

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 757 517**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/593 (2006.01)

A61K 47/06 (2006.01)

A61K 47/14 (2007.01)

A61K 47/44 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2008** **E 18154616 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019** **EP 3342405**

54 Título: **Liberación controlada de 25-hidroxivitamina D**

30 Prioridad:

25.04.2007 US 913853 P

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

29.04.2020

73 Titular/es:

**OPKO IRELAND GLOBAL HOLDINGS, LTD.
(50.0%)**

**Citywest Business Campus 3013 Lake Drive
Dublin 24, IE y
Opko Renal, LLC (50.0%)**

72 Inventor/es:

**BISHOP, CHARLES W;
TABASH, SAMIR P;
AGUDOAWU, SAMMY A;
WHITE, JAY A;
CRAWFORD, KEITH H;
MESSNER, ERIC J y
PETKOVICH, P. MARTIN**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 757 517 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

Liberación controlada de 25-hidroxivitamina D

5 **ANTECEDENTES****Campo de la descripción**

10 **[0001]** La descripción se refiere en general a composiciones farmacéuticas de liberación controlada. Más particularmente, la invención se refiere a una formulación de liberación controlada para la administración oral de un compuesto de vitamina D.

Breve descripción de la tecnología relacionada

15 **[0002]** El colecalciferol y ergocalciferol (colectivamente arco denominado "Vitamina D") son precursores seco-esteroide solubles en grasa a prohormonas de vitamina D. Los metabolitos de la vitamina D conocidos como 25-hidroxivitamina D₂ y 25-hidroxivitamina D₃ (denominados colectivamente en este documento como "25-hidroxivitamina D") son prohormonas esteroides liposolubles para las hormonas de la vitamina D que contribuyen al mantenimiento de niveles normales de calcio y fósforo en el torrente sanguíneo.

20 **[0003]** El colecalciferol y el ergocalciferol están normalmente presentes en bajas concentraciones estables en la sangre humana. Ligeramente, si se produce un aumento en los niveles de vitamina D en la sangre después de las comidas, ya que las dietas no suplementadas tienen un bajo contenido de vitamina D, incluso aquellos que contienen alimentos enriquecidos con vitamina D. Casi todo el suministro humano de vitamina D proviene de alimentos fortificados, exposición a la luz solar o suplementos dietéticos, con la última fuente cada vez más importante. Los niveles de vitamina D en sangre aumentan solo gradualmente, si es que lo hacen, después de la exposición a la luz solar, ya que el 7-deshidroxicolesterol cutáneo se modifica por radiación UV a pre-vitamina D₃, que sufre conversión térmica en la piel a colecalciferol durante varios días antes de circular por la sangre. Por el contrario, los suplementos como los que están disponibles actualmente, causan aumentos marcados en los niveles intraluminal, sanguíneo e intracelular de vitamina D proporcional a la dosis administrada.

35 **[0004]** Tanto colecalciferol como ergocalciferol se metabolizan en prohormonas por las enzimas ubicadas principalmente en el hígado del cuerpo humano. El colecalciferol se metaboliza en una prohormona 25-hidroxivitamina D₃, y el ergocalciferol se metaboliza en dos prohormonas, 25-hidroxivitamina D₂ y 24 (S)-hidroxivitamina D₂. El colecalciferol y el ergocalciferol también pueden metabolizarse en prohormonas fuera del hígado en ciertas células, como los enterocitos, mediante enzimas que son idénticas o similares a las que se encuentran en el hígado. Las concentraciones elevadas de cualquiera de los precursores aumentan la producción de prohormona; Del mismo modo, la disminución de las concentraciones de precursores disminuye la producción de hormonas. Los aumentos en los niveles sanguíneos de colecalciferol y/o ergocalciferol ("colecalciferol/ergocalciferol") pueden elevar transitoriamente las concentraciones intracelulares de vitamina D, acelerar la producción de prohormona y elevar las concentraciones intracelulares y de prohormona en sangre. Los aumentos en los niveles sanguíneos de colecalciferol y/o ergocalciferol también pueden saturar las enzimas que producen las prohormonas, haciendo que el exceso de vitamina D se catabolice o se desvíe al almacenamiento a largo plazo en el tejido adiposo. La vitamina D almacenada en el tejido adiposo está menos disponible para la conversión futura a prohormonas. Las sobretensiones en los niveles intraluminales de vitamina D después de la ingestión de los suplementos orales actuales pueden aumentar directamente las concentraciones de vitamina D y prohormona en los enterocitos locales, ejerciendo así efectos de "primer paso" sobre el calcio y metabolismo del fósforo en el intestino delgado.

50 **[0005]** El arco de prohormonas de vitamina D metabolizado adicionalmente en los riñones en las hormonas potentes. La prohormona 25-hidroxivitamina D₃ se metaboliza en una hormona 1 α , 25-dihidroxivitamina D₃ (o calcitriol); asimismo, 25-hidroxivitamina D₂ y 24 (S)-hidroxivitamina D₂ se metabolizan en hormonas conocidas como 1 α , 25-dihidroxivitamina D₂ y 1 α , 24 (S)-dihidroxivitamina D₂, respectivamente. La producción de estas hormonas a partir de las prohormonas también puede ocurrir fuera del riñón en las células que contienen las enzimas requeridas.

55 **[0006]** Los aumentos repentinos en las concentraciones sanguíneas o de prohormona intracelular pueden promover la producción excesiva de hormonas extrarrenales, lo que conduce a efectos adversos locales sobre el metabolismo del calcio y el fósforo. Tales sobretensiones también pueden inhibir la producción de prohormona hepática a partir de la vitamina D suplementaria posterior y promover el catabolismo de la vitamina D y la 25-hidroxivitamina D en el riñón y otros tejidos.

60 **[0007]** Las concentraciones de hormona de la vitamina D en sangre se mantienen generalmente constante a través de la día en individuos sanos, pero pueden variar significativamente en períodos más largos de tiempo en respuesta a los cambios estacionales en la exposición al sol o cambios sostenidos en la ingesta de vitamina D. Normalmente, los niveles sanguíneos de colecalciferol, ergocalciferol y las tres prohormonas de vitamina D también son constantes durante el día, dado un suministro sostenido y adecuado de vitamina D por exposición a la luz solar y una dieta sin suplementos. Sin embargo, los niveles en sangre de colecalciferol y ergocalciferol pueden aumentar notablemente

después de la administración de los suplementos de vitamina D disponibles actualmente, especialmente a dosis que exceden en gran medida las cantidades necesarias para prevenir la deficiencia de vitamina D, raquitismo u osteomalacia.

5 **[0008]** Hormonas de vitamina D que tienen papeles esenciales en la salud humana que están mediadas por la vitamina D intracelulares receptores (VDR). En particular, las hormonas de la vitamina D regulan los niveles de calcio en la sangre al controlar la absorción de calcio en la dieta por el intestino delgado y la reabsorción de calcio por los riñones. Los niveles hormonales excesivos pueden conducir a un calcio en la orina anormalmente elevado (hipercalciuria), calcio en sangre (hipercalcemia) y fósforo en sangre (hiperfosfatemia). Las hormonas de la vitamina D también
10 participan en la regulación de la diferenciación celular y el crecimiento, la secreción de la hormona paratiroidea (PTH) por las glándulas paratiroides y la formación y el metabolismo óseo normales. Además, las hormonas de la vitamina D son necesarias para el funcionamiento normal de los sistemas musculoesquelético, inmune y renina-angiotensina. Se están postulando y aclarando muchas otras funciones para las hormonas de la vitamina D en función de la presencia documentada de VDR intracelular en casi todos los tejidos humanos.

15 **[0009]** El hiperparatiroidismo secundario es un trastorno que se desarrolla principalmente a causa de la deficiencia de vitamina D. Se caracteriza por niveles sanguíneos anormalmente elevados de PTH y, en ausencia de detección y tratamiento tempranos, se asocia con hiperplasia de la glándula paratiroides y una constelación de enfermedades metabólicas óseas. Es una complicación común de la enfermedad renal crónica (ERC), con una incidencia creciente a medida que progresa la ERC. El hiperparatiroidismo secundario también puede desarrollarse en personas con riñones sanos, debido a factores ambientales, culturales o dietéticos que impiden el suministro adecuado de vitamina D.

20 **[0010]** En cuanto a hiperparatiroidismo secundario y su aparición en la ERC, hay una pérdida progresiva de células de las nefronas proximales, el sitio principal para la síntesis de las hormonas de la vitamina D (en adelante "la 1,25-dihidroxitamina D") de 25-hidroxitamina D₃ y 25-hidroxitamina D₂. Además, la pérdida del funcionamiento de las nefronas conduce a la retención del exceso de fósforo, lo que reduce la actividad de la 25-hidroxitamina D-1 α -hidroxilasa, la enzima que cataliza la reacción para producir las hormonas D. Estos dos eventos explican los bajos niveles séricos de 1,25-dihidroxitamina D que se encuentran comúnmente en pacientes con ERC moderada a grave cuando el suministro de vitamina D es adecuado.

25 **[0011]** La reducción de los niveles séricos de 1,25-dihidroxitamina D causa secreción aumentada, y, en última instancia, excesiva, de PTH mediante mecanismos directos e indirectos. El hiperparatiroidismo resultante conduce a un recambio óseo notablemente aumentado y su secuela de osteodistrofia renal, que puede incluir una variedad de otras enfermedades, como osteítis fibrosa quística, osteomalacia, osteoporosis, calcificación extraesquelética y trastornos relacionados, por ejemplo, dolor óseo, inflamación periarticular y la esclerosis de Mockerberg. Los niveles reducidos de suero de 1,25-dihidroxitamina D también pueden causar debilidad muscular y retraso en el crecimiento con deformidades esqueléticas (más frecuentes en pacientes pediátricos).

30 **[0012]** Los niveles sanguíneos de 1,25-dihidroxitamina D están reguladas con precisión por un mecanismo de retroalimentación que implica PTH. La 1 α -hidroxilasa renal (o CYP27B1) es estimulada por PTH e inhibida por la 1,25-dihidroxitamina D. Cuando caigan los niveles sanguíneos de 1,25-dihidroxitamina D, las glándulas paratiroides detectan este cambio a través de los receptores de vitamina D intracelular y secretan PTH. La PTH secretada estimula la expresión de CYP27B1 renal y, por lo tanto, aumenta la producción de hormonas de vitamina D. A medida que las concentraciones sanguíneas de 1,25-dihidroxitamina D aumentan nuevamente, las glándulas paratiroides atenúan la secreción de PTH. A medida que disminuyen los niveles de PTH en sangre, disminuye la producción renal de hormonas de vitamina D. El aumento de los niveles en sangre de 1,25- dihidroxivitamina D también inhibe directamente la producción adicional de la hormona vitamina D por el CYP27B1.

35 **[0013]** La secreción de PTH puede suprimirse anormalmente en situaciones en las que las concentraciones sanguíneas de 1,25-dihidroxitamina D en sangre se vuelven excesivamente elevadas, como puede ocurrir en ciertos trastornos como la sarcoidosis o como resultado de dosis en bolo de terapias de reemplazo de hormonas con vitamina D. La sobrepresión o la secreción de PTH pueden causar o exacerbar alteraciones en la homeostasis del calcio. Las glándulas paratiroides y el CYP27B1 renal son exquisitamente sensibles a los cambios en las concentraciones sanguíneas de las hormonas de la vitamina D, de modo que la 1,25-dihidroxitamina D en suero está estrechamente controlada, fluctuando hacia arriba o hacia abajo en menos del 20% durante cualquier período de 24 horas. A diferencia de la producción renal de hormonas de vitamina D, la producción extrarrenal no está bajo control de retroalimentación precisa.

40 **[0014]** Los niveles sanguíneos de 1,25-dihidroxitamina D y el sustrato 25-hidroxitamina D prohormona, y la regulación del mismo, también pueden ser afectados por análogos de la hormona de la vitamina D, tales como 1 α -hidroxivitamina D₂ y 19-nor-1,25 dihidroxivitamina D₂.

45 **[0015]** Las acciones de las hormonas de la vitamina D en tejidos específicos dependen del grado al que se unen a (o ocupan) el VDR intracelular en esos tejidos. El colecalciferol y el ergocalciferol tienen afinidades por el VDR, que se estima que son al menos 100 veces más bajas que las de las hormonas de la vitamina D. Como consecuencia, las

concentraciones fisiológicas de colecalciferol y ergocalciferol ejercen poca o ninguna acción biológica sin metabolismo previo a las hormonas de la vitamina D. Sin embargo, los niveles suprafisiológicos de colecalciferol y ergocalciferol, en el rango de 10 a 1.000 veces mayor de lo normal, pueden ocupar suficientemente el VDR y ejercer acciones como las hormonas de la vitamina D. Del mismo modo, las prohormonas 25-hidroxitamina D₂ y 25-hidroxitamina D₃ tienen afinidades esencialmente idénticas por el VDR, que también se estima que son al menos 100 veces más bajas que las de las hormonas de la vitamina D. Como consecuencia, las concentraciones fisiológicas de 25-hidroxitamina D₂ y 25-hidroxitamina D₃ tienen pocas acciones biológicas, si es que tienen alguna, sin un metabolismo previo a las hormonas de la vitamina D. Sin embargo, los niveles suprafisiológicos de 25-hidroxitamina D₂ y 25-hidroxitamina D₁, en el rango de 10 a 1.000 veces mayor de lo normal, pueden ocupar suficientemente el VDR para ejercer acciones como las hormonas de la vitamina D.

[0016] La producción de prohormonas de vitamina D disminuye cuando la vitamina D es escasa, como en condiciones tales como insuficiencia de vitamina D o deficiencia de vitamina D (alternativamente, hipovitaminosis D). La baja producción de prohormonas de vitamina D conduce a niveles sanguíneos bajos de 25-hidroxitamina D. El suministro inadecuado de vitamina D a menudo se desarrolla en personas que están expuestas con poca frecuencia a la luz solar, tienen ingestas crónicas inadecuadas de vitamina D o sufren de condiciones que reducen la absorción intestinal de vitaminas liposolubles (como la vitamina D). Recientemente se ha informado que la mayoría de las personas que viven en las latitudes del norte tienen un suministro inadecuado de vitamina D. Si no se trata, el suministro inadecuado de vitamina D puede causar trastornos óseos graves, como raquitismo y osteomalacia.

[0017] El Instituto de Medicina (TOM) de la Academia Nacional de Ciencias ha llegado a la conclusión de que una ingesta adecuada (IA) de vitamina D para un individuo sano varía entre 200 a 600 UI por día, dependiendo de la edad y el sexo del individuo. Ver Comité permanente de evaluación científica de las ingestas dietéticas de referencia, ingestas dietéticas de referencia: calcio, fósforo, magnesio, vitamina D y flúor, Washington, DC: National Academy Press (1997), incorporado aquí como referencia. La IA para la vitamina D se definió principalmente sobre la base del nivel sérico de 25-hidroxitamina D suficiente para prevenir la deficiencia de vitamina D, raquitismo u osteomalacia (o al menos 11 ng/ml). El IOM también estableció un nivel de ingesta superior tolerable (UL) para la vitamina D de 2.000 UI por día, basado en la evidencia de que las dosis más altas se asocian con un mayor riesgo de hipercalcemia, hipercalcemia y secuelas relacionadas, incluidas arritmias cardíacas, convulsiones y vascularización generalizada y otras calcificaciones de tejidos blandos.

[0018] Suplementos orales de vitamina D disponibles en la actualidad están lejos de ser ideales para alcanzar y mantener óptimos niveles de 25-hidroxitamina D en la sangre. Estas preparaciones generalmente contienen 400 UI a 5,000 UI de vitamina D₃ o 50,000 UI de vitamina D₂ y están formuladas para una liberación rápida o inmediata en el tracto gastrointestinal. Cuando se administran en dosis crónicamente altas, como a menudo se requiere para la reposición de vitamina D, estos productos tienen limitaciones significativas y, a menudo, severas que se resumen a continuación.

[0019] Las dosis altas de suplementos de liberación inmediata de vitamina D producen aumentos repentinos en los niveles de vitamina D en sangre marcados, promoviendo así: (a) almacenamiento de la vitamina D en el tejido adiposo, que es indeseable porque almacenado vitamina D es menos disponible para la conversión hepática más tarde a 25-hidroxitamina D; (b) catabolismo hepático de vitamina D a metabolitos, que son menos útiles o ya no son útiles para aumentar los niveles de 25-hidroxitamina D en la sangre, a través de 24- y/o 26-hidroxilación; y, (c) la 24- o 25-hidroxilación intracelular excesiva de vitamina D, lo que conduce a un mayor riesgo de hipercalcemia, hipercalcemia e hiperfosfatemia.

[0020] Las dosis altas de suplementos de liberación inmediata de vitamina D también producen sobretensiones o picos en la sangre y intracelulares niveles de 25-hidroxitamina D, promoviendo de este modo: (a) la producción extrarrenal excesiva de hormonas de vitamina D, y que conducen a aberraciones locales en calcio y fósforo homeostasis y mayor riesgo de hipercalcemia, hipercalcemia e hiperfosfatemia; (b) catabolismo acelerado tanto de vitamina D como de 25-hidroxitamina D por 24- y/o 26-hidroxilación en el riñón y otros tejidos; (c) disminución de la producción hepática de prohormonas de vitamina D, lo que impide innecesariamente la reposición eficiente de la insuficiencia o deficiencia de vitamina D; y, (d) aberraciones locales en la homeostasis del calcio y el fósforo mediadas por la unión directa al VDR.

[0021] Además, las altas dosis de suplementos de liberación inmediata de vitamina D producen concentraciones farmacológicas suprafisiológicas de vitamina D, por ejemplo, en el lumen del duodeno, la promoción de: (a) 25-hidroxilación en los enterocitos y la estimulación local del absorción intestinal de calcio y fósforo, lo que aumenta el riesgo de hipercalcemia, hipercalcemia e hiperfosfatemia; (b) catabolismo de la vitamina D por 24- y/o 26-hidroxilación en los enterocitos locales, causando una biodisponibilidad sistémica disminuida; y (c) absorción principalmente a través de quilomicrones, lo que conduce a un aumento del catabolismo hepático.

[0022] Con frecuencia es necesaria la administración de suplementos de vitamina D por encima de la UL en ciertos individuos; sin embargo, los suplementos de vitamina D orales disponibles actualmente no son adecuados para mantener los niveles de 25-hidroxitamina D en sangre a niveles óptimos dados los problemas de administrar altas dosis de compuestos de vitamina D de liberación inmediata.

[0023] Concentraciones sanguíneas de la hormona de vitamina D también permanecen generalmente constante a través de la día en individuos sanos, pero pueden variar significativamente en períodos más largos de tiempo en respuesta a los cambios estacionales en la exposición al sol o alteraciones sostenidas en la ingesta de vitamina D. Las diferencias marcadas en los niveles normales de la hormona de la vitamina D se observan comúnmente en individuos sanos, con algunos individuos con concentraciones estables tan bajas como aproximadamente 20 pg/ml y otras tan altas como aproximadamente 70 pg/ml. Debido a este amplio rango normal, los profesionales médicos tienen dificultades para interpretar determinaciones de laboratorio aisladas del suero total de 1,25-dihidroxitamina D; un valor de 25 pg/ml puede representar un valor normal para un individuo o una deficiencia relativa en otro.

[0024] Niveles en sangre transitoriamente bajos de 1,25-dihidroxitamina D estimulan las glándulas paratiroides que secretan PTH para breves períodos que terminan cuando los niveles normales de la hormona de la vitamina D en sangre se restauran. Por el contrario, los niveles sanguíneos crónicamente bajos de 1,25-dihidroxitamina D estimulan continuamente las glándulas paratiroides para secretar PTH, lo que resulta en un trastorno conocido como hiperparatiroidismo secundario. Los niveles crónicamente bajos de hormonas también disminuyen la absorción intestinal de calcio, lo que conduce a una reducción de las concentraciones de calcio en la sangre (hipocalcemia) que estimulan aún más la secreción de PTH. Las glándulas paratiroides estimuladas continuamente se vuelven cada vez más hiperplásicas y eventualmente desarrollan resistencia a la regulación por las hormonas de la vitamina D. Sin la detección y el tratamiento tempranos, el hiperparatiroidismo secundario aumenta progresivamente en severidad, causando enfermedades óseas metabólicas debilitantes, incluyendo osteoporosis y osteodistrofia renal.

[0025] Se desarrollan niveles sanguíneos crónicamente bajos de 1,25-dihidroxitamina D cuando no hay suficiente CYP27B1 renal para producir el suministro requerido de hormonas de vitamina D, una situación que comúnmente surge en la ERC. La actividad del CYP27B1 renal disminuye a medida que la tasa de filtración glomerular (TFG) cae por debajo de aproximadamente 60 ml/min/1,73 m³ debido a la pérdida de nefronas en funcionamiento. En la enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), cuando los riñones fallan por completo y se requiere hemodiálisis para la supervivencia, el CYP27B1 renal a menudo queda completamente ausente. Cualquier CYP27B1 restante se inhibe en gran medida por el fósforo sérico elevado (hiperfosfatemia) causado por la excreción renal inadecuada de fósforo en la dieta.

[0026] Los niveles en sangre crónicamente bajos de 1,25-dihidroxitamina D también se desarrollan debido a una deficiencia de prohormonas de vitamina D, ya que la producción de hormonas renales no puede continuar sin los precursores requeridos. La producción de prohormona disminuye notablemente cuando el colecalciferol y el ergocalciferol son escasos, una condición a menudo descrita por términos como "insuficiencia de vitamina D". "Deficiencia de vitamina D" o "hipovitaminosis D". Por lo tanto, la medición de los niveles en sangre de 25-hidroxitaminas se ha convertido en el método aceptado entre los profesionales de la salud para controlar el estado de la vitamina D. Estudios recientes han documentado que la gran mayoría de los pacientes con ERC tienen niveles sanguíneos bajos de 25-hidroxitamina D, y que la prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D aumenta a medida que avanza la ERC.

[0027] De ello se deduce que las personas más vulnerables al desarrollo de los niveles en sangre crónicamente bajos de 1,25-dihidroxitamina D son aquellos con enfermedad renal crónica. La mayoría de los pacientes con ERC típicamente tienen niveles disminuidos de CYP27B1 renal y una escasez de prohormonas de 25-hidroxitamina D. No es sorprendente que la mayoría de los pacientes con ERC desarrollen hiperparatiroidismo secundario. Desafortunadamente, la detección temprana y el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en la ERC son raros, y mucho menos la prevención.

[0028] La Fundación Nacional del Riñón (NKF) ha centrado recientemente la atención de la comunidad médica sobre la necesidad para la detección y el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario temprano mediante la publicación de la *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease* [*Am. J. Kidney Dis.* 42:S1-S202, 2003]. Las pautas K/DOQI identificaron la etiología primaria del hiperparatiroidismo secundario como niveles sanguíneos crónicamente bajos de 1,25-dihidroxitamina D y recomendaron la detección periódica en las etapas 3 a 5 de la ERC para niveles elevados de PTH en sangre en relación con los rangos diana de PTH específicos del estadio, que para la etapa 3 es 35-70 pg/mL (equivalente a 3,85-7,7 pmol/L), para la etapa 4 es 70-110 pg/mL (equivalente a 7,7-12,1 pmol/L), y para la etapa 5 es 150-300 pg/mL (equivalente a 16,5-33,0 pmol/L) (definido en la directriz K/DOQI N° 1). En el caso de que el examen revelara que el valor de iPTH estaba por encima de los rangos previstos para las etapas 3 y 4 de la ERC, las Directrices recomendaron una evaluación de seguimiento de la 25-hidroxitamina D total en suero para detectar la posible insuficiencia o deficiencia de vitamina D. Si se observó 25-hidroxitamina D por debajo de 30 ng/ml, la intervención recomendada fue la terapia de reposición de vitamina D con ergocalciferol administrado por vía oral. Si se observó 25-hidroxitamina D por encima de 30 ng/ml, la intervención recomendada fue la terapia de reemplazo hormonal con vitamina D utilizando hormonas o análogos conocidos de vitamina D por vía oral o intravenosa. Las Directrices no recomendaron la aplicación concurrente de terapias de reposición de vitamina D y de reemplazo de hormonas de vitamina D, de acuerdo con las advertencias ordenadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos en los insertos de paquete para productos de reemplazo de hormonas de vitamina D.

[0029] Las Directrices NKF K/DOQI definieron Vitamina Suficiencia D como niveles séricos de 25-hidroxitamina D

≥ 30 ng/ml. La terapia de reposición de vitamina D recomendada para pacientes con "insuficiencia de vitamina D", definida como 25-hidroxivitamina D sérica de 16-30 ng/ml, fue de 50.000 UI por mes de vitamina D₂ oral durante 6 meses, administrada en dosis únicas mensuales o en dosis divididas de aproximadamente 1.600 UI por día. La terapia de reposición recomendada para pacientes con "deficiencia de vitamina D" fue más agresiva: para la deficiencia "leve", definida como 25-hidroxivitamina D sérica de 5-15 ng/ml, las pautas recomendaron 50.000 UI por semana de vitamina D₂ oral por 4 semanas, seguidas de 50.000 UI por mes durante otros 5 meses; para la deficiencia "grave", definida como 25-hidroxivitamina D sérica por debajo de 5 ng/ml, las Directrices recomiendan 50.000 UI/semana de vitamina D₂ oral durante 12 semanas, seguidas de 50.000 UI/mes durante otros 3 meses. Las dosis de 50.000 UI por semana son aproximadamente equivalentes a 7.000 UI por día.

RESUMEN

[0030] Un aspecto de la descripción proporciona una formulación farmacéutica sólida o semi-sólida, cerosa para liberación controlada de un compuesto de vitamina D en el tracto gastrointestinal de un sujeto que ingiere la formulación. La formulación incluye un agente transportador de liberación controlada ceroso, un agente lipóidico, un vehículo oleoso para el compuesto de vitamina D y un compuesto de vitamina D. La formulación proporciona la liberación controlada del compuesto de vitamina D incorporado en el mismo. La formulación preferiblemente está libre o esencialmente libre de desintegrantes.

[0031] En otro aspecto, la invención proporciona una forma de dosificación de liberación controlada de un compuesto de vitamina D que contiene (a) una cantidad farmacológicamente activa de un compuesto de vitamina D y (b) un agente modificador de la liberación que controla la velocidad de liberación de el compuesto de vitamina D de la forma de dosificación para reducir la C_{máx} y/o retrasar la T_{máx} y/o disminuir la C_{máx24h}/C_{24h} como se describe en el presente documento, Preferiblemente, tanto la C_{máx} se reduce como la T_{máx} se retrasa (aumenta), tales formas de dosificación de liberación controlada presentan la ventaja de aumento de la vida media de eliminación y/o toxicidad reducida y/o potencia mejorada (p. ej., capacidad de administrar una dosis reducida de compuesto de vitamina D, o de administrarla con menos frecuencia, para lograr un efecto terapéutico similar en comparación con una forma de dosis de liberación inmediata). En algunas realizaciones, el agente modificador de la liberación incluye un agente transportador de liberación controlada ceroso, un agente lipóidico y un vehículo oleoso para el compuesto de vitamina D. Opcionalmente, el agente modificador de la liberación y las formas de dosificación de la invención pueden estar libres o sustancialmente libres de desintegrantes.

[0032] Por lo tanto, una realización de la invención es un método de administración de una cantidad de un compuesto de vitamina D a un paciente de manera que la concentración máxima en suero del compuesto de vitamina D en un intervalo de dosis (C_{max}) se reduce en comparación con C_{max} para una cantidad equivalente de un compuesto de vitamina D administrado por inyección en bolo IV y/o una forma de dosificación oral de liberación inmediata equivalente. De manera similar, la invención proporciona una forma de dosificación de liberación controlada que tiene una cantidad o un compuesto de vitamina D que, cuando se administra a un paciente, da como resultado una C_{max} menor que C_{max} para una cantidad equivalente de un compuesto de vitamina D administrado por inyección en bolo IV y/o por una liberación inmediata equivalente, forma de dosificación oral. Por ejemplo, la reducción es preferiblemente por un factor de al menos 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% u 80%.

[0033] Otra realización de la invención es un método de administración de una cantidad de un compuesto de vitamina D a un paciente de manera que el cambio máximo en la concentración de suero de un compuesto de vitamina D en un intervalo de dosis se reduce en comparación con una cantidad equivalente de un compuesto de vitamina D administrado por inyección en bolo IV y/o una forma de dosificación oral de liberación inmediata equivalente. De manera similar, la invención proporciona una forma de dosificación de liberación controlada que tiene una cantidad de un compuesto de vitamina D que, cuando se administra a un paciente, da como resultado un cambio máximo en la concentración sérica de un compuesto de vitamina D en un intervalo de dosis menor que una cantidad equivalente de un compuesto de vitamina D administrado por inyección en bolo IV y/o por una forma de dosificación oral de liberación inmediata equivalente. Por ejemplo, la reducción es preferiblemente por un factor de al menos 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% u 80%.

[0034] Otra realización más de la invención es un método de administración de una cantidad de un compuesto de vitamina D a un paciente tal que la relación de la concentración máxima en suero dentro de las 24 horas después de la administración de una vitamina D compuesto a la concentración 24 horas después de la administración (C_{ma24hr}/C_{24hr}) se reduce en comparación con una cantidad equivalente de un compuesto de vitamina D administrado por inyección en bolo IV y/o una forma de dosificación oral equivalente de liberación inmediata. De manera similar, la invención proporciona una forma de dosificación de liberación controlada que tiene una cantidad de un compuesto de vitamina D que, cuando se administra a un paciente, da como resultado C_{max 24 h}/C_{24 h} menos que una cantidad equivalente de un compuesto de vitamina D administrado por inyección en bolo IV y/o por una forma de dosificación oral de liberación inmediata equivalente. Por ejemplo, la reducción es preferiblemente por un factor de al menos 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% u 80%.

[0035] Otra realización más de la invención es un método de administración de una cantidad de un compuesto de vitamina D a un paciente de tal manera que la vida media de eliminación (t_{1/2}) de un compuesto de vitamina D se

incrementa en comparación con $t_{1/2}$ para una cantidad equivalente de un compuesto de vitamina D administrado por inyección en bolo IV y/o una forma de dosificación oral de liberación inmediata equivalente. De manera similar, la invención proporciona una forma de dosificación de liberación controlada que tiene una cantidad de un compuesto de vitamina D que, cuando se administra a un paciente, da como resultado $1/2$ de un compuesto de vitamina D mayor que el de $t_{1/2}$ para una cantidad equivalente de un compuesto de vitamina D administrado por inyección en bolo IV y/o por una forma de dosificación oral de liberación inmediata equivalente. Por ejemplo, el aumento es preferiblemente por un factor de al menos 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200% o 300%.

[0036] Una realización adicional de la invención es un método de administración de una cantidad de un compuesto de vitamina D a un paciente tal que el tiempo para la concentración plasmática de un compuesto de vitamina D para alcanzar su máximo en un intervalo de dosis después de la administración (T_{max}) se incrementa en comparación con T_{max} para una cantidad equivalente de un compuesto de vitamina D administrado por inyección en bolo IV y/o una forma de dosificación oral de liberación inmediata equivalente. De manera similar, la invención proporciona una forma de dosificación de liberación controlada que tiene una cantidad de un compuesto de vitamina D que, cuando se administra a un paciente, da como resultado un T_{max} mayor que el de una cantidad equivalente de un compuesto de vitamina D administrado por inyección en bolo IV y/o por una forma de dosificación oral de liberación inmediata equivalente. Por ejemplo, el aumento es preferiblemente por un factor de al menos 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 300%, 500%, o 1000%.

[0037] En diversas realizaciones, se contemplan que las composiciones están asociadas con uno o más beneficios, tales como significativamente: el aumento de la biodisponibilidad del compuesto de vitamina D contenida por promover la absorción directamente en el torrente sanguíneo en lugar de en el sistema linfático a través de los quilomicrones; aumentar la biodisponibilidad del compuesto de vitamina D contenido al reducir el catabolismo en los enterocitos del intestino delgado superior; disminuyendo los efectos no deseados de primer paso del compuesto de vitamina D contenido en el duodeno; evitar la producción de aumentos suprafisiológicos adversos en los niveles sanguíneos del compuesto de vitamina D; prevenir la reducción de las concentraciones sanguíneas del compuesto de vitamina D por debajo de los niveles óptimos; restaurar las concentraciones sanguíneas del compuesto de vitamina D a niveles óptimos; mantener las concentraciones sanguíneas del compuesto de vitamina D a niveles tan óptimos; disminución de las interrupciones en el metabolismo de la vitamina D y aberraciones relacionadas en la homeostasis de PTH, calcio y fósforo; y disminuyendo el riesgo de efectos secundarios graves asociados con la reposición y reemplazo de vitamina D, incluyendo hipercalcemia, hiperfosfatemia y toxicidad por vitamina D. Uno o más de los beneficios mencionados anteriormente se pueden ver de forma independiente o en combinación.

[0038] Para las composiciones y métodos descritos en el presente documento, las etapas preferidas, los componentes preferidos, rangos de composición preferidas de la misma, y combinaciones preferidas de lo anterior, se puede seleccionar entre los diversos ejemplos proporcionados en este documento.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0039] Para facilitar aún más la comprensión de la presente invención, se añaden veintisiete figuras de dibujo.

La Figura 1 a la Figura 8 muestran gráficos del cambio en los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D_3 durante las primeras 24 horas posteriores a la administración para grupos de sujetos de prueba administrados con formulaciones de dosificación oral que incluyen 25-hidroxivitamina D_3 según el Ejemplo 1. Además, Figura 7 muestra una superposición de datos comparativos para formulaciones de liberación inmediata y controlada.

La Figura 9 a través de la Figura 11 muestran gráficos de la variación de niveles de suero de 25-hidroxivitamina D_3 durante el período del estudio del Ejemplo 1 para la formulación de liberación controlada Grupo 7 de acuerdo con la invención, la formulación de liberación inmediata de grupo 9 de acuerdo con la técnica anterior, y administración intravenosa del Grupo 10.

La Figura 12 muestra un gráfico de superposición de los datos en la Figura 9 y la Figura 10 para los Grupos 7 y 9, respectivamente, en el Ejemplo 1.

La Figura 13 a la Figura 18 muestran el perfil farmacocinético medio para cerdos en miniatura dosificados con formulaciones orales de liberación modificada e inmediata de 25-hidroxivitamina D_3 según el ejemplo 2. La figura 19 muestra una comparación de los perfiles farmacocinéticos para formulaciones de MR e IR de 250 μg de 25-hidroxivitamina D_3 según el ejemplo 2.

La Figura 20 muestra la concentración media de 25-hidroxivitamina D_3 en suero no corregida frente a los perfiles de tiempo para los Grupos 1 a 3 de cerdos en miniatura después de la administración de 25-hidroxivitamina D_3 de acuerdo con el Ejemplo 3.

La Figura 21 a la Figura 23 muestran la concentración sérica media corregida de 25-hidroxivitamina D_3 frente a los perfiles de tiempo para los Grupos 1 a 3 según el Ejemplo 3.

La Figura 24 muestra el cambio medio en los niveles de hormona paratiroidea para los animales del Grupo I desde la predosis hasta el día 21, y la Figura 25 muestra el cambio medio en los niveles de hormona paratiroidea para animales de Grupo 2 desde la predosis hasta el día 21, del Ejemplo 3.

5 La Figura 26 muestra la concentración sérica media de 25-hidroxivitamina D₃ frente a los perfiles de tiempo para los Grupos 1 a 5 de perros Beagle administrados con cápsulas de liberación modificada de 25-hidroxivitamina D₃ según el Ejemplo 4.

10 La Figura 27 muestra un perfil de liberación de disolución para 250 µg de cápsulas de acuerdo con el Ejemplo 2, que mostró un promedio de liberación de alrededor de 72% de 25-hidroxivitamina D₃ a las 24 horas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

15 **[0040]** Tal como se utiliza aquí, el término "toxicidad de la vitamina D" significa referencia a los efectos secundarios sufridos por niveles sanguíneos de vitamina D excesivamente elevados, incluyendo una o más de las náuseas, vómitos, poliuria, hipercalcemia y la hiperfosfatemia.

20 **[0041]** "Insuficiencia de vitamina D y la deficiencia" se define generalmente por tener niveles séricos de 25-hidroxivitamina D por debajo de 30 ng/mL (ver directrices Fundación Nacional del Riñón, NKF, Am J. Kidney Dis. 42: S1-S202 (2003), incorporado aquí como referencia).

25 **[0042]** Tal como se utiliza aquí, el término "hipercalcemia" se refiere a la condición en un paciente en el que el paciente ha corregido niveles de suero de calcio por encima de 10,2 mg/dL. Los niveles séricos corregidos normales de calcio para un humano están entre aproximadamente 8,6 a 10,2 mg/dL.

30 **[0043]** Tal como se utiliza aquí, el término "hiperfosfatemia" se refiere a una condición en un paciente que tiene función renal normal, o etapa 3-4 ERC, en el que el paciente tiene niveles de fósforo en suero por encima de 4,6 mg/dL. En un paciente que tiene ERC en estadio 5, la hiperfosfatemia ocurre cuando el paciente tiene niveles séricos superiores a 5,5 mg/dL. Los valores normales de fósforo sérico en un ser humano son 2,5-4,5 mg/dL.

35 **[0044]** Tal como se utiliza aquí, el término "sobre la supresión de plasma iPTH" se refiere a una condición en un paciente que tiene función renal normal, o etapa 1-3 ERC, en el que el paciente tiene niveles de plasma iPTH por debajo de 15 pg/mL. En un paciente con enfermedad renal crónica en estadio 4, se produce una supresión excesiva de la iPTH en plasma cuando el paciente tiene niveles de iPTH en plasma por debajo de 30 pg/ml. En un paciente que tiene ERC en etapa 5, se produce una supresión excesiva de la iPTH en plasma cuando el paciente tiene niveles de iPTH en plasma por debajo de 100 pg/ml.

40 **[0045]** Tal como se utiliza aquí, el término "terapia de reemplazo de hormonas de vitamina D" se refiere a la administración a un paciente de una cantidad efectiva de una vitamina activa la hormona D tales como 1,25-dihidroxivitamina D₃ y/o 1,25-dihidroxivitamina D₂, opcionalmente junto con u otros metabolitos y análogos de vitamina D que pueden ocupar sustancialmente el VDR intracelular.

45 **[0046]** Tal como se utiliza aquí, el término "sustancialmente constante" con respecto al nivel de suero o en sangre de vitamina D significa que el perfil de liberación de la formulación de liberación controlada (definido a continuación) no debería incluir incrementos en niveles totales de suero o sanguíneos de colecalciferol y ergocalciferol mayor de aproximadamente 10 nmol/L después de la administración de una dosis unitaria, opcionalmente durante un período de al menos 4 horas, 12 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días o 5 días. El término "sustancialmente constante" con respecto al nivel sérico o sanguíneo de prohormonas de 25-hidroxivitamina D significa que el perfil de liberación de cualquier formulación administrada como se detalla a continuación no debe incluir aumentos transitorios en los niveles séricos o sanguíneos totales de 25-hidroxivitamina D de mayor de aproximadamente 3 ng/ml después de la administración de una dosis unitaria. El término "sustancialmente constante" con respecto al nivel sérico o sanguíneo de una hormona activa de la vitamina D significa preferiblemente que el perfil de liberación de la formulación de liberación controlada no debe incluir aumentos en los niveles séricos o sanguíneos totales de 1,25-dihidroxivitamina D de más de aproximadamente 75 pg/ml de cada uno después de la administración de una dosis unitaria, 50
55 opcionalmente durante un periodo de preferiblemente al menos 30 minutos o 4 horas, etc.

60 **[0047]** Como se usa en el presente documento, los términos "liberación controlada", "liberación sostenida" y "liberación modificada" se usan indistintamente y se refieren a la liberación del compuesto de vitamina D administrado de una manera que se desvía de la liberación inmediata. Los términos "liberación controlada" y "liberación modificada" incluyen opcionalmente características de liberación retardada. Por ejemplo, un tipo de formulación de liberación controlada de liberación retardada se caracterizará por la C_{máx} en un momento mayor que la C_{máx} para una formulación de liberación inmediata. Como otro ejemplo, la liberación de una vitamina D administrada (colecalciferol y/o ergocalciferol) y/o un compuesto de 25-hidroxivitamina D será preferiblemente a una velocidad tal que los niveles séricos o sanguíneos totales de 25-hidroxivitamina D se mantengan o eleven por encima de niveles de predosificación durante un período prolongado de tiempo, por ejemplo, de 4 a 24 horas o incluso más. Como otro ejemplo, un tipo de formulación de liberación controlada de liberación sostenida se caracterizará por la liberación a una velocidad tal que 65

los niveles séricos o sanguíneos totales de un compuesto de 1,25-dihidroxitamina D se mantengan o eleven por encima de los niveles previos a la dosificación durante un período prolongado de tiempo, por ejemplo, de 20 a 40 minutos, de 1 a 15 horas o incluso más.

5 **[0048]** La "suprafisiología" en referencia a los niveles intraluminal, intracelular y sanguíneo de vitamina D se refiere a una concentración total del compuesto de vitamina D notablemente mayor que los niveles generalmente estables observados en un sujeto con vitamina D, un animal o un paciente humano en el transcurso de cualquier período de 24 horas por medición de laboratorio cuando la suplementación con vitamina D ha sido retenida por al menos 30 días. "Aumento suprafisiológico adverso" se refiere a una concentración local o sérica de un compuesto de vitamina D que
10 provoca efectos adversos, como la producción excesiva de hormonas extrarrenales, que conduce a efectos adversos locales sobre el metabolismo del calcio y el fósforo, inhibición de la 25-hidroxilación hepática de vitamina D, aumento catabolismo tanto de vitamina D como de 25-hidroxivitamina D, hiperealciuria, hipercalcemia y/o hiperfosfatemia, con posibles secuelas cardiovasculares.

15 **[0049]** Como se usa en este documento, el término "hiperparatiroidismo" se refiere a hiperparatiroidismo primario, hiperparatiroidismo secundario e hiperparatiroidismo secundario a la enfermedad renal crónica (Etapa 3, 4 o 5).

[0050] El término "sujeto" como se usa en este documento incluye generalmente los seres humanos, mamíferos (por ejemplo, los perros, gatos, roedores, ovejas, caballos, vacas, cabras), animales veterinarios y animales de zoológico.
20

[0051] También se entiende específicamente que cualquier valor numérico mencionado aquí incluye todos los valores desde el valor inferior al valor superior, es decir, todas las combinaciones posibles de valores numéricos entre el valor más bajo y el valor más alto enumerado deben considerarse expresamente declarado en esta solicitud. Por ejemplo, si un rango de concentración o un rango de efecto beneficioso se establece como 1% a 50%, se pretende que valores como 2% a 40%, 10% a 30%, o 1% a 3%, etc. se enumeran expresamente en esta especificación. Estos son solo ejemplos de lo que se pretende específicamente.
25

[0052] La administración de 25-hidroxivitamina D₃ en una formulación oral de liberación inmediata ha sido probada como un método alternativo de la suplementación con vitamina D. Este enfoque, que posteriormente se abandonó, causó problemas al igual que los suplementos de vitamina D utilizados actualmente. Específicamente, produjo picos o picos en la sangre y en los niveles intracelulares de 25-hidroxivitamina D. Sin tener la intención de estar sujeto a ninguna teoría en particular, se cree que los aumentos repentinos o picos en la sangre y los niveles intracelulares de 25-hidroxivitamina D promueven (a) el desplazamiento competitivo de las hormonas de la vitamina D de la proteína de unión a la vitamina D (DBP) en suero y el suministro excesivo de las hormonas desplazadas a los tejidos que contienen VDR, y (b) la producción renal y extrarrenal transitoriamente excesiva de hormonas de vitamina D, lo que en conjunto condujo a aberraciones locales en el metabolismo del calcio y el fósforo. Además, se cree que estos aumentos en los niveles de 25-hidroxivitamina D en sangre promueven el catabolismo de la vitamina D y la 25-hidroxivitamina D por 24- y/o 26-hidroxilación en el riñón y otros tejidos, regulación a la baja de la producción hepática de prohormonas de vitamina D, que impiden innecesariamente la reposición eficiente de la insuficiencia o deficiencia de vitamina D, y aberraciones locales adicionales en la homeostasis de calcio y fósforo mediada por la unión directa al VDR. Es importante destacar que se cree que la liberación inmediata de 25-hidroxivitamina D promueve su absorción intestinal a través de un mecanismo que implica sustancialmente el transporte al hígado en quilomicrones, en lugar de unirse al DBP sérico. Se cree que el suministro de 25-hidroxivitamina D al hígado a través de quilomicrones para aumentar significativamente la probabilidad de su catabolismo.
30
35
40
45

[0053] Un aspecto de la descripción proporciona una formulación farmacéutica sólida o semi-sólida, cerosa para liberación controlada de un compuesto de vitamina D en el tracto gastrointestinal de un sujeto que ingiere la formulación. La formulación incluye un agente transportador de liberación controlada cerosa, un agente de lipoidias, un vehículo aceitoso para el compuesto de vitamina D y un compuesto de vitamina D. La formulación proporciona la liberación controlada del compuesto de vitamina D incorporado en el mismo. La formulación está libre o esencialmente libre de desintegrantes.
50

[0054] El portador de liberación controlada de cera proporciona una formulación que es sólido o semi-sólido a temperatura ambiente y sólido, semi-sólido o líquido a temperatura corporal, preferiblemente semi-sólido o líquido a la temperatura corporal. Los ejemplos de vehículos adecuados para su uso incluyen ceras, tales como cera sintética, cera microcristalina, cera de parafina, cera de carnauba y cera de abejas; derivados de aceite de ricino polietoxilado, aceites vegetales hidrogenados, mono-, di- o tribehenatos de glicerilo; alcoholes de cadena larga, tales como alcohol estearílico, alcohol cetílico y polietilenglicol; y mezclas de cualquiera de los anteriores. Se prefieren las sustancias cerosas no digeribles, como la cera de parafina dura.
55
60

[0055] El portador de cera está presente preferiblemente en una cantidad mayor que aproximadamente 5% de la formulación, basado en el peso total de la formulación excluyendo cualquier recubrimiento o conchas (% en peso) adicionales. Por ejemplo, el vehículo ceroso puede comprender más del 5% en peso de la formulación, más del 10% en peso de la formulación, más del 15% en peso de la formulación, más del 20% en peso de la formulación y más del 25% en peso de la formulación. El vehículo ceroso está presente preferiblemente en una cantidad inferior al 50% en peso, inferior al 40% en peso, inferior al 35% en peso o inferior al 30% en peso. Los intervalos adecuados incluyen
65

5% en peso a 35% en peso, 15% en peso a 35% en peso y 20 a 30% en peso. Los ejemplos incluyen 15% en peso, 16% en peso, 17% en peso, 18 % en peso, 19% en peso, 20% en peso, 21% en peso, 22% en peso, 23% en peso, 24% en peso, 25% en peso. 26% en peso. 27% en peso, 28% en peso, 29% en peso y 30% en peso.

5 **[0056]** El agente lipoidico proporciona la liberación del compuesto de vitamina D a partir de la formulación en el tracto gastrointestinal del sujeto que está siendo tratado. Sin pretender estar sujeto a ninguna teoría particular de funcionamiento, se cree que el agente lipoidico puede cumplir una o más funciones preferidas, tales como crear una microemulsión del vehículo oleoso en el fluido gastrointestinal; proporcionando una retención gástrica prolongada, por ejemplo, mediante propiedades bioadhesivas de manera que la formulación interactúa con la capa mucosa del estómago y/o el intestino, y para mejorar la absorción del compuesto de vitamina D. Sin embargo, independientemente del mecanismo de acción, la invención no está limitada por ningún modo particular de operación.

15 **[0057]** Los componentes de agente lipoidico son preferiblemente anfífilos, en donde la molécula o ion contiene porciones tanto hidrófilas como lipofílicas. Estos componentes se pueden definir mediante un valor numérico basado en el sistema de equilibrio hidrófilo/lipófilo ("sistema HLB"). La escala HLB es una escala numérica, que se extiende desde 0 hasta aproximadamente 20, donde los números más bajos denotan más sustancias lipofílicas e hidrofóbicas, y los números más altos denotan más sustancias hidrofílicas y lipofóbicas. Se determina la afinidad de un compuesto por el agua, o por sustancias oleosas, y su valor HLB se asigna experimentalmente. El HLB del vehículo hidrofobo empleado en el presente documento será preferiblemente en un intervalo de aproximadamente 13 a aproximadamente 18.

25 **[0058]** Una variedad de agentes farmacéuticamente lipoidicos aceptables se pueden incorporar en la formulación. La cantidad de agente lipoidico presente en la formulación es preferiblemente al menos 5% en peso, al menos 15% en peso, al menos 35% en peso, al menos 40% en peso o al menos 45% en peso. Los intervalos adecuados incluyen aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 60% en peso, aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 60% en peso y aproximadamente 40 % en peso a aproximadamente 50% en peso.

30 **[0059]** En una realización, el agente lipoidico es un emulsionante lipófilo que tiene un HLB de menos de 7 y comprende un miembro seleccionado del grupo que consiste de monoglicéridos de ácidos grasos mixtos; diglicéridos de ácidos grasos mixtos; mezclas de mono y diglicéridos de ácidos grasos; ésteres de poliglicerol lipofílicos; ésteres de glicerol que incluyen monooleato de glicerilo, dioleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, monopalmitato de glicerilo y dipalmitato de glicerilo; ésteres de gliceril-lacto de ácidos grasos; ésteres de propilenglicol que incluyen monopalmitato de propilenglicol, monoestearato de propilenglicol y monooleato de propilenglicol; ésteres de sorbitán que incluyen monoestearato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán; ácidos grasos y sus jabones que incluyen ácido esteárico, ácido palmítico y ácido oleico; y mezclas de los mismos monooleato de glicerilo, dioleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, monopalmitato de glicerilo y dipalmitato de glicerilo; ésteres de gliceril-lacto de ácidos grasos; ésteres de propilenglicol que incluyen monopalmitato de propilenglicol, monoestearato de propilenglicol y monooleato de propilenglicol; ésteres de sorbitán que incluyen monoestearato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán; ácidos grasos y sus jabones que incluyen ácido esteárico, ácido palmítico y ácido oleico; y mezclas de los mismos.

45 **[0060]** Un agente lipoidico preferido se selecciona de entre glicéridos y derivados de los mismos. Los glicéridos preferidos se seleccionan del grupo que consiste en glicéridos de cadena media o larga, macroglicéridos de caprilcaproilo y mezclas de los mismos.

50 **[0061]** Glicéridos de cadena media preferidos incluyen, pero no se limitan a, monoglicéridos de cadena media, de cadena media diglicéridos, triglicérido caprílico/cáprico, monolaurato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, glicéridos caprílico/cáprico, glicerilmonocaprilato, monodicaprilato de glicerilo, triglicérido linoleico caprílico/cáprico, y triglicérido caprílico/cáprico/succínico.

55 **[0062]** Se prefieren los monoglicéridos que tienen un punto de fusión bajo para la fabricación de la formulación. Los monoglicéridos preferidos incluyen, pero sin limitación, monoestearato de glicerilo, monopalmitato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monocaprilato de glicerilo, monocaprato de glicerilo, monolaurato de glicerilo, etc., preferiblemente monoestearato de glicerilo (GMS). GMS es un agente emulsionante natural. Es soluble en aceite, pero poco soluble en agua. GMS tiene un valor HLB de 3,8. Otro monoglicérido preferido es el monooleato de glicerilo (OGM). El OGM es también un agente emulsionante natural; es soluble en aceite, pero poco soluble en agua, y tiene un valor HLB de 3,8.

60 **[0063]** En otra realización, el glicérido es un potenciador de la absorción seleccionado de macroglicéridos de caprilcaproilo. Los macroglicéridos de caprilcaproilo que se pueden emplear incluyen, pero no se limitan a, glicéridos de polietilenglicosilados, también conocidos como glicéridos poliglicolizados o glicéridos PEGilados. Los glicéridos de PEGilada que pueden emplearse en la composición incluyen, pero no se limitan a, mezclas de monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos y monoésteres y diésteres de polietilenglicol, glicéridos de almendras glicosiladas de polietileno, glicéridos de maíz glicosilados de polietileno y triglicéridos de caprico/caprico glicosilados de polietileno. El potenciador de la absorción preferiblemente tiene un valor HLB de 13 a 18, más preferiblemente de 13 a 15.

[0064] Un potenciador de la absorción preferido se conoce bajo el nombre comercial GELUCIRE, y está disponible comercialmente de Gattefossé Corporation, Paramus, New Jersey, EE.UU.. GELUCIRE es un excipiente bien conocido que es una familia de ésteres de ácidos grasos de glicerol y ésteres de PEG, también conocidos como glicéridos poliglicolizados. GELUCIRE se usa en diversas aplicaciones, incluida la preparación de composiciones farmacéuticas de liberación sostenida. Los compuestos GELUCIRE son materiales cerosos semisólidos inertes que son anfífilos y están disponibles con diferentes características físicas tales como punto de fusión, HLB y solubilidades en varios solventes. Son de superficie activa en la naturaleza y se dispersan o solubilizan en medios acuosos formando micelas, glóbulos microscópicos o vesículas. Se identifican por su punto de fusión/valor HLB. El punto de fusión se expresa en grados Celsius. Se puede elegir uno o una mezcla de diferentes grados de excipiente GELUCIRE para lograr las características deseadas de punto de fusión y/o valor HLB. La composición GELUCIRE preferido es GELUCIRE 44/14, un material ceroso semisólido con un punto de fusión de 44°C y un HLB de 14.

[0065] Otro potenciador de la absorción glicérido poliglicolizado preferido es caprilcaproilo macrogol-8-glicérido (CAS No. 85536- 07-8 y 84963-88-2). Esta es una mezcla de mono, di y triésteres de glicerol y de PEG 400 con ácidos grasos de cadena media (C₈-C₁₀) que se comercializa, por ejemplo, por Galtefossé Corporation, Paramus, Nueva Jersey, EE. UU. Con el nombre comercial LABRASOL. LABRASOL tiene un valor HLB de 14 y tiene la siguiente composición en peso: C₈-C₁₀ monoglicéridos aproximadamente 4%; C₈-C₁₀ diglicéridos aproximadamente 17%; C₈-C₁₀ triglicéridos aproximadamente 6%; Monoésteres C₈-C₁₀ de PEG 400 aproximadamente 14%; Diésteres C₈-C₁₀ de PEG 400 aproximadamente 36%; PEG 400 libre aproximadamente 20%; glicerol libre aproximadamente 3%.

[0066] Preferiblemente, el agente lipídico incluye una mezcla de un emulsionante lipófilo que tiene un HLB de menos de 7 y un potenciador de la absorción que preferiblemente tiene un valor HLB de 13 a 18. El emulsionante lipófilo está presente preferiblemente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 50% en peso, preferiblemente de aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 40% en peso, y el potenciador de la absorción está presente preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 20% en peso, preferiblemente de aproximadamente 8 a aproximadamente 15% en peso.

[0067] Los puntos de fusión bajos de muchas de las composiciones lipídicas sólidas proporcionan un medio de la incorporación de los ingredientes farmacéuticamente activos en ellos a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C por encima de sus respectivos puntos de fusión, y luego rellenan la masa fundida (solución y/o dispersión) en cápsulas de gelatina animal o vegetal. La masa fundida se solidifica dentro de las cápsulas al enfriar a temperatura ambiente.

[0068] El componente oleoso sirve como un vehículo, preferiblemente el vehículo principal, para el compuesto de vitamina D. Se puede usar cualquier aceite farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos incluyen animales (p. ej., pescado), vegetales (p. ej., soja) y aceites minerales. El aceite preferiblemente disolverá fácilmente el compuesto de vitamina D usado. Los componentes oleosos preferidos incluyen aceites no digeribles, tales como aceites minerales, particularmente parafinas líquidas y escualeno. El vehículo oleoso comprende preferiblemente aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 50% en peso de la formulación, más preferiblemente aproximadamente 15% en peso a aproximadamente 45% en peso aproximadamente 20% en peso 10 aproximadamente 40% en peso, o aproximadamente 15% en peso a aproximadamente 25% en peso. En una realización preferida, la parafina líquida puede caracterizarse por uno o más de los siguientes parámetros: gravedad específica de aproximadamente 0,88 a 0,89; viscosidad cinemática (40°C) alrededor de 64 a aproximadamente 70 cSt; peso molecular 424; % de hidrocarburos parafínicos alrededor de 59; y punto de fluidez -24°C. La relación entre el componente ceroso y el componente oleoso se puede optimizar para lograr la velocidad de liberación deseada del compuesto de vitamina D. Por lo tanto, si se usa un componente de aceite más pesado, se puede usar relativamente menos componente ceroso, y si se usa un componente de aceite más liviano, entonces se puede usar un componente relativamente más ceroso.

[0069] Cualquier compuesto de vitamina D adecuado para tratamiento profiláctico y/o terapéutico, y combinaciones de los mismos, se contemplan para su inclusión en la formulación descrita en el presente documento, la vitamina D, 25-hidroxivitamina D, 1,25-dihidroxivitamina D, y otros metabolitos y análogos de la vitamina D también es útil como compuestos activos en composiciones farmacéuticas. Los ejemplos específicos incluyen, entre otros, vitamina D₃ (colecalfiferol), vitamina D₂ (ergocalciferol), 25-hidroxivitamina D₃, 25-hidroxivitamina D₂, 1 α , 25-dihidroxivitamina D₃, 1 α , 25-dihidroxivitamina D₂, 1 α , 25-dihidroxivitamina D₄, y análogos de vitamina D (incluyendo todas las formas hidroxilo y dihidroxilo), incluyendo la 1,25-dihidroxi-19-nor-vitamina D₂, y 1 α - hidroxivitamina D₃. En un tipo de realización, el compuesto de vitamina D incluye una o más formas hidroxilo, como una combinación de 25-hidroxivitamina D₃ y 25-hidroxivitamina D₂. En algunas realizaciones, el compuesto de vitamina D se administra en una cantidad terapéuticamente efectiva (por ejemplo, una cantidad efectiva para prevenir o tratar la hipovitaminosis D y/o el hiperparatiroidismo secundario).

[0070] Un aspecto de la descripción incluye una composición que comprende una formulación de liberación controlada de colecalfiferol y/o ergocalciferol y un método de administración de una formulación de este tipo (en una realización, en altas dosis) para el tratamiento de insuficiencia de 25-hidroxivitamina D y deficiencia en un nivel de eficiencia hasta ahora inalcanzable: sin aumentos suprafisiológicos adversos en los niveles intraluminal, intracelular y sanguíneo de colecalfiferol, ergocalciferol y 25-hidroxivitamina D y sus consecuencias; y sin efectos secundarios graves asociados

con la suplementación con vitamina D, a saber, toxicidad por vitamina D.

[0071] El arco de composiciones de liberación controlado diseñado para contener concentraciones del colecalciferol/ergocalciferol en o por encima de la UL, y se preparan de una manera tal como para afectar liberación controlada, preferiblemente sustancialmente constante, de colecalciferol/ergocalciferol durante un período prolongado de tiempo. La elevación de concentraciones intraluminales, en sangre o intracelulares de cualquiera de los precursores aumentan la producción de prohormona. Además, las composiciones pueden diseñarse opcionalmente para 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. Al proporcionar una liberación lenta y constante del colecalciferol/ergocalciferol a lo largo del tiempo, aumentan las concentraciones sanguíneas, intraluminales e intracelulares de vitamina D, es decir, los niveles adversos de suprafisiología se mitigan o eliminan.

[0072] Se contemplan composiciones que comprenden vitamina D₃ a una dosis de más de 5.000 UI, o más de 7.500 UI, o más de 10.000 UI. Composiciones que comprenden una combinación de colecalciferol y ergocalciferol en una dosis unitaria de al menos 1.500 UI (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 se contemplan 12.500 UI. También se contemplan dosis unitarias de menos de 200.000 UI, o menos de 100.000 o 75.000 o 50.000 UI.

[0073] La invención también contempla que las dosis pueden administrarse a intervalos de una vez al día, una vez cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, semanalmente o cada 2 semanas. La dosis acumulada tomada cada vez puede ser de 1.500 UI (colecalciferol y ergocalciferol por separado 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 dosis de menos de 200.000 UI, o menos de 100.000 o 75.000 o 50.000 UI. Dichas dosis son preferidas para su uso con humanos adultos.

[0074] El colecalciferol y ergocalciferol se pueden incluir en cualquier proporción, por ejemplo, 9: 1 a 1: 9. Se considera que las proporciones que incluyen, pero no se limitan a 1: 1, mayor que 1: 1 de colecalciferol: ergocalciferol y menor que 1: 1 de colecalciferol: ergocalciferol, son útiles en diversas realizaciones.

[0075] Por ejemplo, una combinación de 1.500 IU de colecalciferol y ergocalciferol 1500 IU en una sola cápsula de dosis unitaria se contempla y/o en una dosis diaria. También se contemplan combinaciones de 1.000 UI de colecalciferol con 1.000 UI de ergocalciferol en una cápsula de dosis única y/o en una dosis diaria y 2.000 UI de colecalciferol con 2.000 UI de ergocalciferol en una sola cápsula de dosis unitaria y/o en una dosis diaria. El régimen de dosificación inicial de una cápsula de dosis unitaria de este tipo puede basarse en los niveles basales de suero 25 (OH) D (ng/ml) [umol/L], por ejemplo, como se detalla en la Tabla 1 a continuación para una combinación de 1.500 UI de colecalciferol y 1.500 UI ergocalciferol en una sola cápsula de dosis unitaria.

Tabla 1

Suero 25(OH)D (ng/ml) [nmol/L]	Descripción	Dosis	Duración	Comentario
<5 [12]	Grave deficiencia de vitamina D	2 cápsulas diariamente	8 semanas	Medir 25(OH) niveles D
5-15 [12-37]	Leve deficiencia de vitamina D	2 cápsulas diariamente	6 semanas	Medir 25(OH) niveles D
16-30 [40-75]	Insuficiencia de vitamina D	2 cápsulas diariamente	2 semanas	Medir 25(OH) niveles D
≥30 [≥75]	Suficiencia de vitamina D	1 cápsula diariamente	continúa	Medir 25(OH) niveles D /6 meses

[0076] Para mantener las concentraciones séricas de 25 (OH) D en 30 ng/ml o superior, una de tales cápsulas pueden administrarse por día para pacientes adultos.

[0077] La invención también incluye composiciones que comprenden las formulaciones orales de 25-hidroxivitamina D₂ y/o 25-hidroxivitamina D₃ ("25-hidroxivitamina D₂ /25-hidroxivitamina D₃") y métodos de administración de dichas formulaciones para el tratamiento de 25-insuficiencia de hidroxivitamina D y deficiencia sin sobretensiones suprafisiológicas en los niveles intraluminal, intracelular y sanguíneo de 25-hidroxivitamina D y sus consecuencias; sin causar un catabolismo sustancialmente aumentado de la 25-hidroxivitamina D administrada; y, sin causar efectos secundarios graves asociados con la suplementación con vitamina D, a saber, toxicidad por vitamina D.

[0078] Las composiciones de liberación controlada destinada a administración oral de acuerdo con la invención preferiblemente están diseñadas para contener concentraciones de la 25-hidroxivitamina D₂ /25-hidroxivitamina D₃ de

1 a 1000 µg por dosis unitaria y se preparan de tal manera de efectuar una liberación controlada o sustancialmente constante de la 25-hidroxitamina D₂ /25-hidroxitamina D₃, opcionalmente en el íleon del tracto gastrointestinal, de humanos o animales durante un período prolongado de tiempo. Las dosis preferidas incluyen 1 a 1000 µg por dosis unitaria, 1 a 600 µg, 1 a 400 µg, 1 a 200 µg, 1 a 100 µg, 5 a 90 µg, 30 a 80 µg, 20 a 60 µg, 30 a 60 µg, 35 a 50 µg, 5 a 50 µg, y 10 a 25 µg, por ejemplo 20 µg, 25 µg, 30 µg, 40 µg, 50 µg, 60 µg, 70 µg, 80 µg, 90 µg y 100 µg. Las composiciones pueden proporcionar una absorción sustancialmente aumentada de 25-hidroxitamina D mediante transporte en DBP y una absorción disminuida mediante transporte en quilomicrones. Las composiciones pueden proporcionar mantenimiento de niveles en sangre sustancialmente constantes de 25-hidroxitamina D durante el período de posdosificación de 24 horas. Al proporcionar una liberación gradual, sostenida y directa de la 25-hidroxitamina D₂ /25-hidroxitamina D₃ y una absorción preferentemente a DBP circulante (en lugar de a quilomicrones), picos de concentración de 25-hidroxitamina D en sangre, intraluminales e intracelulares, es decir, suprafisiología los niveles y el catabolismo no deseado relacionado se pueden mitigar o eliminar, además, al proporcionar una liberación gradual y sostenida, los niveles séricos de 25-hidroxitamina D se pueden aumentar y mantener de manera más predecible que mediante la administración de formulaciones orales de liberación inmediata, lo que permite una dosificación constante y reduciendo o eliminando la necesidad de monitorización frecuente del paciente.

[0079] En una clase preferida de realizaciones, las emisiones formulación de liberación modificada al menos 70%, más preferiblemente al menos 80% del compuesto de vitamina D en las primeras 24 horas después de la dosificación, por ejemplo aproximadamente 72%.

[0080] Ventajosamente, 25-hidroxitamina D₂, 25-hidroxitamina D₃ o combinaciones de los mismos junto con otros agentes terapéuticos puede ser por vía oral o por vía intravenosa administrada de acuerdo con las realizaciones descritas anteriormente en cantidades de dosificación de 1 a 100 µg por día, con las cantidades de dosificación preferidas de 5 a 50 µg por día, por ejemplo aproximadamente 10 a 25 µg. Las dosis preferidas proporcionarán un aumento promedio en suero de 25-hidroxitamina D₃ de aproximadamente 1 a 3 ng/ml.

[0081] En formas de realización, se contempla el método para incluir la administración de una formulación descrita en el presente documento para elevar y preferiblemente también mantener los niveles en sangre de 1,25-dihidroxitamina D a 25 pg/mL, 30 pg/ml o superior, por ejemplo, 25-65 pg/ml durante un período prolongado, por ejemplo, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses o más.

[0082] En un aspecto, un método para reducir o mantener rebajado hormona paratiroidea en suero en pacientes humanos incluye administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de una hormona vitamina D activa, tal como 1,25-dihidroxitamina D₂ de acuerdo con la descripción de este documento para bajar o mantener niveles bajos de hormona paratiroidea en suero, preferiblemente una cantidad que reduce los niveles de PTH en al menos un 30%, o alternativamente la cantidad necesaria para reducir los niveles séricos de PTH al rango diana para la etapa de ERC (por ejemplo, para la etapa 3 es 35-70 pg/mL (equivalente a 3,85-7,7 pmol/L), para la Etapa 4 es 70-110 pg/mL (equivalente a 7,7-12,1 pmol/L), y para la Etapa 5 es 150-300 pg/mL (equivalente a 16,5-33,0 pmol/L) (definido en la directriz K/DOQI N° 1)).

[0083] En otro aspecto, el método incluye la administración a un paciente que sufre de hiperparatiroidismo secundario a la enfermedad renal crónica (Etapa 3, 4 o 5) una cantidad eficaz de una hormona vitamina D activa, tal como 1,25-dihidroxitamina D₂ según la divulgación en este documento para disminuir el nivel de PTH en suero.

[0084] La dosificación de una 1,25-dihidroxitamina D para la administración oral generalmente es de aproximadamente 0,1 µg por semana a 100 µg por semana, preferiblemente de aproximadamente 0,7 µg por semana a aproximadamente 70 µg por semana, que se puede dividir en dosis diarias u otras dosis periódicas, como tres veces por semana para la administración concomitante con hemodiálisis. En realizaciones ejemplares, se contempla una dosificación oral equivalente a aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 µg por día.

[0085] Generalmente, un compuesto de 1,25-dihidroxitamina D es dispensado por forma de dosificación unitaria que comprende de aproximadamente 0,1 µg a aproximadamente 10 µg por unidad de dosificación, por ejemplo aproximadamente 1 µg a aproximadamente 4 µg, aproximadamente 2 µg de aproximadamente 10 µg, o aproximadamente 3 µg a aproximadamente 5 µg.

[0086] La administración de una hormona de la vitamina D, tales como la 1,25-dihidroxitamina D₂, como se describe en el presente documento también permite la entrega eficiente y predecible de una dosis predeterminada de hormona de vitamina D a un paciente. La disponibilidad temporal y cuantitativa de la hormona activa de la vitamina D no depende de la activación en el hígado u otro metabolismo. En consecuencia, se consideran posibles dosificaciones más bajas, en comparación con la administración por otros medios, para lograr efectos equivalentes, mientras que opcional o preferiblemente evitan o reducen los efectos secundarios, como se describió anteriormente.

[0087] Las dosificaciones descritas en la presente memoria se contemplan para cualquiera de los métodos terapéuticos descritos en el presente documento. Se apreciará que la cantidad real preferida de un compuesto de vitamina D en un caso específico variará de acuerdo con las composiciones particulares formuladas, el modo de

aplicación y el sitio particular a tratar. Las dosis pueden determinarse usando consideraciones convencionales, por ejemplo, mediante la comparación habitual de la actividad diferencial de la hormona y de un agente conocido, por ejemplo, mediante un protocolo farmacológico convencional apropiado.

5 **[0088]** Las dosis específicas para cada paciente en particular puede depender de una amplia variedad de factores, por ejemplo, de la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, de la dieta, del momento y modo de administración, de la tasa de excreción, y en medicamentos utilizados en combinación y la gravedad del trastorno particular al que se aplica la terapia.

10 **[0089]** Los pacientes en necesidad de la suplementación con vitamina D incluyen sujetos sanos y sujetos con riesgo para la insuficiencia o deficiencia de vitamina D, por ejemplo, sujetos con Etapa 1, 2, 3, 4 o 5 ERC; lactantes, niños y adultos que no toman leche fortificada con vitamina D (por ejemplo, sujetos intolerantes a la lactosa, sujetos con alergia a la leche, vegetarianos que no consumen leche y lactantes amamantados); sujetos con raquitismo; sujetos con piel oscura (por ejemplo, en los Estados Unidos, el 42% de las mujeres afroamericanas entre 15 y 49 años tenían deficiencia de vitamina D en comparación con el 4% de las mujeres blancas); los ancianos (que tienen una capacidad reducida para sintetizar vitamina D y también son más propensos a permanecer en el interior); adultos institucionalizados (que es probable que se queden adentro, incluidos los sujetos con enfermedad de Alzheimer o enfermos mentales); sujetos que cubren toda la piel expuesta (como miembros de ciertas religiones o culturas); sujetos que siempre usan protector solar (por ejemplo, la aplicación de protector solar con un valor de factor de protección solar (FPS) de 8 reduce la producción de vitamina D en un 95%, y los valores más altos de FPS pueden reducir aún más la vitamina D); sujetos con síndromes de malabsorción de grasa (que incluyen, entre otros, fibrosis quística, enfermedad hepática colestásica, otras enfermedades hepáticas, enfermedad de la vesícula biliar, deficiencia de enzimas pancreáticas, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de celiaquía o celulitis, o extirpación quirúrgica de parte o la totalidad de estómago y/o intestinos); sujetos con enfermedad inflamatoria intestinal; sujetos con enfermedad de Crohn; sujetos que tienen malas resecciones del intestino delgado; sujetos con enfermedad de las encías; sujetos que toman medicamentos que aumentan el catabolismo de la vitamina D, incluyendo fenitoína, fosfenitoína, fenobarbital, carbamazepina y rifampicina; sujetos que toman medicamentos que reducen la absorción de vitamina D, incluyendo colestiramina, colestipol, orlistat, aceite mineral y sustitutos de grasas; sujetos que toman medicamentos que inhiben la activación de la vitamina D, incluido el ketoconazol; sujetos que toman medicamentos que disminuyen la absorción de calcio, incluidos los corticosteroides; sujetos con obesidad (la vitamina D depositada en las reservas de grasa corporal es menos biodisponible); sujetos con osteoporosis; y/o mujeres posmenopáusicas. Según el informe del Instituto de Medicina sobre las ingestas dietéticas de referencia para la vitamina D, los datos de consumo de alimentos sugieren que las ingestas medias de vitamina D para las mujeres más jóvenes y mayores están por debajo de las recomendaciones actuales; datos sugieren que más del 50% de las mujeres jóvenes y mayores no están consumiendo cantidades recomendadas de vitamina D.

[0090] Opcionalmente excluidos de los métodos de la invención descrita en el presente documento son el tratamiento terapéutico de los sujetos que sufren de la osteodistrofia renal (incluyendo la osteomalacia y la osteítis fibrosa quística).

40 **[0091]** En otros aspectos, las composiciones y métodos de la invención son útiles para el tratamiento profiláctico o terapéutico de tratamiento de las enfermedades de vitamina D que responden, es decir, enfermedades en las que la vitamina D, 25-hidroxivitamina D o vitamina D activa (p. ej., 1,25-dihidroxivitamina D) previene la aparición o progresión de la enfermedad, o reduce los signos o síntomas de la enfermedad. Dichas enfermedades que responden a la vitamina D incluyen cáncer (por ejemplo, cáncer de mama, pulmón, piel, melanoma, colon, colorrectal, rectal, de próstata y de huesos). Se ha observado que la 1,25-dihidroxivitamina D induce la diferenciación celular e/o inhibe la proliferación celular in vitro para varias células. Las enfermedades sensibles a la vitamina D también incluyen enfermedades autoinmunes, por ejemplo, diabetes tipo I, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, polimiositis, dermatomiositis, esclerodermia, fibrosis. Enfermedad de Grave, enfermedad de Hashimoto, rechazo de trasplante agudo o crónico, enfermedad de injerto contra huésped aguda o crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, eczema y psoriasis, dermatitis, incluyendo dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis alérgica y/o dermatitis crónica. Las enfermedades sensibles a la vitamina D también incluyen otras enfermedades inflamatorias, por ejemplo, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal poliquística, síndrome de ovario poliquístico, pancreatitis, nefritis, hepatitis y/o infección. También se ha informado que las enfermedades sensibles a la vitamina D incluyen hipertensión y enfermedades cardiovasculares. Por lo tanto, la invención contempla el tratamiento profiláctico o terapéutico de sujetos con riesgo o que padecen enfermedades cardiovasculares, por ejemplo, sujetos con aterosclerosis, arteriosclerosis, enfermedad de la arteria coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, obesidad u otros trastornos de peso, trastornos lipídicos (p. ej., hiperlipidemia, dislipidemia, incluida la dislipidemia diabética asociada y la hipoalfalipoproteinemia de dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y HDL baja (lipoproteína de alta densidad), trastornos metabólicos (p. ej., metabolismo) diabetes mellitus tipo II, diabetes mellitus tipo I, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, complicaciones diabéticas que incluyen neuropatía, nefropatía, retinopatía, úlcera y cataratas del pie diabético) y/o trombosis.

65 **[0092]** Las enfermedades que pueden beneficiarse de una modulación en los niveles de compuestos de vitamina D incluyen, pero no se limitan a: (i) en la paratiroides - hipoparatiroidismo. Pseudohipoparatiroidismo, hiperparatiroidismo

secundario; (ii) en el páncreas - diabetes; (iii) en la tiroides - carcinoma medular; (iv) en la piel-psoriasis; cicatrización de la herida; (v) en el pulmón: sarcoidosis y tuberculosis; (vi) en el riñón - enfermedad renal crónica, VDRR hipofosfatémico, raquitismo dependiente de vitamina D ; (vii) en el tratamiento anticonvulsivo óseo, fibrogenesis imperfecta ossium, osteitis fibrosa quística, osteomalacia, osteoporosis, osteopenia, osteosclerosis, osteodistrofia renal, raquitismo; (viii) en el intestino: antagonismo de glucocorticoides, hipercalcemia idiopática, síndrome de malabsorción, esteatorrea, esprue tropical; y (ix) trastornos autoinmunes.

[0093] En realizaciones de la invención, la enfermedad que se beneficia de una modulación de los niveles de compuestos de vitamina D se seleccionan de entre cáncer, trastornos dermatológicos (por ejemplo psoriasis), trastornos de la paratiroides (por ejemplo hiperparatiroidismo y el hiperparatiroidismo secundario), trastornos de los huesos (por ejemplo osteoporosis) y trastornos autoinmunes.

[0094] La formulación se puede preparar por procedimientos bien conocidos por aquellos con conocimientos ordinarios en la técnica. Típicamente, las ceras, los agentes lipofílicos y los aceites farmacéuticamente aceptables se funden, si es necesario, para proporcionar un líquido fluido, lo que facilita la obtención de una mezcla homogénea. El compuesto de vitamina D se agrega al vehículo líquido de este modo, por ejemplo disuelto en un alcohol tal como etanol anhidro, y los ingredientes se mezclan para proporcionar una mezcla homogénea. La mezcla puede enfriarse y almacenarse antes de su posterior división en formas de dosificación unitarias, como cápsulas de gelatina rellenas.

[0095] En un método preferido, una porción del vehículo de aceite, cera sólida, y un emulsionante lipophilie se calientan a una temperatura relativamente alta (por ejemplo, 65°C) y se mezclaron antes de la adición de un potenciador de la absorción, seguido por mezcla adicional hasta homogéneo, luego se enfría a una temperatura elevada intermedia (por ejemplo, 50°C a 55°C). En un recipiente separado, un conservante antioxidante y el resto del vehículo oleoso se mezclan y se calientan a una temperatura elevada intermedia (por ejemplo, 50°C), luego se combinan y mezclan con la mezcla de cera hasta que se obtiene una solución homogénea. A continuación, una solución de compuesto de vitamina D en alcohol se combina con la solución cerosa homogénea, se mezcla hasta obtener una solución homogénea, preferiblemente llena en cápsulas, y luego se enfría a temperatura ambiente. En otro método preferido, una porción del vehículo de aceite, cera sólida y un emulsionante lipofílico se calientan a una temperatura de 55°C a 60°C y se mezclan antes de agregar un potenciador de absorción, seguido de una mezcla adicional, hasta que sea homogéneo. En un recipiente separado, un conservante antioxidante y el resto del vehículo de aceite se mezclan y calientan a una temperatura de 55°C a 60°C, luego se combinan y mezclan con la mezcla de cera hasta obtener una solución homogénea. A continuación, se combina una solución de compuesto de vitamina D en alcohol con la solución cerosa homogénea, se mezcla hasta obtener una solución homogénea, preferiblemente se llena en cápsulas, y luego se enfría a temperatura ambiente.

[0096] La formulación se coloca preferiblemente en cápsulas antes de la administración al paciente en necesidad de tratamiento. Dichas cápsulas pueden ser duras o blandas, y se prefieren las cápsulas blandas. La formulación puede rellenarse en cápsulas de gelatina utilizando maquinaria de llenado de cápsulas estándar, tal como fundiendo la formulación e inyectando en cápsulas blandas.

[0097] La formulación y los métodos de uso y fabricación se contemplan para incluir realizaciones que incluyen cualquier combinación de uno o más de los elementos opcionales adicionales, características y etapas descritas más adelante, a menos que se indique lo contrario.

[0098] Por lo tanto, en un tipo de realización, la formulación incluye además un conservante, tal como un antioxidante. Se prefiere el hidroxitolueno butilado (BHT).

[0099] En otro tipo de realización, el compuesto de vitamina D se administra en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos.

[0100] Si el compuesto de vitamina D se administra en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos, las proporciones de cada uno de los compuestos en la combinación que se administra dependerán del estado de enfermedad particular que se trate. Por ejemplo, uno puede optar por administrar por vía oral 25-hidroxivitamina D₂ y/o 25-hidroxivitamina D₃ con una o más sales de calcio (destinadas a ser un suplemento de calcio o aglutinante de fosfato en la dieta), bisfosfonatos, calcimiméticos, ácido nicotínico, hierro, fosfato aglutinantes, colecalciferol, ergocalciferol, esteroides activos de vitamina D, agentes de control de la glucemia y la hipertensión, diversos agentes antineoplásicos e inhibidores del CYP24 y otras enzimas del citocromo P450 que pueden degradar los agentes de la vitamina D. Además, se puede optar por administrar por vía intravenosa 25-hidroxivitamina D₂ y/o 25-hidroxivitamina D₃ con colecalciferol, ergocalciferol, esteroides activos de vitamina D, agentes de control de la glucemia y la hipertensión, diversos agentes antineoplásicos e inhibidores del CYP24 y otras enzimas citocromo P450 que puede degradar los agentes de vitamina D. En la práctica, se usan dosis más altas de los compuestos de la presente invención donde el tratamiento terapéutico de un estado de enfermedad es el final deseado, mientras que las dosis más bajas se usan generalmente con fines profilácticos, entendiéndose que la dosis específica administrada en cualquier caso dado se ajusta de acuerdo con los compuestos específicos que se administran, la enfermedad a tratar, la condición del sujeto y otros hechos médicos relevantes que pueden modificar la actividad del medicamento o la respuesta del sujeto, como bien saben los expertos en la técnica.

[0101] Como se describió anteriormente, la formulación se llena preferiblemente en cápsulas de gelatina, pero también se pueden administrar en forma pura, o con una o más capas de revestimiento externas, tales como un recubrimiento entérico. También se contempla que la formulación se pueda presionar en tabletas, y en tales casos se pueden incluir uno o más excipientes de presión de tabletas.

[0102] En las composiciones y métodos descritos en el presente documento, los pasos preferidos, los componentes preferidos, los intervalos de composición preferidos de los mismos y las combinaciones preferidas de los anteriores pueden seleccionarse de los diversos ejemplos específicos proporcionados en el presente documento. Por ejemplo, una formulación preferida incluye 25-hidroxivitamina D (por ejemplo, 25-hidroxivitamina D₃, por ejemplo aproximadamente 0,1% en peso (por ejemplo 12% en peso)), aproximadamente 2% en peso (por ejemplo, 2,32% en peso) de etanol, aproximadamente 10% en peso (por ejemplo, 9,75% en peso) GELUCIRE 44/14, aproximadamente 27% en peso (por ejemplo, 27,51% en peso) de parafina dura, aproximadamente 38% en peso (por ejemplo, 37,85% en peso) de GMS. aproximadamente 22% en peso (por ejemplo, 22,43% en peso) de aceite mineral, y opcionalmente una pequeña cantidad de conservante (por ejemplo, 0,02% en peso de BHT). Una variación de esta formulación incluirá aproximadamente un 20% de parafina dura y aproximadamente un 29% de aceite mineral.

[0103] Las especificaciones para aún otra realización preferida de una cápsula, y una realización de 50 µg, se muestran en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2

Ingrediente	Miligramo por cápsula	%p/p
25-hidroxivitamina D ₃	0,040	0,024
Etanol deshidratado	4,22	2,48
Parafina dura	33,97	19,98
Aceite mineral	50,80	29,88
GELUCIRE 44/14	16,59	9,76
GMS	64,35	37,85
BHT	0,034	0,020
Total	170,00	100,00

EJEMPLOS

[0104] Los siguientes ejemplos ilustran formulaciones y métodos específicos para su preparación. Los ejemplos se proporcionan para ilustración y no pretenden limitar el alcance de la invención.

Ejemplo 1 – Formulaciones de liberación modificadas

[0105] Nueve formulaciones orales de vitamina D se prepararon de acuerdo con la Tabla 3 a continuación mezclando homogéneamente los componentes identificados en las cantidades mostradas y llenando las mezclas en cápsulas de gelatina dura. La formulación 9 es una formulación de liberación inmediata según la técnica anterior, en la que MIGLYOL 812N es el nombre comercial de triglicéridos caprílicos/cápricos, disponible de CONDEA Chemie GmbH de Cranford, Nueva Jersey, EE. UU. Las formulaciones se administraron a grupos de cerdos miniatura de Yucatán (aproximadamente 10 kg), en dosis únicas equivalentes a 250 µg de 25-hidroxivitamina D₃. Cada grupo incluía cinco animales. Se administró un equivalente de 250 µg de 25-hidroxivitamina D₃ a un décimo grupo de cinco cerdos miniatura de Yucatán mediante inyección intravenosa

Tabla 3

	Ingrediente	25-(OH)- Vitamina D ₃	Etanol	Cera de carnauba	GELUCIRE 44/14	LABRASOL	Aceite de soja	BHT	Parafina dura	GMS	GMO	Parafina líquida	MIGLYOL 812N	Total
1	% p/p	0,12	2,32	14,63	9,75	9,75	63,40	0,02						100
	mg/Cap	0,25	4,75	30,00	20,00	20,00	130,00	0,04						205
2	% p/p	0,12	2,32	27,50	9,75	9,75	50,53	0,02						100
	mg/Cap	0,25	4,75	56,40	20,00	20,00	103,60	0,04						205
3	% p/p	0,12	2,32	14,63	9,75	37,85	35,31	0,02						100
	mg/Cap	0,25	4,75	30,00	20,00	77,60	72,40	0,04						205
4	% p/p	0,12	2,32	11,51	8,10	3,12	74,80	0,02						100
	mg/Cap	0,25	4,75	23,60	16,60	6,40	153,36	0,04						205
5	% p/p	0,12	2,32		9,75			0,02	14,63		37,85	35,31		100
	mg/Cap	0,25	4,75		20,00			0,04	30,00		77,60	72,40		205
6	% p/p	0,12	2,32		9,75			0,02	14,63	9,75	9,75	53,65		100
	mg/Cap	0,25	4,75		20,00			0,04	30,00	20,00	20,00	110,00		205
7	% p/p	0,12	2,32		9,75			0,02	27,51	37,85		22,43		100
	mg/Cap	0,25	4,75		20,00			0,04	56,40	77,60		46,00		205
8	% p/p	0,12	2,32					0,02	9,75	9,75	9,75	68,23		100
	mg/Cap	0,25	4,75					0,04	20,00	20,00	20,00	139,96		205
9	% p/p	0,12	2,32					0,02					97,54	100
	mg/Cap	0,25	4,75					0,04					199,96	205

[0106] Se recogió sangre antes de la dosis, y a las 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 96, 168, 240, 336, 432, 504, 576, y 672 horas después de la dosificación. Niveles de D₃ en el suero de 25-hidroxivitamina se ensayaron por cromatografía líquida/espectrometría de masas/espectrometría de masas (LC MS/MS).

5 **[0107]** Los gráficos de la variación en niveles D₃ de suero de 25-hidroxivitamina durante las primeras 24 horas para el arco de Grupos 1-8 mostrados en la Figura 1 a la Figura 8. Además, los datos para el arco de control de liberación inmediata Grupo 9 trazan con Datos del Grupo 7 en la Figura 7. Los perfiles de concentración muestran que la formulación del Grupo 7 según la invención (a) produjo un aumento gradual y sostenido en los niveles D₃ séricos de 25-hidroxivitamina durante las primeras 24 horas, y (b) evitó un aumento en los niveles de 25-hidroxivitamina D₃.

10 **[0108]** La Figura 9 a través de la Figura 11 muestran gráficos de la variación de niveles D₃ de suero de 25-hidroxivitamina durante el período de estudio para Grupos 7, 9, y 10, respectivamente. La Figura 12 muestra un gráfico de superposición de los datos en la Figura 9 y la Figura 10 para los Grupos 7 y 9, respectivamente.

15 **[0109]** Los perfiles de concentración de muestra que la formulación Grupo 7 de acuerdo con la invención produjo un gradual incremento cada vez mayor en el niveles D₃ de suero de 25-hidroxivitamina, se evita un aumento de niveles D₃ de 25-hidroxivitamina, y produjo un aumento sostenido de suero 25-hidroxivitamina D₃ durante un largo período de tiempo.

20 **[0110]** Las pruebas de disolución in vitro de las mismas formulaciones (medios de disolución: 0,056 lipasa en tampón Ctab/NaH₂PO₄, pH 6,8) durante un período de 120 minutos mostraron resultados generalmente consistentes con los datos in vivo (por ejemplo, formulaciones 2 y 7 mostraron un aumento más gradual e incompleto del % de disolución, mientras que el control de liberación inmediata mostró una liberación del 100% en 30 minutos).

25 **[0111]** Los datos de la Tabla 4 a continuación muestran diversos parámetros farmacocinéticos producidos en los sujetos de prueba por administración de la formulación de Grupo 7 de acuerdo con la invención en comparación con la formulación de liberación inmediata de la técnica anterior del Grupo 9 y la administración de la inyección del Grupo 10 IV. Los datos demuestran que la formulación del Grupo 7 según la invención evitó un pico de concentración, proporcionó una concentración máxima en un momento mucho más tarde que la forma de dosificación de liberación inmediata y la inyección intravenosa, y proporcionó una vida media de aclaramiento más larga que la forma de dosificación de liberación inmediata comparable. La formulación de Grupo 7 según la invención dio como resultado una eliminación más lenta de la 25-hidroxivitamina D₃ administrada de la circulación sistémica en comparación con el Grupo 9.

35 **[0112]** Una dosis única de 250 µg 25-hidroxivitamina D₃ administrada de acuerdo con la formulación del Grupo 7 de la invención a los mini-cerdos (aproximadamente 10 kg) dio lugar a un ng aproximadamente 40/ml de subida en suero 25-hidroxivitamina D₃. Se espera que una dosis única de 50 µg de 25-hidroxivitamina D₃ a un humano (aproximadamente 60 kg) aumente los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D₃ en aproximadamente 1,4 ng/ml.

40 **Tabla 4**

Grupo		AUC (0-672 h) (ng/ml h)	AUC (0-INF) (ng/ml h)	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	T1/2 (h)	Cmax _{2-4h} /C _{2-4h} (ng/ml)	BA (%)
7	AVG	8062,6	10425,7	39,5	39,2	120,9	1,42	
	STD	6259,2	6676,4	11,4	35,4	27,9	0,93	62,7
	% RSD	77,63	64,0	28,7	90,2	23,0	65,41	
9	AVG	12074,5	12201,4	204,8	3,5	71,5	2,23	
	STD	1028,0	1099,0	12,6	1,0	16,9	0,49	73,4
	% RSD	8,5	9,0	6,1	28,6	23,7	22,11	
10	AVG	15038,0	16616,1	154,9	1,5	132,4	2,12	
	STD	2903,4	3646,2	71,1	1,7	18,7	0,84	100,0
	% RSD	19,3	21,9	45,9	112,0	14,1	39,67	

55 **[0113]** Los datos comparativos de Cmax, Tmax y biodisponibilidad para las formulaciones de los Grupos 1-6 y 8 se muestran en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5

Grupo		C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	BA (%)
1	AVG	105,9	7,0	69,1
	STD	33,0	9,6	
	% RSD	31,2	137,0	
2	AVG	29,7	12,8	25,3
	STD	15,2	10,4	
	% RSD	51,2	80,9	
3	AVG	109,4	4,0	84,1
	STD	22,6	0,0	
	% RSD	20,6	0,0	
4	AVG	162,1	4,8	97,2
	STD	30,3	1,8	
	% RSD	18,7	37,3	
5	AVG	90,8	3,2	70,7
	STD	22,7	1,1	
	% RSD	24,9	34,2	
6	AVG	99,9	3,2	72,3
	STD	24,3	1,8	
	% RSD	24,4	55,9	
8	AVG	91,5	3,6	70,2
	STD	41,2	0,9	
	% RSD	45,0	24,8	

35 Ejemplo 2- Estudios farmacocinéticos en los cerdos miniatura con cápsulas orales

[0114] El propósito del estudio fue evaluar la absorción sistémica de 25-hidroxivitamina D₃ en cerdos Yucatán machos (~ 45 kg de peso corporal) después de la administración de: a) 1 x 250 µg 25-hidroxivitamina D₃ cápsula de liberación modificada (MR). b) 2 x 250 µg cápsulas MR, c) 4 x 250 µg cápsulas MR, d) 1 x 1000 µg cápsula MR, e) 1 x 250 µg liberación inmediata (IR) 25-hidroxivitamina D₃ cápsula, y f) 1 x 250 µg cápsula MR administrada en 3 días consecutivos.

[0115] Las formulaciones de MR se prepararon en base a la formulación del Ejemplo 1, Grupo 7, anterior. En el caso de la cápsula MR de 1000 µg, la mayor concentración de 25-hidroxivitamina D₃ fue compensado por una disminución relativa en etanol.

[0116] Para preparar la formulación IR 25-hidroxivitamina D₃ (0,12% peso/peso; 250 µg por cápsula) se disolvió en etanol USP (2,32% peso/peso; solubilizador) y se mezcló con aceite de maíz USP, (97,54% p/p; vehículo principal) e hidroxitolueno butilado (0,02% p/p; antioxidante). La solución de aceite de maíz (205 mg) se introdujo en cápsulas de gelatina dura de dos piezas de tamaño 0.

[0117] Ocho cerdos miniatura de Yucatán macho por grupo recibieron cada uno una dosis basada en el programa de dosificación en la Tabla 6 a continuación. Se recogió sangre de animales antes de la primera dosis y a las 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72 y 96 horas después de la primera dosis. A los animales del Grupo 6 se les administró una segunda y tercera dosis inmediatamente después de la recolección de las muestras de sangre de 24 y 48 horas, respectivamente. 25-hidroxivitamina D₃ se ensayó en todas las muestras recogidas. El calcio ionizado y el calcio total se determinaron en muestras recogidas de animales en el Grupo 1 y el Grupo 5 en los siguientes puntos de tiempo: pre dosis y a 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72, y 96 horas después de la primera dosis.

Tabla 6

Grupo ID	Número /Género de Animales	Vía de dosificación	Dosis / Animal
1M	8/macho	Oral	1 cápsula x 250 µg, liberación modificada
2M	8/macho	Oral	2 cápsulas x 250 µg, liberación modificada
3M	8/macho	Oral	4 cápsulas x 250 µg, liberación modificada
4M	8/macho	Oral	1 cápsula x 1000 µg, liberación modificada
5M	8/macho	Oral	1 cápsula x 250 µg, liberación inmediata
6M	8/macho	Oral	3 cápsulas x 250 µg, liberación modificada

[0118] Se sometió a ensayo 25-hidroxivitamina D₃ en suero porcino usando extracción en fase sólida (SPE) con cromatografía líquida de alta resolución con detección de espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS). Las muestras de suero se corrigieron al inicio para excluir las concentraciones endógenas o 25-hidroxivitamina D₃ del análisis farmacocinético. Para lograr esto, la pre-dosificación de concentración de 25-hidroxivitamina D₃ de cada animal se restó de cada una de sus concentraciones después de la dosis. A las muestras de suero por debajo de 1 ng/ml (límite inferior de cuantificación) se les asignó un valor de cero.

[0119] Se informó de los parámetros farmacocinéticos en la Tabla 7.

Tabla 7

Grupo		AUC _(0-24h) (ng/ml h)	AUC _(0-t) (ng/ml h)	C _{max} (ng/ml)	C _{24h} (ng/ml)	T _{max} (horas)	C _{max} /C _{24h}	C _{max} /AUC _(0-24h)
1	AVG	417,81	1838,73	31,58	26,08	26,50	1,28	0,08
	STDDEV	121,63	709,85	7,63	9,87	22,42	0,28	0,02
	% RSD	29,1	38,6	24,1	37,9	84,6	22,0	29,3
2	AVG	619,30	2862,75	47,86	36,80	30,50	1,42	0,10
	STDDEV	315,95	528,10	14,51	10,86	23,24	0,38	0,08
	% RSD	51,0	18,4	30,3	29,5	76,2	26,4	79,4
3	AVG	1059,99	4321,75	72,29	58,00	25,50	1,28	0,07
	STDDEV	232,36	894,26	18,76	18,35	23,22	0,27	0,008
	% RSD	21,9	20,7	26,0	31,6	91,1	21,1	11,5
4	AVG	642,79	2608,04	52,19	39,41	25,71	1,61	0,12
	STDDEV	392,48	1574,53	20,41	15,97	20,89	0,35	0,08
	% RSD	61,1	60,4	39,1	40,5	81,3	21,5	67,2
5	AVG	812,51	2374,50	49,73	30,97	5,75	1,63	0,06
	STDDEV	115,47	266,95	9,22	4,76	1,28	0,34	0,005
	% RSD	14,2	11,2	18,5	15,4	22,3	21,0	8,7

[0120] Parámetros farmacocinéticos de dosis normalizadas para los grupos 1 a 3 se presentan en la Tabla 8.

Tabla 8

Parámetros PK	Grupo 1			Grupo 2			Grupo 3		
	AVG	STDDEV	%RSD	AVG	STDDEV	%RSD	AVG	STDDEV	%RSD
AUC _(0-t) (ng/ml h) / µg	7,35	2,84	38,61	5,73	1,06	18,45	4,32	0,89	20,69
C _{max} (ng/ml) / µg	0,13	0,03	24,15	0,10	0,03	30,33	0,07	0,02	25,96
C _{24h} (ng/ml) / µg	0,10	0,04	37,85	0,07	0,02	29,50	0,06	0,02	31,64
AUC _(0-24h) (ng/ml h) / µg	1,67	0,49	29,11	1,24	0,63	51,02	1,06	0,23	21,92

[0121] Para los grupos que administraron 1, 2 y 4 cápsulas (250 µg de cápsulas MR), hubo un aumento de la exposición en función de la dosis. La exposición proporcional a la dosis se produjo a las dosis de 1 x 250 µg y 2 x 250 µg, mientras que se observó una exposición ligeramente inferior a la proporcional entre las dosis de 2 x 250 µg y 4 x 250 µg. El tiempo medio en el que se logró la concentración máxima (T_{max}) fue entre 25,5 a 30,5 h.

[0122] La comparación de la exposición de una sola cápsula (1 x 1000 µg) frente a cuatro cápsulas (4 x 250 µg) indicó una mayor exposición en animales a los que se les administró múltiples cápsulas. Los parámetros independientes de la dosis, como la T_{max} media, fueron similares para ambas estrategias de dosificación.

[0123] La comparación de la formulación de liberación modificada de 25-hidroxivitamina D₃ (MR) (Grupo 1) con la formulación de IR (Grupo 5), indicó que la formulación de MR evitó un pico en la concentración de suero 25-hidroxivitamina D₃. La biodisponibilidad relativa de la formulación de MR en comparación con la formulación de IR fue aproximadamente del 77%. Los animales que recibieron la formulación de MR exhibieron una T_{max} media de 26,5 h, lo que indicó un retraso significativo en comparación con los animales que recibieron la formulación de IR (T_{max} = 5,75 h).

[0124] La exposición se evaluó en animales que recibieron 1 x 250 µg de cápsulas de MR en los días 1, 2 y 3. El aumento medio en la concentración de 25-hidroxivitamina D₃ sobre el valor inicial 24 h después de la dosificación fue de 17,3, 31,5 y 43,9 ng/ml. después de la primera, segunda y tercera dosis respectivamente.

[0125] Las Figuras 13 a 18 muestran el perfil farmacocinético medio para animales en los Grupos 1-6, respectivamente. La Figura 19 muestra una comparación de perfiles farmacocinéticos para las formulaciones de RM e IR de 250 µg 25-hidroxivitamina D₃.

Ejemplo 3 - Estudios de exposición sistémica en cerdos miniatura con cápsulas orales

[0126] El propósito de este estudio fue evaluar el aumento de las concentraciones sistémicas de 25-hidroxivitamina D₃ en cerdos sanos normales macho Yucatán (~ 50-60 kg de peso corporal) mantuvieron en una dieta que incluya una ingesta adecuada de vitamina D, después de la administración diaria de lo siguiente: a) 25 µg de liberación inmediata (1R) de cápsulas de 25-hidroxivitamina D₃ (Grupo 1), b) 25 µg de liberación modificada (MR) de cápsulas de 25-hidroxivitamina D₃ (Grupo 2), y c) 125 µg MR de cápsulas de 25-hidroxivitamina D₃ (Grupo 3), durante 21 días.

[0127] Las formulaciones de MR se prepararon en base a la formulación del Ejemplo 1, Grupo 7, anterior. Las diferencias en la concentración de 25-hidroxivitamina D₃ fueron compensadas por cambios relativos en etanol.

[0128] Para preparar la formulación IR 25-hidroxivitamina D₃ (0,12% peso/peso; 250 µg por cápsula) se disolvió en etanol USP (2,32% peso/peso; solubilizador) y se mezcló con aceite de maíz USP, (97,54% p/p; vehículo principal) e hidroxitolueno butilado (0,02% p/p; antioxidante). La solución de aceite de maíz (205 mg) se introdujo en cápsulas de gelatina dura de dos piezas de tamaño 0.

[0129] Ocho cerdos miniatura de Yucatán macho por grupo recibieron cada uno una dosis diaria basada en el programa de dosificación en la Tabla 9, a continuación.

Tabla 9

Grupo ID	Número /Género de Animales	Vía de dosificación	Dosis /Animal
1M	8/macho	Oral	1 x 25 µg, liberación inmediata 25-hidroxivitamina D ₃ cápsula dosificada diariamente durante 21 días
2M	8/macho	Oral	1 x 25 µg, liberación modificada 25-hidroxivitamina D ₃ cápsula dosificada diariamente durante 21 días
3M	8/macho	Oral	1 x 125 µg, liberación inmediata 25-hidroxivitamina D ₃ cápsula dosificada diariamente durante 21 días

[0130] Se recogió sangre de animales antes de la primera dosis y diariamente a las 24 h después de la dosis diaria, antes de la dosis posterior. La concentración de suero de 25-hidroxivitamina D₃ se ensayó usando extracción en fase sólida (SPE) con alta cromatografía líquida de rendimiento con espectrometría de masas tandem de detección (LC-MS/MS). El calcio sérico total se determinó en muestras recogidas de animales en los siguientes puntos de tiempo: pre dosis (día 0) y 24 h después de la última dosis (día 21).

[0131] En los tres grupos, concentraciones de pre-dosis media de suero de 25-hidroxivitamina D₃ fueron de aproximadamente 26 ng/mL. Después de 21 dosis, se observó un aumento en el suero 25-hidroxivitamina D₃ en todos los animales. Después de la administración repetida de 25 µg de cápsulas RM o del IR, la concentración de suero de 25-hidroxivitamina D₃ aumentó a niveles por encima de 30 ng/mL y comenzó a estabilizarse a aproximadamente 45

y 55 ng/ml, respectivamente, a aproximadamente el día 17 a 18. Tras la administración de una sola dosis, el incremento en el suero de 25-hidroxivitamina D₃ entre los dos regímenes era comparable (3,84 frente a 4,18 ng/ml). Por otro lado, al finalizar la dosificación, el aumento fue aproximadamente un 60% mayor para los animales a los que se administró la formulación de IR. Este hallazgo indica que la biodisponibilidad de la cápsula de MR es comparable a la del IR después de una dosis única, pero que las cápsulas de MR presentan un método para repetir la dosificación de 25-hidroxivitamina D₃ en el que la 25-hidroxivitamina D₃ sistémica puede ser gradualmente aumentado.

[0132] Animales administrados con 125 µg de cápsulas RM mostraron mayores niveles de suero de 25-hidroxivitamina D₃. La administración de una dosis 5 veces mayor (125 µg versus 25 µg cápsulas MR) dio como resultado un aumento aproximadamente 5 veces mayor en 25-hidroxivitamina D₃ después de una dosis única y repetida. Este hallazgo indica que la exposición de las cápsulas de MR es proporcional a la dosis de 25 a 125 µg.

[0133] Se investigó el efecto de la administración de las cápsulas de IR y de MR a la concentración del calcio sérico. Después de la administración de 21 dosis de IR o MR, los niveles de calcio en suero no cambiaron de los niveles basales previos a la dosis. Este hallazgo indica que las cápsulas MR de 25-hidroxivitamina D₃ se pueden utilizar para aumentar los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D₃ por encima de 100 ng/ml sin causar un aumento en el calcio sérico.

[0134] La concentración media de 25-hidroxivitamina D₃ en suero no corregida frente a los perfiles de tiempo para los Grupos 1 a 3 se ilustra en la Figura 20. La concentración media de suero 25-hidroxivitamina D₃ corregida en línea de base frente a los perfiles de tiempo para los Grupos 1 a 3 se ilustra en la Figura 21, Figura 22 y Figura 23, respectivamente.

[0135] La Figura 24 muestra el cambio medio en los niveles de hormona paratiroidea para animales del Grupo 1 desde la predosis hasta el día 21, y la Figura 25 muestra el cambio medio en los niveles de hormona paratiroidea para animales del Grupo 2 desde la predosis hasta el día 21. La liberación inmediata y las formulaciones de MR elevan suero de 25-hidroxivitamina D₃; sin embargo, la formulación de liberación inmediata da como resultado disminuciones farmacológicas indeseables en la PTH. La formulación de MR no afecta las reducciones suprarisiológicas agudas de la PTH y permite una disminución gradual de la PTH, que se cree que está asociada con la adaptación fisiológica a los niveles marcadamente crecientes de 25-hidroxivitamina D₃. La formulación MR debe permitir el logro de niveles de 25-hidroxivitamina D₃ de suero más elevado sin problemas de seguridad asociados con reducción farmacológica indeseable de PTH.

Ejemplo 4 - Estudios farmacocinéticos en perros Beagle con cápsulas orales

[0136] Se administraron diariamente cápsulas de liberación modificada de 25-hidroxivitamina D₃ a perros Beagle (10 kg) durante 13 semanas consecutivas. Las formulaciones de MR se prepararon en base a la formulación del Ejemplo 1, Grupo 7, anterior. Las diferencias en la concentración de 25-hidroxivitamina D₃ fueron compensadas por cambios relativos en etanol.

[0137] Las cápsulas se administran por vía oral, como se muestra en la Tabla 10 a continuación.

Tabla 10

Grupo de tratamiento	Nivel de dosis nominal (µg/kg/día), basado en 10kg ave, peso	Dosis/Cápsula (µg)	Número de cápsulas
1. Grupo	0	0	1
2. Dosis baja	2,5	25	1
3. Dosis medio baja	12,5	125	1
4. Dosis medio alta	50	500	1
5. Dosis alta	100	1000	1

[0138] Los perros fueron desangrados antes de la primera dosis y en momentos específicos después de la primera dosis, hasta 13 semanas (92 días). El suero se genera y 25-hidroxivitamina D₃ se ensayó en el suero usando un método de espectrometría de masas de cromatografía líquida en tándem.

[0139] Concentración sérica media de 25-hidroxivitamina D₃ frente a perfiles de tiempo para los grupos 1 a 5 se ilustran en la Figura 26.

Ejemplo 5 - Liberación tras la disolución

[0140] La Figura 27 muestra un perfil de liberación de disolución para 250 µg de cápsulas según el Ejemplo 2 anterior, que mostró una liberación promedio de aproximadamente el 72% de 25-hidroxivitamina D₃ a las 24 horas. Como se describió anteriormente, preferiblemente la formulación de liberación modificada libera aproximadamente el 80% del

fármaco en las primeras 24 horas.

Ejemplo 6 Estudio de eficacia en voluntarios varones adultos sanos con insuficiencia de vitamina D

5 **[0141]** La eficacia de tres formulaciones diferentes de vitamina D para restaurar la 25-hidroxivitamina D en suero a niveles óptimos (> 30 ng/ml) se examina en un estudio de 23 días. de hombres sanos no obesos diagnosticados con insuficiencia de vitamina D. Una de las formulaciones (Formulación nº 1) es una cápsula de gelatina blanda que contiene 30 µg de 25-hidroxivitamina D₃ preparado como se describe en el Ejemplo 1, Grupo 7, anteriormente. La segunda formulación (Formulación nº 2) es una cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata de apariencia idéntica que contiene 50.000 UI de ergocalciferol disuelto en aceite de triglicéridos de cadena media. La tercera formulación (Formulación nº 3) es una cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata, también de apariencia idéntica, que contiene 50.000 UI de colecalciferol disuelto en aceite de triglicéridos de cadena media. Un total de 100 hombres caucásicos y afroamericanos sanos participan en este estudio, todos los cuales tienen entre 30 y 45 años y tienen niveles séricos de 25-hidroxivitamina D entre 15 y 29 ng/ml (inclusive). Todos los sujetos se abstienen de tomar otros suplementos de vitamina D durante 60 días antes del inicio del estudio y continúan hasta la finalización del estudio, y de una exposición al sol significativa. En los días 1 y 2 del estudio, todos los sujetos proporcionan muestras de sangre en la mañana en ayunas para establecer los valores basales previos al tratamiento de 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 cuatro grupos de tratamiento y se dosifican con una cápsula de prueba única antes de tomar el desayuno: los sujetos en el Grupo nº 1 reciben cada uno una cápsula única de Formulación nº 1, y los sujetos en los Grupos nº 2 y nº 3 cada uno recibe una sola cápsula de Formulación nº 2 o Formulación nº 3, respectivamente. Los sujetos en el Grupo nº 4 reciben una cápsula de placebo correspondiente. Los sujetos en el Grupo nº 1 reciben cada uno una cápsula adicional de Formulación nº 1 en las mañanas de los días 4 a 22 antes del desayuno, pero los sujetos en los Grupos nº 2, nº 3 y nº 4 no reciben cápsulas adicionales. Se extrae una muestra de sangre 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 recolectada se analiza para los niveles contenidos de 25-hidroxivitamina D, y los datos se analizan por grupo de tratamiento después de la corrección de los valores de referencia. Los sujetos en los cuatro grupos de tratamiento exhiben niveles promedio de 25-hidroxivitamina D en suero basales de aproximadamente 16 a 18 ng/ml, según el análisis de muestras de sangre en ayunas extraídas en los días 1 a 3. Los sujetos en el Grupo nº 4 (grupo control) no muestran signos significativos cambios en el suero medio 25-hidroxivitamina D en el transcurso del estudio. Los sujetos en el Grupo nº 1 muestran una 25-hidroxivitamina D sérica media en aumento constante que alcanza al menos 30 ng/ml en el día 23. En marcado contraste, los sujetos en el Grupo nº 2 muestran aumentos marcados en la 25-hidroxivitamina D sérica media durante los primeros días posdosificación, alcanzando un máximo de 29 ng/ml y luego disminuyendo rápidamente a partir de entonces. Al final del estudio, la 25-hidroxivitamina D sérica es significativamente más baja que la basal en el Grupo nº 2. Los sujetos en el Grupo nº 3 exhiben aumentos continuos en la 25-hidroxivitamina D sérica media durante las primeras 2 semanas después de la dosificación con disminuciones graduales, pero progresivas, que ocurren después de eso. Al final del estudio, la 25-hidroxivitamina D sérica media está por debajo de 30 ng/ml, siendo solo aproximadamente 11 ng/ml más alta que la línea base previa al tratamiento. Los datos de este estudio demuestran que la administración de 600 µg de 25-hidroxivitamina D₃, formulada como se describe aquí y administrada a una dosis de 30 µg por día durante 20 días, es sustancialmente más eficaz para restaurar los niveles séricos bajos de 25-hidroxivitamina D a niveles óptimos que las formulaciones de liberación inmediata de 50.000 UI de ergocalciferol o colecalciferol administrados en dosis únicas, como lo recomiendan actualmente el NKF y otros expertos líderes en terapia de reemplazo oral de vitamina D.

Ejemplo 7 Estudio de eficacia en pacientes con ERC en estadio 4 e hiperparatiroidismo secundario asociado con insuficiencia de vitamina D

50 **[0142]** La efectividad de la 25-hidroxivitamina D₃ de liberación inmediata y de liberación modificada oral en la restauración del suero total de 25-hidroxivitamina D a niveles óptimos (> 30 ng/ml) y se examina en un estudio de 6 meses de pacientes adultos varones y mujeres con ERC en estadio 4 e hiperparatiroidismo secundario asociado con insuficiencia de vitamina D. Se utilizan dos formulaciones en el estudio. Una de las formulaciones (Formulación nº 1) es una cápsula de gelatina blanda que contiene 40 µg de 25-hidroxivitamina D₃ en una formulación de liberación modificada. La segunda formulación (Formulación nº 2) es una cápsula de gelatina blanda que contiene 40 µg de 25-hidroxivitamina D₃ en una formulación de liberación inmediata. Un total de 100 sujetos participan en este estudio, todos los cuales tienen entre 30 y 70 años y tienen niveles séricos de 25-hidroxivitamina D entre 15 y 29 ng/mL (inclusive) y niveles séricos de hormona paratiroidea intacta (iPTH) por encima de los niveles diana. publicado en las directrices actuales de K/DOQI en el momento de la inscripción. Todos los sujetos se abstienen de tomar otros suplementos de vitamina D durante 60 días antes del inicio del estudio y continúan hasta la finalización del estudio, y de una exposición de suma significativa. Todos los sujetos comienzan la dosificación diaria con dos cápsulas de Formulación nº 1 o Formulación nº 2. El total de 25-hidroxivitamina D en suero se mide a intervalos quincenales y la iPTH en suero se determina en inversiones trimestrales. Después de 1 mes, la dosis diaria de ambas formulaciones se mantiene sin cambios en pacientes cuyo suero total de 25-hidroxivitamina D está entre 50 y 90 ng/ml. aumentó en una cápsula en pacientes cuyo total de 25-hidroxivitamina D en suero es inferior a 50 ng/ml, y disminuyó en una cápsula por día en pacientes cuyo total de 25-hidroxivitamina D en suero es superior a 90 ng/ml. Se realizan ajustes adicionales en la dosis diaria para mantener el suero total de 25-hidroxivitamina D entre 50 y 90 ng/ml. La dosificación con la

5 Formulación nº 1 y nº 2 se continúa indefinidamente, siempre que no se desarrollen hipercalcemia, hipercalciuria e hiperfosfatemia, en cuyo caso se realizan los ajustes apropiados en la dosificación. Después de 6 meses, se encuentra que los niveles séricos totales de 25-hidroxivitamina D de los sujetos permanecen estables entre 50 y 90 ng/ml con el tratamiento con la Formulación nº 1 y se descubre que la iPTH sérica se mantiene estable a niveles consistentes con los objetivos publicados en la K/Directrices DOQI. La incidencia de hipercalcemia, hipercalciuria e hiperfosfatemia es rara una vez que se ha logrado una dosificación estable. En contraste, después de 6 meses, no se encuentra que los niveles totales de 25-hidroxivitamina D en suero del sujeto permanezcan estables entre 50 y 90 ng/ml con el tratamiento con Formulación nº 2 y la iPTH sérica no alcanza niveles consistentes con los objetivos publicados en las Directrices K/DOQI. La incidencia de hipercalcemia, hipercalciuria e hiperfosfatemia son sustanciales.

10 **[0143]** Los datos de este estudio demuestran que la formulación de liberación modificada de 25-hidroxivitamina D₃ es efectiva para aumentar la 25-hidroxivitamina D sérica sin causar efectos secundarios inaceptables relacionados con el metabolismo del calcio y la PTH.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una formulación para uso en un método para tratar el hiperparatiroidismo secundario en un paciente humano con Enfermedad Renal Crónica (ERC), el método comprende administrar la formulación al paciente, en donde la formulación comprende una forma de dosificación oral de liberación controlada de 25-hidroxitamina D y en donde la 25-hidroxitamina D se administra en combinación con uno o más agentes seleccionados entre: una o más sales de calcio, bisfosfonatos, calcimiméticos, ácido nicotínico, hierro, aglutinantes de fosfato, agentes de control glucémico, agentes de control de hipertensión, agentes antineoplásicos, inhibidores de CYP24 e inhibidores de otras enzimas del citocromo P450 que pueden degradar los agentes de la vitamina D.
- 10 **2.** La formulación para uso de la reivindicación 1, que comprende administrar al paciente la forma de dosificación oral de liberación controlada de 25-hidroxitamina D en combinación con una o más sales de calcio.
- 15 **3.** La formulación para uso de la reivindicación 1, que comprende administrar al paciente la forma de dosificación oral de liberación controlada de 25-hidroxitamina D en combinación con uno o más bisfosfonatos.
- 4.** La formulación para uso de la reivindicación 1, que comprende administrar al paciente la forma de dosificación oral de liberación controlada de 25-hidroxitamina D en combinación con uno o más calcimiméticos.
- 20 **5.** La formulación para uso de la reivindicación 1, que comprende administrar al paciente la forma de dosificación oral de liberación controlada de 25-hidroxitamina D en combinación con ácido nicotínico.
- 6.** La formulación para uso de la reivindicación 1, que comprende administrar al paciente la forma de dosificación oral de liberación controlada de 25-hidroxitamina D en combinación con hierro.
- 25 **7.** La formulación para uso de la reivindicación 1, que comprende administrar al paciente la forma de dosificación oral de liberación controlada de 25-hidroxitamina D en combinación con uno o más aglutinantes de fosfato.
- 8.** La formulación para uso de la reivindicación 1, que comprende administrar al paciente la forma de dosificación oral de liberación controlada de 25-hidroxitamina D en combinación con uno o más agentes de control glucémico.
- 30 **9.** La formulación para uso de la reivindicación 1, que comprende administrar al paciente la forma de dosificación oral de liberación controlada de 25-hidroxitamina D en combinación con uno o más agentes de control de la hipertensión.
- 10.** La formulación para uso de la reivindicación 1, que comprende administrar al paciente la forma de dosificación oral de liberación controlada de 25-hidroxitamina D en combinación con uno o más agentes antineoplásicos.
- 35 **11.** La formulación para uso de la reivindicación 1, que comprende administrar al paciente la forma de dosificación oral de liberación controlada de 25-hidroxitamina D en combinación con uno o más inhibidores de CYP24.
- 40 **12.** La formulación para uso de la reivindicación 1, que comprende administrar al paciente la forma de dosificación oral de liberación controlada de 25-hidroxitamina D en combinación con uno o más inhibidores de otras enzimas del citocromo P450 que pueden degradar los agentes de la vitamina D.
- 13.** Una formulación adecuada para la liberación controlada de un compuesto de vitamina D en el tracto gastrointestinal de un sujeto que ingiere la formulación, que comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 25-hidroxitamina D2, 25-hidroxitamina D3, o una combinación de los mismos, en combinación con uno o más agentes seleccionados entre: uno o más calcimiméticos, inhibidores de CYP24 e inhibidores de otras enzimas del citocromo P450 que pueden degradar los agentes de vitamina D.
- 45 **14.** La formulación de la reivindicación 13, que comprende el compuesto seleccionado del grupo que consiste en 25-hidroxitamina D2, 25-hidroxitamina D3, o una combinación de los mismos, en combinación con uno o más calcimiméticos.
- 50 **15.** La formulación de la reivindicación 13, que comprende el compuesto seleccionado del grupo que consiste en 25-hidroxitamina D2, 25-hidroxitamina D3, o una combinación de los mismos, en combinación con uno o más inhibidores de CYP24.
- 55 **16.** La formulación de la reivindicación 13, que comprende el compuesto seleccionado del grupo que consiste en 25-hidroxitamina D2, 25-hidroxitamina D3, o una combinación de los mismos, en combinación con uno o más inhibidores de enzimas del citocromo P450 que no son CYP24 que pueden degradar los agentes de vitamina D.
- 60

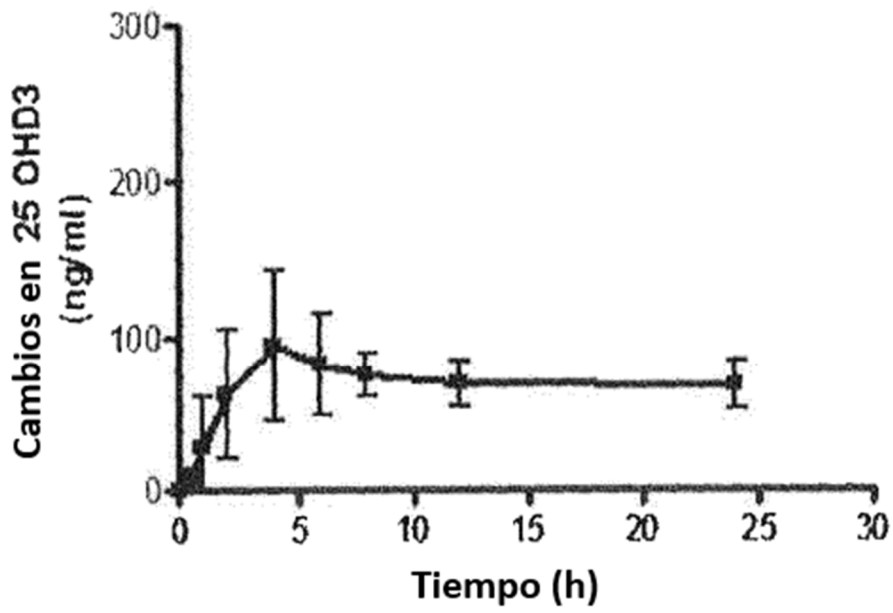


Figura 1

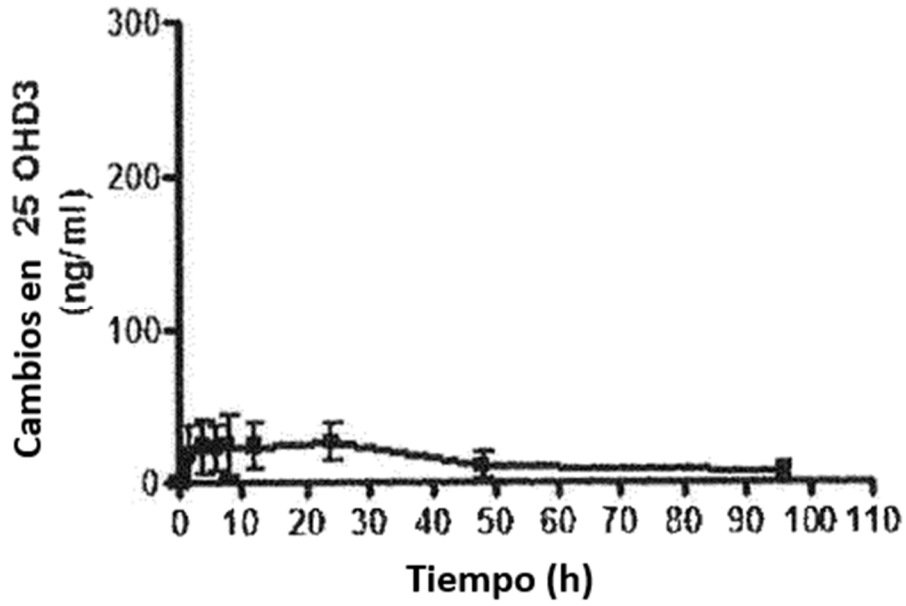


Figura 2

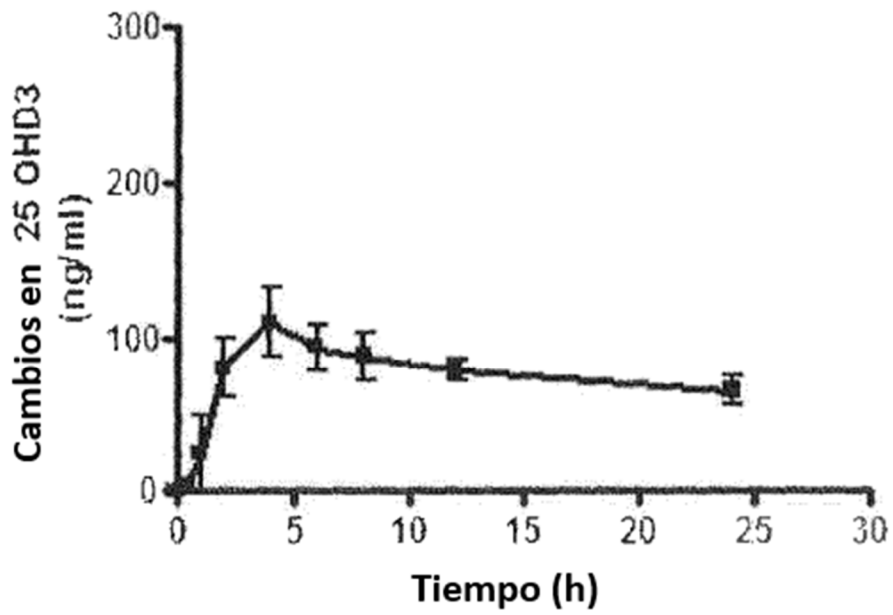


Figura 3

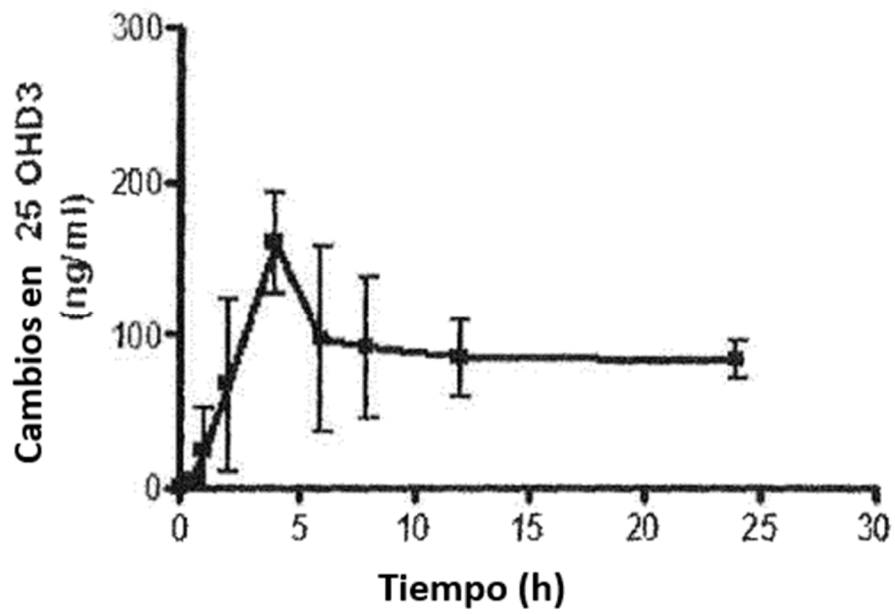


Figura 4

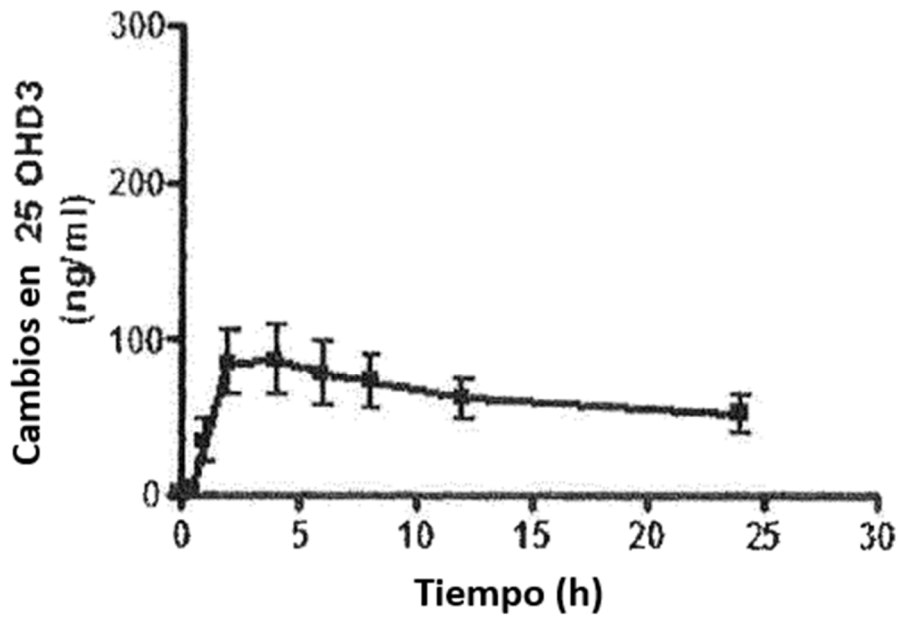


Figura 5

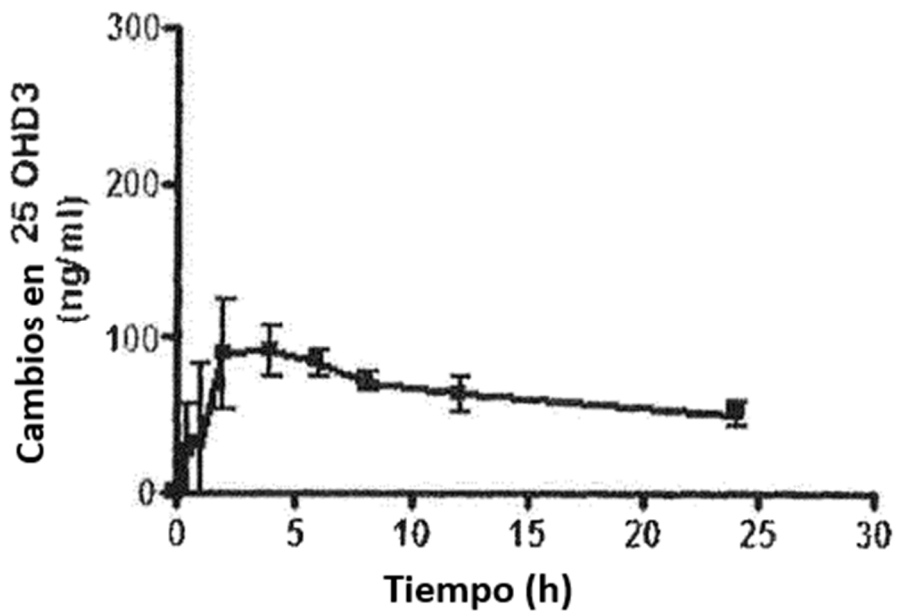


Figura 6

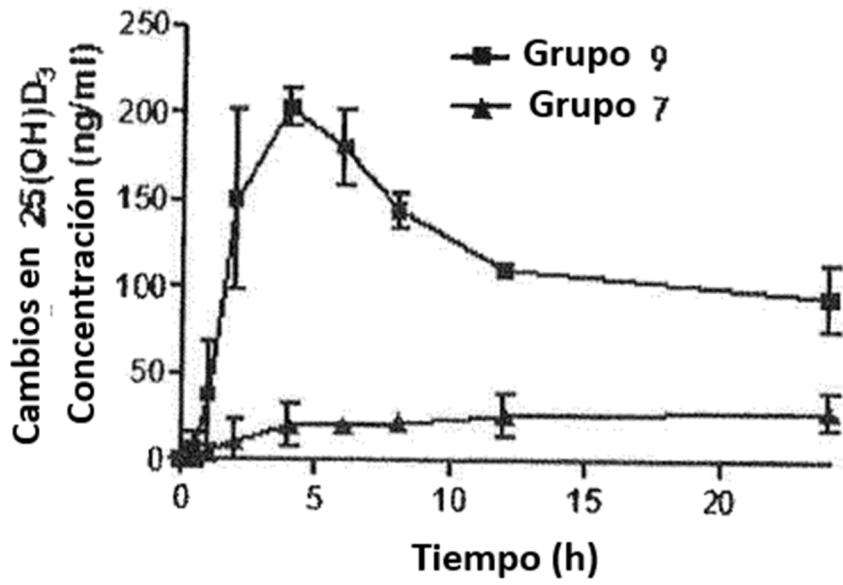


Figura 7

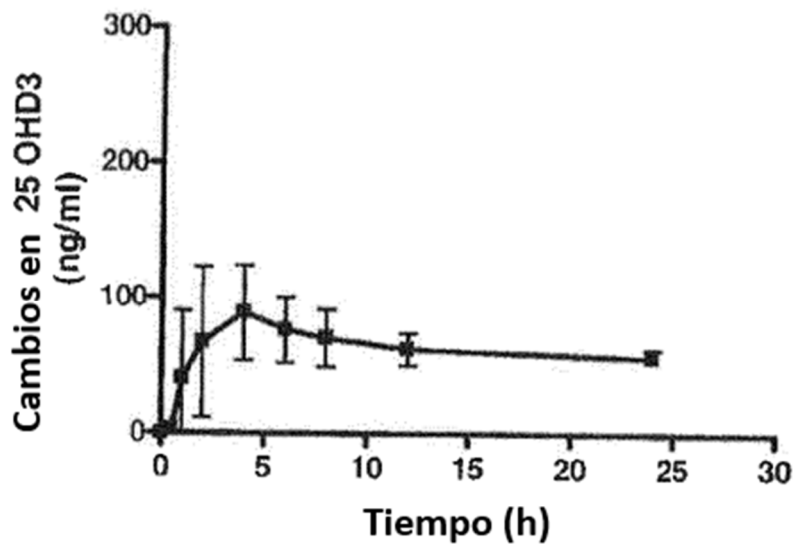


Figura 8

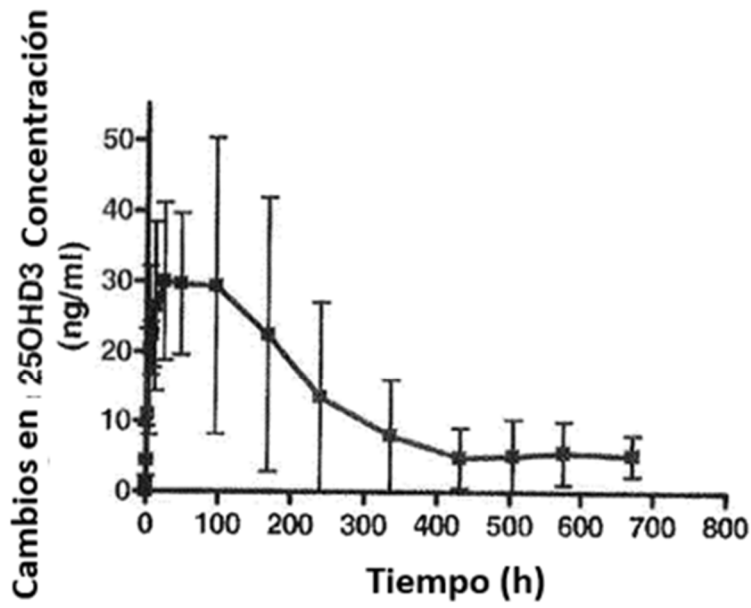


Figura 9

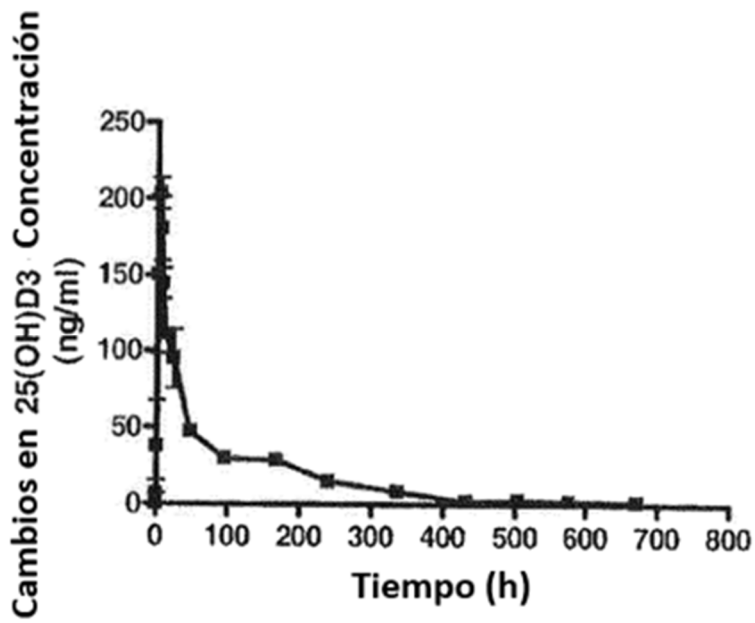


Figura 10

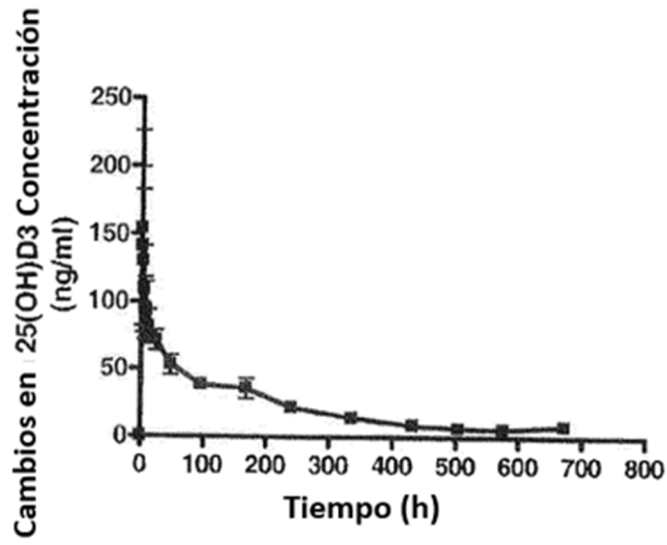


Figura 11

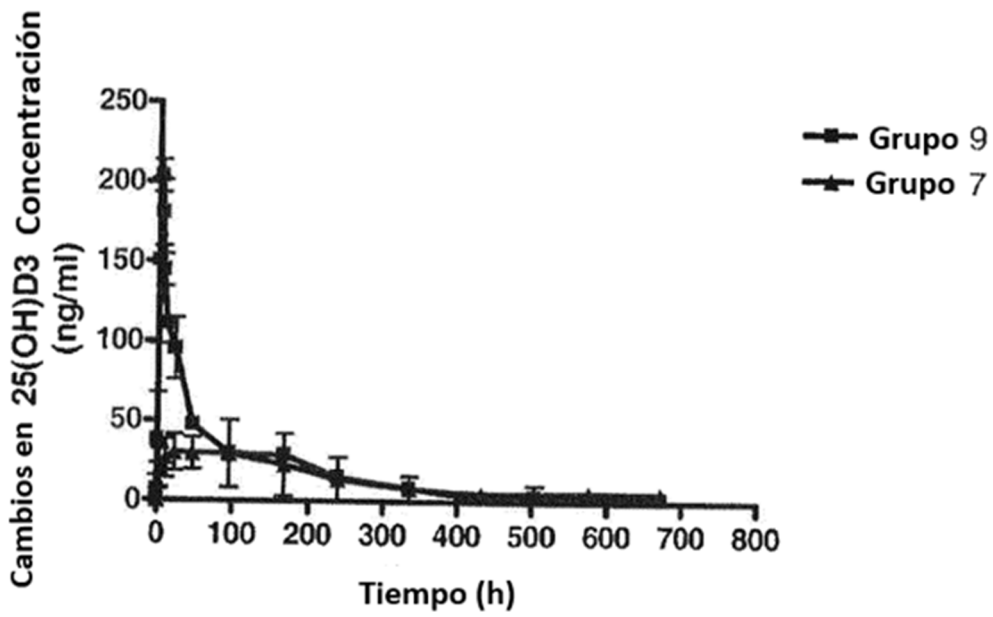


Figura 12

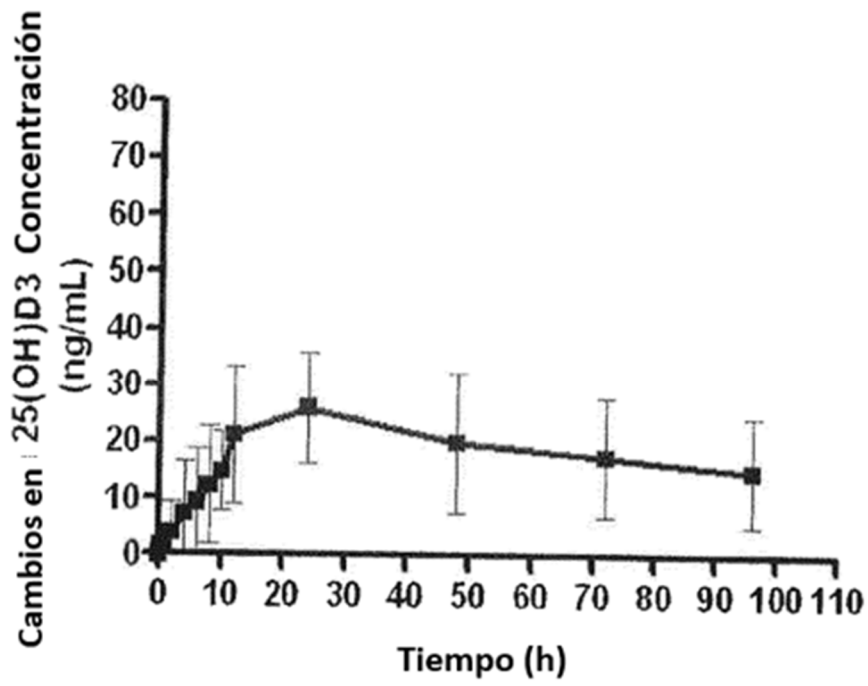


Figura 13

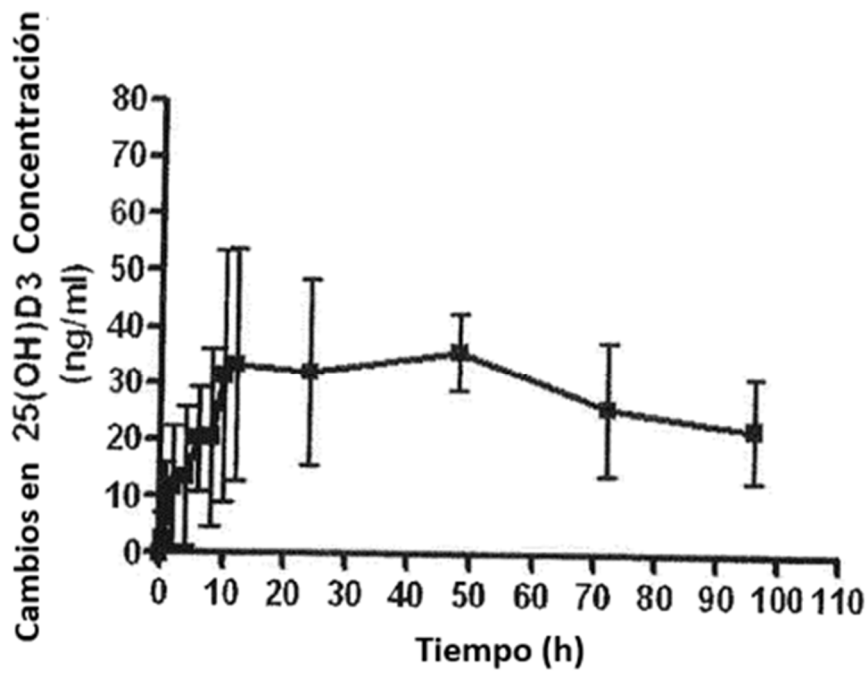


Figura 14

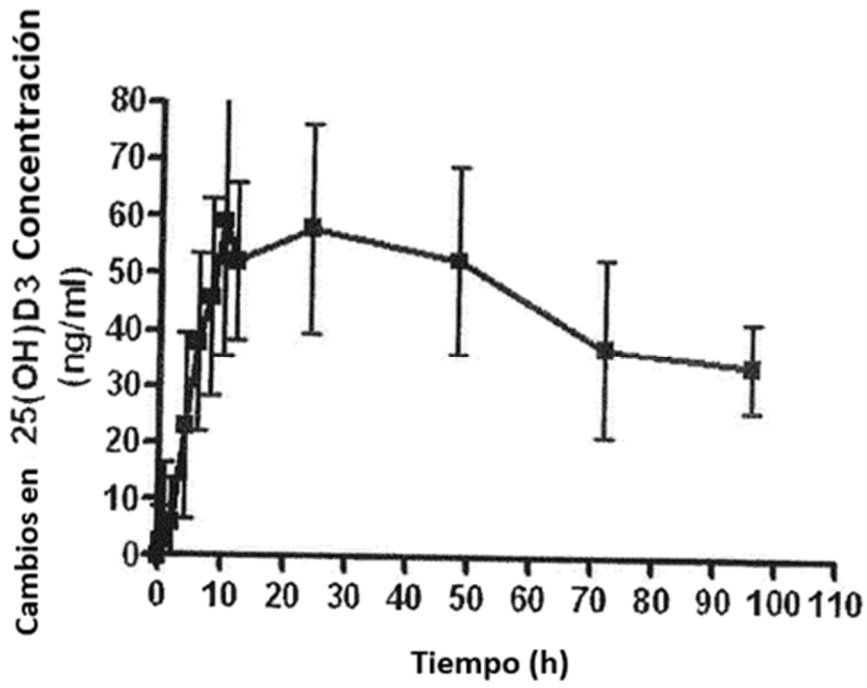


Figura 15

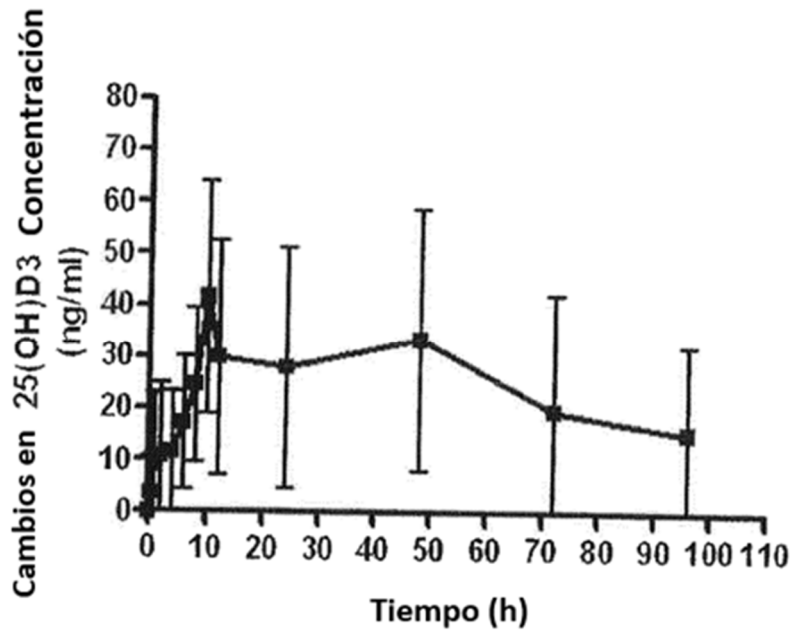


Figura 16

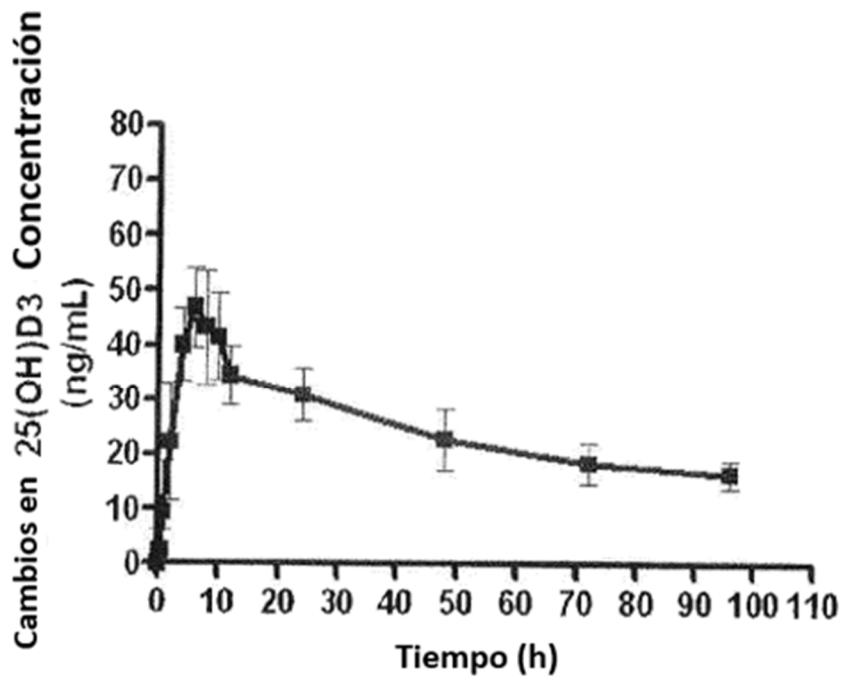


Figura 17

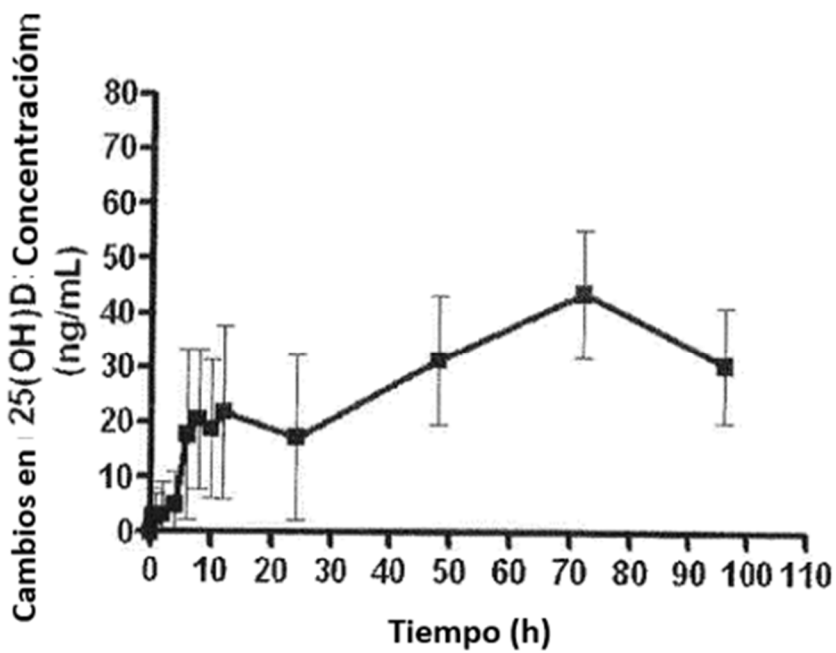


Figura 18

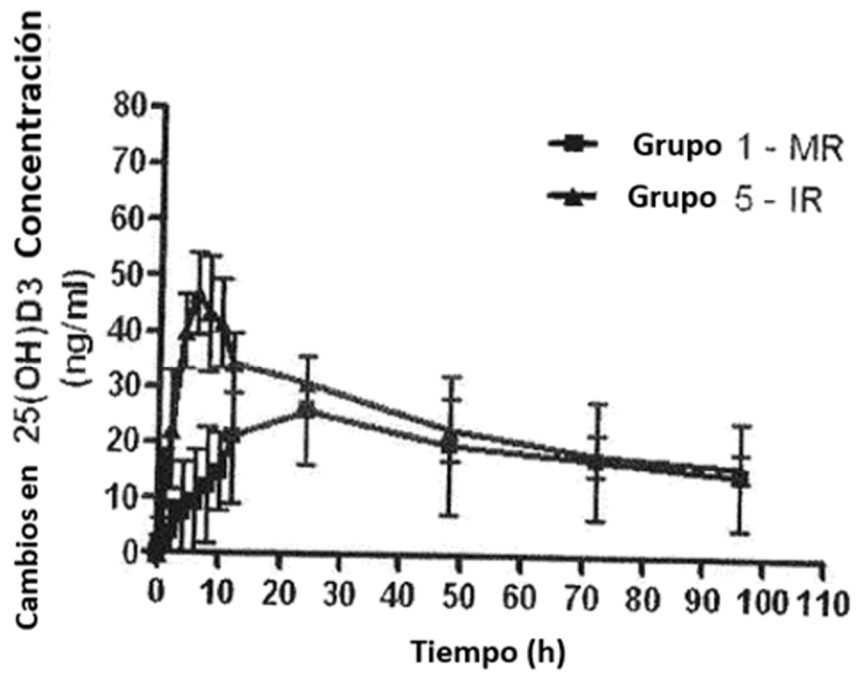


Figura 19

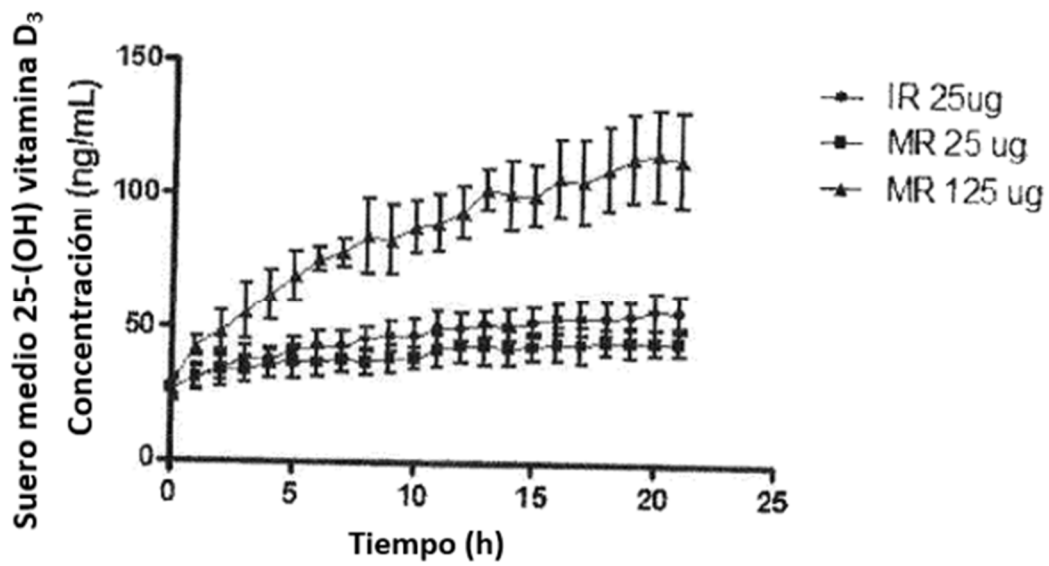


Figura 20

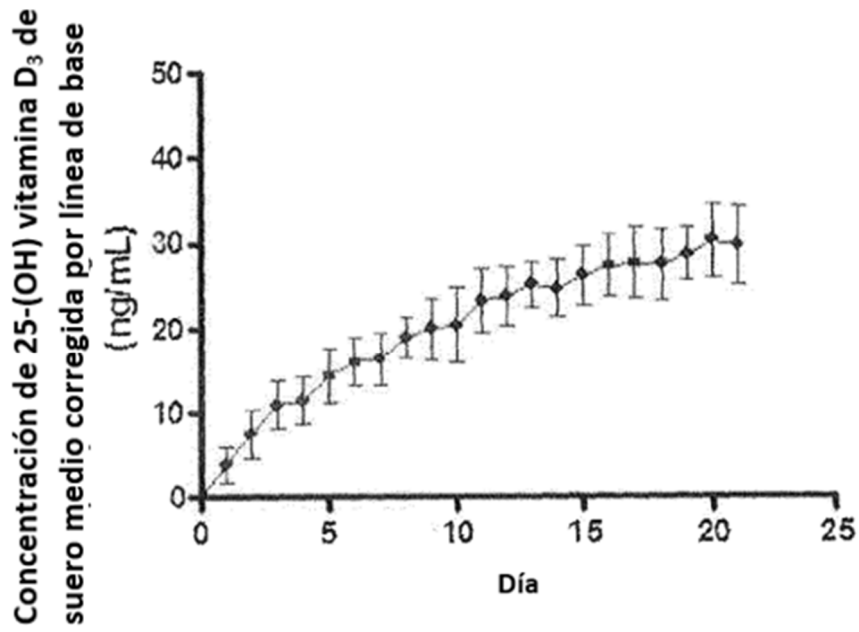


Figura 21

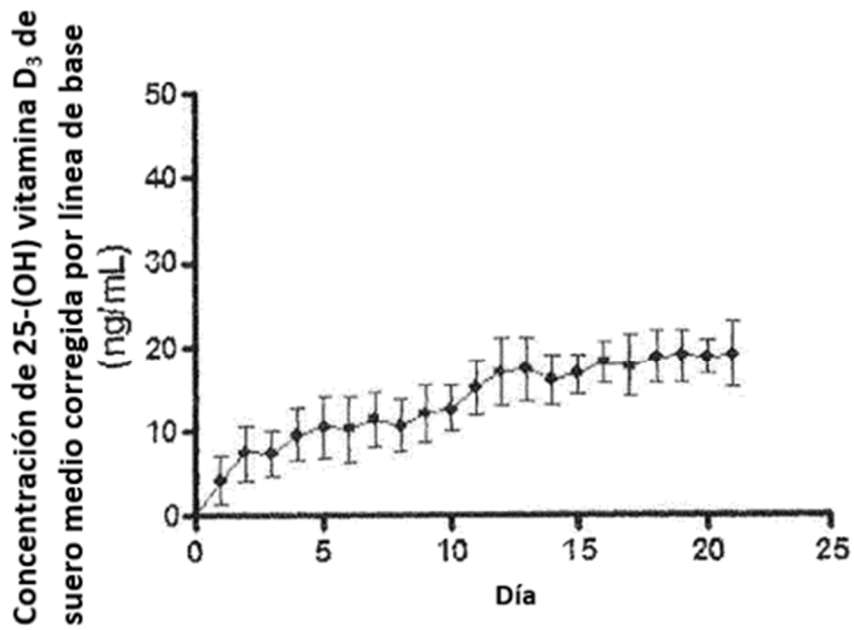


Figura 22

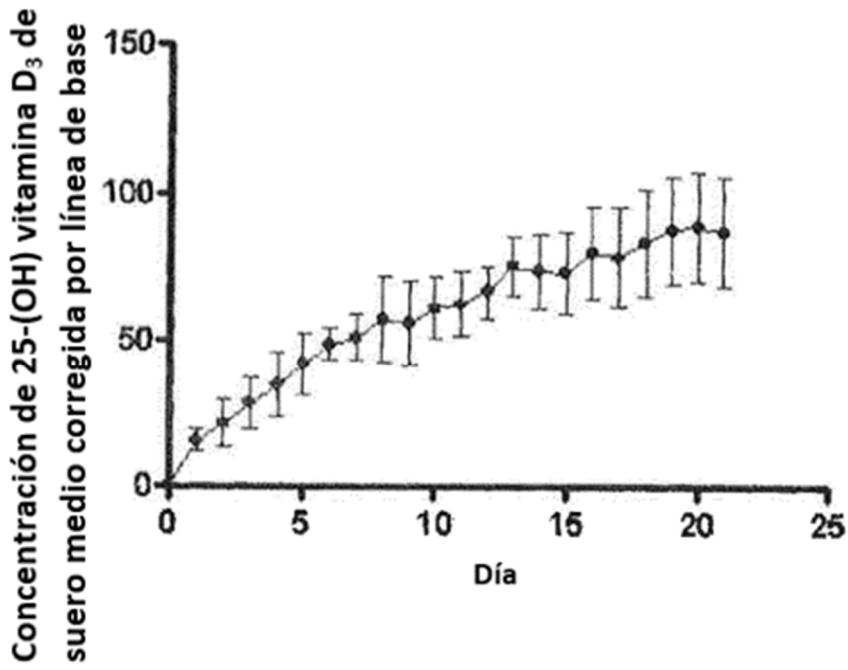


Figura 23

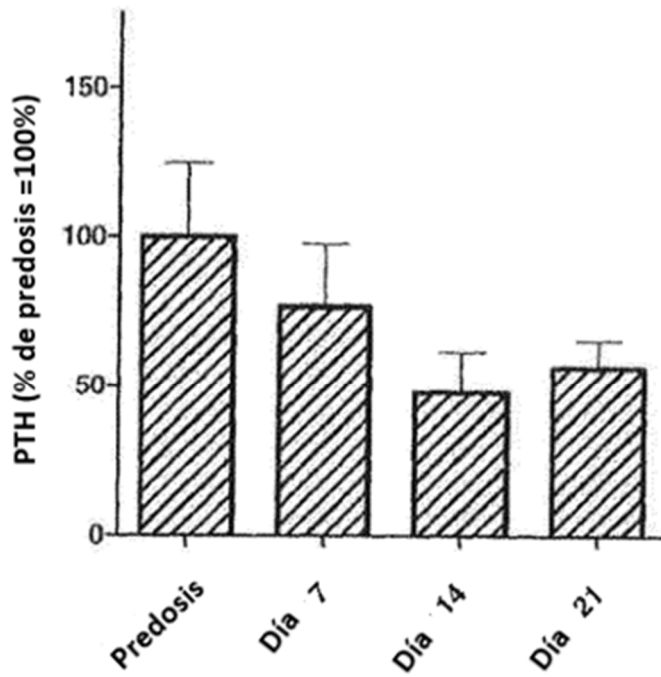


Figura 24

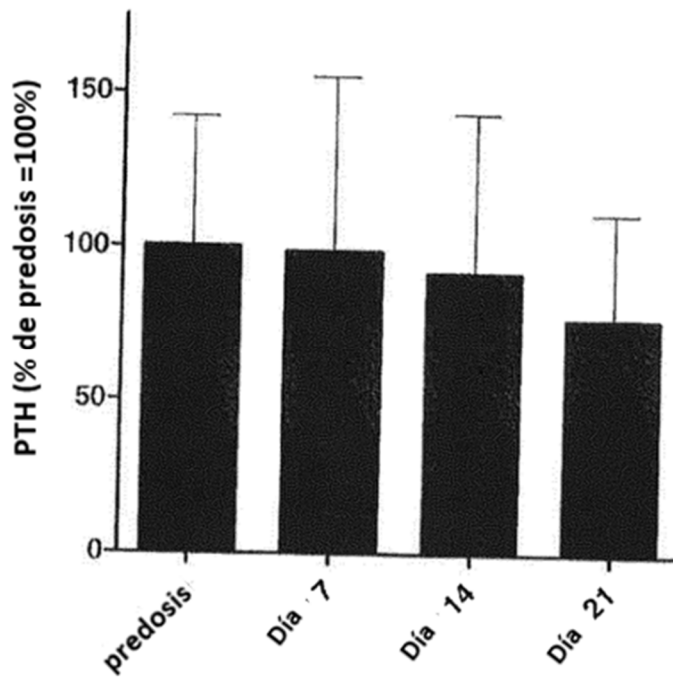


Figura 25

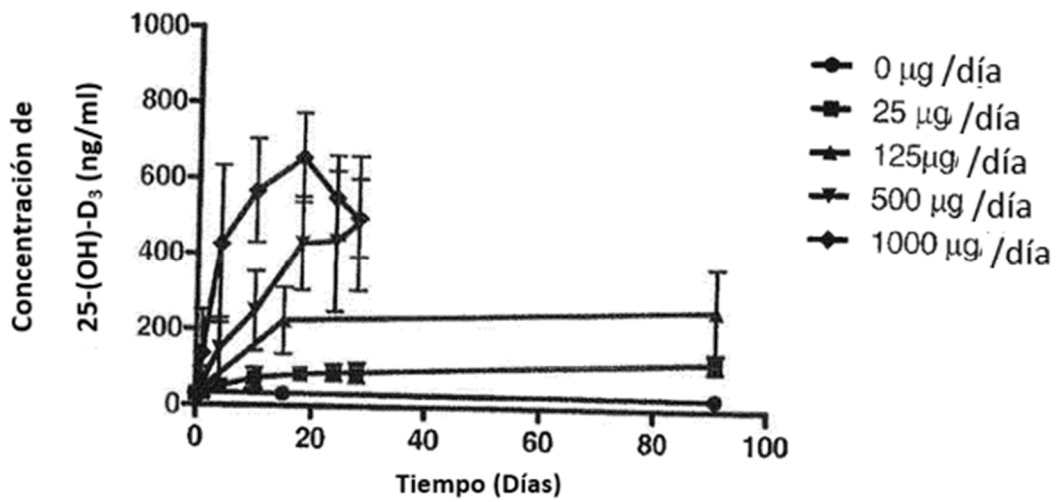


Figura 26

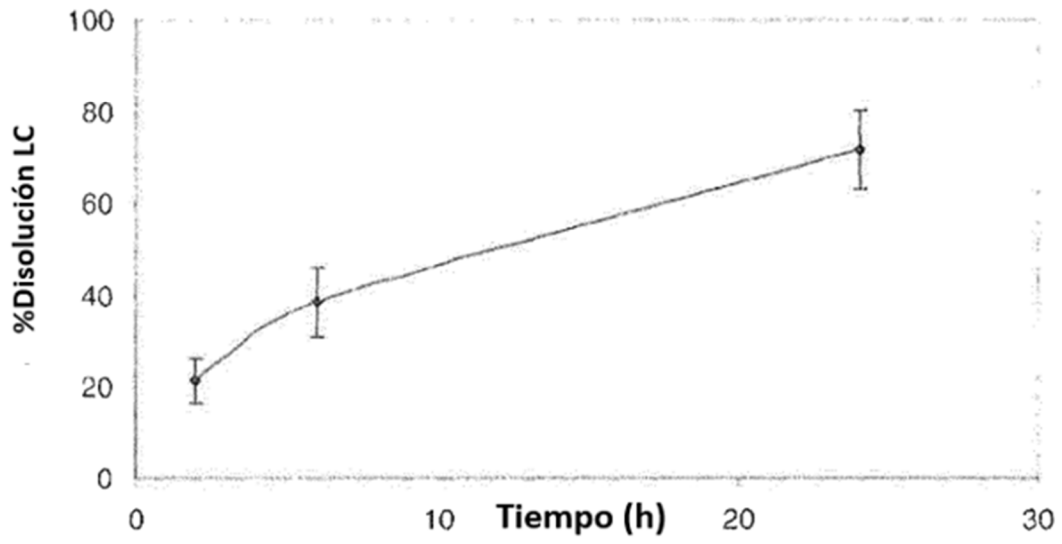


Figura 27