

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 824**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/59** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **99914109 .6**  
96 Fecha de presentación: **25.03.1999**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1064000**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.01.2001**

54 Título: **VITAMINA D Y SUS ANÁLOGOS EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES Y OTROS  
DESÓRDENES HIPERPROLIFERATIVOS.**

30 Prioridad:  
**27.03.1998 US 79696 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**22.11.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**22.11.2011**

73 Titular/es:  
**Oregon Health & Science University  
3181 S.W. SAM JACKSON PARK ROAD  
PORTLAND, OR 97201-3098, US**

72 Inventor/es:  
**HENNER, William, D. y  
BEER, Tomasz, M.**

74 Agente: **Izquierdo Faces, José**

**ES 2 368 824 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).

## DESCRIPCION

Vitamina D y sus análogos en el tratamiento de tumores y otros desórdenes hiperproliferativos

5 Esta invención se refiere al uso de la Vitamina D y sus análogos en el tratamiento de tumores y desordenes hiperproliferativos.

10 Vitamina D es un término genérico para una familia de los secoesteroides que tienen afinidad para el receptor de la Vitamina D, y están involucrados en la regulación fisiológica del metabolismo del calcio y el fosfato. La exposición al sol y la ingestión alimenticia son las fuentes comunes de la Vitamina D, pero las deficiencias de esta vitamina pueden causar raquitismo y osteomalacia. Los suplementos de lácteos y otros productos alimenticios ha reducido la incidencia de las condiciones de deficiencia de la Vitamina D en la sociedad moderna, y la investigación médica relativa a esta vitamina ha recurrido a sus efectos terapéuticos en una variedad de condiciones patológicas.

15 La Vitamina D<sub>3</sub> es sintetizada en la piel humana del 7-dehidrocolesterol y la luz ultravioleta. La Vitamina D<sub>3</sub> o su análogo la Vitamina D<sub>2</sub> puede ser ingerida de la dieta, por ejemplo en productos lácteos fortalecidos. La Vitamina D<sub>2</sub> y la D<sub>3</sub> se someten a hidroxilación primero en el hígado a 25-hidroxivitamina D, después en el riñón a 1 $\alpha$ ,25-dihidroxicolecalciferol (también conocido como 1,25-dihidroxivitamina D o calcitriol), que es la principal forma biológicamente activa de la Vitamina D. La producción biológica de esta forma activa de la vitamina es estrechamente regulada fisiológicamente.

25 La Vitamina D ejerce su actividad reguladora del calcio a través de caminos tanto genómicos como no genómicos. A pesar de que los caminos no genómicos permanecen pobremente caracterizados, las respuestas genómicas están mediadas a través de enlaces al receptor de la Vitamina D (VDR) nuclear. El VDR es un factor de transcripción activado por ligandos, que enlaza el elemento de respuesta de la Vitamina D<sub>3</sub> contenido dentro de la región promotor/potenciador de los genes objetivo. La Vitamina D mantiene los niveles de calcio en el intervalo normal estimulando la absorción de calcio intestinal. Cuando la absorción intestinal es incapaz de mantener al homeostasis de calcio, la Vitamina D estimula las células monocíticas para que se conviertan en osteoclastos maduros, que a su vez moviliza el calcio de los huesos.

30 La apreciación de las actividades biológicas no relacionadas con el calcio de la Vitamina D empezó en 1979 con el descubrimiento por Stumpf de que la Vitamina D radioactiva se localiza en muchos tejidos no asociados con el metabolismo del calcio (Science 206:1188-1190, 1979). En 1981, Abe y otros, informaron que las células de leucemia mieloide de ratones tenían VDR, y que su exposición a Vitamina D llevó a la diferenciación terminal (PNAS USA 78:4990-4994, 1981). Desde entonces el VDR ha sido descrito en carcinomas de próstata, pecho, colon, pulmón, páncreas, endometrio, vejiga, cérvix, ovarios, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células renales, leucemia mieloide y linfocítica, carcinoma medular tiroideo, melanoma, mieloma múltiple, retinoblastoma, y sarcomas de los tejidos blandos y huesos.

40 Los ensayos in vitro utilizando 1,25 dihidroxivitamina D a sus análogos demostraron los efectos antiproliferativos en las líneas de células derivadas de muchos tumores malignos incluyendo adenocarcinomas de próstata (Molec. And Cell. Endocrinology 126: 83-90, 1997; Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 38:456, 1997; J. Ster. Biochem. and Molec. Biol. 58:277-288, 1996; Endocrinology 137:1554-1546, 1996; Endocrinology 136:20-26, 1995; Cancer Research 54:805-810, 1994; Endocrinology 132:1952-1960, 1993; y Anticancer Research 14:1077-1081, 1994), de pecho (Proc. Amer. Assoc. Cancer Res 38:456, 1997; Biochemical Pharmacology 44:693-702, 1992); de colon (Biochemical and Biophysical Research Communications 179:57-62, 1991; Archives of Pharamacology 347:105-110, 1993); de páncreas (British Journal of Cancer 73:1341-1346, 1996); y de endometrio (Journal of Obstetrics and Gynaecology Research 22:529-539, 1996) de pulmón (Anticancer Research 16:2953-2659, 1996); de leucemia mieloide (PNAS USA 78:4990-4994, 1981); de melanoma (Endocrinology 108:1083-1086, 1981) y sarcomas de los tejidos blandos (Annals of Surgical Oncology 3:144-149, 1996) y de hueso (Journal of the Japanese Orthopaedic Association 69:181-190, 1995).

55 Los estudios en animales han mostrado actividad antiproliferativa de la Vitamina D o de sus análogos en el cáncer de próstata (Urology 46:365-369, 1994); en el cáncer de pecho (J. NCI 89:212-218, 1997; Lancet 1:188-191, 1989); en el carcinoma de células escamosas (Molecular and Cellular Differentiation 3:31-50, 1995); en la leucemia mieloide (Blood 74:82-93, 1989 y PNAS USA 80:201-204, 1983) y en el retinoblastoma (Archives of Ophthalmology 106:541-543, 1988; Archives of Ophthalmology 106:536-540, 1988). El mecanismo de los efectos antiproliferativos de la Vitamina D permanece desconocido, a pesar de que se ha propuesto que la Vitamina D aumenta la síntesis del TGF- $\beta$ 1 y del TGF- $\beta$ 2, disminuye la expresión de los receptores del factor del crecimiento epidérmico, lleva a la desfosforilación de la proteína del retinoblastoma, induce la detección del ciclo celular en el G 1, quizás por inducción de los inhibidores de quinasa dependientes de la ciclina p21 (waf1) y p27 (kip1), e induce la producción de la proteína enlazante del factor de crecimiento de similares a la insulina.

65 La bibliografía de patentes está llena de intentos de tratar los tumores con compuestos de Vitamina D: La Patente U.S. N° 4.391.802 reveló tratar enfermedades leucémicas con derivados de la 1 $\alpha$ -hidroxi Vitamina D. El uso de los derivados 1 $\alpha$ -hidroxi con una cadena lateral 17 mayor en longitud que las cadenas laterales del colesterol o el

- ergosterol fue revelado en la Patente U.S. N° 4.717.721. Análogos de la Vitamina D adicionales son descritos en la Patente U.S. N° 4.851.401 (ciclopentano-análogos de la Vitamina D), la Patente U.S. N° 4.866.048, la Patente U.S. N° 5.145.846 (análogos de la Vitamina D<sub>3</sub> con cadenas laterales de alquinilo, alquenilo, y alcanilo), la Patente U.S. N° 5.120.722 (trihidroxicálciferol), la Patente U.S. N° 5.547.947 (compuestos de fluoro-colecalciferol), la Patente U.S. N° 5.446.035 (Vitamina D sustituida con metilo), la Patente U.S. N° 5.411.949 (derivados 23-oxa), la Patente U.S. N° 5.237.110 (compuestos 19-NOr-Vitamina D), la Patente U.S. N° 4.857.518 (derivados hidroxilados de 24-homo-Vitamina D). Análogos de la Vitamina D adicionales se muestran en las Patentes U.S. N° 4.804.502; 5.374.629; 5.403.940; 5.446.034 y 5.447.924.
- 5 Se han hecho pocos intentos de probar los efectos antiproliferativos de la Vitamina D en humanos con cáncer. Koeffler y otros, Cancer Treatment Reports 69: 1399-1407, 1985, dio 2 mcg de 1,25-dihidroxitamina D diariamente durante 8 semanas o más a 18 pacientes con síndrome mielodisplásico. Ocho de los 18 pacientes tuvieron mejoras menores y transitorias en los hemogramas periféricos, pero para el final de las 12 semanas de estudio ningún paciente mostró una mejoría significativa, y 4 pacientes experimentaron hipercalcemia sintomática. Bower y otros, Lancet 337:701-702, 1991, trataron 19 pacientes con cáncer de pecho metastásicos localmente avanzados o
- 10 cutáneos con calcipotriol tópico, un análogo de la Vitamina D.
- Tres de los 14 pacientes que completaron las 6 semanas de tratamiento mostraron una reducción del 50% en el diámetro bidireccional de las lesiones tratadas y otro paciente mostro una respuesta mínima, sin embargo la hipercalcemia fue una complicación del tratamiento. Palmieri-Sevier y otros, Am. J. Medical Sciences 306:309-312, 1993, informaron de un caso de remisión a largo plazo de un carcinoma paratiroideo que parece fue inducido y
- 15 mantenido por terapia de Vitamina D. Rustin y otros, Brit. J. Can. 74:1479-1481, 1996, realizaron una prueba clínica con una dosis continua de calcitriol en pacientes con cáncer de ovarios, y de nuevo encontraron hipercalcemia.
- 25 Una prueba de fase II de 1,25-dihidroxitamina D (calcitriol) oral en el cáncer de próstata hormono refractario fue informada por Osborn y otros, Urol. Oncol., 1:195-198, 1995. Se les dio a catorce pacientes una dosis oral diaria de 0,5-1,5 mcg de calcitriol, pero no se demostró una respuesta significativa, y se documentó deterioración clínica en la mayoría de los pacientes. Trece de los pacientes experimentaron hipercalcemia, que es el efecto secundario más común en el tratamiento con Vitamina D y sus análogos. La preocupación de que los efectos hipercalcémicos de la
- 30 Vitamina D imposibiliten la consecución de niveles de suero anti-neoplásicos, terapéuticos ha inhibido el estudio del uso de esta vitamina en humanos con cáncer. Es un objeto de esta invención proporcionar un método de tratamiento con fármacos de Vitamina D (como el calcitriol) que eviten la mencionada hipercalcemia, mientras que permiten el uso de esta clase de fármacos en el tratamiento de tumores y otras enfermedades hiperproliferativas.
- 35 Eisman, JA y otros en Cancer Research 47, pp 21-25, 1 de Enero de 1987 describe utilizar el calcitriol para suprimir el crecimiento de xenoinjertos de tumores humanos en ratones.
- La WO 96/40153 describe metabolitos de vitamina D para el tratamiento del cáncer.
- 40 La WO 94/00128 describe terapias usando formulaciones de pre-vitamina D formulaciones de administración retardada de vitamina D.
- LA JP 6+2 185015 describe la administración de 26, 27-dimetil calcitriol, un nuevo análogo de Vitamina D, para el
- 45 tratamiento de tumores.
- Colson y otros, The Lancet, col. 1, 28 de Enero de 1989, pp 188-191 describe la hipercalcemia causada por la administración de fármacos de Vitamina D para tratar la enfermedad neoplásica.
- 50 La invención proporciona el uso del calcitriol para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedad neoplásica en un humano, en donde la enfermedad neoplásica responde al tratamiento con calcitriol, el humano es susceptible a la hipercalcemia cuando el calcitriol es administrado en dosis antiproliferativas, y el medicamento es para la administración al humano en una dosis pulsada terapéuticamente efectiva de calcitriol no más a menudo que una vez cada tres días en una cantidad para que tenga un efecto terapéutico, sin inducir hipercalcemia sintomática severa.
- 55 También se proporciona el uso de un fármaco de Vitamina D para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedad neoplásica en un humano, en donde la enfermedad responde al tratamiento con el mencionado fármaco de Vitamina D, el humano es susceptible a la hipercalcemia cuando el mencionado fármaco de Vitamina D es administrado en dosis antiproliferativas, y el medicamento es para la administración al humano en una
- 60 dosis pulsada terapéuticamente efectiva del mencionado fármaco de Vitamina D no más a menudo que una vez cada 7 - 10 días en una cantidad para que tenga un efecto terapéutico, sin inducir hipercalcemia sintomática severa.
- La invención también proporciona una forma de dosificación farmacéutica oral que comprende calcitriol en una
- 65 dosificación que podría causar hipercalcemia si se administra diariamente, en donde la dosificación es de al menos 100 mcg de calcitriol por unidad de la forma de dosificación oral.

La Vitamina D y sus análogos pueden ser administradas de acuerdo con la presente invención, para el tratamiento de enfermedades neoplásicas, como los tipos de tumores mencionados anteriormente, que son sensibles al tratamiento con fármacos de vitamina D, y pueden ser también usados para tratar enfermedades de piel hiperproliferativas, como la psoriasis, desordenes de queratinización y queratosis, o desordenes de las glándulas sebáceas, como acné o dermatitis seborreica. El uso incluye administrar a un sujeto una dosis pulsada terapéuticamente efectiva del fármaco de Vitamina D en una cantidad suficiente para tener un efecto terapéutico, sin inducir hipocalcemia, particularmente hipocalcemia sintomática, por ejemplo hipocalcemia de grado 3 o de grado 4. Este tratamiento es especialmente efectivo para permitir el uso de fármacos altamente calcémicos (como fármacos que tienen un índice calcémico de 0,5 o más) que son a menudo altamente efectivos en el tratamiento de tumores y enfermedades hiperproliferativas, pero que han sido evitados en el pasado por sus efectos secundarios calcémicos. El régimen de dosificación de la presente invención para la primera vez permite que se den cantidades antiproliferativas (y particularmente antineoplásicas) terapéuticamente efectivas de estos fármacos sin inducir el peligroso efecto secundario de la hipercalcemia peligrosa para la vida, mientras que sorprendentemente tienen un efecto anti-tumor específico o antiproliferativo general terapéutico prolongado.

En una primera realización revelada, el fármaco de Vitamina D es administrado a un sujeto que tiene un neoplasma que expresa un receptor de Vitamina D, y responde al tratamiento con el fármaco de Vitamina D. Los tipos particulares de tumor que responden a dicho tratamiento incluyen adenocarcinomas de la próstata, de pecho, de colon, de páncreas y de endometrio, así como cáncer de pulmón de células pequeñas y de células no pequeñas (incluyendo tipos escamosos, adenocarcinoma y de células grandes), carcinoma de células escamosas de la cabeza y cuello, cáncer de células transicionales de la vejiga, de ovario y cáncer cervical (por ejemplo, carcinoma de células escamosas), carcinoma de células renales, leucemia mieloide y linfocítica, linfoma, carcinoma medular de tiroides, melanoma, mieloma múltiple, retinoblastoma, y sarcomas de los tejidos blandos y hueso. En realizaciones particulares, el neoplasma es un adenocarcinoma del pecho o de la próstata.

En aun otras realizaciones específicas, el fármaco de Vitamina D es uno que podría inducir hipercalcemia (particularmente hipercalcemia sintomática o peligrosa para la vida) en un sujeto al que el fármaco es dado en dosis antiproliferativas. El método podría tener una aplicación particular en fármacos que son tanto calcémicos como calcipotriol (índice calcémico de alrededor de 0,005-0,01), 11a-fluorometil-1a,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> (teniendo un índice calcémico de alrededor de 0,1), y fármacos que tienen un índice calcémico mayor de 0,5, por ejemplo mayor o igual a 1 (el índice calcémico del calcitriol). Los fármacos con los que el método es particularmente útil son aquellos fármacos que tienen una vida media no mayor de alrededor de 1 día, por ejemplo no mayor de alrededor de 6 horas, cuando la dosis es dada como una dosis terapéuticamente efectiva. Estas vidas medias son suficientemente cortas para permitir que el nivel de sangre retorne a unos niveles no calcémicos durante un periodo suficiente entre las dosis de tal forma que la activación osteoclástica completa no ocurra. En realizaciones particulares, los niveles de sangre de calcio vuelven a normal entre las dosis. El fármaco de Vitamina D es administrado en una cantidad que eleva un nivel sérico de Vitamina D en el sujeto con un tumor a una cantidad suprafisiológica durante un periodo de tiempo suficiente para inducir la diferenciación o regresión del tumor sin causar hipercalcemia sintomática.

Por ejemplo, donde el análogo de la Vitamina D es calcitriol, puede ser administrado en una dosis pulsada alta no más de una vez cada tres días, por ejemplo una vez a la semana. A pesar de que el calcitriol ha sido usado en el pasado para tratar el cáncer, las dosificaciones de tales regímenes han sido de 0,5-1,5 mcg por día durante periodos de tiempo prolongados, lo que ha causado hipercalcemia sintomática. De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, el calcitriol es administrado oralmente en una dosis de al menos 0,12 mcg/kg por día (8,4 mcg en una persona de 70 kg) no más de una vez cada 5 ó 6 días, por ejemplo una vez a la semana. Incluso dosis más altas de calcitriol son posibles usando el régimen de dosis pulsada de la presente invención, por ejemplo administrando el calcitriol oralmente en una dosis de alrededor de al menos 0,48 mcg/kg por día, por ejemplo 1 mcg/kg por día o más alta, por ejemplo, 2-3 mcg/kg por día, no más de una vez por semana. Cuando la dosificación del calcitriol u otro fármaco de la Vitamina D aumenta, el intervalo entre las dosis puede ser aumentado (por ejemplo a tanto como 7-10 días) para evitar la hipercalcemia sintomática. Se ha observado sorprendentemente que los aumentos cadenciados en el nivel de sangre de la Vitamina D son suficientes para tener un efecto anti-tumor o antiproliferativo durante un periodo de tiempo prolongado (por ejemplo 10 días), de tal forma que el régimen de dosis de la presente invención puede ser seguido mientras se encuentra un riesgo disminuido de hipercalcemia.

La invención también incluye una composición farmacéutica que comprende un fármaco de Vitamina D en una forma de dosificación farmacéutica que contiene al menos 5 microgramos (mcg) de calcitriol, por ejemplo 5-100 mcg. La forma de dosificación puede ser una preparación oral, intravenosa, intramuscular, tópica, subcutánea, transdérmica, sublingual, intranasal, intratumoral u otra, pero en particular en las realizaciones reveladas la forma de dosificación farmacéutica es una forma de dosificación oral, como una pastilla o una cápsula.

Lo anterior y otros objetos, características, y ventajas de la invención serán más evidentes de la siguiente descripción detallada de varias realizaciones preferidas.

La FIGURA 1 es un diagrama que muestra máximos y mínimos de niveles de calcitriol en plasma en sujetos que recibieron la dosis indicada de calcitriol durante más de cuatro horas. Los niveles máximos (0) fueron determinados

tras 6 horas después de la administración, y los niveles mínimos (O) fueron determinados tras 48 horas después de la administración.

5 La FIGURA 2 muestra una secuencia temporal de los niveles de calcitriol del plasma en un sujeto que recibió una dosis de 2,0 µg/kg de calcitriol.

### Definiciones

Las siguientes definiciones ayudarán con una comprensión de los términos usados en esta especificación.

10 Un “fármaco de Vitamina D” es un fármaco que eleva el nivel en sangre o en tejidos de Vitamina D, o tiene una afinidad por el receptor de Vitamina D, por ejemplo enlazándose con ese receptor con un Índice de Competitividad Relativa (RCI) de 0,05 o mayor, más particularmente de 5 o mayor, por ejemplo de 5-250. El RCI es indexado a un RCI de 100 para el calcitriol. El término también incluye cualquiera de la familia de los secoesteroides con actividad antirraquítica, como la Vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol) y la Vitamina D<sub>3</sub> (colecalciferol), sus moléculas precursoras como  
15 el ergosterol (7-dehidro-22-dehidro-24-metil-colesterol) y 7 dehidrocolesterol, 25-hidroxitamina D<sub>3</sub>, el dihidrotacisterol<sub>2</sub> 3-hidroxiado, el alfacalcidol 1 $\alpha$ hidroxilado (1 $\alpha$ -hidroxivitamina D<sub>3</sub>) y el calcitriol (1 $\alpha$ , 25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>), así como los numerosos análogos de Vitamina D naturales y sintéticos establecidos en el Apéndice 1 adjunto (de Bouillon y otros, *Endocrine Reviews* 16: 200-257,1995).

20 Los fármacos de Vitamina D también incluyen preparaciones de Vitamina D y análogos que están actualmente en uso clínico, como el Rocaltrol® (Roche Laboratories), Calcijex® calcitriol inyectable, fármacos en investigación de Leo Pharmaceutical incluyendo el EB 1089 (24a,26a,27a-trihomo-22,24-dieno-1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>), el KH 1060 (20-epi-22-oxa-24a,26a,27a-trihomo-1 $\alpha$ -25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>), el MC 1288 y el MC 903 (calcipotriol), fármacos de Roche  
25 Farmaceutical que incluyen 1,25-(OH)<sub>2</sub>-16-ene-D<sub>3</sub>, 1,25-(OH)<sub>2</sub>-16-ene-23-yne-D<sub>3</sub>, y 25-(OH)<sub>2</sub>-16-ene-23-yne-D<sub>3</sub>, el 22-oxacalcitriol (22-oxa-1 $\alpha$ , 25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> de Chugai Pharmaceuticals; el 1 $\alpha$ -(OH)D<sub>5</sub> de la Universidad de Illinois; y fármacos del Institute of Medical Chemistry-Schering AG que incluyen el ZK 161422 y el ZK 157202. El apéndice 3 proporciona información adicional sobre la estructura química, vía de administración y dosificación de algunos de estos compuestos. Los análogos de la Vitamina D también incluyen preparaciones tópicas de Vitamina D, como el Calcipotriene (Dovonex) y el Tacalcitol, usados en el tratamiento de la psoriasis.

30 Un “receptor de Vitamina D” (o VDR) es un factor de transcripción de proteínas, para el que el gen y su producto ya han sido caracterizados y se ha encontrado que contienen 427 amino ácidos, con un peso molecular de alrededor de 47.000, o variantes de los mismos. La longitud total del cDNA del VDR humano está revelada en Baker y otros, *PNAS*, USA 85:3294-3298, 1998.

35 Las “células tumorales que expresan (o contienen) el receptor de la Vitamina D” son aquellos tumores que han mostrado que contienen el receptor de la Vitamina D, tumores que han mostrado posteriormente que contienen el receptor (usando inmunohistoquímica u otras técnicas), tipos de tumores (como el cáncer de pecho) que han demostrado una mejora clínica en respuesta al tratamiento con calcitriol o sus análogos u otros fármacos de  
40 Vitamina D, y tumores para los que hay datos epidemiológicos que demuestran una asociación entre niveles bajos de Vitamina D y una incidencia más alta del cáncer (como adenocarcinomas de la próstata, pecho y colorrectal). La presencia de receptores de la Vitamina D puede ser determinada por cualquier medio conocido en la técnica, como cualquiera de las técnicas reveladas en Pike, *Ann. Rev. Nut.* 11:189-216, 1991.

45 “Nivel elevado (o suprafisiológico) de Vitamina D” se refiere a una concentración de plasma de 1,25-dihidroxitamina D mayor que alrededor de 0,15 nM (65 pg/ml), u otra concentración de Vitamina D mayor que lo normal en el laboratorio donde la concentración se mide, por ejemplo en humanos una concentración de plasma humano total mayor que alrededor de 10 ng/ml de 25-hidroxitamina D (aunque esto y todos los otros valores normales pueden variar dependiendo de las técnicas usadas para medir la concentración).

50 La “hipercalcemia” se refiere a una concentración en plasma de calcio mayor de lo normal en el laboratorio donde la concentración se mide, por ejemplo mayor que alrededor de 10,5 mg/dL en humanos (aunque esto y todos los otros valores normales pueden variar dependiendo de las técnicas usadas para medir la concentración). La hipercalcemia puede ser dividida en grados de 0-4, como se establece en el Apéndice II.

55 La “hipercalcemia sintomática” se refiere a una hipercalcemia demostrada en laboratorio asociada con uno o más de los signos o síntomas de la hipercalcemia. Manifestaciones tempranas de hipercalcemia incluyen debilidad, dolor de cabeza, somnolencia, náuseas, vómitos, sequedad en la boca, estreñimiento, dolor muscular, dolor de huesos, o sabor metálico. Manifestaciones tardías incluyen polidipsia, poliuria, pérdida de peso, pancreatitis, fotofobia, pruritis, disfunción renal, elevación de la aminotransferasa, hipertensión, arritmias cardíacas, psicosis, aletargamiento, o  
60 coma. Se ha informado de calcificación ectópica cuando el producto de calcio-fosfato (multiplicar las concentraciones de calcio y fosfato) excede de 70. La “hipercalcemia sintomática severa” se refiere a hipercalcemia de grado 3 o grado 4.

65 Un “tumor” es un neoplasma, e incluye tanto los tumores sólidos como los no sólidos (como los tumores malignos hematológicos). Una “enfermedad hiperproliferativa” es un desorden caracterizado por la proliferación anormal de las células, y genéricamente incluye los desordenes de la piel como la psoriasis así como tumores malignos y benignos

de todos los sistemas orgánicos. La “diferenciación” se refiere al proceso por el que las células se vuelven más especializadas para realizar las funciones biológicas, y la diferenciación es una propiedad que es perdida totalmente o parcialmente por las células que han sufrido transformación maligna.

5 Una “dosis terapéuticamente efectiva” es una dosis que en sujetos susceptibles es suficiente para evitar el avance, o causar regresión de la enfermedad, o que es capaz de aliviar los síntomas causados por la enfermedad, como la fiebre, dolor, apetito disminuido o cachexia asociada con tumores malignos.

10 Una dosis “pulsada” de un fármaco de Vitamina D se refiere a la administración del fármaco en una cantidad suficiente para aumentar el nivel en sangre o en tejidos de la Vitamina D a una concentración suprafisiológica durante un periodo de tiempo para tener un beneficio terapéutico, pero con un periodo suficiente entre dosis para evitar la hipercalcemia, dada la vida media farmacológica del fármaco, su tasa de eliminación del cuerpo, y su índice calcémico.

15 El “índice calcémico” de un fármaco es una medida de la capacidad relativa de un fármaco de generar una respuesta calcémica, por ejemplo como se ha medido e informado en Bouillon y otros, *Endocrine Reviews* 16:200-257, 1995. Un índice calcémico de 1 corresponde a la actividad calcémica relativa al calcitriol. Un índice calcémico de alrededor de 0,01 corresponde a la actividad calcémica del calcipotriol. Un índice calcémico de 0,5 podría corresponder a un fármaco que tiene aproximadamente la mitad del índice calcémico del calcitriol. El índice calcémico de un fármaco  
20 puede variar dependiendo del ensayo realizado, por ejemplo, si la medición de la estimulación de la absorción de calcio intestinal (ICA) o la actividad de movilización del calcio en huesos (BCM), como se informa en Hurwitz y otros, *J. Nutr* 91:319-323, 1967 y Yamada y otros, *Molecular, Cellular and Clinical Endocrinology* (Berlin), páginas 767-774, 1988. Por lo tanto la actividad calcémica relativa es expresada mejor en relación con la actividad calcémica del calcitriol, que es uno de los fármacos de Vitamina D mejor caracterizados.

25 **Fármacos de Vitamina D**

Los niveles séricos normales de la 1,25-dihidroxitamina D oscilan entre 0,05 y 0,16 nM, sin embargo los niveles de fármaco terapéuticos necesarios para la inhibición del cáncer no han sido bien definidos. Skowronski y otros  
30 (*Endocrinology*, 136:20-26, 1995) demostraron la inhibición del crecimiento medible de las células del cáncer de próstata humano LNCaP in vitro a una concentración de 1,25-dihidroxitamina D de 0,1 nM y una inhibición del crecimiento del 50% a una concentración de 1,0 nM. Peehl y otros (*Cancer Research* 54:805-810, 1994) incubaron células de cáncer de próstata humano en un cultivo primario con concentraciones de 1,25-dihidroxitamina D oscilando entre 0,025 y 25 nM y demostraron la inhibición del crecimiento máximo medio a niveles de entre 0,25 y  
35 1,0 nM. Pruebas clínicas anteriores de Vitamina D en el tratamiento del cáncer han procedido con la asunción de que niveles altos del fármaco fueron necesarios durante un periodo de tiempo prolongado para tener un beneficio terapéutico. Los inventores de la presente invención, sin embargo, han demostrado sorprendentemente que los niveles suprafisiológicos intermitentes de la 1,25-dihidroxitamina D (por ejemplo mayores que o iguales a 0,25 nM) son suficientes para inhibir el crecimiento del cáncer y otras enfermedades proliferativas en mamíferos. Este descubrimiento sorprendente permite ahora que los beneficios terapéuticos de la terapia de Vitamina D sean conseguidos sin un riesgo sustancial de morbilidad de hipercalcemia iatrogénica inducida por la terapia.

45 El calcitriol es una preparación de corta duración de 1,25-dihidroxitamina D, que por lo tanto ofrece una oportunidad para el tratamiento intermitente dirigido a obtener niveles séricos de 1,25-dihidroxitamina D altos durante breves periodos de tiempo. Este régimen tiene una actividad anti tumoral sorprendente, mientras que minimiza la toxicidad, como la hipercalcemia. El calcitriol ha sido ante todo estudiado cuando se ha administrado crónicamente como reemplazo de la terapia, para lo que su dosis habitual es de 0,25-1,0 mcg por día. La concentración sérica máxima se alcanza a las 2 horas y la vida media sérica es de 3-6 horas. La absorción intestinal del calcio empieza a aumentar 2 horas tras la administración. El efecto hipercalcémico es máximo a las 10 horas y  
50 dura 3-5 días.

En una realización de la invención, una dosis suficiente de calcitriol es administrada para aumentar los niveles séricos de 1,25-dihidroxitamina D a un nivel terapéuticamente aceptable para una dosis pulsada que tiene un efecto antiproliferativo sin causar una hipercalcemia significativa (por ejemplo hipercalcemia sintomática de grado 3 o  
55 de grado 4). Con el calcitriol, un ejemplo de tal dosis podría producir un nivel sérico de al menos alrededor de 0,5 nM, por ejemplo de alrededor de 0,9 nM o más (por ejemplo 1-25 nM, por ejemplo 5-10 nM), durante al menos 2 horas (por ejemplo 2-5 horas) y preferiblemente no más de 6 horas. En realizaciones particulares, la dosis pulsada de calcitriol no excede una dosis en la que ocurra hipercalcemia sintomática, o más preferiblemente una dosis pulsada en la que incluso ocurra hipercalcemia de laboratorio.

60 La información sobre los efectos a corto plazo de dosis de calcitriol más altas que las de reemplazo está disponible para ayudar a predecir los efectos del fármaco. Papapoulos y otros (*Clinical Science* 62:427-429, 1982) dieron 2 mcg de calcitriol como una única dosis oral a voluntarios sanos y alcanzó una máximo de concentraciones séricas de 1,25-dihidroxitamina D de 0,235 y 0,351 nM. Mason y otros (*BMJ* 1980:449-550) dieron una única dosis oral de 4  
65 mcg de calcitriol a voluntarios sanos y alcanzaron unas concentraciones séricas de 1,25-dihidroxitamina D máximas de 0,42 nM sin elevación en el calcio sérico. Brickman y otros (*Am. J Med.* 57:28-33, 1974) trataron

voluntarios normales con dosis de calcitriol de hasta 2,7 mcg/día durante de 7 a 15 días. Mientras la absorción y excreción de calcio aumentaron, no se observaron ascensos significativos en el calcio sérico. Adams y otros (Kidney Int. 21:90-97, 1982) trataron voluntarios normales con hasta 3 mcg/día de calcitriol durante 6-12 días y consiguieron niveles séricos de 1,25-dihidroxitamina D estables de 0,184-0,235 nM. Ninguno de los pacientes que estaban con una dieta baja en calcio experimentó un ascenso en el calcio sérico. Geusens y otros (Calcified Tissue Int. 49:168-173, 1991) dieron 4 mcg de calcitriol por día durante 4 días a 27 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis o osteoartritis. Demostraron excreción de calcio urinario aumentado pero no un aumento en la excreción de hidroxiprolina urinaria. Cuatro de las 27 pacientes tenían un calcio sérico superior a 10,8 pero no se observó hipercalcemia clínicamente significativa.

Los niveles antiproliferativos de la 1,25-dihidroxitamina D pueden ser conseguidos durante cortos periodos de tiempo con efectos adversos mínimos, particularmente si la hipercalcemia durante la terapia de 1,25-dihidroxitamina D de secuencia corta es ante todo mediada por aumentos en la absorción del calcio intestinal (elevación del calcio más lenta) en lugar de la activación osteoclástica (lo que puede movilizar rápidamente el calcio de los huesos). Niveles más altos de 1,25-dihidroxitamina D son alcanzables cuando el fármaco es dado en conjunción con una dieta baja en calcio para minimizar la absorción intestinal de calcio, y una hidratación adecuada para maximizar la excreción de calcio. La dosis máxima tolerada de calcitriol, cuando se da intermitentemente no ha sido definida, pero dosis tan altas como de 0,48 mcg/kg han sido toleradas sin hipercalcemia.

Dosis más altas de un fármaco de Vitamina D, suficientes para alcanzar niveles antiproliferativos terapéuticos, pueden también ser conseguidas administrando el fármaco en conjunción con inhibidores de osteoclastos bifosfonatos, como el pamidronato. Selby y otros (Endocrinology 108:1083-1086, 1981) proporcionaron un ejemplo de tratar al hipercalcemia debida a la Vitamina D con pamidronato. El potencial para alcanzar niveles séricos de 1,25-dihidroxitamina D altos cuando los osteoclastos son inhibidos en pacientes con osteoporosis es posible con dosis de calcitriol tan altas como 32 mcg/día durante 3 meses (Key y otros, NEJM 310:409-415, 1984) donde los niveles séricos estables de 1,25-dihidroxitamina D fueron máximos en 2,32 nM sin hipercalcemia.

Los siguientes Ejemplos ilustran el método general de la presente invención, así como historias de casos específicos para ilustrar su uso. Estos Ejemplos también proporcionan un sistema general para evaluar otros fármacos de Vitamina D, y determinan una dosis terapéuticamente efectiva de un fármaco de Vitamina D en un sujeto con una enfermedad hiperproliferativa sensible a la Vitamina D, sin inducir hipercalcemia iatrogénica sintomática.

## EJEMPLO 1

### Plan de Tratamiento General

Un paciente con un tumor positivo receptor de Vitamina D conocido (como un adenocarcinoma de próstata, pecho, pulmón, colon o páncreas, o un carcinoma de células transicionales de la vejiga, o melanoma) puede ser colocado en una dieta de calcio reducido prescrita antes del tratamiento, para ayudar a minimizar la absorción intestinal y permitir incluso dosis mayores del fármaco de Vitamina D a utilizar. Esta dieta de calcio reducido puede ser continuada durante la duración del tratamiento, y durante una semana tras la última dosis del fármaco de Vitamina D. La dieta idealmente restringe la ingesta diaria de calcio a 400-500 mg, evitando todos los productos lácteos, así como las sardinas y otros pescados conservados con sus espinas, legumbres, verduras, y cualquier comida o bebida potenciada con calcio. Después se le pide al sujeto que beba 4- 6 copas de fluido más que la ingesta habitual empezando 12 horas antes del tratamiento y continuando durante los días 1, 2 y 3, para asegurar la adecuada hidratación oral. También deben ser evitados durante el tratamiento los antiácidos que contienen magnesio, los suplementos de calcio orales, la colestiramina, el colestipol y otros agentes enlazantes con la resina de la bilis.

Las pruebas de laboratorio base que pueden ser obtenidas incluyen niveles séricos de calcio, fosfato, y 1,25-dihidroxitamina D. En el nivel de dosis inicial, por ejemplo calcitriol 0,06 mcg/kg po (u otro fármaco de Vitamina D para el que la dosis se va determinar), es dividió en 4 dosis, y una de esas cuatro dosis es tomada durante cada hora durante 4 horas hasta que el total de la dosis de 0,06 mcg/kg se ha tomado. Alternativamente, una única formulación de dosis más alta puede ser tomada. Las dosis pueden ser redondeadas hacia arriba al 0,5 mcg más cercano. El sujeto es monitorizado diariamente para síntomas de hipercalcemia durante al menos 2-3 días tras la administración.

El paciente puede tener una variedad de pruebas de laboratorio realizadas para monitorizar la presencia de hipercalcemia, o cualquier consecuencia fisiológica de la hipercalcemia. Dichas pruebas incluyen calcio a 0, 24, 48 horas, y niveles base de creatinina, bilirrubina total, ALT, fosfatasa alcalina, y un hemograma completo. Otras posibles pruebas de laboratorio incluyen fosfato, niveles de 1,25-dihidroxitamina D a 0, 6, 24, 48 horas, y recogida de orina a las 24 horas para el calcio y la hidroxiprolina en el día 2. Los sujetos son tratados con la dosis pulsada de Vitamina D una vez a la semana semanalmente hasta la progresión de la enfermedad o 4 semanas, lo que ocurra primero, y son seguidas durante 2 semanas de enrolamiento. Si se encuentra toxicidad de Grado 3, el tratamiento se para.

5 Una dosis inicial puede ser elegida de las dosis seguras documentadas en la bibliografía, seguida de un esquema de escalada multietapa, como el descrito por Gordon y Willson (Statistic in Medicine 11:2063-2075, 1992). La acumulación de pacientes se produce en las etapas I, II, y III. Las etapas requieren el aumento de uno, tres, o seis pacientes respectivamente antes del aumento de las dosis. Todos los pacientes inscritos a un nivel de dosis completan 4 semanas de tratamiento antes de que el nivel de la dosis sea aumentado. En la etapa I, un único paciente es introducido en cada nivel de dosis. La acumulación continúa en la etapa I hasta que se encuentra la primera toxicidad de Grado 3. Cuando se encuentra una toxicidad de Grado 3, dos pacientes más son acumulados en el mismo nivel de dosis y la acumulación continuara en la etapa II. Las dosis son reducidas un nivel si se encuentra toxicidad de Grado 4 ó 5 en la etapa I.

10 La acumulación continúa en la etapa II si no se encuentran toxicidades de Grado 3. Cuando una o dos toxicidades de Grado 3 o Grado 4 se encuentran, tres pacientes adicionales son acumulados al mismo nivel de dosis y la acumulación continua en la etapa III. Las dosis son reducidas un nivel si se encuentran una toxicidad de Grado 5 o tres toxicidades de Grado 4 en la etapa II. En la etapa III seis pacientes son enrolados a cada nivel de dosis. Si sólo se encuentra una toxicidad de Grado 3, la dosis será incrementada y la acumulación revertirá a la etapa II. Si se dan dos o más toxicidades de Grado 3 o mayores, no se dará más incremento. La MTD (dosis máxima tolerada) es definida como la dosis a la que 1/3 o menos de los sujetos experimentan toxicidad de grado 3. Para el calcitriol, la dosis inicial fue 0,06 mcg/kg po durante 4 horas. A cada nivel sucesivo, la dosis se dobla hasta que se encuentra la primera toxicidad de grado 3. Tras eso, cada aumento de dosis es 1,33x del nivel precedente de acuerdo a un esquema de Fibonacci modificado (Dilman y Koziol, Molecular 4:117-121, 1992).

25 Para el calcitriol, la dosis pulsada fue dada para cada sujeto semanalmente, y el sujeto fue monitorizado para signos y síntomas tempranos de hipercalcemia, como debilidad, dolor de cabeza, somnolencia, nauseas, vómitos, sequedad en la boca, estreñimiento, dolor muscular, dolor de huesos, o sabor metálico. El paciente fue también monitorizado para cualquiera de las manifestaciones más serias, como polidipsia, poliuria, pérdida de peso, pancreatitis, fotofobia, pruritis, disfunción renal, elevación de la aminotransferasa, hipertensión, arritmias cardiacas, psicosis, aletargamiento, coma y calcificación ectópica. El tratamiento apropiado es establecido para cualquier paciente que muestre toxicidad hipercalcémica, y el calcitriol es parado hasta que el calcio sérico vuelva a la normalidad.

30 La Tabla I siguiente ilustra un protocolo que puede ser seguido con cada fármaco para determinar una dosis pulsada tolerada. Un protocolo para determinar una dosis terapéutica será descrito en el Ejemplo 2.



TABLA 1

Ejemplo de Protocolo para Determinar la Dosis Tolerable								
Evaluación y procedimientos	EVALUACIÓN	SEMANAS 1-4			SEMANAS 5-8			
	Pantalla	Día 1	Día 2	Día 3	Tratamiento		Prematuro	
					Semana5	Semana7	Hasta Ca diario	Despues Ca cada 2 días
Consentimiento informado	x							
Criterios de inclusión / exclusión	x							
Examen Físico	x	x				x	x	
Signos vitales	x	x					x	
Efectos Adversos Registrados			x	x	x	x	x	x
Calcitriol administrado		x						
Calcio	x	x	x	x	x	x	x	x
Fosfato	x	x	x	x			x	
Nivel de 1,25-dihidroxitamina D	x	xx	x	x			x	
Creatinina	x	x					x	
Bilirrubina Total	x	x					x	
ALT	x	x					x	
Fosfatasa alcalina	x	x					x	
Albumina	x							
Recuento sanguíneo completo	x	x						
β-hCG (seleccionar pacientes)	x							
Recolección de orina	x		x					
Dieta		x						
Cuestionario								
Mediciones del tumor (cuando sea apropiado)	x					x		

**EJEMPLO 2****Determinación de la Dosis Terapéuticamente Efectiva**

Los marcadores tumorales, como el PSA, CA 15-3, y otros pueden ser usados para evaluar la progresión o regresión tumoral, aunque los resultados de tales ensayos pueden a veces ser difíciles de interpretar porque se ha demostrado que la administración de la Vitamina D aumenta la producción de marcadores tumorales mientras inhibe el crecimiento de células cancerosas. Este efecto es debido presumiblemente a las propiedades de inducción de diferenciación de la Vitamina D.

Se pueden emplear también medios alternativos para determinar una respuesta terapéutica, por ejemplo medición radiográfica directa de las lesiones tumorales. Una lesión medible puede ser considerada una que es medible bidimensionalmente, con márgenes claramente definidos en exámenes físicos, rayos x, o escáneres. Al menos un diámetro es preferiblemente mayor de 0,5 cm, Las lesiones de huesos no están incluidas.

Las enfermedades evaluables incluyen lesiones medibles unidimensionalmente, masas con márgenes no definidos claramente, enfermedad nodal palpable, lesiones con ambos diámetros menores de 0,5 cm, y enfermedades de hueso. Las enfermedades no evaluables incluyen enfermedades manifestadas por derrames pleurales, ascitis, o enfermedades documentadas sólo por evidencias indirectas (por ejemplo, por valores de laboratorio que caen en una categoría de no ser evaluables). El estado objetivo es registrado a la entrada en la prueba y durante la semana

7 (donde la semana 1 es la semana durante la que se da la primera dosis del fármaco de Vitamina D). Si un órgano tiene demasiadas lesiones medibles para medir en cada evaluación, un número específico (como tres lesiones) son seleccionadas para ser seguidas antes de que el paciente entre en el estudio.

- 5 Una respuesta completa (CR) es la desaparición completa de toda enfermedad medible y evaluable, sin nuevas lesiones. Si el sujeto tiene derrames, ascitis o enfermedades medibles por reestadificación quirúrgica (por ejemplo, cáncer de células germinales testicular o extragonadal), la enfermedad debe ser citológicamente negativa. Los pacientes con marcadores o evidencia indirecta de compromiso deben tener la normalización de valores anormales. Todas las lesiones y lugares medibles, evaluables y no evaluables deben ser valoradas. Una respuesta particular (PR) se encuentra en sujetos con al menos una lesión medible con un 50% de disminución de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones medibles, sin progresión de la enfermedad evaluable, y sin lesiones nuevas. Todas las lesiones y lugares medibles, evaluables y no evaluables deben ser valoradas. En el cáncer de pulmón, una disminución mayor del 50% en el área estimada de la masa tumoral evaluable, pero no medible, como se ha acordado por dos observadores independientes, no incluye los derrames pleurales. La estabilización es una respuesta que no se califica como una respuesta completa, respuesta parcial o progresión.

### EJEMPLO 3

#### Tratamiento de Cáncer de Pecho

- 20 En este ejemplo, una mujer de 42 años de edad con un carcinoma de pecho metastásico en numeroso lugares en el esqueleto recibió una dosis de 11 mcg de calcitriol (Rocaltrol, Roche) administrado como 22 pastillas (0,5 mcg cada pastilla) dividido en cuatro dosis casi iguales dadas en la hora uno, dos, tres y cuatro. El paciente recibió esta misma terapia en el día 1, 8, 15, y 22, y después fue observada bajo estudio hasta el día 56, y toleró el tratamiento bien. No tuvo toxicidades de Grado II o mayores en la escala de clasificación de toxicidad NCI (Apéndice 2). Los efectos beneficiosos subjetivos observados incluyeron una reducción en el dolor y en la analgesia requerida. Los beneficios objetivos incluyeron una disminución progresiva en el marcador tumoral sérico CA15-3 de 445 (pre-tratamiento) a 365 (día 27), 365 (día 48) y 320 (día 70). La evaluación radiológica de áreas de compromiso óseo conocido mostró esclerosis progresiva de múltiples lesiones en la pelvis y en la cadera derecha, indicando la curación del hueso como una respuesta positiva a la terapia. No fueron identificadas nuevas lesiones o fracturas patológicas identificadas para el día 64.

### EJEMPLO 4

#### Tratamiento de Melanoma

- 35 En este ejemplo, un hombre de 72 años de edad con melanoma maligno metastásico de la mandíbula derecha recibió una dosis de 37 mcg de calcitriol (Rocaltrol, Roche) administrado como 74 pastillas (0,5 mcg cada pastilla) dividido en cuatro dosis casi iguales dadas en la hora uno, dos, tres y cuatro. El paciente recibió esta misma terapia en el día 1, 8, 15, y 22, y fue observado hasta el día 56. El nivel de calcitriol en una muestra de plasma obtenida dos horas tras la última dosis de calcitriol (en la semana uno) fue determinado utilizando un análisis comercial en Endocrine Sciences, Inc. El nivel fue de 1826 pg/ml, comparado con el intervalo de niveles de calcitriol en los controles normales que era de 21 a 65 pg/ml. A pesar de los niveles marcadamente elevados de calcitriol obtenidos con este calendario semanal, este paciente no tuvo ninguna toxicidad subjetiva u objetiva. Los niveles de calcio sérico y otros parámetros químicos y hematológicos en la sangre permanecieron normales.

### EJEMPLO 5

#### Resumen de los Resultados de Prueba

##### *Pacientes*

- 50 Los criterios de elegibilidad incluyeron terapia refractaria a estándar de tumores malignos histológicamente confirmados; edad  $\geq 18$  años; supervivencia esperada de  $> 2$  meses; estado funcional ECOG  $\leq 2$ ; hematocritos  $\geq 30$ ; creatinina sérica  $\leq 1,2$  mg/dL; calcio sérico  $\leq 10,5$  mg/dL; fosfato sérico  $\leq 4,2$  mg/dl; ALT  $\leq 60$  IU/L; bilirrubina sérica total  $< 2$  mg/dL. Los criterios de exclusión incluyeron embarazo, historial de hipercalcemia, piedras en los riñones, fallo cardíaco o enfermedad cardíaca significativa incluyendo infarto de miocardio en los últimos 3 meses, fracción de eyección cardíaca menor del 30%, terapia de digoxina presente, terapia diurética de tiazidas dentro de los últimos 7 días, tratamiento de bisfosfonato dentro de las últimas 4 semanas, terapia de esteroides sistémicos dentro de las últimas 2 semanas, e indisposición o incapacidad para parar todos los antiácidos que contienen magnesio, fármacos que enlazan la resina de la bilis, o suplementos de calcio durante la duración del estudio.

##### *Tratamiento*

- 65 La evaluación de base incluyó un historial completo y un examen físico, hemograma completo, creatinina sérica, calcio sérico, fosfato sérico, bilirrubina sérica total, ALT, fosfatasa alcalina, albumina,  $\beta$ -hCG sérico en mujeres en edad fértil, recogida de orina a las 24 horas para el calcio, y mediciones tumorales.

5 Se pidió a los pacientes que mantuviesen una dieta baja en calcio durante las cuatro semanas de tratamiento, con un objetivo de menos de 500 mg por día, como se ha descrito en el Ejemplo 1. El calcitriol (Rocaltrol®, Roche Pharmaceuticals) fue dado oralmente una vez a la semana durante cuatro semanas. Cada dosis semanal fue dada en cuatro dosis divididas dadas a cada hora durante cuatro horas. La dosis inicial fue 0,06 µgkg.

*Monitorización*

10 El hemograma completo, la creatinina sérica, la bilirrubina sérica total, ALT, la fosfatasa alcalina fueron monitorizadas semanalmente. El calcio sérico y el fosfato fueron comprobados en el día del tratamiento (día 1), y en los días 2 y 3. La excreción de calcio urinario a las veinticuatro horas fue medida en el día 2. Los niveles de 1,25-dihidroxitamina D fueron medidos por <sup>125</sup>I radioinmunoensayo (Incstar, Stillwater, MN) y por un ensayo radioreceptor usando el receptor de 1,25-dihidroxitamina D de timo de ternera (Endocrine Sciences, Calabasas Hills, CA). Los niveles máximos fueron medidos dos horas después de que todas las píldoras hubiesen sido ingeridas. Los niveles mínimos fueron medidos aproximadamente 48 horas después.

20 El cumplimiento de la dieta fue monitorizado con un cuestionario recordatorio dietético de siete días dirigido a comidas ricas en calcio. La ingesta de calcio diaria fue estimada añadiendo el contenido de calcio de las comidas ricas en calcio identificada por el cuestionario al contenido de calcio estimado de la dieta básica. Se calculó que el contenido de calcio de la dieta básica era de 1mg de calcio/8 Kcal. La ingesta calórica fue estimada con el uso del software Food Processor 7.0 (ESHA Research, Salem, OR).

25 Tras completar el periodo de tratamiento de cuatro semanas, los pacientes fueron monitorizados durante cuatro semanas adicionales. El calcio sérico fue comprobado en las semanas 5 y 7 y las mediciones tumorales fueron obtenidas en la semana 7. Todas las toxicidades fueron clasificadas de acuerdo al Criterio de Toxicidad Común NCI. La respuesta fue valorada de acuerdo a las directrices de la OMS.

*Consideraciones estadísticas*

30 El aumento de dosis planeado fue regido por el esquema de aumento multietapa descrito por Gordon y Wilson, 1992. La dosis máxima tolerada (MTD) fue definida como esa dosis en la que 1/3 o menos de los pacientes experimentaron toxicidad de Grado 3(64). Se permitió a los pacientes que tenían evidencias de enfermedad de respuesta o estable, y no-toxicidad de Grado 3 o mayor que se reinscribieran y recibieran o la misma dosis o la siguiente dosis más alta de calcitriol. El análisis estadístico fue realizado utilizando el StatView 5.0 para software Windows (SAS Institute, Cary, NC).

**RESULTADOS**

40 Quince pacientes diferentes fueron inscritos en 20 ciclos de terapia (Tabla 2). Dos pacientes fueron retirados del estudio antes de la terminación del régimen de cuatro semanas por la progresión de la enfermedad. Ningún paciente se retiró por la toxicidad de la terapia o la inacceptabilidad de la dieta. Cinco pacientes se reescribieron para un segundo ciclo de tratamiento.

TABLA 2

Pacientes Individuales Inscritos en el Estudio						
	Paciente	Edad	Género	Tumor maligno	Dosis Ciclo 1 (µg/kg)	Dosis Ciclo 2 (µg/kg)
5	1	79	masculino	Adenocarcinoma de la próstata	0,06	0,12
10	2	42	femenino	Adenocarcinoma del pecho	0,12	
	3	70	masculino	Adenocarcinoma del pulmón	0,24	
15	4	72	masculino	Melanoma	0,48	
	5	53	masculino	Células escamosas de la amígdala	0,48	
	6	48	femenino	Carcinoma Hepatocelular	0,80	1,60
20	7	80	masculino	Adenocarcinoma de la próstata	0,96	2,00
	8	53	femenino	Adenocarcinoma del pecho	1,60	
25	9	77	femenino	Adenocarcinoma del pulmón	1,92	2,00
	10	78	masculino	Adenocarcinoma de la próstata	2,00	
	11	69	masculino	Adenocarcinoma de la próstata	2,00	
30	12	46	femenino	Adenocarcinoma del pecho	2,00	
	13	47	femenino	Tumor del estroma gastrointestinal	2,00	
35	14	71	masculino	Adenocarcinoma del páncreas	2,80	2,80
	15	76	masculino	Adenocarcinoma de la próstata	2,80	

40

No ocurrieron muertes. Ningún paciente se retiró del estudio debido a la toxicidad, y no se observó ninguna toxicidad de Grado 3 o más alta. Todas las toxicidades observadas se enumeran en la Tabla 3.

45

TABLA 3

## Toxicidades desarrolladas durante cada secuencia de tratamiento (N = 20)

Toxicidad	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Leucopenia	5 <sup>1</sup>	1 <sup>2</sup>	0	0
Anemia	3	4 <sup>2</sup>	0	0
Trombocitopenia	2	0	0	0
Hipercalcemia	8	0	0	0
Elevación de la creatinina	4	0	0	0
Elevación de la bilirrubina	2	0	0	0
Elevación del ALT	1	0	0	0
Elevación de la fosfatasa alcalina	2	1 <sup>2</sup>	0	0
Nausea y vómitos	5	2	0	0
Diarrea	3	1	0	0
Estreñimiento	5	0	0	0
Dispepsia	4	0	0	0
Dolor de cabeza	5	0	0	0
Fiebre	2	0	0	0
Erupciones en la piel	1	0	0	0
Dolor de huesos o muscular	8	0	0	0

<sup>1</sup> Todos estaban dentro de los límites normales de nuestro laboratorio (3,4 – 10,0 k/mm<sup>3</sup> pero cayeron en el intervalo de toxicidad de Grado 1 de 3,0 – 3,9 k/mm<sup>3</sup>

<sup>2</sup> Todos tenían anomalías de Grado 1 antes de la entrada en el estudio.

El intervalo normal para los niveles de 1,25-dihidroxitamina D es de 0,05 – 0,16 nM (20 – 65 pg/ml). Un aumento aproximadamente lineal en el nivel máximo fue observado con una dosis aumentada hasta la dosis de 0,48 µg/kg (Tabla 4, Figura 1). Por encima de esta dosis, no se observó una elevación adicional de los niveles máximos. Los niveles mínimos de 1,25-dihidroxitamina D séricos volvieron a niveles normales o casi normales al de 48 horas (Figura 1). Un estudio limitado de la farmacocinética del calcitriol mostró la caída esperada en los niveles de 1,25-dihidroxitamina D tras la hora 6 (Figura 2).

TABLA 4

## Máxima media y niveles por dosis de 1,25-dihidroxitamina D a las 48 horas

Nivel de dosis (µg/kg)	Pacientes	Máxima media (nM)	Nivel medio 48 horas
0,06	1	0,71	0,27
0,12	2	1,10	0,14
0,24	1	2,27	0,21
0,48	2	4,11	0,23
0,80	1	3,53	
0,96	1	3,83	
1,60	2	3,65	
1,92	1	3,34	
2,00	6	4,07	0,26
2,80	2	2,96	

El calcio medio sérico (intervalo normal 8,5 – 10,5 mg/dL) aumento de 9,55 (SD 0,57) mg/dL antes del tratamiento a 9,76 (SD 0,63) mg/dL 24 horas después y a 9,88 (SD 0,68) mg/dL al de 48 horas (p=0,00002 por un análisis de varianza de la medición repetido por dos vías). Todos los niveles de calcio por encima del intervalo normal volvieron a la normalidad en 2 días sin intervención. El fosfato sérico medio (intervalo normal 2,2 – 4,2 mg/dL) aumento de 3,43 (SD 0,56) mg/dL antes del tratamiento a 3,98 (SD 0,57) mg/dL 24 después y bajó a 3,86 (SD 0,53) mg/dL al de 48 horas (p<0,0001 por un análisis de varianza de la medición repetido por dos vías). La excreción de calcio urinario media en 24 horas (intervalo normal 100 – 300 mg) aumentó de 130 (SD 62) mg con un intervalo de 44 – 292 mg antes del tratamiento a 263 (SD 125) mg con un intervalo de 59 – 594 en el tratamiento, medido en el día 2 de cada

semana de tratamiento ( $p < 0,0001$  por un análisis de varianza de la medición repetido por una vía). No hubo un aumento estadísticamente significativo en la excreción de calcio urinario durante el periodo de tratamiento por la prueba de Bonferroni/Dunn.

5 Cinco de ocho pacientes con una enfermedad medible tuvieron una enfermedad estable. Entre ellos, un paciente con adenocarcinoma de pulmón, un paciente con adenocarcinoma de páncreas, y un paciente de carcinoma hepatocelular recibieron dos ciclos de terapia y permanecieron estables durante las 16 semanas completas del su tiempo en estudio. El paciente de carcinoma hepatocelular tuvo una disminución asociada del 70% en su nivel de AFP sérico. Los tres pacientes restantes con enfermedades medibles tuvieron evidencia de enfermedad progresiva.

10 Cuatro de los siete pacientes sin una enfermedad medible no tuvieron evidencia de progresión. Entre ellos estaba el paciente con cáncer de pecho descrito en el Ejemplo 3. Un paciente con cáncer de próstata recibió dos ciclos de terapia, y tuvo una PSA estable para las 16 semanas completas durante las que el fármaco fue administrado, a pesar del rápido aumento de la PSA antes del enrolamiento. Los tres pacientes restantes sin enfermedad medible tuvieron o marcadores tumorales o evidencias clínicas de enfermedad progresiva.

15 Ningún paciente desarrolló una dosis limitante de la dosis del calcitriol ( $< 2$  mcg/día). Las mediciones de los niveles de calcitriol en sangre máximos en pacientes indican que los niveles de sangre ( hasta 8,9 nM) están a un nivel que se conoce son inhibidores del crecimiento para las células cancerosa en el cultivo. Además, el fármaco calcitriol es esencialmente totalmente eliminado de la sangre por el día 3, y esta eliminación rápida explica el perfil de seguridad aumentada del esquema pulsado semanal.

20 Un resultado no anticipado fue encontrar que el aumento de la dosis de calcitriol más allá del nivel de dosis de 0,48  $\mu\text{g}/\text{kg}$  no resultó en aumentos adicionales en los niveles máximos de calcitriol. Una medición más detallada de los niveles de calcitriol en un paciente (nivel de dosis 2,0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) indicó que la absorción es saturada a dosis altas en lugar de retardada, ya que ni los niveles máximos de calcitriol son retardados y la vida media del fármaco no se extiende más allá del tiempo habitual observado en estudios de dosis más bajas. La dosis máxima tolerada (MTD) de calcitriol no fue determinada por los datos presentados en este ejemplo.

25 En resumen, la administración de calcitriol semanal pulsada permite el aumento sustancial de la dosis semanal pulsada de calcitriol que puede ser administrada a pacientes con tumores malignos avanzados. Los niveles de sangre máximos de calcitriol alrededor de 25 veces sobre el límite superior normal son conseguidos con toxicidad mínima. Estos niveles están bien en el intervalo donde los efectos antiproliferativos del calcitriol son observados. En base a la observación esos niveles de sangre de calcitriol no aumentan linealmente con una dosis aumentada más allá del nivel de 0,48  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , un nivel de dosis de 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  es un ejemplo de una dosis que es terapéuticamente efectiva en pacientes cuyos tumores responden a esta terapia, pro que no resulta en una hipercalcemia inaceptable.

## EJEMPLO 6

### 40 Preparación de Formas de Dosificación Farmacéuticas

La preparación de composiciones farmacéuticamente aceptables de los fármacos de Vitamina D de la presente invención puede ser realizada usando métodos bien conocidos por aquellos expertos en la materia. Cualquiera de los portadores comunes como la solución salina estéril, plasma, etc. pueden ser utilizados con los fármacos de Vitamina D de la invención. Las rutas de administración incluyen pero no están limitadas a, oral, ventricular intracaneal (icv), intratecal (it), intravenosa (iv), parenteral, rectal, oftálmica tópica, subconjuntival, nasal, auditiva y transdérmica. Los fármacos de Vitamina D de la invención pueden ser administrados intravenosamente de cualquier manera convencional para la inyección intravenosa como un medio salino acuoso. Tal medio puede también contener materiales adjuntos farmacéuticos convencionales como, por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables para ajustar la presión osmótica, reguladores, conservantes y similares. Entre tales medios están el polisorbato, salino normal, solución de Ringer lactada, y plasma. La Vitamina D es un tanto insoluble, por lo tanto se pueden usar agentes solubilizantes como el aceite de sésamo, o preparaciones lipofílicas equivalentes, para administrar el fármaco de Vitamina D.

55 Las realizaciones de la invención que comprenden medicamentos, como pastillas o capsulas, pueden ser preparadas con portadores, adyuvantes y contraiones farmacéuticamente aceptables convencionales, como será conocido por aquellos expertos en la materia. Los medicamentos están preferiblemente en la forma de una dosis unitaria en formas de dosificación solidas, semisólidas y líquidas como pastillas, píldoras, polvos, soluciones líquidas o suspensiones, y soluciones inyectables o infusibles, por ejemplo un vial de dosis unitario. Los intervalos de dosificación efectivos incluidos en la dosis unitaria de calcitriol pueden variar de alrededor de 5 mcg a alrededor de 60 100mcg. Las dosificaciones unitarias del calcitriol son mucho más altas que las usadas previamente, por el descubrimiento imprevisto que las dosis terapéuticamente efectivas pulsadas altas del fármaco pueden ser administradas sin inducir hipercalcemia sintomática.

**EJEMPLO 7**

**Determinar la Afinidad de Enlace**

- 5 La afinidad de enlace de los fármacos de Vitamina D para los receptores de Vitamina D puede ser determinada por cualquier medio aceptable, como el análisis de enlace VDR y los gráficos de Scatchard en Peehl y otros, *Cancer Research* 54:805-810, 1994, que está incorporada por referencia.
- 10 La afinidad VDR puede ser analizada por un análisis de receptor de competitividad con calcitriol radio-etiquetado para determinar el Índice de Competitividad Relativa (RCI) en donde el RCI para el calcitriol es establecido en 100. El RCI de algunos de los análogos de la Vitamina D está establecido en el Apéndice 3.

**EJEMPLO 8**

**15 Detectar e receptor de la Vitamina D en Células Tumorales**

- 20 La presencia del VDR en células tumorales puede ser detectada por los métodos expuestos en Peehl y otros, que han sido incorporados por referencia en el Ejemplo 7. Una variedad de otros análisis pueden ser usados para detectar el VDR, incluyendo la inmunohistoquímica (Kaiser y otros, *J. Cancer Res. Clin. Onc.* 122:356-359, 1996); Western blot (Cross y otros, *Anticancer Research* 16: 2333-2338, 1996); análisis de enlaces de ligandos e hibridación de la sonda de ADN a ARN (Northern blot) (*Endocrinology* 132:1952-1960); y detección del ARN por análisis de la protección de la ribonucleasa (Shabahang y otros, *Annals of Surg. Onc.* 3:144-149, 1996).
- 25 En vista de las muchas posibles realizaciones en las que los principios de la invención pueden ser aplicadas, se debe reconocer que la realización ilustrada es sólo un ejemplo preferido de la invención y no debe ser tomada como una limitación en el ámbito de la invención. Más bien, el ámbito de la invención está definido por las reivindicaciones siguientes. Por lo tanto nosotros reivindicamos como nuestra invención todo lo que entra en el ámbito y el espíritu de esas reivindicaciones.

APENDICE I

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Resumen de datos biológicos para análogos de 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$									
NOMBRE ANALOGO DE VITAMINA D $_3$ 1 $\alpha$ ,23-(OH) $_2$	ANA LOGO	RECEPTOR DE VITAMINA D (no Humanos)	PRECEPTOR DE VITAMINA D (HL-60)	PROTEINA ENLAZANTE-D	DIFERENCIACIÓN DE CÉLULA	INDICE CALCÉMICO			
	NOMBRE CODIGO	RCl SP C	RCl (ref)	RCl (ref)	ED50 (s)	Cl (s) (ref)			
	A	0.85 c (144)			1.00 h (186)	0.92,0.6 c (227,186)			
1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -26,27-d $_6$ -D $_3$		100 r (227,186)				4			
1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -22-ene-D $_3$	B	86 c (144)	79 (143)	165 (143)	1.25 h (186)	0.9,1.3 c,i (186)			
		122 r (186)		150 (143)					
	C	100 c (144)	100 (143)	100 (143)	1.00	1			
1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$ $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -26,27-F $_6$ -22-ene-D $_3$	D	21 c (144)			30.00 h (186)	2.2,1.1 c,i (186)			
		60 r (186)							
1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -26,27-F $_6$ -D $_3$	E	15 c (144)	12 (144)	32 (143)	10.00 h (223,558)	10 (499)			
		90 c (220)		40 (220)	20.00 h (186)	sc			
		30 c (499,223)		<100 (499)		2.3,1.4 c,i (186)			
		<10 c (226)		40 (143)					
		80 r (186)							
1 $\alpha$ ,25S-(OH) $_2$ -26-F $_3$ -D $_3$	F	46 c (144)	25 (143)						
1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -24-F $_2$ -D $_3$	G	79 c (144)	50 (143)		7.00 h (211)	1 c, i (494)			
		230 r (186)	100 (211)		20.00 h (212)	10 c (214)			
		100 c (215,502)			2.00 u (212)	10 c (214)			
						sc			



5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

(continuación)

Resumen de datos biológicos para análogos de 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$									
NOMBRE ANALOGO DE VITAMINA D $_3$ 1 $\alpha$ ,23-(OH) $_2$	ANA LOGO	RECEPTOR DE VITAMINA D (no Humanos)	PRECEPTOR DE VITAMINA D (HL-60)	PROTEINA ENLAZANTE-D	DIFERENCIACION DE CELULA	INDICE CALCEMICO			
	NOMBRE CODIGO	RCI SP C	RCI (ref)	RCI (ref)	ED50 (s)	CI (s)			
					10.00 h	4 (209) sc 2.35,0.6 c,i (186) >1 r (215) 4 cb (491,497) p 5 (216) sc			
1 $\alpha$ ,25S,26-(OH) $_3$ -22-eno-D $_3$	H	34 c (144) 5 c (557)	39 (143)	9 (143)	1.00 h				
1 $\alpha$ ,25R,26-(OH) $_3$ -22-ero-D $_3$	I	29 c (144)	50 (143)						
1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_2$	J	61 c (144) 100 c (198,509,513) 100 c.p. (550)	64 (143)	370 (143)	0.50 h (193)	1 sc (513) 1 c, i (550)			
1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -24-cpi-D $_2$	K	24 c (144) 50 c (513,550) 30 c (198)	29 (144)		100 h (246)	0 (513) sc 0.5 c,i (246) 0.3 c,i (550)			
1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -23-ync-D $_3$	L	74 c (144) 40 r (186)	74 (143)	25 (143) 23 (143)	300 h (186)	0.9,0.1 c,i (186)			

(continuación)

Resumen de datos biológicos para análogos de 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$											
NOMBRE ANALOGO DE VITAMINA D $_3$ 1 $\alpha$ ,23-(OH) $_2$	ANA LOGO	RECEPTOR DE VITAMINA D (no Humanos)			PRECEPTOR DE VITAMINA D (HL-60)	PROTEINA ENLAZANTE-D	DIFERENCIACION DE CELULA		INDICE CALCEMICO		
	NOMBRE CODIGO	RCl	SP C	(ref)	RCl	(ref)	ED50	(s)	Cl	(s)	(ref)
1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -24R-F-D $_3$	M	87	c	(114)	151	(143)	0.30	h	>1	sc	(209)
		140	c	(208)					0.6,04	c,i	(186)
		115	r	(186)							
1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$ -24,24,26,27-d $_R$	N	120	c	(144)			100	h	1,1.5	c,i	(186)
		100	r	(186)							
1 $\alpha$ ,25S,26-(OH) $_3$ -D $_2$	O	88	c	(144)	92	(143)					
1 $\alpha$ ,23S,25-(OH) $_3$ -D $_3$	P	12	c	(144)			0.14	h	0	c	(186)
$\alpha$ ,23R,25-(OH) $_3$ -D $_3$	Q	11	c	(144)			0.50	h	0.0.1	c,i	(186)
		l	r	(186)							
1 $\alpha$ ,24R-(OH) $_2$ -25F-D $_3$	R	95	c	(144)	85	(143)			1,0.02	c,i	(559)
		02	r	(186)							
1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -26,27-F $_6$ -27-ync-D $_3$	S	9	c	(144)							
1 $\alpha$ ,25R-(OH) $_2$ -26-F $_3$ -D $_3$	T	70	c	(144)			3.00	h	2,1.6	c,i	(186)
		190	r	(186)							
1 $\alpha$ ,25,28-(OH) $_3$ -D $_2$	U	9	c	(144)	63	(143)			<0.06	c	(552)
							22	(143)			
1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -16-Enc-23-ync-D $_3$	V	68	c	(144)	76	(143)	10.00	h	0.03,0	c,i	(349,188)
		70	c	(188)	75	(189)	2.00	h	0.03,0	i,c	(189)
									02		

(continuación)

Resumen de datos biológicos para análogos de 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$									
NOMBRE ANALOGO DE VITAMINA D $_3$ 1 $\alpha$ ,23-(OH) $_2$	ANA LOGO	RECEPTOR DE VITAMINA D (no Humanos)			PRECEPTOR DE VITAMINA D (HL-60)	PROTEINA ENLAZANTE-D	DIFERENCIACIÓN DE CELULA		INDICE CALCEMICO
	NOMBRE CODIGO	RCI	SP C	(ref)	RCI (ref)	RCI (ref)	ED50 (s)	(ref)	Cl (s) (ref)
		96	c	(127)	79 (188)	5 (14 3)	5.00 h (189)	(ref)	0.5.0 c.i (187)
		50	r	(186)	60 (349)		10.00 h (187)		0.05.0 c.i (180)
		90	c	(149)					
		80	c	(189)					
		50	r	(187)					
1 $\alpha$ ,24R,25-(OH) $_3$ D $_3$	W	39	c	(144)		21 (14 3)	0.20 h (186)		0.9.0.2 c.i (186)
		2	r	(186)			0.25 h (193)		1 1 (532)
		39	c	(190)					
1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -26,27-F $_6$ -23-eno-D $_3$	X	15	c	(144)					
		0.03	c	(144)		2590 (14 3)	0.01 h (186)		0.7.0 c.i (186)
		<0.1	c	(127)		2770 (14 3)			
		0.06	r	(186)					
25-(OH)-26,27-F $_6$ -23-ync-D $_3$	Z	0.18	c	(144)		470 (14 3)			
1 $\alpha$ ,25R-(OH) $_2$ -22-Enc-26-F $_3$ -D $_3$	AB	57	c	(144)					
1 $\alpha$ ,25S-(OH) $_2$ -22-Enc-26-F $_3$ -D $_3$	AC	40	c	(144)					
1 $\alpha$ ,25SR-(OH) $_2$ -D $_3$ -26,26,26-d $_3$	AD	90	c	(144)					1,4 c.i (227)
		83	r	(227)					

(continuación)

Resumen de datos biológicos para análogos de 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$									
NOMBRE ANALOGO DE VITAMINA D $_3$ 1 $\alpha$ ,23-(OH) $_2$	ANA LOGO	RECEPTOR DE VITAMINA D (no Humanos)			PRECEPTOR DE VITAMINA D (HL-60)	PROTEINA ENLAZANTE-D	DIFERENCIACIÓN DE CELULA		INDICE CALCEMICO
	NOMBRE CODIGO	RCI	SP C	(ref)	RCI	(ref)	ED50	(s)	(ref)
1 $\alpha$ ,25S-(OH) $_2$ -D $_3$ -26,26,26-d $_3$	AE	129	c	(144)					(227)
		150	r	(227)					0.9,1.5 c,i
1 $\alpha$ ,25R-(OH) $_2$ -22-Eno-D $_3$ -26,26,26-d $_3$	AF	133	c	(144)					
1 $\alpha$ ,25S-(OH) $_2$ -22-Eno-D $_3$ -26,26,26-d $_3$	AG	125	c	(144)					
1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_2$ -26,26,26,27,27-d $_6$	AH								
1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -24-Epi-D $_2$ -26,26,26,27,27-d $_6$	AI								
1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$ -23,23,24,24,26,26,26,27,27,27-d $_{10}$	AJ								
1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -22-Eno-D $_3$ -26,26,26,27,27,27-d $_6$	AK								
9(11)-Dehidro-3-desoxi-1,25-(OH) $_2$ D $_3$	AM	5	c	(144,61)					
2-Nor-1,3-scco-1,25-(OH) $_2$ D $_3$	AN	3	c	(144)					
2,4-Dinor-1,3-scco-1,25-(OH) $_2$ D $_3$	AP	2	c	(144)					
1,1-Dimetil-2,4-dinor-1,3-scco-1,25-(OH) $_2$ -D $_3$	AQ	0.11	c	(144)					
3-Desoxi-2-oxa-25-(OH)-D $_3$	AR	11	c	(114)					

(continuación)

Resumen de datos biológicos para análogos 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$												
NOMBRE ANALOGO DE VITAMINA D $_3$ 1 $\alpha$ ,23-(OH) $_2$	ANA LOGOS	RECEPTOR DE VITAMINA D (no Humanos)		PRECEPTOR DE VITAMINA D (HL-60)	PROTEINA ENLAZANTE-D	DIFERENCIACIÓN DE CÉLULA		INDICE CALCEMICO				
	NOMBRE CODIGO	RCI	SP C	(ref)	RCI	(ref)	ED50	(s)	(ref)	Cl	(s)	(ref)
24R,25-(OH) $_2$ D $_3$	AS	0.03	c	(144)	3380	(143)	<0.01	u	(196)	<0.01	uc	(196)
		0.1	c	(196)	0	(481)	0.02	h	(481)	0	sc	(482,483)
						(193)	>0.01	h	(193)	0.1	i	(532)
25-(OH)-16-Eno-23-ino-D $_3$	AT	0.4	c	(144)	130	(143)	0.01	h	(186)	0.7.0	c,i	(186)
		<0.4	c	(127)	101	(187)	0.05	h	(187)	0.02,	i,c	(189)
		0.07	r	(186)						0.001		
		0.4	c	(189)						0.7.0	c,i	(187)
		0.07	r	(187)								
1-F-25-(OH)-16-eno-23-ino-D $_3$	AU	24	c	(189)	36	(143, 189)	4.00	h	(189)	0.0003,	c,i	(189)
										0.0008		
1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -16-Eno-23-ino-D $_3$ -26,26,26,27,27-d $_6$	AV	110	c	(144)	46	(143)	3.00	h	(189)	0.01,	i,c	(189)
		90	c	(189)	46	(189)				0.004		
1-F-25-(OH)-16-Eno-23-ino-D $_3$ -26,26,26,27,27,d $_6$	AW	26	c	(189)	55	(143,189)	1.00	h	(189)	0.0002,	c,i	(189)
										0.002		
A-Homo-3-desoxi-3,3-dimetil-2,4-dioxo-25-(OH)-D $_3$	AX	4	c	(144)								
24-Nor-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ D $_3$	BA	67	c	(144)	20	(143, 189)	0.07	h	(247)	0.02	c,i	(188)

(continuación)

Resumen de datos biológicos para análogos de 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$									
NOMBRE ANALOGO DE VITAMINA D $_3$ 1 $\alpha$ ,23-(OH) $_2$	ANA LOGO	RECEPTOR DE VITAMINA D (no Humanos)		PRECEPTOR DE VITAMINA D (HL-60)	PROTEINA ENLAZANTE-D	DIFERENCIACION DE CELULA		INDICE CALCEMICO	
	NOMBRE CODIGO	RCI	SP C	RCI (ref)	RCI (ref)	ED50 (s)	(s) (ref)	CI (s)	(ref)
25-Oxo-25-fosfatasa-D $_3$	BB	11	c (144)			0.076	h (193)		
9(11) Dehidro-11-(4-hidroximetilfenil)-1.25(OH) $_2$ -D $_3$	BD	J	c (144)	075 (143)					
(23S,25S)-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ D $_3$ -26,23-lacionc	BF	12	c (144)					0.3	sc (336)
1 $\alpha$ ,11 $\beta$ ,25-(OH) $_3$ -D $_3$	BC	5	c (144)		7 (143)			0.25	c (536)
9(11)Dehidro-11(3'-hidroxipropin-1'-yl)-1,25-(OH) $_2$ -D $_3$	DH	3	c (144)						
9(11)Dehidro-11(3'-acloxiopropin-1'-yl)-1,25-(OH) $_2$ -D $_3$	DI	07	c (144)	1 (143)					
9(11)Dehidro-11(4-acloximetilfenil)-1,25-(OH) $_2$ -D $_3$	BJ	1	c (144)						
Vitamina-D $_3$	BN	0.0001	c (144)		2298 (143)				
25-(OH)-D $_3$	BO	0.15	c (144)	2 (143)	6670 (143)				
1 $\alpha$ -(OH)-D $_3$	BP	0.17	c (144)	0.005 (143)	62 (143)				

(continuación)

Resumen de datos biológicos para análogos de 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$												
NOMBRE ANALOGO DE VITAMINA D $_3$ 1 $\alpha$ ,23-(OH) $_2$	ANA LOGO	RECEPTOR DE VITAMINA D (no Humanos)		PRECEPTOR DE VITAMINA D (HL-60)	PROTEINA ENLAZANTE-D	DIFERENCIACION DE CELULA		INDICE CALCEMICO				
	NOMBRE CODIGO	RCI	SP C	(ref)	RCI	(ref)	ED50	(s)	(ref)	CI	(s)	(ref)
(23R,25S)-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$ -26,23-lactona	BQ	0.3	c	(143)						0.02	c	(536)
		3	c	(501)						0.0	sc	(536)
		0.2	c	(535,536)								
(23R,25R)-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$ -26,23-lactona	BR	4	c	(144)						0.1	c	(536)
		2	c	(535,536)						0.0	sc	(536)
(23S,25R)-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$ -26,23-lactona (Forma Natural)	BS	0.5	c	(144)	0.5	(211)	0.004	h	(211)	<0.01	sc	(195)
		1	c	(501)						0.03	c	(533)
		01	c	(533)						0.013	c	(536)
		02	c	(535-536)						0	sc	(536)
1 $\alpha$ ,24S-(OH) $_2$ -22E no-26,27-Dehidro-D $_1$	BT	111	c	(144)	131	(143)	1.00		(543)	<0.01		(543)
		240	u	(530)	70	(461)	1.00	u	(530)	<0.01	sc	(530)
		76	c	(522)	55	(143)	1.00	h	(127)	<0.01	sc	(461)
		100	c	(127)			1.00	u	(196)	<0.005	u	(196)
		100	c	(530)			1.00	u	(530)	0.05	sc	(530)
		100	c	(196)			1.00	h	(530)			
							1.00	h	(162)			
9(11)-Dehidro-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$	BU	39	c	(144)	116	(143)						
		50	c	(61)	66	(143)						

(continuación)

Resumen de datos biológicos para análogos de 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$									
NOMBRE ANALOGO DE VITAMINA D $_3$ 1 $\alpha$ ,23-(OH) $_2$	ANA LOGO	RECEPTOR DE VITAMINA D (no Humanos)	PRECEPTOR DE VITAMINA D (HL-60)	PROTEINA ENLAZANTE-D	DIFERENCIACION DE CELULA	INDICE CALCEMICO			
	NOMBRE CODIGO	RCI SP C	RCI (ref)	RCI (ref)	ED50 (s) (ref)	Cl (s) (ref)			
1 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ D $_3$	BW	9 c (144)							
11 $\beta$ -Metoxi-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ D $_3$	DX	40 c (144)	138 (143)	20 (143) 3) 24 (143) 3)					
11 $\alpha$ -Metoxi-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ D $_3$	BY	5 c (144)	96 (143)						
25-(OH)-23-Oxa-D $_3$	BZ	6 c (144)							
1 $\alpha$ ,24S,25(OH) $_3$ D $_3$	CA	4 c (190)							
3-Desoxi-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ D $_3$	CF	6 c (144) 3 c (61) 6 c (538) 13 c (531)				0.2,<0.1 c,i (538) 1 c (531)			
1 $\alpha$ ,24R-(OH) $_2$ D $_3$	CT	94 c (144) 100 c (190,196)	66 (143)		0.01 u (196) 1.00 h (193)	1 u (196) 1 c, i (197)			
1 $\alpha$ ,24S-(OH) $_2$ D $_3$	CU	9 c (144) 10 c (190)			1.00 h (503) 0.50 h (193)	1 c, i (197)			
1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -24-Oxo-D $_3$	CW	98 c (144)							
1 $\alpha$ ,23,25-(OH) $_3$ -24-Oxo-D $_3$	CX	28 c (144)							
1 $\alpha$ -(OH)-25-Oxo-25-fosfatasa-D $_3$	DA	0.4 c (144) 0.3 c (188)				0.003, c,i (188) 0.001			



(continuación)

Resumen de datos biológicos para análogos de 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$									
NOMBRE ANALOGO DE VITAMINA D $_3$ 1 $\alpha$ ,23-(OH) $_2$	ANALOGOS	RECEPTOR DE VITAMINA D (no Humanos)	PRECEPTOR DE VITAMINA D (HL-60)	PROTEINA ENLAZANTE-D	DIFERENCIACIÓN DE CELULA	INDICE CALCEMICO			
NOMBRE CODIGO	RCI	SP	RCI	RCI	ED50 (s)	CI (s)			
DB	0.02	c	(144)						
25-Oxo-26,27-dimetil-25-fosfatasa-26,27-dioxa-D $_3$									
DC	7	c	(144)	3 (14 3)	0.00 h (537)	0.002, c,i (188)			
1 $\alpha$ -(OH)-25-oxo-26,27-dimetil-25 fosfatasa-26,27-dioxa- D $_3$	7	c	(183,537)			0.001 0.02, c,i (537) 0.001			
DE	29	c	(144)	26 (143)					
22- (Meta-hidroxifenil) -1 $\alpha$ , 25-(OH) $_2$ -D $_3$				980 (14 3)					
DF	5	c	(144)	8 (143)					
22- (Para-hidroxifenil) -1 $\alpha$ , 25(OH) $_2$ -D $_3$				1980 (14 3)					
DI	13	c	(179)			0.06, c,i (179) 0.015			
1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -5,6-trans-D $_3$						<0.1 sc (561)			
DJ									
DK				2679 (14 2 3)					
DM				42 (14 3)					
DN	80	c	(127)			0.25 sc (195)			
EC	004	c	(501)	1410 (50 0 1)					
(23R,25S)-25-OH-D $_3$ -26,23-lactona				1410 (50 0 1)					
ED	0.00	c	(501)	1410 (50 0 1)					
(23S,23R)-25-OH-D $_3$ -26,23-lactona	04								

(continuación)

Resumen de datos biológicos para análogos de 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$									
NOMBRE ANALOGO DE VITAMINA D $_3$ 1 $\alpha$ ,23-(OH) $_2$	ANA LOGO	RECEPTOR DE VITAMINA D (no Humanos)			PRECEPTOR DE VITAMINA D (HL-60)	PROTEINA ENLAZANTE-D	DIFERENCIACION DE CELULA	INDICE CALCEMICO	
	NOMBRE CODIGO	RCI	SP C	(ref)	RCI (ref)	RCI (ref)	ED50 (s)	(s)	(ref)
6-Fluoro-D $_3$	EM	0.00	c	(144)					
		1							
		0.3	c	(500)					
1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -16E no-23-ino-26,27-F $_6$ -D $_3$	EO	46	c	(144)	31 (143,188)	15 (143)	80.00	h	(188,189)
		45	c	(188)		25 (143)			
25-(OH)-16eno-23-ino-26,27-F $_6$ -D $_3$	EP	0.6	c	(143)	22 (143)	10 (143)			
		0.6	c	(188)		3			
1 $\alpha$ -F-25-(OH)-16eno-23-ino-26,27-F $_6$ -D $_3$	EQ	20	c	(144)	9 (143,188)	72 (143)	1.00	h	(189)
		5	c	(188)		105 (143)	5.70	h	(188)
1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -24a-Homo-D $_3$	ER	53	c	(144)	54 (143)	8 (143)	10.00	h	(249,250)
		100	r	(249)	100 (249)		10.00	h	(247)
		100	c	(247)			7.6	h	(193)
1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -24a-Dihomo-D $_3$	ES	25	c	(144)	16	8 (143)	10.00	h	(250)
		3	r	(250)	3 (250)				
22 (m-metilfenil) -23,24,25,26,27-pentanor-1 $\alpha$ -(OH)-D $_3$	ET	i	c	(144)	4				

(continuación)

Resumen de datos biológicos para análogos de 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$												
NOMBRE ANALOGO DE VITAMINA D $_3$ 1 $\alpha$ ,23-(OH) $_2$	ANA LOGO	RECEPTOR DE VITAMINA D (no Humanos)			PRECEPTOR DE VITAMINA D (HL-60)	PROTEINA ENLAZANTE-D	DIFERENCIACION DE CELULA		INDICE CALCEMICO			
	NOMBRE CODIGO	RCI	SP	(ref)	RCI	(ref)	ED50	(s)	(ref)	Cl	(s)	(ref)
22-Oxa-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$	EU	15	c	(144)	53		10.00	h	(510)	0,01	sc	(231)
		12	c	(233)			0.00					
		100		(235)	10	(231-233)	10.00	h	(236)	0.00.1	u	(238)
		10		(232)			10.00	h	(556)	<0.001	sc	(156)
		7	c	(510)						<0.01	i.sc	(237)
		100	m	(234)								
		62	c	(144)	59	(143)						
22 (m-(dimetilhidroximetil)fenil)-23,24,25,26,27-pentanor-1 $\alpha$ -(OH)-D $_3$	EV											
1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -22-Eno-D $_3$	EX	86	c	(144)								
25-(OH)-23-Enc-D $_3$	EY						0.01	h	(193)			
1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -16.23(E)-dieno-D $_3$	EY	80	r	(186,197)			3.00	h	(186,187)	1.4,0.8	c.i	(187)
14-Epi-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$	EZ GE	15	c	(144)								
14-Epi-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -pre-D $_3$	GF	2	c	(144)								

(continuación)

Resumen de datos biológicos para análogos de  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

NOMBRE ANALOGO DE VITAMINA D <sub>3</sub> $1\alpha,23\text{-}(\text{OH})_2$	RECEPTOR DE VITAMINA D (no Humanos)			PRECEPTOR DE VITAMINA D (HL-60)	PROTEINA ENLAZANTE-D	DIFERENCIACION DE CELULA	INDICE CALCEMICO
	ANA LOGO	RCl	SP C				
	NOMBRE CODIGO	RCl	SP C	RCl	RCl	ED50 (s)	Cl (s)
7-Desoxi-3- $\alpha$ - $1\alpha,25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}_3$	HA	15	c (538)				(ref) (538)
3-Desoxi-3- $\beta$ - $1\beta,25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}_3$	HB	1	c (538)				(ref) (538)
$1\alpha,25\text{-}(\text{OH})_2\text{-pre-D}_3\text{-}9,14,19,19\text{-d}_5$	HF	10	c (92)		9 (14 3) 7 (92)	<0.05 h	(92) (92)
$1\alpha,25\text{-}(\text{OH})_2\text{-D}_3\text{-}9,9,14,19,19\text{-d}_5$	HG	90	c (144)		51 (14 3)	0.90 h	(92) (92)
		92	c (92)		60 (14 3) 95 (92)		
$1\beta,25\text{-}(\text{OH})_2\text{-3-epi-D}_3$	HH	0.22	c (144)		6570 (14 3)		
$1\alpha,25\text{-}(\text{OH})_2\text{-6,7-Dehidro-pre-D}_3$	HI	3	c (144)				
$1\alpha,25\text{-}(\text{OH})_2\text{-3-epi-D}_3$	HJ	24	c (144)		800 (14 3)		
$1\beta,25\text{-}(\text{OH})_2\text{-6,7-Dehidro-3-epi-pre-D}_3$	HK	0.05	c (144)				
$1\beta,25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}_3$	HL	0.00	c (144)		449 (14 3)		(496)
		<0.8	c (132)				
		<0.1	(506)				

(continuación)

Resumen de datos biológicos para análogos de 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$												
NOMBRE ANALOGO DE VITAMINA D $_3$ 1 $\alpha$ ,23-(OH) $_2$	ANA LOGO	RECEPTOR DE VITAMINA D (no Humanos)			PRECEPTOR DE VITAMINA D (HL-60)	PROTEINA ENLAZANTE-D	DIFERENCIACION DE CELULA		INDICE CALCÉMICO			
	NOMBRE CODIGO	RCI	SP C	(ref)	RCI	(ref)	ED50	(s)	(ref)	CI	(s)	(ref)
1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -16Eno-D $_3$	HM	165	c	(144)	150	(143)	5.00	h	(186,187)	0,0.6	c,i	(187)
		240	r	(186,187)						0		(171)
		250	r	(171)								
25-(OH)-16Eno-D $_3$	HN	0.7	c	(144)	0.06	(143)	0.03	h	(186)	1.0	c,i	(187)
		0.01	c	(127)	0.03	(143)	0.01	h	(187)			
		0.2	r	(186)								
		0.2	r	(187)								
25-(OH)-16,23Dieno-D $_3$	HO	0.1	r	(186)			0.005	h	(186)	2.5,0	c,i	(187)
		0.1	r	(187)			0.02	h	(187)	2.5	c	(171)
		0.1	r	(171)								
1 $\alpha$ ,2,25-(OH) $_3$ -D $_3$	HP	70	c	(144)								
(22S)-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -22,23-Dieno-D $_3$	HQ	21	c	(144)			25	(143)				
(22R)-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -22,23-Dieno-D $_3$	HR	52	c	(144)			48	(143)				
							47	(143)				
1 $\alpha$ ,18,25-(OH) $_3$ -D $_3$	HS	25	c	(144)			0.50	h	(184)	<1	c	(184)
		20	b	(184)								
1 $\alpha$ ,18-(OH) $_2$ -D $_3$	HV	0.02	c	(144)								
18-Acloxy-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$	HW	0.04	c	(144,183)						0.001,	c,i	(183)

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

(continuación)

Resumen de datos biológicos para análogos de 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$									
NOMBRE ANALOGO DE VITAMINA D $_3$ 1 $\alpha$ ,23-(OH) $_2$	ANA LOGO	RECEPTOR DE VITAMINA D (no Humanos)		PRECEPTOR DE VITAMINA D (HL-60)	PROTEINA ENLAZANTE-D	DIFERENCIACION DE CELULA		INDICE CALCEMICO	
	NOMBRE CODIGO	RCI	SP C	(ref)	RCI	(ref)	ED50	(s)	(ref)
18-Aceloxy-1 $\alpha$ -(OH)-D $_3$	HX	0.02	c	(144,183)					
23-(m-(Dimetilhidroxime il)fenil)-22-ino-24,25,26,27-tetraanor-1 $\alpha$ -(OH)-D $_3$	IB	1	c	(144)					
24a,26a,27a,-Trihomo-22,24-dieno-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$	IC	17	c	(144)					
20-Epi-22-oxa-24a,26a,27a-trihomo-1 $\alpha$ ,25-(oh) $_2$ -D $_3$	ID	25	c	(144)			2000	u	(244)
		120	c	(24)			0		
20-Epi-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$	IE	147	c	(144)			27.00	u	(244)
		120	c	(244)					
20-Epi-24a,26a,27a-trihomo-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$	IF	23	c	(144)			200.0	u	(244)
		100	c	(244)					
18-oxo-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$	IG	26	c	(144)					
3-Desoxi-3-tia-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ D $_3$ -3 $\beta$ -óxido	II	27	c	(144)					
	IK	4	c	(144)					

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

(continuación)

Resumen de datos biológicos para análogos de 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$									
NOMBRE ANALOGO DE VITAMINA D $_3$ 1 $\alpha$ ,23-(OH) $_2$	ANA LOGO	RECEPTOR DE VITAMINA D (no Humanos)		PRECEPTOR DE VITAMINA D (HL-60)	PROTEINA ENLAZANTE-D	DIFERENCIACION DE CELULA	INDICE CALCEMICO		
	NOMBRE CODIGO	RCI	SP C	RCI (ref)	RCI (ref)	ED50 (s)	Cl (s)	(ref)	
5,6-trans-3-desoxi-3-tia-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ D $_3$ -3 $\beta$ -óxido 24a-Homo-22,24(24a)-dieno-1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$	IP	26	c	(144)					
24a-Dihomo-1 $\alpha$ ,22R,25-(OH) $_3$ -D $_3$	IQ	2	c	(144)					
8,(14a)-homo-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ D $_3$	KB				20 (182)	1.00 h	0.1 sc	(182)	
	KD					0.20 h		(242)	
23-oxa-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$	ZAA	<0.1	c	(173)		<001	<0.001 c	(563)	(173)
1 $\alpha$ -(hidroximetil)-25-OH-D $_3$ 1 $\beta$ -(hidroximetil)-3 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$	ZAB	<0.1	c	(173)			<0.001 c	(173)	
2 $\beta$ (3-hidroxiopropoxi)-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$	SAC	10	c	(232)	200 (232)				l i,c (516)
1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -24(S)-5,6-1-D $_2$	ZAD	50	c	(198)					
	ZAE	1	c	(198)					
1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -24(R)-5,6-1-D $_2$ 11 $\alpha$ -fenil-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$	ZAF	<1	r	(140)	200 (140)	0.03 h	<0.01 c	(140)	(140)
	ZAG	5	r	(140)	150 (140)	0.07 h	<0.01 c	(140)	(140)
11 $\beta$ -fenil-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$	ZAH	1	r		1 (140)	<0.001 h	<0.001 c	(140)	(140)

(continuación)

Resumen de datos biológicos para análogos de 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$									
NOMBRE ANALOGO DE VITAMINA D $_3$ 1 $\alpha$ ,23-(OH) $_2$	ANA LOGO	RECEPTOR DE VITAMINA D (no Humanos)	PRECEPTOR DE VITAMINA D (HL-60)	PROTEINA ENLAZANTE-D	DIFERENCIACION DE CELULA	INDICE CALCEMICO			
	NOMBRE CODIGO	RCI SP C	RCI (ref)	RCI (ref)	ED50 (s)	Cl (s)	(ref)		
11 $\alpha$ -dimetilaminofenil-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$	ZAI	230 r	(140)	340 (140)	1.13 h	0.4 c	(140)		
11 $\alpha$ -metil -1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$ 11 $\beta$ -metil -1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$	ZAJ	37 r	(140)	86 (140)	0.19 h	0.02 c	(140)		
11 $\alpha$ - hidroximetil -1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$	ZAK	<1 r	(140)	107 (140)	0.07 h	<0.01 c	(140)		
	ZAL	75 r	(140)	250 (140)	0.63 h	0.1 c	(140)		
11 $\alpha$ - fluorometil -1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$	ZAM	12 r	(140)	160 (140)	0.23 h	0.1 c	(140)		
11 $\alpha$ - clorometil -1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$	ZAN	9 r	(140)	272 (140)	0.43 h	0.02 c	(140)		
11 $\alpha$ - etil -1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$	ZAO	01 r	(140)	115 (140)	0.07 h	<0.01 c	(140)		
11 $\alpha$ - (2-hidroxietyl) -1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$	ZAP	<1 r	(140)	40 (140)	0.05 h	<0.01 c	(140)		
11 $\beta$ - (2-hidroxietyl) -1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$ 11 $\alpha$ -vinilo 1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$	ZAQ	24 r	(140)	380 (140)	0.81 h	<0.01 c	(140)		
11 $\alpha$ - etinil -1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$	ZAR	210	(140)	25 (140)	2.26 h	0.16 c	(140)		
11 $\alpha$ -[11'(R)- oxaciclopropil]-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$	ZAS	2 r	(140)	80 (140)	<0.01 h		(140)		
11 $\alpha$ -[11' (S)- oxaciclopropil]-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$	ZAT	1 r	(140)	62 (140)	<0.01 h		(140)		



(continuación)

Resumen de datos biológicos para análogos de 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$									
NOMBRE ANÁLOGO DE VITAMINA D $_3$ 1 $\alpha$ ,23-(OH) $_2$	ANA LOGO	RECEPTOR DE VITAMINA D (no Humanos)	PRECEPTOR DE VITAMINA D (HL-60)	PROTEINA ENLAZANTE-D	DIFERENCIACION DE CELULA	INDICE CALCEMICO			
	NOMBRE CODIGO	RCI SP C	RCI (ref)	RCI (ref)	ED50 (s)	CI (s)			
1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -13vinilo-18-nor-D $_3$	ZAU	25 b	(184)	100 (184)	0.50 h	<1 c (184)			
25-(OH) $_2$ -16,23(Z)-dieno-D $_3$	ZAW	0.8 r	(187)		<0.01 h				
1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -16,23(Z)-dieno-D $_3$	ZAX	145 r	(187)	17 (187)	1.00 h				
1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -18- metil -D $_3$	ZAY	100 b	(184)	100 (184)	0.50 h	<1 c (184)			
1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -19-nor-pre-D $_3$	ZAZ	1 p	(176)	6 (176)	0.01 h	0 sc (176)			
1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -19-nor-D $_3$	ZBA	30 p	(176)	20 (176)	1.00 h	<0.1 sc (176)			
25,26-epoxy-23-ino-19-nor-1 $\alpha$ -(OH)-D $_3$	ZBD	20 p	(204)	1 (204)	0.12 h	<0.01 c (20.1)			
20-cpi-24-homo-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$	ZBC	110 c	(24-1)		200.0 u	5 r (244,160)			
20-cpi-22-oxa-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$	ZDD	2 c	(244)		4.00 c	0.1 r (244)			
20-cpi-22-oxa-24-homo-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$	ZDE	8 c	(244)		1176 u	3 r (244)			
20-cpi-22-oxa-24-dihomo-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$	ZBF	35 c	(244)		400.0 u	1.4 r (2,14)			
20-cpi-22-oxa-24-dihomo-26,27-dihomo-1 $\alpha$ ,25-(OH)-D $_3$	ZBG	60 c	(244)		400.0 u	0.8 r (244)			
20-cpi-23-oxa-24a,24-dihomo-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$	ZBH	60 c	(548)		1000 u	0.6 u (548)			

(continuación)

Resumen de datos biológicos para análogos de 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$									
NOMBRE ANALOGO DE VITAMINA D $_3$	ANA LOGO	RECEPTOR DE VITAMINA D (no Humanos)		PRECEPTOR DE VITAMINA D (HL-60)	PROTEINA ENLAZANTE-D	DIFERENCIACION DE CELULA		INDICE CALCEMICO	
	NOMBRE CODIGO	RCI	SP C	RCI (ref)	RCI (ref)	ED50 (s)	(s) (ref)	Cl (s)	(ref)
1 $\alpha$ ,23-(OH) $_2$									
25,26-epoxy-23-in-o-20-cpi-1 $\alpha$ -(OH)-D $_3$	ZBI	302	p	(204)	0 (204)	20.00 h	(204)	0.01 c	(204)
1 $\alpha$ -(OH)-20-oxa-21-nor-D $_3$	ZBJ	0.1	c	(240)		1.00 h 0.20 h <0.05 h	(240) (510) (236)		
1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -20-oxa-21-nor-D $_3$	ZBK	0.1	c	(240)		1.00 h 0.20 h 0.1 h	(240) (556.510) (236)	0	i.c (240)
22-oxa-1 $\alpha$ -(OH)-D $_3$	ZBL	1	c	(310)		<0.10 h	(236)		
1 $\alpha$ ,24(S)-(OH) $_2$ -22-oxa-D $_3$	ZBM					10.00 h	(239)		
1 $\alpha$ ,24(S)-(OH) $_2$ -22-oxa-26,27-dimetil-D $_3$	ZBN					10.00 h	(239)		
1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -22-oxa-26,27-dimetil-D $_3$	ZBO					30.00 h	(239)		
22-(OH)-D $_3$	ZBP	<0.1	c	(505)	500 (505)			<0.001	cb (505) p
1 $\alpha$ -(OH)-22-oxo-D $_3$	ZDQ					0.01 h	(193)		
23,24,25,26,27-pentanor-1,22-(OH) $_2$ -D $_3$	ZBR					0.005 h	(193)		
1 $\alpha$ -(OH)-22-E-eno-D $_3$	ZBS	0.1	c	(504)		002 h	(193)		
1 $\alpha$ -(OH)-22-Z-eno-D $_3$	ZBT					<0.01 h	(193)		

(continuación)

Resumen de datos biológicos para análogos de 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$										
NOMBRE ANALOGO DE VITAMINA D $_3$ 1 $\alpha$ ,23-(OH) $_2$	ANA LOGO	RECEPTOR DE VITAMINA D (no Humanos)			PRECEPTOR DE VITAMINA D (HL-60)	PROTEINA ENLAZANTE-D	DIFERENCIACION DE CELULA		INDICE CALCEMICO	
	NOMBRE CODIGO	RCI	SP C	(ref)	RCI	(ref)	ED50	(s)	Cl (s)	(ref)
1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ -22-eno-24-homo-D $_3$	ZBU	100	r	(249)			10.00	h	1.<0.2 c.i	(249)
1 $\alpha$ ,25-(OH)-22-en-24,24-dihomo-D $_3$	ZBV	4	r	(521)	J	(250)	100.0	h	0 x	(521)
		3	r	(250)			10.00	h	<0.001 c	(250)
22-dehidro-24,24,24-trihomo-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$	ZBW	<1	r	(521)	0.8	(250)	1.00	h	0 sc	(521)
		0.8	r	(250)			0.5	h	0 c	(250)
26-homo-22-dehidro-1 $\alpha$ ,25(R)-(OH) $_2$ -D $_3$	ZBX	100	c	(509,247)	100	(249)	10.00	h	1 sc	(509)
		100	r	(249)			1.40	h	1.>1 c	(2.19)
1 $\alpha$ -(OH)-22-eno-24-oxo-26,27-dehidro-D $_3$	ZDY	0.3	c	(522)			0.01	u		
	ZBZ	8	p	(204)			0.15	h	0.01 c	(204)
					3	(204)				
(24S,25S)-25,26-epoxy-22-eno-1 $\alpha$ ,24-(OH) $_2$ -D $_3$	ZCA	8	p	(204)			0.30	h	0.01 c	(204)
(24S,25R)-25,26-epoxy-22-eno-1 $\alpha$ ,24-(OH) $_2$ -D $_3$	ZCB	10	c	(203)					0.89 x	(203)
(22E,24R)-1 $\alpha$ ,24-(OH) $_2$ -22-dehidro-D $_3$	ZCC	100	c	(203)					0.95 sc	(203)

(continuación)

Resumen de datos biológicos para análogos de 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$									
NOMBRE ANALOGO DE VITAMINA D $_3$	ANA LOGO	RECEPTOR DE VITAMINA D (no Humanos)			PRECEPTOR DE VITAMINA D (HL-60)	PROTEINA ENLAZANTE-D	DIFERENCIACION DE CELULA		INDICE CALCEMICO
	NOMBRE CODIGO	RCI	SP C	(ref)	RCI (ref)	RCI (ref)	ED50 (s)	(s)	Cl (s)
(22E,24S)-1 $\alpha$ ,24-(OH) $_2$ -22-dehidro-D $_3$ 24,25-epoxy-22-ino-1 $\alpha$ -(OH)-D $_3$	ZCD	2	p	(204)		5 (20 4)	0.03 h	(204)	<0.01 c (204)
23,24-dinor-1,25-(OH) $_2$ -D $_3$	ZCE						0.004 h	(193)	
	ZCP	<10	c	(548)			<1.00 u	(548)	
23-oxa-24a,2b-dihomo-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$	ZCG						0.20 h	(242)	
23- <i>lia</i> -1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$							0.13 h	(242)	
23-aza1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$	ZCH ZCI	1	p	(204)		0 (20 4)	0.00 h	(204)	<0.00 c (204)
24,25-epoxy-26,27-dinor-23,23-dimetil-1 $\alpha$ (OH) $_2$ -D $_3$	ZCJ								
1 $\alpha$ ,23-(OH) $_2$ -25,26-dehidro-D $_3$	ZCK	2	b	(308)		1360 (50 8)			20.0 c (508)
23-ceto-25-(OH)-D $_3$	ZCL	30	c	(230)			10.00 h	(229)	1 c (230)
23(S)-OH-26,27-F $_6$ -1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$	ZCM						0.004 h	(193)	
24,25,26,27-tetranor-1,23-(OH) $_2$ -D $_3$	ZCN								<0.1 sc (195)
23(S),25(R)-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$ -26,23-lactol	ZCP	145	r	(187)			1.00 h	(187)	
1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -16,23(Z)-dieno-D $_3$	ZCQ	30	p	(204)		6 (20 4)	2.40 h	(204)	0.01 c (204))

(continuación)

Resumen de datos biológicos para análogos de 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$									
NOMBRE ANALOGO DE VITAMINA D $_3$ 1 $\alpha$ ,23-(OH) $_2$	ANA LOGO	RECEPTOR DE VITAMINA D (no Humanos)		RECEPTOR DE VITAMINA D (HL-60)	PROTEINA ENLAZANTE-D	DIFERENCIACION DE CELULA	INDICE CALCEMICO		
	NOMBRE CODIGO	RCI	SP C	(ref)	RCI (ref)	ED50 (s)	Cl	(s)	(ref)
25,26-epoxy-23 1 $\alpha$ -(OH)-D $_3$	ZCS	18	c	(244)		5.00 u	0.2	u	(244)
1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -24,26,27-trihomo-D $_3$ $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$	ZCT	30	c	(244)		20.00 u	30	r	(244)
22-oxa-24,26,27-trihomo-1 24,24-difluoro-24-homo-1 $\alpha$ 25-(OH) $_2$ -D $_3$	ZCU	28	c	(218)	0.15 (21 8)	10.00 h	1.	<1 c.i	(218)
24R-(OH)-25-F-D $_3$	ZCV ZCW	0.2	c	(215,560)			> 0.002	r	(215)
26,27-F6-1 $\alpha$ ,24-(OH) $_2$ -D $_3$		60	c	(223)	60 (223)	10.00 h			
(24S,25S)-25,26-epoxy-1 $\alpha$ , 24-(OH) $_2$ -D $_3$	ZCX	5	p	(204)	3 (20 4)	0.07 h	0.02	c	(204)
(24R,25R)-25,26-epoxy- 1 $\alpha$ , 24-(OH) $_2$ -D $_3$	ZCY	20	p	(204)	73 (20 4)	0.12 h	0.01	c	(204)
	ZCZ	10	p	(204)	7 (20 4)	0.44 h	0.03	c	(204)
(24S,25R)-25,26-epoxy-1 $\alpha$ , 24-(OH) $_2$ -D $_3$ (24R,25S)- 25,26epoxy-1 $\alpha$ ,24-(OH) $_2$ -D $_3$	ZDA	9	p	(204)	30 (20 4)	0.33 h	0.01	c	(204)
	ZDB	3	p	(204)	21 (20 4)	<0.01 h	<0.01	c	(204)
(24R,25S)-25,26-epoxy-27- nor-1 $\alpha$ ,24-(OH) $_2$ -D $_3$ (24S, 25R)-25,26-epoxy-27-nor- 1 $\alpha$ -24-(OH) $_2$ -D $_3$	ZDC	2	p	(204)	5 (20 4)	<0.01 h	<0.01	c	(204)

(continuación)

Resumen de datos biológicos para análogos de 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$										
NOMBRE ANALOGO DE VITAMINA D $_3$ 1 $\alpha$ ,23-(OH) $_2$	ANA LOGO	RECEPTOR DE VITAMINA D (no Humanos)			PRECEPTOR DE VITAMINA D (HL-60)	PROTEINA ENLAZANTE-D	DIFERENCIACION DE CELULA		INDICE CALCEMICO	
	NOMBRE CODIGO	RCI	SP C	(ref)	RCI	(ref)	ED50 (s)	(ref)	Cl (s)	(ref)
24,25-epoxy-1 $\alpha$ -(OH) $_2$ -D $_3$	ZDD	3	p	(204)		27 (204)	0.06 h	(204)	0 c	(204)
24-en-o-D $_3$	ZDE								0 sc	(549)
1 $\alpha$ -(OH) $_2$ -24-en-o-D $_3$	ZDF	0.2	c	(190)						
24,24-difluoro-1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ -26,27-dimetil-D $_3$	ZDH	50	c	(218)		4 (218)			1,<1 c,i	(218)
22,23-dihidro-2-cpi-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_2$	ZDK						1.00 h	(248)	0.50 sc, c	(246)
25,26,27-trinor-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$	ZDL						0.01 h	(193)		
25-aza-D $_3$	ZDM									
25,26-epoxy-1 $\alpha$ -(OH)-D $_3$	ZDN	27	p	(204)		76 (204)	37.00 h	(204)	0.14 c	(204)
1 $\alpha$ -(OH)-25-hidroxi-metil-D $_3$	ZDO						0.14 h	(193)		
1 $\alpha$ -(OH)-25-F-D $_3$	ZDP	0.3	c	(507)					0,0 c	(186)
1 $\alpha$ ,25-F $_2$ -D $_3$	ZDQ								0.02 c,i	(507)
1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -26-homo-D $_3$	ZDR	100	r	(249)	100	(249)	10.00 h	(249)	1,>1 c,i	(249)
1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -26-homo-D $_3$		100	c	(247)			10.00 h	(247)		
26,27-dimetil-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$	ZDV	50	c	(515,S62)	120 (252,253)		2.50 h	(217)	> 1 sc	(488)

(continuación)

Resumen de datos biológicos para análogos de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$									
NOMBRE ANALOGO DE VITAMINA D <sub>3</sub>	ANA LOGO	RECEPTOR DE VITAMINA D (no Humanos)		PRECEPTOR DE VITAMINA D (HL-60)	PROTEINA ENLAZANTE-D	DIFERENCIACION DE CELULA		INDICE CALCEMICO	
	NOMBRE CODIGO	RCI	SP C	(ref)	RCI (ref)	ED50 (s)	(ref)	Cl (s)	(ref)
$1\alpha,23(\text{OH})_2$		100	c	(254)	562	1.00	h (252,253)	0.5	cb (515)
		110	c	(563)	10 (252)	2.50	h (247)	>1.1	i.c (254)
					<100 (254)			>	c.i (562)
								<1	x (247)
26,27 trietilo- $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$	ZDW	16	c	(254)	<1 (252,253)	10.00	h (217)	<1	c.i (254)
		25	c	(568)	<10 (254)	0.20	h (252)	0	(247)
						0.5	h (253)		
						10.00	h (247)		
26,27 dipropil- $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$	ZDX	J	c	(254)	<1 (252,253)	0.130	h (252,253)	<<1.0	c.i (254)
		5	c	(568)	<10 (255)				
$1\alpha,23(\text{S})25(\text{R}),26(\text{OH})_2\text{D}_3$	ZDY							0.05	sc (195)
$1\alpha(\text{OH})-26,27\text{-F}_6\text{-D}_3$	ZDZ	I	c	(223)	1 (223)	1.00	h (223)		
$25(\text{OH})-26,27\text{-F}_6\text{-D}_3$	ZEA					008	h (193)		
26,27-dinor- $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$	ZEA ZEB					0.01	h (247,193)		

(continuación)

Resumen de datos biológicos para análogos de 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$									
NOMBRE ANALOGO DE VITAMINA D $_3$ 1 $\alpha$ ,23-(OH) $_2$	ANA LOGO	RECEPTOR DE VITAMINA D (no Humanos)			PRECEPTOR DE VITAMINA D (HL-60)	PROTEINA ENLAZANTE-D	DIFERENCIACION DE CELULA		INDICE CALCEMICO
	NOMBRE CODIGO	RCI	SP C	(ref)	RCI (ref)	RCI (ref)	ED50 (s)	(s) (ref)	Cl (s) (ref)
1 $\alpha$ -(OH)-24-oxo-26,27-dehidro-D $_3$	ZEC			(ref)					
23-oxo-26,27-dimetil-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ D $_3$	ZED	50		(374)		<2 (57 4)	l h (574)	<0.2 u (574)	
20-ene-23)-oxa-26,27-dimethyl-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$	ZEE	30	p	(374)		<2 (57 4)	0.3 h (574)	0.2 u (574)	
20,21-metano-23-oxa-26,27-trimetil-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ -D $_3$	ZEF	0	p	(574)		<2 (57 4)	0.2 h (574)	1 u (574)	
20-metil-23-oxa-26,27-dimetil-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ D $_3$	LEG	50	p	(574)		<2 (57 4)	0.5 h (374)	0.2 u (574)	
22-eno-26-metil-1 $\alpha$ ,25S(OH) $_2$ D $_3$	ZEH	150	c	(575)			2.1 h (576)	2.12/1.6 c (577)	
22-eno-26,27-dimetil-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ D $_3$	ZEI	80	h	(578)		0.75- r <1 (57 8)	60 h (578)		
22-eno-24-homo-26,27-dimetil-1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$	ZEJ						20 u (485)	0.2 u (485)	
20-epi-22-eno-24-homo-26,27-dimetil-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ D $_3$	ZEK						1000 u (485)	1.2 u (485)	
22-ino-26,27-dimetil-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ D $_3$	ZEL	90	c	(486)			1.5 u (486)		



(continuación)

Resumen de datos biológicos para análogos de 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$									
NOMBRE ANALOGO DE VITAMINA D $_3$ 1 $\alpha$ ,23-(OH) $_2$	ANA LOGO	RECEPTOR DE VITAMINA D (no Humanos)			PRECEPTOR DE VITAMINA D (HL-60)	PROTEINA ENLAZANTE-D	DIFERENCIACION DE CELULA		INDICE CALCEMICO
	NOMBRE CODIGO	RCl	SP C	(ref)	RCl	(ref)	ED50 (s)	(s)	(ref)
22-ino,24-homo-26,27-dimetil-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ D $_3$	ZEM						1.8 u	(486)	
22-ino-24-dihomo-26,27-dimetil-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ D $_3$	ZEN	2	c	(486)			U.1 u	(486)	
20-epi-22-ino-26,27-dimetil-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ D $_3$	ZEO	30	c	(486)			4 u	(486)	
20-epi-22-ino-24-homo-26,27-dimetil-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ D $_3$	ZEP	40	c	(486)			280 u	(486)	
20-epi-22-ino-24-dihomo-26,27-dimetil-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ D $_3$	ZEQ	7	c	(486)			490 u	(486)	0.6 u (486)
20-epi-22-ino-24-trihomo-26,27-dimetil-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ D $_3$	ZER	80	c	(486)			25 u	(486)	
17(20)E-eno-22-ino-24-homo-26,21 dimetil-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ D $_3$	ZES	0.1	c	(486)			2.5 u	(486)	
17(20)Z-eno-22-ino-26,27-dimetil-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ D $_3$	ZET	7	c	(486)			32 u	(486)	
17(20)2-eno-22-ino-24-homo-26,27-dimetil-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ D $_3$	ZEU	20	c	*(486)			710 u	(486)	0.7 u (486)
17(20)Z-eno-12-ino-24-dihomo-26,27-dimetil-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ D $_3$	ZEV	2	c	(486)			290 u	(486)	0.25 u (486)

(continuación)

Resumen de datos biológicos para análogos de 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$									
NOMBRE ANALOGO DE VITAMINA D $_3$ 1 $\alpha$ ,23-(OH) $_2$	ANA LOGO	RECEPTOR DE VITAMINA D (no Humanos)		PRECEPTOR DE VITAMINA D (HL-60)	PROTEINA ENLAZANTE-D	DIFERENCIACION DE CELULA		INDICE CALCEMICO	
	NOMBRE CODIGO	RCI	SP C	RCI (ref)	RCI (ref)	ED50 (s)	(ref)	Cl	(s) (ref)
20-eno-22-ino-26,27-dimetil-1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$	ZEW	90	c	(486)		1.4	u (486)		
20-eno-22-ino-24-homo-26,27-dimetil-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ D $_3$	ZEX	3	c	(486)		1.2	u (486)		
26,27-dimetil-1 $\alpha$ ,20,25-(OH) $_2$ D $_3$	ZEY	20	?	(542)		100	u (542)	0.06	u (542)
24-homo-26,27-dimetil-1 $\alpha$ ,20,25-(OH) $_2$ D $_3$	ZEZ	0.6	?	(542)		9	u (542)	<0.005	u (542)
20-metoxi-26,27-dimetil-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ D $_3$	ZFA	50	?	(542)		8000	u (542)	0.3	u (542)
20-metoxi-24-homo-26,27-dimetil-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ D $_3$	ZFB	1	7	(542)		300	u (542)	0.06	u (542)
20-etoxi-25,27-dimetil-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ D $_3$	ZFC	7	?	(542)		5000	u (542)	0.1	u (542)
20-etoxi-24-homo-26,27-dimetil-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ D $_3$	ZFD	1	?	(542)		300	u (542)		
26,27-dimetil-1 $\alpha$ ,22S,25-(OH) $_2$ D $_2$	ZFE	6	c	(532)		100	u (486)	7.1	u (532)
24-homo-26,27-dimetil-1 $\alpha$ ,22S,25-(OH) $_2$ D $_3$	ZFF	2	c	(532)		20	u (532)	0.8	u (532)
24-dihomo-26,27-dimetil-1 $\alpha$ ,22S,25(OH) $_2$ D $_3$	ZFG	<0.5	c	(532)		100	u (532)		
21-ino-24-dihomo-26,27-dimetil-1 $\alpha$ ,22S,25-(OH) $_2$ D $_3$	ZFH	0.5	c	(532)		100	u (532)		

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

(continuación)

Resumen de datos biológicos para análogos de 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$									
NOMBRE ANALOGO DE VITAMINA D $_3$ 1 $\alpha$ ,23-(OH) $_2$	ANA LOGO	RECEPTOR DE VITAMINA D (no Humanos)	PRECEPTOR DE VITAMINA D (HL-60)	PROTEINA ENLAZANTE-D	DIFERENCIACION DE CELULA	INDICE CALCEMICO			
	NOMBRE CODIGO	RCI SP C	RCI (ref)	RCI (ref)	ED50 (s)	Cl (s)			
23-ino-24-trihomo-26,27-dimetil-1 $\alpha$ ,22S,25-(OH) $_2$ D $_3$	ZHI	<0.3 c	(532)		1 u (532)				
23-ino-26,27-dimetil-1 $\alpha$ ,22S,25-(OH) $_2$ D $_3$	ZF1	<3 c	(532)		1 u (532)				
23-ino-24-homo-26,27-dimetil-1 $\alpha$ ,22S,25-(OH) $_2$ D $_3$	ZFK	0.5 c	(532)		0.1 u (532)				
23-ino-24-dihomo-26,27-dimetil-1 $\alpha$ ,22S,25-(OH) $_2$ D $_3$	ZFL	<0.5 c	(532)		0.5 u (532)				
27-ino-24-trihomo-26,27-dimetil-1 $\alpha$ ,22S,25-(OH) $_2$ D $_3$	ZFM	<0.3 c	(532)		<0.01 u (532)				
22R-metoxi-27-ino-26,27 dimetil-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ D $_3$	ZFN	40 c	(532)		1000 u (532)	12 u (532)			
22R-metoxi-23-ino-24-homo-26,27-dimetil-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ D $_3$	ZFO	10 c	(532)		200 u (532)				
23-oxa-26,27-dietil-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_1$ D $_3$	ZFP	10 p	(574)		0.25 h (574)	0.01 u (574)			
20-eno-23-oxa-26,27-dietil-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ D $_3$	ZFQ	25 p	(574)		0.2 h (574)	0.01 is (574)			
20,21-metano-23-oxa-26,27-dietil-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ D $_3$	ZFR	50 p	(574)		0.1 h (574)	0.003 is (574)			
20-epi-22-oxa-24-dihomo-26,27-dietil-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ D $_3$	ZFS	60 c	(525)		400 u (525)	0.8 u (525)			

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

(continuación)

Resumen de datos biológicos para análogos de 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$									
NOMBRE ANALOGO DE VITAMINA D $_3$ 1 $\alpha$ ,23-(OH) $_2$	ANA LOGO	RECEPTOR DE VITAMINA D (no Humanos)	PRECEPTOR DE VITAMINA D (HL-60)	PROTEINA ENLAZANTE-D	DIFERENCIACION DE CELULA	INDICE CALCEMICO			
	NOMBRE CODIGO	RCI SP C	RCI (ref)	RCI (ref)	ED50 (s)	Cl (s) (ref)			
26,27-dietil-1 $\alpha$ , 20,25-(OH) $_2$ D $_3$	ZFT	0.5 ? (542)			<0.1 u (542)				
20-metoxi-26,27-dietil- 1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ D $_3$	ZFU	0.9 ? (542)			0.1 u (542)				
22-ene-26,27-dehidro-1 $\alpha$ , 24R-(OH) $_2$ D $_3$	ZFY				0.01 u (485)	<0.01 u (485)			
	ZFW				0.1 u (485)	<0.01 u (485)			
20-epi-22-eno-26,27- dehidro-1 $\alpha$ 24S-(OH) $_2$ D $_3$ 20- epi-22-eno-26,27-dehidro 1 $\alpha$ ,24R-(OH) $_2$ D $_3$	ZFX				1 u (485)	<0.01 u (485)			
24-dihomo-26,27- dietil -1 $\alpha$ , 25-(OH) $_2$ D $_3$	ZFY				0.01 u (489)				
20-epi-22-oxa-24-homo- 26,27-dietil-1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ D $_3$	ZFZ				100 u (495)	<0.26 u/s (495) c			
22-oxa-26,27 -dietil- 1 $\alpha$ , 25-(OH) $_2$ D $_3$	ZGA				1 h (439)				

Los valores numéricos en la tabla de Índice de Competitividad Relativa (RCI) para el VDR nuclear y el RCI para la proteína enlazante de Vitamina D (DBP) tabulan los datos para el parámetro indicado en relación con el resultado para la  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  que está normalizada en 100; por lo tanto los valores de los datos representan porcentajes del valor de la  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . La clave de las entradas de datos es como sigue. El RCI mide la capacidad relativa de un análogo bajo condiciones *in vitro* para competir con [ $^3\text{H}$ ]  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  para enlazar con el receptor de la  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  nuclear (VDR) (141) la proteína de transporte de la Vitamina D en el plasma (DBP) (142). Los datos de diferenciación celular están relacionados a ellos para la  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  para la que el valor está establecido en 1,00. Los datos del índice calcémico están establecidos a un valor de 1,00 en relación al de la  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ .

El SPC indica las especies de origen del nVDR donde c = intestino de pollo, r = intestino de rata, b = timo bovino, p = intestino de cerdo, m = MCF-7 células de cáncer de pecho humano, z = osteosarcoma de rata células ROS 17/2,8. Para la DBP, todos los datos son obtenidos de la proteína humana. Los datos de diferenciación celular son obtenidos en líneas de células transformadas humanas donde h = HL-60 células, u = U-93. El índice calcémico es una medida de la capacidad relativa de un análogo de generar una respuesta "calcémica", que es definida diferentemente dependiendo del análisis que se esté llevando a cabo: c o i = una medida de la absorción de  $\text{Ca}^{2+}$  intestinal (ICA) o actividad movilizante del  $\text{Ca}^{2+}$  en los huesos (BCM) en el pollo deficiente de Vitamina D (146,553); b = reasorción de los huesos; cbp = inducción de la proteína enlazante de calcio inducida por la Vitamina D, calbindin- $\text{D}_{28\text{k}}$ ; sc = elevación de  $\text{Ca}^{2+}$  sérico = concentraciones; oc = un aumento en los niveles de osteocalcina sérica; r = un aumento en la excreción de  $\text{Ca}^{2+}$  urinaria. Los números de referencia están indicados en paréntesis, y se refieren a los números de referencia en Boleillon y otros, 1995.

**APENDICE II**

<b>Criterios Comunes de Toxicidad usados para Graduar Toxicidades</b>					
Grado de Toxicidad	0	1	2	3	4
<b>Sangre/Hueso de Médula</b>					
WBC	> 4.0k	3.0-3.9K	2.0-2.9K	1.0-1.9K	< 1K
Plaquetas	WNL	75.0K-WNL	50-74.9K	25.0-49.9K	< 25K
Hemoglobina	WNL	10.0g-WNL	8.0-10.0g	6.5-7.9g	< 6.5g
Neutrófilos	> 2.0K	1.5-1.9K	1.0-1.4K	0.5-0.9K	< 0.5K
Linfocitos	> 2.0K	1.5-1.9K	1.0-1.4K	0.5-0.9K	< 0.5K
<b>Hemorragia, Clínica</b>	Nada	Leve, Sin Transfusiones	Grave 1-2 U PRBC	Grave, 3-4 U PRBC	Masivo, > 4 U PRBC
<b>Infección</b>	Nada	Leve	Moderado	Grave	Amenaza de vida
<b>Gastrointestinal</b>					
Nausea	Nada	Capaz de comer	Disminución de ingesta	Sin ingesta importante	
Vómito	Nada	1x/24 horas	2-5x/24 horas	6-10x/24 hrs	> 10x/24 hrs
Diarrea	Nada	Aumento de 2-3x/24 horas	Aumento de 4-6x/24 horas	Aumento de 7-9x/24 horas	Aumento de >10x/24 hrs
Estomatitis	Nada	Ulceras indoloras	Ulceras dolorosas, Puede comer	Ulceras dolorosas, No puede comer	Requiere Nutrición IV
<b>Hepático</b>					
Bilirubina	WNL		< 1.5x WNL	1.5-3.0x WNL	> 3x WNL
SGOT/SGPT	WNL	< 2.5x WNL	2.6-5.0x WNL	5.1-20x WNL	>20x WNL
Alk Phos	WNL	< 2.5x WNL	2.6-5.0x WNL	5.1-20x WNL	>20x WNL
Hígado/Clinico	Sin Cambios			Precoma	Coma Hepático

(continuación)

<b>Riñon/Vejiga</b>					
Creatinina	WNL	< 1.5x WNL	1.5-3.0x WNL	3.1-6.0x WNL	> 6.0x WNL
Proteinuria	Sin cambios	1+ < 0.3 gm%	2-3+ 0.3-1.0 gm%	4+ > 1.0 gm%	Síndrome Nefrótico

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

(continuación)

<b>Neurológico</b>					
Visión	Sin cambios			Pérdida Subtotal Sintomática	Ceguera

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

(continuación)

Análogos de Vitamina D					
Análogo	Fabricante	Nombre del Código	Índice de Competitividad Relativa Análogos VDR (Calcitriol=100)	Información de dosificación	Comentarios
KH 1060 (20-Epi-22-oxa-24a, 26a,27a-trihomo-1, 25-(OH) <sub>2</sub> -D <sub>3</sub> )	Leo Pharmaceutical	ID	25 (polluelo) 120 (polluelo)		CI = 1.3
MC 1288 (1,25(OH) <sub>2</sub> -20-epi-D <sub>3</sub> )	Leo Pharmaceuticals	IE	147 (polluelo) 120 (polluelo)		
MC 903 (Calcipotriol) (14S-(OH) <sub>2</sub> - 22-Eno-26,27-Dehidro-D <sub>3</sub> )	Leo Pharmaceutical	BT	111 (polluelo) 240(Células U-937) 76 (polluelo) 100 (polluelo)	Ratas - 50 mcg/kg qod	Forma tópica usada en pruebas en cáncer de mama humano, aprobado como antipsoriática CI < 0.01
1,25-(OH) <sub>2</sub> -16-Eno-D <sub>3</sub>	Roche Pharmaceutical	HM	165 (polluelo) 240 (Intestino de rata) 250 (Intestino de rata)		
1,25-(OH) <sub>2</sub> -16-Eno -23-ino-D <sub>3</sub>	Roche Pharmaceutical	V	68 (polluelo) 70 (polluelo) 90 (polluelo) 50 (intestino de rata) 80 (polluelo)	Ratones- 0.5 mcg 3 por semana, 1.6 mcg qod	
25-(OH) <sub>2</sub> -16-Eno -23- ino -D <sub>3</sub>	Roche Pharmaceutical	AT	0.4 (polluelo) < 0.4 (polluelo) 0.07 (Intestino de rata)		
22-Oxacalcitriol (22-Oxa-1,25-(OH) <sub>2</sub> -D <sub>3</sub> )	Chugai Pharmaceutical	EU	15 (polluelo) 12 (polluelo) 100 (osteosarcoma en rata) <sub>1</sub> 7 (polluelo) 100 (Células MCF-7)		CI < 0.001
1 (OH) D <sub>5</sub>	University of Illinois	-	N/A		
ZK 161422 (20-metil -(1,25 (OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> )	Institute of Medical Chemistry - Schering AG	-	N/A		



(continuación)

5

10

15

20

<b>Análogos de Vitamina D</b>					
<b>Análogo</b>	<b>Fabricante</b>	<b>Nombre del Código</b>	<b>Índice de Competitividad Relativa Análogos VDR (Calcitriol=100)</b>	<b>Información de dosificación</b>	<b>Comentarios</b>
ZK 157202 (20-metil-23-eno (1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> )	Institute of Medical Chemistry - Schering AG	-	N/A		
1 alfa-(OH)-D <sub>3</sub>		BP	0.17 (polluelo)		

## REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso del calcitriol para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad neoplásica en un humano, en donde la enfermedad responde al tratamiento con calcitriol, el humano es susceptible a la hipercalcemia cuando el calcitriol es administrado en dosis antiproliferativas, y el medicamento es para la administración al humano de dosis pulsadas terapéuticamente efectivas de calcitriol no más a menudo de una vez cada tres días en una cantidad que tiene un efecto terapéutico, sin inducir una hipercalcemia sintomática severa.
- 10 2. El uso de la reivindicación 1, en donde el mencionado humano es susceptible a una hipercalcemia sintomáticamente severa cuando el calcitriol es administrado en dosis antiproliferativas.
3. El uso de la reivindicación 1, en donde el calcitriol se va a administrar a un humano que tiene un neoplasma que expresa un receptor de Vitamina D.
- 15 4. El uso de la reivindicación 3, en donde el neoplasma es seleccionado del grupo de cáncer de próstata, pecho, colon, pulmón, cabeza y cuello, páncreas, endometrio, vejiga, cérvix, ovarios, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células renales, leucemia mieloide y linfocítica, linfoma, carcinoma medular tiroideo, melanoma, mieloma múltiple, retinoblastoma, y sarcomas de los tejidos blandos y huesos.
- 20 5. El uso de la reivindicación 4, en donde el neoplasma es cáncer de pecho o cáncer de próstata.
6. El uso de la reivindicación 3, en donde el neoplasma es un cáncer de pulmón de células no pequeñas.
- 25 7. El uso de la reivindicación 1, en donde el calcitriol tiene un índice calcémico mayor o igual que el calcipitriol.
8. El uso de la reivindicación 1, en donde el calcitriol tiene un índice calcémico mayor o igual que 1,0.
- 30 9. El uso de la reivindicación 7, en donde el calcitriol tiene una vida media que no es mayor que alrededor de 1 día.
10. El uso de la reivindicación 9, en donde el calcitriol tiene una vida medio que no es mayor que alrededor de 6 horas.
- 35 11. El uso de la reivindicación 10, en donde el calcitriol se va a administrar en una cantidad que aumenta el nivel sérico del calcitriol en el humano a un nivel suprafisiológico durante un periodo de tiempo para inducir la diferenciación o regresión del tumor sin causar hipercalcemia sintomática.
- 40 12. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el calcitriol se va a administrar oralmente a una dosis de al menos 0,12 mcg/kg por día no más de una vez cada 5 días.
- 45 13. El uso de la reivindicación 12, en donde el calcitriol se va a administrar no más de una vez a la semana.
14. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el calcitriol se va a administrar oralmente a una dosis de al menos 0,48 mcg/kg por día.
- 50 15. El uso de la reivindicación 14, en donde el calcitriol se va a administrar no más de una vez a la semana.
16. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el tumor expresa un receptor de Vitamina D y el calcitriol se va a administrar a una dosis de alrededor de 0,5 mcg/kg.
- 55 17. El uso de la reivindicación 16, en donde el calcitriol se va a administrar no más de una vez a la semana.
18. El uso de la reivindicación 1, en donde al humano se le prescribe una dieta baja en calcio durante un periodo de tiempo antes de la administración del calcitriol para reducir la absorción de calcio en la dieta.
- 60 19. El uso de la reivindicación 1, en donde el calcitriol se va a administrar en conjunción con un inhibidor de los osteoclastos bifosfonatos.
20. El uso de la reivindicación 1, en donde el fármaco de calcitriol es administrado no más de una vez por semana.
- 65 21. Una forma de dosificación farmacéutica oral que comprende calcitriol en una dosificación que podría causar hipercalcemia cuando se administra diariamente, en donde la dosificación es de al menos 100 mcg de calcitriol por unidad de la forma de dosificación oral.
22. La dosis de la reivindicación 21, en donde la dosis es una pastilla o una cápsula.

23. La dosis de la reivindicación 21, en donde la dosis produce un nivel de calcitriol sérico de al menos 0,5 nM.
- 5 24. El calcitriol para el uso en el tratamiento de una enfermedad neoplásica en un humano, en donde la enfermedad responde al tratamiento con calcitriol, el humano es susceptible a la hipercalcemia cuando el calcitriol es administrado en dosis antiproliferativas, y el calcitriol es para la administración al humano de de dosis pulsadas terapéuticamente efectivas de calcitriol no más a menudo que una vez cada tres días en una cantidad que tenga un efecto terapéutico, sin inducir hipercalcemia sintomática severa.
- 10 25. El uso del fármaco de Vitamina D para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad neoplásica en un humano, en donde la enfermedad responde al tratamiento con el mencionado fármaco de Vitamina D, el humano es susceptible de hipercalcemia cuando el mencionado fármaco de Vitamina D es administrado en dosis antiproliferativas, y el medicamento es para la administración al humano de dosis pulsadas terapéuticamente efectivas del mencionado fármaco de Vitamina D no más a menudo de una vez cada 7 – 10 días en una cantidad que tenga un efecto terapéutico, sin inducir hipercalcemia sintomática severa.
- 15 26. Un fármaco de Vitamina D para el uso en el tratamiento de una enfermedad neoplásica en un humano, en donde la enfermedad responde al tratamiento con el mencionado fármaco de Vitamina D, el humano es susceptible de hipercalcemia cuando el mencionado fármaco de Vitamina D es administrado en dosis antiproliferativas, y el fármaco de Vitamina D es para la administración al humano de dosis pulsadas terapéuticamente efectivas del mencionado fármaco de Vitamina D no más a menudo de una vez cada 7 – 10 días en una cantidad que tenga un efecto terapéutico, sin inducir hipercalcemia sintomática severa.
- 20

FIG 1

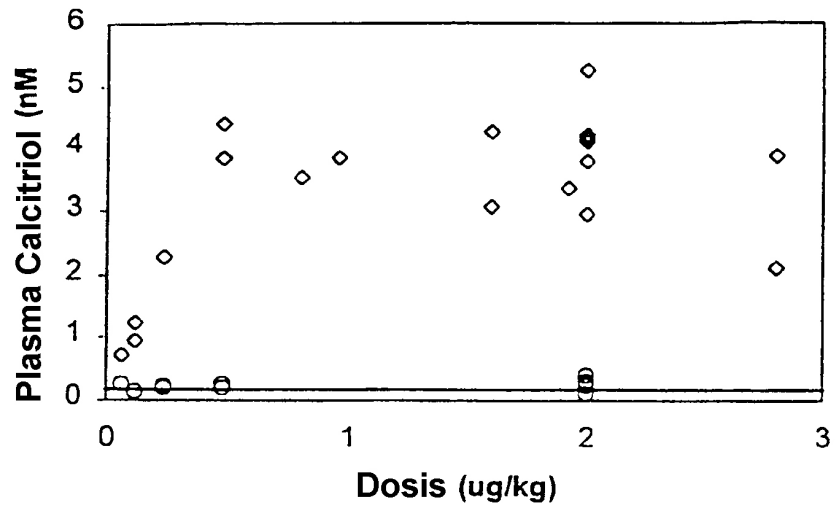


FIG 2

