

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 809 477**

51 Int. Cl.:

A61K 31/593 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/592 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014** **PCT/US2014/028132**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014** **WO14143941**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014** **E 14717038 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2020** **EP 2968172**

54 Título: **Formulación de vitamina D de liberación modificada estabilizada y método de administración de la misma**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361801896 P

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

04.03.2021

73 Titular/es:

EIRGEN PHARMA LTD. (100.0%)
Westside Business Park Old Kilmeaden Road
Waterford X91 YV67, IE

72 Inventor/es:

WHITE, JAY, A.;
MELNICK, JOEL, Z.;
AGUDOAWU, SAMMY, A. y
TABASH, SAMIR, P.

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

ES 2 809 477 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulación de vitamina D de liberación modificada estabilizada y método de administración de la misma

5 Antecedentes

Campo de la descripción

10 La descripción se refiere generalmente a composiciones farmacéuticas de liberación controlada. Más particularmente, la invención se refiere a formulaciones de liberación controlada para el suministro de un compuesto de vitamina D que comprende uno o ambos de 25-hidroxivitamina D2 y 25-hidroxivitamina D3, que son estables en el tiempo.

Breve descripción de la tecnología relacionada

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

25 Las prohormonas de 25-hidroxivitamina D se metabolizan aún más en los riñones en potentes hormonas de vitamina D. La prohormona 25-hidroxivitamina D2 se metaboliza en 1 α ,25-dihidroxivitamina D2; igualmente, la 25-hidroxivitamina D3 se metaboliza en 1 α ,25-dihidroxivitamina D3 (calcitriol). La producción de estas hormonas activas a partir de las prohormonas 25-hidroxivitaminas D también puede ocurrir fuera del riñón en las células que contienen la(s) enzima(s) requerida(s).

30 Las formulaciones de liberación controlada de 25-hidroxivitamina D2 y/o 25-hidroxivitamina D3 pueden administrarse para tratar la insuficiencia y deficiencia de 25-hidroxivitamina D sin sobretensiones suprafisiológicas en los niveles intraluminal, intracelular y sanguíneo de 25-hidroxivitamina D y sus consecuencias; sin causar un catabolismo sustancialmente aumentado de la 25-hidroxivitamina D administrada; y, sin causar efectos secundarios graves asociados con la suplementación con vitamina D, específicamente, toxicidad por vitamina D. Las formulaciones de liberación controlada reducen efectivamente los niveles de PTH sin aumentos indeseables en el calcio y el fósforo séricos y, por lo tanto, son
35 útiles para tratar el hiperparatiroidismo secundario, por ejemplo, en pacientes con CKD. Véanse las Solicitudes de Patente Internacional núms. PCT/US2007/061521 y PCT/US2008/061579 y la Solicitud de Patente de los Estados Unidos núm. 12/109,983.

40 Las composiciones de liberación controlada proporcionan una absorción sustancialmente aumentada de 25-hidroxivitamina D mediante transporte en DBP y una absorción disminuida mediante transporte en quilomicrones. Las composiciones también proporcionan mantenimiento de niveles sanguíneos sustancialmente constantes de 25-hidroxivitamina D durante un período de posdosificación de 24 horas. Al proporcionar una liberación gradual, sostenida y directa de 25-hidroxivitamina D2/25-hidroxivitamina D3 y absorción preferentemente a DBP circulante (en lugar de a quilomicrones), los picos de concentración de 25-hidroxivitamina D sanguíneos, intraluminales e intracelulares, es decir,
45 los niveles suprafisiológicos y el catabolismo no deseado relacionado pueden mitigarse o eliminarse. Además, al proporcionar una liberación sostenida y gradual, los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D pueden aumentarse y mantenerse de manera más predecible que mediante la administración de formulaciones de liberación inmediata, lo que permite una dosificación constante y reduce o elimina la necesidad de un monitoreo frecuente del paciente.

50 Para suministrar los beneficios de las formulaciones de liberación controlada de 25-hidroxivitamina D a los pacientes, existe la necesidad de composiciones farmacéuticas estabilizadas que retengan las propiedades de disolución deseadas de la formulación, por períodos prolongados de tiempo, por ejemplo, después del envío y almacenamiento.

55 El documento WO 2004/098617 describe una composición farmacéutica de liberación controlada que comprende una sal de estroncio; el uso de una sal de estroncio para tratar a un hombre que padece enfermedades y afecciones que afectan el metabolismo y/o la integridad estructural del cartílago y/o los huesos; y el uso de un compuesto que contiene estroncio para impedir una afección de cartílago y/o huesos en un sujeto, y para el tratamiento y/o la profilaxis de la osteoporosis secundaria.

60 El documento WO 96/00074 describe una preparación farmacéutica de liberación controlada que comprende un análogo de vitamina D en una matriz de soporte.

65 El documento WO 2012/145491 describe métodos y composiciones para tratar o impedir infecciones microbianas. En una modalidad descrita, se prepara una composición mediante el uso de una o más formas de vitamina D que después se formula para el suministro, preferentemente el suministro pulmonar y mucoso, a un sujeto.

Rapuri, P.B. y otros, *Calcified Tissue International*, vol. 74, número 2, páginas 150-156 describe el efecto del uso suplementario de vitaminas D2 y D3 en la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D en mujeres de edad avanzada en verano e invierno.

- 5 El documento WO 2008/134512 describe una formulación estable de liberación controlada para la dosificación oral de compuestos de vitamina D. La formulación se prepara mediante la incorporación de uno o más compuestos de vitamina D en una mezcla sólida o semisólida de materiales cerosos.

Resumen

10

La presente invención reivindicada proporciona, en un primer aspecto, una formulación oral de liberación controlada, como se define en la reivindicación 1. La formulación oral de liberación controlada es de un compuesto de vitamina D que comprende uno o ambos de 25-hidroxivitamina D2 y 25-hidroxivitamina D3, con la formulación que comprende una matriz que se une de manera liberable y libera de manera controlable el compuesto de vitamina D, y la matriz que comprende un éter de celulosa, en donde el éter de celulosa está presente en una cantidad de al menos el 5 % de la formulación, que se basa en el peso total de la formulación, que excluye cualquier recubrimiento o cubierta adicional (% en peso).

15

La presente invención reivindicada también proporciona, en un segundo aspecto, una formulación oral estabilizada para la liberación controlada de un compuesto de vitamina D, como se define en la reivindicación 2. La liberación controlada del compuesto de vitamina D puede estar en el tracto gastrointestinal de un sujeto que ingiere la formulación. La formulación comprende una mezcla de: uno o ambos de 25-hidroxivitamina D2 y 25-hidroxivitamina D3; una matriz de cera; y un agente estabilizante, que comprende un éter de celulosa, en donde el éter de celulosa está presente en una cantidad de al menos el 5 % de la formulación, que se basa en el peso total de la formulación, que excluye cualquier recubrimiento o cubierta adicional (% en peso).

20

25

La formulación estabilizada de la invención reivindicada puede tener una "estabilidad de almacenamiento" mejorada o relativamente mejorada, o estabilidad después del envejecimiento, así como también una o más características adicionales que incluyen propiedades físicas, químicas y biológicas mejoradas en comparación con las formulaciones descritas que no contienen dichos agentes. Las formulaciones reivindicadas son, por lo tanto, adecuadas como agentes terapéuticos que poseen una vida útil larga así como también una biodisponibilidad mejorada en comparación con formulaciones envejecidas, inestables.

30

En una modalidad, la formulación estabilizada comprende una mezcla de una matriz de cera cargada activa que comprende una o ambas de 25-hidroxivitamina D2 y 25-hidroxivitamina D3 y el agente estabilizador celulósico, en donde la formulación libera una cantidad de 25-hidroxivitamina D durante la disolución *in vitro* después de la exposición a condiciones de almacenamiento de al menos un mes a 25 °C y 60 % de humedad relativa que varía en todos los puntos de tiempo de evaluación de disolución en un 30 % o menos en comparación con la cantidad liberada en los mismos puntos de tiempo de disolución durante la disolución *in vitro* realizada en producto fresco.

35

La presente invención reivindicada proporciona además, en un tercer aspecto, una forma de dosificación de liberación sostenida como se define en la reivindicación 11. Esta forma de dosificación de liberación sostenida está en forma de una cápsula oral, comprimido, bolsita o gragea, que comprende una formulación de acuerdo con el primer o segundo aspecto.

40

La presente invención reivindicada proporciona además, en un cuarto aspecto, una formulación o forma de dosificación de liberación sostenida y estabilizada para su uso en un método de tratamiento, como se define en la reivindicación 12. La formulación o la forma de dosificación de liberación sostenida y estabilizada es de acuerdo con cualquiera de los aspectos primero a tercero y el tratamiento comprende (a) suplementación con vitamina D en un paciente o (b) tratar o prevenir una enfermedad sensible a la vitamina D en un paciente.

45

Mientras que las composiciones y los métodos de la presente descripción son susceptibles de modalidades en varias formas, la descripción de aquí en adelante incluye modalidades específicas con el entendimiento de que la descripción es ilustrativa, y no pretende limitar la invención a las modalidades específicas descritas en la presente. El alcance de la invención se define por las reivindicaciones.

50

Para las composiciones y métodos descritos en la presente, las características opcionales, que incluyen pero sin limitarse a componentes, intervalos de composición de estos, sustituyentes, condiciones, y etapas, se contemplan para seleccionarse a partir de varios aspectos, modalidades y ejemplos proporcionados en la presente.

55

Breve descripción de las figuras

60

La Figura 1 muestra el perfil de disolución de las formulaciones de acuerdo con la descripción después del almacenamiento durante 0 a 24 meses a 25 °C y 60 % de humedad relativa. El tiempo de disolución en horas se representa en el eje x y el por ciento promedio de 25-hidroxivitamina D3 disuelta se muestra en el eje y. Las Figuras 1A, 1B y 1C muestran el perfil de disolución de las formulaciones que comprenden 30 µg, 60 µg y 90 µg de 25-hidroxivitamina D3, respectivamente.

65

La Figura 2 muestra el perfil de disolución de las formulaciones de acuerdo con la descripción después del almacenamiento durante 0 a 6 meses a 40 °C y 75 % de humedad relativa. El tiempo de disolución en horas se representa en el eje x y el por ciento promedio de 25-hidroxivitamina D3 disuelta se muestra en el eje y. Las Figuras 2A, 2B y 2C muestran el perfil de disolución de formulaciones que comprenden 30 µg, 60 µg y 90 µg de 25-hidroxivitamina D3, respectivamente.

La Figura 3 muestra el perfil de disolución de las formulaciones después del almacenamiento durante 0 a 12 meses a 25 °C y 60 % de humedad relativa. El tiempo de disolución en horas se representa en el eje x y el % de reivindicación de etiqueta promedio de 25-hidroxivitamina D3 liberada se muestra en el eje y. La Figura 3A muestra el perfil de disolución de una formulación comparativa que no contiene un compuesto celulósico. La figura 3B muestra el perfil de disolución de una formulación estabilizada de acuerdo con la descripción.

La Figura 4 muestra las concentraciones medias de calcifediol ajustadas basales resultantes por grupo de tratamiento (población PK) para los pacientes descritos en el Ejemplo 4 tratados con una formulación de acuerdo con la descripción.

La Figura 5 muestra el resumen de los parámetros de PK ajustados al valor basal resultantes para las concentraciones de calcifediol por grupo de tratamiento (población de PK) para los pacientes descritos en el Ejemplo 4 tratados con una formulación de acuerdo con la descripción.

La Figura 6 muestra los niveles séricos medios de 1,25-dihidroxivitamina D ajustados al valor basal resultantes durante el tratamiento de 6 semanas (población PK) para los pacientes descritos en el Ejemplo 4 tratados con una formulación de acuerdo con la descripción.

La Figura 7 muestra un resumen de los parámetros PK de dosis repetida ajustados al valor basal resultantes para la 1,25-dihidroxivitamina D sérica por grupo de tratamiento (población PK) para los pacientes descritos en el Ejemplo 4 tratados con una formulación de acuerdo con la descripción.

La Figura 8 muestra el por ciento promedio resultante del valor basal en los niveles de iPTH plasmática durante el tratamiento de 6 semanas (población PK) para los pacientes descritos en el Ejemplo 4 tratados con una formulación de acuerdo con la descripción.

La Figura 9 muestra un resumen de los parámetros de PK de dosis repetida ajustados al valor basal resultantes para la iPTH plasmática por grupo de tratamiento (población PK) para los pacientes descritos en el Ejemplo 4 tratados con una formulación de acuerdo con la descripción.

Las Figuras 10 y 11 muestran el cambio porcentual desde el valor basal de EOT para la iPTH plasmática con relación a la exposición al calcifediol y la 1,25-dihidroxivitamina D ajustados al valor basal (**AUCo-6 semanas**) en la población PK para los pacientes descritos en el ejemplo 4 tratados con una formulación de acuerdo con la descripción.

Descripción detallada

Como se usa en la presente, los términos "liberación controlada" y "liberación modificada" se usan indistintamente y se refieren a la liberación del compuesto de vitamina D administrado de una manera que se desvía de la liberación inmediata. Como se usa en la presente, los términos "liberación sostenida" y "liberación prolongada" se usan indistintamente y se refieren a la liberación del compuesto de vitamina D administrado durante un período de tiempo más largo que una formulación de liberación inmediata comparable, lo que da como resultado concentraciones séricas del compuesto de vitamina D que permanece elevado sobre el valor basal durante un período de tiempo más largo que para una formulación comparable de liberación inmediata. Los términos anteriores opcionalmente incluyen características de liberación retardada. Por ejemplo, un tipo de formulación de liberación controlada de liberación retardada se caracterizará por la $C_{m\acute{a}x}$ en un momento mayor que la $C_{m\acute{a}x}$ para una formulación de liberación inmediata. Como otro ejemplo, la liberación de un compuesto de 25-hidroxivitamina D será preferentemente a una velocidad tal que los niveles séricos o sanguíneos totales de 25-hidroxivitamina D se mantengan o eleven por encima de los niveles previos a la dosificación durante un periodo prolongado de tiempo, por ejemplo, de 4 a 24 horas. o incluso más.

Como se usa en la presente, el término "compuesto celulósico" puede incluir celulosa ($C_6H_{10}O_5$)_n o un derivado de celulosa, a menos que se especifique de cualquier otra manera. Un "éter de celulosa" es un derivado de celulosa que se ha modificado químicamente para dar como resultado una eterificación parcial o completa de los grupos hidroxilo en la molécula de celulosa. Los ejemplos de derivados de celulosa que pueden usarse como agentes estabilizantes incluyen, pero no se limitan a, ácido celurónico, carboximetilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxilpropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, celulosa polianiónica y combinaciones de estos, por ejemplo. Los términos abarcan también diferentes grados de cada compuesto celulósico o agente estabilizante, correspondientes a variaciones en, por ejemplo, peso molecular, viscosidad, solubilidad e hidratación.

El compuesto de vitamina D para su uso en las formulaciones reivindicadas descritas en la presente debe incluir 25-hidroxivitamina D2, 25-hidroxivitamina D3, o una combinación de estas. La 25-hidroxivitamina D3 se contempla particularmente. Como se usa en la presente, el término 25-hidroxivitamina D se refiere a uno o más de 25-hidroxivitamina

D3 y 25-hidroxivitamina D2, preferentemente 25-hidroxivitamina D3. En la presente descripción, el compuesto de vitamina D (o combinación de estos) también se conoce como la parte "activa" de la formulación (o agentes "activos"), a diferencia de la matriz de liberación controlada, el agente estabilizante y otros excipientes. En las evaluaciones farmacocinéticas informadas en la presente con muestras que usan 25-hidroxivitamina D3 como activo, las referencias a 25-hidroxivitamina D deben interpretarse como 25-hidroxivitamina D3, y todos los resultados farmacocinéticos (PK) asociados con (por ejemplo, $t_{\text{máx}}$, $C_{\text{máx}}$, AUC) debe entenderse que se basan en 25-hidroxivitamina D3.

Como se usa en la presente, una formulación "estabilizada" se refiere a una formulación que exhibe un perfil de disolución *in vitro* estable (de acuerdo con cualquiera de los parámetros descritos más adelante en la presente) y liberación controlada (por ejemplo, liberación sostenida) de un compuesto de vitamina D *in vivo*, durante un tiempo posterior a la fabricación inicial, por ejemplo, la estabilidad en condiciones de almacenamiento después del almacenamiento real en estantería o acelerado. La liberación del ingrediente activo puede medirse mediante el uso de un método de disolución *in vitro* adecuado, como uno de los métodos ya conocidos en la técnica. En principio, cualquiera de los estudios de disolución descritos en la Farmacopea de los Estados Unidos, USP 29-NF 24, Pruebas físicas y determinaciones de disolución <711>, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, 2006, pp. 2673-2682; la Prueba de disolución de la farmacopea europea 2.9.3 para formas de dosificación sólidas, o la Prueba de disolución de la Farmacopea japonesa 6.10, puede usarse para determinar si una formulación es estable. Para los fines de la presente invención, el método de disolución *in vitro* es el de la Farmacopea de los Estados Unidos, USP 29-NF 24, Pruebas físicas y determinaciones de disolución <711>, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, 2006, pp. 2673-2682, mediante el uso del Aparato 2 (método de paleta), como se describe en los Ejemplos a continuación.

Como se usa en la presente, $t_{\text{máx}}$ (o $T_{\text{máx}}$) se define como el tiempo para que la concentración plasmática del compuesto activo alcance su máximo en un intervalo de dosis después de la administración de una formulación de acuerdo con la invención. Cuando se administra un solo compuesto de 25-hidroxivitamina D, por ejemplo, 25-hidroxivitamina D3, $t_{\text{máx}}$ se define como el tiempo para que la concentración plasmática de 25-hidroxivitamina D3 sérica alcance su máximo en un intervalo de dosis después de la administración de la formulación, a menos que se especifique de cualquier otra manera.

De acuerdo con las pautas de las guías NKF K/DOQI, como se usa en la presente, la suficiencia de vitamina D se define como niveles séricos de 25-hidroxivitamina D > 30 ng/ml, la insuficiencia de vitamina D se define como 25-hidroxivitamina D sérica de 16-30 ng/ml, la deficiencia leve de vitamina D se define como 25-hidroxivitamina D sérica de 5-15 ng/ml, y la deficiencia severa de vitamina D se define como 25-hidroxivitamina D sérica por debajo de 5 ng/ml.

En las jurisdicciones que prohíben patentar métodos que se practiquen en el cuerpo humano, el significado de "administrar" una composición a un ser humano se limitará a prescribir una sustancia controlada que un sujeto humano se autoadministre mediante cualquier técnica (por ejemplo, por vía oral, inhalación, aplicación tópica, inyección, inserción, etcétera). Se pretende la interpretación razonable más amplia que es consistente con las leyes o reglamentos que definen la materia patentable. En jurisdicciones que no prohíben patentar métodos que se practican en el cuerpo humano, la "administración" de composiciones incluye tanto métodos practicados en el cuerpo humano como también las actividades anteriores.

Además se entiende específicamente que cualquier valor numérico mencionado en la presente incluye todos los valores a partir del valor inferior hasta el valor superior, es decir, todas las combinaciones posibles de valores numéricos entre el valor más bajo y el valor más alto enumerado han de considerarse como que se indican expresamente en esta solicitud. Por ejemplo, si un intervalo de concentración o un intervalo de efecto beneficioso se establece como aproximadamente del 1 % al 50 %, se pretende que los valores tales como del 2 % al 40 %, del 10 % al 30 %, o del 1 % al 3 %, etcétera, sean expresamente enumerados en esta descripción. Como otro ejemplo, una concentración establecida de aproximadamente el 20 % pretende incluir valores desde el 19,5 % hasta el 20,5 %. Estos son sólo ejemplos de lo que se pretende específicamente.

En la presente se describen formulaciones para la liberación controlada de un compuesto de vitamina D en el tracto gastrointestinal de un sujeto que ingiere la formulación. La formulación incluirá un compuesto de vitamina D como se describe en la presente, un componente de matriz que se une de manera liberable al compuesto de vitamina D y libera de manera controlable el compuesto de vitamina D (por ejemplo, una matriz lipofílica), y un estabilizador (por ejemplo, un compuesto celulósico).

Una formulación estabilizada de acuerdo con la presente descripción, después del almacenamiento durante un período de tiempo, libera una cantidad de 25-hidroxivitamina D en disolución *in vitro* que no difiere sustancialmente de la disolución de la misma formulación justo después de la fabricación y antes del almacenamiento. Por ejemplo, en una modalidad, una formulación libera una cantidad de 25-hidroxivitamina D durante la disolución *in vitro* después de la exposición a condiciones de almacenamiento de dos meses a 25 °C y 60 % de humedad relativa que varía en cualquier punto de tiempo de disolución dado después de cuatro horas en un 30 % o menos en comparación con la cantidad liberada en el mismo punto de tiempo de disolución durante la disolución *in vitro* realizada antes de exponer la formulación a las condiciones de almacenamiento (es decir, el producto recién producido).

La tabla a continuación proporciona ejemplos de grados ventajosos de estabilidad de almacenamiento contemplados para modalidades de la invención después del almacenamiento a 25 °C y 60 % de RH, y alternativamente a 40 °C y 75 % de

ES 2 809 477 T3

RH durante varios tiempos después de la fabricación inicial, y en varios momentos durante la evaluación de disolución. Los grados de estabilidad de almacenamiento se expresan en términos de la desviación máxima de la potencia activa nominal, es decir, el % de cambio máximo de LC. También se proporcionan modalidades alternativas de desviación máxima.

Tiempo (h)	1 mes	3 % molar	6 % molar	9 % molar	12 % molar	18 % molar	24 % molar
almacenamiento a 25 °C y 60 % de RH							
2	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %
4	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %
6	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %
8	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %
12	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %
almacenamiento a 40 °C y 75 % de RH							
2	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %
4	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %
6	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %
8	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %
12	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %	30 %, o 25 %, o 20 %, o 15 %, o 10 %

En una modalidad, la formulación tendrá grados ventajosos de estabilidad descritos en la tabla inmediatamente anterior

en múltiples puntos de tiempo durante la evaluación de disolución, por ejemplo, al menos en los puntos de tiempo de 2 y 4 horas, opcionalmente también en el punto de tiempo de 6 horas, más opcionalmente también en el punto de tiempo de 8 horas, y opcionalmente también en el punto de tiempo de 12 horas, de manera que el perfil de disolución después del almacenamiento sigue el perfil de disolución del producto fresco. Alternativamente, la formulación tendrá grados ventajosos de estabilidad descritos en la tabla inmediatamente anterior al menos en los puntos de tiempo de 2, 6 y 12 horas. Alternativamente, la formulación tendrá grados ventajosos de estabilidad descritos en la tabla inmediatamente anterior al menos en los puntos de tiempo de 4, 8 y 12 horas. Alternativamente, la formulación tendrá grados ventajosos de estabilidad descritos en la tabla inmediatamente anterior al menos en los puntos de tiempo de 2, 4 y 6 horas. Alternativamente, la formulación tendrá grados ventajosos de estabilidad descritos en la tabla inmediatamente anterior al menos en los puntos de tiempo de 4, 6, 8 y 12 horas, o en todo momento de 4 horas en adelante.

En cualquiera y en todas las modalidades descritas en la tabla inmediatamente anterior, se contempla que la desviación puede ser positiva (más liberación) o negativa (menos liberación) con respecto al producto fresco. En una modalidad, se contempla que la desviación estará en la dirección negativa (menos liberación) en múltiples puntos de tiempo. Aún más, en una modalidad se contempla que la desviación en la liberación de la disolución hubiera sido negativa (menos liberación) en múltiples puntos de tiempo, salvo por la presencia del agente estabilizante en la formulación.

En cualquiera de las modalidades contempladas en la presente, el perfil de liberación de disolución de la formulación puede tener las características de cualquiera de los ejemplos proporcionados en la presente a continuación. Por ejemplo, la formulación puede caracterizarse por un perfil de liberación de disolución que proporciona una liberación de compuesto de vitamina D de menos el 30 % a las 2 horas, más del 45 % a las 6 horas, y más del 80 % a las 12 horas, y opcionalmente menos del 60 % a las 6 horas.

En otra modalidad, la formulación puede caracterizarse por un perfil de disolución in vitro que proporciona la liberación del compuesto de vitamina D de menos del 30 % a los 100 a 140 minutos, más del 45 % a las 5 a 7 horas, y más del 80 % a las 11 a 13 horas. En otra modalidad, la formulación puede caracterizarse por un perfil de disolución in vitro que proporciona la liberación del compuesto de vitamina D de menos el 30 % a las 2 horas, más del 45 % a las 6 horas, y más del 80 % a las 12 horas. En estas modalidades, opcionalmente, la liberación del compuesto de vitamina D a las 5 a 7 horas es menos del 60 %, o a las 6 horas es menos del 60 %.

En otra modalidad, la formulación puede caracterizarse por un perfil de disolución in vitro que proporciona la liberación del compuesto de vitamina D de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 40 % a las 2 horas, al menos el 35 % a las 6 horas y al menos el 70 % a las 12 horas. En otra modalidad, la formulación puede caracterizarse por un perfil de disolución in vitro que proporciona la liberación del compuesto de vitamina D de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 35 % a las 2 horas, al menos el 40 % a las 6 horas, y al menos el 75 % a las 12 horas. En estas modalidades, opcionalmente, la liberación del compuesto de vitamina D es del 75 % o menos a las 6 horas, o del 65 % o menos a las 6 horas, o del 60 % o menos a las 6 horas, por ejemplo.

En cualquiera de las modalidades descritas en la presente, la formulación estabilizada puede caracterizarse por una $t_{m\acute{a}x}$ después de la administración de la forma de dosificación a un paciente humano, de al menos 4 horas, o al menos 8 horas, o al menos 12 horas, o al menos 18 horas, o al menos 20 horas, o al menos 24 horas, o al menos 28 horas, por ejemplo, en un intervalo de 4 a 96 horas, o en un intervalo de 18 a 30 horas, o en un intervalo de 13 a 28 horas, o es 28 horas, por ejemplo.

En cualquiera de las modalidades contempladas en la presente, una formulación que comprende 25-hidroxivitamina D puede caracterizarse tras proporcionar una $C_{m\acute{a}x}$ ajustada al valor basal por microgramo de 25-hidroxivitamina D en un intervalo de aproximadamente 0,0133 ng/ml a aproximadamente 0,04 ng/ml cuando se administra a un humano adulto.

Como se indicó anteriormente, en un cuarto aspecto, la invención reivindicada proporciona una formulación o forma de dosificación de liberación sostenida y estabilizada para su uso en un método de tratamiento, como se define en la reivindicación 12.

El método puede incluir administrar la forma de dosificación de liberación sostenida y estabilizada que comprende un compuesto de 25-hidroxivitamina D a un paciente humano, que comprende administrar una cantidad efectiva de la formulación al paciente para proporcionar una $C_{m\acute{a}x}$ ajustada al valor basal de al menos aproximadamente 0,2 ng/ml y opcionalmente menos de 110 ng/ml, y adicionalmente opcionalmente 24 ng/ml o menos, por ejemplo, en un intervalo de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 24 ng/ml.

El método puede incluir administrar la forma de dosificación de liberación sostenida y estabilizada que comprende un compuesto de 25-hidroxivitamina D a un paciente humano, que comprende administrar una cantidad efectiva de la formulación al paciente para proporcionar una **AUC_{0-inf}** ajustada al valor basal de al menos 52 ng * h/ml, y opcionalmente menos de 34 500 ng * h/ml, y adicionalmente opcionalmente aproximadamente 12 000 ng * h/ml o menos, por ejemplo, en un intervalo de aproximadamente 52 ng * h/ml a aproximadamente 12 000 ng * h/ml.

En cualquiera de las modalidades descritas en la presente, se contempla que la formulación estabilizada, después del almacenamiento, pueda ser bioequivalente al producto recién hecho. Así, por ejemplo, la formulación estabilizada,

después del almacenamiento, puede proporcionar un área bajo la curva para el activo (o el total de 25-hidroxivitamina D sérica), AUC (por ejemplo, AUCo-inf o AUCo-t) dentro de un intervalo de confianza del 90 %, o dentro del 80 % al 125 % de la media, o dentro del 80 % al 120 % de la media del producto fresco. Además o como alternativa, la formulación estabilizada, después del almacenamiento, puede proporcionar una concentración sérica máxima del activo (o un total de 25-hidroxivitamina D sérica), $C_{\text{máx}}$ (por ejemplo, $C_{\text{máx}}$ absoluta o $C_{\text{máx}}$ en comparación con el valor basal) dentro de un intervalo de confianza del 90 %, o dentro del 80 % al 125 % de la media, o dentro del 80 % al 120 % de la media, del producto fresco.

En una modalidad, la formulación estabilizada comprende una o ambas de 25-hidroxivitamina D2 y 25-hidroxivitamina D3, una matriz de cera y una cantidad efectiva del agente estabilizador celulósico para proporcionar un grado ventajoso de estabilidad como se describe en la presente, por ejemplo, con respecto a la tabla inmediatamente anterior o consistente con cualquiera de los Ejemplos descritos a continuación. Por ejemplo, la cantidad puede ser efectiva para proporcionar una diferencia del 30 % o menos entre la cantidad de activo liberado durante la disolución *in vitro* después de la exposición a condiciones de almacenamiento de al menos un mes a 25 °C y 60 % de humedad relativa en un punto de tiempo de disolución y la cantidad liberada en el mismo punto de tiempo de disolución durante la disolución *in vitro* realizada antes de exponer la formulación a las condiciones de almacenamiento, mientras que una formulación comparativa que carece del agente estabilizante daría como resultado una mayor diferencia en la liberación de la disolución después de las mismas condiciones de almacenamiento.

En una modalidad, la formulación es una formulación mejorada para la liberación controlada de un compuesto de vitamina D en el tracto gastrointestinal de un sujeto que ingiere la formulación. En una modalidad, la mejora comprende el uso de una cantidad efectiva del compuesto celulósico mezclado en la formulación para la liberación controlada de un compuesto de vitamina D en el tracto gastrointestinal de un sujeto que ingiere la formulación para proporcionar un grado ventajoso de estabilidad como se describe en la presente, por ejemplo, con respecto a la tabla inmediatamente anterior o consistente con cualquiera de los Ejemplos descritos a continuación. Por ejemplo, la cantidad puede ser efectiva para proporcionar una diferencia del 30 % o menos entre la cantidad de activo liberado durante la disolución *in vitro* después de la exposición a condiciones de almacenamiento de al menos un mes a 25 °C y 60 % de humedad relativa en un punto de tiempo de disolución y la cantidad liberada en el mismo punto de tiempo de disolución durante la disolución *in vitro* realizada antes de exponer la formulación a las condiciones de almacenamiento, mientras que una formulación comparativa que carece del agente estabilizante daría como resultado una mayor diferencia en la liberación de la disolución después de las mismas condiciones de almacenamiento.

Los agentes estabilizantes usados en la invención reivindicada comprenden compuestos de éter de celulosa. Los ejemplos de éteres de celulosa para su uso en las formulaciones estabilizadas de la descripción pueden incluir, pero no se limitan a, carboximetilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxilpropilmetilcelulosa, metilcelulosa y combinaciones de estos. El éter de celulosa está presente en una cantidad de al menos aproximadamente el 5 % de la formulación, basado en el peso total de la formulación, que excluye cualquier recubrimiento o cubierta adicional (% en peso). Por ejemplo, el éter de celulosa puede estar presente en una cantidad de al menos el 10 % en peso de la formulación, o al menos el 15 % en peso de la formulación, o más del 5 % en peso de la formulación, o más del 10 % en peso de la formulación, o más del 15 % en peso de la formulación. Los intervalos adecuados incluyen del 5 % en peso al 30 % en peso, del 10 % en peso al 20 % en peso, del 10 % en peso al 15 % en peso, del 5 % en peso al 15 % en peso y del 7,5 % en peso al 12,5 % en peso. Los ejemplos incluyen aproximadamente el 5 % en peso, aproximadamente el 6 % en peso, aproximadamente el 7 % en peso, aproximadamente el 8 % en peso, aproximadamente el 9 % en peso, aproximadamente el 10 % en peso, aproximadamente el 11 % en peso, aproximadamente el 12 % en peso, aproximadamente el 13 % en peso, aproximadamente el 14 % en peso %, y aproximadamente el 15 % en peso. Se debe entender que el agente estabilizador al que se hace referencia en la presente es un agente que estabiliza el perfil de liberación de la disolución (y por lo tanto, también el perfil de liberación *in vivo*) contra cambios sustanciales a lo largo del tiempo durante las condiciones de almacenamiento, por ejemplo, condiciones típicas de almacenamiento en estantería. No se pretende que otros agentes que se conocen en la técnica como conservantes para evitar la degradación del componente activo en sí mismo se incluyan en los términos "agente estabilizador" y "estabilizador", aunque dichos conservantes también se contemplan para su uso en las formulaciones de la presente invención.

Los ejemplos de éteres de celulosa que se pueden usar en la presente invención reivindicada incluyen, pero no se limitan a, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxilpropilcelulosa y combinaciones de estos.

La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) se contempla particularmente. La HPMC puede caracterizarse por una o más de las siguientes características, que se contemplan específicamente individualmente y en combinaciones. El % del componente metoxilo en la HPMC puede estar en un intervalo de 19 a 24. El % del componente hidroxipropilo puede estar en un intervalo de 7 a 12. La viscosidad aparente (solución al 2 % en agua a 20 °C) puede ser al menos 50 000 cP, o al menos 80 000 cP, o en un intervalo de aproximadamente 80 a 120 000 cP, o de 3 000 a 120 000 cP, o de 11 000 a 120 000 cP, o hasta 120 000 cP. Particularmente, la viscosidad aparente (solución al 2 % en agua a 20 °C) puede estar en un intervalo de 80 000 a 120 000 cP. El pH (solución al 1 % en agua) puede estar en un intervalo de 5,5 a 8,0. Por ejemplo, una hidroxipropilmetilcelulosa adecuada que tiene todas las propiedades anteriores, que incluye una viscosidad aparente (solución al 2 % en agua a 20 °C) en un intervalo de 80 000 a cP, es METHOCEL K100M CR (Dow Wolff Cellulosics, Midland, Michigan).

En una modalidad, el éter de celulosa será insoluble en la formulación de la matriz en el punto de fusión de los componentes primarios de la matriz, por ejemplo, a 65 °C o en un intervalo de 60 °C a 75 °C.

En una modalidad, el éter de celulosa será hidrofílico.

5

10

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la descripción que comprenden una o más de 25-hidroxivitamina D2 y 25-hidroxivitamina D3 y un compuesto celulósico que es un éter de celulosa han mejorado inesperadamente la estabilidad en comparación con las formulaciones que carecen de dicho compuesto celulósico. En una modalidad, una formulación estabilizada de acuerdo con la descripción comprende una mezcla de una matriz lipofílica cargada activa que comprende una o ambas de 25-hidroxivitamina D2 y 25-hidroxivitamina D3 y un agente estabilizante celulósico que es un éter de celulosa, en donde la formulación libera una cantidad de 25-hidroxivitamina D durante la disolución *in vitro* después de la exposición a condiciones de almacenamiento de al menos un mes a 25 °C y 60 % de humedad relativa que varía en un punto de tiempo de disolución dado en un 30 % o menos en comparación con la cantidad liberada en el mismo punto de tiempo de disolución durante la disolución *in vitro* realizada en producto recién hecho.

15

20

25

30

Las formulaciones que no están estabilizadas exhiben cambios en la cantidad de ingrediente activo liberado después de que la composición se almacena durante un período de tiempo, como se muestra en los Ejemplos a continuación. Una formulación no estabilizada libera una cantidad de 25-hidroxivitamina D después de la exposición a condiciones de almacenamiento que pueden variar en un punto de tiempo de disolución dado, por ejemplo, en más del 30 % en comparación con la cantidad liberada en el mismo punto de tiempo de disolución durante la disolución *in vitro* realizada en producto recién hecho. Los cambios pueden ser un aumento o disminución en la velocidad de disolución en un punto de tiempo dado, y dichos cambios producen un perfil de disolución cuya curva es distinta de la forma del perfil de disolución inicial. Una formulación no estabilizada también exhibe diferentes efectos *en vivo* en comparación con una formulación estabilizada de acuerdo con la descripción, después del almacenamiento como se describe en la presente, por ejemplo, después de 3 meses o más de almacenamiento a 25 °C y 60 % de RH. Una formulación estabilizada demuestra diferentes parámetros farmacocinéticos clínicos, como una biodisponibilidad mejorada, en comparación con una formulación no estabilizada, después del almacenamiento como se describe en la presente, por ejemplo, después de 3 meses o más de almacenamiento a 25 °C y 60 % de RH. Una formulación estabilizada de acuerdo con la descripción puede tener una formulación base que es inestable al almacenamiento, en combinación con un agente estabilizante de éter de celulosa que hace que el almacenamiento de la formulación sea estable como se describe en la presente.

35

La formulación oral de liberación controlada del primer aspecto, como se define en la reivindicación 1, comprende una matriz que une de manera liberable y libera de manera controlable el compuesto de vitamina D. Esta matriz puede ser, por ejemplo, una matriz lipofílica, que incluye una matriz de cera. La formulación oral estabilizada del segundo aspecto, como se define en la reivindicación 2, comprende una matriz de cera. Una matriz de cera puede proporcionar una formulación que sea sólida o semisólida a temperatura ambiente y sólida, semisólida o líquida a temperatura corporal, preferentemente semisólida o líquida a temperatura corporal. En una modalidad, la matriz de cera comprende un agente de liberación controlada, un emulsionante, y un potenciador de la absorción.

40

Los ejemplos de agentes de liberación controlada adecuados para su uso incluyen, pero no se limitan a, ceras, que incluyen ceras sintéticas, cera microcristalina, cera de parafina, cera de carnauba y cera de abejas; derivados de aceite de ricino polietoxilado, aceites vegetales hidrogenados, mono, di o tribetanatos de glicerilo; alcoholes de cadena larga, tales como alcohol estearílico, alcohol cetílico y polietilenglicol; y mezclas de cualquiera de los anteriores. Se prefieren las sustancias cerosas no digeribles, como la cera de parafina dura.

45

50

55

El agente de liberación controlada puede estar presente en una cantidad de al menos el 5 % en peso de la formulación, o mayor de aproximadamente el 5 % en peso de la formulación. Por ejemplo, en dependencia del agente de liberación controlada usado, el agente de liberación controlada puede comprender al menos el 5 % en peso de la formulación o al menos el 10 % en peso de la formulación, o al menos el 15 % en peso de la formulación, o al menos el 20 % en peso de la formulación, o al menos el 25 % en peso de la formulación, o más del 5 % en peso de la formulación, o más del 10 % en peso de la formulación, o más del 15 % en peso de la formulación, o más del 20 % en peso de la formulación, y/o más del 25 % en peso de la formulación. El agente de liberación controlada puede estar presente en una cantidad de 50 % en peso o menos, 40 % en peso o menos, 35 % en peso o menos, o 30 % en peso o menos. Los intervalos adecuados incluyen del 5 % en peso al 40 % en peso, del 10 % en peso al 30 % en peso y del 15 % en peso al 25 % en peso. Los ejemplos incluyen aproximadamente el 15 % en peso, aproximadamente el 16 % en peso, aproximadamente el 17 % en peso, aproximadamente el 18 % en peso, aproximadamente el 19 % en peso, aproximadamente el 20 % en peso, aproximadamente el 21 % en peso, aproximadamente el 22 % en peso, aproximadamente el 23 % en peso, aproximadamente el 24 % en peso y aproximadamente el 25 % en peso.

60

65

Los ejemplos de emulsionantes adecuados para su uso en la formulación incluyen, pero no se limitan a, agentes lipofílicos que tienen un HLB de menos de 7, tales como monoglicéridos de ácidos grasos mixtos; diglicéridos de ácidos grasos mixtos; mezclas de mono y diglicéridos de ácidos grasos; ésteres de poliglicerol lipofílicos; ésteres de glicerol que incluyen monooleato de glicerilo, dioleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, monopalmitato de glicerilo, y dipalmitato de glicerilo; lactoésteres de ácidos grasos de glicerilo; ésteres de propilenglicol que incluyen monopalmitato de propilenglicol, monoestearato de propilenglicol y monooleato de propilenglicol; ésteres de sorbitán que incluyen monoestearato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán; ácidos grasos y sus jabones que incluyen ácido esteárico,

ácido palmítico y ácido oleico; y sus mezclas, monooleato de glicerilo, dioleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, monopalmitato de glicerilo y dipalmitato de glicerilo; ésteres de gliceril-lacto de ácidos grasos; ésteres de propilenglicol que incluyen monopalmitato de propilenglicol, monoestearato de propilenglicol y monooleato de propilenglicol; ésteres de sorbitán que incluyen monoestearato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán; ácidos grasos y sus jabones que incluyen ácido esteárico, ácido palmítico y ácido oleico; y mezclas de estos.

Un agente lipídico preferido se selecciona de glicéridos y derivados de estos. Los glicéridos preferidos se seleccionan del grupo que consiste en glicéridos de cadena media o larga, macroglicéridos de caprilcaproilo, y mezclas de estos.

Los glicéridos de cadena media preferidos incluyen, pero no se limitan a, monoglicéridos de cadena media, diglicéridos de cadena media, triglicérido caprílico/cáprico, monolaurato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, glicéridos caprílico/cápricos, glicerilmonocaprilato, glicerilmonodicaprilato, triglicérido caprílico/cáprico/linoleico, y triglicérido caprílico/cáprico/succínico.

Se prefieren los monoglicéridos que tienen un punto de fusión bajo para preparar la formulación. Los monoglicéridos preferidos incluyen, pero no se limitan a, monoestearato de glicerilo, monopalmitato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monocaprilato de glicerilo, monocaprato de glicerilo, monolaurato de glicerilo, etcétera, preferentemente monoestearato de glicerol (GMS). El GMS es un agente emulsionante natural. Es soluble en aceite, pero poco soluble en agua. El GMS tiene un valor HLB de 3,8. El emulsionante lipofílico puede estar presente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 40 % en peso, o de aproximadamente el 20 % en peso a aproximadamente el 25 % en peso, por ejemplo. Otros ejemplos incluyen aproximadamente el 20 % en peso, aproximadamente el 21 % en peso, aproximadamente el 22 % en peso, aproximadamente el 23 % en peso, aproximadamente el 24 % en peso y aproximadamente el 25 % en peso.

Los ejemplos de potenciadores de absorción adecuados incluyen, pero no se limitan a, macroglicéridos de caprilcaproilo tales como los glicéridos polietilenglicosilados, también conocidos como glicéridos poliglicolizados o glicéridos PEGilados. Los glicéridos PEGilados que pueden emplearse en la composición incluyen, pero no se limitan a, mezclas de monoglicéridos, diglicéridos, y triglicéridos y monoésteres y diésteres de polietilenglicol, glicéridos de almendras glicosilados de polietileno, glicéridos com glicosilados de polietileno, y triglicéridos caprílicos/cápricos glicosilados de polietileno. El potenciador de absorción puede tener un valor de HLB de 13 a 18, o de 13 a 15.

Un potenciador de absorción preferido se conoce con el nombre comercial GELUCIRE (Gattefosse Corporation, Paramus, Nueva Jersey, Estados Unidos). GELUCIRE es un excipiente bien conocido que es una familia de ésteres de ácidos grasos de glicerol y ésteres de PEG, también conocidos como glicéridos poliglicolizados. GELUCIRE se usa en diversas aplicaciones, que incluyen la preparación de composiciones farmacéuticas de liberación sostenida. Los compuestos GELUCIRE son materiales cerosos semisólidos, inertes que son anfífilos y están disponibles con características físicas variables como punto de fusión, HLB y solubilidades en diversos solventes. Son de superficie activa en la naturaleza y se dispersan o solubilizan en medios acuosos para formar micelas, glóbulos microscópicos o vesículas. Se identifican por su punto de fusión/valor HLB. El punto de fusión se expresa en grados Celsius. Puede elegirse uno o una mezcla de diferentes grados de excipiente GELUCIRE para lograr las características deseadas de punto de fusión y/o valor HLB. Una composición de GELUCIRE preferida es GELUCIRE 44/14, una mezcla de macroglicéridos de lauroilo y polioxilglicéridos de lauroilo que tiene un punto de fusión de 44 °C y un HLB de 14. El potenciador de la absorción puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 20 % en peso, o de aproximadamente el 8 % en peso a aproximadamente el 15 % en peso, por ejemplo. Otros ejemplos incluyen aproximadamente el 8 % en peso, aproximadamente el 9 % en peso, aproximadamente el 10 % en peso, aproximadamente el 11 % en peso, aproximadamente el 12 % en peso, aproximadamente el 13 % en peso, aproximadamente el 14 % en peso y aproximadamente el 15 % en peso.

Los bajos puntos de fusión de la matriz de cera proporcionan un medio para incorporar los ingredientes farmacéuticamente activos, que incluye el compuesto de vitamina D que comprende 25-D2, 25-D3, o ambos, a temperaturas de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 50 °C por encima de punto de fusión de la matriz de cera y después llenar la masa fundida (solución y/o dispersión) en cápsulas adecuadas. Las cápsulas pueden ser de cualquier variedad que sea compatible con la temperatura del relleno fundido, que incluye las cápsulas de gelatina blanda o dura, y las cápsulas de gelatina animal o vegetal. La masa fundida se solidifica dentro de las cápsulas tras enfriarse a temperatura ambiente.

En una modalidad, la formulación estabilizada puede comprender además un vehículo oleoso para la 25-hidroxivitamina D2 y/o 25-hidroxivitamina D3. Puede usarse cualquier aceite farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos incluyen aceites animales (por ejemplo, de pescado), vegetales (por ejemplo, de soja) y minerales. El aceite preferentemente disolverá fácilmente el compuesto de 25-hidroxivitamina D usado. Los vehículos oleosos preferidos incluyen aceites no digeribles, tales como aceites minerales, particularmente parafinas líquidas y escualeno. El vehículo oleoso puede estar presente en una concentración en un intervalo de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 50 % en peso de la formulación, o aproximadamente el 15 % en peso a aproximadamente el 45 % en peso, o aproximadamente el 20 % en peso a aproximadamente el 40 % en peso, o aproximadamente el 30 % en peso a aproximadamente el 40 % en peso, por ejemplo. En una modalidad, una parafina líquida adecuada puede caracterizarse por uno o más de los siguientes parámetros: gravedad específica de aproximadamente 0,88 a 0,89; viscosidad cinemática (40 °C) aproximadamente 64 cSt a aproximadamente 70 cSt; peso molecular 424; % de hidrocarburos parafínicos alrededor de 59; y punto de fluidez -

24 °C. La relación entre la matriz de cera y el vehículo oleoso puede optimizarse para lograr la velocidad de liberación deseada del compuesto de vitamina D. Por lo tanto, si se usa un componente de aceite más pesado, puede usarse relativamente menos matriz de cera, y si se usa un componente de aceite más liviano, entonces puede usarse relativamente más matriz de cera.

5 Las composiciones de liberación controlada estabilizada de acuerdo con la invención están diseñadas preferentemente para contener concentraciones de 25-hidroxitamina D2 y/o 25-hidroxitamina D3 de 1 a 1000 µg por dosis unitaria, por ejemplo, y se preparan de tal manera que tengan efecto de liberación controlada o sustancialmente constante de la 25-hidroxitamina D2/25-hidroxitamina D3, opcionalmente en el íleon del tracto gastrointestinal, de humanos o animales
10 durante un período prolongado de tiempo. Las dosis de ejemplo incluyen de 1 µg a 1000 µg por dosis unitaria, de 1 µg a 600 µg, de 1 µg a 400 µg, de 1 µg a 200 µg, de 1 µg a 100 µg, de 5 µg a 90 µg, de 30 µg a 80 µg, de 20 µg a 60 µg, de 30 µg a 60 µg, de 35 µg a 50 µg, de 5 µg a 50 µg, y de 10 µg a 25 µg, por ejemplo, 20 µg, 25 µg, 30 µg, 40 µg, 50 µg, 60 µg, 70 µg, 80 µg, 90 µg, y 100 µg.

15 En una clase preferida de modalidades, la formulación de liberación controlada libera al menos el 70 %, con mayor preferencia al menos el 80 % del compuesto de vitamina D dentro de las primeras 24 horas después de la dosificación.

Ventajosamente, pueden administrarse 25-hidroxitamina D2, 25-hidroxitamina D3 o combinaciones de estas junto con otros agentes terapéuticos, por ejemplo, por vía oral, de acuerdo con las modalidades descritas anteriormente en
20 cantidades de dosificación de 1 a 100 µg por día, por ejemplo. En una modalidad, la dosis se seleccionará para proporcionar un aumento promedio de 25-hidroxitamina D3 sérica de aproximadamente 1 a 3 ng/ml en un intervalo de dosis.

25 En las modalidades, las formulaciones descritas en la presente pueden administrarse para elevar y preferentemente también mantener los niveles de 1,25-dihidroxitamina D en sangre a 25 µg/ml, 30 µg/ml o más, por ejemplo, 25-65 µg/ml durante un período prolongado, por ejemplo, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses, o más.

30 En una modalidad, las formulaciones descritas en la presente pueden administrarse a pacientes para reducir o mantener niveles bajos de hormona paratiroidea en suero, preferentemente en una cantidad que reduce los niveles de PTH en al menos un 30 %, o alternativamente la cantidad necesaria para reducir los niveles séricos de PTH al intervalo objetivo para la etapa de CKD (por ejemplo, para la etapa 3 es 35-70 µg/ml (equivalente a 3,85-7,7 pmol/L), para la etapa 4 es 70-110 µg/ml (equivalente a 7,7-12,1 pmol/L), y para la Etapa 5 es 150-300 µg/ml (equivalente a 16,5-33,0 pmol/L) (definido en la Guía K/DOQI núm. 1)).

35 En otra modalidad, las formulaciones de acuerdo con la descripción de la presente pueden administrarse a un paciente que padece hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica (por ejemplo, Etapa 3 o 4, o Etapa 3, 4 o 5) para reducir el nivel de PTH en suero.

40 Como se indicó anteriormente, en un cuarto aspecto, la invención reivindicada proporciona una formulación o forma de dosificación de liberación sostenida y estabilizada para su uso en un método de tratamiento, como se define en la reivindicación 12. Las dosis descritas en la presente se contemplan para cualquiera de los métodos terapéuticos descritos en la presente. Se apreciará que la cantidad real preferida de un compuesto de vitamina D en un caso específico variará de acuerdo con las composiciones particulares formuladas, el modo de aplicación y el sitio particular a tratar. Las dosificaciones pueden determinarse mediante el uso de consideraciones convencionales, por ejemplo, mediante la
45 comparación tradicional de las actividades diferenciales de las hormonas y de un agente conocido, por ejemplo, por medio de un protocolo farmacológico convencional apropiado.

Las dosis específicas para cada paciente en particular pueden depender de una amplia variedad de factores, por ejemplo, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta, el momento y el modo de administración, la
50 velocidad de excreción, y de medicamentos usados en combinación y la gravedad del trastorno particular al que se aplica la terapia.

Los pacientes que necesitan suplementos de vitamina D incluyen sujetos sanos y sujetos con riesgo de insuficiencia o deficiencia de vitamina D, por ejemplo, sujetos con CKD en Etapa 1, 2, 3, 4 o 5; lactantes, niños y adultos que no toman
55 leche fortificada con vitamina D (por ejemplo, sujetos intolerantes a la lactosa, sujetos con alergia a la leche, vegetarianos que no consumen leche y lactantes amamantados); sujetos con raquitismo; sujetos con piel oscura (por ejemplo, en los Estados Unidos, el 42 % de las mujeres afroamericanas entre 15 y 49 años tenían deficiencia de vitamina D en comparación con el 4 % de las mujeres blancas); los ancianos (que tienen una capacidad reducida para sintetizar vitamina D y también tienen más probabilidades de permanecer en el interior); adultos institucionalizados (que es probable que permanezcan en el interior, incluidos los sujetos con enfermedad de Alzheimer o enfermos mentales); sujetos que cubren
60 toda la piel expuesta (como miembros de ciertas religiones o culturas); sujetos que siempre usan protector solar (por ejemplo, la aplicación de protector solar con un valor de factor de protección solar (SPF) de 8 reduce la producción de vitamina D en un 95 %, y los valores más altos de SPF pueden reducir aún más la vitamina D); sujetos con síndromes de malabsorción de grasa (que incluyen, pero no se limitan a, fibrosis quística, enfermedad hepática colestática, otras enfermedades hepáticas, enfermedad de la vesícula biliar, deficiencia de enzimas pancreáticas, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca o esprúe, o extirpación quirúrgica de parte o la totalidad del
65

estómago y/o los intestinos); sujetos con enfermedad inflamatoria intestinal; sujetos con enfermedad de Crohn; sujetos que han tenido resecciones de intestino delgado; sujetos con enfermedad de las encías; sujetos que toman medicamentos que aumentan el catabolismo de la vitamina D, que incluye fenitoína, fosfenitoína, fenobarbital, carbamazepina y rifampicina; sujetos que toman medicamentos que reducen la absorción de vitamina D, que incluye colestiramina, colestipol, orlistat, aceite mineral, y sustitutos de grasas; sujetos que toman medicamentos que inhiben la activación de la vitamina D, incluido el ketoconazol; sujetos que toman medicamentos que disminuyen la absorción de calcio, incluidos los corticosteroides; sujetos con obesidad (la vitamina D depositada en las reservas de grasa corporal es menos biodisponible); sujetos con osteoporosis; pacientes con baja densidad mineral ósea y osteoporosis; y/o mujeres posmenopáusicas.

De acuerdo con el informe del Instituto de Medicina sobre las ingestas dietéticas de referencia de la vitamina D, los datos de consumo de alimentos indican que la ingesta media de vitamina D para las mujeres más jóvenes y mayores está por debajo de las recomendaciones actuales; los datos indican que más del 50 % de las mujeres jóvenes y mayores no consumen las cantidades recomendadas de vitamina D.

Opcionalmente se excluyen de los métodos descritos en la presente el tratamiento terapéutico de sujetos que padecen osteodistrofia renal (que incluyen la osteomalacia y la osteitis fibrosa quística).

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

Las enfermedades que pueden beneficiarse de una modulación de los niveles de compuestos de vitamina D incluyen, pero no se limitan a: (i) en la paratiroides-hipoparatiroidismo, pseudoparatiroidismo, hiperparatiroidismo secundario; (ii) en el páncreas-diabetes; (iii) en la tiroides-carcinoma medular; (iv) en la piel-psoriasis; cicatrización de la herida; (v) en el pulmón: sarcoidosis y tuberculosis; (vi) en el riñón-enfermedad renal crónica, VDRR hipofosfatémico, raquitismo dependiente de vitamina D; (vii) en el hueso-tratamiento anticonvulsivo, fibrogenesis imperfecta ossium, osteítis fibrosa quística, osteomalacia, osteoporosis, osteopenia, osteoesclerosis, osteodistrofia renal, raquitismo; (viii) en el intestino-antagonismo glucocorticoide, hipercalcemia idiopática, síndrome de mala absorción, esteatorrea, esprúe tropical; y (ix) trastornos autoinmunes.

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

La formulación puede prepararse mediante procedimientos bien dentro de las capacidades del experto en la técnica. Por ejemplo, los componentes de la matriz (por ejemplo, cera y vehículo oleoso) pueden fundirse, si es necesario, para proporcionar un líquido fluido, lo que facilita de esta manera la obtención de una mezcla homogénea. El activo (que comprende 25-hidroxitamina D2 y/o 25-hidroxitamina D3) se añade al portador líquido, por ejemplo, disuelto en un alcohol tal como etanol anhidro, y los ingredientes se mezclan para proporcionar una mezcla homogénea. En una modalidad, el estabilizador puede añadirse después de que todos los componentes de la matriz (por ejemplo, ceras y aceites) se mezclen y antes de la combinación con el activo. La mezcla puede enfriarse y almacenarse antes de su posterior división en formas de dosificación unitarias, como cápsulas de gelatina rellenas.

En un método, una porción del vehículo oleoso, el agente de liberación controlada y el emulsionante se calientan a una temperatura relativamente alta (por ejemplo, 65 °C) y se mezclan antes de añadir un potenciador de absorción, seguido de una mezcla adicional hasta que sea homogéneo y después se enfría a una temperatura elevada intermedia (por ejemplo, de 50 °C a 55 °C). En un recipiente separado, un conservante antioxidante y el resto del vehículo oleoso se mezclan y se calientan a una temperatura elevada intermedia (por ejemplo, 50 °C), después se combinan y mezclan con la mezcla de cera hasta que se obtiene una solución homogénea. A continuación, se añade el estabilizador, con mezcla. A continuación, se combina una solución del(de los) compuesto(s) de vitamina D en alcohol con la solución cerosa homogénea, se mezcla hasta obtener una solución homogénea, preferentemente llena en cápsulas, y después se enfría a temperatura ambiente. En un método preferido, una porción del vehículo oleoso, el agente de liberación controlada y el emulsionante se calientan a una temperatura de 55 °C a 60 °C y se mezclan antes de añadir un potenciador de absorción, seguido de una mezcla adicional hasta que sea homogéneo. En un recipiente separado, un conservante antioxidante, el resto del vehículo oleoso y el estabilizador se mezclan y calientan a una temperatura de 55 °C a 60 °C, después se combinan y mezclan con la mezcla de cera hasta obtener una solución homogénea. A continuación, una solución del compuesto de vitamina D en alcohol se combina con la solución cerosa homogénea, se mezcla hasta obtener una solución homogénea, preferentemente llena en cápsulas, y después se enfría a temperatura ambiente.

La formulación se coloca preferentemente en cápsulas antes de la administración al paciente que necesita tratamiento. Dichas cápsulas pueden ser duras o blandas, y se contemplan particularmente las cápsulas blandas. La formulación puede rellenarse en cápsulas de gelatina mediante el uso de maquinaria de llenado de cápsulas estándar, tal como tras fundir la formulación y llenarla por inyección en cubiertas de cápsulas blandas. Los ejemplos de cubiertas de cápsulas blandas incluyen las tecnologías VEGICAPS y OPTISHELL (Catalent, Somerset, NJ, Estados Unidos). Como alternativa, la formulación puede convertirse en una forma de dosificación unitaria mediante cualquier otro proceso adecuado, por ejemplo, para producir tabletas, bolsitas, grageas, supositorios o similares.

Las formulaciones de la invención reivindicada son para administración oral. Por lo tanto, la formulación se prepara para, y puede administrarse mediante, administración oral.

La formulación y los métodos de fabricación y uso de la presente descripción se contemplan para incluir modalidades que incluyen cualquier combinación de uno o más de los elementos opcionales adicionales, características, y etapas descritas adicionalmente a continuación, a menos que se establezca de cualquier otra manera.

En una modalidad, la formulación incluye además un conservante, tal como un antioxidante. Se prefiere el hidroxitolueno butilado (BHT).

En otra modalidad, el compuesto de vitamina D se administra en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos.

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

Como se describió anteriormente, la formulación se llena preferentemente en cápsulas de gelatina, pero también puede administrarse en forma pura, o con una o más capas de recubrimiento externas, como un recubrimiento entérico. También se contempla que la formulación pueda comprimirse en tabletas, y en tales casos pueden incluirse uno o más excipientes de compresión de tabletas.

En las composiciones y métodos descritos en la presente, las etapas preferidas, los componentes preferidos, los intervalos de composición preferidos de estos y las combinaciones preferidas de los anteriores, pueden seleccionarse de los diversos ejemplos específicos proporcionados en la presente. Por ejemplo, una formulación preferida incluye 25-hidroxivitamina D (por ejemplo, aproximadamente 30 µg, aproximadamente 60 µg, o aproximadamente 90 µg de 25-hidroxivitamina D3), aproximadamente 2 % en peso (por ejemplo, 2,32 % en peso) de etanol anhidro, aproximadamente 10 % en peso (por ejemplo, 9,75 % en peso) de GELUCIRE 44/14, aproximadamente 20 % en peso (por ejemplo, 20,00 % en peso) de parafina dura, aproximadamente 23 % en peso (por ejemplo, 22,55 % en peso) de GMS, aproximadamente 35 % en peso (por ejemplo, 35,36 % en peso) de parafina líquida o aceite mineral, aproximadamente 10 % en peso de HPMC, y opcionalmente una pequeña cantidad de conservante (por ejemplo, 0,02 % en peso de BHT). Una variación de esta formulación incluirá aproximadamente el 15 % (por ejemplo, 15,29 % en peso) de HPMC y aproximadamente el 30 % en peso (por ejemplo, 29,88 % en peso) de parafina líquida o aceite mineral.

EJEMPLOS

Los siguientes Ejemplos ilustran formulaciones y métodos específicos para su preparación. Estos ejemplos se proporcionan para ilustración y no se destinan a limitar el alcance de la invención.

La evaluación de disolución *in vitro* en los Ejemplos se realizó mediante el uso del Aparato 2 de USP (método de paleta) como se describe en USP 29-NF 24, capítulo general Disolución <711>, mediante el uso del Medio de Disolución descrito a continuación. En general, el método procede de acuerdo con las siguientes etapas. Coloque el volumen indicado del medio de disolución ($\pm 1\%$) en el recipiente del aparato especificado, ensamble el aparato, equilibre el medio de disolución a $37 \pm 0,5^\circ$ y retire el termómetro. Coloque las unidades de dosificación en el aparato, tenga cuidado de excluir las burbujas de aire de la superficie de las unidades de dosificación, y opere inmediatamente el aparato a la velocidad especificada. En cada uno de los momentos indicados, retire las muestras de una zona a medio camino entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la cuchilla giratoria, a no menos de 1 cm de la pared del vaso. Reemplace las alícuotas retiradas para el análisis con volúmenes iguales de medio de disolución fresco a 37° o. Mantenga el recipiente cubierto durante la duración de la prueba, y verifique la temperatura de la mezcla bajo prueba en los momentos adecuados. Realice el análisis mediante el uso de un método de ensayo adecuado, cromatografía líquida de ultra rendimiento (UPLC) en este caso.

Se evaluaron seis cápsulas de cada formulación por punto de tiempo. El medio de disolución fue tampón fosfato 0,05 M a pH 6,8/medio de disolución de dodecilsulfato de sodio 1 % a $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, y el aparato se hizo funcionar a 100 rotaciones por minuto. Se tomaron muestras a las 2, 4, 6, 8 y 12 horas y se determinó el contenido de 25-hidroxivitamina D de cada muestra mediante el uso de UPLC.

Ejemplo 1 - Disolución *in vitro* de formulaciones de liberación sostenida no estabilizadas de 25-hidroxivitamina D

Se evaluó la disolución de una formulación preparada de una mezcla de 90 μg de 25-hidroxivitamina D₃, 19,98 % en peso de parafina dura, 37,85 % en peso de GMS, 9,76 % en peso de GELUCIRE 44/14, 2,36 % en peso de etanol anhidro, 29,88 % en peso de parafina líquida y 0,02 % en peso de BHT (formulación comparativa 1). La formulación no comprendía un compuesto celulósico. La cantidad media de 25-hidroxivitamina D₃ liberada, calculada como un porcentaje promedio de la carga nominal del fármaco por forma de dosificación (% medio de la reivindicación de etiqueta, % de LC) a $T = 0$ y después del almacenamiento controlado de la formulación a 5°C y la humedad ambiental durante hasta 12 meses se resumen en la tabla a continuación. Se determinó que las muestras se almacenaran durante un período de aproximadamente 3 meses a una temperatura en un intervalo de 15°C a 30°C y humedad ambiental, antes de la evaluación. Por lo tanto, la muestra que debería haber representado el tiempo cero se etiqueta como $T = 0_p$ (seudo tiempo cero), y debe entenderse que las muestras envejecidas nominales de 1 mes, 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses también experimentaron el período de envejecimiento de aproximadamente 3 meses que se acaba de describir. Para proporcionar un valor basal más preciso, se preparó y evaluó un lote nuevo del mismo tipo de muestras sin envejecimiento; estos datos se etiquetan como $T = 0_f$ para indicar muestras nuevas. También se informa el coeficiente de variación (% de CV). El cambio porcentual de la cantidad inicial de 25-hidroxivitamina D₃ liberada por los lotes $T = 0_p$ y $T = 0_f$ se proporcionan entre paréntesis y corchetes dobles, respectivamente.

Disolución después del almacenamiento a 5°C / Humedad ambiental							
Tiempo (horas)	$T = 0_p$ (seudo)	$T = 0_f$ (nuevo)	1 mes (% de CV) [% de cambio de $T = 0_p$] [% de cambio de $T = 0_f$]	3 meses (% de CV) [% de cambio de $T = 0_p$] [% de cambio de $T = 0_f$]	6 meses (% de CV) [% de cambio de $T = 0_p$] [% de cambio de $T = 0_f$]	9 meses (% de CV) [% de cambio de $T = 0_p$] [% de cambio de $T = 0_f$]	12 meses (% de CV) [% de cambio de $T = 0_p$] [% de cambio de $T = 0_f$]
2	6,1 (29,6)	22,1 (17,2)	8,9 (13,4)	15,7 (27,4)	9,1 (23)	15,2 (47,2)	12,7 (16,8)
			[45,9] [[59,7]]	[157,4] [[29,0]]	[49,2] [[58,8]]	[149,2] [[31,2]]	[108,2] [[42,5]]
4	14,5 (15,7)	52,0 (4,6)	20,7 (19,1) [42,8] [[60,2]]	22,3 (15,6) [53,8] [[57,1]]	22,9 (7,1) [57,9] [[56,0]]	25,2 (19,2) [73,8] [[51,5]]	24,7 (13,5) [70,3] [[52,5]]
6	27,6 (21,2)	77,9 (4,6)	35,7 (9,6) [29,3] [[54,2]]	33,5 (2,6) [21,4] [[57,0]]	34,1 (7,1) [23,6] [[56,1]]	36,2 (20,5) [31,2] [[53,5]]	34,8 (14,6) [26,1] [[55,3]]

8	45,7 (23,6)	96,8 (2,9)	53,0 (9,9) [16,0] [[45,2]]	47,4 (3,7) [3,7] [[51,0]]	46,8 (6) [2,4] [[51,7]]	47,8 (18,6) [4,6] [[50,6]]	46,4 (8,9) [1,5] [[52,1]]
12	89,7 (15,6)	112,3 (1,6)	100,0 (4,8) [11,5] [[11,0]]	78,9 (8,1) [12,0] [[29,7]]	76,9 (5,7) [14,3] [[31,]]	74,1 (17,3) (17,4) [[34,0]]	78,8 (5,3) [12,2] [[29,8]]

Se evaluó la disolución de la formulación comparativa 1 después del almacenamiento a 25 °C y 60 % de humedad relativa durante 0 a 12 meses. Los resultados se resumen en la tabla a continuación.

Disolución después del almacenamiento a 25 °C / 60 % de humedad relativa							
Tiempo de disolución (horas)	T = 0 _p pseudo	T = 0 _f nuevo	1 mes (% de CV) [% de cambio de T = 0 _p] [% de cambio de T = 0 _f]	3 meses (% de CV) [% de cambio de T = 0 _p] [% de cambio de T = 0 _f]	6 meses (% de CV) [% de cambio de T = 0 _p] [% de cambio de T = 0 _f]	9 meses (% de CV) [% de cambio de T = 0 _p] [% de cambio de T = 0 _f]	12 meses (% de CV) [% de cambio de T = 0 _p] [% de cambio de T = 0 _f]
2	6,1 (29,6)	22,1 (17,2)	7,6 (7,7) [24,6] [[65,6]]	10,8 (15,7) [77,0] [[51,1]]	8,5 (19,2) [39,2] [[61,5]]	10,8 (15,8) [77,0] [[51,1]]	13,5 (24,7) [121,3] [[38,9]]
4	14,5 (15,7)	52,0 (4,6)	18,7 (18,6) [29,0] [[64,0]]	22,8 (23,7) [57,2] [[56,2]]	17,9 (11,9) [23,4] [[65,6]]	21,4 (5,5) [47,6] [[58,8]]	24,5 (17,4) [69,0] [[52,9]]
6	27,6 (21,2)	77,9 (4,6)	27,1 (22,7) [1,8] [[65,2]]	30,7 (29,6) [11,2] [[60,6]]	23,8 (11,6) [13,8] [[69,4]]	27,0 (7,3) [2,2] [[65,3]]	30,0 (15,7) [8,7] [[61,5]]
8	45,7 (23,6)	96,8 (2,9)	37,1 (18,1) [18,8] [[61,7]]	40,6 (29,9) [11,2] [[58,1]]	28,5 (13,2) [37,6] [[70,6]]	32,3 (6,4) [29,3] [[66,6]]	35,6 (14,7) [22,1] [[63,]]
12	89,7 (15,6)	112,3 (1,6)	61,6 (16,6) [31,3] [[45,1]]	53,0 (32,2) [40,9] [[52,8]]	38,5 (12,2) [57,1] [[65,7]]	38,9 (6) [56,6] [[65,4]]	44,2 (12,2) [50,7] [[60,6]]

Se evaluó la disolución de la formulación comparativa 1 después del almacenamiento a 40 °C y 75 % de humedad relativa para 0, 1,3, y 6 meses. Los resultados se resumen en la tabla a continuación.

Disolución después del almacenamiento a 40 °C/75 % de humedad relativa					
Disolución Tiempo (horas)	T = 0 _p pseudo	T = 0 _f nuevo	1 mes (% de CV) [% de cambio de T = 0 _p] [% de cambio de T = 0 _f]	3 meses (% de CV) [% de cambio de T = 0 _p] [% de cambio de T = 0 _f]	6 meses (% de CV) [% de cambio de T = 0 _p] [% de cambio de T = 0 _f]
2	6,1 (29,6)	22,1 (17,2)	11,7 (50) [91,8] [[47,1]]	16,9 (36,3) [177,0] [[23,5]]	1,8 (75) [70,5] [[91,]]

4	14,5 (15,7)	52,0 (4,6)	52,0 (45,1) [258,6] [[0]]	59,8 (31,3) [312,4] [[15,0]]	36,2 (21,8) [149,7] [[30,4]]
6	27,6 (21,2)	77,9 (4,6)	87,0 (21,5) [215,2] [[11,7]]	97,8 (24) [254,3] [[25,5]]	76,7 (12,3) [177,9] [[1,5]]
8	45,7 (23,6)	96,8 (2,9)	107,3 (8,1) [134,8] [[10,8]]	110,9 (13) [142,7] [[14,6]]	101,2 (6,1) [121,4] [[4,5]]
12	89,7 (15,6)	112,3 (1,6)	118,7 (1,7) [32,3] [[5,7]]	115,1 (3,7) [28,3] [[2,5]]	112,6 (2,1) [25,5] [[0,3]]

Sin pretender limitarse a ninguna teoría en particular, se cree que el aumento en el grado de disolución después del almacenamiento a 40 °C en comparación con los valores de seudo T = 0 se debe a una combinación del efecto de envejecimiento descrito anteriormente en el seudo T = 0 de muestras evaluadas, y un cambio de fase dependiente de la temperatura en la formulación cuando se almacena a 40 °C.

El producto envejecido de acuerdo con la formulación comparativa 1 se curó con calor y después se sometió a evaluaciones de disolución. El curado consiste en aplicar un tratamiento térmico y se ha demostrado que estabiliza las formulaciones farmacéuticas (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos núm. 6,645,527). La formulación comparativa 1 (muestras envejecidas) se calentó a 40 °C durante 72 horas para curarla, y después se almacenó a temperatura ambiente durante 8 semanas. La liberación de 25-hidroxivitamina D3 de la formulación curada se evaluó después del almacenamiento durante 0, 2, 4 y 8 semanas a temperatura ambiente. Los resultados se resumen en la tabla a continuación.

Disolución después del curado a 40 °C durante 72 horas				
Tiempo de disolución (horas)	T=0	2 semanas % de LC [% de cambio]	4 semanas % de LC [% de cambio]	8 semanas % de LC [% de cambio]
2	17,4	12,4 [28,7]	11,4 [34,5]	8,2 [52,9]
4	53,3	46,4 [12,9]	40,1 [24,8]	26,6 [50,1]
6	86,2	76,2 [11,6]	69,0 [20,0]	44,8 [48,0]
8	103,8	102,0 [1,7]	95,8 [7,7]	66,6 [35,8]
12	115,7	110,5 [4,5]	119,8 [3,5]	103,3 [10,7]

Ejemplo 2 - Disolución *in vitro* de formulaciones de liberación controlada estabilizada de 25-hidroxivitamina D

La disolución de una formulación de liberación sostenida que comprende 90 µg de 25-hidroxivitamina D3, 19,88 % en peso de parafina dura, 15,29 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, 22,55 % en peso de GMS, 9,76 % en peso de GELUCIRE 44/14, 2,36 % en peso de etanol anhidro, 29,88 % en peso de parafina líquida, y 0,02 % en peso de BHT (Formulación del Ejemplo A) se evaluó después de 0 a 11 semanas de almacenamiento a temperatura ambiente. Los resultados se resumen en la tabla a continuación.

Disolución después del almacenamiento a temperatura ambiente/humedad ambiental			
Tiempo de disolución (horas)	T=0	3 semanas % de LC [% de cambio]	11 semanas % de LC [% de cambio]
2	15,45	14,20 [8,1%]	12,08 [21,8 %]
4	36,3	38,80 [6,9 %]	37,13 [2,3 %]
6	56,9	62,70 [10,2 %]	59,51 [4,6 %]
8	71,1	71,90 [1,1 %]	69,76 [1,9 %]
12	89,4	91,20 [2,0 %]	89,90 [0,6 %]

La disolución de una formulación de liberación sostenida que comprende 90 µg de 25-hidroxivitamina D3, 19,88 % en peso de parafina dura, 10,00 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, 22,55 % en peso de GMS, 9,76 % en peso de GELUCIRE 44/14, 2,36 % en peso de etanol anhidro, 35,17 % en peso de parafina líquida, y 0,02 % en peso de BHT (Formulación del Ejemplo B) se evaluó después de 0 a 26 semanas de almacenamiento a temperatura ambiente. Los resultados se resumen en la tabla a continuación.

Disolución después del almacenamiento a temperatura ambiente/humedad ambiental				
Tiempo de disolución (horas)	T=0	6 semanas % de LC [% de cambio]	13 semanas % de LC [% de cambio]	26 semanas % de LC [% de cambio]
2	30,15	25,40 [15,8 %]	25,20 [16,4 %]	21,10 [30,0 %]
4	58,55	51,90 [11,4 %]	51,80 [11,5 %]	45,20 [22,8 %]
6	72,1	74,40 [3,2 %]	73,00 [1,2 %]	67,63 [6,2 %]
8	80,55	84,30 [4,7 %]	84,50 [4,9 %]	77,30 [4,0 %]
12	91,8	94,10 [2,5 %]	94,40 [2,8 %]	91,16 [0,7 %]

La Formulación del Ejemplo B demostró un perfil de disolución sustancialmente estable después del almacenamiento durante al menos 26 semanas a temperatura ambiente.

La estabilidad de las formulaciones estabilizadas que comprenden 30 µg (Formulación del Ejemplo C), 60 µg (Formulación del Ejemplo D), o 90 µg (Formulación del Ejemplo E) de 25-hidroxivitamina D3 se evaluó mediante el uso de condiciones de almacenamiento de 25 °C y 60 % de humedad relativa y 40 °C y 75 % de humedad relativa. Las composiciones de las Formulaciones de Ejemplo C al E se resumen en la tabla a continuación:

Componente	Cantidad
25-hidroxivitamina D3	30 µg, 60 µg, o 90 µg
Cera parafina	20,00 % en peso
Aceite mineral	35,36 % en peso
Hidroxipropilmetilcelulosa K100M CR (METHOCEL)	10,00 % en peso

	Monoestearato de glicerina	22,55 % en peso
5	lauroil macrogol glicéridos y polioxilglicéridos (GELUCIRE 44/14)	9,75 % en peso
	Alcohol anhidro	2,32 % en peso
10	BHT	0,02 % en peso
	Cubierta de cápsula blanda (VEGICAPS)	

15 Las formulaciones exhibieron perfiles de disolución sustancialmente estables después del almacenamiento a 25 °C y 60 % de humedad relativa durante al menos 24 meses (Figura 1). Los resultados de la disolución (% de LC y % de CV) se resumen en la tabla a continuación.

Disolución después del almacenamiento a 25 °C/60 % de humedad relativa								
Tiempo (horas)	T = 0 % de LC (% de CV)	1 mes % de LC (% de CV)	3 % molar % de LC (% de CV)	6 % molar % de LC (% de CV)	9 % molar % de LC (% de CV)	12 % molar % de LC (% de CV)	18 % molar % de LC (% de CV)	24 % molar % de LC (% de CV)
30 µg de 25-hidroxivitamina D ₃ (Formulación del Ejemplo C)								
2	10,1 (16,1)	12,9 (25,2)	14,0 (48,5)	9,6 (38,3)	10,5 (18,2)	13,5 (35,8)	10,6 (26,5)	7,0 (47,8)
4	43,6 (12,7)	48,8 (10,9)	45,9 (29,9)	36,8 (25)	37,2 (11,1)	50,2 (14,8)	39,3 (22,9)	39,6 (32,3)
6	83,1 (5,7)	73,4 (9,2)	72,4 (7,5)	71,4 (6,8)	66,7 (10,6)	70,6 (11,5)	70,1 (7,2)	69,3 (12,6)
8	96,4 (6,5)	89,6 (4,4)	88,4 (4,7)	88,4 (5,7)	85,2 (4,9)	85,4 (9)	84 (5,1)	85,7 (8,2)
12	115,8 (4,5)	104,2 (1,9)	105,6 (1,4)	106,1 (1,6)	101,5 (1,5)	100,8 (3,9)	100,2 (4,5)	103 (2,6)
60 µg de 25-hidroxivitamina D ₃ (Formulación del Ejemplo D)								
2	17,5 (20)	16,3 (27,4)	16,1 (25,3)	17,7 (34,7)	11,2 (20,2)	14,3 (29,1)	16,1 (25,8)	12,4 (52,3)
4	53,6 (19,6)	55,1 (18,8)	53,8 (12,8)	55,3 (17,9)	43,7 (14)	51 (22,5)	52,9 (16,7)	41 (36,6)
6	83,9 (7,5)	78,7 (8,3)	79,9 (6,6)	78,4 (4,7)	72,2 (7,1)	75 (13)	72 (9,9)	64,7 (29,6)
8	99,2 (3-9)	94,3 (5,2)	97,2 (4,8)	92,5 (3,3)	87 (5,5)	88,9 (6,3)	84,9 (12,3)*	81,3 (21,7)
12	104,8 (3,3)	108,7 (1,8)	111,9 (1,1)	104,5 (0,5)	103,1 (0-8)	104,7 (1,4)	99,8 (4,6)*	101,7 (8)
90 µg de 25-hidroxivitamina D ₃ (Formulación del Ejemplo E)								
2	14,9 (19,9)	14,9 (8,6)	13,3 (41,2)	13,5 (23,4)	14,3 (30,4)	15 (35,1)	9,5 (37,1)	8,5 (53,2)
4	49,9 (16,4)	46,9 (10,2)	52,4 (18,5)	49,7 (16,4)	45,9 (25,6)	51,8 (14)	36,8 (34,5)	34,4 (24,9)
6	89,4 (7,2)	71,4 (4,1)	81,1 (5,6)	74,2 (11,1)	71,6 (17,6)	77 (4,9)	64,4 (10,3)	64,5 (15,1)

ES 2 809 477 T3

8	89,4 (7,2)	71,4 (4,1)	81,1 (5,6)	74,2 (11,1)	71,6 (17,6)	77 (4,9)	64,4 (10,3)	64,5 (15,1)
12	103 (2,1)	99,3 (2,4)	110 (1,3)	104,4 (1,1)	100,5 (2,4)	104,6 (0,3)	96,8 (5)	102,8 (3,4)

* 4 réplicas en lugar de 6

El cambio porcentual entre la cantidad de 25-hidroxivitamina D₃ liberada después del envejecimiento en comparación con la cantidad inicial liberada se resume en la tabla a continuación.

Tiempo (h)	1 mes % de cambio	3 % molar % de cambio	6 % molar % de cambio	9 % molar % de cambio	12 % molar % de cambio	18 % molar % de cambio	24 % molar % de cambio
30 µg de 25-hidroxivitamina D ₃ (Formulación del Ejemplo C)							
2	27,7 %	38,6 %	5,0 %	4,0 %	33,7 %	5,0 %	30,7 %
4	11,9 %	5,3 %	15,6 %	14,7 %	15,1 %	9,9 %	9,2 %
6	11,7 %	12,9 %	14,1 %	19,7 %	15,0 %	15,6 %	16,6 %
8	7,1 %	8,3 %	8,3 %	11,6 %	11,4 %	12,9 %	11,1 %
12	10,0 %	8,8 %	8,4 %	12,3 %	13,0 %	13,5 %	11,1 %
60 µg de 25-hidroxivitamina D ₃ (Formulación del Ejemplo D)							
2	6,9 %	8,0 %	1,1 %	36,0 %	18,3 %	8,0 %	29,1 %
4	2,8 %	0,4 %	3,2 %	18,5 %	4,9 %	1,3 %	23,5 %
6	6,2 %	4,8 %	6,6	13,9 %	10,6 %	14,2 %	22,9 %
8	4,9 %	2,0 %	6,8 %	12,3 %	10,4	14,4 %	18,0 %
12	3,7 %	6,8 %	0,3 %	1,6 %	0,1 %	4,8 %	3,0 %
90 µg de 25-hidroxivitamina D ₃ (Formulación del Ejemplo E)							
2	0,0 %	10,7 %	9,4 %	4,0 %	0,7 %	36,2 %	43,0 %
4	6,0 %	5,0 %	0,4 %	8,0 %	3,8 %	26,3 %	31,1 %
6	20,1 %	9,3 %	17,0 %	19,9 %	13,9 %	28,0 %	27,9 %
8	16,5 %	5,5 %	10,7 %	12,5 %	9,9 %	23,9 %	17,8 %
12	3,6 %	6,8 %	1,4 %	2,4 %	1,6 %	6,0 %	0,2 %

Las Formulaciones del Ejemplo C al E también exhibieron perfiles de disolución sustancialmente estables después del almacenamiento a 40 °C y 75 % de RH durante al menos 6 meses (Figura 2). Los resultados de la disolución se resumen en la tabla a continuación.

Disolución después del almacenamiento a 40 °C/75 % de humedad relativa				
Tiempo (horas)	Inicial % de LC (% de CV)	1 mes % de LC (% de CV)	3 meses % de LC (% de CV)	6 meses % de LC (% de CV)
30 µg de 25-hidroxivitamina D ₃ (Formulación del Ejemplo C)				
2	10,1 (16,1)	11,3 (54,3)	13,5 (53,8)	11,1 (14,8)
4	43,6	46	44,4	40,9

ES 2 809 477 T3

		(12,7)	(27,1)	(23,9)	(13,9)
5	6	83,1 (5,7)	72,7 (9,7)	62,8 (20,4)	68,7 (7,3)
	8	96,4 (6,5)	88,7 (5)	76,5 (12,5)	82,5 (4,1)
10	12	115,8 (4,5)	103,1 (0,9)	93,4 (7,6)	96,4 (2,8)
	60 µg de 25-hidroxivitamina D ₃ (Formulación del Ejemplo D)				
	2	17,5 (20)	12,9 (40,7)	15,5 (37)	13,9 (40)
15	4	53,6 (19,6)	50,7 (18,5)	54,4 (12)	49,8 (16,3)
	6	83,9 (7,5)	75,8 (9,7)	78,3 (10,6)	74,7 (8,1)
20	8	99,2 (3,9)	91,2 (7,9)	91,6 (9,1)	88,5 (6,5)
	12	104,8 (3,3)	100,7 (5,1)	104,1 (6,5)	101,5 (2,3)
	90 µg de 25-hidroxivitamina D ₃ (Formulación del Ejemplo E)				
25	2	14,9 (19,9)	18,5 (32,5)	10,2 (44,6)	8,3 (34,7)
	4	49,9 (16,4)	50,7 (12,8)	47 (14,6)	44,8 (10,6)
30	6	89,4 (7,2)	74,7 (8)	72,9 (5,2)	73 (3,4)
	8	101,7 (2,5)	90,5 (5)	86,6 (4,8)	87,9 (3)
35	12	103 (2,1)	100,1 (1,4)	102,5 (1,6)	101,0 (1,9)

El cambio porcentual entre la cantidad de 25-hidroxivitamina D₃ liberada después de la exposición a las condiciones de almacenamiento en comparación con la cantidad inicial liberada se resume en la tabla a continuación.

	Tiempo (horas)	1 mes de % de cambio	3 meses de % de cambio	6 meses de % de cambio
45	30 µg de 25-hidroxivitamina D ₃ (Formulación del Ejemplo C)			
	2	11,9 %	33,7 %	9,9 %
50	4	5,5 %	1,8 %	6,2 %
	6	12,5 %	24,4 %	17,3 %
55	8	8,0 %	20,6 %	14,4 %
	12	11,0 %	19,3 %	16,8 %
60	60 µg de 25-hidroxivitamina D ₃ (Formulación del Ejemplo D)			
	2	26,3 %	11,4 %	20,6 %
65	4	5,4 %	1,5 %	7,1 %

5	6	9,7 %	6,7 %	11,0 %
	8	8,1 %	7,7 %	10,8 %
	12	3,9 %	0,7 %	3,1 %
10	90 µg de 25-hidroxivitamina D3 (Formulación del Ejemplo E)			
	2	24,2 %	31,5 %	44,3 %
15	4	1,6 %	5,8 %	10,2 %
	6	16,4 %	18,5 %	18,3 %
20	8	11,0 %	14,8 %	13,6 %
	12	2,8 %	0,5 %	1,9 %

25 La estabilidad de la Formulación Comparativa 1, que no contiene un compuesto celulósico, y la Formulación del Ejemplo E que comprende hidroxipropilmetilcelulosa se evaluó después del almacenamiento durante 12 meses a 25 °C y 60 % de humedad relativa (Figura 3). Los resultados de la disolución se resumen en la tabla a continuación.

30	Disolución después del almacenamiento a 25 °C/60 % de humedad relativa				
	Disolución Tiempo (horas)	Formulación comparativa 1		Formulación del Ejemplo E	
35		% de LC inicial	12 meses de % de LC	% de LC inicial	12 meses de % de LC
	2	22,1	13,5	14,9	15,0
40	4	52,2	24,5	49,9	51,8
	6	77,9	30,0	89,4	77,0
45	8	96,8	35,6	101,7	91,6
	12	112,3	44,2	103,0	104,6

50 El cambio porcentual entre la cantidad de 25-hidroxivitamina D₃ liberada después de la exposición a las condiciones de almacenamiento en comparación con la cantidad inicial liberada se resume en la tabla a continuación.

55	Tiempo de disolución (horas)	Formulación comparativa 1 % de cambio a partir del inicial	Formulación del Ejemplo E % de cambio a partir del inicial
	2	38,9 %	0,7 %
60	4	53,1 %	3,8 %
	6	61,5 %	13,9 %

8	63,2 %	9,9 %
12	60,6 %	1,6 %

Ejemplo 3: Resultados *in vivo* para formulaciones de liberación controlada estabilizadas y no estabilizadas

Se realizaron estudios *in vivo* para evaluar la farmacocinética clínica de formulaciones de liberación controlada estabilizadas y no estabilizadas de 25-hidroxivitamina D₃ en sujetos humanos. En el Estudio A, 28 sujetos con CKD en etapa 3 o etapa 4, hiperparatiroidismo secundario (etapa 3: 70-1000 µg/ml de iPTH; etapa 4: 110-1000 µg/ml de iPTH), e insuficiencia de vitamina D (valor basal total de 25-hidroxivitamina D sérica de 15 ng/ml a 29 ng/ml) recibieron una dosis oral única de una cápsula de liberación controlada que comprende 450 µg o 900 µg de 25-hidroxivitamina D₃, 20,00 % en peso de parafina dura, 37,85 % en peso de GMS, 9,75 % en peso de GELUCIRE 44/14, 2,32 % en peso de etanol anhidro, 30,06 % en peso de aceite mineral, y 0,02 % en peso de BHT (Formulación comparativa 3) o una dosis intravenosa única de 448 µg de 25-hidroxivitamina D₃ en una solución de etanol. Ninguna de las formulaciones comprendía un compuesto celulósico.

La concentración sérica de 25-hidroxivitamina D₃ aumentó gradualmente después de la administración de una dosis oral. El aumento de la 25-hidroxivitamina D₃ fue proporcional a la dosis y alcanzó una concentración sérica media máxima observada (C_{máx}) de 32 ng/ml después de la administración de la cápsula de 900 µg. El momento en que ocurrió la C_{máx} (T_{máx}) fue de aproximadamente 13 horas después de la dosis. Por el contrario, las concentraciones de 25-hidroxivitamina D₃ aumentaron rápidamente después de la administración de la dosis i.v. Los niveles séricos máximos se alcanzaron inmediatamente después de la administración de la dosis i.v. (T_{máx} = 0,5 horas) y alcanzaron una C_{máx} media aproximada de 134 ng/ml. La biodisponibilidad de las dosis orales fue aproximadamente del 6 al 11 %. La vida media terminal (t_{1/2}) de 25-hidroxivitamina D₃ después de la administración de la dosis oral fue de aproximadamente 12 a 22 días. No se observaron efectos adversos sobre el calcio o el fósforo sérico, ni el calcio en la orina en ningún grupo de tratamiento.

La media total de 1,25-dihidroxivitamina D sérica aumentó rápidamente después de la administración de la inyección i.v., que aumentó desde el valor basal antes del tratamiento en aproximadamente 13 µg/ml 6 horas después de la dosis. Por el contrario, la media total de 1,25-dihidroxivitamina D sérica aumentó proporcionalmente a la dosis y gradualmente en aproximadamente 7 µg/ml a las 48 horas posteriores a la dosis después de la administración de la cápsula de 900 µg.

La iPTH sérica no mostró cambios significativos durante las primeras 96 horas después de la administración de la dosis i.v. Por el contrario, la PTH sérica disminuyó gradualmente después de la dosificación, alcanzó una supresión máxima de aproximadamente el 20 % a partir del valor basal antes del tratamiento para los sujetos que recibieron la cápsula de 900 µg. Los parámetros farmacocinéticos observados para todos los grupos de tratamiento se resumen en la tabla a continuación.

Parámetro	450 µg po (N=9)		900 µg po (N=9)		448 µg iv (N=9)	
	n	Media (DE)	n	Media (DE)	n	Media (DE)
		Mediana Intervalo		Mediana Intervalo		Mediana Intervalo
Población PK/PD						
25-hidroxivitamina D ₃ observada						
AUC _{0-42 días} (ng*h/mL)	9	13353.12 (10606.47) 12196.45 888.39, 32885.95	9	21563.95 (9165.53) 17940.11 9292.88, 38631.91	9	43463.51 (12589.57) 47115.66 23340.59, 63006.78
AUC _{0-última} (ng*h/mL)	9	13353.12 (10606.47) 12196.45 888.39, 32885.95	9	21563.95 (9165.53) 17940.11 9292.88, 38631.91	9	43463.51 (12589.57) 47115.66 23340.59, 63006.78
AUC _{0-inf} (ng*h/mL)	9	81511.71	9	122901.73	9	137955.58

			(103037.08)		(114168.13)		(66746.71)
			54967.57		79902.04		123580.87
5			4927.95, 333366.90		25729.84, 378935.59		39282.49, 243322.76
	C_{max} (ng/mL)	9	25.18 (10.134)	9	31.54 (15.765)	9	133.99 (19.311)
			20.52		30.12		133.68
10			15.35, 42.24		12.21, 67.01		91.71, 160.91
	C_{ultima} (ng*h/mL)	9	18.11 (7.846)	9	19.08 (7.611)	9	35.07 (12.330)
			15.84		21.37		36.91
15			10.30, 29.80		7.30, 27.93		12.68, 53.39
	t_{max} (h)	9	13.11 (9.597)	9	13.56 (9.989)	9	0.49 (0.638)
			10.00		10.00		0.25
20			6.00, 36.00		2.00, 30.00		0.083, 2.00
	λ_z (h ⁻¹)	9	0.0015 (0.0028)	9	0.0003 (0.0002)	9	0.0005 (0.0002)
			0.0003		0.0004		0.0004
25			0.0001, 0.0087		0.0001, 0.0005		0.0002, 0.0008
	R^2	9	0.89 (0.130)	9	0.90 (0.169)	9	0.91 (0.090)
			0.96		0.99		0.93
30			0.662, 1.000		0.523, 0.998		0.730, 1.000
	$t_{1/2}$ (h)	9	2477.72 (2581.24)	9	3228.63 (2734.74)	9	1775.86 (779.13)
			2483.61		1937.32		1694.69
35			79.24, 8615.11		1300.13, 9646.71		871.46, 3297.78
	V_d (L/ng)	9	49.42 (18.30)	9	45.06 (19.38)	9	20.35 (7.42)
			50.93		40.080		19.550
40			23.20, 72.76		20.77, 87.51		13.04, 32.68
	CL (L/ng*h)	9	0.0499 (0.0155)	9	0.0155 (0.0119)	9	0.0095 (0.0065)
			0.0182		0.0125		0.0081
45			0.0030, 0.2029		0.0026, 0.0389		0.0041, 0.0255
	F	NA	0.306 (NA)	NA	0.247 (NA)	NA	1.000 (NA)
			NA		NA		NA
			NA		NA		NA

Los parámetros farmacocinéticos ajustados al valor basal para todos los grupos de tratamiento se resumen en la tabla a continuación.

Parámetro	450 µg po (N=9)			900 µg po (N=9)			448 µg iv (N=9)		
	n	Media	(DE)	n	Media	(DE)	n	Media	(DE)
		Mediana	Intervalo		Mediana	Intervalo		Mediana	Intervalo
$AUC_{0-42 \text{ días}}$ (ng*h/mL)	9	1394.89	(1911.41)	8	4525.43	(3123.29)	9	19609.07	(5319.01)
		605.42			4801.54			18764.48	
		48.87, 4956.68			148.07, 8843.74			11066.02, 28611.05	

5	AUC _{0-última} (ng*h/mL)	9	1257.30	8	4274.27	9	19609.07
			(2047.74)		(3488.40)		(5319.01)
10	AUC _{0-inf} (ng*h/mL)	6	48.87	8	4801.54	9	18764.48
			-325.43, 4956.68		-877.99, 8843.74		11066.02, 28611.05
15	C _{max} (ng/mL)	9	3318.90	8	6791.49	9	34543.75
			(4606.89)		(5224.54)		(22103.97)
20	C _{last} (ng/mL)	9	547.25	8	6872.86	9	26962.25
			50.78, 9878.03		285.04, 14979.17		16868.97, 89126.53
25	t _{max} (h)	9	6.90 (4.266)	8	14.17 (9.884)	9	110.33 (14.536)
			5.70		12.30		111.08
30	λ _e (h ⁻¹)	6	2.93, 14.87	7	2.55, 35.59	9	76.63, 127.40
			2.36 (2.257)		2.64 (1.784)		11.40 (5.648)
35	R ²	6	2.05	6	3.01	9	9.01
			0.16, 5.49		0.42, 5.40		5.84, 22.86
40	t _{1/2} (h)	6	13.11 (9.597)	6	15.00 (9.621)	9	0.49 (0.638)
			10.00		10.00		0.25
45	V _d (L/ng)	6	6.00, 36.00	6	8.00, 30.00	9	0.083, 2.00
			0.018 (0.359)		0.0020 (0.0013)		0.0011 (0.0005)
50	CL (L/ng*h)	6	0.0042	6	0.0016	9	0.0010
			0.0008, 0.0910		0.0008, 0.0037		0.0004, 0.0021
55	F	NA	0.92 (0.101)	NA	0.99 (0.020)	NA	0.92 (0.086)
			0.96		0.99		0.95
60	t _{1/2} (h)	6	0.743, 0.999	6	0.948, 1.000	9	0.720, 0.999
			307.86 (336.42)		522.96 (320.80)		745.86 (437.65)
65	V _d (L/ng)	6	165.72	6	530.00	9	663.43
			7.61, 914.23		189.84, 879.31		337.37, 1834.71
70	CL (L/ng*h)	6	340.42 (269.11)	6	82.92 (29.70)	9	32.94 (11.00)
			249.77		77.11		29.70
75	F	NA	80.51, 771.79	NA	39.96, 127.06	NA	24.28, 58.95
			4.588 (7.525)		0.141 (0.080)		0.036 (0.014)
80	t _{1/2} (h)	6	2.119	6	0.1200	9	0.037
			0.101, 19.692		0.0668, 0.2860		0.011, 0.059
85	F	NA	0.064 (NA)	NA	0.109 (NA)	NA	1.000 (NA)
			NA		NA		NA
90	F	NA	NA	NA	NA	NA	NA
			NA		NA		NA

En el Estudio B, 20 sujetos sanos con valor basal medio de 25-hidroxivitamina D sérica de aproximadamente 24 ng/ml (intervalo de 11 ng/ml a 45 ng/ml) recibieron una dosis oral única de una cápsula de liberación controlada estabilizada que comprende 900 µg de 25-hidroxivitamina D₃, 20,00 % en peso de parafina dura, 10,00 % en peso de HPMC, 22,55 % en peso de GMS, 9,75 % en peso de GELUCIRE 44/14, 2,32 % en peso de etanol anhidro, 35,36 % en peso de aceite mineral, y 0,02 % en peso de BHT (Formulación del Ejemplo F) o una dosis intravenosa única de 448 µg de 25-hidroxivitamina D₃ en una solución de etanol.

El aumento gradual de los niveles de 25-hidroxivitamina D₃ se demostraron por la T_{máx} prolongada después de la administración de la formulación oral estabilizada en comparación con la dosis i.v. El perfil farmacocinético después de la

administración de la formulación oral estabilizada demostró un aumento gradual de las concentraciones de 25-hidroxivitamina D3, con una $T_{\text{máx}}$ media de 28 horas, mientras que se evitó el aumento rápido de los niveles sanguíneos en la mayoría de los sujetos.

- 5 La administración de la dosis i.v. dio como resultado un rápido aumento de las concentraciones de 25-hidroxivitamina D3 en todos los sujetos. La prevención del aumento rápido de los niveles de 25-hidroxivitamina D3 se destacó por la marcada diferencia en la $C_{\text{máx}}$ observada entre los grupos de tratamiento. La $C_{\text{máx}}$ después de la dosis oral fue de 58 ng/ml, en comparación con una $C_{\text{máx}}$ de 153 ng/ml después de la dosis i.v.
- 10 La exposición a 25-hidroxivitamina D3 después de la administración de la cápsula de liberación controlada fue aproximadamente dos veces menor que después de la dosis i.v. a pesar de que la dosis oral fue aproximadamente dos veces mayor, lo que dio como resultado una biodisponibilidad de aproximadamente el 25 %. El $t_{1/2}$, el aclaramiento (CL) y el volumen de distribución (Vd) parecieron ser similares entre los grupos de tratamiento. Los valores para $t_{1/2}$ y CL fueron consistentes con la eliminación prolongada informada de 25-hidroxivitamina D3. Además, los valores de Vd indicaron que la 25-hidroxivitamina D3 se mantuvo en circulación sistémica, probablemente muy unida a la DBP. Los parámetros farmacocinéticos observados para todos los grupos de tratamiento se resumen en la tabla a continuación.

Parámetro	Cápsulas de CTAP101 900 µg (N=10)	Inyección de CTAP101 448 µg (N=10)
AUC_{0-4} (ng·h/mL)		
Media (DE)	21545.20 (7054.02)	25274.44 (7206.93)
Mediana	19904.00	25810.85
Mínimo, Máximo	10176.40, 35885.02	8434.02, 35382.55
$AUC_{0-\text{inf}}$ (ng·h/mL)		
Media (DE)	77945.13 (55896.15)	55234.52 (27268.64)
Mediana	58974.22	51247.29
Mínimo, Máximo	19504.43, 194796.33	22979.18, 119865.38
$C_{\text{máx}}$ (ng/mL)		
Media (DE)	57.657 (39.3810)	153.029 (20.8620)
Mediana	37.925	152.890
Mínimo, Máximo	24.43, 146.86	125.94, 185.33
$t_{\text{máx}}$ (h)		
Media (DE)	28.100 (27.4000)	0.272 (0.2910)
Mediana	21.000	0.167
Mínimo, Máximo	4.00, 96.00	0.05, 1.00
$t_{1/2}$ (h)		
Media (DE)	1389.40 (1144.48)	660.23 (415.82)
Mediana	1042.60	607.65
Mínimo, Máximo	557.32, 4173.67	238.46, 1733.68
λ_z (h⁻¹)		
Media (DE)	0.00072 (0.00036)	0.00136 (0.00071)
Mediana	0.00067	0.00115
Mínimo, Máximo	0.00017, 0.00124	0.00040, 0.00291
CL (L/h)		
Media (DE)	0.0064 (0.0027)	0.0098 (0.0046)
Mediana	0.0066	0.0087
Mínimo, Máximo	0.0018, 0.0098	0.0037, 0.0195
Vd (L)		
Media (DE)	9.27 (0.97)	7.50 (1.19)

	Mediana	9.39	7.24
	Mínimo, Máximo	7.93, 10.49	6.02, 9.77
5	R²		
	Media (DE)	0.80 (0.24)	0.92 (0.075)
	Mediana	0.88	0.94
	Mínimo, Máximo	0.25, 0.99	0.74, 1.0
10	F²		
	Media (DE)	0.42 (0.14)	N/A
	Mediana	0.39	N/A
15	Mínimo, Máximo	0.20, 0.71	N/A
*promedio de biodisponibilidades de sujetos individuales			
Abreviaturas: N/A, no aplicable			

Los parámetros farmacocinéticos ajustados al valor basal para todos los grupos de tratamiento se resumen en la tabla a continuación.

Parámetro	Cápsulas de CTAP101 900 µg (N=10)	Inyección de CTAP101 448 µg (N=10)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)		
Media (DE)	6891.81 (6678.97)	13583.95 (3908.42)
Mediana	4360.23	14853.46
Mínimo, Máximo	1017.88, 20340.68	5302.50, 17194.59
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)		
Media (DE)	9418.00 (9410.58)	17735.09 (5249.38)
Mediana	5420.04	18229.25
Mínimo, Máximo	1179.07, 28031.64	9820.16, 25534.45
C_{max} (ng/mL)		
Media (DE)	35.867 (39.3886)	133.653 (20.7925)
Mediana	14.910	133.785
Mínimo, Máximo	6.50, 120.52	103.88, 166.34
t_{max} (h)		
Media (DE)	28.100 (27.4001)	0.272 (0.2914)
Mediana	21.000	0.167
Mínimo, Máximo	4.00, 96.00	0.05, 1.00
t_{1/2} (h)		
Media (DE)	270.61 (215.00)	264.08 (82.23)
Mediana	194.00	269.57
Mínimo, Máximo	107.90, 832.70	132.46, 382.99
λ_z (h⁻¹)		
Media (DE)	0.00362 (0.00182)	0.00292 (0.00112)
Mediana	0.00363	0.00257
Mínimo, Máximo	0.00083, 0.00624	0.00181, 0.00523
CL (L/h)		
Media (DE)	0.027 (0.0063)	0.028 (0.0093)
Mediana	0.028	0.025
Mínimo, Máximo	0.012, 0.033	0.018, 0.046

Vd (L)			
Media (DE)	8.78 (3.08)	9.74 (2.02)	
Mediana	8.08	9.47	
Mínimo, Máximo	5.06, 14.17	6.54, 13.27	
R²			
Media (DE)	0.83 (0.22)	0.92 (0.072)	
Mediana	0.88	0.94	
Mínimo, Máximo	0.25, 1.0	0.74, 1.0	
F²			
Media (DE)	0.25 (0.24)	N/A	
Mediana	0.16	N/A	
Mínimo, Máximo	0.037, 0.75	N/A	
*promedio de biodisponibilidades de sujetos individuales			
Abreviaturas: N/A, no aplicable			

El estudio demostró que la formulación estabilizada de liberación controlada modificó la velocidad de absorción de 25-hidroxivitamina D₃, lo que produjo un aumento más gradual de los niveles de 25-hidroxivitamina D₃ sérica, mientras que mantuvo las características de distribución y eliminación. La formulación estabilizada demostró parámetros farmacocinéticos mejorados, tales como aumento de la T_{máx}, el AUC y la biodisponibilidad, en comparación con la misma dosis de la formulación no estabilizada en el Estudio A.

En el Estudio C, 78 sujetos con CKD en etapa 3 (eGFR 25-70 ml/min/1.73m²), SHPT (> 70 µg/ml de iPTH plasmática) e insuficiencia de vitamina D (valor basal total de 25-hidroxivitamina D sérica de 10 ng/ml a 29 ng/ml) recibieron dosis orales diarias de formulaciones de liberación controlada estabilizadas que comprenden 30 µg, 60 µg, o 90 µg de 25-hidroxivitamina D₃, 20,00 % en peso de parafina dura, 10,00 % en peso de HPMC, 22,55 % en peso de GMS, 9,75 % en peso de GELUCIRE 44/14, 2,32 % en peso de etanol anhidro, 35,36 % en peso de aceite mineral y 0,02 % en peso de BHT (Formulaciones de Ejemplos C, D y E del Ejemplo 2) o placebo durante 6 semanas.

Las concentraciones de los valores basales medios de 25-hidroxivitamina D₃ sérica fueron comparables entre los grupos de tratamiento y oscilaron entre aproximadamente 16 y 20 ng/ml. Después del tratamiento con 25-hidroxivitamina D₃, los niveles medios de 25-hidroxivitamina D₃ sérica aumentaron gradualmente y de manera proporcional a la dosis después de la administración diaria repetida de 25-hidroxivitamina D₃ y comenzó a acercarse al estado estacionario a las 6 semanas (Figura 4). Los valores medios de C_{máx} ajustados al valor basal fueron aproximadamente 28, 60 y 86 ng/ml para los grupos a los que se les administró 30 µg, 60 µg y 90 µg de 25-hidroxivitamina D₃, respectivamente. Las exposiciones medias a 25-hidroxivitamina D₃, evaluadas con ajuste de fondo como AUC_{0-6 semanas}, fueron proporcionales a la dosis entre los grupos de dosis. Después de la última dosis, los niveles medios de 25-hidroxivitamina D₃ sérica disminuyeron lentamente, pero al final del estudio se mantuvieron por encima del valor basal para todos los grupos. La t_{1/2} media se determinó que era aproximadamente entre 25 y 50 días. Los parámetros farmacocinéticos ajustados al valor basal para la 25-hidroxivitamina D₃ se resumen en la tabla a continuación.

	Placebo	30 µg	60 µg	90 µg
Valor basal (ng/mL)				
Media (DE)	16.4 (8.2)	16.2 (7.3)	19.8 (8.7)	18.4 (9.8)
Mediana	12.9	17.2	21.2	16.7
Mínimo, Máximo	4.4, 30.4	5.0, 25.8	5.8, 32.5	6.7, 38.9
C_{max} (ng/mL)				
Media (DE)	4.1 (3.5)	27.8 (8.2)	60.3 (19.0)	85.7 (26.9)
Mediana	3.1	28.1	60.8	76.0
Mínimo, Máximo	0.6, 13.8	10.8, 43.4	30.3, 89.5	55.4, 146.4
AUC_{0-6 weeks} (ng·d/mL)				
Media (DE)	45.9 (60.0)	709.2 (246.3)	1531.4 (374.8)	2134.3 (584.3)
Mediana	32.1	6843.0	1573.0	1963.8
Mínimo, Máximo	-60.1, 222.3	307.8, 1249.0	712.7, 2221.8	1377.5, 3207.3

5	t_{max} (d)				
	Media (DE)	NA	37.8 (10.4)	41.1 (5.2)	42.6 (5.3)
	Mediana	NA	42.50	43.0	43.0
10	Mínimo, Máximo	NA	8.0, 44.0	29.0, 45.0	35.0, 57.0
	t_{1/2} (d)				
	Media (DE)	NA	25.8 (16.3)	33.1 (9.3)	50.1 (51.0)
15	Mediana	NA	24.1	31.6	37.7
	Mínimo, Máximo	NA	5.2, 52.6	17.4, 52.3	23.2, 224.0

Las concentraciones medias basales de 1,25-dihidroxitamina D sérica fueron comparables entre los grupos de tratamiento y aumentaron gradualmente, de manera similar al efecto sobre las concentraciones de 25-hidroxitamina D3 sérica. Los valores de media $\pm$ DE de la C_{máx} ajustada al valor basal fueron mayores en los grupos de 60 μ g y 90 μ g ($18,4 \pm 6,24$ y $19,9 \pm 14,30$ ng/ml, respectivamente) en comparación con los grupos placebo y de 30 μ g ($5,7 \pm 6,35$ y $6,4 \pm 7,66$ ng/ml, respectivamente). Las exposiciones medias a 1,25-dihidroxitamina D, evaluadas como AUC_{0-6 semanas}, ajustada al valor basal fueron proporcionales a la dosis en los grupos de dosis de 25-hidroxitamina D3. Los parámetros farmacocinéticos ajustados al valor basal para la 1,25-dihidroxitamina D se resumen en la tabla a continuación.

		Placebo N = 23	30 μg N = 12	60 μg N = 16	90 μg N = 14
25	Valor basal (μg/ml)				
	Media (DE)	20,8 (10,11)	18,3 (7,53)	20,6 (7,62)	20,6 (7,29)
	Mediana	17,0	17,0	18,0	21,0
30	Mínimo, máximo	7,0,41,4	5,1, 30,7	8,2, 33,6	9,3, 34,5
	C_{máx} (pg/ml)				
	Media (DE)	7,6 (5,71)	6,4 (7,66)	18,4 (6,24)	19,9(14,30)
35	Mediana	4,9	5,0	18,4	18,9
	Mínimo, máximo	1,9, 22,6	-6,3, 21,0	7,3, 29,9	-11,6, 48,3
40	AUC_{0-6semanas} (gd/ml)				
	Media (DE)	11,5 (112,97)	100,6 (185,38)	249,9 (198,83)	371,1 (290,81)
	Mediana	16,2	23,0	298,7	352,2
45	Mínimo, máximo	-267,1,219,8	-145,4, 452,3	-191,7, 563,6	-5,8, 1235,8
	t_{max} (d)				
	Media (DE)	24,4 (15,55)	16,8 (16,09)	26,4 (11,52)	25,5 (13,88)
50	Mediana	23,0	12,0	23,0	23,00
	Mínimo, máximo	2,0, 45,0	1,0, 44,0	8,0, 44,0	1,0, 44,0

Las formulaciones de liberación controlada estabilizada de 25-hidroxitamina D3 aumentaron los niveles de 25-hidroxitamina D sérica total a > 30 ng/ml en un número significativamente mayor de sujetos en todos los grupos activos en comparación con el placebo. De manera similar, las formulaciones estabilizadas disminuyeron significativamente la iPTH plasmática media desde el valor basal en todos los grupos de dosis en comparación con el placebo.

La administración diaria de 25-hidroxitamina D3 en una formulación de liberación controlada estabilizada aumentó la media de 25-hidroxitamina D sérica total en proporción a la dosis administrada. La dosis menor administrada (30 μ g) aumentó la 25-hidroxitamina D sérica total al final del tratamiento en $15,6 \pm 1,7$ (EE) ng/ml a partir del valor basal antes del tratamiento ($21,7 \pm 1,8$ ng/ml) y la dosis menor (90 μ g) aumentó la 25-hidroxitamina D sérica total en $61,1 \pm 6,1$ ng/ml desde $21,8 \pm 1,2$ ng/ml. Por el contrario, se observó una disminución al final del tratamiento de $1,2 \pm 0,7$ ng/ml en los grupos de placebo combinados. Las diferencias entre los grupos de tratamiento y placebo fueron significativas para los tres niveles de dosis estudiados ($p < 0,0001$). El nivel medio de 25-hidroxitamina D sérica en el grupo de dosis de 30 μ g al final del tratamiento fue de $37,3 \pm 1,8$ ng/ml (ligeramente superior al nivel adecuado mínimo especificado por K/DOQI de 30 ng/ml), lo que indica que 30 μ g fue la dosis mínima efectiva.

El porcentaje de sujetos tratados que alcanzaron niveles totales de 25-hidroxitamina D sérica de > 30 ng/ml al final del tratamiento fue de 92,3 %, 100,0 % y 100,0 % en los grupos de dosis de 30 μ g, 60 μ g y 90 μ g en comparación con 0 %

en el grupo placebo. Estas diferencias en las velocidades de respuesta entre el tratamiento activo y el placebo fueron todas significativas ($p < 0,001$).

La iPTH plasmática media disminuyó al final del tratamiento en proporción a la dosis administrada de 25-hidroxitamina D₃. La dosis menor administrada (30 µg) disminuyó la iPTH en un $20,2 \pm 5,8$ (EE) % a partir del valor basal antes del tratamiento, y la dosis mayor (90 µg) disminuyó la iPTH en un $35,9 \pm 4,2$ %. Se observó un aumento de $17,2 \pm 7,8$ % al final del tratamiento en los grupos de placebo combinados. Las diferencias entre los grupos que reciben 25-hidroxitamina D₃ y placebo fueron significativas para los tres niveles de dosis estudiadas ($p < 0,005$) y se compararon favorablemente con las diferencias observadas con un tratamiento más prolongado en estudios controlados con placebo con las terapias de reemplazo más potentes y calcémicas de la hormona de vitamina D oral (por ejemplo, doxercalciferol, paricalcitol y calcitriol).

Los porcentajes de sujetos que recibieron 25-hidroxitamina D₃ que lograron reducciones confirmadas (es decir, dos mediciones consecutivas) de iPTH de al menos el 20 % o el 30 % del valor basal antes del tratamiento con EOT aumentaron con la dosis hasta 60 µg. Se observaron velocidades de respuesta similares en los grupos de tratamiento de 60 y 90 µg, lo que indica que no se observó ningún beneficio adicional en la disminución de iPTH en este estudio para la dosis de 90 µg. Las velocidades de respuesta para una reducción confirmada del 20 % de iPTH fueron 38,5 %, 70,6% y 76,5 % para los grupos de dosis de 30 µg, 60 µg y 90 µg respectivamente en comparación con el 9,7 % en el grupo combinado de placebo. Las diferencias en las velocidades de respuesta observadas para una reducción del 20 % fueron significativas solo para los grupos de dosis de 60 µg y 90 µg ($p < 0,005$) y para una reducción del 30 % fueron significativas en los tres grupos de dosis ($p < 0,05$). Los datos respaldaron la conclusión de que 30 µg por día de 25-hidroxitamina D₃ en una formulación de liberación controlada estabilizada es la dosis mínima efectiva.

Las formulaciones estabilizadas de 25-hidroxitamina D₃ no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre el calcio sérico corregido con albúmina, el fósforo sérico y la excreción urinaria de calcio. No hubo efectos adversos sobre el calcio sérico o el fósforo sérico o el calcio en orina durante el período de tratamiento de 6 semanas.

Los análisis farmacocinéticos revelaron que las formulaciones estabilizadas de 25-hidroxitamina D₃ aumentaron la exposición de 25-hidroxitamina D₃ durante 6 semanas (AUC y C_{máx}) de manera proporcional a la dosis en los tres grupos de dosis sin diferencia en t_{1/2}. Después de 6 semanas de administración, los tres grupos de tratamiento no habían alcanzado el estado estacionario. Sin embargo, el modelo de estado estacionario demostró que el estado estacionario se habría logrado a las 7-9 semanas en todos los grupos de dosis.

Los datos de este estudio demostraron claramente que las formulaciones de liberación controlada estabilizada de 25-hidroxitamina D₃ fueron efectivas para elevar la 25-hidroxitamina D sérica total al nivel mínimo adecuado de 30 ng/ml y reducir la iPTH plasmática. El estudio también mostró que las formulaciones estabilizadas de 25-hidroxitamina D₃ no tuvieron un impacto clínicamente significativo en el calcio o el fósforo séricos a las dosis investigadas.

Ejemplo 4: Perfil farmacocinético y farmacodinámico del calcifediol de liberación modificada en sujetos con CKD con hiperparatiroidismo secundario e insuficiencia de vitamina D

Un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciega, controlado con placebo, de dosis repetida, con seguridad, eficacia y PK/PD de cápsulas de 25-hidroxitamina D₃ estabilizada, de liberación sostenida (calcifediol, 25D₃) se realizó en 2 cohortes de sujetos. Para este estudio se reclutaron sujetos masculinos y femeninos de 18 a 85 años con CKD en etapa 3 (eGFR de 25-70 ml/min/1,73 m), insuficiencia de vitamina D (25-hidroxitamina D sérica > 10 y < 29 ng/ml), SHPT (iPTH plasmática > 70 µg/ml) y que no requieren hemodiálisis regular. Los sujetos elegibles en la primera cohorte se asignaron al azar a 3 grupos de tratamiento en una relación 1:1:1: 2 grupos recibieron las cápsulas a dosis orales diarias de 60 o 90 µg, respectivamente, y 1 grupo recibió una cápsula de placebo correspondiente. Los sujetos en la cohorte 2 se aleatorizaron en 2 grupos de tratamiento en una relación 1:1: 1 grupo recibió 30 µg de cápsulas al día y el otro recibió placebo. Los sujetos en cada cohorte completaron 6 semanas de tratamiento y entraron en un período de seguimiento de 6 semanas, durante el cual se recogieron muestras de PK y PD semanalmente. El calcio (Ca), el fósforo (P), la 25D₃, la 1,25-dihidroxitamina D (1,25D) séricos y la iPTH plasmática se monitorearon semanalmente durante 6 semanas de tratamiento y 6 semanas de seguimiento. Los modelos ANCOVA examinaron la asociación de la exposición de la 25D₃ con cambio a partir del valor basal para la 1,25D y la iPTH. Las covariables incluidas fueron la eGFR basal, el peso corporal y la altura, el sexo, la edad, la raza, el estado diabético y la concentración basal de 1,25D o iPTH.

La Figura 4 muestra las concentraciones medias de calcifediol ajustadas al valor basal resultantes por grupo de tratamiento (población PK). Los niveles medios de calcifediol sérico aumentaron gradualmente y de manera proporcional a la dosis y comenzaron a acercarse al estado estacionario a las 6 semanas. Después de 6 semanas de seguimiento, los niveles disminuyeron pero permanecieron por encima del valor basal en todos los grupos tratados con tratamiento activo.

La Figura 5 muestra el resumen resultante de los parámetros PK ajustados al valor basal para las concentraciones de calcifediol por grupo de tratamiento (población PK).

La Figura 6 muestra los niveles medios resultantes de 1,25-dihidroxitamina D sérica ajustados al valor basal durante el tratamiento de 6 semanas (población PK). Los niveles medios de 1,25 dihidroxivitamina D ajustados al valor basal

aumentaron con el tiempo en aquellos sujetos a los que se administraron las cápsulas activas, en comparación con aquellos sujetos que recibieron placebo.

La Figura 7 muestra un resumen de los parámetros PK de dosis repetidas ajustados al valor basal para la 1,25-dihidroxitamina D sérica por grupo de tratamiento (población PK).

La Figura 8 muestra el por ciento promedio resultante del valor basal en los niveles de iPTH plasmática durante el tratamiento de 6 semanas (población PK). Las cápsulas activas disminuyeron significativamente la iPTH plasmática media a partir del valor basal en un 21 %, 33 % y 39 % en todos los grupos de dosis (30, 60 y 90 µg, respectivamente) en comparación con un aumento del 17 % en el grupo de placebo combinado.

La Figura 9 muestra un resumen de los parámetros PK de dosis repetida ajustados al valor basal resultantes para la iPTH plasmática por grupo de tratamiento (población PK).

Las Figuras 10 y 11 muestran el cambio porcentual a partir del valor basal de EOT para la iPTH plasmática con relación a la exposición al calcifediol ajustada al valor basal y la 1,25-dihidroxitamina D (AUC₀₋₆ semanas) en la población PK. Las reducciones porcentuales en la iPTH plasmática a partir del valor basal hasta el EOT aumentaron a medida que aumentaron las exposiciones a calcifediol y 1,25 dihidroxivitamina D sérica total durante el tratamiento (expresado como AUC₀₋₆ semanas ajustada al valor basal).

La liberación sostenida, estabilizada de las cápsulas de 25-hidroxitamina D₃ normalizó los niveles de 25D en la mayoría de los sujetos y redujeron significativamente la iPTH en todos los grupos de dosis (30, 60 y 90 µg). La liberación sostenida, estabilizada de las cápsulas de 25-hidroxitamina D₃ aumentó gradualmente los niveles de la 25D₃ sérica y la 1,25D sérica con aumentos de exposición dependientes de la dosis. La exposición a la 25D₃ y la 1,25D total se asociaron de manera significativa e inversa con el cambio a partir del valor basal para la iPTH plasmática. Solo eGFR fue una covariable significativa en ambos modelos. Estos hallazgos demuestran que la liberación sostenida, estabilizada de las cápsulas de 25-hidroxitamina D₃ normalizó de manera confiable los niveles de 25D, aumentaron los niveles séricos de 1,25D y suprimieron los niveles elevados de iPTH plasmática sin efectos clínicamente significativos sobre el Ca y P séricos a las dosis investigadas.

La descripción anterior se proporciona para claridad de la comprensión solamente, y no deben entenderse limitaciones innecesarias de esta, ya que las modificaciones dentro del alcance de la invención serán evidentes para aquellos expertos en la técnica.

A lo largo de esta descripción y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto lo requiera de cualquier otra manera, la palabra “comprender” y variaciones tales como “comprende” y “que comprende” se entenderá que implican la inclusión de un número entero o etapa indicada o grupo de números enteros o etapas pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

A lo largo de la descripción, donde las composiciones se describen como que incluyen componentes o materiales, se contempla que las composiciones además pueden consistir esencialmente en, o consistir en, cualquier combinación de los componentes o materiales mencionados, a menos que se describa de cualquier otra manera. Igualmente, donde se describe que los métodos incluyen etapas particulares, se contempla que los métodos también pueden consistir esencialmente en, o consistir en, cualquier combinación de las etapas mencionadas, a menos que se describa de cualquier otra manera. La invención descrita ilustrativamente en la presente se puede llevar a la práctica adecuadamente en ausencia de cualquier elemento o etapa la cual no se describió específicamente en la presente.

La práctica de un método descrito en la presente, y las etapas individuales de este, puede realizarse manualmente y/o con la ayuda de equipamiento electrónico. Aunque los procesos se han descrito con referencia a modalidades particulares, una persona experta en la técnica apreciará fácilmente que pueden usarse otras formas de realizar los actos asociados con los métodos. Por ejemplo, el orden de varias de las etapas puede cambiarse sin apartarse del alcance del método, a menos que se describa de cualquier otra manera. Adicionalmente, algunas de las etapas individuales pueden combinarse, omitirse, o subdividirse más aun en etapas adicionales.

El alcance de la invención se define por las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación oral de liberación controlada de un compuesto de vitamina D que comprende uno o ambos de 25-hidroxivitamina D2 y 25-hidroxivitamina D3, la formulación que comprende una matriz que se une de manera liberable y libera de manera controlable el compuesto de vitamina D, la matriz que comprende un éter de celulosa, en donde el éter de celulosa está presente en una cantidad de al menos 5 de la formulación, en base al peso total de la formulación, que excluye cualquier recubrimiento o cubierta adicional (% en peso).
2. Una formulación oral estabilizada para la liberación controlada de un compuesto de vitamina D, dicha formulación que comprende una mezcla de:
uno o ambos de 25-hidroxivitamina D2 y 25-hidroxivitamina D3;
una matriz de cera; y
un agente estabilizante, que comprende un éter de celulosa, en donde el éter de celulosa está presente en una cantidad de al menos el 5 % de la formulación, basado en el peso total de la formulación, que excluye cualquier recubrimiento o cubierta adicional (% en peso).
3. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, dicha formulación que comprende una mezcla de:
uno o ambos de 25-hidroxivitamina D2 y 25-hidroxivitamina D3;
una matriz de cera; y
una cantidad efectiva de un agente estabilizante, que comprende un éter de celulosa, para mantener una diferencia de menos del 30 % entre la cantidad del compuesto de vitamina D liberado en cualquier punto de tiempo dado después de cuatro horas durante la evaluación de la disolución *in vitro* después de la exposición durante dos meses a condiciones de almacenamiento de 25 °C y 60 % de humedad relativa y la cantidad liberada en el mismo punto de tiempo de disolución durante la disolución *in vitro* realizada antes de exponer la formulación a las condiciones de almacenamiento.
4. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, dicha formulación que comprende:
una matriz de cera con carga activa que comprende una o ambas de 25-hidroxivitamina D2 y 25-hidroxivitamina D3; y
el agente estabilizante de éter de celulosa;
en donde la formulación libera una cantidad de 25-hidroxivitamina D durante la disolución *in vitro* después de dos meses de exposición al almacenamiento de 25 °C y 60 % de humedad relativa que varía en cualquier punto de tiempo dado de la disolución en comparación con la cantidad liberada en el mismo punto de tiempo de la disolución durante la disolución *in vitro* realizada antes de exponer la formulación a las condiciones de almacenamiento a un 30 % o menos en ausencia del agente estabilizante celulósico.
5. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el éter de celulosa comprende:
(a) un éter de celulosa seleccionado del grupo que consiste en metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; o
(b) hidroxipropilmetilcelulosa.
6. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la matriz comprende una matriz de cera que comprende un agente de liberación controlada, un emulsionante y un potenciador de la absorción.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde:
(a) el agente de liberación controlada comprende parafina; y/o
(b) el emulsionante tiene un valor de HLB inferior a 7, en donde opcionalmente el emulsionante comprende monoestearato de glicerol; y/o
(c) el potenciador de absorción tiene un valor de HLB en un intervalo de aproximadamente 13 a aproximadamente 18, en donde opcionalmente el potenciador de absorción es una mezcla de macroglicéridos de lauroilo y polioxilglicéridos de lauroilo.
8. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6-7, que comprende además:
(a) un vehículo oleoso; o
(b) aceite mineral.
9. La formulación de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la formulación comprende aproximadamente el 20 % en peso de parafina, aproximadamente del 20 % en peso a aproximadamente el 25 % en peso de monoestearato de glicerol, aproximadamente el 10 % en peso de una mezcla de macroglicéridos de lauroilo y polioxilglicéridos de lauroilo, aproximadamente del 30 % en peso a aproximadamente el 35 % en peso de aceite mineral, y aproximadamente del 10 % en peso a aproximadamente el 15 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa.
10. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6-9, en donde la formulación comprende:
(a) monoestearato de glicerol; y/o

(b) uno o más glicéridos poliglicolizados.

11. Una forma de dosificación de liberación sostenida en forma de una cápsula oral, comprimido, bolsita, o gragea, que comprende una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

12. Una formulación o forma de dosificación de liberación sostenida y estabilizada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en un método de tratamiento que comprende:

(a) Suplementos de vitamina D en un paciente; o

(b) tratar o prevenir una enfermedad sensible a la vitamina D en un paciente.

13. La formulación o forma de dosificación para su uso en un método de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la enfermedad se selecciona de cáncer (por ejemplo, cáncer de mama, pulmón, piel, melanoma, colon, colorrectal, rectal, de próstata y de huesos), enfermedades autoinmunes, por ejemplo, diabetes tipo I, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, polimiositis, dermatomiositis, esclerodermia, fibrosis, enfermedad de Grave, enfermedad de Hashimoto, rechazo de trasplante agudo o crónico, enfermedad de injerto contra huésped aguda o crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, eczema y psoriasis, dermatitis, que incluye dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis alérgica y/o dermatitis crónica, enfermedades inflamatorias, por ejemplo, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal poliquística, síndrome de ovario poliquístico, pancreatitis, nefritis, hepatitis y/o infección, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, por ejemplo, sujetos con aterosclerosis, arterioesclerosis, enfermedad de la arteria coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, obesidad u otros trastornos de peso, trastornos de los lípidos (por ejemplo, hiperlipidemia, dislipidemia, que incluye la dislipidemia diabética asociada y dislipidemia hipoalfalipoproteinemia mixta, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y HDL baja (lipoproteína de alta densidad), trastornos metabólicos (por ejemplo, Síndrome Metabólico, diabetes mellitus tipo II, diabetes mellitus tipo I, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, complicaciones diabéticas que incluyen neuropatía, nefropatía, osteoporosis, retinopatía, úlcera de pie diabético y cataratas), y/o trombosis.

14. La formulación o forma de dosificación para su uso en un método de tratamiento de la reivindicación 12, en donde la enfermedad se selecciona de (i) en la paratiroides-hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo, hiperparatiroidismo secundario; (ii) en el páncreas-diabetes; (iii) en la tiroides-carcinoma medular; (iv) en la piel-psoriasis; cicatrización de heridas; (v) en el pulmón-sarcoidosis y tuberculosis; (vi) en el riñón-enfermedad renal crónica, VDRR hipofosfatémico, raquitismo dependiente de vitamina D; (vii) en el hueso-tratamiento anticonvulsivo, fibrogenesis imperfecta ossium, osteitis fibrosa quística, osteomalacia, osteoporosis, osteopenia, osteoesclerosis, osteodistrofia renal, raquitismo; (viii) en el intestino-antagonismo glucocorticoide, hipercalcemia idiopática, síndrome de mala absorción, esteatorrea, esprúe tropical; y (ix) trastornos autoinmunes.

15. La formulación o forma de dosificación para su uso en un método de tratamiento de la reivindicación 12, en donde la enfermedad:

(a) se selecciona de cáncer, trastornos dermatológicos (por ejemplo, psoriasis), trastornos paratiroides (por ejemplo, hiperparatiroidismo e hiperparatiroidismo secundario), trastornos óseos (por ejemplo, osteoporosis) y trastornos autoinmunes; o

(b) es hiperparatiroidismo secundario.

16. La formulación o forma de dosificación para su uso en un método de tratamiento de cualquiera de las reivindicaciones 12-15, en donde el paciente:

(a) tiene enfermedad renal crónica (CKD); o

(b) tiene enfermedad renal crónica que está en Etapa 3 o 4; o

(c) tiene enfermedad renal crónica que está en Etapa 3 o 4 y es deficiente de vitamina D.

17. La formulación o forma de dosificación para su uso en un método de tratamiento de cualquiera de las reivindicaciones 12-16, en donde el paciente es:

(a) humano; o

(b) un adulto humano.

18. La formulación o forma de dosificación para su uso en un método de tratamiento de la reivindicación 17, opción (b), en donde la formulación o forma de dosificación se administra a un paciente adulto que padece desde hiperparatiroidismo secundario hasta enfermedad renal crónica en Etapa 3 o 4.

19. La formulación o forma de dosificación para su uso en un método de tratamiento de la reivindicación 18, en donde la formulación proporciona 25-hidroxivitamina D3 en una formulación oral de liberación controlada que comprende una matriz que se une de manera liberable y libera de manera controlable la 25-hidroxivitamina D3, la matriz que comprende un éter de celulosa, en donde el éter de celulosa está presente en una cantidad de al menos el 5 % en peso de la formulación.

20. La formulación o forma de dosificación para su uso en un método de tratamiento de la reivindicación 18 o la reivindicación 19, en donde el paciente es deficiente en vitamina D, con niveles séricos de 25-hidroxivitamina D inferiores a 30 ng/ml

Figura 1A

30 μ g - 25°C/60%RH

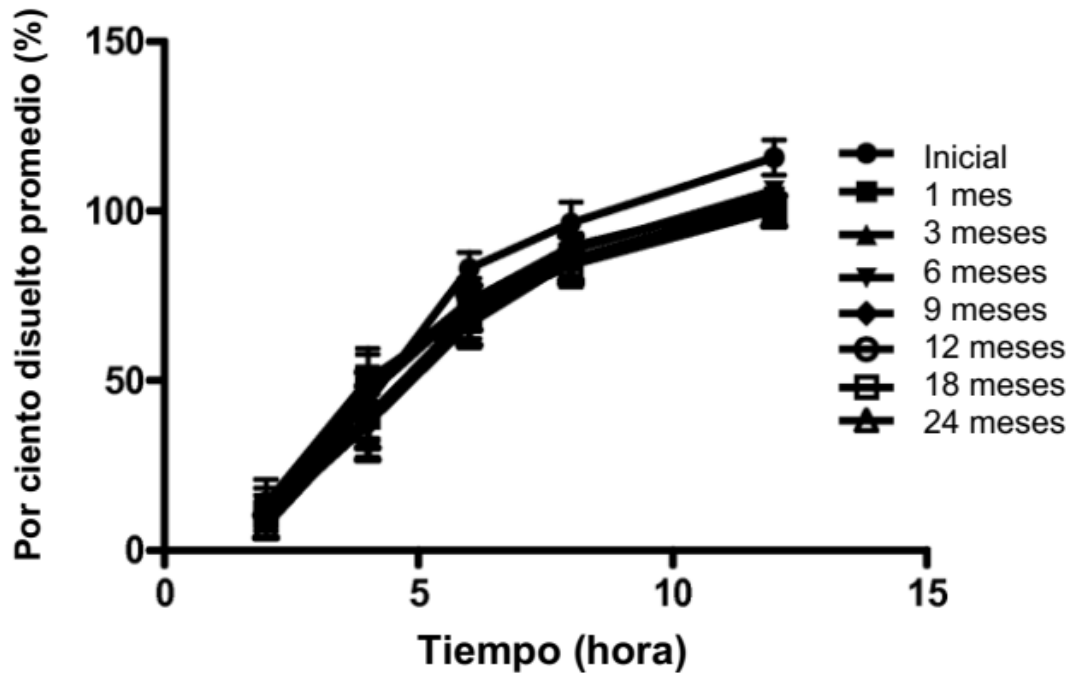


Figura 1B

60 μ g - 25°C/60% RH

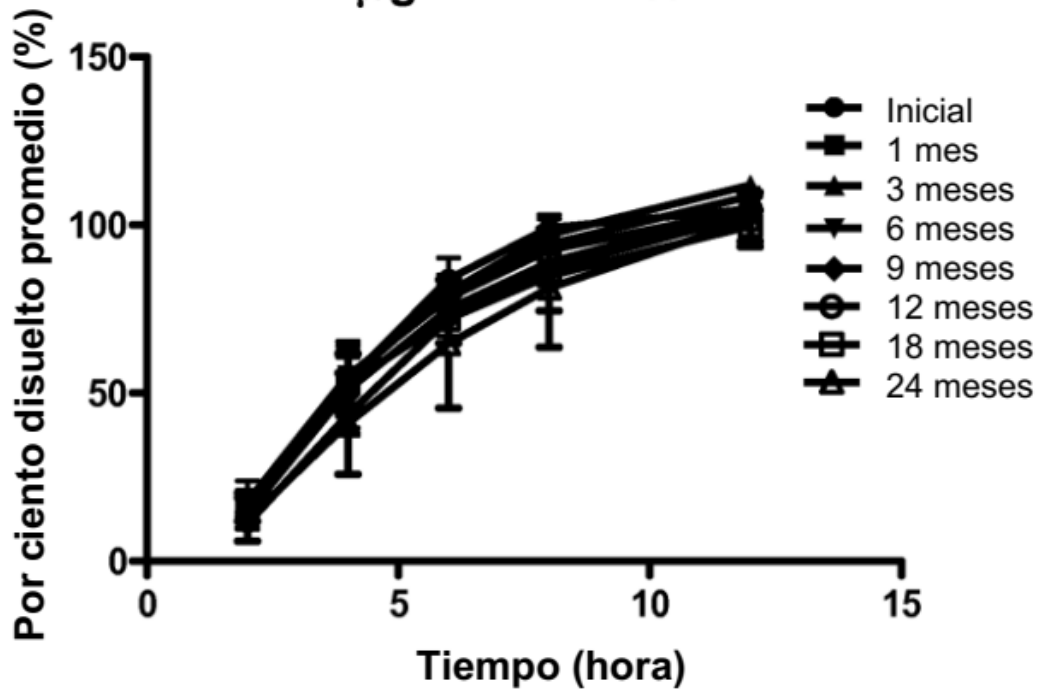


Figura 1C

90 μ g - 25°C/60% RH

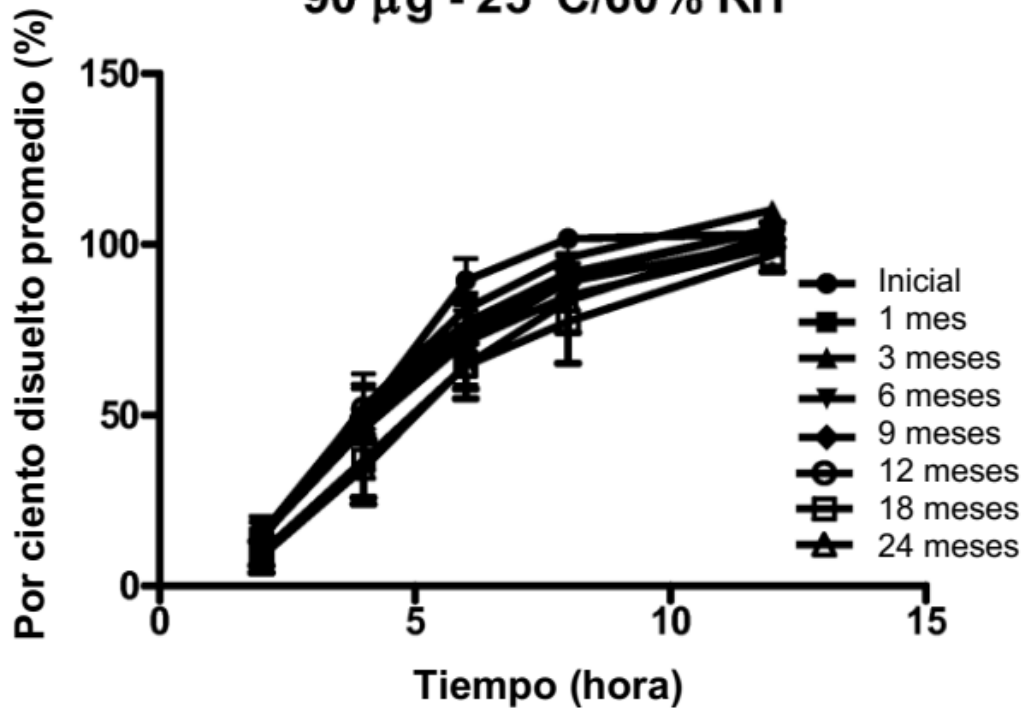


Figura 2A

30 μ g - 40°C/75% RH

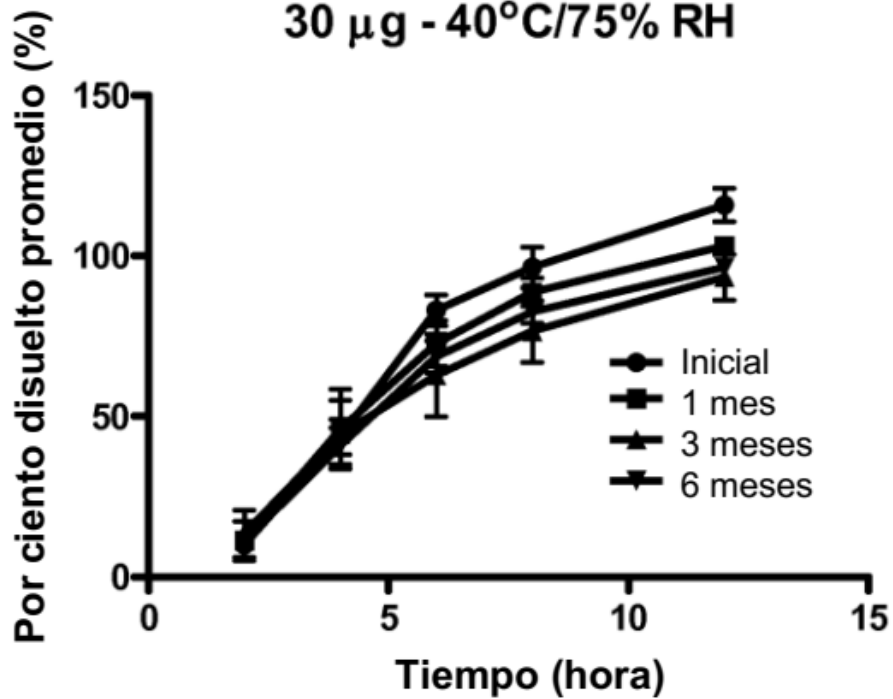


Figura 2B

60 μ g - 40°C/75% RH

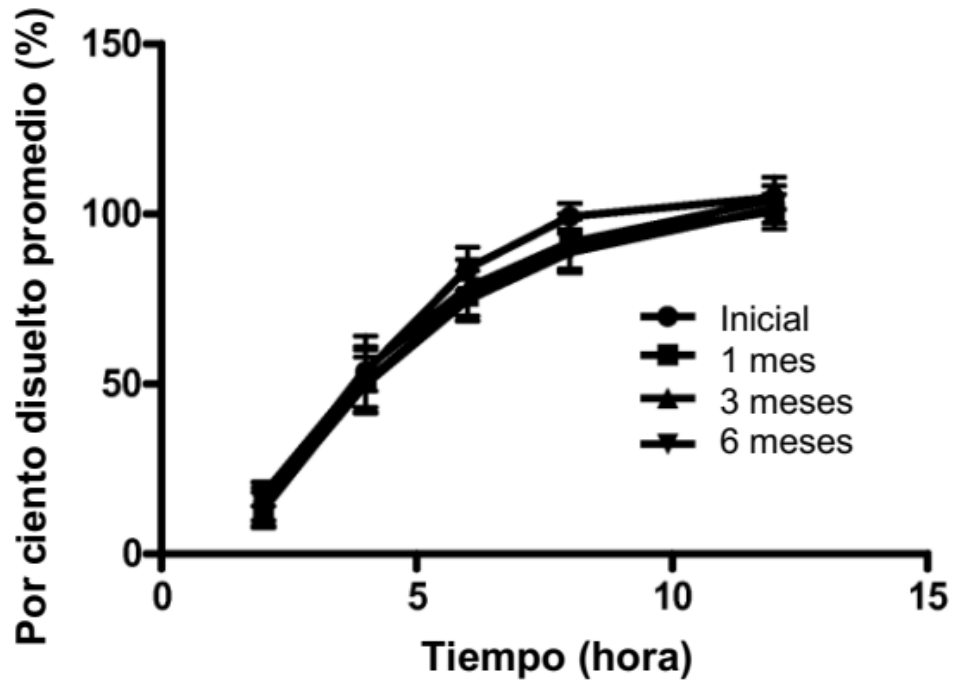
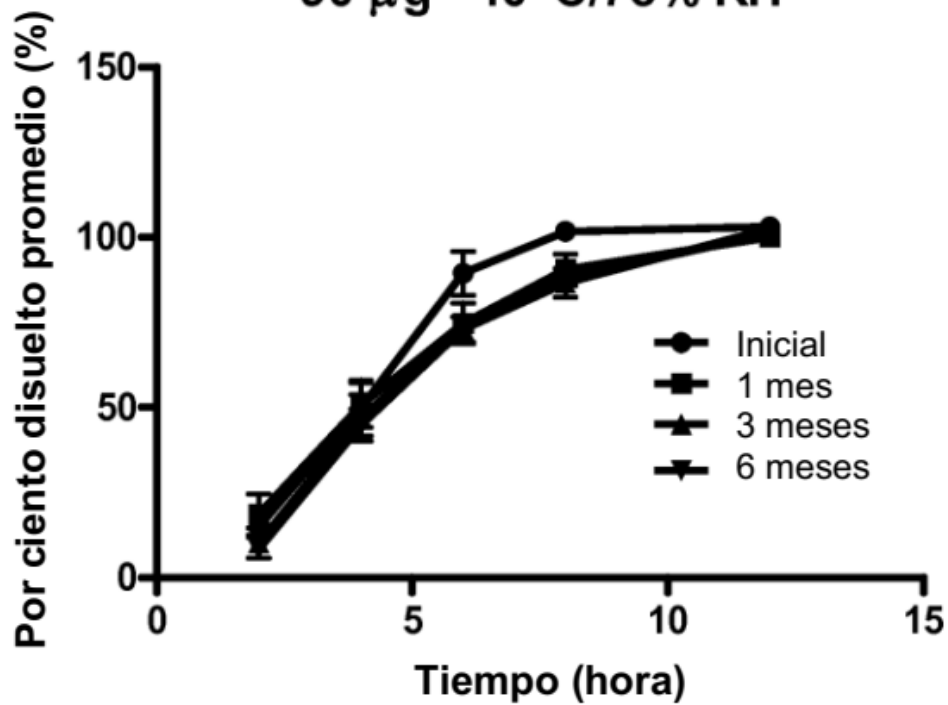
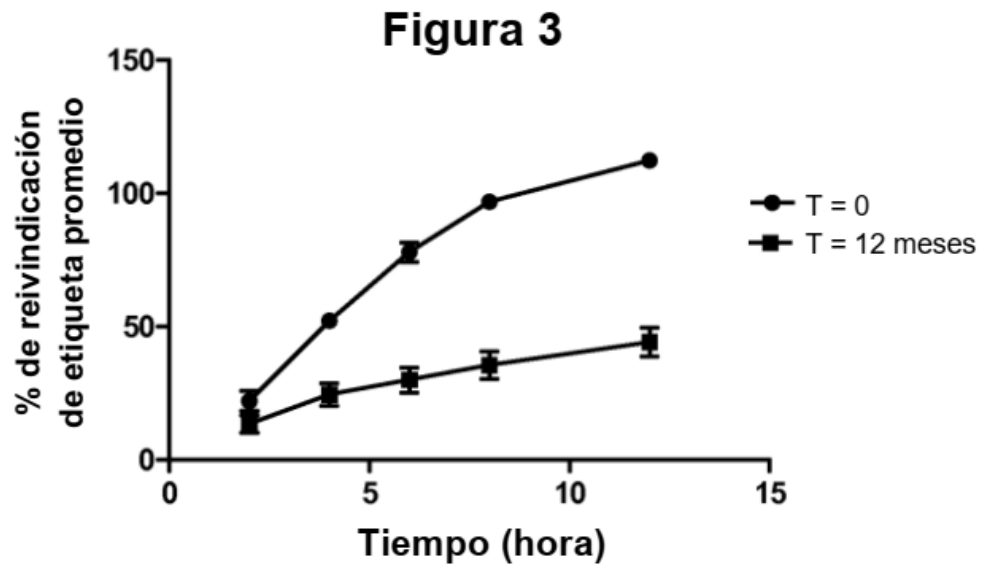


Figura 2C

90 μ g - 40°C/75% RH



**Figura
3A**



**Figura
3B**

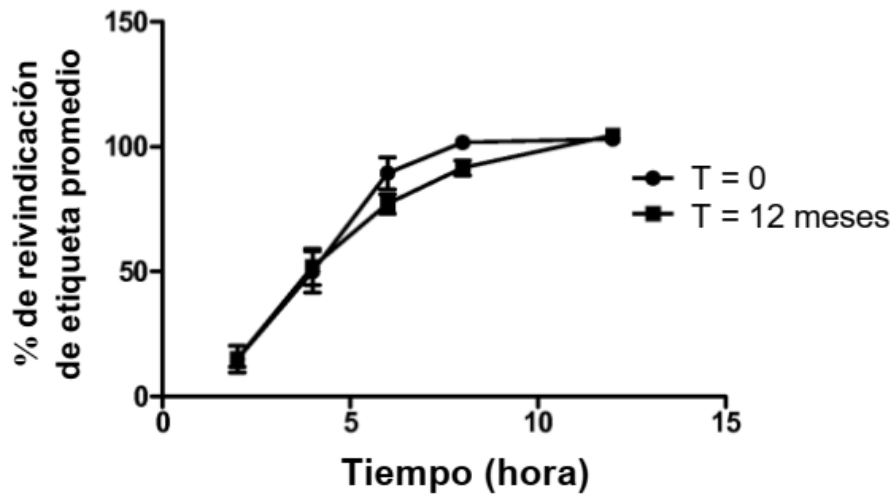


Figura 4

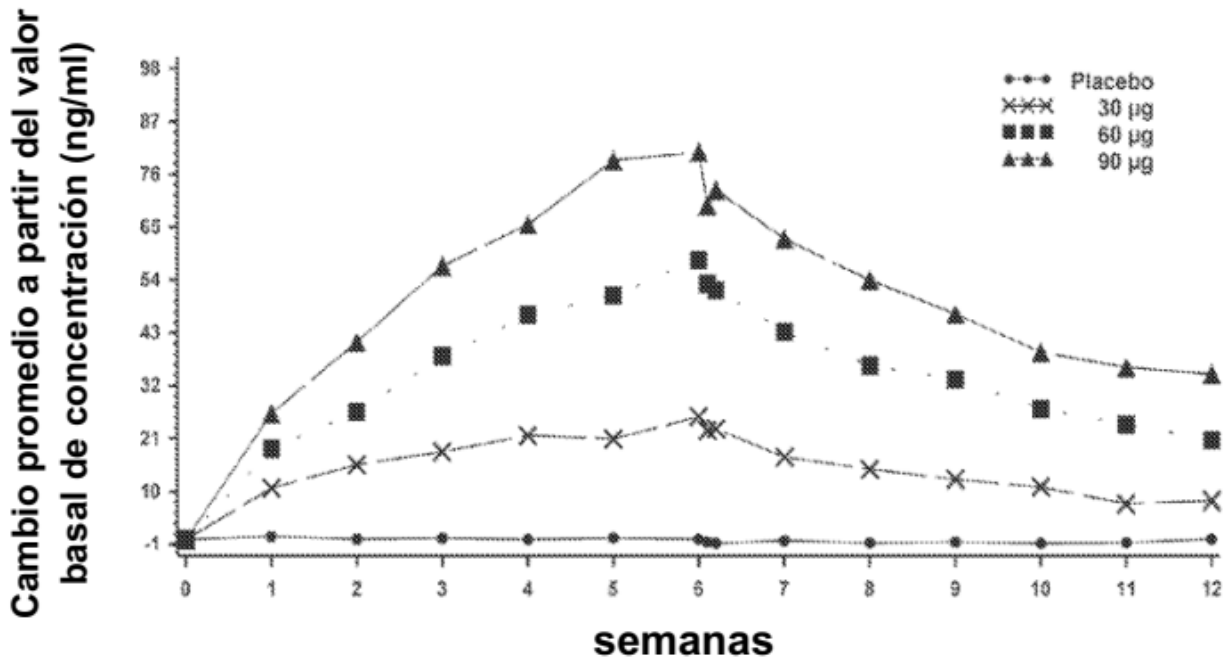


Figura 5

Características	Placebo N=29	30µg N=12	60µg N=16	90µg N=14
Valor basal (ng/mL)				
Media (DE)	16.23 (8.29)	16.21 (7.34)	19.79 (8.69)	18.37 (9.77)
Mediana	12.87	17.24	21.21	16.65
Mín, Máx	4.35, 30.43	5.02, 25.83	5.83, 32.45	6.67, 38.86
C_{max} (ng/mL)¹				
Media (DE)	3.58 (3.61)	27.75 (8.21)	60.33 (18.97)	85.69 (26.90)
Mediana	2.97	28.13	60.77	76.04
Mín, Máx	-0.58, 13.83	10.75, 43.39	30.31, 89.54	55.44, 146.35
AUC_{0-48h} (ng·d/mL)				
Media (DE)	9.19 (85.66)	689.15 (238.14)	1477.80 (360.22)	2060.95 (586.86)
Mediana	22.62	657.19	1472.18	1896.27
Mín, Máx	-171.75, 214.62	303.97, 1208.29	685.75, 2141.08	1316.39, 3206.31
t_{max} (d)¹				
Media (DE)	34.97 (30.79)	37.75 (10.41)	41.13 (5.24)	42.50 (5.06)
Mediana	23.00	42.50	43.00	43.00
Mín, Máx	1.00, 87.00	8.00, 44.00	29.00, 45.00	35.00, 56.00
t_{1/2} (d)¹				
Media (DE)	- (-)	25.32 (13.98)	32.67 (8.59)	49.62 (51.09)
Mediana	-	24.06	30.85	36.32
Mín, Máx	-, -	5.16, 49.35	19.44, 48.11	23.15, 224.03

¹Los datos son hasta EOS

Abreviaturas: Mín: mínimo; Máx: máximo

Figura 6

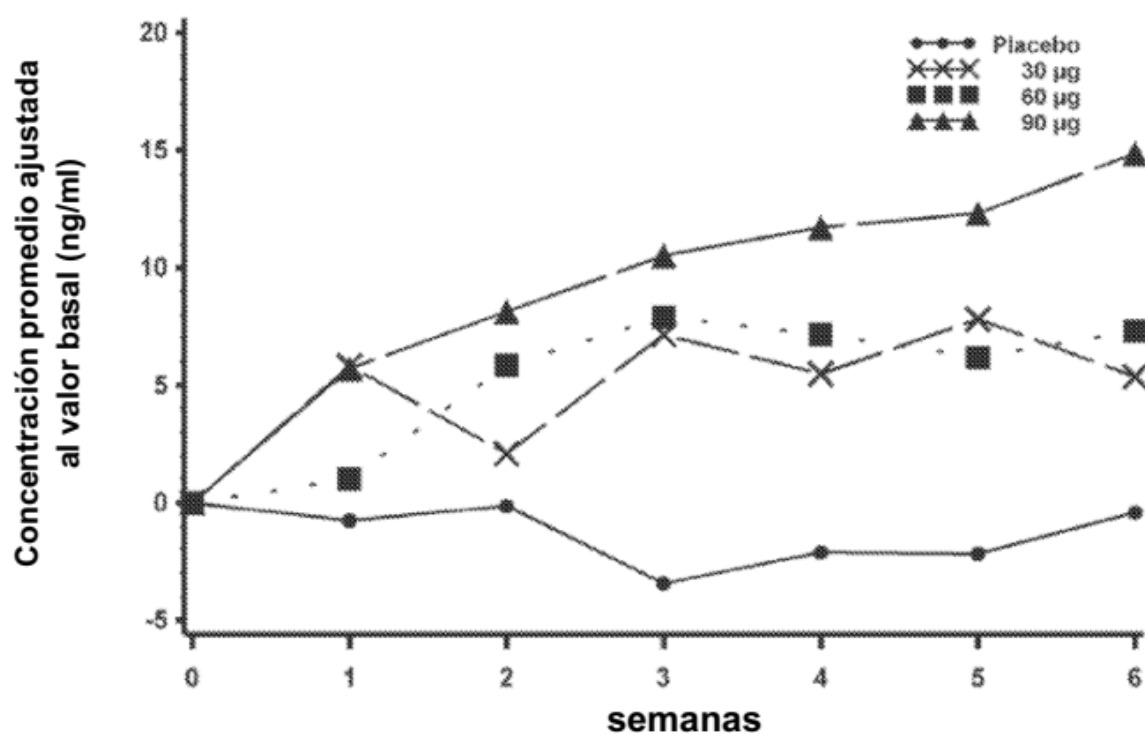
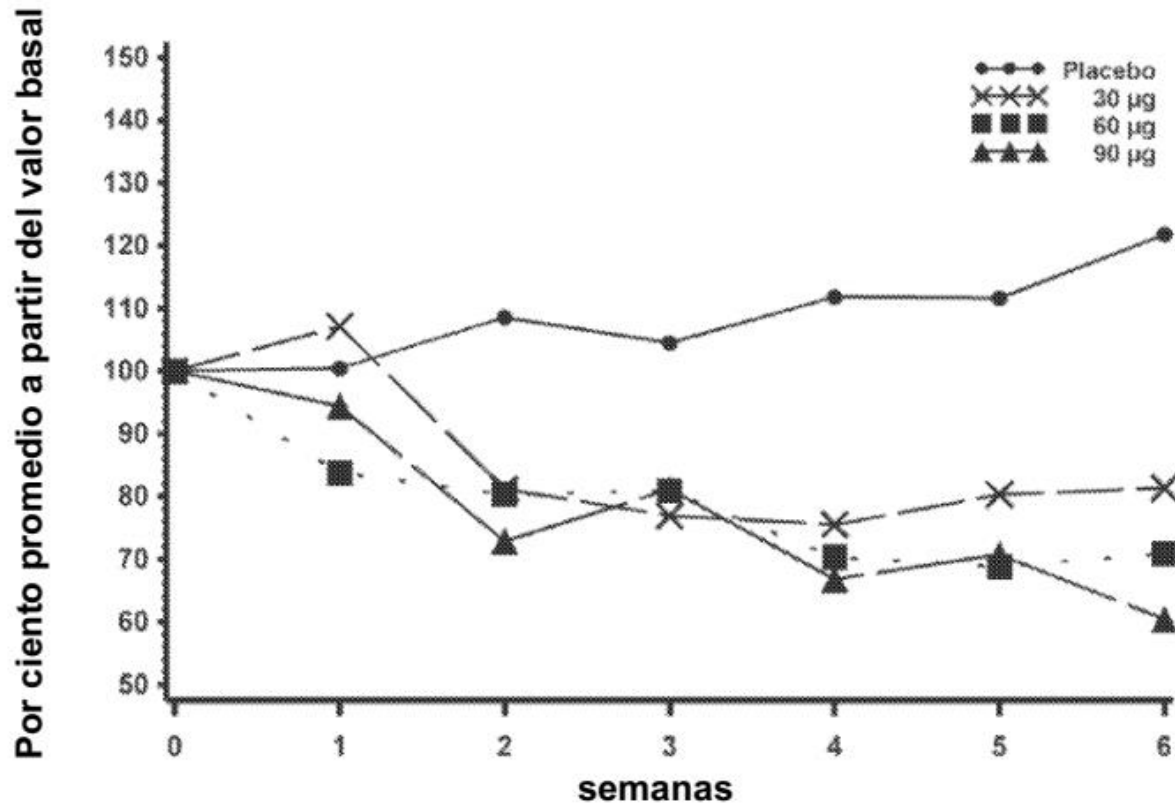


Figura 7

Características	Placebo N=29	30µg N=12	60µg N=16	90µg N=14
Valor basal (pg/mL)				
Media (DE)	23.14 (12.51)	18.47 (7.97)	20.96 (6.56)	21.38 (7.70)
Mediana	18.57	15.52	18.73	21.02
Mín, Máx	7.00, 52.07	5.07, 30.67	12.77, 33.63	10.70, 36.63
C_{max} (pg/mL)[†]				
Media (DE)	9.07 (7.99)	18.05 (20.24)	16.58 (9.30)	23.71 (13.63)
Mediana	7.30	9.95	17.35	20.92
Mín, Máx	-1.57, 34.13	3.53, 78.37	-10.33, 29.90	5.50, 48.30
AUC_{0-6h} (pg·d/mL)				
Media (DE)	-44.08(262.50)	252.70 (390.07)	198.86 (295.73)	396.03 (291.81)
Mediana	-12.17	165.83	290.33	393.36
Mín, Máx	-726.25, 509.95	-112.18, 1295.40	-593.93, 553.00	72.05, 1188.60
t_{max} (d)[†]				
Media (DE)	21.55 (16.86)	30.67 (8.12)	25.19 (10.81)	26.64 (13.30)
Mediana	23.00	30.00	22.50	23.00
Mín, Máx	1.00, 44.00	16.00, 42.00	8.00, 43.00	7.00, 44.00

[†]Los datos son hasta EOS

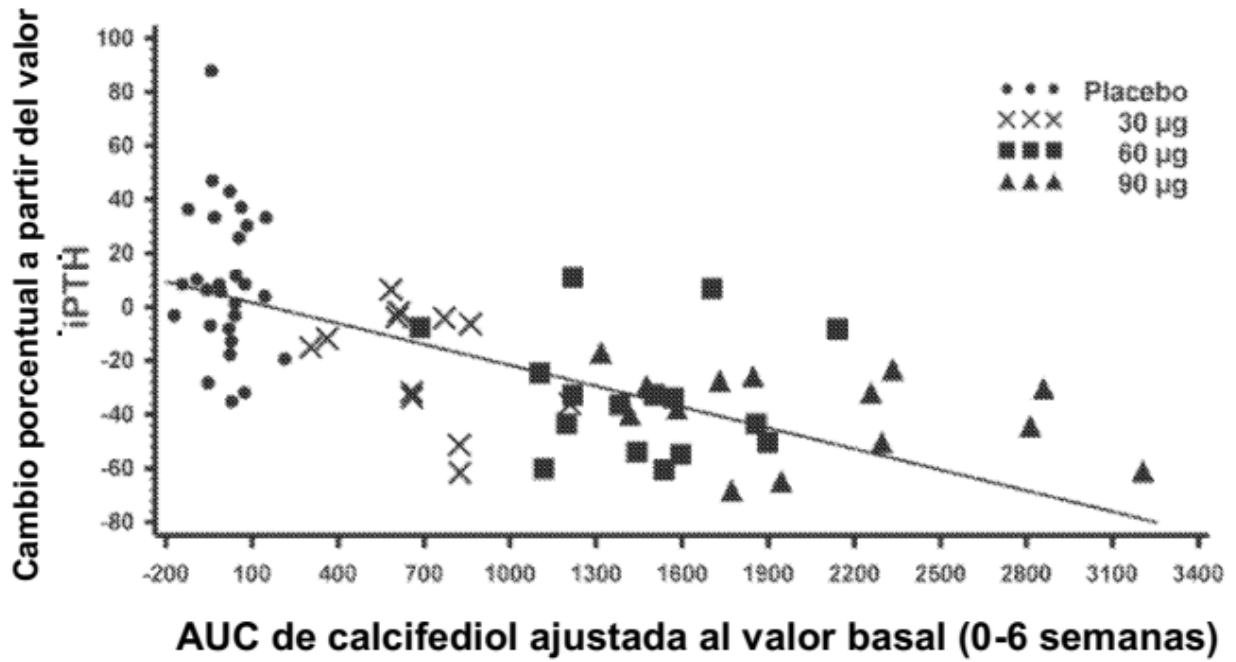
Abreviaturas: Min: mínimo; Máx: máximo

Figura 8**Figura 9**

Características	Placebo N=29	30µg N=12	60µg N=16	90µg N=14
Valor basal¹ (pg/mL)				
Media (DE)	144.62 (67.47)	156.28 (57.92)	118.46 (25.89)	155.88 (58.51)
Mediana	130.63	161.22	113.78	135.08
Mín, Máx	64.10, 323.27	81.03, 253.97	82.23, 167.85	96.33, 291.25
C_{min} (pg/mL)				
Media (DE)	-38.80 (33.35)	-67.84 (36.71)	-63.09 (21.57)	-86.04 (37.39)
Mediana	-32.63	-62.48	-63.33	-80.51
Mín, Máx	-133.03, -3.90	-140.27, -29.83	-104.77, -24.83	-184.10, -41.27
AUC_{0-6wk} (pg•d/mL)				
Media (DE)	176.02 (1575.81)	-896.76 (1215.80)	-1322.53 (723.32)	-1560.91 (820.99)
Mediana	180.95	-1029.50	-1325.92	-1303.40
Mín, Máx	-3059.00, 4463.65	-2812.60, 1457.05	-2228.40, -177.45	-3743.70, -575.75
t_{min} (d)				
Media (DE)	21.14 (14.21)	32.08 (8.53)	29.38 (10.39)	32.29 (12.61)
Mediana	21.00	32.50	32.00	37.00
Mín, Máx	1.00, 44.00	15.00, 42.00	8.00, 43.00	8.00, 44.00

¹El valor basal es el promedio de visitas 1 (o 2 de lavado), 3, y 4.

Figura 10
Calcifediol



1,25-dihidroxivitamina D

Figura 11

