

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 956 794**

(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 19172946 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2023 EP 3542792**

---

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

(30) Prioridad:

**25.04.2007 US 91385307 P**

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

**28.12.2023**

(73) Titular/es:

**EIRGEN PHARMA LTD. (50.0%)**  
Westside Business Park Old Kilmeaden Road  
Waterford X91 YV67, 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:

**ARIAS SANZ, Juan**

**ES 2 956 794 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 divulgación**

10 La divulgación 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 El colecalciferol y el ergocalciferol (se denominan colectivamente como "vitamina D") son precursores secoesteroides liposolubles para prohormonas de vitamina D. Los metabolitos de vitamina D conocidos como 25-hidroxivitamina D<sub>2</sub> y 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> (denominados colectivamente en el presente documento "25-hidroxivitamina D") son prohormonas esteroideas liposolubles para hormonas de vitamina D que contribuyen al mantenimiento de los niveles normales de calcio y fósforo en el torrente sanguíneo.

20 El colecalciferol y ergocalciferol normalmente están presentes en concentraciones estables, bajas en la sangre humana. Se producen aumentos ligeros, si hay alguno, en los niveles de vitamina D en sangre después de las comidas ya que las dietas sin suplementar tienen bajo contenido en vitamina D, incluso las que contienen alimentos enriquecidos con vitamina D. Casi todo el suministro de vitamina D humana viene de alimentos enriquecidos, exposición a la luz del sol o de suplementos alimenticios, volviéndose la última fuente cada vez más importante. Los niveles en sangre de vitamina D suben solo gradualmente, si acaso, después de la exposición a la luz del sol ya que el 7-deshidrocolesterol cutáneo se modifica por la radiación UV a pre-vitamina D<sub>3</sub>, que experimenta conversión térmica en la piel a colecalciferol durante un periodo de varios días antes de circular en la sangre. Por el contrario, los suplementos tales como los actualmente disponibles, producen aumentos marcados en los niveles intraluminales, en sangre e intracelulares de vitamina D proporcionales a la dosis administrada.

30 Tanto el colecalciferol como el ergocalciferol se metabolizan a prohormonas mediante enzimas principalmente localizadas en el hígado del cuerpo humano. El colecalciferol se metaboliza a la prohormona 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>, y el ergocalciferol se metaboliza en dos prohormonas, 25-hidroxivitamina D<sub>2</sub> y 24(S)-hidroxivitamina D<sub>2</sub>. El colecalciferol y el ergocalciferol también se pueden metabolizar a prohormonas fuera del hígado en ciertas células, tales como enterocitos, mediante enzimas que son idénticas o similares a las encontradas en el hígado. Elevar las concentraciones de cualquier precursor aumenta la producción de prohormonas; de forma similar, disminuir las concentraciones de precursores disminuye la producción de hormonas. Aumentos repentinos en los niveles en sangre de colecalciferol y/o ergocalciferol ("colecalciferol/ergocalciferol") pueden aumentar transitoriamente las concentraciones intracelulares de vitamina D, acelerar la producción de prohormonas y elevar las concentraciones intracelulares y en sangre de prohormonas. Los aumentos repentinos en los niveles en sangre de colecalciferol y/o ergocalciferol también pueden saturar las enzimas que producen las prohormonas, lo que produce el exceso de vitamina D que se va a catabolizar o desviar a almacenamiento a largo plazo en tejido adiposo. La vitamina D almacenada en el tejido adiposo está menos disponible para la futura conversión a prohormonas. Los aumentos súbitos en los niveles intraluminales de vitamina D después de la ingesta de suplementos orales actuales pueden elevar directamente las concentraciones de vitamina D y prohormonas en los enterocitos locales, ejerciendo de esta manera efectos de "primer paso" sobre el metabolismo del calcio y el fósforo en el intestino delgado.

35 50 Las prohormonas de vitamina D se metabolizan además en los riñones a hormonas potentes. La prohormona 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> se metaboliza a una hormona 1 $\alpha$ ,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> (o calcitriol); asimismo, 25-hidroxivitamina D<sub>2</sub> y 24(S)-hidroxivitamina D<sub>2</sub> se metabolizan a hormonas conocidas como 1 $\alpha$ ,25-dihidroxivitamina D<sub>2</sub> y 1 $\alpha$ ,24(S)-dihidroxivitamina D<sub>2</sub>, respectivamente. La producción de estas hormonas a partir de las prohormonas también se puede producir fuera del riñón en células que contienen la(s) enzima(s) requerida(s).

55 60 65 Las subidas en las concentraciones en sangre o intracelulares de prohormonas pueden fomentar la excesiva producción extrarrenal de hormonas, lo que produce efectos adversos locales sobre el metabolismo del calcio y el fósforo. Tales subidas también pueden inhibir la producción hepática de prohormonas a partir de vitamina D suplementaria posterior y fomentar el catabolismo tanto de la vitamina D como de 25-hidroxivitamina D en el riñón y otros tejidos.

Las concentraciones de hormona de vitamina D en sangre permanecen en general constantes a lo largo del día en individuos sanos, pero pueden variar significativamente durante periodos de tiempo más largos en respuesta a cambios estacionales en la exposición a la luz del sol o cambios sostenidos en la ingesta de vitamina D. Normalmente, los niveles en sangre de colecalciferol, ergocalciferol y las tres prohormonas de vitamina D también son constantes a lo largo del día, dado un suministro sostenido, adecuado de vitamina D de la exposición a la luz del sol y una dieta sin suplementar. Sin embargo, los niveles en sangre de colecalciferol y ergocalciferol pueden aumentar marcadamente

después de la administración de suplementos de vitamina D actualmente disponibles, especialmente en dosis que superen mucho las cantidades necesarias para prevenir la deficiencia de vitamina D, raquitismo u osteomalacia.

- 5 Las hormonas de vitamina D tienen papeles esenciales en la salud humana que están mediados por los receptores de vitamina D (VDR) intracelulares. En particular, las hormonas de vitamina D regulan los niveles de calcio en sangre controlando la adsorción del calcio alimenticio por el intestino delgado y la reabsorción del calcio por los riñones. Los niveles excesivos de hormonas pueden producir niveles anormalmente elevados de calcio en orina (hipercalciuria), calcio en sangre (hipercalcemia) y fósforo en sangre (hiperfosfatemia). Las hormonas de vitamina D también participan en la regulación de la diferenciación y el crecimiento celulares, secreción de hormona paratiroidea (PTH) por las glándulas paratiroideas, y formación y metabolismo normal del hueso. Además, las hormonas de vitamina D se requieren para el funcionamiento normal de los sistemas mucoloesquelético, inmunitario y de renina y angiotensina. Se han postulado y explicado otros numerosos papeles para las hormonas de vitamina D basándose en la presencia documentada de VDR intracelulares en casi cada tejido humano.
- 10 15 El hiperparatiroidismo secundario es un trastorno que se desarrolla principalmente debido a la deficiencia de vitamina D. Se caracteriza por niveles en sangre de PTH anormalmente elevados y, en ausencia de detección temprana y tratamiento, se asocia con hiperplasia de la glándula paratiroidea y una constelación de enfermedades óseas metabólicas. Es una complicación común de la enfermedad renal crónica (ERC) con incidencia creciente según progresla la ERC. El hiperparatiroidismo secundario también se puede desarrollar en individuos con riñones sanos, debido a factores medioambientales, culturales o nutricionales que previene el suministro adecuado de vitamina D.
- 20 25 Respecto al hiperparatiroidismo secundario y su aparición en ERC, hay una pérdida progresiva de células de las nefronas proximales, el sitio principal para la síntesis de las hormonas de vitamina D (colectivamente "1,25-dihidroxivitamina D") a partir de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> y 25-hidroxivitamina D<sub>2</sub>. Además, la pérdida de nefronas funcionales produce una retención de exceso de fósforo que reduce la actividad de la 25-hidroxivitamina D-1α-hidroxilasa renal, la enzima que cataliza la reacción que produce las hormonas de vitamina D. Estos dos hechos responden de los bajos niveles en suero de 1,25-dihidroxivitamina D comúnmente encontrados en pacientes con ERC de moderada a grave cuando el suministro de vitamina D es adecuado.
- 30 35 40 45 50 55 60 65 Los niveles reducidos de 1,25-dihidroxivitamina D en suero producen secreción aumentada, y por último excesiva, de PTH por mecanismos directos e indirectos. El hiperparatiroidismo resultante produce un recambio de hueso marcadamente aumentado y su secuela de osteodistrofia renal, que puede incluir una variedad de otras enfermedades, tales como, osteitis fibrosa quística, osteomalacia, osteoporosis, calcificación extraesquelética y trastornos relacionados, por ejemplo, dolor óseo, inflamación periarticular y esclerosis de Mockerberg. Los niveles en suero reducidos de 1,25-dihidroxivitamina D también pueden producir debilidad muscular y retraso en el crecimiento con deformidades esqueléticas (vistas con la mayor frecuencia en pacientes pediátricos).
- Los niveles en sangre de 1,25-dihidroxivitamina D se regulan de forma precisa por un mecanismo de retroalimentación que implica PTH. La 1α-hidrolasa (o CYP27B1) renal es estimulada por PTH e inhibida por 1,25-dihidroxivitamina D. Cuando los niveles en sangre de 1,25-dihidroxivitamina D caen, las glándulas paratiroideas sienten este cambio a través de los receptores de vitamina D intracelulares y secretan PTH. La PTH secretada estimula la expresión de la CYP27B1 renal y, mediante ello, aumenta la producción de hormonas de vitamina D. Según aumentan de nuevo las concentraciones en sangre de 1,25-dihidroxivitamina D, las glándulas paratiroideas atenúan adicionalmente la secreción de PTH. Según caen los niveles en sangre de PTH, la producción renal de hormonas de vitamina D disminuye. El aumento de los niveles en sangre de 1,25-dihidroxivitamina D también inhibe directamente la producción adicional de hormonas de vitamina D por CYP27B1.
- La secreción de PTH se puede suprimir anormalmente en situaciones donde las concentraciones en sangre de 1,25-dihidroxivitamina D se vuelven excesivamente elevadas, como puede suceder en ciertos trastornos tal como sarcoidosis o como resultado de dosis elevadas de terapias de sustitución de hormonas de vitamina D. La sobresupresión de la secreción de PTH puede producir o exacerbar alteraciones en la homeostasis del calcio. Las glándulas paratiroideas y la CYP27B1 renal son intensamente sensibles a los cambios en las concentraciones en sangre de hormonas de vitamina D de modo que la 1,25-dihidroxivitamina D en suero está estrechamente controlada, fluctuando arriba o abajo en menos del 20% durante cualquier periodo de 24 horas. En contraste a la producción renal de hormonas de vitamina D, la producción extrarrenal no está bajo control preciso por retroalimentación.
- Los niveles en sangre de 1,25-dihidroxivitamina D y la prohormona 25-hidroxivitamina D sustrato, y la regulación de las mismas, también pueden estar afectados por los análogos de hormonas de vitamina D, tales como 1α-hidroxivitamina D<sub>2</sub> y 19-nor-1,25-dihidroxivitamina D<sub>2</sub>.
- Las acciones de las hormonas de vitamina D sobre tejidos específicos dependen del grado al que se unen a (u ocupan) los VDR intracelulares en esos tejidos. El colecalciferol y el ergocalciferol tienen afinidades por el VDR que se estiman que son al menos 100 veces menores que las de las hormonas de vitamina D. Como consecuencia, las concentraciones fisiológicas de colecalciferol y ergocalciferol ejercen pocas, si alguna, acciones biológicas sin metabolismo previo a hormonas de vitamina D. Sin embargo, niveles suprafisiológicos de colecalciferol y ergocalciferol, en el intervalo de 10 a 1.000 veces mayor que lo normal, pueden ocupar suficientemente los VDR y ejercer acciones

como las hormonas de vitamina D. De forma similar, las prohormonas 25-hidroxivitamina D<sub>2</sub> y 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> tienen esencialmente afinidades idénticas por los VDR que también se ha estimado que son al menos 100 veces menores que las de las hormonas de vitamina D. Como consecuencia, las concentraciones fisiológicas de 25-hidroxivitamina D<sub>2</sub> y 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> tienen pocas, si alguna, acciones biológicas sin metabolismo anterior a

5 hormonas de vitamina D. Sin embargo, niveles suprafisiológicos de 25-hidroxivitamina D<sub>2</sub> y 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>, en el intervalo de 10 a 1.000 veces mayor que lo normal, pueden ocupar suficientemente los VDR para ejercer acciones como las hormonas de vitamina D.

10 La producción de prohormonas de vitamina D disminuye cuando hay poco suministro de vitamina D, como en afecciones tales como insuficiencia de vitamina D o deficiencia de vitamina D (alternativamente, hipovitaminosis D). La baja producción de prohormonas de vitamina D produce bajos niveles en sangre de 25-hidroxivitamina D. El suministro inadecuado de vitamina D con frecuencia se desarrolla en individuos que se exponen infrecuentemente a la luz del sol, tienen ingestas crónicamente inadecuadas de vitamina D o padecen afecciones que reducen la absorción intestinal de vitaminas liposolubles (tales como la vitamina D). Se ha descrito recientemente que la mayoría de los individuos que viven en latitudes nórdicas tienen suministros inadecuados de vitamina D. Si no se trata, el suministro inadecuado de vitamina D puede producir trastornos óseos serios, incluyendo raquitismo y osteomalacia.

15 El Instituto de Medicina (IOM) de la Academia Nacional de Ciencias ha concluido que una ingesta adecuada (IA) de vitamina D para un individuo sano varía de 200 a 600 UI al día, dependiendo de la edad y sexo del individuo. Véase Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Dietary references intakes: calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluorine, Washington, DC: National Academy Press (1997), incorporado en el presente documento mediante referencia. La IA para la vitamina D se definió principalmente en base al nivel en suero de 25-hidroxivitamina D suficiente para prevenir la deficiencia en vitamina D, raquitismo u osteomalacia (o al menos 11 ng/ml). El IOM también estableció un nivel de ingesta superior tolerable (UL) para vitamina D de 2.000 UI al día, 20 basado en la evidencia de que dosis más altas se asocian con un riesgo aumentado de hipercaliuria, hipercalcemia y secuelas relacionadas, incluyendo arritmias cardíacas, convulsiones y calcificación vascular generalizada y de otros tejidos blandos.

25 Los suplementos orales de vitamina D actualmente disponibles están lejos de ser ideales para alcanzar y mantener niveles óptimos en sangre de 25-hidroxivitamina D. Estas preparaciones típicamente contienen de 400 UI a 5.000 UI de vitamina D<sub>3</sub> o 50.000 UI de vitamina D<sub>2</sub> y están formulados para una liberación rápida o inmediata en el aparato digestivo. Cuando se administran a dosis crónicamente altas, como con frecuencia se requiere para la reposición de vitamina D, estos productos tienen limitaciones significativas y, con frecuencia, graves que se resumen a continuación.

30 35 Las altas dosis de suplementos de vitamina D de liberación inmediata producen aumentos súbitos marcados en los niveles de vitamina D en sangre, fomentando de esta manera: (a) el almacenamiento de vitamina D en tejido adiposo, lo que es indeseable porque la vitamina D almacenada está menos disponible para la posterior conversión hepática a 25-hidroxivitamina D; (b) el catabolismo hepático de la vitamina D a metabolitos, que son menos útiles o ya no son útiles para aumentar los niveles de 25-hidroxivitamina D en sangre, a través de 24- y/o 26-hidroxilación; (c) excesiva 40 45 50 24- o 25-hidroxilación intracelular de vitamina D, lo que produce un riesgo aumentado de hipercaliuria, hipercalcemia e hiperfosfatemia.

55 Las altas dosis de suplementos de vitamina D de liberación inmediata también producen aumentos súbitos o picos en los niveles de 25-hidroxivitamina D intracelulares y en sangre, fomentando de esta manera: (a) la producción extrarrenal excesiva de hormonas de vitamina D y que produce anomalías locales en la homeostasis de calcio y fosforo y riesgo aumentado de hipercaliuria, hipercalcemia e hiperfosfatemia; (b) catabolismo acelerado tanto de vitamina D como de 25-hidroxivitamina D mediante 24- y/o 26-hidroxilación en el riñón y otros tejidos; (c) disminución de la producción hepática de prohormonas de vitamina D, lo que dificulta innecesariamente la reposición eficaz de insuficiencia o deficiencia de vitamina D; y (d) anomalías locales en la homeostasis de calcio y fosforo mediada por unión directa a VDR.

60 65 Además, las dosis altas de suplementos de vitamina D de liberación inmediata producen concentraciones farmacológicas suprafisiológicas de vitamina D, por ejemplo, en la luz del duodeno, lo que fomenta: (a) la 25-hidroxilación en los enterocitos y la estimulación local de la absorción intestinal de calcio y fosforo, lo que produce un riesgo aumentado de hipercaliuria, hipercalcemia e hiperfosfatemia; (b) catabolismo de vitamina D mediante 24- y/o 26-hidroxilación en los enterocitos locales, lo que produce biodisponibilidad sistémica disminuida; y (c) absorción principalmente a través de quilomicrones, lo que produce catabolismo hepático aumentado.

70 El suplemento de vitamina D por encima del UL con frecuencia se necesita en ciertos individuos; sin embargo, los suplementos orales de vitamina D actualmente disponibles no son muy adecuados para mantener los niveles en sangre de 25-hidroxivitamina D dados los problemas de administrar altas dosis de compuestos de vitamina D de liberación inmediata.

75 80 85 Las concentraciones en sangre de hormonas de vitamina D también permanecen generalmente constantes a lo largo del día en individuos sanos, pero pueden variar significativamente durante períodos de tiempo más largos en respuesta a cambios estacionales en la exposición a la luz del sol o alteraciones sostenidas en la ingesta de vitamina D. Se

- observan comúnmente diferencias marcadas en los niveles normales de hormonas de vitamina D entre individuos sanos, algunos individuos tienen concentraciones estables de tan solo aproximadamente 20 pg/ml y otros tan altas como aproximadamente 70 pg/ml. Debido a este amplio intervalo normal, los profesionales médicos tienen dificultades en interpretar determinaciones de laboratorio aisladas de 1,25-hidroxivitamina D total en suero; un valor de 25 pg/ml 5 puede representar un valor normal para un individuo o un déficit relativa en otro.
- Los niveles en sangre transitoriamente bajos de 1,25-dihidroxivitamina D estimulan que las glándulas paratiroides 10 secretan PTH durante períodos breves que terminan cuando se restablecen los niveles normales de hormonas de vitamina D en sangre. En contraste, los niveles en sangre crónicamente bajos de 1,25-dihidroxivitamina D estimulan continuamente que las glándulas paratiroides secretan PTH, lo que produce un trastorno conocido como 15 hiperparatiroidismo secundario. Los niveles de hormonas crónicamente bajos también disminuyen la absorción intestinal de calcio, lo que produce concentraciones de calcio en sangre reducidas (hipocalcemia) que estimulan adicionalmente la secreción de PTH. Las glándulas paratiroides continuamente estimuladas se vuelven crecientemente hiperplásicas y finalmente desarrollan resistencia a la regulación por hormonas de vitamina D. Sin 20 detección temprana y tratamiento, el hiperparatiroidismo secundario aumenta progresivamente en gravedad, lo que produce enfermedades óseas metabólicas debilitantes, incluyendo osteoporosis y osteodistrofia renal.
- Los niveles en sangre crónicamente bajos de 1,25-dihidroxivitamina D se desarrollan cuando hay insuficiente 25 CYP27B1 renal para producir el suministro requerido de hormonas de vitamina D, una situación que comúnmente surge en ERC. La actividad de la CYP27B1 renal disminuye según cae la velocidad de filtración glomerular (VFG) por debajo de aproximadamente 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> debido a la pérdida de nefronas funcionales. En la enfermedad renal terminal (ERT), cuando el riñón falla por completo y se requiere hemodiálisis para la supervivencia, con frecuencia la CYP27B1 renal se vuelve totalmente ausente. Cualquier CYP27B1 restante está muy inhibida por fosforo elevado en suero (hiperfosfatemia) causado por la excreción renal inadecuada del fósforo nutricional.
- Los niveles en sangre crónicamente bajos de 1,25-dihidroxivitamina D también se desarrollan debido a una deficiencia 30 de prohormonas de vitamina D, ya que la producción renal de hormonas no puede seguir sin los precursores requeridos. La producción de prohormonas disminuye marcadamente cuando colecalciferol y ergocalciferol tienen un suministro bajo, una afección descrita con frecuencia por términos tales como "insuficiencia de vitamina D", "deficiencia de vitamina D" o "hipovitaminosis D". Por tanto, la medida de los niveles de 25-hidroxivitamina D en sangre se ha convertido en el método aceptado entre los profesionales sanitarios para controlar el estado de la vitamina D. Estudios recientes han documentado que la gran mayoría de los pacientes de ERC tienen niveles bajos en sangre de 25-hidroxivitamina D, y que la prevalencia de la insuficiencia y deficiencia de vitamina D aumenta según progresla la ERC.
- 35 Resulta que los individuos más vulnerables a desarrollar niveles bajos en sangre de 1,25-dihidroxivitamina D son esos con ERC. La mayoría de los pacientes de ERC típicamente tienen niveles disminuidos de CYP27B1 renal y escasez de prohormonas de 25-hidroxivitamina D. De forma no sorprendente, la mayoría de los pacientes de ERC desarrollan hiperparatiroidismo secundario. Desgraciadamente, la detección temprana y el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes de ERC son raros, no digamos la prevención.
- 40 La Fundación Nacional del Riñón (NKF) ha enfocado recientemente la atención de la comunidad médica sobre la necesidad para la detección temprana y el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario al publicar Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease [Am. J. Kidney Dis. 42:S1-S202, 2003)]. Las directrices K/DOQI identificaron la etiología primaria del 45 hiperparatiroidismo secundario como niveles en sangre crónicamente bajos de 1,25-dihidroxivitamina D y recomendaron el cribado regular en ERC de estadios 3 a 5 para niveles de PTH en sangre elevados relativos a los intervalos diana de PTH específicos de estadio, que para el estadio 3 es 35-70 pg/ml (equivalente a 3,85-7,7 pmol/l), para el estadio 4 es 70-110 pg/ml (equivalente a 7,7-12,1 pmol/l) y para el estadio 5 es 150-300 pg/ml (equivalente a 16,5-33,0 pmol/l) (definido en la directriz K/DOQI No. 1). En el caso de que cribado revele que un valor de iPTH está 50 por encima de los intervalos diana para ETC de estadios 3 y 4, las directrices recomendaban una evaluación complementaria de la 25-hidroxivitamina D total en suero para detectar la posible insuficiencia o deficiencia de vitamina D. Si se observaba 25-hidroxivitamina D por debajo de 30 ng/ml, la intervención recomendada era la terapia de reposición de vitamina D usando ergocalciferol administrado por vía oral. Si se observaba 25-hidroxivitamina D por 55 encima de 30 ng/ml, la intervención recomendada era terapia de sustitución de hormonas de vitamina D usando hormonas o análogos de vitamina D conocidos orales o intravenosos. Las directrices no recomendaban la aplicación concurrente de terapias de reposición de vitamina D y de sustitución de hormonas de vitamina D, consistente con los avisos encargados por la Agencia de Alimentos y Fármacos en los prospectos de envase para productos de sustitución de hormonas de vitamina D.
- 60 Las directrices K/DOQI de la NKF definieron la suficiencia de vitamina D como los niveles de 25-hidroxivitamina D en suero  $\geq$  30 ng/ml. La terapia de reposición de vitamina D recomendada para pacientes con "insuficiencia de vitamina D", definida como 25-hidroxivitamina D en suero de 16-30 ng/ml, fue 50.000 UI al mes de vitamina D<sub>2</sub> oral durante 6 meses, dada bien en dosis mensuales únicas o en dosis divididas de aproximadamente 1.600 UI al día. La terapia de reposición recomendada para pacientes con "deficiencia en vitamina D" fue más agresiva: para deficiencia "moderada", 65 definida como 25-hidroxivitamina D en suero de 5-15 ng/ml, las directrices recomendaron 50.000 UI a la semana de vitamina D<sub>2</sub> oral durante 4 semanas, seguido por 50.000 UI al mes durante otros 5 meses; para deficiencia "grave",

definida como 25-hidroxivitamina D en suero por debajo de 5 ng/ml, las directrices recomendaron 50.000 UI a la semana de vitamina D<sub>2</sub> oral durante 12 semanas, seguido por 50.000 UI/mes durante otros 3 meses. Las dosis de 50.000 UI a la semana son aproximadamente equivalentes a 7.000 UI al día.

5 **Compendio**

Un aspecto de la divulgación se refiere una formulación farmacéutica cérea, sólida o semisólida para la liberación controlada de un compuesto de vitamina D en el aparato digestivo de un sujeto que ingiere la formulación. La formulación incluye un soporte céreo de liberación controlada, un agente lipoide, un vehículo oleaginoso 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 la misma. La formulación preferiblemente está libre o esencialmente libre de disgregantes.

10 En otro aspecto, se divulga una forma farmacéutica 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 liberación que controla la velocidad de liberación del compuesto de vitamina D de la forma farmacéutica para reducir la Cmax y/o retrasar Tmax y/o disminuir Cmax<sub>24h</sub>/C<sub>24h</sub> como se describe en el presente documento. Preferiblemente tanto se reduce la Cmax como se retrasa el Tmax (aumentado). Tales formas farmacéuticas de liberación controlada muestran la ventaja de semivida de eliminación aumentada y/o toxicidad reducida y/o potencia mejorada (por ejemplo, 15 capacidad para administrar una dosis reducida del compuesto de vitamina D, o administrar con menos frecuencia, para alcanzar un efecto terapéutico similar comparado con una forma farmacéutica de liberación inmediata). En algunas 20 formas de realización, el agente modificador de la liberación incluye un soporte céreo de liberación controlada, un agente lipoide, y un vehículo oleaginoso para el compuesto de vitamina D. Opcionalmente, el agente modificador de la liberación y las formas farmacéuticas de la invención pueden estar libres o sustancialmente libres de disgregantes.

25 Por tanto, se divulga un método de administrar una cantidad de un compuesto de vitamina D a un paciente de modo que la concentración máxima en suero del compuesto de vitamina D en un intervalo de dosis (Cmax) se reduce comparado con la Cmax para una cantidad equivalente de un compuesto de vitamina D administrado por inyección IV embolada y/o una forma farmacéutica oral de liberación inmediata equivalente. De forma similar, la invención proporciona una forma farmacéutica de liberación controlada que tiene una cantidad de un compuesto de vitamina D que, cuando se administra a un paciente, produce una Cmax menor que la Cmax para una cantidad equivalente de un compuesto de vitamina D administrado por inyección IV embolada y/o por una forma farmacéutica oral de liberación inmediata equivalente. Por ejemplo, la reducción es preferiblemente en un factor de al menos el 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% u 80%.

30 35 También se divulga un método de administrar una cantidad de un compuesto de vitamina D a un paciente de modo que el cambio máximo en la concentración en suero de un compuesto de vitamina D en un intervalo de dosis se reduce comparado con una cantidad equivalente de un compuesto de vitamina D administrado por inyección IV embolada y/o por una forma farmacéutica oral de liberación inmediata equivalente. De forma similar, la invención proporciona una forma farmacéutica de liberación controlada que tiene una cantidad de un compuesto de vitamina D que, cuando se administra a un paciente, produce un cambio máximo en la concentración en suero 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 IV embolada y/o por una forma farmacéutica oral de liberación inmediata equivalente. Por ejemplo, la reducción es preferiblemente en un factor de al menos el 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% u 80%.

40 45 También se divulga un método de administrar una cantidad de un compuesto de vitamina D a un paciente de modo que la proporción de la concentración máxima en suero en las 24 horas después de la administración de un compuesto de vitamina C respecto a la concentración 24 horas después de la administración (Cmax<sub>24h</sub>/C<sub>24h</sub>) se reduce comparada con una cantidad equivalente de un compuesto de vitamina D administrado por inyección IV embolada y/o por una forma farmacéutica oral de liberación inmediata equivalente. De forma similar, la invención proporciona una forma farmacéutica de liberación controlada que tiene una cantidad de un compuesto de vitamina D que, cuando se administra a un paciente, produce una Cmax<sub>24h</sub>/C<sub>24h</sub> menor que una cantidad equivalente de un compuesto de vitamina D administrado por inyección IV embolada y/o por una forma farmacéutica oral de liberación inmediata equivalente. Por ejemplo, la reducción es preferiblemente en un factor de al menos el 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% u 80%.

50 55 También se divulga un método de administrar una cantidad de un compuesto de vitamina D a un paciente de modo que la semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) de un compuesto de vitamina D aumenta comparado con la  $t_{1/2}$  para una cantidad equivalente de un compuesto de vitamina D administrado por inyección IV embolada y/o por una forma farmacéutica oral de liberación inmediata equivalente. De forma similar, la invención proporciona una forma farmacéutica de liberación controlada que tiene una cantidad de un compuesto de vitamina D que, cuando se administra a un paciente, produce una  $t_{1/2}$  de un compuesto de vitamina D mayor que la de  $t_{1/2}$  de una cantidad equivalente de un compuesto de vitamina D administrado por inyección IV embolada y/o por una forma farmacéutica oral de liberación inmediata equivalente. Por ejemplo, el aumento es preferiblemente en un factor de al menos el 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200% o 300%.

5 También se divulga un método de administrar una cantidad de un compuesto de vitamina D a un paciente de modo que el tiempo para que la concentración en plasma de un compuesto de vitamina D alcance su máximo en un intervalo de dosis después de la administración (Tmax) aumenta comparado con el Tmax para una cantidad equivalente de un compuesto de vitamina D administrado por inyección IV embolada y/o por una forma farmacéutica oral de liberación inmediata equivalente. De forma similar, la invención proporciona una forma farmacéutica de liberación controlada que tiene una cantidad de un compuesto de vitamina D que, cuando se administra a un paciente, produce un Tmax mayor que el de una cantidad equivalente de de un compuesto de vitamina D administrado por inyección IV embolada y/o por una forma farmacéutica oral de liberación inmediata equivalente. Por ejemplo, el aumento es preferiblemente mediante un factor de al menos el 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 300%, 500% o 1000%.

10 10 En varias formas de realización, se contempla que las composiciones estén asociadas con uno o más beneficios, tales como significativamente: aumentar la biodisponibilidad del compuesto de vitamina D contenido fomentando la absorción directamente en el torrente sanguíneo más que en el sistema linfático a través de quilomicrones; aumentar la biodisponibilidad de compuesto de vitamina D contenido reduciendo el catabolismo en los enterocitos del intestino delgado superior; disminuir los efectos indeseables del primer paso del compuesto de vitamina D contenido en el duodeno; evitar la producción de aumentos repentinos suprafisiológicos adversos en los niveles en sangre del compuesto de vitamina D; prevenir la reducción de las concentraciones en sangre del compuesto de vitamina D por debajo de niveles óptimos; restablecer las concentraciones en sangre del compuesto de vitamina D a niveles óptimos; mantener las concentraciones en sangre del compuesto de vitamina D a tales niveles óptimos; disminuir las alteraciones en el metabolismo de vitamina D y anomalías relacionadas en la homeostasis de calcio, fósforo y PTH; y disminuir el riesgo de efectos secundarios serios asociados con la reposición y sustitución de vitamina D, incluyendo hipercalciuria, hipercalcemia, hiperosfatemia, y toxicidad de vitamina D. Se puede ver uno o más de los beneficios anteriormente mencionados independientemente o en combinación.

15 20 25 Para las composiciones y métodos descritos en el presente documento, se pueden seleccionar los pasos preferidos, los componentes preferidos, los intervalos composicionales preferidos de los mismos y las combinaciones preferidas de lo anterior a partir de varios ejemplos proporcionados en el presente documento.

30 35 La invención reivindicada proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento definido en la reivindicación 1. Específicamente, en la invención reivindicada se proporciona una composición farmacéutica que comprende una formulación oral de 25-hidroxivitamina D3 para su uso en un método de tratamiento de hiperparatiroidismo secundario en un paciente humano que sufre de una enfermedad renal crónica, en donde el método de tratamiento comprende administrar la composición al paciente, en donde el paciente es tratado sin causar aumentos suprafisiológicos en sangre de 25-hidroxivitamina D3, y en donde la composición farmacéutica comprende 25-hidroxivitamina D3 junto con un agente modificador de la liberación que controla la velocidad de liberación del compuesto de vitamina D de la forma farmacéutica para reducir la Cmax y/o retrasar Tmax y/o disminuir Cmax<sub>24h</sub>/C<sub>24h</sub>.

#### Breve descripción de las figuras

40 Para facilitar adicionalmente el entendimiento de la presente invención, se adjuntan a la misma veintisiete figuras.

45 De la figura 1 a la figura 8 muestran gráficos del cambio en los niveles de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> en suero durante las primeras 24 horas después de la administración para grupos de sujetos de prueba a los que se administran formulaciones farmacéuticas orales que incluyen 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> según el ejemplo 1. Además, la figura 7 muestra una superposición de datos comparativos para formulaciones de liberación inmediata y controlada.

50 55 De la figura 9 a la figura 11 muestran gráficos del cambio en los niveles de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> en suero durante el periodo del estudio del ejemplo 1 para la formulación de liberación controlada del grupo 7 según la invención, la formulación de liberación inmediata del grupo 9 según la técnica anterior, y la administración intravenosa del grupo 10.

60 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.

65 De la figura 13 a la figura 18 muestran el perfil farmacocinético medio para cerdos miniatura a los que se administran formulaciones orales de liberación modificada e inmediata de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> según el ejemplo 2. La figura 19 muestra una comparación de los perfiles farmacocinéticos para las formulaciones de LM y LI de 250 µg de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> según el ejemplo 2.

70 La figura 20 muestra los perfiles de la concentración media de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> en suero sin corregir frente al tiempo para los grupos 1 a 3 de cerdos miniatura después de la administración de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> según el ejemplo 3.

75 80 De la figura 21 a la figura 23 muestran los perfiles de la concentración media de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> en suero basal corregida frente al 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 1 desde la predosis al día 21, y la figura 25 muestra el cambio medio en los niveles de hormona paratiroidea para los animales del grupo 2 desde la predosis al día 21, del ejemplo 3.

- 5 La figura 26 muestra los perfiles de la concentración media de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> en suero frente al tiempo para los grupos 1 a 5 de perros Beagle a los que se administran cápsulas de liberación modificada de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> según el ejemplo 4.
- 10 La figura 27 muestra un perfil de liberación por disolución para cápsulas de 250 µg según el ejemplo 2, que mostró una liberación media de aproximadamente el 72% de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> a las 24 horas.

#### Descripción detallada

- 15 Como se usa en el presente documento, el término “toxicidad de vitamina D” se pretende que se refiera a los efectos secundarios padecidos de los niveles en sangre de vitamina D excesivamente elevados, incluyendo uno o más de náuseas, vómitos, poliuria, hipercalciuria, hipercalcemia e hiperfosfatemia.
- 20 La “insuficiencia y deficiencia de vitamina D” generalmente se define como tener niveles de 25-hidroxivitamina D en suero por debajo de 30 ng/ml (véase, las directrices de la Fundación Nacional del Riñón, NKF, Am. J. Kidney Dis. 42:S1-S202 (2003), incorporado en el presente documento mediante referencia).
- 25 Como se usa en el presente documento el término “hipercalcemia” se refiere a una afección en un paciente en donde el paciente tiene niveles en suero corregidos de calcio por encima de 10,2 mg/dl. Los niveles en suero corregidos normales de calcio para un ser humano están entre aproximadamente 8,6 a 10,2 mg/dl.
- 30 Como se usa en el presente documento el término “hiperfosfatemia” se refiere a una afección en un paciente que tiene función renal normal, o ERC en estadio 3-4, en donde 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 se produce cuando el paciente tiene niveles en suero por encima de 5,5 mg/dl. Los valores normales para el fósforo en suero en un ser humano son 2,5-4,5 mg/dl.
- 35 Como se usa en el presente documento el término “sobresupresión de iPTH en plasma” se refiere a una afección en un paciente que tiene función renal normal, o ERC en estadio 1-3, en donde el paciente tiene niveles de iPTH en plasma por debajo de 15 pg/ml. En un paciente que tiene ERC en estadio 4, la sobresupresión de la iPTH en plasma se produce cuando el paciente tiene niveles de iPTH en plasma por debajo de 30 pg/ml. En un paciente que tiene ERC en estadio 5, la sobresupresión de la iPTH en plasma se produce cuando el paciente tiene niveles de iPTH en plasma por debajo de 100 pg/ml.
- 40 Como se usa en el presente documento, el término “terapia de sustitución de hormonas de vitamina D” se refiere a la administración a un paciente de una cantidad eficaz de una hormona de vitamina D activa tales como 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> y/o 1,25-dihidroxivitamina D<sub>2</sub>, opcionalmente junto con otros metabolitos y análogos de vitamina D que pueden ocupar sustancialmente el VDR intracelular.
- 45 Como se usa en el presente documento, el término “sustancialmente constante” con respecto al nivel en suero o sangre de vitamina D significa que el perfil de liberación de la formulación de liberación controlada (definida posteriormente) no debe incluir aumentos en los niveles totales en suero o sangre de colecalciferol y ergocalciferol de más de aproximadamente 10 nmol/l después de la administración de una dosis unitaria, opcionalmente durante un periodo de al menos 4 horas, 12 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días o 5 días. El término “sustancialmente constante” con respecto al nivel en suero o sangre de prohormonas de 25-hidroxivitamina D significa que el perfil de liberación de cualquier formulación administrada como se detalla posteriormente en el presente documento no debe incluir aumentos transitorios en los niveles totales en suero o sangre de 25-hidroxivitamina D de más de aproximadamente 3 ng/ml después de la administración de una dosis unitaria. El término “sustancialmente constante” con respecto al nivel en suero o sangre de una hormona de vitamina D activa preferiblemente significa que el perfil de liberación de la formulación de liberación controlada no debe incluir aumentos en los niveles totales en suero o sangre de 1,25-dihidroxivitamina D de más de aproximadamente 75 pg/ml cada uno después de la administración de una dosis unitaria, opcionalmente durante un periodo de preferiblemente al menos 30 minutos o 4 horas, etc.
- 55 Como se usan en el presente documento, los términos “liberación controlada”, “liberación sostenida” y “liberación modificada” se usan de forma intercambiable 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” opcionalmente incluyen características de liberación retrasada. Por ejemplo, un tipo de liberación retrasada de una formulación de liberación controlada se caracterizará por una Cmax en un momento mayor que la Cmax para una formulación de liberación inmediata. Como otro ejemplo, la liberación de un compuesto de vitamina D (colecalciferol y/o ergocalciferol) y/o 25-hidroxivitamina D administrados preferiblemente será a tal velocidad que los niveles totales en suero o sangre de 25-hidroxivitamina D se mantienen o elevan por encima de niveles de predosis para un periodo de tiempo extendido, por ejemplo de 4 a 24 horas o incluso más largo. Como otro ejemplo, un tipo de liberación

sostenida de una formulación de liberación controlada se caracterizará por la liberación a tal velocidad que los niveles totales en suero o sangre de un compuesto de 1,25-hidroxivitamina D se mantienen o elevan por encima de los niveles predosis durante un periodo extendido de tiempo, por ejemplo de 20 a 40 minutos, de 1 a 15 horas o incluso más largo.

- 5 "Suprafisiológico" en referencia a niveles intraluminales, intracelulares y en sangre de vitamina D se refiere a una concentración total del compuesto de vitamina D marcadamente mayor que los niveles generalmente estables observados en un sujeto lleno de vitamina D, animal o paciente humano durante el curso de cualquier periodo de 24 horas mediante medida de laboratorio cuando se ha retenido el suplemento con vitamina D durante el menos 30 días.
- 10 "Aumento repentino suprafisiológico adverso" se refiere a una concentración local o en suero de un compuesto de vitamina D que provoca efectos adversos tales como excesiva producción extrarrenal de hormonas, que produce efectos adversos locales sobre el metabolismo de calcio y fósforo, inhibición de la 25-hidroxilación hepática de vitamina D, catabolismo aumentado tanto de vitamina D como de 25-hidroxivitamina D, hipercalciuria, hipercalcemia y/o hiperfosfatemia, con posibles secuelas cardiovasculares.
- 15 15 Como se usa en el presente documento, el término "hiperparatiroidismo" se refiere a hiperparatiroidismo primario, hiperparatiroidismo secundario e hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica (estadios 3, 4 o 5).
- 20 20 El término "sujeto" como se usa en el presente documento generalmente incluye seres humanos, mamíferos (por ejemplo, perros, gatos, roedores, ovejas, caballos, vacas, cabras), animales veterinarios y animales de zoo.
- 25 25 También se entiende específicamente que cualquier valor numérico enumerado en el presente documento incluye todos los valores desde el valor inferior hasta el valor superior, es decir, se debe considerar que todas las posibles combinaciones de valores numéricos entre el valor más bajo y el valor más alto enumerados se indican expresamente en esta solicitud. Por ejemplo, si se indica un intervalo de concentración o un intervalo de efecto beneficioso como del 1% al 50%, se pretende que valores tales como del 2% al 40%, del 10% al 30% o del 1% al 3%, etc., se enumeren expresamente en esta especificación. Estos son solo ejemplos de los que se pretende específicamente.
- 30 30 Se ha probado la administración de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> en una formulación oral de liberación inmediata como un método alternativo al suplemento de vitamina D. Este planteamiento, que se abandonó posteriormente, causó problemas como lo hacen los suplementos de vitamina D actualmente usados. Específicamente, produjo aumentos repentinos o picos en los niveles en sangre e intracelulares de 25-hidroxivitamina D. Sin pretender estar unido a ninguna teoría particular, se cree que los aumentos repentinos o picos en los niveles en sangre e intracelulares de 25-hidroxivitamina D fomentan (a) el desplazamiento competitivo de hormonas de vitamina D de la proteína de unión a vitamina D (DBP) del suero y la administración excesiva de las hormonas desplazadas a tejidos que contienen VDR, y (b) producción renal y extrarrenal transitoriamente excesiva de hormonas de vitamina D, que juntos producen anomalías locales en el metabolismo de calcio y fósforo. Además, se cree que estos aumentos repentinos en los niveles en sangre de 25-hidroxivitamina D fomentan el catabolismo tanto de vitamina D como de 25-hidroxivitamina D mediante 24- y/o 26-hidroxilación en el riñón y otros tejidos, disminución de la producción hepática de prohormonas de vitamina D, lo que dificulta innecesariamente la reposición eficiente de la insuficiencia o deficiencia en vitamina D y, anomalías locales adicionales en la homeostasis de calcio y fósforo mediada por unión directa a VDR. De forma importante, se cree que la liberación inmediata de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> fomenta su absorción intestinal a través de un mecanismo que implica sustancialmente el transporte al hígado en quilomicrones más que unida a la DBP de suero. Se cree que la administración de 25-hidroxivitamina D al hígado a través de quilomicrones aumenta significativamente la probabilidad de su catabolismo.
- 35 45 Un aspecto de la divulgación se refiere a una formulación farmacéutica cérea sólida o semisólida para la liberación controlada de un compuesto de vitamina D en el aparato digestivo de un sujeto que ingiere la formulación. La formulación incluye un soporte céreo de liberación controlada, un agente lipoide, un vehículo oleaginoso 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 la misma. La formulación está libre o esencialmente libre de disgregantes.
- 40 55 El soporte céreo de liberación controlada proporciona una formulación que es sólida o semisólida a temperatura ambiente y sólida, semisólida o líquida a la temperatura corporal, preferiblemente semisólida o líquida a la temperatura corporal. Los ejemplos de soportes adecuados para su uso incluyen ceras, tales como cera sintética, cera microcristalina, parafina, cera de carnauba y cera de abeja; derivados polietoxilados de aceite de ricino, aceites vegetales hidrogenados, mono-, di- y tribehenatos de glicerilo; alcoholes de cadena larga, tales como alcohol esteárico, alcohol cetílico y polietilenenglicol, y mezclas de cualquiera de los anteriores. Se prefieren sustancias cárreas no digeribles, tal como la parafina sólida.
- 45 60 65 El soporte céreo preferiblemente está presente en una cantidad mayor de aproximadamente el 5% de la formulación, basado en el peso total de la formulación excluyendo cualquier recubrimiento o cubierta adicionales (% en peso). Por ejemplo, el soporte céreo 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 soporte céreo está preferiblemente presente en una cantidad menor del 50% en peso, menor del 40% en peso, menor del 35% en peso, o menor del 30% en peso. Los intervalos adecuados incluyen del 5% en peso

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

5 El agente lipoide proporciona la liberación del compuesto de vitamina D de la formulación en el aparato digestivo del sujeto que se trata. Sin pretender estar unido a ninguna teoría particular de operación, se cree que el agente lipoide puede servir una o más funciones preferidas tales como crear una microemulsión del vehículo oleaginoso en el líquido gastrointestinal; proporcionar retención gástrica prolongada, por ejemplo mediante propiedades bioadhesivas de modo que la formulación interaccione con la capa mucosa del estómago y/o intestino; y en aumentar 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.

10 15 Los componentes del agente lipoide preferiblemente son anfífilos, en los que la molécula o ion contiene tanto partes hidrofílicas 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 menores indican sustancias más lipofílicas e hidrofóbicas, y los números mayores indican sustancias más hidrofílicas y lipofóbicas. Se determina la afinidad de un compuesto por agua, o por sustancias oleaginosas y su valor HLB se asigna experimentalmente. El HLB del soporte hidrofóbico empleado en el 20 presente documento preferiblemente estará en un intervalo desde aproximadamente 13 hasta aproximadamente 18.

25 Se pueden incorporar una variedad de agentes lipoides farmacéuticamente aceptables en la formulación. La cantidad del agente lipoide presente en la formulación es preferiblemente al menos el 5% en peso, al menos el 15% en peso, al menos el 35% en peso, al menos el 40% en peso o al menos el 45% en peso. Los intervalos adecuados incluyen de aproximadamente el 5% en peso hasta aproximadamente el 60% en peso, desde aproximadamente el 20% en peso hasta aproximadamente el 60% en peso y desde aproximadamente el 40% en peso hasta aproximadamente el 50% en peso.

30 35 En una forma de realización, el agente lipoide es un emulsionante lipofílico que tiene un HLB de menos de 7 y comprende un miembro seleccionado del grupo que consiste en monoglicéridos de ácidos grasos mixtos; diglicéridos de ácidos grasos mixtos; mezclas de mono- y diglicéridos de ácidos grasos; ésteres lipofílicos de poliglicerol; ésteres de glicerol incluyendo monooleato de glicerilo, dioleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, monopalmitato de glicerilo y dipalmitato de glicerilo; gliceril-lactoésteres de ácidos grasos; ésteres de propilenglicol incluyendo monopalmitato de propilenglicol, monoestearato de propilenglicol y monooleato de propilenglicol; ésteres de sorbitanos incluyendo monoestearato de sorbitano, sesquiolato de sorbitano; ácidos grasos y sus jabones incluyendo 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; gliceril-lactoésteres de ácidos grasos; ésteres de propilenglicol incluyendo monopalmitato de propilenglicol, monoestearato de propilenglicol y monooleato de propilenglicol; ésteres de sorbitanos incluyendo monoestearato de sorbitano, sesquiolato de sorbitano; ácidos grasos y sus jabones incluyendo ácido esteárico, ácido palmítico y ácido oleico; y mezclas de los mismos.

40 45 Se selecciona un agente lipoide preferido de glicéridos y derivados de los mismos. Los glicéridos preferidos se seleccionan del grupo que consiste en glicéridos de cadena media o larga, macrogolglicéridos de caprilocapriolo y mezclas de los mismos.

50 Los glicéridos de cadena media preferidos incluyen, pero no están limitados a, monoglicéridos de cadena media, glicéridos de cadena media, triglicérido de caprílico/cáprico, monolaurato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, glicéridos de caprílico/cáprico, monocaprilato de glicerilo, monodicaprilato de glicerilo, triglicérido de caprílico/cáprico linoleico y triglicérido de caprilico/cáprico/succínico.

55 60 Se prefieren monoglicéridos que tienen un punto de fusión bajo para hacer la formulación. Los monoglicéridos preferidos incluyen, pero no están limitados a, 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 liposoluble, pero poco soluble en agua. GMS tiene un valor HLB de 3,8. Otro monoglicérido preferido es monooleato de glicerilo (GMO). GMO también es un agente emulsionante natural; es liposoluble, pero poco soluble en agua, y tiene un valor HLB de 3,8.

65 En otra forma de realización, el glicérido es un potenciador de absorción seleccionado del macrogolglicéridos de caprilocapriolo. Los macrogolglicéridos de caprilocapriolo que se pueden emplear incluyen, pero no están limitados a, glicéridos polietilenglicosilados, también conocidos como glicéridos poliglicolizados o glicéridos PEGilados. Los glicéridos PEGilados que se pueden emplear en la composición incluyen, pero no están limitados a, mezclas de monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos y monoésteres y diésteres de polietilenglicol, glicéridos de almendra polietilenglicosilados, glicéridos de maíz polietilenglicosilados y triglicérido de caprílico/cáprico polietilenglicosilado. El potenciador de absorción preferiblemente tiene un valor HLB de 13 a 18, más preferiblemente de 13 a 15.

Un potenciador de absorción preferido se conoce con el nombre comercial GELUCIRE, y está comercialmente disponible de Gattefossé Corporation, Paramus, Nueva 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 varias aplicaciones incluyendo la preparación de composiciones farmacéuticas de liberación sostenida. Los compuestos de GELUCIRE son materiales cerosos semisólidos, inertes que son anfifílicos y están disponibles con características físicas variables tales como el punto de fusión, HLB y solubilidades en varios solventes. Son de naturaleza tensioactiva 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 alcanzar las características deseadas del punto de fusión y/o valor HLB. La composición de GELUCIRE preferida es GELUCIRE 44/14, un material cero semisólido con un punto de fusión de 44°C y un HLB de 14.

Otro potenciador de absorción glicérido poliglicolizado preferido es macrogol-8-glicérido de caprilocaproilo (CAS No. 85536-07 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 (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>) que se comercializa, por ejemplo, por Gattefossé Corporation, Paramus, Nueva Jersey, EE UU con el nombre comercial de LABRASOL. LABRASOL tiene un valor HLB de 14 y tiene la siguiente composición en peso: monoglicéridos de C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> aproximadamente el 4%; diglicéridos de C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> aproximadamente el 17%; triglicéridos de C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> aproximadamente el 6%; monoésteres de C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> de PEG 400 aproximadamente el 14%; diésteres de C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> de PEG 400 aproximadamente el 36%; PEG 400 libre aproximadamente el 20%; glicerol libre aproximadamente el 3%.

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

Los bajos puntos de fusión de muchas de las composiciones lipoides sólidas proporcionan un medio de incorporar los ingredientes farmacéuticamente activos en ellos a temperaturas desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 50°C por encima de sus respectivos puntos de fusión, y después cargar la fusión (solución y/o dispersión) en cápsulas de gelatina animal o vegetal. La fusión solidifica dentro de las cápsulas tras enfriarlas a temperatura ambiente.

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

Se contempla cualquier compuesto de vitamina D adecuado para uso profiláctico y/o terapéutico, y combinaciones de los mismos, para su inclusión en la formulación descrita en el presente documento. Vitamina D, 25-hidroxivitamina D, 1,25-dihidroxivitamina D y otros metabolitos y análogos de vitamina D también son útiles como compuestos activos en composiciones farmacéuticas. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, vitamina D<sub>3</sub> (colecalciferol), vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol), 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>, 25-hidroxivitamina D<sub>2</sub>, 1 $\alpha$ ,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub>, 1 $\alpha$ ,25-dihidroxivitamina D<sub>2</sub>, 1 $\alpha$ ,25-dihidroxivitamina D<sub>4</sub>, y análogos de vitamina D (incluyendo todas las formas hidroxi y dihidroxi), incluyendo, 1,25-dihidroxi-19-nor-vitamina D<sub>2</sub> y 1 $\alpha$ -hidroxivitamina D<sub>3</sub>. En un tipo de forma de realización, el compuesto de vitamina D incluye una o más formas hidroxi, tal como una combinación de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> y 25-hidroxivitamina D<sub>2</sub>. En algunas formas de realización, el compuesto de vitamina D se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz (por ejemplo, una cantidad eficaz para prevenir o tratar hipovitaminosis D y/o hiperparatiroidismo secundario).

Un aspecto de la divulgación incluye una composición que comprende una formulación de liberación controlada de colecalciferol y/o ergocalciferol y un método de administrar tal formulación (en una forma de realización, en altas dosis) para tratar insuficiencia y deficiencia en 25-hidroxivitamina D a un nivel de eficacia hasta ahora no obtenible; sin aumentos repentinos suprafisiológicos adversos en los niveles intraluminales, intracelulares y en sangre de

colecalciferol, ergocalciferol y 25-hidroxivitamina D y sus consecuencias; y sin efectos secundarios serios asociados con el suplemento de vitamina D, es decir, toxicidad de vitamina D.

- 5 Las composiciones de liberación controlada se diseñan para que contengan concentraciones del colecalciferol/ergocalciferol a o por encima del UL, y se preparan de tal manera para efectuar una liberación controlada, preferiblemente sustancialmente constante, del colecalciferol/ergocalciferol durante un periodo de tiempo extendido. Elevar las concentraciones intraluminales, sanguíneas o intracelulares de cualquier precursor aumenta la producción de prohormonas. Además, las composiciones opcionalmente se pueden diseñar para la liberación retrasada en el íleon del aparato digestivo de seres humanos o animales. Se contempla que en un tipo de forma de realización las composiciones asegurarán una concentración sustancialmente constante de colecalciferol/ergocalciferol en el cuerpo y un nivel en sangre más sostenido. Al proporcionar una liberación lenta y constante del colecalciferol/ergosterol durante el tiempo, se mitigan o eliminan los picos de concentración de vitamina D en sangre, intraluminal e intracelular, es decir, los niveles suprafisiológicos adversos.
- 10 15 Se contemplan composiciones que contienen vitamina D<sub>3</sub> en una dosis de más de 5.000 UI, o más de 7.500 UI, o más de 10.000 UI. Se contemplan composiciones que comprenden una combinación de colecalciferol y ergocalciferol en una dosis unitaria de al menos 1.500 UI (combinada), 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 UI. También se contemplan tales dosis unitarias de menos de 2000.000 UI, o menos de 100.000 o 75.000 o 50.000 UI.
- 20 25 La invención también contempla que se puedan dar las dosis 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 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 UI. También se contemplan tales dosis unitarias de menos de 2000.000 UI, o menos de 100.000 o 75.000 o 50.000 UI. Se prefieren tales dosis para su uso con seres humanos adultos.
- 30 35 Se pueden incluir el colecalciferol y ergocalciferol en cualquier relación, por ejemplo, de 9:1 a 1:9. Se contempla que relaciones incluyendo, pero no limitadas a, 1:1, mayor de 1:1 de colecalciferol:ergocalciferol, y menos de 1:1 de colecalciferol:ergocalciferol, son útiles en varias formas de realización.
- 40 Por ejemplo, se contempla una combinación de 1.500 UI de colecalciferol y 1.500 UI de ergocalciferol en una única cápsula de dosis unitaria y/o en una dosis diaria. También se contemplan combinaciones de 1.000 UI de colecalciferol con 1.000 UI de ergocalciferol en una única cápsula de dosis unitaria y/o en una dosis diaria y 2.000 UI de colecalciferol con 2.000 UI de ergocalciferol en una única cápsula de dosis unitaria y/o en una dosis diaria. La pauta de dosis inicial de tal cápsula de dosis unitaria se puede basar en los niveles basales en suero de 25(OH)D (ng/ml [nmol/l]), por ejemplo como se detalla en la tabla 1 posteriormente para una combinación de 1.500 UI de colecalciferol y 1.500 UI de ergocalciferol en una única cápsula de dosis unitaria.

Tabla 1

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

45 Para mantener las concentraciones en suero de 25(OH)D a 30 ng/ml o por encima, se puede administrar una de tales cápsulas al día a pacientes adultos.

- 50 La invención también incluye composiciones que comprenden formulaciones orales de 25-hidroxivitamina D<sub>2</sub> y/o 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> ("25-hidroxivitamina D<sub>2</sub>/25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>") y métodos de administración de tales formulaciones para tratar insuficiencia y deficiencia de 25-hidroxivitamina D sin aumentos repentinos suprafisiológicos en los niveles intraluminales, intracelulares y en sangre de 25-hidroxivitamina D y sus consecuencias; sin producir catabolismo sustancialmente aumentado de la 25-hidroxivitamina D administrada; y sin producir efectos secundarios serios asociados con el suplemento de vitamina D, es decir, toxicidad de vitamina D.

- 55 Las composiciones de liberación controlada pensadas para la administración según la invención preferiblemente se diseñan para que contengan concentraciones de 25-hidroxivitamina D<sub>2</sub>/25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> de 1 a 1000 µg por dosis unitaria y se preparan de tal manera que produzcan una liberación controlada o sustancialmente constante de 25-

hidroxivitamina D<sub>2</sub>/25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>, opcionalmente en el íleon del aparato digestivo, de seres humanos o animales durante un periodo de tiempo extendido. Las dosis preferidas incluyen de 1 a 1000 µg por dosis unitaria, de 1 a 600 µg, de 1 a 400 µg, de 1 a 200 µg, de 1 a 100 µg, de 5 a 90 µg, de 30 a 80 µg, de 20 a 60 µg, de 30 a 60 µg, de 35 a 50 µg, de 5 a 50 µg, y de 10 a 25 µg, por ejemplo, 20 µg, 25µg, 30 µg, 40 µg, 50 µg, 60 µg, 70 µg, 80 µg, 90 µg y 100 µg. Las composiciones pueden proporcionar absorción sustancialmente aumentada de 25-hidroxivitamina D a través del transporte en DBP y absorción disminuida a través del transporte en quilomicrones. Las composiciones pueden proporcionar mantenimiento de niveles en sangre sustancialmente constantes de 25-hidroxivitamina D durante las 24 horas después del periodo de dosificación. Al proporcionar una liberación gradual, sostenida y directa de la 25-hidroxivitamina D<sub>2</sub>/25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> y absorción preferentemente a DBP circulante (más que a quilomicrones), se pueden mitigar o eliminar los picos de concentración de 25-hidroxivitamina D en sangre, intraluminal e intracelular, es decir, los niveles suprafisiológicos y el catabolismo no deseado relacionado. Además, al proporcionar una liberación gradual y sostenida, los niveles en suero de 25-hidroxivitamina D pueden aumentar y mantenerse más predecibles que mediante la administración de formulaciones orales de liberación inmediata, lo que permite una dosificación consistente y reducir o eliminar la necesidad de seguimiento frecuente del paciente.

En una clase preferida de formas de realización, la formulación de liberación modificada libera al menos el 70%, más preferiblemente al menos el 80% del compuesto de vitamina D en las primeras 24 horas después de la dosificación, por ejemplo, aproximadamente el 72%.

Ventajosamente, se pueden administrar la 25-hidroxivitamina D<sub>2</sub>, 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> o combinaciones de las mismas junto con otros agentes terapéuticos, por vía oral o intravenosa según las formas de realización anteriormente descritas en cantidades de dosificación desde 1 a 100 µg al día, con las cantidades de dosis preferidas desde 5 a 50 µg al día, por ejemplo, aproximadamente de 10 a 25 µg. Las dosis preferidas proporcionarán un aumento medio en la 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> en suero de aproximadamente 1 a 3 ng/ml.

En formas de realización, se contempla que el método de la invención incluya la administración de una formulación descrita en el presente documento para subir y preferiblemente también mantener los niveles de 1,25-dihidroxivitamina D en sangre a 25 pg/ml, 30 pg/ml o mayor, por ejemplo 25-65 pg/ml durante un periodo extendido, por ejemplo, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses, o más largo.

En un aspecto, un método para bajar o mantener hormona paratiroidea en suero disminuida en pacientes humanos incluye administrar a dichos pacientes una cantidad eficaz de una hormona de vitamina D activa, tal como 1,25-dihidroxivitamina D<sub>2</sub> según la divulgación del presente documento para disminuir o mantener los niveles en suero de hormona paratiroidea disminuidos, preferiblemente una cantidad que disminuye los niveles de PTH en al menos el 30%, o de forma alternativa la cantidad necesaria para reducir los niveles en suero de PTH al intervalo diana para el estadio de CKD (por ejemplo para el estadio 3 es 35-70 pg/ml (equivalente a 3,85-7,7 pmol/l), para el estadio 4 es 70-110 pg/ml (equivalente a 7,7-12,1 pmol/l), y para el estadio 5 es 150-300 pg/ml (equivalente a 16,5-33,0 pmol/l) (definido en la directriz No. 1 de K/DOQI)).

En otro aspecto, el método incluye administrar a un paciente que padece de hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica (estadio 3, 4 o 5) una cantidad eficaz de una hormona de vitamina D activa tal como 1,25-dihidroxivitamina D<sub>2</sub> según la divulgación del presente documento para disminuir el nivel de PTH en suero.

La dosis de una 1,25-dihidroxivitamina D para la administración oral en general es aproximadamente de 0,1 µg a la semana a 100 µg a la semana, preferiblemente de aproximadamente 0,7 µg a la semana hasta aproximadamente 70 µg a la semana, que se pueden separar en dosis diarias u otras periódicas, tal como tres veces a la semana para la administración concomitante con hemodiálisis. En formas de realización ejemplares, se contempla una dosis oral equivalente a aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 µg al día.

En general, se dispensa un compuesto de 1,25-dihidroxivitamina D mediante una forma farmacéutica unitaria que comprende de aproximadamente 0,1 µg hasta aproximadamente 10 µg por dosis unitaria, por ejemplo de aproximadamente 1 µg hasta aproximadamente 4 µg, desde aproximadamente 2 µg hasta aproximadamente 10 µg, o desde aproximadamente 3 µg hasta aproximadamente 5 µg.

La administración de una hormona de vitamina D, tal como 1,25-dihidroxivitamina D<sub>2</sub>, como se describe en el presente documento, también permite la administración eficaz y predecible de una dosis predeterminada de una hormona de vitamina D a un paciente. La disponibilidad temporal y cuantitativa de la hormona de vitamina D activa no depende de la activación en el hígado u otro metabolismo. Según esto, se consideran posibles dosis más bajas, comparadas a la administración por otros medios, para alcanzar efectos equivalentes, mientras que opcional o preferiblemente se evitan o reducen los efectos secundarios, como se ha descrito anteriormente.

Las dosis descritas en el presente documento se contemplan para cualquiera de los métodos terapéuticos descritos en el presente documento. Se apreciará que la cantidad preferida real de un compuesto de vitamina D en un caso específico variará según las composiciones particulares formuladas, el modo de aplicación y el sitio particular que se trata. Las dosis se pueden determinar usando consideraciones convencionales, por ejemplo, mediante comparación

habitual de la actividad diferencial de la hormona y de un agente conocido, por ejemplo, por medio de un protocolo farmacológico convencional apropiado.

- 5 Las dosis específicas para cada paciente particular pueden depender de una amplia variedad de factores, por ejemplo, de la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, de la dieta, del ritmo y modo de administración, de la velocidad de excreción, y de los medicamentos usados en combinación y de la gravedad del trastorno particular al que se aplica la terapia.
- 10 Los pacientes en necesidad de suplementos de vitamina D incluyen sujetos sanos y sujetos con riesgo de insuficiencia o deficiencia de vitamina D, por ejemplo, sujetos con CKD en estadio 1, 2, 3, 4 o 5; lactantes, niños y adultos que no beben leche enriquecida con vitamina D (por ejemplo, sujetos intolerantes a lactosa, sujetos con alergia a la leche, vegetarianos que no consumen leche, y lactantes que maman); sujetos con raquitismo; sujetos con piel oscura (por ejemplo, en los EE UU, el 42% de las mujeres afroamericanas entre 15 y 49 años de edad tenían deficiencia en vitamina D comparadas con el 4% de las mujeres blancas); los mayores (que tienen una capacidad reducida para sintetizar vitamina D y también es más probable que permanezcan en casa); adultos internados en asilos (que es más probable que permanezcan en el interior, incluyendo sujetos con enfermedad de Alzheimer o con enfermedades mentales); sujetos que se cubren toda la piel expuesta (tal 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 valores mayores de FPS pueden reducir adicionalmente la vitamina D); sujetos con síndromes de malabsorción de grasa (incluyendo, pero no limitado a fibrosis quística, enfermedad hepática colestática, otras enfermedades hepáticas, enfermedad de la vesícula biliar, deficiencia enzimática pancreática, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad celiaca, o eliminación quirúrgica de parte o todo el estómago y/o intestinos); sujetos con enfermedad intestinal inflamatoria; sujetos con enfermedad de Crohn; sujetos que han tenido resecciones del intestino delgado; sujetos con enfermedad de las encías; sujetos que toman fármacos que aumentan el catabolismo de la vitamina D, incluyendo fenitoína, fosfenitoína, fenobarbital, carbamazepina y rifampina; sujetos que toman fármacos que reducen la absorción de vitamina D, incluyendo colestiramina, colestipol, orlistat, aceite mineral y sustitutos de grasas; sujetos que toman fármacos que inhiben la activación de vitamina D, incluyendo cetoconazol; sujetos que toman fármacos que disminuyen la absorción de calcio, incluyendo corticosteroides; sujetos con obesidad (la vitamina D depositada en almacenes de grasa corporal está menos biodisponible); sujetos con osteoporosis; y/o mujeres posmenopáusicas. Según el informe del Instituto de Medicina sobre Dietary Reference Intakes for vitamin D, los datos de consumo de alimentos sugieren que las ingestas medianas de vitamina D para mujeres tanto más jóvenes como mayores están por debajo de las recomendaciones actuales; los datos sugieren que más del 50% de las mujeres más jóvenes y mayores no consumen las cantidades recomendadas de vitamina D.
- 35 Opcionalmente excluidos de los métodos de la invención descritos en el presente documento están el tratamiento terapéutico de sujetos que padecen osteodistrofia renal (incluyendo osteomalacia y osteítes fibrosa quística).
- 40 En otros aspectos, las composiciones y métodos de la invención son útiles para el tratamiento profiláctico o terapéutico de las enfermedades sensibles a vitamina D, es decir, enfermedades en las que la vitamina D, 25-hidroxivitamina D o vitamina D activa (por ejemplo, 1,25-dihidroxivitamina D) previene el inicio o progreso de la enfermedad, o reduce los signos o síntomas de la enfermedad. Tales enfermedades sensibles a vitamina D incluyen cáncer (por ejemplo, cáncer de mama, pulmón, piel, melanoma, de colon, colorrectal, rectal, de próstata y hueso). Se ha observado que la 1,25-dihidroxivitamina D induce diferenciación celular y/o inhibe la proliferación celular in vitro para un número de células.
- 45 Las enfermedades sensibles a vitamina D también incluyen enfermedades autoinmunes, por ejemplo, diabetes de tipo I, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, polimiositis, dermatomiositis, escleroderma, fibrosis, enfermedad de Grave, enfermedad de Hashimoto, rechazo a trasplante agudo o crónico, enfermedad del injerto contra el huésped aguda o crónica, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, ecema y psoriasis, dermatitis, incluyendo dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis alérgica y/o dermatitis crónica. Las enfermedades sensibles a vitamina D también incluyen otras enfermedades inflamatorias, por ejemplo, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, poliquistosis renal, síndrome de ovario poliquístico, pancreatitis, nefritis, hepatitis y/o infección. También se ha descrito que las enfermedades sensibles a vitamina D incluyen hipertensión y enfermedades cardiovasculares. Por tanto, la invención contempla el tratamiento profiláctico o terapéutico de sujetos con riesgo de o que padecen enfermedades cardiovasculares, por ejemplo, sujetos con ateroesclerosis, arteriosclerosis, arteriopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia venosa periférica, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, isquemia cerebral, ictus, insuficiencia cardiaca congestiva, cardiomiopatía, obesidad u otros trastornos de peso, trastornos lipídicos (por ejemplo, hiperlipidemia, dislipidemia incluyendo dislipidemia diabética asociada y dislipidemia mezcla, hipoalfalipoproteinemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, y HDL (lipoproteína de alta densidad) baja, trastornos metabólicos (por ejemplo, síndrome metabólico, diabetes mellitus de tipo II, diabetes mellitus de tipo I, hiperinsulinemia, tolerancia a glucosa alterada, resistencia a insulina, complicación diabética incluyendo neuropatía, nefropatía, retinopatía, úlcera de pie diabético y cataratas) y/o trombosis.
- 55 Las enfermedades que se pueden beneficiar de una modulación en los niveles de compuestos de vitamina D incluyen, pero no están limitadas a: (i) en el paratiroides -- hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo, hiperparatiroidismo secundario; (ii) en el páncreas -- diabetes; (iii) en el tiroides -- carcinoma medular; (iv) en la piel -- psoriasis;

cicatrización; (v) en el pulmón -- sarcoidosis y tuberculosis; (vi) en el riñón -- enfermedad renal crónica, VDRR hipofosfatémica, raquitismo dependiente de vitamina D; (vii) en el hueso -- tratamiento anticonvulsivo, fibrogénesis imperfecta ósea, osteítis fibrosa quística, osteomalacia, osteoporosis, osteopenia, osteoesclerosis, osteodistrofia renal, raquitismo; (viii) en el intestino -- antagonismo de glucocorticoides, hipercalcemia idiopática, síndrome de malabsorción, esteatorrea, esprúe tropical; y (ix) trastornos autoinmunes.

5 En formas de realización de la invención, la enfermedad que se beneficia de una modulación en los niveles de compuestos de vitamina D se selecciona de cáncer, trastornos dermatológicos (por ejemplo, psoriasis), trastornos paratiroides (por ejemplo, hiperparatiroidismo e hiperparatiroidismo secundario), trastornos óseos (por ejemplo, 10 osteoporosis) y trastornos autoinmunes.

10 La formulación se puede preparar por procedimientos que conoce bien el experto en la materia. Típicamente, las ceras, agentes lipoides y aceites farmacéuticamente aceptables se funden, si es necesario, para proporcionar un líquido autosuspensible, lo que hace de esta manera más fácil de obtener una mezcla homogénea. Se añade el 15 compuesto de vitamina D al soporte líquido, por ejemplo, disuelto en un alcohol tal como etanol anhídrido, y los ingredientes se mezclan para proporcionar una mezcla homogénea. La mezcla se puede enfriar y almacenar antes de una división posterior en forma farmacéuticas unitarias, tal como cápsulas de gelatina llenas.

20 En un método preferido, una parte del vehículo oleaginoso, cera sólida y un emulsionante lipofílico se calientan a una temperatura relativamente alta (por ejemplo, 65°C) y se mezclan antes de añadir un potenciador de absorción, seguido por mezclado adicional hasta que está homogéneo, después se enfria a una temperatura elevada intermedia (por ejemplo, de 50°C a 55°C). En un recipiente separado se mezclan un conservante antioxidante y el resto de vehículo oleaginoso y se calientan a una temperatura elevada intermedia (por ejemplo, 50°C), después se combina y mezcla con la mezcla de la cera hasta que se obtiene una solución homogénea. A continuación, se combina una solución de 25 un compuesto de vitamina D en alcohol con la solución cérea homogénea, se mezcla hasta que se obtiene una solución homogénea, preferiblemente se llenan cápsulas, y después se enfria a temperatura ambiente. En otro método preferido, una parte del vehículo oleaginoso, cera sólida y un emulsionante lipofílico se calientan a una temperatura de 55°C a 65°C y se mezclan antes de añadir el potenciador de absorción, seguido por el mezclado adicional hasta que sea homogéneo. En un recipiente separado, se mezclan un conservante antioxidante y el resto de vehículo 30 oleaginoso y se calientan a una temperatura de 55°C a 60°C, después se combina y mezcla con la mezcla de la cera hasta que se obtiene una solución homogénea. A continuación, se combina una solución de un compuesto de vitamina D en alcohol con la solución cérea homogénea, se mezcla hasta que se obtiene una solución homogénea, preferiblemente se llenan cápsulas, y después se enfria a temperatura ambiente.

35 La formulación preferiblemente se coloca en cápsulas antes de la administración al paciente en necesidad de tratamiento. Tales cápsulas pueden ser duras o blandas, y se prefieren las cápsulas blandas. La formulación se puede llenar en cápsulas de gelatina usando maquinaria de relleno de cápsulas estándar, tal como fusión de la formulación y relleno por inyección en las corazas de cápsula blanda.

40 Se contempla que la formulación y los métodos de uso y hacerlas incluyan formas de realización que incluyan cualquier combinación de uno o más elementos, características y pasos opcionales adicionales, descritos adicionalmente posteriormente, a menos que se indique de otra manera.

45 Por tanto, en un tipo de forma de realización, la formulación incluye además un conservante, tal como un antioxidante. Se prefiere hidroxitolueno butilado (BHT).

En otro tipo de forma de realización, el compuesto de vitamina D se administra en combinación con uno u otros más agentes terapéuticos.

50 Si el compuesto de vitamina D se administra en combinación con uno u otros más agentes terapéuticos, las proporciones de cada uno de los compuestos en la combinación que se administra dependerá del estado de enfermedad particular que se va a abordar. Por ejemplo, se puede elegir administrar por vía oral 25-hidroxivitamina D<sub>2</sub> y/o 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> con una o más sales de calcio (pensado como un suplemento de calcio o aglutinante de fosfato nutricional), bisfosfonatos, calcimiméticos, ácido nicotínico, hierro, aglutinantes de fosfato, colecalciferol, 55 esteroles de vitamina D activos, agentes de control glucémicos y de hipertensión, varios agentes antineoplásicos e inhibidores de CYP24 y otras enzimas de citocromo P450 que pueden degradar los agentes de vitamina D. Además, se puede elegir administrar por vía intravenosa 25-hidroxivitamina D<sub>2</sub> y/o 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> con colecalciferol, ergocalciferol, esteroles de vitamina D activos, agentes de control glucémicos y de hipertensión, varios agentes 60 antineoplásicos e inhibidores de CYP24 y otras enzimas de citocromo P450 que pueden degradar los agentes de vitamina D. En la práctica, se usan dosis mayores de los compuestos de la presente invención donde el tratamiento terapéutico de un estado de enfermedad es el fin deseado, mientras que generalmente se usan dosis más bajas para fines profilácticos, entendiéndose que la dosis específica administrada en cualquier caso determinado se ajustará según los compuestos específicos que se administran, la enfermedad que se trata, el estado del sujeto y los otros hechos médicos relevantes que pueden modificar la actividad del fármaco o la respuesta del sujeto, como saben bien 65 los expertos en la materia.

Como se ha descrito anteriormente, la formulación preferiblemente se rellena en cápsulas de gelatina, pero también se puede administrar en forma pura, o con una o más capas de recubrimiento externas, tal como un recubrimiento entérico. También se contempla que la formulación se pueda presionar en comprimidos, y en tales casos se pueden incluir uno o más excipientes de presión en comprimidos.

En las composiciones y métodos descritos en el presente documento, se pueden seleccionar los pasos preferidos, los componentes preferidos, los intervalos composicionales preferidos de los mismos, y las combinaciones preferidas de los anteriores, de varios ejemplos específicos proporcionados en el presente documento. Por ejemplo, una formulación preferida incluye 25-hidroxivitamina D (por ejemplo, 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>, por ejemplo, aproximadamente al 0,1% en peso (por ejemplo, el 0,12% en peso)), aproximadamente el 2% en peso (por ejemplo, el 2,32% en peso) de etanol, aproximadamente el 10% en peso (por ejemplo, el 9,75% en peso) de GELUCIRE 44/14, aproximadamente el 27% en peso (por ejemplo, el 27,51% en peso) de parafina sólida, aproximadamente el 38% en peso (por ejemplo, el 37,85% en peso) de GMS, aproximadamente el 22% en peso (por ejemplo, el 22,43% en peso) de aceite mineral, y opcionalmente una pequeña cantidad de conservante (por ejemplo, el 0,02% en peso de BHT). Una variación de esta formulación incluirá aproximadamente el 20% de parafina sólida y aproximadamente el 29% de aceite mineral.

Las especificaciones para aún otra forma de realización preferida de una cápsula, y una forma de realización de 50 µg, se muestran en la tabla 2 a continuación.

20

Ingrediente	Miligramos por cápsula	% p/p
25-hidroxivitamina D <sub>3</sub>	0,040	0,024
Etanol deshidratado	4,22	2,48
Parafina sólida	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

25 **Ejemplos**

Los siguientes ejemplos ilustran formulaciones específicas y métodos para su preparación. Los ejemplos se proporcionan para ilustración y no se pretende que limiten el ámbito de la invención.

30 **Ejemplo 1 - Formulaciones de liberación modificada**

Se prepararon nueve formulaciones orales de vitamina D según la tabla 3 a continuación, mezclando homogéneamente los componentes identificados en las cantidades mostradas y cargando las mezclas en cápsulas de gelatina dura. La formulación 9 es una formulación de liberación inmediata según la técnica anterior, en donde MIGLYOL 812N es el nombre comercial para los triglicéridos de caprílico/cáprico, 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 D<sub>3</sub>. Cada grupo incluía cinco animales. Se administró un equivalente de 250 µg de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> a un décimo grupo de cinco cerdos miniatura de Yucatán mediante de inyección intravenosa.

**Tabla 3**

	Ingrediente	25-(OH)-vitamina D <sub>3</sub>	Etanol	Cera de Carnauba	GELUCIRE 44/14	LABRASOL	Aceite de soja	BHT	Parafina sólida	GMS	GMO	Parafina líquida	MIGLYOL 812N	Total
<b>1</b>	% 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
<b>2</b>	% 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
<b>3</b>	% 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
<b>4</b>	% 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
<b>5</b>	% p/p	0,12	2,32	9,75				0,02	14,63				37,85	35,31
	mg/cap	0,25	4,75		20,00			0,04	30,00				77,60	72,40
<b>6</b>	% 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
<b>7</b>	% 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
<b>8</b>	% p/p	0,12	2,32					0,02	9,75	9,75	9,75		68,23	100
	mg/cap	0,25						0,04	20,00	20,00	20,00		139,96	205
<b>9</b>	% p/p	0,12	2,32					0,02					97,54	100
	mg/cap	0,25	4,75					0,04					199,96	205

Se recogió sangre predosis 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 dosificar. Los niveles en suero de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> se evaluaron mediante cromatografía líquida/espectrometría de masas/espectrometría de masas (CL EM/EM).

5 Se muestran los gráficos del cambio en los niveles en suero de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> durante las primeras 24 horas para los grupos 1-8 de la figura 1 hasta la figura 8. Además, los datos para el grupo 9, control de liberación inmediata se representan con los datos del grupo 7 en la figura 7. Los perfiles de concentración muestran que la formulación del grupo 7 según la invención (a) produjo una subida gradualmente creciente y sostenida en niveles en suero de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> durante las primeras 24 horas, y (b) evitó un aumento repentino en los niveles de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>.

10 De la figura 9 a la figura 11 muestran gráficos del cambio en los niveles en suero de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> durante el periodo del estudio para los 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 15 Los perfiles de concentración muestran que la formulación del grupo 7 según la invención produjo una subida gradualmente creciente en los niveles en suero de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>, evitó un aumento repentino en los niveles de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>, y produjo un aumento sostenido de la 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> en suero durante un largo periodo de tiempo.

20 20 Las pruebas de disoluciones in vitro de las mismas formulaciones (medios de disolución; 0,056 lipasa en tampón Ctab/NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 6,8) durante un periodo de 120 minutos mostró resultados generalmente consistentes con los datos in vivo (por ejemplo, las formulaciones 2 y 7 mostraron una subida más gradual e incompleta en % de disolución, mientras que el control de liberación inmediata mostró el 100% de liberación a los 30 minutos).

25 25 Los datos en la tabla 4 a continuación muestran varios parámetros farmacocinéticos producidos en los sujetos de prueba mediante la administración de la formulación del grupo 7 según la invención en comparación con la formulación de liberación inmediata de la técnica anterior del grupo 9 y la administración por inyección IV del grupo 10. Los datos demuestran que la formulación del grupo 7 según la invención evitó un pico de concentración, proporcionó una concentración máxima en un momento muy posterior que la forma farmacéutica de liberación inmediata y la inyección intravenosa, y proporcionó una semivida de depuración más larga que la forma farmacéutica de liberación inmediata comparable. La formulación del grupo 7 según la invención produjo una eliminación más lenta de la 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> administrada de la circulación comparada con el grupo 9.

30 30 35 Una única dosis de 250 µg de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> administrada según la formulación del grupo 7 de la invención a mini-cerdos (aproximadamente 10 kg) produjo una subida de aproximadamente 40 ng/ml en la 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> en suero. Se espera que una única dosis de 50 µg de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> a un ser humano (aproximadamente 60 kg) aumente los niveles en suero de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> en aproximadamente 1,4 ng/ml.

40 **Tabla 4**

Grp		AUC (0-672 h) (ng/ml h)	AUC (0-INF) (ng/ml h)	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	T1/2 (h)	Cmax <sub>24h</sub> /C <sub>24h</sub> (ng/ml)	BD (%)
7	MED	8062,6	10425,7	39,5	39,2	120,9	1,42	
	DST	6259,2	6676,4	11,4	35,4	27,9	0,93	62,7
	% DER	77,63	64,0	28,7	90,2	23,0	65,41	
9	MED	12074,5	12201,4	204,8	3,5	71,5	2,23	
	DST	1028,0	1099,0	12,6	1,0	16,9	0,49	73,4
	% DER	8,5	9,0	6,1	28,6	23,7	22,11	
10	MED	15038,0	16616,1	154,9	1,5	132,4	2,12	
	DST	2903,4	3646,2	71,1	1,7	18,7	0,84	100,0
	% DER	19,3	21,9	45,9	112,0	14,1	39,67	

Se muestran los datos comparativos de Cmax, Tmax y biodisponibilidad para las formulaciones de los grupos 1-6 y 8 en la tabla 5, a continuación

**Tabla 5**

Grupo		C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (h)	BD (%)
1	MED	105,9	7,0	69,1
	DEVES	33,0	9,6	
	% DER	31,2	137,0	
2	MED	29,7	12,8	25,3
	DEVES	15,2	10,4	
	% DER	51,2	80,9	
3	MED	109,4	4,0	84,1
	DEVES	22,6	0,0	
	% DER	20,6	0,0	
4	MED	162,1	4,8	97,2
	DEVES	30,3	1,8	
	% DER	18,7	37,3	
5	MED	90,8	3,2	70,7
	DEVES	22,7	1,1	
	% DER	24,9	34,2	
6	MED	99,9	3,2	72,3
	DEVES	24,3	1,8	
	% DER	24,4	55,9	
8	MED	91,5	3,6	70,2
	DEVES	41,2	0,9	
	% DER	45,0	24,8	

**Ejemplo 2 - Estudios farmacocinéticos en cerdos miniatura con cápsulas orales**

- 5 El propósito del estudio era evaluar la absorción sistémica de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> en cerdos de Yucatán machos (~45 kg de peso corporal) después de la administración de: a) 1 x 250 µg cápsula de liberación modificada (LM) de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>, b) 2 x 250 µg cápsulas de LM, c) 4 x 250 µg cápsulas de LM, d) 1 x 1000 µg cápsula de LM, e) 1 x 250 µg cápsula de liberación inmediata (LI) de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>, y f) 1 x 250 µg cápsula de LM administrada en 3 días consecutivos.
- 10 Las formulaciones de LM se prepararon basándose en la formulación del ejemplo 1, grupo 7, anteriormente. En el caso de la cápsula de LM de 1000 µg, la mayor concentración de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> se compensó mediante un descenso relativo en etanol.
- 15 Para preparar la formulación de LI se disolvió 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> (0,12% p/p; 250 µg por cápsula) en etanol USP (2,32% p/p, 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 (250 mg) se cargó en cápsulas de gelatina dura de dos piezas de tamaño 0.
- 20 Se administró a cada uno de ocho cerdos miniatura de Yucatán machos por grupo una dosis basada en el programa de dosificación en la tabla 6 a continuación. Se recogió sangre de los 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 en el grupo 6 se les administró una segunda y tercera dosis inmediatamente después de la recogida de las muestras de sangre de las 24 y 48 horas, respectivamente. Se ensayó la 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> en todas las muestras recogidas. Se determinaron el calcio ionizado y el calcio total en las muestras recogidas de los animales en el grupo 1 y el grupo 5 a los siguientes tiempos: predosis y a las 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72 y 96 horas después de la primera dosis.
- 25

Tabla 6

Grupo ID	Número/género de los animales	Vía de la dosis	Dosis/animal
1M	8/machos	Oral	1 cápsula x 250 µg, liberación modificada
2M	8/machos	Oral	2 cápsulas x 250 µg, liberación modificada
3M	8/machos	Oral	4 cápsulas x 250 µg, liberación modificada
4M	8/machos	Oral	1 cápsula x 1000 µg, liberación modificada
5M	8/machos	Oral	1 cápsula x 250 µg, liberación inmediata
6M	8/machos	Oral	3 cápsulas x 250 µg, liberación modificada

Se ensayó la 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> en suero de cerdo usando extracción de fase sólida (SPE) con detección por cromatografía líquida de alto rendimiento con espectrometría de masas en tandem (CL-EM/EM). Las muestras de suero se corrigieron basalmente para excluir las concentraciones endógenas de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> del análisis farmacocinético. Para lograr esto se restó la concentración predosis de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> de cada animal de cada una de las concentraciones después de la dosis. Las muestras de suero por debajo de 1 ng/ml (límite inferior de cuantificación) se asignaron a un valor de cero.

10 Los parámetros farmacocinéticos se describen en la tabla 7.

Tabla 7

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

Los parámetros farmacocinéticos normalizados por dosis para los grupos 1 a 3 se describen en la tabla 8.

15

Tabla 8

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

20 Para los grupos a los que se administra 1, 2 y 4 cápsulas (cápsulas de LM de 250 µg), hubo un aumento en la exposición como función de la dosis. La exposición proporcional a la dosis se produjo en las dosis de 1 x 250 µg y 2 x 250 µg, mientras que se observó una exposición ligeramente menor que proporcional entre las dosis de 2 x 250 µg y 4 x 250 µg. El tiempo medio al que se alcanzó la concentración máxima (T<sub>max</sub>) fue entre 25,5 y 30,5 horas.

25

La comparación de la exposición de una única cápsula (1 x 1000 µg) frente a cuatro cápsulas (4 x 250 µg) indicó mayor exposición en animales dosificados con múltiples cápsulas. Los parámetros independientes de la dosis, tal como T<sub>max</sub> medio, fueron similares para ambas estrategias de dosificación.

5 La comparación de la formulación de liberación modificada de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> (LM) (grupo 1) con la formulación de LI (grupo 5), indicó que la formulación de LM evitó un pico en la concentración de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> en suero. La biodisponibilidad relativa de la formulación de LM cuando se comparó con la formulación de LI fue aproximadamente del 77%. Los animales que recibieron la formulación de LM mostraron un  $T_{max}$  medio de 26,5 horas que indicó un retraso significativo comparado con los animales que recibieron la formulación de LI ( $T_{max}$  = 5,75 horas).

10 Se evaluó la exposición en animales que recibieron 1 x 250 µg cápsula de LM en los días 1, 2 y 3. El aumento medio en la concentración de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> sobre el nivel basal 24 horas después de la dosificación fue 17,3, 31,5 y 43,9 ng/ml después de la primera, segunda y tercera dosis, respectivamente.

15 De la figura 13 a la figura 18 muestran el perfil farmacocinético medio para animales en los grupos 1-6, respectivamente. La figura 19 muestra una comparación de los perfiles farmacocinéticos para las formulaciones de LM y LI de 250 µg de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>.

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

20 El propósito de este estudio era evaluar el aumento en las concentraciones sistémicas de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> en cerdos de Yucatán machos normales sanos (~50-60 kg de peso corporal) mantenidos con una alimentación que incluía una ingesta adecuada de vitamina D, después de la administración diaria de lo siguiente: a) cápsulas de 25 µg de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> de liberación inmediata (LI) (grupo 1), b) cápsulas de 25 µg de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> de liberación modificada (LM) (grupo 2), y c) cápsulas de 125 µg de LM de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> (grupo 3), durante 21 días.

25 Las formulaciones de LM se prepararon basándose en la formulación del ejemplo 1, grupo 7, anteriormente. Las diferencias en la concentración de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> se compensaron mediante cambios relativos en etanol.

30 30 Para preparar la formulación de LI se disolvió 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> (0,12% p/p; 250 µg por cápsula) en etanol USP (2,32% p/p, 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 llenó en cápsulas de gelatina dura de dos piezas de tamaño 0.

35 35 Se administraron a cada uno de ocho cerdos miniatura de Yucatán por grupo una dosis diaria basada en el programa de dosificación en la tabla 9, a continuación.

**Tabla 9**

Grupo ID	Número/género de los animales	Vía de la dosis	Dosis/animal
1M	8/machos	Oral	1 x 25 µg, cápsula de 25-hidroxivitamina D <sub>3</sub> de liberación inmediata dosificada a diario durante 21 días
2M	8/machos	Oral	1 x 25 µg, cápsula de 25-hidroxivitamina D <sub>3</sub> de liberación modificada dosificada a diario durante 21 días
3M	8/machos	Oral	1 x 125 µg, cápsula de 25-hidroxivitamina D <sub>3</sub> de liberación modificada dosificada a diario durante 21 días

35 35 Se recogió sangre de los animales antes de la primera dosis y a diario a las 24 horas después de la dosis diaria, antes de la dosis posterior. Se ensayó la 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> en suero de cerdo usando extracción de fase sólida (SPE) con detección por cromatografía líquida de alto rendimiento con espectrometría de masas en tandem (CL-EM/EM). Se determinó el calcio total en suero en muestras recogidas de los animales en los siguientes tiempos: predosis (día 0) y 40 24 después de la última dosis (día 21).

45 45 En los tres grupos, las concentraciones medias predosis en suero de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> fueron aproximadamente 26 ng/ml. Después de 21 dosis, se observó un aumento de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> en suero en todos los animales. Después de la administración repetida de cápsulas de 25 µg de LM o LI, la concentración de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> en suero aumentó a niveles por encima de 30 ng/ml y empezó a estabilizarse a aproximadamente 45 y 55 ng/ml, respectivamente en aproximadamente el día 17 a 18. Tras la administración de un única dosis el aumento de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> en suero entre las dos pautas era comparable (3,84 frente a 4,18 ng/ml). Por otra parte, al final de la dosificación el aumento era aproximadamente el 60% mayor para los animales a los que se administró la formulación de LI. Este descubrimiento indica que la biodisponibilidad de la cápsula de LM es comparable a la de la de LI después de una única dosis, pero que las cápsulas de LM presentan un método para la dosificación repetida de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> en el que la 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> sistémica se puede aumentar gradualmente.

50 50 Los animales a los que se administraron las cápsulas de LM de 125 µg mostraron niveles mayores de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> en suero. La administración de una dosis 5 veces mayor (cápsulas de LM de 125 µg frente a 25 µg) produjo aproximadamente un aumento 5 veces mayor en 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> después de dosis únicas y repetidas.

Este descubrimiento indica que la exposición de las cápsulas de LM es proporcional a la dosis desde 25 hasta 125 µg.

Se investigó el efecto de la administración de cápsulas de LI y LM sobre la concentración de calcio en suero. Después

5 de la administración de 21 dosis de LI o LM, los niveles de calcio en suero no cambiaron de los niveles basales predosis. Este descubrimiento indica que las cápsulas de LM de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> se pueden utilizar para aumentar los niveles de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> en suero por encima de 100 ng/ml sin producir un aumento del calcio en suero.

10 Los perfiles de concentración media de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> en suero sin corregir frente al tiempo para los grupos 1 a 3 se ilustran en la figura 20. Los perfiles de concentración media de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> en suero corregida basal frente al tiempo para los grupos 1 a 3 se ilustran en la figura 21, la figura 22 y la figura 23, respectivamente.

15 La figura 24 muestra el cambio medio en los niveles de hormona paratiroidea para los animales del grupo 1 desde predosis hasta el día 21, y la figura 25 muestra el cambio medio en los niveles de hormona paratiroidea para los animales del grupo 2 desde predosis hasta el día 21. Tanto las formulaciones de liberación inmediata como las de LM aumentan la 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> en suero; sin embargo, la formulación de liberación inmediata produjo disminuciones farmacológicas indeseables en PTH. La formulación de LM no produce reducciones suprafisiológicas agudas en PTH y permite una disminución gradual de PTH, que se cree que está asociada con la adaptación fisiológica a aumentar marcadamente los niveles de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>. La formulación de LM debe permitir la obtención de niveles de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> en suero más altos sin preocupaciones de seguridad asociadas con la disminución farmacológica de PTH.

#### Ejemplo 4 - Estudios farmacocinéticos en perros Beagle con cápsulas orales

25 Se administraron cápsulas de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> de liberación modificada a diario a perros Beagle (10 kg) durante 13 semanas consecutivas. Las formulaciones de LM se prepararon basándose en la formulación del ejemplo 1, grupo 7, anteriormente. Las diferencias en la concentración de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> se compensaron mediante cambios relativos en etanol.

30 Las cápsulas se administraron 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 un peso medio de 10 kg	Dosis/Cápsula (µg)	Número de cápsulas
1. Grupo control (placebo)	0	0	1
2. Dosis baja	2,5	25	1
3. Dosis media-baja	12,5	125	1
4. Dosis media-alta	50	500	1
5. Dosis alta	100	1000	1

35 Los perros se sangraron antes de la primera dosis y a tiempos específicos después de la primera dosis, hasta 13 semanas (92 días). Se generó suero y se ensayó la 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> en el suero usando un método de cromatografía líquida y espectrometría de masas en tandem.

40 Los perfiles para la concentración media de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> en suero frente al tiempo para los grupos 1 a 5 se ilustran en la figura 26.

#### Ejemplo 5 - Liberación tras la disolución

45 La figura 27 muestra un perfil de liberación de disolución para cápsulas de 250 µg según el ejemplo 2 anterior, que mostró una liberación media de aproximadamente el 72% de la 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> en 24 horas. Como se ha descrito anteriormente, preferiblemente la formulación libera aproximadamente el 80% del fármaco en las primeras 24 horas.

#### Ejemplo 6 - Estudio de eficacia en voluntarios hombres adultos sanos con insuficiencia de vitamina D

50 Se examina la eficacia de tres formulaciones diferentes de vitamina D en restablecer la 25-hidroxivitamina D en suero a niveles óptimos (> 30 ng/ml) en un estudio de 23 días de hombres sanos no obesos diagnosticados con insuficiencia de vitamina D. Una de las formulaciones (formulación #1) es una cápsula de gelatina blanda que contiene 30 µg de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> preparada como se describe en el ejemplo 1, grupo 7, anteriormente. La segunda formulación (formulación #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 #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. En este estudio participan un total de 100 hombres

blancos y afroamericanos sanos, todos ellos con edades de 30 a 45 años y que tienen niveles de 25-hidroxivitamina D en suero 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 continuar hasta la terminación del estudio, y de exposición significativa al sol. En el día 1 y 2 del estudio, todos los sujetos proporcionan muestras de sangre por la mañana en ayunas para establecer los valores basales pretratamiento del 25-hidroxivitamina D en suero. En la mañana del día 3, los sujetos proporcionan una muestra de sangre en ayunas adicional ( $t=0$ ), se les asigna al azar a uno de los cuatro grupos de tratamiento, y se les dosifica con una única cápsula de prueba antes de desayunar: los sujetos en el grupo #1 reciben cada uno una única cápsula de la formulación #1, y los sujetos en los grupos #2 y #3 reciben cada uno una única cápsula de la formulación #2 o la formulación #3, respectivamente. Los sujetos en el grupo #4 reciben una cápsula coincidente de placebo. Los sujetos en el grupo #1 reciben cada uno una cápsula adicional de la formulación #1 en las mañanas de los días 4 a 22 antes del desayuno, pero los sujetos de los grupos #2, #3 y #4 no reciben cápsulas adicionales. Se saca una muestra de sangre por la mañana en ayunas de cada sujeto, independientemente del grupo de tratamiento, los días 4, 5, 6, 10, 17 y 23 (o 1, 2, 3, 7, 14 y 20 días después de empezar la dosificación). Se analizan los niveles contenidos de 25-hidroxivitamina D en toda la sangre recogida, y los datos se analizan por grupo de tratamiento después de corregir para los valores basales. Los sujetos en los cuatro grupos de tratamiento muestran niveles de 25-hidroxivitamina D en suero basales de aproximadamente 16 a 18 ng/ml basado en los análisis de las muestras de sangre en ayunas sacadas los días 1 a 3. Los sujetos en el grupo #4 (grupo control) no muestran cambios significativos en la 25-hidroxivitamina D media en suero a lo largo del curso del estudio. Los sujetos en el grupo #1 muestran 25-hidroxivitamina D media en suero regularmente creciente que alcanza al menos 30 ng/ml el día 23. En marcado contraste, los sujetos en el grupo #2 muestran aumentos marcados en la 25-hidroxivitamina D media en suero durante los primeros pocos días después de la dosificación, que alcanza un máximo de 29 ng/ml y entonces disminuye rápidamente después de ello. Al final del estudio, la 25-hidroxivitamina D en suero es significativamente menor que la basal en el grupo #2. Los sujetos del grupo #3 muestran aumentos continuos en la 25-hidroxivitamina D media en suero durante las primeras 2 semanas después de la dosificación con una disminución gradual, pero progresiva, que se produce después de ello. Al final del estudio, la 25-hidroxivitamina D media en suero está por debajo de 30 ng/ml, siendo solo aproximadamente 11 ng/ml mayor que la basal pretratamiento. Los datos de este estudio demuestran que la administración de 600  $\mu$ g de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>, formulada como se ha descrito en el presente documento y administrada a una dosis de 30  $\mu$ g al día durante 20 días, es sustancialmente más eficaz en restablecer los niveles bajos en suero de 25-hidroxivitamina D a niveles óptimos que formulaciones de liberación inmediata de 50.000 UI de ergocalciferol o colecalciferol administrados en dosis únicas, como recomienda actualmente la NKF y otros destacados expertos en la terapia de sustitución vitamina D oral.

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

Se examina la eficacia de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> de liberación inmediata y liberación modificada en restablecer la 25-hidroxivitamina D total en suero a niveles óptimos (> 30 ng/ml) en un estudio de 6 meses de pacientes hombres y mujeres adultos con ERC en estadio 4 e hiperparatiroidismo secundario asociado con insuficiencia de vitamina D. En el estudio se usan dos formulaciones. Una de las formulaciones (formulación #1) es una cápsula de gelatina blanda que contiene 40  $\mu$ g de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> en una formulación de liberación modificada. La segunda formulación (formulación #2) es una cápsula de gelatina blanda que contiene 40  $\mu$ g de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> en una formulación de liberación inmediata. En este estudio participan un total de 100 sujetos, todos ellos con edades de entre 30 y 70 años y tienen niveles de 25-hidroxivitamina D en suero entre 15 y 29 ng/ml (inclusive) y niveles de hormona paratiroidea intacta (iPTH) en suero por encima de los niveles diana publicados en las directrices K/DOQI actuales 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 continuar hasta la terminación del estudio, y de exposición significativa al sol. Todos los sujetos empiezan la dosificación diaria con dos cápsulas de la formulación #1 o la formulación #2. Se mide la 25-hidroxivitamina D total en suero a intervalos bisemanales y la iPTH en suero se determina a intervalos trimestrales. Después de 1 mes, la dosis diaria de ambas formulaciones se mantiene sin cambios en pacientes cuya 25-hidroxivitamina D total en suero está entre 50 y 90 ng/ml, se aumenta en una cápsula en pacientes cuya 25-hidroxivitamina D total en suero está por debajo de 50 ng/ml y se disminuye en una cápsula al día en pacientes cuya 25-hidroxivitamina D total en suero está por encima de 90 ng/ml. Se hacen ajustes adicionales en la dosis diaria para mantener la 25-hidroxivitamina D total en suero entre 50 y 90 ng/ml. La dosificación tanto con la formulación #1 como con la #2 continúa indefinidamente, siempre que no desarrollen hipercalcemia, hipercalciuria e hiperfosfatemia, en cuyo caso se hacen los ajustes apropiados en la dosis. Después de 6 meses, se encuentra que los niveles de 25-hidroxivitamina D total en suero de los sujetos permanecen estables entre 50 y 90 ng/ml con el tratamiento con la formulación #1 y se encuentra que la iPTH en suero permanece estable a niveles consistentes con los objetivos publicados en las directrices K/DOQI. La incidencia de hipercalcemia, hipercalciuria e hiperfosfatemia son raras una vez se ha alcanzado la dosificación estable. En contraste después de 6 meses, no se encuentra que los niveles de 25-hidroxivitamina D totales en suero de los sujetos permanezcan estables entre 50 y 90 ng/ml con el tratamiento con la formulación #2 y la iPTH en suero no alcanza niveles consistentes con los objetivos publicados en las directrices K/DOQI. La incidencia de hipercalcemia, hipercalciuria e hiperfosfatemia son sustanciales.

Los datos de este estudio demuestran que la formulación de liberación modificada de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> es eficaz en aumentar la 25-hidroxivitamina D en suero sin producir efectos secundarios inaceptables relacionados con el metabolismo de calcio y PTH.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende una formulación oral de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> para su uso en un método de tratamiento de hiperparatiroidismo secundario en un paciente humano que sufre de enfermedad renal crónica, en donde el método de tratamiento comprende administrar la composición al paciente, en donde el paciente es tratado sin causar aumentos suprafisiológicos en sangre de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>, y en donde la composición farmacéutica comprende 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> junto con un agente modificador de la liberación que controla la velocidad de liberación del compuesto de vitamina D de la forma farmacéutica para reducir la Cmax y/o retrasar Tmax y/o disminuir Cmax<sub>24h</sub>/C<sub>24h</sub>
2. La composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento según la reivindicación 1 en donde el paciente sufre de una enfermedad renal crónica en estadio 3 estadio 4.
3. La composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento según las reivindicaciones 1 o 2 en donde el paciente sufre de una enfermedad renal crónica asociada con una velocidad de filtración glomerular (VFG) por debajo de aproximadamente 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
4. La composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el paciente a tratar tiene niveles totales en suero de 25-hidroxivitamina D bajos al comienzo del tratamiento.
5. La composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento según la reivindicación 4, en donde el paciente a tratar tiene unos niveles totales en suero de 25-hidroxivitamina D por debajo de 30 ng/mL al comienzo del tratamiento.
6. La composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento según las reivindicaciones 4 o 5, en donde el método de tratamiento comprende administrar la composición al paciente del tal manera que la insuficiencia de 25-hidroxivitamina D y/o la deficiencia en el paciente se trata sin causar aumentos suprafisiológicos en sangre de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>.
7. La composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el paciente es un humano adulto.
8. La composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el agente modificador de liberación es un recubrimiento entérico.
9. La composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el método de tratamiento:
  - (a) la concentración máxima en suero de la 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> en un intervalo de dosis (Cmax) se reduce comparado con la Cmax para una cantidad equivalente de la 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> administrado por inyección IV embolada y/o una forma farmacéutica oral de liberación inmediata, o
  - (b) la proporción de la concentración máxima en suero en las 24 horas después de la administración de la 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> respecto a la concentración 24 horas después de la administración (Cmax<sub>24h</sub>/C<sub>24h</sub>) se reduce comparada con una cantidad equivalente de la 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> administrado por inyección IV embolada y/o por una forma farmacéutica oral de liberación inmediata, o
  - (c) el tiempo para que la concentración en plasma de la 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> alcance su máximo en un intervalo de dosis después de la administración (Tmax) aumenta comparado con el Tmax para una cantidad equivalente de la 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> administrada por inyección IV embolada y/o por una forma farmacéutica oral de liberación inmediata.
10. La composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento según la reivindicación 9, en donde Cmax se reduce en un factor de al menos el 20%.
11. La composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento según la reivindicación 9, en donde Tmax se aumenta en un factor de al menos el 25%.
12. La composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento según la reivindicación 9, en donde Cmax<sub>24h</sub>/C<sub>24h</sub> se reduce en un factor de al menos el 20%.

13. La composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> se administra oralmente en una cantidad de un intervalo de 1 a 100 µg, preferiblemente de 5 a 100 µg por día.
- 5 14. La composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> se administra oralmente en una cantidad de un intervalo de 200 a 400 µg.
- 10 15. La composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> se administra oralmente en una cantidad de un intervalo de 5 a 80 µg, preferiblemente de 30 a 80 µg, más preferiblemente de 30 a 60 µg.
- 15 16. La composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento según la reivindicación 15, en donde la 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> se administra oralmente en una cantidad de 10 µg.
17. La composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento según la reivindicación 15, en donde la 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> se administra oralmente en una cantidad de 30 o 60 µg.
- 20 18. La composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, en donde la 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> se administra oralmente una vez al día.

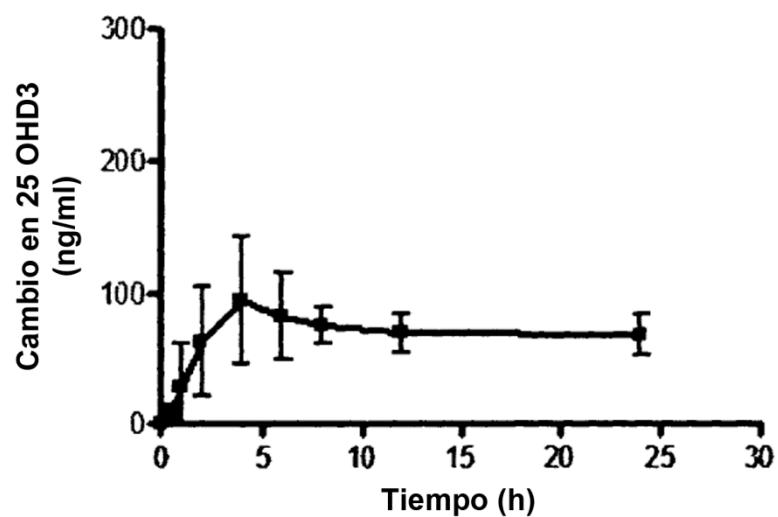


Figura 1

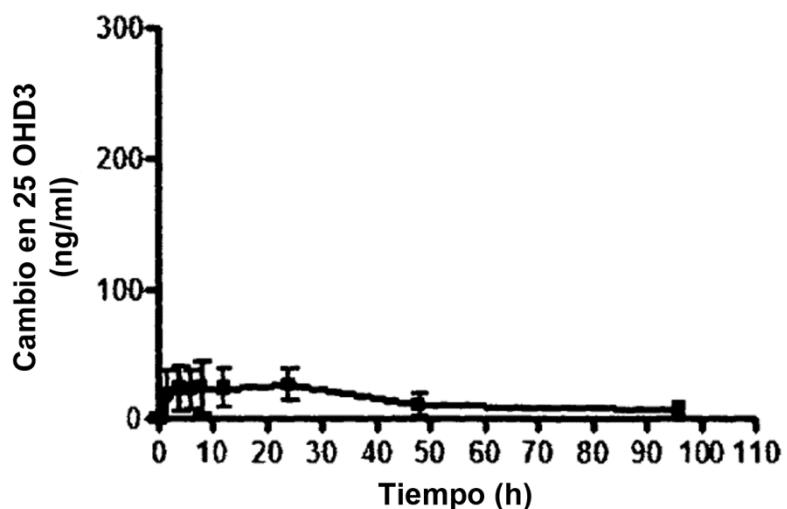


Figura 2

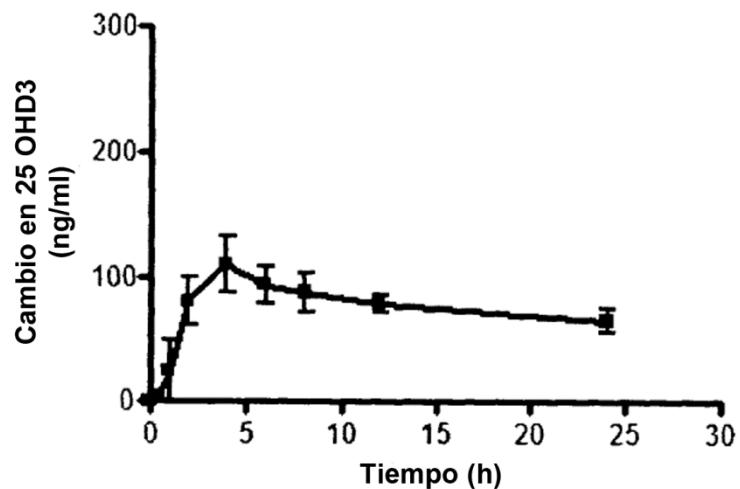


Figura 3

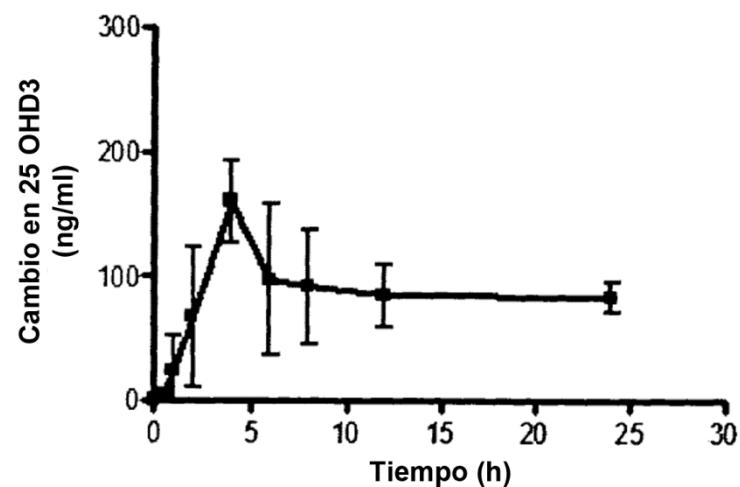


Figura 4

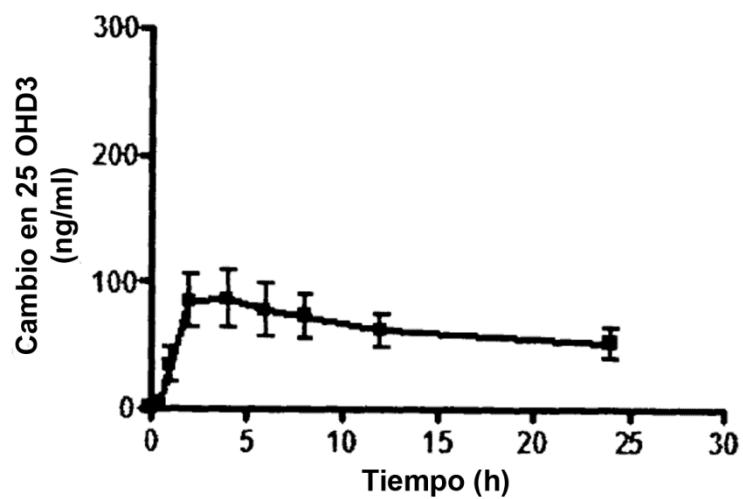


Figura 5

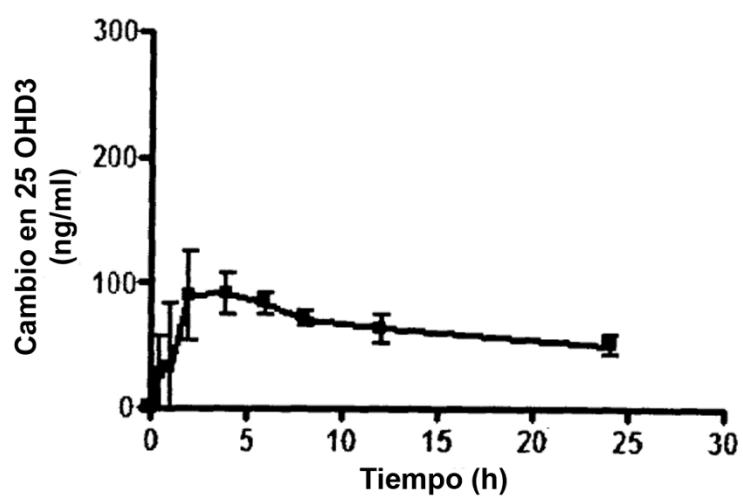


Figura 6

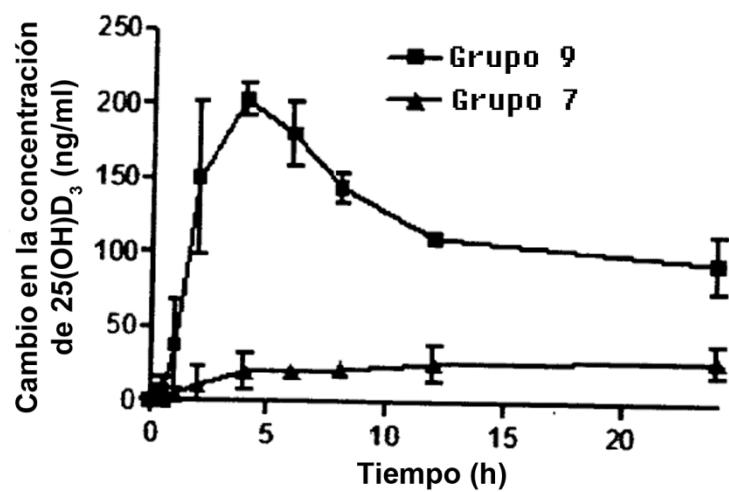


Figura 7

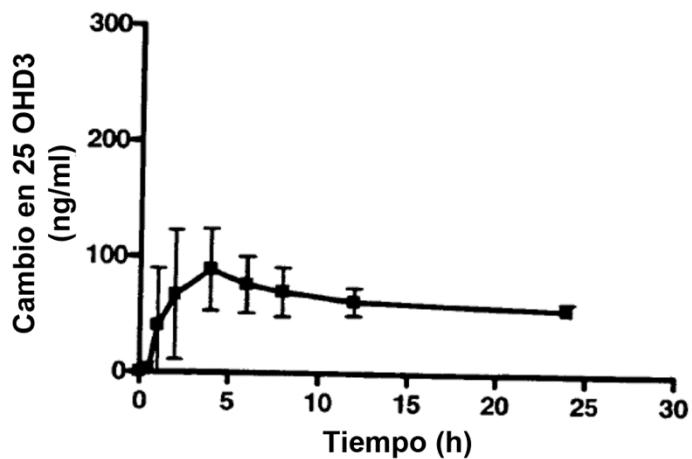
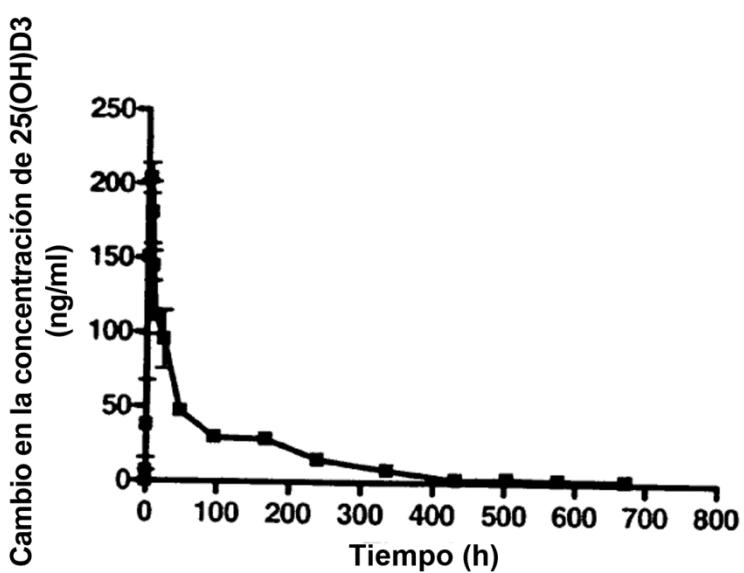
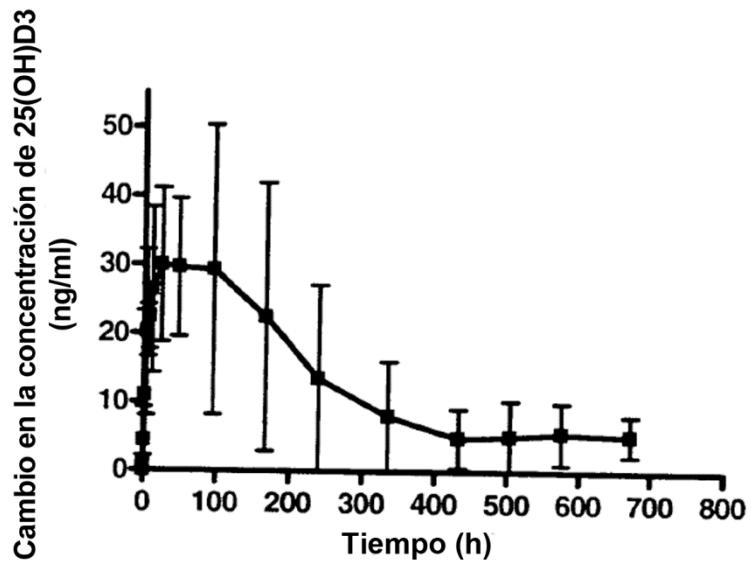


Figura 8



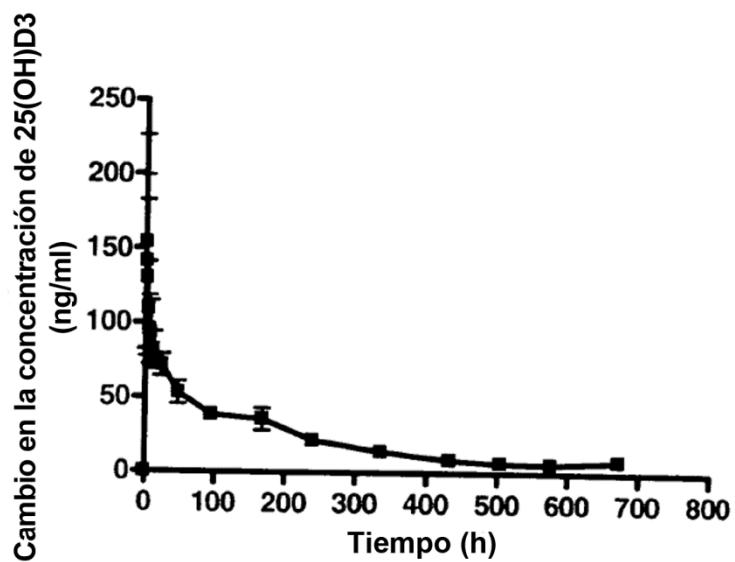


Figura 11

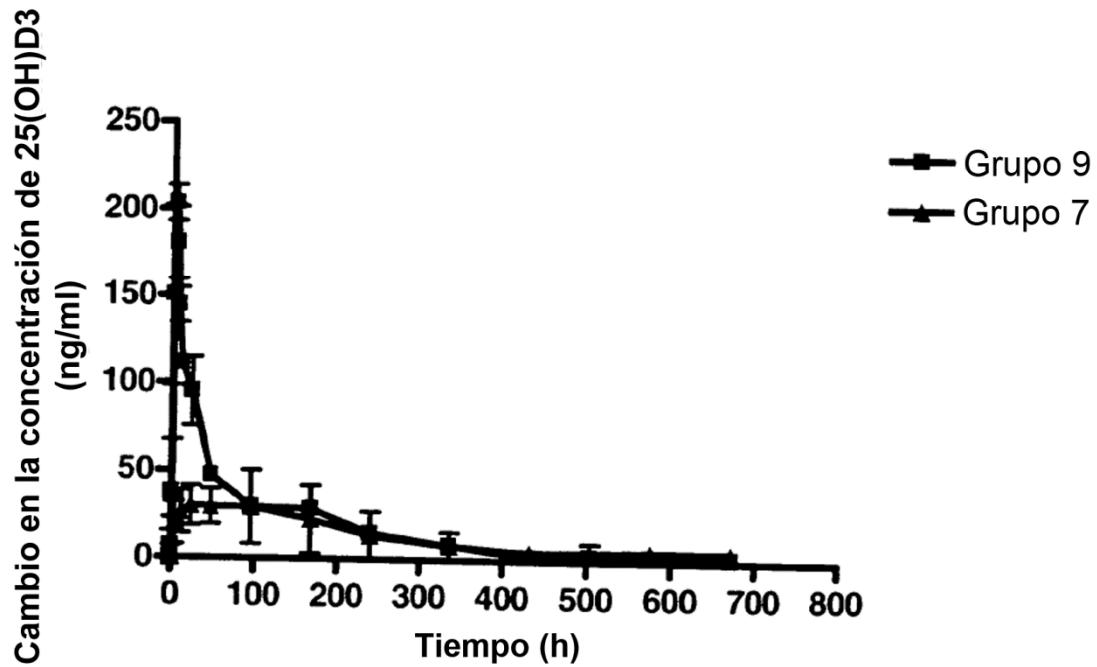


Figura 12

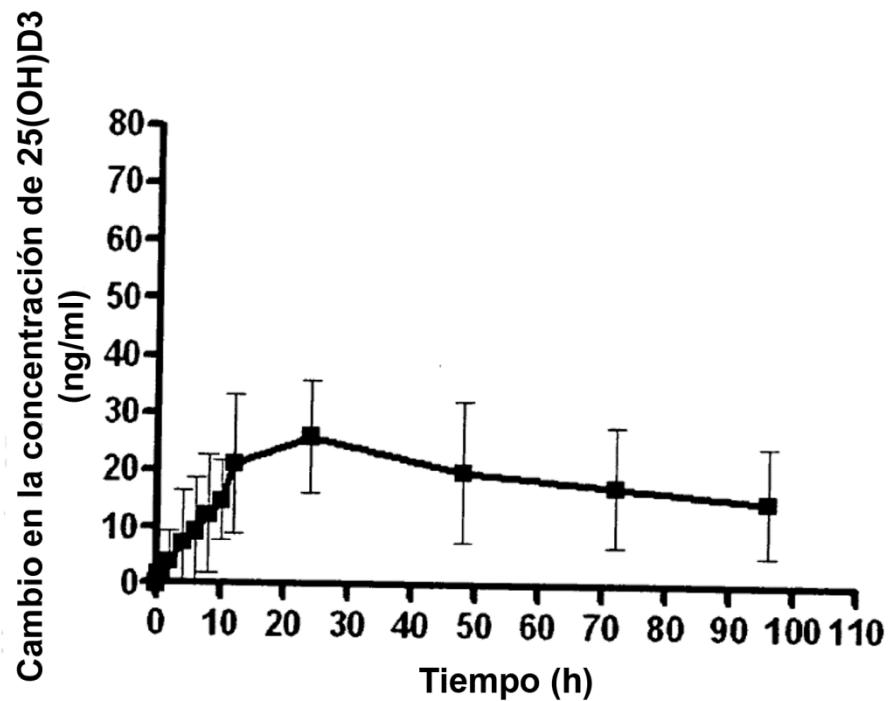


Figura 13

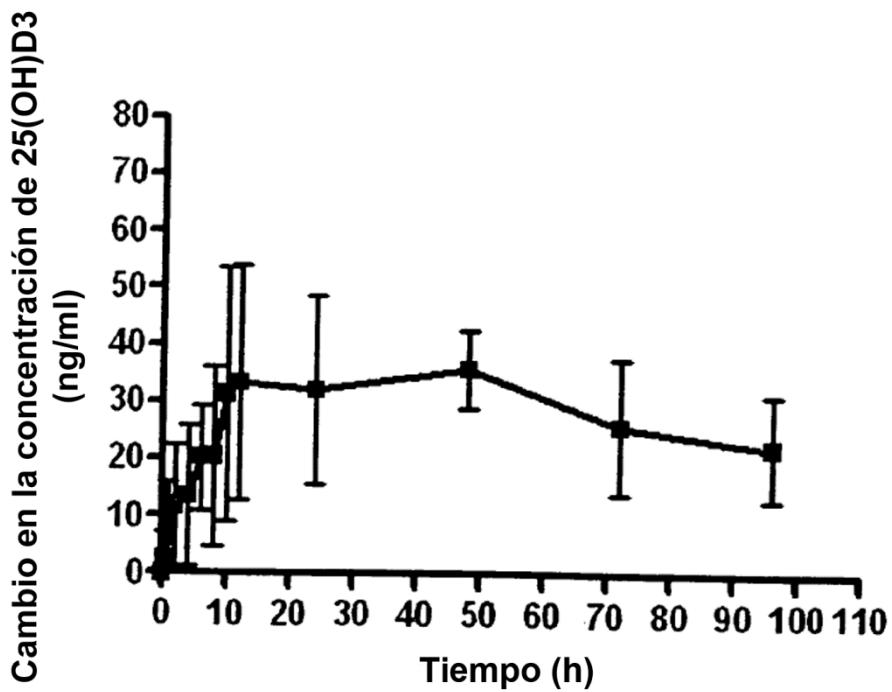


Figura 14

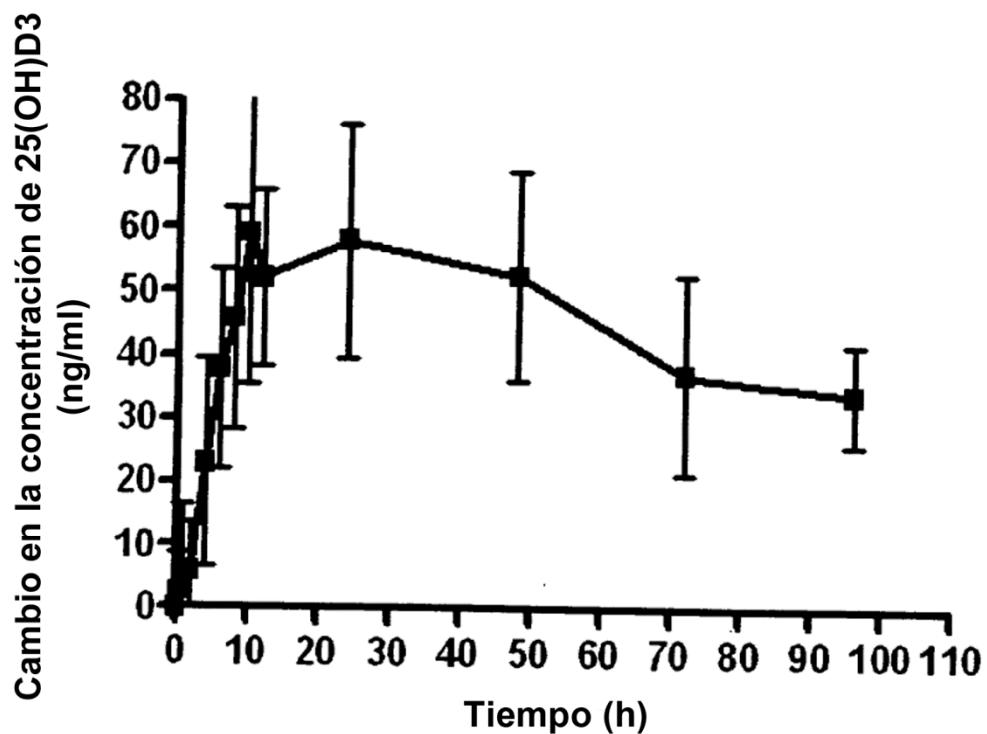


Figura 15

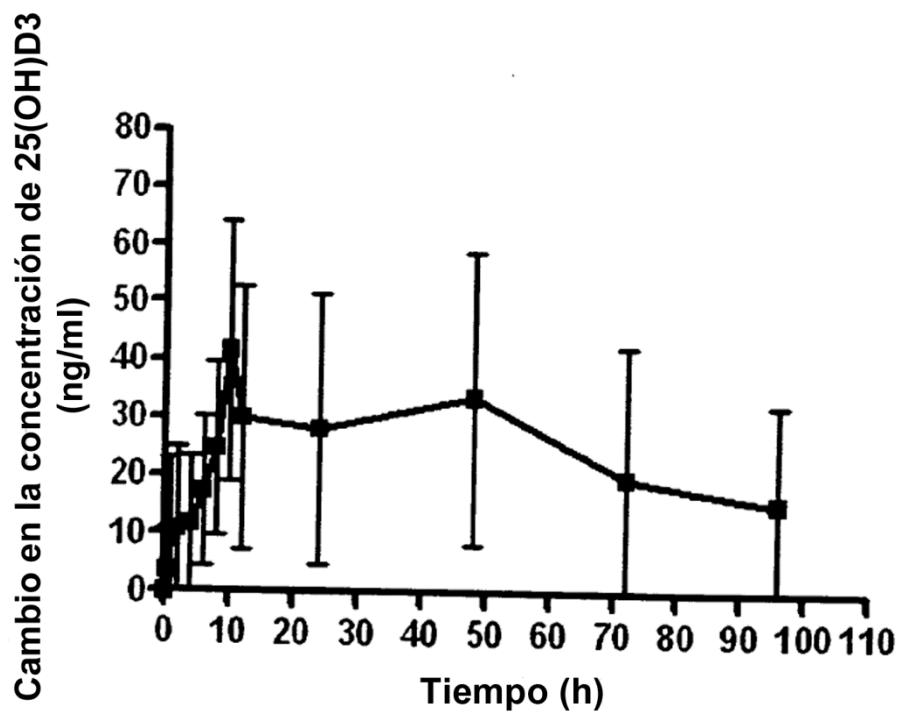
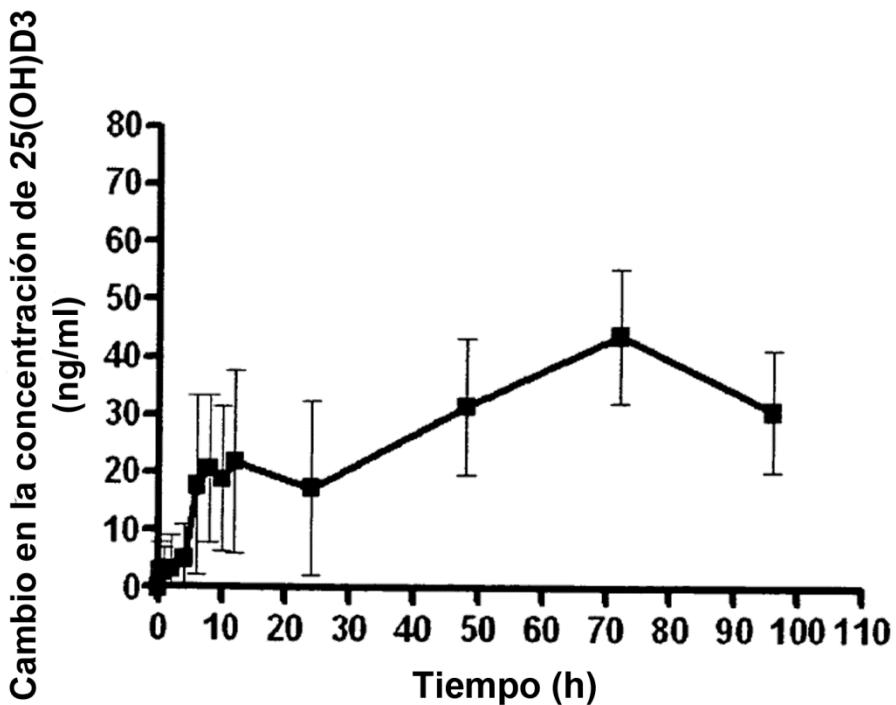
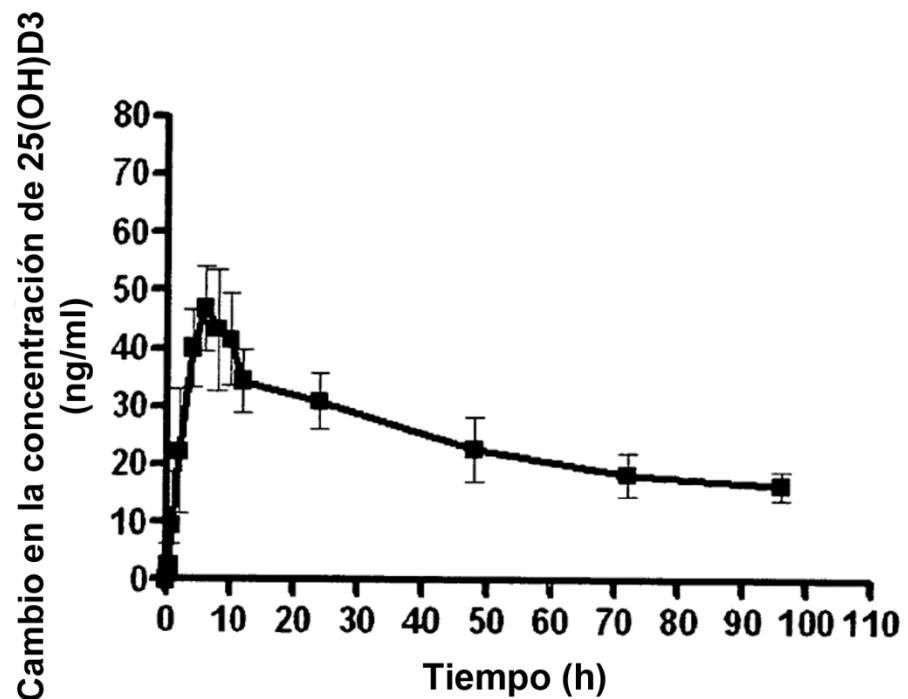
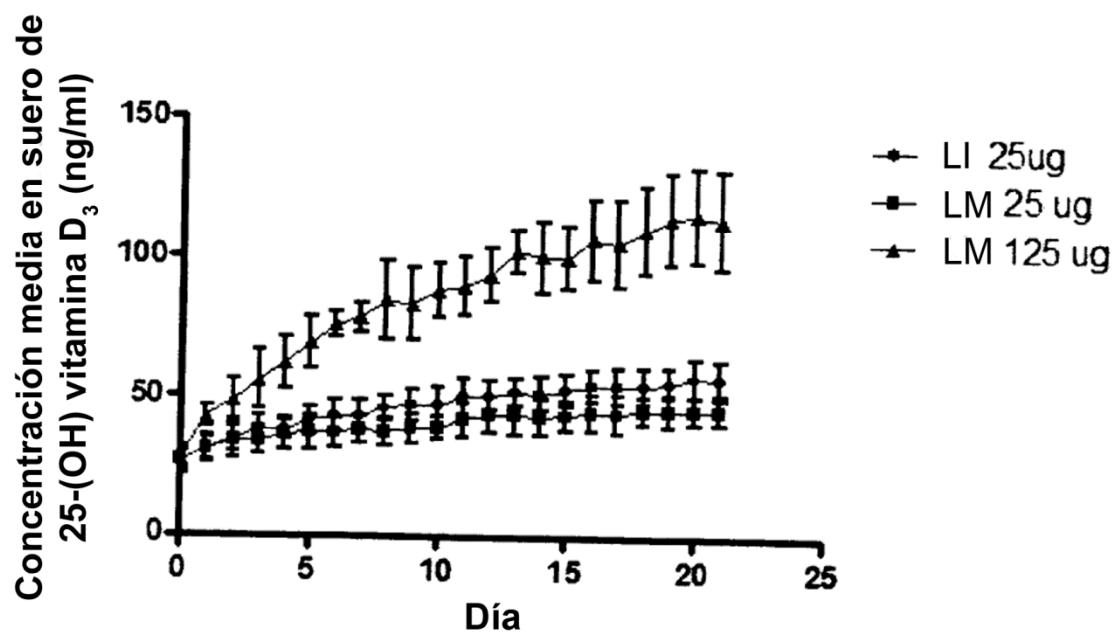
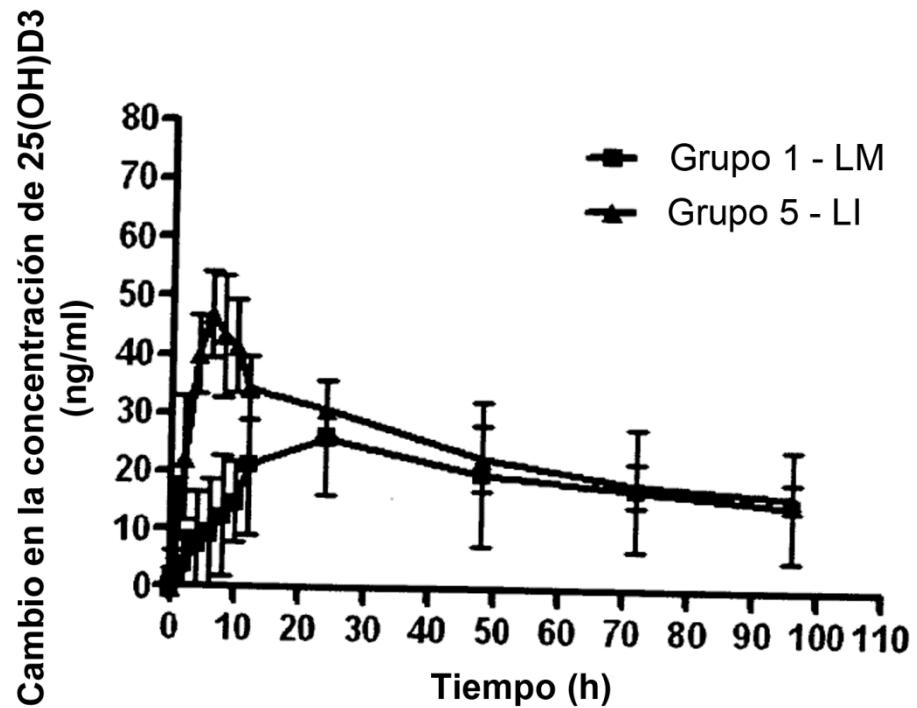


Figura 16





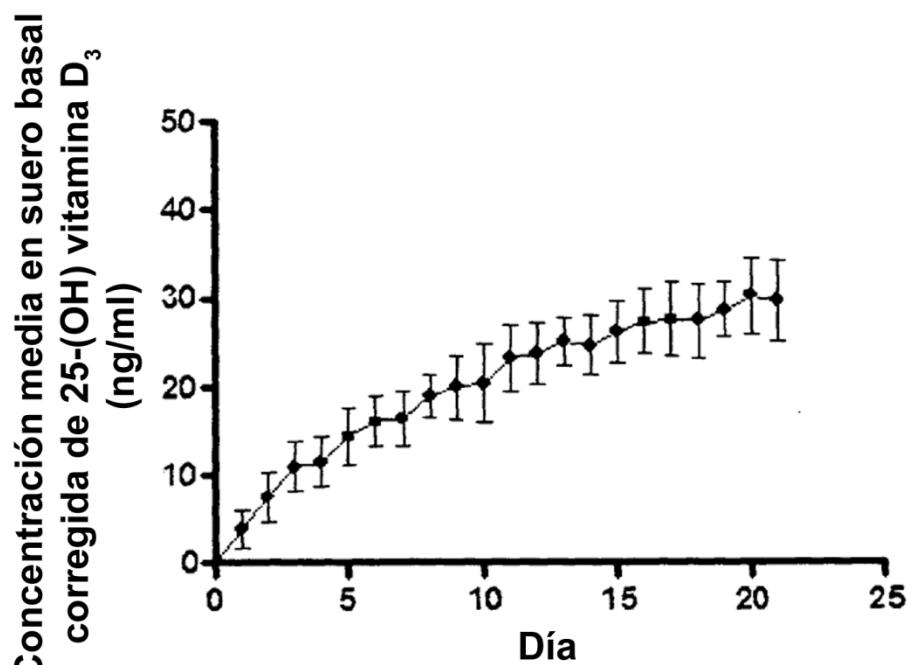


Figura 21

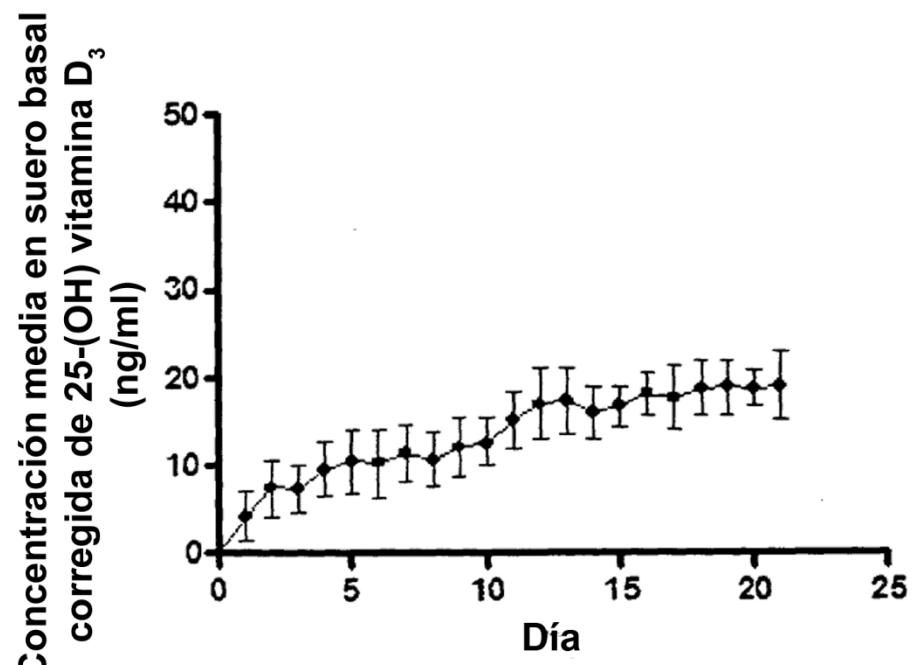


Figura 22

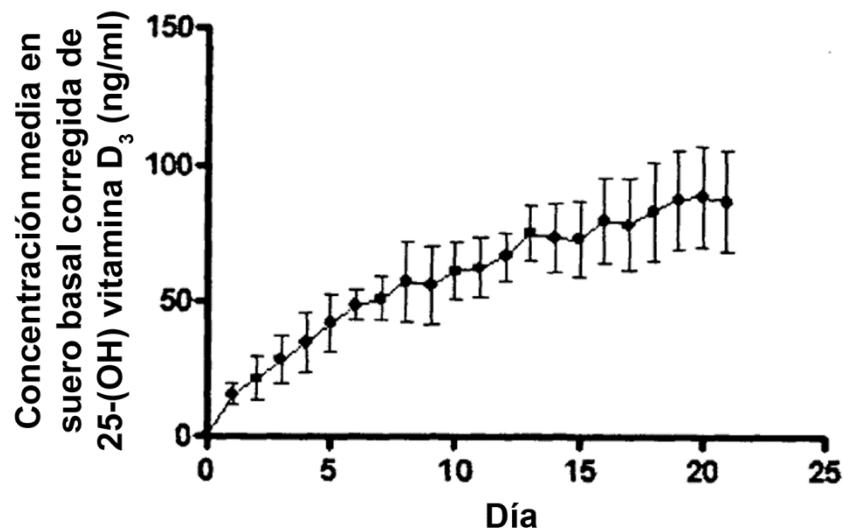


Figura 23

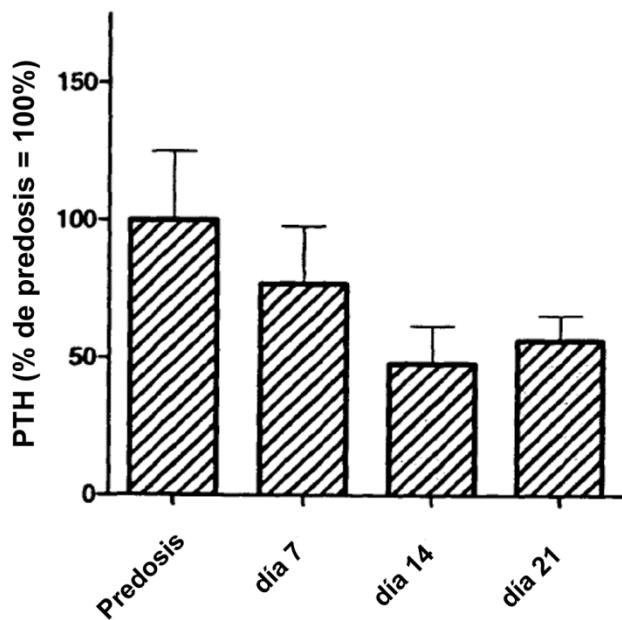


Figura 24

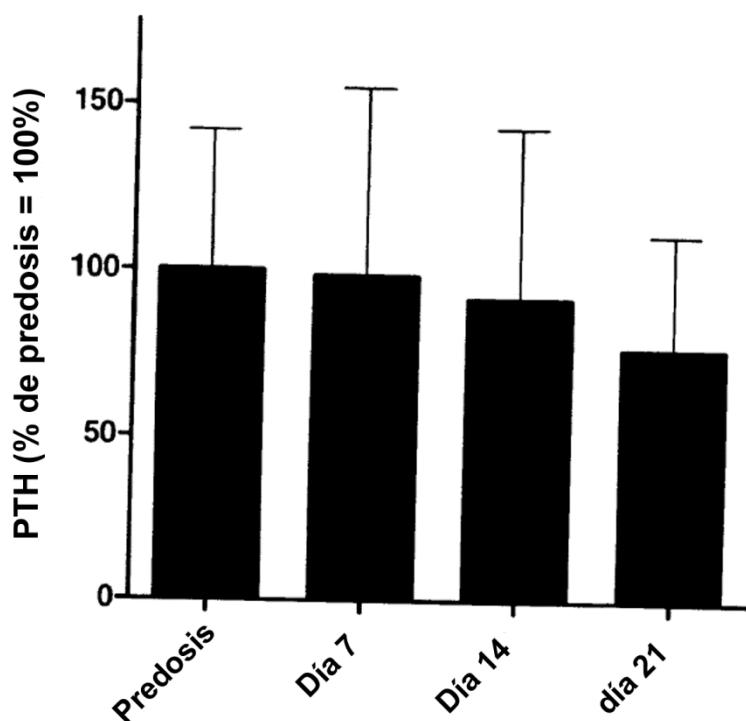


Figura 25

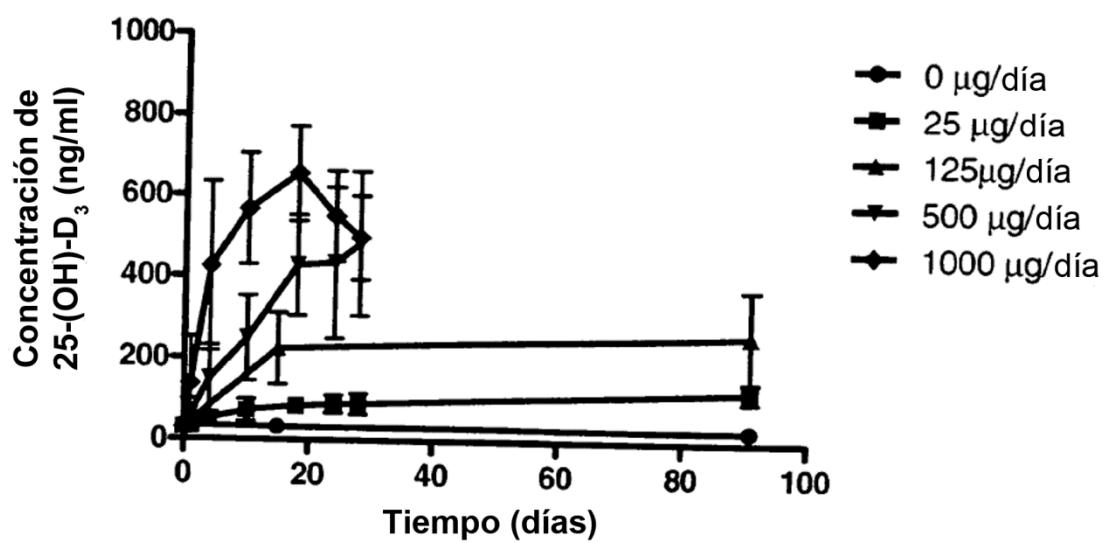


Figura 26

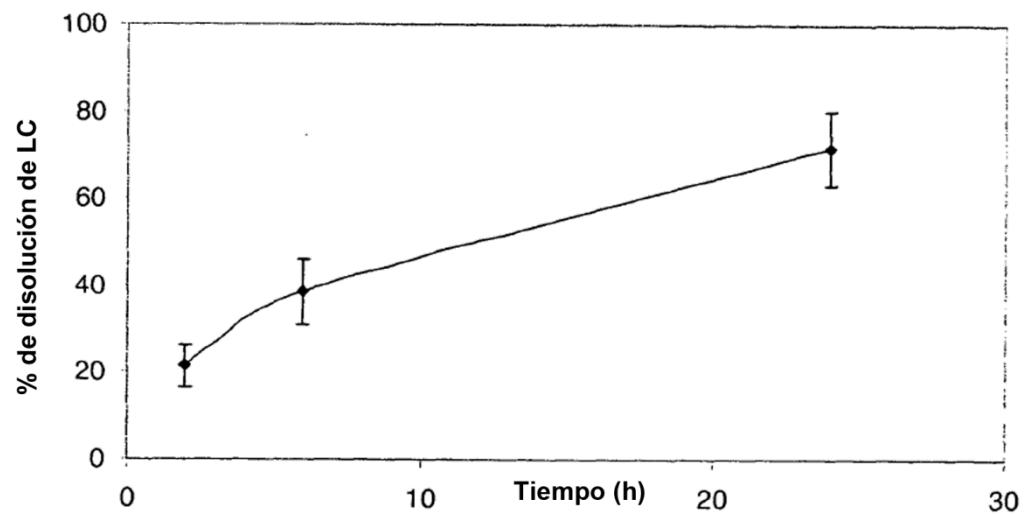


Figura 27