en el que la 25-hidroxitamina D₂ y/o la 25-hidroxitamina D₃ se proporciona en el interior de una matriz cerúlea e incluida en un material de recubrimiento. Por ejemplo, la 25-hidroxitamina D₂/25-hidroxitamina D₃ se puede dispersar dentro de una matriz, es decir, una mezcla única de los componentes que controlan la velocidad y los excipientes en relaciones cuidadosamente seleccionadas dentro de la matriz, e incluidos en un material de recubrimiento. Se pueden utilizar diferentes técnicas para controlar la velocidad y/o el sitio de la liberación de la 25-hidroxitamina D₂/25-hidroxitamina D₃ desde la formulación farmacéutica. Por ejemplo, la disolución del recubrimiento puede estar desencadenada por el pH del medio circundante, y la disolución gradual resultante del recubrimiento durante el tiempo expone la matriz al fluido del entorno intestinal. Una vez que el recubrimiento se vuelve permeable, la 25-hidroxitamina D₂/25-hidroxitamina D₃ se difunde desde la superficie exterior de la matriz. Cuando esta superficie se ha terminado o agotado, de 25-hidroxitamina D₂/25-hidroxitamina D₃, los depósitos subyacentes comienzan a agotarse por difusión a través de la matriz en desintegración hacia la solución externa.

En un aspecto, una formulación utilizada en la presente invención proporciona 25-hidroxitamina D₂ y/o 25-hidroxitamina D₃ en el interior de una matriz que enlaza los ingredientes de forma liberable en una liberación controlada sustancialmente constante cuando se expone al contenido del íleon.

La matriz que contiene la 25-hidroxitamina D₂ y/o la 25-hidroxitamina D₃ se recubre con un recubrimiento que es adecuadamente resistente a la desintegración por los jugos gástricos. La formulación revestida para liberación controlada de 25-hidroxitamina D₂/25-hidroxitamina D₃ se administra a continuación a los sujetos por vía oral, por ejemplo, sujetos y pacientes animales o humanos. A medida que la formulación se desplaza por la parte proximal del intestino delgado, el revestimiento entérico se vuelve progresivamente más permeable pero, en un entorno adecuado, proporciona un marco estructural persistente alrededor de la matriz que contiene 25-hidroxitamina D₂ y/o la 25-hidroxitamina D₃. La matriz que contiene 25-hidroxitamina D₂ y/o 25-hidroxitamina D₃ queda significativamente expuesta a los fluidos intestinales en el íleon a través del sobrerrecubrimiento impermeable, y la 25-hidroxitamina D₂/25-hidroxitamina D₃ se libera gradualmente a continuación mediante difusión simple y/o desintegración lenta de la matriz.

Una vez que ha liberado en la luz del íleon, la 25-hidroxitamina D₂/ 25-hidroxitamina D₃ se absorbe en el sistema linfático o en el torrente sanguíneo de la vena porta, al que se une y se transporta mediante el DBP. La parte principal de 25-hidroxitamina D₂/25-hidroxitamina D₃ se absorbe en un punto posterior al duodeno y el yeyuno. Estas partes proximales del intestino delgado pueden responder a niveles intraluminales elevados de 25-hidroxitamina D₂/25-hidroxitamina D₃ y, durante el proceso, pueden catabolizar cantidades significativas de la 25-hidroxitamina D₂/25-hidroxitamina D₃. Al retrasar sustancialmente la liberación de la 25-hidroxitamina D₂/25-hidroxitamina D₃ hasta el íleon, la composición farmacéutica descrita en el presente documento virtualmente elimina estos posibles efectos de primer paso en el intestino proximal, y reduce el catabolismo indeseado. Un catabolismo significativo de la vitamina D administrada antes de su absorción en el torrente sanguíneo disminuye significativamente su biodisponibilidad. La eliminación del primer paso reduce el riesgo de toxicidad de la vitamina D. Una liberación sustancialmente retardada de la 25-hidroxitamina D (es decir, más allá del duodeno y el yeyuno)

disminuye notablemente la cantidad de 25-hidroxivitamina D que se incorpora y se absorbe desde el intestino delgado a través de los quilomicrones (ya que la formación de quilomicrones y la absorción se produce principalmente en el yeyuno) y en correspondencia aumenta la cantidad de 25-hidroxivitamina D que se absorbe directamente a través de la pared intestinal y sobre el DBP en circulación en la linfa o sangre portal.

En una realización, la formulación oral de liberación controlada de 25-hidroxivitamina D₂ y/o 25-hidroxivitamina D₃ que se usa en la invención se prepara por lo general de acuerdo con el siguiente procedimiento. Una cantidad suficiente de 25-hidroxivitamina D₂ y/o 25-hidroxivitamina D₃ se disuelve completamente en un volumen mínimo de etanol calidad absoluta USP (u otro disolvente adecuado) y se mezcla con las cantidades y tipos adecuados de excipientes de calidad farmacéutica para formar una matriz que es sólida o semisólida tanto a temperatura ambiente como la temperatura normal del cuerpo humano. La matriz es totalmente o casi totalmente resistente a la digestión en el estómago e intestino delgado superior, y gradualmente se desintegra en la parte inferior del intestino delgado.

En una formulación adecuada, la matriz se une a la 25-hidroxivitamina D₂ y/o a la 25-hidroxivitamina D₃ y permite una liberación lenta, relativamente constante, es decir, sustancialmente constante, de la 25-hidroxivitamina D₂/25-hidroxivitamina D₃ durante un periodo de cuatro a ocho horas o más, mediante difusión simple y/o desintegración gradual, en el contenido de la luz de la parte inferior del intestino delgado. La formulación incluye además un revestimiento entérico que parcialmente se disuelve parcialmente en soluciones acuosas que tienen un pH de aproximadamente 7,0 a 8,0, o simplemente se disuelve lo suficientemente lentamente para que la liberación significativa de 25-hidroxivitamina D₂/25-hidroxivitamina D₃ se retrase hasta que la formulación pasa por el duodeno y el yeyuno.

Tal como se ha descrito anteriormente, en la invención reivindicada, la formulación se proporciona como una formulación oral de una dosis de liberación sostenida en el que la 25-hidroxivitamina D₂ y/o la 25-hidroxivitamina D₃ se proporciona en el interior de una matriz cerúlea e incluida en un material de recubrimiento. El medio para proporcionar la liberación controlada de la 25-hidroxivitamina D₂ y/o 25-hidroxivitamina D₃ se puede seleccionar entre cualquier de los sistema de administración con liberación controlada por matriz cerúlea de un principio activo durante un periodo de aproximadamente cuatro o más horas.

El sistema de matriz cerúlea proporciona una matriz lipófila. El sistema de matriz cerúlea puede utilizar cera de abejas, cera blanca, cera de cachalote cera o composiciones análogas. El principio o principios activos se dispersan en el aglutinante cerúleo que se desintegra lentamente en fluidos intestinales para liberar gradualmente el principio o principios activos. El aglutinante cerúleo que se impregna con la 25-hidroxivitamina D₂ y/o 25-hidroxivitamina D₃ se carga en cápsulas de gelatina blanda parcialmente reticuladas. El sistema de matriz cerúlea dispersa el principio o principios activos en un aglutinante cerúleo que se reblandece a la temperatura del cuerpo y se desintegra lentamente en los fluidos intestinales para liberar gradualmente el principio o principios activos. El sistema incluye de manera adecuada una mezcla de ceras, con la adición opcional de aceites, para conseguir un punto de fusión que sea superior a la temperatura corporal pero inferior a la temperatura de fusión de las formulaciones de gelatinas normalmente usadas para crear las envolturas de las cápsulas de gelatina duras y blandas, u otras formulaciones utilizadas para crear recubrimientos entéricos.

Específicamente, en una realización adecuada, las ceras seleccionadas para la matriz se funden y se mezclan completamente. En ese momento se añade la cantidad deseada de aceites, seguido por mezclado suficiente. La mezcla cerúlea se enfría gradualmente a continuación a temperatura hasta justo por encima de su punto de fusión. La cantidad deseada de 25-hidroxivitamina D₂ y/o 25-hidroxivitamina D₃, disuelta en etanol, se distribuye uniformemente por la matriz fundida, y la matriz se carga en cápsulas de gelatina blanda. Las cápsulas rellenas se tratan durante los periodos de tiempo adecuado con una solución que contiene un aldehído, tal como acetaldehído, para reticular parcialmente la envoltura de la cápsula de gelatina. La envoltura de gelatina cada vez está más reticulada, durante un periodo de varias semanas y, por lo tanto, se vuelve más resistente a la disolución en el contenido y parte superior del intestino. Cuando está bien formada, esta envoltura de gelatina se disuelve gradualmente después de la administración oral y se vuelve lo suficientemente porosa (sin desintegrarse totalmente) en el momento en el que alcanza el íleon para permitir que la 25-hidroxivitamina D₂ y/o 25-hidroxivitamina D₃ se difundan lentamente desde la matriz cerúlea al contenido de la parte inferior del intestino delgado.

La selección particular del material de recubrimiento entérico y el material de revestimiento para liberación controlada proporciona de manera adecuada una liberación controlada y sustancialmente constante durante un periodo de 4 a 8 horas o más, de tal forma que la liberación se retrase hasta que la formulación llegue al íleon. Además, la composición de liberación controlada utilizada en la presente invención, cuando se administra una vez al día, proporciona sustancialmente niveles intraluminales, intracelulares y en sangre de 25-hidroxivitamina D en comparación con una dosis análoga de una composición de 25-hidroxivitamina D₂/25-hidroxivitamina D₃ de liberación inmediata administrada una vez al día

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

De manera ventajosa, 25-hidroxivitamina D₂, 25-hidroxivitamina D₃ o combinaciones de las mismas junto con otros agentes terapéuticos se administran por vía oral de acuerdo con las realizaciones anteriormente descritas en cantidades de dosificación de 1 a 100 mcg por día, donde las cantidades de dosificación preferidas son de 5 a 50 mcg por día. Si los compuestos se administran junto con otros agentes terapéuticos, las proporciones de cada uno de los compuestos de la combinación a administrar dependerán de la patología concreta a tratar. Por ejemplo, se puede seleccionar administrar 25-hidroxivitamina D₂ y/o 25-hidroxivitamina D₃ por vía oral junto con una o más sales de calcio (previstas como un suplemento de calcio o aglutinante de fósforo de la dieta), bifosfonatos, calcimiméticos, ácido nicotínico, hierro, aglutinantes de fosfato, colecalciferol, ergocalciferol, esteroides activos de la vitamina D, agentes para el control de la glucemia y el colesterol, y diferentes agentes antineoplásicos. En la práctica, se utilizan dosis más altas de los compuestos de la presente invención donde el tratamiento terapéutico de una patología es el fin deseado, mientras que las dosis más bajas se utilizan por lo general con fines profilácticos, se entenderá que la dosis específica administrada en cualquier caso dado se ajustará de acuerdo con los compuestos específicos a administrar, la enfermedad a tratar, el estado del sujeto y el resto de hechos médicos relevantes que pueden modificar la actividad del fármaco o la respuesta del sujeto, como saben bien los expertos en la materia.

La inclusión de una combinación de 25-hidroxivitamina D₃ y 25-hidroxivitamina D₂ en el sistema de administración descrito permite que las formulaciones resultantes sean útiles para respaldar tanto la vitamina D₃ como los sistemas de D₂ endocrinos. Los suplementos de vitamina D orales actualmente disponibles y la formulación oral anteriormente comercializada de 25-hidroxivitamina D₃ respaldan simplemente uno u otro de los sistemas citados.

La presente invención se explicará adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que no se deben considerar como limitantes del alcance de la presente invención.

Ejemplo 1

Una realización de una formulación de liberación controlada para administración oral

Cera de abeja amarilla purificada y aceite de coco fraccionado se combinaron en una relación de 1:1 y se calentaron con mezcla continua a 75 grados centígrados hasta obtener una mezcla uniforme. La mezcla de cera se homogeneiza continuamente mientras se enfría a aproximadamente 45 grados centígrados. 25-hidroxivitamina D₂ y 25-hidroxivitamina D₃, en una relación de 1:1, se disuelven en etanol absoluto y la solución etanólica se añadió, con homogeneización continua, a la mezcla de cera fundida. La cantidad de etanol añadido está en el intervalo de 1 a 2 % v/v. El mezclado se continuó hasta que la mezcla es uniforme. La mezcla uniforme se introdujo en cápsulas de gelatina blanda. Las cápsulas se enjuagaron inmediatamente para eliminar los lubricantes de proceso y se sumergieron un corto plazo en una solución acuosa de acetaldehído para reticular la envoltura de gelatina. La concentración de la solución de acetaldehído y el tiempo de inmersión se seleccionan para conseguir una reticulación hasta el grado deseado, como se determina mediante espectrofotometría del infrarrojo cercano. Las cápsulas terminadas se lavan, se secan y se envasan.

Ejemplo 2

Ensayo farmacocinético en perros

Veinte perros Beagle macho se dividieron aleatoriamente en dos grupos comparables y no recibieron ningún suplemento de vitamina D en los siguientes 30 días. Al final de ese periodo, cada perro del Grupo n.º 1 recibió una única cápsula de gelatina blanda que contenía 25 mcg de 25-hidroxivitamina D₂ preparada en una formulación de liberación controlada análoga a la divulgada en el Ejemplo 1. Cada perro del otro grupo (Grupo n.º 2) recibió una única cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata que contenía 25 mcg de 25-hidroxivitamina D₂ disuelta en aceite de triglicérido de cadena intermedia. Ninguno de los perros recibió alimento al menos en las 8 horas anteriores a la dosificación. Se extrajo sangre de cada perro a las 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 analizó para determinar los niveles incluidos de 25-hidroxivitamina D, y los datos se analizaron por grupo de tratamiento. Los perros del Grupo n.º 1 mostraron un aumento más lento y un máximo inferior (C_{máx}) en niveles promedio en sangre de 25-hidroxivitamina D que los perros del Grupo n.º 2. Sin embargo, los perros del Grupo n.º 1 muestran una elevación más prolongada de los niveles promedio en sangre de 25-hidroxivitamina D₂ con respecto a los perros del Grupo n.º 2, a pesar de que la C_{máx} registrada en el Grupo n.º 1 es menor. El área bajo la curva (ABC) promedio, corregida para los niveles de fondo anteriores a la dosis (registrada a <t=0), es sustancialmente mayor para el Grupo n.º 1 de la 25-hidroxivitamina D. Estos procedimientos demuestran que la administración de 25-hidroxivitamina D₂ en la formulación descrita en la presente invención a perros da como resultado niveles de 25-hidroxivitamina D en sangre que aumentan mucho más gradualmente y permanecen más estables que tras dosificar la misma cantidad de 25-hidroxivitamina D₂ formulada para su liberación inmediata (en aceite de glicérido de cadena media). La mayor ABC calculada para los niveles en sangre de la 25-hidroxivitamina D en el Grupo n.º 1 demuestra que la biodisponibilidad de la 25-hidroxivitamina D₂ formulada como se describe en el presente documento mejora de manera notable.

Ejemplo 3

Ensayo farmacocinético en voluntarios sanos normales

Dieciséis adultos sanos no obesos, con edades de 18 a 24 años, participaron en un estudio farmacocinético de 11 semanas de duración en el que recibieron sucesivamente, en formato de doble enmascaramiento, dos formulaciones de 25-hidroxivitamina D₂. Una de las formulaciones (Formulación n.º 1) es una cápsula de gelatina blanda que contiene 100 mcg de 25-hidroxivitamina D₂ preparada en una formulación de liberación controlada análoga a la divulgada en el Ejemplo 1. La otra formulación (Formulación n.º 2) es una cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata de aspecto idéntico que contiene 100 mcg de 25-hidroxivitamina D₂ disuelta en aceite de triglicérido de cadena media. Durante los 60 días anteriores al inicio del estudio, y de manera continuada hasta la finalización del mismo, los sujetos dejaron de tomar otros suplementos de vitamina D. En los días 1, 3 y 5 del estudio, todos los sujetos proporcionaron muestras de sangre en ayunas para establecer los valores iniciales anteriores al tratamiento. En la mañana del Día 8, los sujetos proporcionaron una muestra de sangre en ayunas adicional ($t=0$), se asignaron aleatoriamente a uno de dos grupos de tratamiento. Ambos grupos recibieron una dosis con una única cápsula de ensayo o antes de tomar el desayuno: un grupo recibió una cápsula de Formulación n.º 1 y el otro grupo recibió una cápsula de la Formulación n.º 2. Se extrajo sangre de cada sujeto a las 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 adicionales de sangre en ayunas ($t=0$) y recibieron una dosis con una única cápsula de la formulación de ensayo antes de tomar el desayuno. Se volvió a extraer sangre de cada sujeto a las 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 analizó para determinar los niveles incluidos de 25-hidroxivitamina D, y los datos se analizaron por formulación de tratamiento tras la corrección según el contenido inicial. Se descubrió que la Formulación n.º 1 produce un aumento más lento y una C_{máx} inferior en los niveles promedio en sangre 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 promedio en sangre de 25-hidroxivitamina D₂ con respecto a la Formulación n.º 2, a pesar del hecho de que la C_{máx} registrada es menor. La ABC promedio es sustancialmente mayor tras la administración de la Formulación n.º 1 de la 25-hidroxivitamina D. Estos procedimientos demuestran que la administración de 25-hidroxivitamina D₂ en la formulación descrita en la presente invención a adultos humanos sanos da como resultado niveles de 25-hidroxivitamina D en sangre que aumentan mucho más gradualmente y permanecen más estables que tras dosificar la misma cantidad de 25-hidroxivitamina D₂ formulada para su liberación inmediata (en aceite de glicérido de cadena media). La mayor ABC calculada para los niveles en sangre de la 25-hidroxivitamina D tras la dosificación con la Formulación n.º 1 demuestra que la biodisponibilidad de la 25-hidroxivitamina D₂ formulada como se describe en el presente documento es mejor.

Ejemplo 4

Estudio de eficacia en varones voluntarios adultos con insuficiencia de vitamina D

La eficacia de tres formulaciones diferentes de vitamina D para restaurar la 25-hidroxivitamina D en suero a sus niveles óptimos (> 30 ng/ml) se analizó en un estudio de 23 días en varones sanos no obesos con diagnóstico de insuficiencia de vitamina D. Una de las formulaciones (Formulación n.º 1) es una cápsula de gelatina blanda que contiene 30 mcg de 25-hidroxivitamina D₃ preparado como se ilustra en la presente invención. La segunda formulación (Formulación n.º 2) es una cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata de aspecto idéntico que contiene 50.000 UI de ergocalciferol disuelto en aceite de triglicérido de cadena media. La tercera formulación (Formulación n.º 3) es una cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata, también de aspecto idéntico, que contiene 50.000 UI de colecalciferol disuelto en aceite de triglicérido de cadena media. Un total de 100 varones caucásicos y afroamericanos sanos participaron en este estudio, todos ellos con edades de 30 a 45 años y que tienen niveles séricos de 25-hidroxivitamina D entre 15 y 29 ng/ml (inclusive). Todos los sujetos se abstuvieron de tomar otros suplementos de vitamina D en los 60 días anteriores al inicio del estudio, y hasta la finalización del mismo, y de una exposición significativa a la luz solar. En el Día 1 y 2 del estudio, todos los sujetos proporcionaron muestras de sangre en ayunas por la mañana para establecer los niveles iniciales anteriores al tratamiento de 25-hidroxivitamina D en suero. En la mañana del Día 3, los sujetos proporcionaron una muestra de sangre en ayunas adicional ($t=0$), se asignaron aleatoriamente a uno de cuatro grupos de tratamiento, y se dosificaron con una única cápsula de ensayo antes de tomar el desayuno: cada uno de los sujetos del Grupo n.º 1 recibe una única cápsula de Formulación n.º 1, y cada uno de los sujetos de los Grupos n.º 2 y 3 recibieron una sola cápsula de Formulación n.º 2 o Formulación n.º 3, respectivamente. Los sujetos del Grupo n.º 4 recibieron una cápsula de placebo análoga. Cada uno de los sujetos del Grupo n.º 1 recibieron una cápsula adicional de Formulación n.º 1 en las mañanas de los días 4 a 22 antes del desayuno, pero los sujetos de los Grupos n.º 2, n.º 3 y n.º 4 no recibieron cápsulas adicionales. Se extrajo una muestra de sangre de cada sujeto por la mañana en ayunas, independientemente del grupo de tratamiento, en 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 analizó para determinar los niveles incluidos de 25-hidroxivitamina D, y los datos se analizaron por grupo de tratamiento tras la corrección según los valores iniciales. Los sujetos de los cuatro grupos de tratamiento mostraron niveles iniciales de 25-hidroxivitamina D en suero de aproximadamente 16 a 18 ng/ml, según el análisis de las muestras de sangre en ayunas obtenidas en los Días 1 a 3. Los sujetos del Grupo n.º 4 (grupo de control) no mostraron cambios significativos en la 25-hidroxivitamina D sérica promedio durante el estudio.

Los sujetos del Grupo n.º 1 mostraron un incremento mantenido de la 25-hidroxivitamina D sérica promedio que alcanza al menos 30 ng/ml en el día 23. En marcado contraste, los sujetos del Grupo n.º 2 mostraron importantes aumentos en la 25-hidroxivitamina D sérica promedio para los primeros días después de la dosis, alcanzando un máximo justo por encima de 25 ng/ml, a declinando rápidamente después. Al finalizar el estudio, la 25-hidroxivitamina D sérica es significativamente inferior a la inicial en el Grupo n.º 2. Los sujetos del Grupo n.º 3 mostraron aumentos continuos en la 25-hidroxivitamina D sérica promedio durante las 2 primeras semanas, con una disminución gradual pero progresiva, posteriormente. Al finalizar el estudio, la 25-hidroxivitamina D sérica promedio está por debajo de 30 ng/ml, siendo solamente 11 ng/ml mayor que el valor anterior al tratamiento. Los datos de este estudio demuestran que la administración de 600 mcg de 25-hidroxivitamina D₃, formulada como se describe en el presente documento y administrada a una dosis de 30 mcg por día durante 20 días, es sustancialmente más eficaz para restaurar los niveles séricos bajos de 25-hidroxivitamina D a los niveles óptimos que las formulaciones de liberación inmediata de 50.000 UI de ergocalciferol o colecalciferol administrado en monodosis, tal como recomiendan actualmente la NKP y otros expertos en terapia de sustitución con vitamina D.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación que comprende 25-hidroxitamina D₂, 25-hidroxitamina D₃, o una combinación de 25-hidroxitamina D₂ y 25-hidroxitamina D₃, para su uso en el tratamiento de la insuficiencia o deficiencia de 25-hidroxitamina D, o de una enfermedad asociada con la deficiencia de 25-hidroxitamina D, en un paciente, en el que la formulación se proporciona como una formulación oral de una dosis de liberación sostenida y en el que la 25-hidroxitamina D₂ y/o la 25-hidroxitamina D₃ se proporciona en el interior de una matriz cerúlea e incluida en un material de recubrimiento.
2. El uso de una formulación que comprende 25-hidroxitamina D₂, 25-hidroxitamina D₃, o una combinación de 25-hidroxitamina D₂ y 25-hidroxitamina D₃, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una insuficiencia o deficiencia por 25-hidroxitamina D, o de una enfermedad asociada con la deficiencia de 25-hidroxitamina D, en un paciente, en el que la formulación se proporciona como una formulación oral de una dosis de liberación sostenida y en el que la 25-hidroxitamina D₂ y/o la 25-hidroxitamina D₃ se proporciona en el interior de una matriz cerúlea e incluida en un material de recubrimiento.
3. La formulación de la reivindicación 1 para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 o el uso de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la matriz se cubre con un recubrimiento que es resistente a la desintegración en los jugos gástricos.
4. La formulación para el uso o el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la matriz cerúlea comprende una mezcla de ceras, con la adición opcional de aceites.
5. La formulación para el uso o el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende además una cápsula de gelatina, la matriz cerúlea incluida en la cápsula de gelatina, en el que la cápsula de gelatina está parcialmente reticulada.
6. La formulación para el uso o el uso de la reivindicación 5, en el que la cápsula de gelatina es una cápsula de gelatina dura.
7. La formulación para el uso o el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la formulación se obtiene disolviendo completamente una cantidad suficiente de 25-hidroxitamina D₂ y/o 25-hidroxitamina D₃ en un volumen mínimo de disolvente adecuado y mezclado con cantidades y tipos adecuados de excipientes de calidad farmacéutica para formar una matriz que es sólida o semisólida tanto a temperatura ambiente como a la temperatura normal del cuerpo humano, en el que la matriz es totalmente o casi totalmente resistente a la digestión en el estómago e intestino delgado superior.
8. La formulación para el uso o el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende de 1 a 50 mcg por dosis unitaria de la 25-hidroxitamina D₂, 25-hidroxitamina D₃, o combinación de 25-hidroxitamina D₂ y 25-hidroxitamina D₃.
9. La formulación para el uso o el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la liberación sostenida se realiza durante un período de al menos cuatro horas y se realiza en el interior de la luz del intestino delgado.
10. La formulación para el uso o el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende 25-hidroxitamina D₃.
11. La formulación para el uso o el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la 25-hidroxitamina D₂, 25-hidroxitamina D₃, o una combinación de 25-hidroxitamina D₂ y 25-hidroxitamina D₃ se proporciona como una formulación de dosificación oral de liberación sostenida para administración diaria.
12. La formulación para el uso o el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que la cantidad de dosificación de la 25-hidroxitamina D₂, 25-hidroxitamina D₃, o combinación de 25-hidroxitamina D₂ y 25-hidroxitamina D₃ es de 1 a 100 mcg por día.
13. La formulación para el uso de la reivindicación 1 o el uso de la reivindicación 2, en la que la liberación de la 25-hidroxitamina D₂ y/o 25-hidroxitamina D₃ se realiza a una velocidad tal que los niveles totales en suero o sangre de la 25-hidroxitamina D se mantienen o se elevan por encima de los niveles anteriores a la dosificación durante de 4 a 24 horas o más.