

(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**(11) **NO/EP 2148661 B1****NORGE**(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/593 (2006.01)
A61K 47/06 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)**Patentstyret**

(21)	Oversettelse publisert	2013.04.29
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2012.12.12
(86)	Europeisk søknadsnr	08746908.6
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.04.25
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.02.03
(30)	Prioritet	2007.04.25, US, 913853 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Cytochroma Inc., 100 Allstate Parkway, Suite 600, Markham, ON L3R 6H3, Canada Proventiv Therapeutics, LLC, 2333 Waukegan Road Suite E100, Bannockburn, IL 60015, USA
(72)	Oppfinner	BISHOP, Charles, W., 8550 Bakken Road, Mount Horeb, WI 53572, USA TABASH, Samir, P., 131 Toscana Drive, Whitby, ON L1R 2Z9, Canada AGUDOAWU, Sammy, A., 3123 Cabano Crescent, Mississauga, ON L5M 0C5, Canada WHITE, Jay, A., 194 Stellick Ave., Newmarket, ON L3X 1T3, Canada CRAWFORD, Keith, H., 163 Whitehaven Circle, Highlands Ranch, CO 80129, USA MESSNER, Eric, J., 1308 Edgewood Road, Lake Forest, Illinois 60045, USA PETKOVICH, P. Martin, 35 Lakeland Point Drive, Kingston, ON K7M 4E8, Canada
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Orale preparater med kontrollert frigivelse som omfatter vitamin D forbindelse og voksaktig bærer
(56)	Anførte publikasjoner	US-A1- 2004 101 554 WO-A-03/039521 WO-A-03/047595 WO-A-91/12807

Beskrivelse**Bakgrunn****Oppfinnelsens område**

Beskrivelsen angår generelt farmasøytiske preparater med kontrollert frigivelse. Mer
5 spesielt angår oppfinnelsen en formulering med kontrollert frigivelse for oral
avlevering av en vitamin D forbindelse.

Kort beskrivelse av beslektet teknologi

Kolekalsiferol og ergokalsiferol (samlet omtalt som "vitamin D") er fettoppløselige
10 sekosteroidforløpere for vitamin D prohormoner. Vitamin D metabolitter kjent som 25-
hydroksyvitamin D₂ og 25-hydroksyvitamin D₃ (samlet omtalt her som "25-
hydroksyvitamin D") er fettoppløselige steroid-prohormoner for vitamin D hormoner
som bidrar til å opprettholde normale nivåer av kalsium og fosfor i blodstrømmen.

15 Kolekalsiferol og ergokalsiferol er normalt tilstede ved stabile, lave konsentrasjoner i
humant blod. Liten, om noen, økning i blodvitamin D nivåer forekommer etter
måltider, da dietter uten tilsetning har lavt vitamin D innhold, selv dem som
inneholder matvarer som er blitt beriket med vitamin D. Nesten all human vitamin D
tilførsel, kommer fra berikede matvarer, eksponering for sollys eller fra
20 diettstøttemidler, hvor den sistnevnte kilden er stadig viktigere. Blodvitamin D nivåer
øker kun gradvis, om over hodet, etter sollyseksponering, da kutant 7-
dehydroksykolesteril modifiseres ved UV-stråling til pre-vitamin D₃, som gjennomgår
termisk omdannelse i huden til kolekalsiferol over en periode på flere dager før
sirkulasjon i blodet. I motsetning til dette, vil støttemidler slik som dem som nå er
25 tilgjengelige, føre til markerte økninger i intraluminale blodnivåer og intracellulære
nivåer av vitamin D som er proporsjonale med den administrerte dosen.

Både kolekalsiferol og ergokalsiferol metaboliseres til prohormoner ved enzymer som
primært er lokalisert i leveren i menneskekroppen. Kolekalsiferol metaboliseres til et
30 prohormon 25-hydroksyvitamin D₃, og ergokalsiferol metaboliseres til to prohormoner,
25-hydroksyvitamin D₂ og 24(S)-hydroksyvitamin D₂. Kolekalsiferol og ergokalsiferol
kan også metaboliseres til prohormoner utenfor leveren i bestemte celler, slik som
enterocytter, ved enzymer som er identiske eller tilsvarende dem man finner i leveren.
Økte konsentrasjoner av hver forløper øker prohormonproduksjon, og likeledes vil
35 nedsettelse av forløperkonsentrasjoner nedsette hormonproduksjon. Svingninger i
blodnivåene av kolekalsiferol og/eller ergokalsiferol ("kolekalsiferol/ergokalsiferol")
kan på transient måte øke intracellulære vitamin D konsentrasjoner, akselerere

prohormonproduksjon, og øke intracellulære og blod-prohormonkonsentrasjoner. Svingninger i blodnivåene av kolekalsiferol og/eller ergokalsiferol kan også mette enzymene som produserer prohormonene, som fører til at overskudd av vitamin D kataboliseres eller blir stukket unna for langtidslagring i adiposevev. Vitamin D lagret i adiposevev er mindre tilgjengelig for fremtidig omdannelse til prohormoner.

Svingninger i intraluminale nivåer av vitamin D etter inntak av nåværende orale supplementer kan direkte boost vitamin D og prohormonkonsentrasjoner i de lokale enterocytter, for derved å utvise "første passering" effekter på kalsium- og fosformetabolisme i tynntarmen.

10

Vitamin D prohormoner metaboliseres ytterligere i nyrene til potente hormoner. Prohormonet 25-hydroksyvitamin D₃ metaboliseres til et hormon 1α,25-dihydroksyvitamin D₃ (eller kalsitriol); likeledes metaboliseres 25-hydroksy vitamin D₂ og 24(S)-dihydroksy vitamin D₂ til hormoner kjent som henholdsvis 1α,25-dihydroksyvitamin D₂ og 1α,24(S)-dihydroksyvitamin D₂. Produksjon av disse hormoner fra prohormoner kan også forekomme utenfor nyrene i cellene som inneholder det eller de nødvendige enzymer.

Svingninger i blod- eller intracellulære prohormonkonsentrasjoner kan fremme overskytende ekstrarenal hormonproduksjon som fører til lokale bivirkninger på kalsium- og fosformetabolisme. Slike svingninger kan også inhibere hepatisk prohormonproduksjon fra påfølgende supplerende vitamin D, og fremme katabolisme av både vitamin D og 25-hydroksyvitamin D i nyrene og andre vev.

Blodvitamin D hormon konsentrasjoner forblir generelt konstante gjennom dagen i friske individer, men kan variere signifikant over lengre tidsperioder forbundet med årsmessige forandringer i sollyseksposering eller opprettholdte forandringer i vitamin D inntak. Normalt er blodnivåer av kolekalsiferol, ergokalsiferol og de tre vitamin D prohormonene også konstante gjennom dagen, gitt en opprettholdt, adekvat tilførsel av vitamin D fra sollyseksposering, og en ikke-supplert diett. Blodnivåer av kolekalsiferol og ergokalsiferol kan imidlertid øke markert etter administrering av for tiden tilgjengelige vitamin D supplementer, særlig ved doser som generelt overskrider de mengder som er nødvendig for å forhindre vitamin D mangel, rakitt eller osteomalasi.

35

Vitamin D hormoner har vesentlige roller innen den humane helsen som er mediert ved intracellulære vitamin D reseptorer (VDR). Særlig vil vitamin D hormonene

regulere blodkalsiumnivåer ved å kontrollere absorpsjonen av kalsium i kosten ved tyntarmen, og reabsorpsjon av kalsium ved nyrene. Overskudd av hormonnivåer kan føre til unormalt økt urinkalsium (hyperkalsiuri), blodkalsium (hyperkalsemi) og blodfosfor (hyperfosfatemi). Vitamin D hormoner deltar også i reguleringen av celledifferensiering og vekst, paratyroideahormon (PTH) sekresjon ved paratyroideakjertlene, og normal bendannelse og metabolisme. Videre er vitamin D hormoner nødvendig for den normale funksjonering av muskel-skjelettsystemet, immunsystemet, og renin-angiotensinsystemet. En rekke andre roller for vitamin D hormoner er postulert og belyst basert på den dokumenterte tilstedeværelsen av intracellulære VDR i nærmest hvert eneste humane vev.

Sekundær hyperparatyroidisme er en lidelse som primært utvikler seg på grunn av vitamin D mangel. Den er kjennetegnet ved unormalt økte blodnivåer av PTH, og i fravær av tidlige deteksjoner og behandling, blir den forbundet med paratyreoideakjertelhyperplasi, og en konstellasjon av metabolske bensykdommer. Det er en vanlig komplikasjon ved kronisk nyresykdom (CKD), med økende forekomst når CKD utvikles. Sekundær hyperparatyroidisme kan også utvikle seg i individer med friske nyrer, som skyldes miljømessige faktorer, kulturelle faktorer, eller diettfaktorer, som forhindrer adekvat tilførsel av vitamin D.

Når det gjelder sekundær hyperparatyroidisme og dens forekomst ved CKD, er der et progressivt tap av celler i de proksimale nefroner, det primære setet for syntese av vitamin D hormoner (samlet "1,25-dihydroksyvitamin D") fra 25-hydroksyvitamin D₃ og 25-hydroksyvitamin D₂. I tillegg fører tap av fungerende nefroner til retensjon av fosforoverskudd som reduserer aktiviteten av renal 25-hydroksyvitamin D-1 α -hydroksylase, enzymet som katalyserer reaksjonen for å produsere D hormoner. Disse to hendelser står for de lave serumnivåene av 1,25-dihydroksyvitamin D som man vanligvis finner i pasienter med moderat til alvorlig CKD når vitamin D tilførsel er adekvat.

Reduserte serumnivåer av 1,25-dihydroksyvitamin D fører til økt, og til sist overdreven, sekresjon av PTH ved direkte og indirekte mekanismer. Den resulterende hyperparatyroidisme fører til en markert økt ben-turnover, og dens medfølgende sykdom renal osteodystrofi, som kan inkludere en rekke andre sykdommer, slik som osteitis fibrosa cystica, osteomalasi, osteoporose, ekstraskjeletal kalsifikasjon og beslektede lidelser, f.eks. bensmerte, særlig inflammasjon og Mockbergers sklerose. Reduserte serumnivåer av 1,25-dihydroksyvitamin D kan også føre til muskelsvakhet

og vekstretardasjon med skjelettdeformiteter (som man ofte ser i pediatriske pasienter).

5 Blodnivåer av 1,25-dihydroksyvitamin D reguleres nøyaktig ved hjelp av en feedbackmekanisme som involverer PTH. Renal 1 α -hydroksylase (eller CYP27B1) stimuleres ved PTH og inhiberes i 1,25-dihydroksyvitamin D. Når blodnivåer av 1,25-dihydroksyvitamin D faller, føler paratyroideakjertlene denne forandringen via intracellulære vitamin D reseptorer, og utskiller PTH. Utskilt PTH stimulerer ekspresjonen av renal CYP27B1, og øker derved produksjonen av vitamin D hormoner. 10 Når blodkonsentrasjoner 1,25-dihydroksyvitamin D øker igjen, vil paratyroideakjertlene svekke ytterligere PTH-sekresjon. Når blod PTH nivåer faller, avtar renal produksjon av vitamin D hormoner. Økende blodnivåer av 1,25-dehydroksyvitamin D inhiberer også direkte ytterligere vitamin D hormonproduksjon ved CYP27B1.

15 PTH-sekresjon kan være unormalt undertrykt i situasjoner hvor blod 1,25-dihydroksyvitamin D konsentrasjoner blir overdrevet økte, noe som kan forekomme i forbindelse med visse lidelser slik som sarkoidose, eller som et resultat av bolusdose av vitamin D hormonforsterkningsterapier. Oversuppresjon av PTH-sekresjon kan føre 20 til eller forverre forstyrrelser i kalsiumhomeostase. Paratyroideakjertlene og renal CYP27B1 er usedvanlig sensitive for forandringer i blodkonsentrasjoner av vitamin D hormoner, slik at serum 1,25-dihydroksyvitamin D er tett regulert, og fluktuerer opp eller ned med mindre enn 20 % i løpet av en 24 timers periode. I motsetning til renal produksjon av vitamin D hormoner, er ekstrarenal produksjon ikke under presis 25 feedback kontroll.

Blodnivåer av 1,25-dihydroksyvitamin D og substrat 25-hydroksyvitamin D prohormon, og regulering derav, kan også gjennomføres ved vitamin D 30 hormonanaloger, slik som 1 α -hydroksyvitamin D₂ og 19-nor-1,25-dihydroksyvitamin D₂.

Virkningene av vitamin D hormoner på spesifikke vev avhenger av graden av deres binding til (eller okkupering av) de intracellulære VDR i disse vev. Kolekalsiferol og ergokalsiferol har affiniteter for VDR som er estimert til å være minst 100 ganger 35 lavere enn dem for vitamin D hormonene. Som en konsekvens vil fysiologiske konsentrasjoner av kolekalsiferol og ergokalsiferol utvise små, om noen, biologiske virkninger uten tidligere metabolisme til vitamin D hormoner. Suprafysiologiske nivåer

av kolekalsiferol og ergokalsiferol, i området 10 til 1000 ganger høyere enn normalt, kan imidlertid okkupere tilstrekkelige VDR og utvise virkninger som vitamin D hormonene. Likeledes har prohormonene 25-hydroksyvitamin D₂ og 25-hydroksyvitamin D₃ i alt vesentlig identiske affiniteter for VDR som også er estimert til å være minst 100 ganger lavere enn dem for vitamin D hormonene. Som en følge, har fysiologiske konsentrasjoner av 25-hydroksyvitamin D₂ og 25-hydroksyvitamin D₃ liten, om noen, biologiske virkninger uten tidligere metabolisme til vitamin D hormoner. Suprafysiologiske nivåer av 25-hydroksyvitamin D₂ og 25-hydroksyvitamin D₃, i området 10 til 1000 ganger høyere enn normalt, kan imidlertid okkupere VDR tilstrekkelig til å utvise virkninger slik som vitamin D hormoner.

Produksjon av vitamin D prohormoner faller når det er for lite vitamin D, som ved tilstander som vitamin D insuffisiens og vitamin D mangel (alternativt, hypovitaminose D). Lav produksjon av vitamin D prohormoner fører til lave blodnivåer av 25-hydroksyvitamin D. Mangelfull vitamin D tilførsel utvikles ofte i individer som ikke hyppig eksponeres for sollys, har kronisk mangelfulle inntak av vitamin D, eller lider av tilstander som reduserer tarmabsorpsjon av fettoppløselige vitaminer slik som vitamin D. Det er nylig blitt rapportert at de fleste individer som lever på de nordlige breddegrader har mangelfull vitamin D tilførsel. Forblitt ubehandlet, kan mangelfull vitamin D tilførsel føre til alvorlige benlidelser som inkluderer rakitt og osteomalasi.

The Institute of Medicine (IOM) of the National Academy of Sciences har konkludert med at et adekvat inntak (AI) av vitamin D for friske individer varierer fra 200 til 600 IU pr. døgn, avhengig av individets alder og kjønn. Det vises til Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Dietary reference intakes: calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride, Washington, DC: National Academy Press (1997), inkorporert her ved referanse. AI for vitamin D ble primært definert på grunnlag av serum 25-hydroksyvitamin D nivå tilstrekkelig til å forhindre vitamin D mangelsykdom, rakitt eller osteomalasi (eller 11 ng/ml). IOM etablerte også et "Tolerable Upper Intake Level" (UL) for vitamin D på 2000 IU pr. døgn, basert på bevis om at høyere doser er forbundet med en økt risiko for hyperkalsiuri, hyperkalsemi og relaterte medfølgende tilstander som inkluderer hjerterarytmier, slag og generalisert vaskulær og annen mykvev kalsifisering.

De for tiden tilgjengelige orale vitamin D supplementer er langt fra ideelle for å oppnå og opprettholde optimale blod 25-hydroksyvitamin D nivåer. Disse preparater inneholder typisk 400 IU til 5000 IU vitamin D₃ eller 50000 IU vitamin D₂ og er

formulert for rask eller umiddelbar frigivelse i gastrointestinalkanalen. Når administrert i kronisk høye doser, som ofte kreves for vitamin D overflod, har disse produkter signifikante og ofte alvorlige begrensninger som er oppsummert nedenfor.

5 Høye doser av vitamin D supplementer med umiddelbar frigivelse produserer markerte svingninger i vitamin D blodnivåer, og fremmer derved: (a) lagring av vitamin D i adiposevev, som er uønsket fordi lagret vitamin D er mindre tilgjengelig for senere hepatisk omdannelse til 25-hydroksyvitamin D; (b) hepatisk katabolisme av vitamin D til metabolitter som er mindre anvendbare, eller ikke lenger anvendbare for boosting
10 av 25-hydroksyvitamin D blodnivåer via 24- og/eller 26-hydroksylering; og (c) overdreven intracellulær 24- eller 25-hydroksylering av vitamin D, som fører til økt risiko for hyperkalsiuri, hyperkalsemi og hyperfosfatemi.

Høye doser av vitamin D supplementer med umiddelbar frigivelse produserer også
15 svingninger eller topper i blod og intracellulære 25-hydroksyvitamin D nivåer, og fremmer derved: (a) overdreven ekstrarenal produksjon av vitamin D hormoner, og fører til lokale avvik i kalsium- og fosforhomeostaser, og økt risiko for hyperkalsiuri, hyperkalsemi og hyperfosfatemi; (b) akselerert katabolisme av både vitamin D og 25-hydroksyvitamin D ved 24- og/eller 26-hydroksylering i nyre og annet vev; (c)
20 nedregulering av hepatisk produksjon av vitamin D prohormoner, som unødvendig forhindrer den effektive replesjon av vitamin D insuffisiens eller mangel; og (d) lokale avvik i kalsium- og fosforhomeostase mediert ved direkte binding til VDR.

Videre produserer høye doser av vitamin D supplementer med umiddelbar frigivelse
25 suprafysiologiske farmakologiske konsentrasjoner av vitamin D, f.eks. i lumen av duodenum, som fremmer: (a) 25-hydroksylering i enterocytene og lokal stimulering av intestinal absorpsjon av kalsium og fosfor, som fører til økt risiko for hyperkalsiuri, hyperkalsemi og hyperfosfatemi; (b) katabolisme av vitamin D ved 24- og/eller 26-hydroksylering i lokale enterocytter, som fører til nedsatt systemisk biotilgjengelighet;
30 og (c) absorpsjon primært via kylomikroner, som fører til økt hepatisk katabolisme.

Vitamin D supplering over UL behøves ofte i visse individer, men for tiden tilgjengelige orale vitamin D supplementer er imidlertid ikke godt egnet for å opprettholde 25-hydroksyvitamin D blodnivåer ved optimale nivåer, gitt problemene med
35 administrering av høye doser av vitamin D forbindelser med umiddelbar frigivelse.

Vitamin D hormonkonsentrasjoner i blod forblir generelt også konstante gjennom døgnet i friske individer, men kan variere signifikant over lengre tidsperioder som svar på periodiske forandringer av sollyseksposering eller opprettholdte endringer i vitamin D inntak. Markerte forskjeller i normale vitamin D hormonnivåer observeres vanligvis
 5 blant friske individer, hvor noen individer har stabile konsentrasjoner helt ned til omtrent 20 pg/ml, og andre så høyt som omtrent 70 pg/ml. På grunn av dette omfattende normalområdet, har medisinske fagpersoner vanskelighet med å tolke isolerte laboratoriebestemmelser av total 1,25-dihydroksyvitamin D i serum, hvor en verdi på 25 pg/ml kan representere normalverdi for ett individ eller en relativ mangel i
 10 et annet.

Forbigående lave blodnivåer av 1,25-dihydroksyvitamin D stimulerer paratyroideakjertler til å utskille PTH i korte perioder som ender når normale vitamin D hormonnivåer i blod er restaurert. I motsetning vil kronisk lave blodnivåer av 1,25-dihydroksyvitamin D kontinuerlig stimulere paratyroideakjertler til å utskille PTH, som
 15 resulterer i en lidelse kjent som en sekundær hyperparatyreoidisme. Kronisk lave hormonnivåer nedsetter også kalsiumabsorpsjon i tarmen, som fører til nedsatte kalsiumkonsentrasjoner (hypokalsemi) i blod som ytterligere stimulerer PTH-sekresjon. Kontinuerlig stimulerte paratyroideakjertler blir i økende grad
 20 hyperplastiske, og utvikler til slutt resistens overfor regulering ved vitamin D hormoner. Uten tidlig deteksjon og behandling, vil sekundær hyperparatyroidisme progressivt øke i alvorlighet, og bevirke svekkende metabolske bensykdommer som inkluderer osteoporose og renal osteodystrofi.

Kronisk lave blodnivåer av 1,25-dihydroksyvitamin D utvikles når der er utilstrekkelig renal CYP27B1 til å produsere den nødvendige tilførsel av vitamin D hormoner, en situasjon som vanligvis oppstår ved CKD. Aktiviteten av renal CYP27B1 avtar når "Glomerular Filtration Rate" (GFR) faller under omtrent 60 ml/min./1,73 m² som skyldes tap av funksjonerende nefroner. Ved sluttstadium renal sykdom "end-stage
 30 renal disease" (ESRD), når nyrene svikter fullstendig, og hemodialyse er nødvendig for å overleve, blir renal CYP27B1 ofte helt fraværende. Eventuelt gjenværende CYP27B1 inhiberes i stor grad ved økt serumfosfor (hyperfosfatemi) bevirket ved inadekvat renal utskillelse av kostfosfor.

Kronisk lave blodnivåer av 1,25-dihydroksyvitamin D utvikles også på grunn av mangel på vitamin D prohormoner, da renal hormonproduksjon ikke kan fortsette uten nødvendige forløpere. Prohormonproduksjon avtar markert når det er dårlig tilgang på

kolekalsiferol og ergokalsiferol, en tilstand som ofte beskrives ved betegnelser slik som "vitamin D insuffisiens", "vitamin D mangel" eller "hypovitaminose D". Måling av 25-hydroksyvitamin D nivåer i blod har derfor blitt en akseptert metode blant profesjonelle helsearbeidere for å måle vitamin D status. Nylige studier har dokumentert at størsteparten av CKD-pasienter har lave blodnivåer av 25-hydroksyvitamin D, og at den alminnelige forekomst av vitamin D insuffisiens og mangel øker når CKD utvikles.

Av dette følger at individer som er mest sårbare for å utvikle kronisk lave blodnivåer av 1,25-hydroksyvitamin D er dem med CKD. De fleste CKD-pasienter har typisk nedsatte nivåer av renal CYP27B1, og en mangel på 25-hydroksyvitamin D prohormoner. Ikke overraskende utvikler de fleste CKD-pasienter sekundær hyperparatyroidisme. Dessverre er tidlig deteksjon og behandling av sekundær hyperparatyroidisme ved CKD sjelden, for ikke å snakke om forebygging.

"The National Kidney Foundation" (NKF) har nylig gjort det medisinske miljøet oppmerksom på behovet for tidlig deteksjon og behandling av sekundær hyperparatyroidisme ved å publisere "Kidney Disease Outcomes Quality Initiative" (K/DOQI) Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease [*Am. J. Kidney Dis.* 42:S1-S202, 2003]]. K/DOQI retningslinjene identifiserte den primære etiologien av sekundær hyperparatyroidisme som kronisk lave blodnivåer av 1,25-dihydroksyvitamin D, og anbefalte jevnlig screening i CKD stadier 3 til 5 for økte PTH blodnivåer i forhold til stadie-spesifikke PTH-målområder, som for stadium 3 er 35-70 pg/ml (ekvivalent med 3,85-7,7 pmol/l), for stadium 4 er 70-110 pg/ml (ekvivalent med 7,7-12,1 pmol/l), og for stadium 5 er 150-300 pg/ml (ekvivalent med 16,5-33,0 pmol/l) (definert i K/DOQI Guideline nr. 1). I det tilfellet at screening viste en iPTH-verdi som var over områder som var gjenstand for CKD stadier 3 og 4, rekommanderte retningslinjene en oppfølgingsevaluering av totalt 25-hydroksyvitamin D i serum for å detektere mulig vitamin D insuffisiens eller mangel. Dersom 25-hydroksyvitamin D under 30 ng/ml ble observert, var den anbefalte intervensjon vitamin D replasjonsterapi ved å anvende oralt administrert ergokalsiferol. Dersom 25-hydroksyvitamin D over 30 ng/ml ble observert, var den anbefalte intervensjon vitamin D hormonerstatningsterapi ved å anvende kjente orale eller intravenøse vitamin D hormoner eller analoger. Retningslinjene anbefalte ikke samtidig anvendelse av vitamin D replasjonsterapi og vitamin D hormonerstatningsterapi, som er konsistent med advarsler som gitt av the Food and

Drug Administration i pakningsvedlegg med hensyn til vitamin D
hormonerstatningsprodukter.

NKF/KDOQI retningslinjene definerte vitamin D suffisiens som serum 25-
5 hydroksyvitamin D nivåer ≥ 30 ng/ml. Anbefalt vitamin D replesjonsterapi for
pasienter med "vitamin D insuffisiens", definert som serum 25-hydroksyvitamin D på
16-30 ng/ml, var 50000 IU pr. måned for oral vitamin D₂ i 6 måneder, gitt enten i
enkle månedlige doser, eller i oppdelte doser på omtrent 1600 IU pr. dag. Anbefalt
replesjonsterapi for pasienter med "vitamin D mangel" var mer aggressiv: for "mild"
10 mangel, definert som serum 25-hydroksyvitamin D på 5-15 ng/ml, anbefalte
retningslinjene 50000 IU pr. uke for oral vitamin D₂ i 4 uker, etterfulgt av 50000 IU
pr. måned i ytterligere 5 måneder, og for "alvorlig" mangel, definert som serum 25-
hydroksyvitamin D under 5 ng/ml, anbefalte retningslinjene 50000 IU/uke av oral
vitamin D₂ i 12 uker, etterfulgt av 50000 IU/måned i ytterligere 3 måneder. Doser på
15 50000 IU pr. uke er omtrent ekvivalent med 7000 IU pr. dag.

Oppsummering

Ett aspekt av beskrivelsen tilveiebringer en fast eller halvfast, voksaktig farmasøytisk
formulering for kontrollert frigivelse av en vitamin D forbindelse i mage-tarm-kanalen
20 til et individ som inntar formuleringen. Formuleringen inkluderer et voksaktig
bæremiddel med kontrollert frigivelse, et lipoid middel, en oljeaktig vehikkel for
vitamin D forbindelsen, og en vitamin D forbindelse. Formuleringen sørger for
kontrollert frigivelse av vitamin D forbindelsen innlemmet deri. Formuleringen er
foretrukket uten, eller i alt vesentlig uten, desintegrerende midler.

25 I et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen en doseform av en vitamin D forbindelse
med kontrollert frigivelse som inneholder (a) en farmakologisk aktiv mengde av en
vitamin D forbindelse, og (b) et frigivelsesmodifiserende middel som kontrollerer
frigivelsesraten for vitamin D forbindelsen fra doseformen for å redusere C_{max}
30 og/eller utsette T_{max} og/eller nedsette C_{max24t}/C_{24t} som beskrevet her. Foretrukket
er både C_{max} redusert og T_{max} er utsatt (økt). Slike doseformer med kontrollert
frigivelse utviser fordelen med økt eliminerings-halveringstid, og/eller redusert
toksisitet og/eller forbedret potens (f.eks. evnen til å administrere en redusert dose av
vitamin D forbindelse, eller administrere sjeldnere, for å oppnå en tilsvarende
35 terapeutisk effekt sammenlignet med en doseringsform med umiddelbar frigivelse). I
noen utførelsesformer, inkluderer det frigivelsesmodifiserende middel et voksaktig
bæremiddel med kontrollert frigivelse, et lipid middel, og en oljeaktig vehikkel for

vitamin D forbindelsen. Det frigivelsesmodifiserende middel og doseformen ifølge oppfinnelsen, kan eventuelt være uten, eller i alt vesentlig uten, desintegrerende midler.

5 Således er én utførelsesform av oppfinnelsen en metode for å administrere en mengde av en vitamin D forbindelse til en pasient slik at maksimal serumkonsentrasjon av vitamin D forbindelsen i et doseintervall (C_{max}) er redusert sammenlignet med C_{max} for en ekvivalent mengde av en vitamin D forbindelse som administreres ved bolus IV injeksjon og/eller en ekvivalent oral doseform med umiddelbar frigivelse. Likeledes
10 tilveiebringer oppfinnelsen en doseform med kontrollert frigivelse, som har en mengde av en vitamin D forbindelse som, når administrert til en pasient, resulterer i en C_{max} som er mindre enn C_{max} for en ekvivalent mengde av en vitamin D forbindelse administrert ved bolus IV injeksjon, og/eller ved en ekvivalent oral doseform med umiddelbar frigivelse. Reduksjonen er f.eks. foretrukket med en faktor som er minst
15 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, eller 80 %.

En annen utførelsesform av oppfinnelsen er en metode for å administrere en mengde av en vitamin D forbindelse til en pasient slik at den maksimale forandring i serumkonsentrasjon av en vitamin D forbindelse i et doseintervall reduseres
20 sammenlignet med en ekvivalent mengde av en vitamin D forbindelse administrert ved bolus IV injeksjon, og/eller en ekvivalent oral doseform med umiddelbar frigivelse. Likeledes tilveiebringer oppfinnelsen en doseform med kontrollert frigivelse, som har en mengde av en vitamin D forbindelse som, når administrert til en pasient, resulterer i en maksimal forandring i serumkonsentrasjon av en vitamin D forbindelse i et
25 doseintervall som er mindre enn en ekvivalent mengde av en vitamin D forbindelse administrert ved bolus IV injeksjon og/eller ved en ekvivalent oral doseform med umiddelbar frigivelse. Reduksjonen er f.eks. foretrukket med en faktor på minst 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, eller 80 %.

30 En enda ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen er en metode for å administrere en mengde av en vitamin D forbindelse til en pasient slik at forholdet mellom maksimal serumkonsentrasjon innen 24 timer etter administrering av en vitamin D forbindelse, og konsentrasjonen 24 timer etter administrering ($C_{max_{24t}}/C_{24t}$) er redusert sammenlignet med en ekvivalent mengde av en vitamin D forbindelse administrert
35 ved bolus IV injeksjon, og/eller en ekvivalent oral doseform med umiddelbar frigivelse. Likeledes tilveiebringer oppfinnelsen en doseform med kontrollert frigivelse, som har en mengde av en vitamin D forbindelse som, når administrert til en pasient, resulterer

i C_{max24t}/C_{24t} som er mindre enn en ekvivalent mengde av en vitamin D forbindelse administrert ved bolus IV injeksjon, og/eller ved en ekvivalent oral doseform med umiddelbar frigivelse. Reduksjonen er f.eks. foretrukket med en faktor på minst 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 % eller 80 %.

5

I enda en ytterligere utførelsesform angår oppfinnelsen en metode for å administrere en mengde av en vitamin D forbindelse til en pasient slik at elimineringshalveringstiden ($t_{1/2}$) for en vitamin D forbindelse øker sammenlignet med $t_{1/2}$ for en ekvivalent mengde av en vitamin D forbindelse administrert ved bolus IV injeksjon, og/eller en ekvivalent oral doseform med umiddelbar frigivelse. Likeledes tilveiebringer oppfinnelsen en doseform med kontrollert frigivelse som har en mengde av en vitamin D forbindelse som, når administrert til en pasient, resulterer i en $t_{1/2}$ av en vitamin D forbindelse som er større enn $t_{1/2}$ for en ekvivalent mengde av en vitamin D forbindelse administrert ved bolus IV injeksjon, og/eller ved en ekvivalent oral doseform med umiddelbar frigivelse. Økningen er f.eks. foretrukket med en faktor på minst 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %, 200 % eller 300 %.

20

En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen er en metode for å administrere en mengde av en vitamin D forbindelse til en pasient, slik at tiden det tar for at plasmakonsentrasjonen av en vitamin D forbindelse når maksimum i et doseintervall etter administrering (T_{max}) øker sammenlignet med T_{max} for en ekvivalent mengde av en vitamin D forbindelse administrert ved bolus IV injeksjon, og/eller en ekvivalent oral doseform med umiddelbar frigivelse. Likeledes tilveiebringer oppfinnelsen en doseform med kontrollert frigivelse som har en mengde av en vitamin D forbindelse som, når administrert til en pasient, resulterer i T_{max} som er større enn den til en ekvivalent mengde av en vitamin D forbindelse administrert ved bolus IV injeksjon, og/eller ved en ekvivalent oral doseform med umiddelbar frigivelse. Økningen er f.eks. foretrukket med en faktor på minst 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %, 200 %, 300 %, 500 % eller 1000 %.

30

I forskjellige utførelsesformer, betraktes preparatene til å være assosiert med én eller flere fordeler, slik som betegnende nok: økning av biotilgjengeligheten av den inneholdte vitamin D forbindelsen ved å fremme absorpsjon direkte inn i blodstrømmen, heller enn inn i lymfesystemet via kylomikroner; økning av biotilgjengeligheten av den inneholdte vitamin D forbindelsen ved å redusere katabolisme i enterocytene i øvre del av tynntarmen; nedsetting av uønskede første-

35

passeringseffekter av den inneholdte vitamin D forbindelsen på duodenum; unngå produksjon av negative suprafysiologiske svingninger i blodnivåer av vitamin D forbindelsen; forhindre reduksjon av blodkonsentrasjoner av vitamin D forbindelsen under optimale nivåer; gjenopprette blodkonsentrasjonen av vitamin D forbindelsen til optimale nivåer; opprettholde blodkonsentrasjoner av vitamin D forbindelsen ved slike optimale nivåer; nedsette forstyrrelser i vitamin D metabolisme og relaterte avvik i PTH, kalsium- og fosforhomeostase; nedsette risikoen for alvorlige bivirkninger forbundet med vitamin D replasjon og erstatning, som inkluderer hyperkalsiuri, hyperkalsemi, hyperfosfatemi og vitamin D toksisitet. En eller flere av de ovennevnte fordeler ser man uavhengig eller i kombinasjon.

For preparatene og metodene beskrevet her kan foretrukne trinn, foretrukne komponenter, foretrukne sammensetningsmessige områder derav, og foretrukne kombinasjoner av det foregående velges fra forskjellige eksempler som er tilveiebrakt her.

Ytterligere aspekter og fordeler vil fremgå for fagkyndige på området på bakgrunn av den etterfølgende detaljerte beskrivelse, sett i sammenheng med tegningene. Mens preparatene og metodene er åpne for utførelsesformer i forskjellige former, inkluderer beskrivelsen i det etterfølgende spesifikke utførelsesformer med den forståelse at beskrivelsen kun er illustrerende, og skal ikke begrense oppfinnelsen til de spesifikke utførelsesformer som er beskrevet her.

Kort beskrivelse av tegningene

For ytterligere å forenkle forståelsen av den foreliggende oppfinnelse, er 27 tegninger vedlagt her.

Fig. 1 til og med fig. 8 viser riss over forandring i serum 25-hydroksyvitamin D₃ nivåer over de første 24 timer etter administrering for grupper av testindivider som har fått administrert orale doseformer som inkluderer 25-hydroksyvitamin D₃ ifølge eksempel 1. I tillegg viser fig. 7 et "overlay" av sammenligningsdata for formuleringer med umiddelbart og kontrollert frigivelse.

Fig. 9 til og med fig. 11 viser riss over forandringen i serum 25-hydroksyvitamin D₃ nivåer over studieperioden i eksempel 1 for gruppe 7 formulering med kontrollert frigivelse ifølge oppfinnelsen, gruppe 9 formulering med umiddelbar frigivelse ifølge oppfinnelsen, og gruppe 10 intravenøs administrering.

Fig. 12 viser et "overlay" riss av dataene i fig. 9 og fig. 10 for henholdsvis gruppe 7 og gruppe 9 i eksempel 1.

5 Fig. 13 til og med fig. 18 viser gjennomsnittlig farmakokinetikkprofil for minigris dosert med orale formuleringer av 25-hydroksyvitamin D₃ med modifisert umiddelbar frigivelse ifølge eksempel 2. Fig. 19 viser en sammenligning av farmakokinetikkprofiler for MR- og IR-formuleringer av 250 µg 25-hydroksyvitamin D₃ ifølge eksempel 2.

10 Fig. 20 viser profiler for gjennomsnittlig ukorrigert serum 25-hydroksyvitamin D₃ konsentrasjon versus tid for gruppe 1 til 3 av minigris, etter administrering av 25-hydroksyvitamin D₃ ifølge eksempel 3.

15 Fig. 21 til og med fig. 23 viser basislinje korrigeret gjennomsnittlige serum 25-hydroksyvitamin D₃ konsentrasjon-versus-tid profiler for gruppe 1-3 ifølge eksempel 3.

20 Fig. 24 viser gjennomsnittlig forandring i paratyroideahormonnivåer for gruppe 1 dyr fra predose på dag 21, og fig. 25 viser gjennomsnittlig forandring i paratyroideahormonnivåer for gruppe 2 dyr fra predose til dag 21, fra eksempel 3.

25 Fig. 26 viser gjennomsnittlig serum 25-hydroksyvitamin D₃ konsentrasjon-versus -tid profiler for gruppe 1 til 5 av Beagle hunder som fikk administrert 25-hydroksyvitamin D₃ kapsler med modifisert frigivelse ifølge eksempel 4.

Fig. 27 viser en oppløsningsfrigivelsesprofil for 250 µg kapsler ifølge eksempel 2, som viste en gjennomsnittlig frigivelse på omtrent 72 % av 25-hydroksyvitamin D₃ ved 24 timer.

30 **Detaljert beskrivelse**

Som anvendt her er betegnelsen "vitamin D toksisitet" ment å referere til bivirkningene som oppstår fra overdrevent økte vitamin D blodnivåer, som inkluderer én eller flere av kvalme, oppkast, polyuri, hyperkalsiuri, hyperkalsemi og hyperfosfatemi.

35

“Vitamin D insuffisines og mangel” er generelt definert til å ha serum 25-hydroksyvitamin D-nivåer under 30 ng/ml (se National Kidney Foundation guidelines, NKF, Am. J. Kidney Dis. 42:S1-S202 (2003), innlemmet her ved referanse).

5 Som anvendt her referer betegnelsen “hyperkalsemi” til en tilstand i en pasient hvor pasienten har korrigerede serumnivåer av kalsium over 10,2 mg/dl. Normale korrigerede serumnivåer av kalsium for et menneske er mellom omtrent 8,6 til 10,2 mg/dl.

10 Som anvendt her refererer betegnelsen “hyperfosfatemi” til en tilstand hos en pasient med normal nyrefunksjon, eller stadium 3-4 CKD, hvor pasienten har serumfosfornivåer over 4,6 mg/dl. I en pasient som har stadium 5 CKD, forekommer hyperfosfatemi når pasienten har serumnivåer over 5,5 mg/dl. Normale nivåer for serumfosfor i et menneske er 2,5-4,5 mg/ml.

15 Som anvendt her refererer betegnelsen “oversuppresjon av plasma iPTH” til en tilstand i en pasient med normal nyrefunksjon, eller stadium 1-3 CKD, hvor pasienten har nivåer av plasma iPTH under 15 pg/ml. I en pasient i stadium 4 CKD, forekommer oversuppresjon av plasma iPTH når pasienten har nivåer av plasma iPTH under 30 pg/ml. I en pasient med stadium 5 CKD, forekommer oversuppresjon av plasma iPTH
20 når pasienten har nivåer av plasma iPTH under 100 pg/ml.

Som anvendt her, refererer betegnelsen “vitamin D hormonerstatningsterapi” til administrering til en pasient av en effektiv mengde av et aktivt vitamin D hormon slik som 1,25-dihydroksyvitamin D₃ og/eller 1,25-dihydroksyvitamin D₂, eventuelt
25 sammen med eller andre metabolitter og analoger av vitamin D, som i alt vesentlig okkuperer intracellulær VDR.

Som anvendt her, betyr betegnelsen “i alt vesentlig konstant” med hensyn til serum- eller blodnivå av vitamin D, at frigivelsesprofilen for formuleringen med kontrollert
30 frigivelse (definert nedenfor) ikke bør inkludere økninger i totale serum- eller blodnivåer av kolekalsiferol og ergokalsiferol som er større enn omtrent 10 nmol/l etter administrering av en enhetsdose, eventuelt over en periode på minst 4 timer, 12 timer, 1 døgn, 2 døgn, 3 døgn, 4 døgn eller 5 døgn. Betegnelsen “i alt vesentlig konstant” med hensyn til serum- eller blodnivå av 25-hydroksyvitamin D prohormoner
35 betyr at frigivelsesprofilen av en hvilken som helst formulering administrert som angitt detaljert nedenfor, ikke bør inkludere forbigående økninger i totale serum- eller blodnivåer av 25-hydroksyvitamin D, som er større enn omtrent 3 ng/ml etter

administrering av en enhetsdose. Betegnelsen "i alt vesentlig konstant" med hensyn til serum- eller blodnivået av et aktivt vitamin D hormon, betyr foretrukket at frigivelsesprofilen for formuleringen med kontrollert frigivelse ikke bør inkludere økninger i totale serum- eller blodnivåer av 25-hydroksyvitamin D som er større enn omtrent 75 pg/ml etter hver administrering av en enhetsdose, eventuelt over en periode på foretrukket minst 30 minutter eller 4 timer, osv.

Som anvendt her, anvendes betegnelsen "kontrollert frigivelse", "vedvarende frigivelse" og "modifisert frigivelse" om hverandre, og refererer til frigivelsen av den administrerte vitamin D forbindelse på en måte som avviker fra umiddelbar frigivelse. Betegnelsen "kontrollert frigivelse" og "modifisert frigivelse" inkluderer eventuelt utsatt frigivelse karakteristikk. En formulering med kontrollert frigivelse av typen utsatt frigivelse, vil være karakterisert ved C_{max} ved en tid større enn C_{max} for en formulering med umiddelbar frigivelse. Som et annet eksempel, vil frigivelsen av et administrert vitamin D (kolekalsiferol og/eller ergokalsiferol) og/eller en 25-hydroksyvitamin D forbindelse foretrukket være ved en slik rate at totale serum- eller blodnivåer av 25-hydroksyvitamin D opprettholdes eller økes over predoseringsnivåer for en utstrakt tidsperiode, f.eks. 4 til 24 timer, eller til og med lengre. Som et annet eksempel, vil en formulering med kontrollert frigivelse av typen vedvarende frigivelse, være karakterisert ved frigivelse ved en slik rate at de totale serum- eller blodnivåer av en 1,25-dihydroksyvitamin D forbindelse opprettholdes eller økes over predoseringsnivåer i en utstrakt tidsperiode, f.eks. 20 til 40 minutter, 1 til 15 timer, eller til og med lenger.

"Suprafysiologisk" i forbindelse med intraluminale, intracellulære og blodnivåer av vitamin D, refererer til en total konsentrasjon av vitamin D forbindelsen som er markert større enn de generelt stabile nivåer observert i et vitamin D-fyllt individ, dyr eller human pasient over en hvilken som helst 24 timers periode ved laboratoriemåling, når vitamin D supplering er blitt tilbakeholdt i minst 30 dager.

"Uheldig superfysiologisk svingning" refererer til en lokal eller serumkonsentrasjon av en vitamin D forbindelse som utløser uheldige virkninger slik som overdreven ekstrarenal hormonproduksjon, som fører til lokale uheldige virkninger på kalsium- og fosformetabolisme, inhibering av hepatisk 25-hydroksylering av vitamin D, økt katabolisme av både vitamin D og 25-hydroksyvitamin D, hyperkalseuri, hyperkalsemi og/eller hyperfosfatemi, med mulig kardiovaskulær følgesykdom.

Som anvendt her refererer betegnelsen "hyperparatyroidisme" til primær hyperparatyroidisme, sekundær hyperparatyroidisme, og hyperparatyroidisme som er sekundær til kronisk nyresykdom (stadium 3, 4 eller 5).

5 Betegnelsen "individ" som anvendt generelt her inkluderer mennesker, pattedyr (f.eks. hunder, katter, gnagere, sau, hester, kyr, geiter), veterinær dyr og dyrehagedyr.

10 Det skal også spesifikt forstås at en hvilken som helst tallverdi som er angitt her inkluderer alle verdier fra den nedre verdien til den øvre verdien, dvs. at alle mulige kombinasjoner av tallverdier mellom den laveste verdien og den høyeste verdien som er spesifisert skal betraktes til å være uttrykkelig angitt i denne søknad. Dersom et konsentrasjonsområde eller et fordelaktig effektområde f.eks. er angitt som 1-50 %, skal det forstås at verdier slik som 2-40 %, 10-30 % eller 1-3 %, osv. er uttrykkelig
15 spesifisert i denne beskrivelsen. Disse er kun eksempler av det som er spesifikt tilsiktet.

Administrering av 25-hydroksyvitamin D₃ i en oral formulering med umiddelbar frigivelse er blitt forsøkt som en alternativ metode for vitamin D supplering. Denne
20 tilnærming, som deretter ble oppgitt, førte til problemer som også de nåværende anvendte vitamin D supplementer gjør. Spesifikt, produserte den svingninger eller topper i blod og intracellulære 25-hydroksyvitamin D nivåer. Uten at man ønsker å binde seg av noen spesiell teori, mener man at svingninger eller topper i blod og intracellulære 25-hydroksyvitamin D nivåer fremmer (a) kompetitiv fjerning av
25 vitamin D hormoner fra serum "Vitamin D Binding Protein" (DBP), og overdreven avlevering av de fjernede hormoner til vev som inneholder VDR, og (b) forbigående overdreven renal og ekstrarenal produksjon av vitamin D hormoner, som sammen fører til lokale avvik i kalsium- og fosformetabolisme. I tillegg mener man at disse svingninger i blod 25-hydroksyvitamin D nivåer fremmer katabolisme av både vitamin
30 D og 25-hydroksyvitamin D ved 24- og/eller 26-hydroksylering i nyrene og andre vev, nedregulering av hepatisk produksjon av vitamin D hormoner, som unødvendig forhindrer effektiv replasjon av vitamin D insuffisiens eller mangel, og ytterligere lokale avvik i kalsium- og fosforhomeostase mediert ved direkte binding til VDR. Umiddelbar frigivelse av 25-hydroksyvitamin D menes å fremme dets tarmabsorpsjon
35 via en mekanisme som i alt vesentlig involverer transport til leveren i kylomikroner, heller en binding til serum DBP. Avlevering av 25-hydroksyvitamin D til leveren via kylomikrober menes å signifikant øke sannsynligheten for denne katabolisme.

Ett aspekt av beskrivelsen tilveiebringer en fast eller halvfast, voksaktig farmasøytisk formulering for kontrollert frigivelse av en vitamin D forbindelse i mage-tarm-kanalen til et individ som inntar formuleringen. Formuleringen inkluderer et voksaktig
 5 bæremiddel med kontrollert frigivelse, et lipoid middel, en oljeaktig vehikkel for vitamin D forbindelsen, og en vitamin D forbindelse. Formuleringen sørger for kontrollert frigivelse av vitamin D forbindelsen innlemmet her. Formuleringen er uten, eller er i alt vesentlig uten desintegrerende midler.

10 Den voksaktige bærer med kontrollert frigivelse sørger for en formulering som er fast eller halvfast ved romtemperatur, og fast, halvfast eller flytende ved kroppstemperatur, foretrukket halvfast eller flytende ved kroppstemperatur. Eksempler på bærere som er egnet for anvendelse inkluderer vokser, slik som syntetisk voks, mikrokrySTALLinsk voks, parafinvoks, karnubavoks og bivoks;
 15 polyetoksyliert resinosolje-derivater, hydrogenerte vegetabiliske oljer, glycerylmono-, di- eller tribehenater; alkoholer med lang kjede slik som stearylalkol, cetylalkohol og polyetylenglyko, og blandinger av hvilke som helst av de foregående. Ikke-fordøyelige voksaktige substanser, slik som hard parafinvoks er foretrukket.

20 Den voksaktige bærer er foretrukket tilstede i en mengde som er større enn omtrent 5 % av formuleringen, basert på totalvekten av formuleringen med utelukkelse av eventuelle ytterligere belegg eller skall vekt%. Den voksaktige bærer kan f.eks. utgjøre mer enn 5 vekt% av formuleringen, mer enn 10 vekt% av formuleringen, mer enn 15 vekt% av formuleringen, mer enn 20 vekt% av formuleringen, og mer enn 25
 25 vekt% av formuleringen. Den voksaktige bærer er foretrukket tilstede i en mengde som er mindre enn 50 vekt%, mindre enn 40 vekt%, mindre enn 35 vekt% eller mindre enn 30 vekt%. Passende områder inkluderer 5 vekt% til 35 vekt%, 15 vekt% til 35 vekt% og 20 til 30 vekt%. Eksempler inkluderer 15 vekt%, 16 vekt% 17 vekt%, 18 vekt%, 19 vekt%, 20 vekt%, 21 vekt%, 22 vekt%, 23 vekt%, 24 vekt%, 25
 30 vekt%, 26 vekt%, 27 vekt%, 28 vekt%, 29 vekt% og 30 vekt%.

Det lipoide middel sørger for frigivelse av vitamin D forbindelsen fra formuleringen i mage-tarm-kanalen hos individet som behandles. Uten at man ønsker å binde seg til noen spesiell funksjonsteori, mener man at det lipoide middel kan tjene én eller flere
 35 foretrukne funksjoner slik som å danne en mikroemulsjon av den oljeaktige vehikkel i mage-tarm-fluidet, tilveiebringe forlenget gastrisk retensjon f.eks. ved bioadhesive egenskaper slik at formuleringen interagerer med slimhinnelaget i magen og/eller

tarmen, og for økning av absorpsjon av vitamin D forbindelsen. Uansett virkningsmekanisme, er imidlertid oppfinnelsen ikke begrenset til noen spesiell funksjonsmåte.

5 Komponentene i det lipoide middel er foretrukket amfifiler, hvor molekylet eller ionet inneholder både hydrofile og lipofile deler. Disse komponenter kan defineres ved en tallverdi basert på "Hydrophile/Lipophile Balance system" ("HLB system"). HLB-skalaen er en tallmessig skala som strekker seg fra 0 til omtrent 20, hvor de lave tall betegner mer lipofile og hydrofobe substanser, og høyere tall betegner mer hydrofile
10 og lipofobe substanser. Affiniteten av en forbindelse for vann, eller for oljeaktige substanser bestemmes, og dens HLB-verdi bestemmes eksperimentelt. HLB for den hydrofobe bærer som anvendes her vil foretrukket være i et område fra omtrent 13 til omtrent 18.

15 En rekke farmasøytisk aksepterbare lipoide midler kan være innlemmet i formuleringen. Mengden av lipid middel tilstede i formuleringen er foretrukket minst 5 vekt%, minst 15 vekt%, minst 35 vekt%, minst 40 vekt%, eller minst 45 vekt%. Passende områder inkluderer omtrent 5 vekt% til omtrent 60 vekt%, omtrent 20 vekt% til omtrent 60 vekt%, og omtrent 40 vekt% til omtrent 50 vekt%.

20

I én utførelsesform er det lipoide middel et lipofilt emulgeringsmiddel som har en HLB som er mindre enn 7, og som omfatter et medlem valgt fra gruppen som består av blandede fettsyremonoglyserider, blandede fettsyrediglyserider, blandinger av fettsyre mono- og diglysedrider, lipofile polyglyserolestere, glyserolestere som inkluderer
25 glycerylmonooleat, glyceryldioleat, glycerylmonostearat, glyceryldistearat, glycerylmonopalmitat og glyceryldipalmitat, glyceryllaktoestere av fettsyrer, propylenglykolestere som inkluderer propylenglykolmonopalmitat, propylenglykolmonostearat og propylenglykolmonooleat, sorbitanestere som inkluderer sorbitanmonostearat, sorbitanseskvioleat, fettsyrer og deres såper som
30 inkluderer stearinsyre, palmitinsyre og oleinsyre, og blandinger derav, glycerylmonooleat, glyceryldioleat, glycerylmonostearat, glyceryldistearat, glycerylmonopalmitat og glyceryldipalmitat, glyceryllaktoestere av fettsyrer, propylenglykolestere som inkluderer propylenglykolmonopalmitat, propylenglykolmonostearat og propylenglykolmonooleat, sorbitanestere som
35 inkluderer sorbitanmonostearat, sorbitanseskvioleat, fettsyrer og deres såper som inkluderer stearinsyre, palmitinsyre og oleinsyre, og blandinger derav.

Et foretrukket lipoid middel er valgt fra glyserider og derivater derav. Foretrukne glyserider er valgt fra gruppen som består av mediumkjede- eller langkjede glyserider, kaprylokaproyl makrogolglyserider og blandinger derav.

5 Foretrukne mediumkjede glyserider inkluderer, men er ikke begrenset til, mediumkjede monoglyserider, mediumkjede diglyserider, kaprylsyre/kaprinsyre-triglyserid, glycerylmonolaurat, glycerylmonostearat, kaprylsyre/kaprinsyre-glyserider, glycerylmonokaprylat, glycerylmonodikaprylat, kaprylsyre/kaprinsyre-linolsyretriglyserid og kaprylsyre/kaprinsyre/ravsyre-triglyserid.

10

Monoglyserider med et lavt smeltepunkt er foretrukket for fremstilling av formuleringen. Foretrukne monoglyserider inkluderer, men er ikke begrenset til, glycerylmonostearat, glycerylmonopalmitat, glycerylmonooleat, glycerylmonokaprylat, glycerylmonokaprat, glycerylmonolaurat, osv., foretrukket glycerylmonostearat
 15 (GMS). GMS er et naturlig emulgeringsmiddel. Det er oljeoppløselig, men tungt oppløselig i vann. GMS har en HLB-verdi på 3,8. Et annet foretrukket monoglyserid er glycerylmonooleat (GMO). GMO er også et naturlig emulgeringsmiddel, det er oljeoppløselig, men tungt oppløselig i vann, og har en HLB-verdi på 3,8.

20

I en annen utførelsesform er glyseridet et absorpsjonsøkende middel valgt fra kaprylokaproyl makrogolglyserider. Kaprylokaproyl makrogolglyserider som kan anvendes inkluderer, men er ikke begrenset til, polyetylenglykosylerte glyserider, også kjent som polyglykolyserte glyserider eller PEGylerte glyserider. PEGylerte glyserider som kan anvendes i preparatet inkluderer, men er ikke begrenset til, blandinger av
 25 monoglyserider, diglyserider og triglyserider, og monoestere og diestere av polyetylenglykol, polyetylenglykosylerte mandelglyserider, polyetylenglykosylerte kornglyserider, og polyetylenglykosylerte kaprylsyre/kaprinsyre-triglyserider. Det absorpsjonsøkende middel har foretrukket en HLB-verdi fra 13-18, mer foretrukket fra 13-15.

30

Ett foretrukket absorpsjonsøkende middel er kjent under handelsnavnet GELUCIRE, og er kommersielt tilgjengelig fra Gattefossé Corporation, Paramus, New Jersey, USA. GELUCIRE er en vel kjent eksipiens som er en familie av fettsyreestere av glyserol og PEG-estere, også kjent som polyglykolyserte glyserider. GELUCIRE anvendes innen
 35 forskjellige områder som inkluderer fremstilling av farmasøytiske preparater med opprettholdt frigivelse. GELUCIRE-forbindelser er inerte, halvfast, voksaktige materialer som er amfifile, og er tilgjengelige med varierende fysiske egenskaper slik

som smeltepunkt, HLB, og oppløseligheter i forskjellige løsningsmidler. De er overflateaktive av natur, og dispergerer eller solubiliserer i vandige medier og danner miceller, mikroskopiske kuler eller vesikler. De identifiserer seg ved deres smeltepunkt/HLB-verdi. Smeltepunktet uttrykkes i grader Celsius. En eller en blanding
 5 av forskjellige kvaliteter av GELUCIRE-eksipiens kan velges for å oppnå de ønskede egenskaper for smeltepunkt og/eller HLB-verdi. Det foretrukne GELUCIRE-preparat er GELUCIRE 44/14, et halvfast voksaktig materiale med et smeltepunkt på 44°C, og en HLB på 14.

10 Et annet polyglykolyisert glyseridabsorpsjonsfremmende middel er kaprylokaproyl makrogol-8-glyserid (CAS nr. 85536-07-8 og 84963-88-2). Dette er en blanding av mono-, di- og triestere av glyserol, og av PEG 400 med mediumkjede fettsyrer (C₈-C₁₀) som f.eks. markedsføres av Gattefossé Corporation, Paramus, New Jersey, USA under handelsnavnet LABRASOL. LABRASOL har en HLB-verdi på 14, og har en
 15 etterfølgende sammensetning uttrykt i vekt: C₈-C₁₀ monoglyserider omtrent 4 %; C₈-C₁₀ diglyserider omtrent 17 %; C₈-C₁₀ triglyserider omtrent 6 %; C₈-C₁₀ monoestere av PEG 400 omtrent 14 %; C₈-C₁₀ diestere av PEG 400 omtrent 36 %, fri PEG 400 omtrent 20 %; fri glyserol omtrent 3 %.

20 Det lipoide midlet inkluderer foretrukket en blanding av et lipofilt emulgeringsmiddel som har en HLB på mindre enn 7, og et absorpsjonsfremmende middel som foretrukket har en HLB-verdi fra 13-18. Det lipofile emulgeringsmidlet er foretrukket tilstede i en mengde i området fra omtrent 20 vekt% til omtrent 50 vekt%, foretrukket omtrent 30 vekt% til omtrent 40 vekt%, og det absorpsjonsfremmende
 25 middel er foretrukket tilstede i en mengde fra omtrent 5 til omtrent 20 vekt%, foretrukket omtrent 8 til omtrent 15 vekt%.

De lave smeltepunkter til mange av de faste lipoide preparater tilveiebringer et middel for innlemmelse av de farmasøytisk aktive bestanddeler i dem ved temperaturer fra
 30 omtrent 0°C til omtrent 50°C over deres respektive smeltepunkter, og deretter fylling av smelten (oppløsning og/eller dispersjon) i animalske eller vegetabiliske gelatinkapsler. Smelten størkner inne i kapslene ved avkjøling til romtemperatur.

Den oljeaktige komponent tjener som en vehikkel, foretrukket den viktigste vehikkel,
 35 for vitamin D forbindelsen. En hvilken som helst farmasøytisk akseptbar olje kan anvendes. Eksempler inkluderer animalsk (f.eks. fisk), vegetabilisk (f.eks. soyabønne), og mineraloljer. Oljen vil foretrukket lett oppløse vitamin D forbindelsen som

anvendes. Foretrukne oljeaktige komponenter inkluderer ikke-fordøyelige oljer slik som mineraloljer, særlig flytende parafiner, og skvalen. Oljevehikkelen utgjør foretrukket omtrent 10 vekt% til omtrent 50 vekt% av formuleringen, mer foretrukket omtrent 15 vekt% til omtrent 45 vekt%, omtrent 20 vekt% til omtrent 40 vekt%, eller omtrent 15 vekt% til omtrent 25 vekt%. I en foretrukket utførelsesform kan flytende parafin være kjennetegnet ved én eller flere av de etterfølgende parametere: egenvekt omtrent 0,88-0,89; kinematisk viskositet (40°C) omtrent 64 til omtrent 70 cSt; molekylvekt 424; % parafiniske hydrokarboner omtrent 59; og hellepunkt -24°C. Forholdet mellom den voksaktige komponenten og den oljeaktige komponenten kan optimaliseres for å oppnå ønsket frigivelsesrate for vitamin D forbindelsen. Således, dersom en tyngre oljekomponent anvendes, kan relativt mindre av den voksaktige komponenten anvendes, og dersom en lettere oljekomponent anvendes, kan relativt mer voksaktig komponent anvendes.

En hvilken som helst vitamin D forbindelse som er egnet for profylaktisk og/eller terapeutisk anvendelse og kombinasjoner derav er overveiet for innlemmelse i formuleringen beskrevet her. Vitamin D, 25-hydroksyvitamin D, 1,25-dihydroksyvitamin D, og andre metabolitter og analoger av vitamin D er også anvendbare som aktive forbindelser i farmasøytiske preparater. Spesifikke eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, vitamin D (kolekalsiferol), vitamin D₂ (ergokalsiferol), 25-hydroksyvitamin D₃, 25-hydroksyvitamin D₂, 1 α ,25-dihydroksyvitamin D₃, 1 α ,25-dihydroksyvitamin D₂, 1 α ,25-dihydroksyvitamin D₄, og vitamin D analoger som inkluderer alle hydroksy- og dihydroksyformer, som inkluderer 1,25-dihydroksy-19-nor-vitamin D₂ og 1 α -hydroksyvitamin D₃. I én utførelsesform inkluderer vitamin D forbindelsen én eller flere hydroksyformer, slik som en kombinasjon av 25-hydroksyvitamin D₃ og 25-hydroksyvitamin D₂. I noen utførelsesformer administreres vitamin D forbindelsen i en terapeutisk effektiv mengde (f.eks. en mengde som er effektiv for å forhindre eller behandle hypovitaminose D og/eller sekundær hyperparatyroidisme).

Ett aspekt av beskrivelsen inkluderer et preparat som omfatter en formulering med kontrollert frigivelse av kolekalsiferol og/eller ergokalsiferol, og en metode for å administrere en slik formulering (i én utførelsesform i høye doser) for å behandle 25-hydroksyvitamin D insuffisiens eller mangel ved et effektivitetsnivå som inntil nå har vært uoppnåelig, uten uheldige suprafysiologiske svingninger i intraluminale, intracellulære og blodnivåer av kolekalsiferol, ergokalsiferol og 25-hydroksyvitamin D

og deres konsekvenser, og uten alvorlige bivirkninger forbundet med vitamin D supplering, nemlig vitamin D toksisitet.

Preparatene med kontrollert frigivelse er designet til å inneholde konsentrasjoner av kolekalsiferol og ergokalsiferol ved eller over UL, og fremstilles på en måte for å bevirke kontrollert, foretrukket i alt vesentlig konstant, frigivelse av kolekalsiferol/ergokalsiferol over en forlenget tidsperiode. Økning av intraluminale, blod- eller intracellulære konsentrasjoner av hver forløper øker prohormonproduksjon. Videre kan preparatene eventuelt være designet for forsinket frigivelse i ileum i mage-tarm-kanalen til menneske eller dyr. Det skal forstås at i én type utførelsesform vil preparatene sikre en i alt vesentlig konstant konsentrasjon av kolekalsiferol/ergokalsiferol i kroppen, og et mer vedvarende blodnivå. Ved å tilveiebringe en sakte og stabil frigivelse av kolekalsiferol/ergokalsiferol over tid, vil konsentrasjonssvingninger i blodvitamin D, intraluminal vitamin D og intracellulær vitamin D, dvs. uheldige suprafysiologiske nivåer, dempes eller elimineres.

Preparater som omfatter vitamin D₃ ved en dose som er større enn 5000 IU, eller større enn 7500 IU, eller større enn 10000 IU er overveiet. Preparater som omfatter en kombinasjon av kolekalsiferol og ergokalsiferol i en enhetsdose på minst 1500 IU (kombinert), eller minst 2000, 2500, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 7500, 8000, 9000, 10000, 11000, 12000 eller 12500 IU er overveiet. Slike enhetsdoser som er mindre enn 200000 IU, eller mindre enn 100000 eller 75000 eller 50000 IU er også overveiet.

Oppfinnelsen ser også på at doser kan gis i intervaller på én gang pr. døgn, én gang hvert annet døgn, tre ganger pr. uke, to ganger pr. uke, ukentlig eller hver annen uke. Den kumulative dosen som tas hver gang kan være 1500 IU (kolekalsiferol og ergokalsiferol separat eller kombinert), eller minst 2000, 2500, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 7500, 8000, 9000, 10000, 11000, 12000 eller 12500 IU. Slike doser som er mindre enn 200000 IU, eller mindre enn 100000 eller 75000 eller 50000 IU er også overveiet. Slike doser er foretrukket for anvendelse med voksne mennesker.

Kolekalsiferol og ergokalsiferol kan være inkludert i et hvilket som helst forhold, f.eks. 9:1 til 1:9. Forhold inkluderer, men er ikke begrenset til, 1:1, større enn 1:1 kolekalsiferol:ergokalsiferol, og mindre enn 1:1 kolekalsiferol:ergokalsiferol, og er forventet å være anvendbare i forskjellige utførelsesformer.

En kombinasjon av 1500 IU kolekalsiferol og 1500 IU ergokalsiferol i en enkel enhetsdosekapsel og/eller en daglig dose er f.eks. overveiet. Også overveiet er kombinasjoner av 1000 IU kolekalsiferol med 100 IU ergokalsiferol i en enkelt enhetsdosekapsel og/eller en daglig dose og 2000 IU kolekalsiferol med 2000 IU ergokalsiferol i en enkelt enhetsdosekapsel og/eller i en daglig dose. Den initiale dosekur av en slik enhetsdosekapsel kan være basert på basislinje serum 25(OH)D (ng/ml) [nmol/l] nivåer, f.eks. som detaljert angitt i tabell 1 nedenfor, for en kombinasjon av 1500 IU kolekalsiferol og 1500 IU ergokalsiferol i en enkelt enhetsdosekapsel.

10

Tabell 1

Serum 25(OH)D (ng/ml) [nmol/l]	Beskrivelse	Dose	Varighet	Kommentar
<5 [12]	Alvorlig vitamin D mangel	2 kapsler daglig	8 uker	Måle 25(OH)D nivåer
5-15 [12-37]	Mild vitamin D mangel	2 kapsler daglig	6 uker	Måle 25(OH)D nivåer
16-30 [40-75]	Vitamin D insuffisiens	2 kapsler daglig	2 uker	Måle 25(OH)D nivåer
≥30[≥75]	Vitamin D suffisiens	1 kapsel daglig	Kontinuerlig	Måle 25(OH)D nivåer/6 mnd.

15

For å opprettholde serumkonsentrasjoner av 25(OH)D ved 30 ng/ml eller over, kan én slik kapsel administreres pr. døgn til voksne pasienter.

20

Oppfinnelsen inkluderer også preparater som omfatter orale formuleringer av 25-hydroksyvitamin D₂ og/eller 25-hydroksyvitamin D₃ ("25-hydroksyvitamin D₂/25-hydroksyvitamin D₃") og metoder for å administrere slike formuleringer for å behandle 25-hydroksyvitamin D insuffisiens og mangel uten suprafysiologiske svingninger i intraluminale, intracellulære og blod-nivåer av 25-hydroksyvitamin D og deres konsekvenser, uten å bevirke i alt vesentlig økt katabolisme av det administrerte 25-hydroksyvitamin D og uten å bevirke alvorlige bivirkninger assosiert med vitamin D supplering, nemlig vitamin D toksisitet.

Preparatene med kontrollert frigivelse som er tenkt for oral administrering ifølge oppfinnelsen, er foretrukket designet til å inneholde konsentrasjoner av 25-hydroksyvitamin D₂/25-hydroksyvitamin D₃ på 1-1000 µg pr. enhetsdose, og fremstilles på en måte for å bevirke kontrollert eller vesentlig konstant frigivelse av 25-hydroksyvitamin D₂/25-hydroksyvitamin D₃, eventuelt inn i ileum av mage-tarm-kanalen hos mennesker eller dyr over en utstrakt tidsperiode. Foretrukne doser inkluderer 1-1000 µg pr. enhetsdose, 1-600 µg, 1-400 µg, 1-200 µg, 1-100 µg, 5-90 µg, 30-80 µg, 20-60 µg, 30-60 µg, 35-50 µg, 5-50 µg, 10-25 µg, for eksempel 20 µg, 25 µg, 30 µg, 40 µg, 50 µg, 60 µg, 70 µg, 80 µg, 90 µg og 100 µg. Preparatene kan tilveiebringe i alt vesentlig økt absorpsjon av 25-hydroksyvitamin D via transport på DPB og nedsatt absorpsjon via transport i kylomikroner. Preparatene kan tilveiebringe opprettholdelse av i alt vesentlige konstante blodnivåer av 25-hydroksyvitamin D under 24-timers post-doseringsperioden. Ved å tilveiebringe en gradvis, vedvarende og direkte frigivelse av 25-hydroksyvitamin D₂/25-hydroksyvitamin D₃ og absorpsjon for foretrukket å sirkulere DBP (heller enn kylomikroner), kan konsentrasjons-svingninger av blod, intraluminal og intracellulær 25-hydroksyvitamin D, dvs. suprafysiologiske nivåer og relatert uønsket katabolisme dempes eller elimineres. Videre ved å tilveiebringe en gradvis og vedvarende frigivelse, kan serumnivåer av 25-hydroksyvitamin D økes og holdes mer forutsigelig enn ved administrering av orale formuleringer med umiddelbar frigivelse, som tillater en konsistent dosering og reduksjon eller eliminering av behovet for hyppig måling av pasienten.

I én foretrukket gruppe av utførelsesformer, frigir formuleringen med modifisert frigivelse minst 70 %, mer foretrukket minst 80 % av vitamin D forbindelsen innen de 24 første timene etter dosering, f.eks. omtrent 72 %.

Fordelaktig, kan 25-hydroksyvitamin D₂, 25-hydroksyvitamin D₃ eller kombinasjoner derav sammen med andre terapeutiske midler administreres oralt eller intravenøs i overenstemmelse med de ovenfor beskrevne utførelsesformer i dosemengder fra 1-100 µg pr. døgn, med foretrukne dosemengder fra 5 til 50 µg pr. døgn, f.eks. omtrent 10 til 25 µg. Foretrukne doser vil tilveiebringe en gjennomsnittlig økning i serum 25-hydroksyvitamin D₃ på omtrent 1 til 3 ng/ml.

I utførelsesformer, er metoden forventet å inkludere administrering av en formulering beskrevet her for å øke, og foretrukket også opprettholde, blod 1,25-dihydroksyvitamin D nivåer ved 25 pg/ml, 30 pg/ml eller høyere, f.eks. 25-65 pg/ml i

en utstrakt periode, f.eks. minst én måned, minst tre måneder, minst seks måneder eller lenger.

I ett aspekt inkluderes en metode for å nedsette eller opprettholde nedsatt
 5 serumparatyroideahormon i humane pasienter, administrering til nevnte pasienter av en effektiv mengde av et aktivt vitamin D hormon slik som 1,25-dihydroksyvitamin D₂ i henhold til beskrivelsen her, for å nedsette eller opprettholde nedsatte serumparatyroideahormonnivåer, foretrukket en mengde som nedsetter PTH-nivåer med minst 30 %, eller alternativt mengden nødvendig for å redusere serumnivåer av
 10 PTH til målområdet for CKD-stadiet (f.eks. for stadium 3, 35-70 og/ml (ekvivalent med 3,85-7,7 pmol/l), for stadium 4, 70-110 pg/ml (ekvivalent med 7,7-12,1 pmol/l), og for stadium 5, 150-300 pg/ml (ekvivalent med 16,5-33,0 pmol/l) (definert i K/DOQI Guideline nr. 1)).

15 I et annet aspekt inkluderer metoden administrering, til en pasient som lider av hyperparatoidisme sekundært til kronisk nyresykdom (stadium 3, 4 eller 5), av en effektiv mengde av et aktivt vitamin D hormon, slik som 1,25-dihydroksyvitamin D₂ ifølge beskrivelsen her for å nedsette serum PTH-nivået.

20 Dosen av et 1,25-dihydroksyvitamin D for oral administrering er generelt omtrent 0,1 µg pr. uke til 100 µg pr. uke, foretrukket omtrent 0,7 µg pr. uke til omtrent 70 µg pr. uke, som kan oppdeles i daglige doser eller andre periodiske doser, slik som tre ganger pr. uke for administrering samtidig med hemodialyse. Ved typiske utførelsesformer, er en oral dosering ekvivalent med omtrent 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 eller
 25 9 µg pr. døgn overveiet.

Generelt blir en 1,25-dihydroksyvitamin D forbindelse fordelt ved enhetsdoseform som omfatter omtrent 0,1 µg til omtrent 10 µg pr. enhetsdose, f.eks. omtrent 1 µg til omtrent 4 µg, omtrent 2 µg til omtrent 10 µg, eller omtrent 3 µg til omtrent 5 µg.

30 Administrering av et vitamin D hormon, slik som 1,25-dihydroksyvitamin D₂, som beskrevet her åpner også for effektiv og forutsigbar avlevering av en forhåndsbestemt dose av vitamin D hormon til en pasient. Den temporære og kvantitative tilgjengeligheten av det aktive vitamin D hormon er ikke avhengig av aktivering i
 35 leveren eller annen metabolisme. Følgelig blir lave doser, sammenlignet med avleveringer ved hjelp av andre midler, betraktet som mulige for å oppnå ekvivalente

effekter, mens man eventuelt eller foretrukket unngår eller reduserer bivirkninger, som beskrevet ovenfor.

5 Dosene beskrevet her er vurdert for hvilken som helst av de terapeutiske metodene som beskrevet her. Det vil forstås at den reelle foretrukne mengden av en vitamin D forbindelse i et spesifikt tilfelle vil variere i henhold til de spesielle preparater som er formulert, tilførselsmåten, og den spesielle situs som behandles. Doser kan bestemmes ved å anvende konvensjonelle overveielser, f.eks. ved vanlig sammenligning av forskjellsaktiviteten av hormonet og av et kjent middel, f.eks. ved
10 hjelp av en passende konvensjonell farmakologisk protokoll.

De spesifikke doser for hver spesielle pasient kan avhenge av en rekke faktorer, f.eks. alder, kroppsvekt, generell helsetilstand, kjønn, diett, regulering og måte av administrering, og utskillelsesraten, og av medikamenter anvendt i kombinasjon, og
15 alvorligheten av den spesielle lidelse som terapien anvendes på.

Pasienter med behov for vitamin D supplerings inkluderer friske individer og individer med risiko for vitamin D insuffisiens eller mangel, f.eks. individer med stadium 1, 2, 3, 4 eller 5 CKD, spedbarn, barn og voksne som ikke drikker melk tilsatt vitamin D
20 (f.eks. laktoseintolerante individer, individer med melkeallergi, vegetarianere som ikke inntar melk, og spedbarn som får morsmelk), individer med rakitt, individer med mørk hud (f.eks. i USA, hadde 42 % av amerikanske kvinner med afrikansk bakgrunn mellom 15 og 49 år vitamin D mangel, sammenlignet med 4 % av hvite kvinner), de eldre (som har en nedsatt evne til å syntetisere vitamin D, og som har større
25 sannsynlighet for å være innendørs), voksne som er institusjonalisert (som har sannsynlighet for å forbli innendørs, som inkluderer individer med Alzheimers sykdom, eller som er mentalt syke), individer som dekker all eksponert hud (slik som medlemmer av visse religioner eller kulturer), individer som alltid anvender solfaktor (f.eks. anvender solfaktor med en solbeskyttelsesfaktor (SPF) verdi på 8 som
30 reduserer produksjon av vitamin D med 95 %, og høyere SPF-verdier kan ytterligere redusere vitamin D), individer med fettmalabsorpsjonssyndromer (som inkluderer, men som ikke er begrenset til, cystisk fibrose, kolestatisk leversykdom, annen leversykdom, galleblæresykdom, pankreasenzymmangel, Crohns sykdom, sprue eller søliaki, eller operativ fjerning av en del av eller hele magen og/eller tarmene),
35 individer med inflammatorisk tarmsykdom, individer med Crohns sykdom, individer som har hatt tynntarmreseksjoner; individer med tannkjøttssykdom, individer som tar medisiner som øker katabolismen av vitamin D som inkluderer fenytoin, fosfenytoin,

fenobarbital, karbamazepin og riflampin, individer som tar medisiner som reduserer absorpsjon av vitamin D som inkluderer kolestyramin, kolestipol, orlistat, mineralolje og fettsubstitutter, individer som tar medisiner som inhiberer aktivering av vitamin D som inkluderer ketokonazol, individer som tar medisiner som øker kalsiumabsorpsjon som inkluderer kortikosteroider, individer med obesitas (vitamin D avsatt i kropps fettlagre er mindre biotilgjengelig), individer med osteoporose, og/eller postmenopause kvinner. I henhold til rapporten til Institute of Medicine på Dietary Reference Intakes for vitamin D, foreslår data for næringsforbruk at median inntak av vitamin D for både yngre og eldre kvinner er under nåværende anbefalinger, og data foreslår at mer enn 50 % av yngre og eldre kvinner ikke inntar anbefalte mengder av vitamin D.

Eventuelt utelukket fra metoden ifølge oppfinnelsen som beskrevet her er terapeutisk behandling av individer som lider av renal osteodystrofi (som inkluderer osteomalasi og osteitis fibrosa cystica).

I andre aspekter er preparater og metoder ifølge oppfinnelsen anvendbare for profylaktisk eller terapeutisk behandling av vitamin D responderende sykdommer, dvs. sykdommer hvor vitamin D, 25-hydroksyvitamin D eller aktiv vitamin D (f.eks. 1,25-dihydroksyvitamin D) for å forhindre inntreden av eller progresjon av sykdom eller redusere tegn eller symptomer på sykdom. Slik vitamin D responderende sykdommer inkluderer cancer (f.eks. bryst-, lunge-, hud-, melanom-, kolon-, kolorektal-, rektal-, prostata- og bencancer). 1,25-dihydroksyvitamin D er blitt observert til å inhibere celledifferensiering, og/eller inhibere celleproliferasjon in vitro for en rekke celler. Vitamin D responderende sykdommer inkluderer også autoimmune sykdommer, f.eks. type I diabetes, multippel sklerose, reumatoid artritt, polymyositt, dermatomyositt, skleroderma, fibrose, Graves sykdom, Hashimotos sykdom, akutt og kronisk transplantatavstøtning, akutt eller kronisk graft-versus-host sykdom, inflammatorisk tarmsykdom, Crohns sykdom, systemisk lupus erythematosus, Sjögrens syndrom, eksem og psoriasis, dermatitt som inkluderer atopisk dermatitt, kontaktdermatitt, allergisk dermatitt og/eller kronisk dermatitt. Vitamin D responderende sykdommer inkluderer også andre inflammatoriske sykdommer, f.eks. astma, kronisk obstruktiv pulmonal sykdom, polycystisk nyresykdom, polycystisk ovariesyndrom, pankreatitt, nefritt, hepatitt og/eller infeksjon. Vitamin D responderende sykdommer er også blitt rapportert til å inkludere hypertensjon og kardiovaskulære sykdommer. Oppfinnelsen overveier således profylaktisk eller terapeutisk behandling av individer med risiko for, eller som lider av, kardiovaskulære sykdommer, f.eks. individer med aterosklerose,

arteriosklerose, koronararteriesykdom, serebrovaskulær sykdom, perifer vaskulær sykdom, hjerteinfarkt, myokard iskemi, serebral iskemi, slag, kongestiv hjertesvikt, kardiomyopati, obesitas eller andre vekt lidelser, lipid lidelser (f.eks. hyperlipidemi, dyslipidemi som inkluderer assosiert diabetisk dyslipidemi og blandet dyslipidemi
 5 hypoalfalipoproteinemi, hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, og lav HDL ("high density lipoprotein")), metabolske lidelser (f.eks. metabolsk syndrom, type II diabetes mellitus, type I diabetes mellitus, hyperinsulinemi, svekket glukosetoleranse, insulinresistens, diabetisk komplikasjon som inkluderer nevropati, nefropati, retinopati, diabetiske fotsår og katarakter), og/eller trombose.

10

Sykdommer som kan dra fordel av modulering i nivåer av vitamin D forbindelser inkluderer, men er ikke begrenset til: (i) i paratyroidea--hypoparatyroidisme, pseudohypo-paratyroidisme, sekundær hyperparatyroidisme; (ii) i pankreas--diabetes; (iii) i tyreoida--medullær karsinom; (iv) i huden--psoriasis, sårheling; (v) i lungene--
 15 sarkidose og tuberkulose; (vi) i nyrene--kronisk nyresykdom, hypofosfatemisk VDRR, vitamin D avhengige rakitter; (vii) i ben--antikonvulserende behandling, fibrogenesis imperfecta ossium, osteitis fibrose cystica, osteomalasi, osteoporose, osteopeni, osteosklerose, renal osteodystrofi, rakitter; (viii) i tarmen--glukokortikoid antagonisme, idiopatisk hyperkalsemi, malabsorpsjonssyndrom, steatorrhoea, tropisk sprue; og (ix)
 20 autoimmune lidelser.

I utførelsesformer av oppfinnelsen er sykdommen som drar nytte av en modulering i nivåene av vitamin D forbindelser valgt fra cancer, dermatologiske lidelser (f.eks. psoriasis), paratyreoidea-lidelser (f.eks. hyperparatyroidisme og sekundær
 25 hyperparatyroidisme), benlidelser (f.eks. osteoporose), og autoimmune lidelser.

Formuleringen kan fremstilles ved prosedyrer som er vel kjent for en fagkyndig på området. De farmasøytisk aksepterbare vokser, lipoider og oljer smeltes typisk om nødvendig for å tilveiebringe en flytbar væske, for dermed å gjøre det lettere å
 30 oppnå en homogen blanding. Vitamin D forbindelsen tilsettes således til den flytende bæreren, f.eks. oppløst i en alkohol slik som vannfri etanol, og bestanddelene blandes for å tilveiebringe en homogen blanding. Blandingen kan avkjøles og lagres før senere oppdeling i enhetsdoseformer, slik som fylte gelatinkapsler.

I én foretrukket metode blir en del av oljevehikkelen, fast voks og et lipofilt emulgeringsmiddel oppvarmet til en relativt høy temperatur (f.eks. 65°C), og blandet
 35 før tilsetning av et absorpsjonsfremmende middel, etterfulgt av ytterligere blanding

inntil homogenitet, deretter avkjøling til en intermediær økt temperatur (f.eks. 50°C til 55°C). I en separat beholder, blir et antioksidant konserveringsmiddel og resten av oljevehikkelen blandet og oppvarmet til en intermediær økt temperatur (f.eks. 50°C), deretter kombinert og blandet med voksblandingen inntil oppnåelse av en homogen oppløsning. Deretter blir en oppløsning av vitamin D forbindelse i alkohol kombinert med den homogene voksaktige oppløsning, blandet inntil en homogen oppløsning er oppnådd, foretrukket fylt i kapsler og deretter avkjølt til romtemperatur. I en annen foretrukket metode, blir en del av oljevehikkelen, fast voks og et lipofilt emulgeringsmiddel oppvarmet ved en temperatur fra 55°C til 60°C og blandet ved tilsetning av et absorpsjonsfremmende middel, etterfulgt av ytterligere blanding inntil homogenitet. I en separat beholder, blandes et antioksidantkonserveringsmiddel og resten av oljevehikkelen og oppvarmes til en temperatur fra 55°C til 60°C, kombineres og blandes deretter med voksblandingen inntil oppnåelse av en homogen oppløsning. Deretter kombineres en oppløsning av vitamin D forbindelse i alkohol med den homogene voksaktige oppløsning, blandes inntil oppnåelse av en homogen oppløsning, fylles foretrukket i kapsler, og avkjøles deretter til romtemperatur.

Formuleringen plasseres foretrukket i kapsler før administrering til pasienten med behov for behandling. Slike kapsler kan være harde eller myke, myke kapsler er foretrukket. Formuleringen kan fylles i gelatinkapsler ved anvendelse av en standard kapselfyllemaskin slik som ved smelting av formuleringen og injeksjonsfylling inn i myke kapselskall.

Formuleringen og metoder for anvendelse og fremstilling skal kontempleres til å inkludere utførelsesformer som inkluderer en hvilken som helst kombinasjon av én eller flere av de ytterligere eventuelle elementer, trekk og trinn som er videre beskrevet nedenfor, dersom annet ikke er angitt.

Således, i én type utførelsesform, inkluderer formuleringen videre et konserveringsmiddel, slik som en antioksidant. Butylert hydroksytoluen (BHT) er foretrukket.

I en annen type utførelsesform, administreres vitamin D forbindelsen i kombinasjon med ett eller flere andre terapeutiske midler.

Dersom vitamin D forbindelsen administreres i kombinasjon med ett eller flere andre terapeutiske midler, vil mengdeandelen av hver av forbindelsene i kombinasjonen som

administreres avhenge av den spesielle sykdomstilstanden som skal behandles. Man kan f.eks. velge å oralt administrere 25-hydroksyvitamin D₂ og/eller 25-hydroksyvitamin D₃ med ett eller flere kalsiumsalter (tenkt som et kalsiumsupplement eller diettisk fosfatbindemiddel), bisfosfonater, kalsimimetika, nikotinsyre, jern, fosfatbindemidler, kolekalsiferol, ergokalsiferol, aktive vitamin D steroler, glykemiske og hypertensjons-kontrollmidler, forskjellige antineoplastiske midler, og inhibitorer av CYP24 og andre cytokrom P450-enzymen som kan nedbryte vitamin D midler. I tillegg, kan man velge intravenøs administrering av 25-hydroksyvitamin D₂ og/eller 25-hydroksyvitamin D₃ med kolekalsiferol, ergokalsiferol, aktive vitamin D steroler, glykemi og hypertensjon reguleringsmidler, forskjellige antineoplastiske midler og inhibitorer av CYP24 og andre cytokrom P450 enzymen som kan nedbryte vitamin D midler. I praksis blir høyere doser av forbindelsene ifølge oppfinnelsen anvendt der hvor terapeutisk behandling av en sykdomstilstand er den ønskede slutten, mens lavere doser generelt anvendes for profylaktiske formål, idet det skal forstås at den spesifikke dosen som administreres i et hvert gitt tilfelle vil justeres i overensstemmelse med de spesifikke forbindelser som administreres, sykdommer som skal behandles, individets tilstand og andre relevante medisinske faktorer som kan modifisere aktiviteten av legemidlet, eller individets respons som er godt kjent for de fagkyndige på området.

20

Som beskrevet ovenfor fylles formuleringen foretrukket i gelatinkapsler, men den kan også administreres i ren form, eller med ett eller flere ytre belegningslag, slik som et enterisk belegg. Det skal forstås at formuleringen kan presses til tabletter, og i slike tilfeller kan én eller flere tablettpresse-eksipienser være inkludert.

25

I preparatene og metoden beskrevet her, kan foretrukne trinn, foretrukne komponenter, foretrukne sammensetningsmessige områder derav, og foretrukne kombinasjoner av det ovennevnte velges fra de forskjellige spesifikke eksempler som er tilveiebrakt her. En foretrukket formulering inkluderer f.eks. 25-hydroksyvitamin D (f.eks. 25-hydroksyvitamin D₃, f.eks. omtrent 0,1 vekt% (f.eks. 0,12 vekt%)), omtrent 2 vekt% (f.eks. 2,32 vekt%) etanol, omtrent 10 vekt% (f.eks. 9,75 vekt%) GELUCIRE 44/14, omtrent 27 vekt% (f.eks. 27,51 vekt%) hard parafin, omtrent 38 vekt% (f.eks. 37,85 vekt%) GMS, omtrent 22 vekt% (f.eks. 22,43 vekt%) mineralolje, og eventuelt en liten mengde konserveringsmiddel (f.eks. 0,02 vekt% BHT). En variasjon av denne formulering vil inkludere omtrent 20 % hard parafin og omtrent 29 % mineralolje.

35

Spesifikasjoner for en ytterligere annen foretrukket utførelsesform av en kapsel, og en 50 µg utførelsesform, er vist i tabell 2 nedenfor.

Tabell 2

5

Bestanddel	Milligram pr. kapsel	% vekt/vekt
25-hydroksyvitamin D ₃	0,040	0,024
Dehydratisert etanol	4,22	2,48
Hard parafin	33,97	19,98
Mineralolje	50,80	29,88
GELUCIRE 44/14	16,59	9,76
GMS	64,35	37,85
BHT	0,034	0,020
Totalt	170,00	100,00

EKSEMPLER

De etterfølgende eksempler illustrerer spesifikke formuleringer og metoder for deres fremstilling. Eksemplene er tilveiebrakt for illustrerende hensikt, og skal ikke begrense oppfinnelsens ramme.

10

Eksempel 1 – Formuleringer med modifisert frigivelse

Ni orale vitamin D formuleringer ble fremstilt i henhold til tabell 3 nedenfor ved homogen blanding av de identifiserte forbindelsene i mengder som er vist, og blandingene ble fylt i harde gelatinkapsler. Formulering 9 er en formulering med umiddelbar frigivelse i henhold til den kjente teknikk, hvor MIGLYOL 812N er handelsnavnet for kaprylsyre-/kaprinsyre-triglyserider, tilgjengelig fra CONDEA Chemie GmbH of Cranford, New Jersey, USA. Formuleringene ble administrert til grupper av Yucatan minigriser (omtrent 10 kg), i enkeltdoser som er ekvivalente med 250 µg av 25-hydroksyvitamin D₃. Hver gruppe inkluderte fem dyr. En ekvivalent mengde på 250 µg av 25-hydroksyvitamin D₃ ble administrert til en tiende gruppe av fem Yucatan minigriser via intravenøs injeksjon.

15

20

25

	Bestandsdel	25-(OH)- vitamin D ₃	Etanol	Carnauba- voks	GELUCIRE 44/14	LABRASOL	Soyabønne- olje	BHT	Hard parafin	GMS	GMO	Flytende parafin	MIGLYOL 812N	Totalt
1	% vekt/vekt	0,12	2,32	14,63	9,75	9,75	63,40	0,02						100
	mg/kap.	0,25	4,75	30,00	20,00	20,00	130,00	0,04						205
2	% vekt/vekt	0,12	2,32	27,50	9,75	9,75	50,53	0,02						100
	mg/kap.	0,25	4,75	56,40	20,00	20,00	103,60	0,04						205
3	% vekt/vekt	0,12	2,32	14,63	9,75	37,85	35,31	0,02						100
	mg/kap.	0,25	4,75	30,00	20,00	77,60	72,40	0,04						205
4	% vekt/vekt	0,12	2,32	11,51	8,10	3,12	74,80	0,02						100
	mg/kap.	0,25	4,75	23,60	16,60	6,40	153,36	0,04						205
5	% vekt/vekt	0,12	2,32		9,75			0,02	14,63		37,85	35,31		100
	mg/kap.	0,25	4,75		20,00			0,04	30,00		77,60	72,40		205
6	% vekt/vekt	0,12	2,32		9,75			0,02	14,63	9,75	9,75	53,65		100
	mg/kap.	0,25	4,75		20,00			0,04	30,00	20,00	20,00	110,00		205
7	% vekt/vekt	0,12	2,32		9,75			0,02	27,51	37,85		22,43		100
	mg/kap.	0,25	4,75		20,00			0,04	56,40	77,60		46,00		205
8	% vekt/vekt	0,12	2,32					0,02	9,75	9,75	9,75	68,23		100
	mg/kap.	0,25	4,75					0,04	20,00	20,00	20,00	139,96		205
9	% vekt/vekt	0,12	2,32					0,02					97,54	100
	mg/kap.	0,25	4,75					0,04					199,96	205

Tabell 3

Blod ble samlet før dosering, og 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 96, 168, 240, 336, 432, 504, 576 og 672 timer etter dosering. Serum 25-hydroksyvitamin D₃ nivåer ble analysert ved væskechromatografi/massespektrometri/massespektrometri (LC MS/MS).

5 Kurver over forandringen i serum 25-hydroksyvitamin D₃ nivåer i løpet av de første 24 timene for gruppe 1-8 er vist i fig. 1 til og med fig. 8. I tillegg er dataene for gruppe 9 kontrollgruppen med umiddelbar frigivelse plottet med gruppe 7 data i fig. 7. Konsentrasjonsprofilene viser at gruppe 7 formuleringen ifølge oppfinnelsen (a) produserte en gradvis økende og vedvarende økning i serum 25-hydroksyvitamin D₃ nivåer i løpet av de første 24 timene, og (b) unngikk en svingning i 25-hydroksyvitamin D₃ nivåer.

Fig. 9 til og med fig. 11 viser kurver over forandringen i serum 25-hydroksyvitamin D₃ nivåer over en studieperiode for henholdsvis grupper 7, 9 og 10. Fig. 12 viser en "overlay" kurve for dataene i fig. 9 og fig. 10, for henholdsvis grupper 7 og 9.

Konsentrasjonsprofilene viser at gruppe 7 formuleringen ifølge oppfinnelsen produserte en gradvis økende stigning i serum 25-hydroksyvitamin D₃ nivåer, unngikk en svingning i 25-hydroksyvitamin D₃ nivåene, og produserte en vedvarende økning av serum 25-hydroksyvitamin D₃ over en lang tidsperiode.

In vitro oppløsningstester for de samme formuleringer (oppløsningsmedier: 0,056 lipase i Ctab/NaH₂PO₄, pH 6,8) over en periode på 120 minutter viste resultater som generelt er konsistente med in vivo dataene (f.eks. viste formuleringer 2 og 7 en mer gradvis og ufullstendig stigning i % oppløsning, mens kontrollen med umiddelbar frigivelse viste 100 % frigivelse i løpet av 30 minutter).

Dataene i tabell 4 nedenfor viser forskjellige farmakokinetiske parametere som er produsert i testindividene ved administrering av gruppe 7 formuleringen ifølge oppfinnelsen sammenlignet med den kjente gruppe 9 formuleringen med umiddelbar frigivelse, og gruppe 10 IV injeksjonsadministreringen. Dataene viser at gruppe 7 formuleringen ifølge oppfinnelsen unngikk en konsentrasjonstopp, tilveiebrakte en maksimal konsentrasjon på et tidspunkt som var mye senere enn doseformen med umiddelbar frigivelse og den intravenøse injeksjonen, og tilveiebrakte lengre clearance halveringstid enn den sammenlignbare doseringsformen med umiddelbar frigivelse. Gruppe 7 formuleringen ifølge oppfinnelsen viste en saktere eliminering av 25-hydroksyvitamin D₃ administrert fra systemisk sirkulasjon sammenlignet med gruppe 9.

En enkelt dose av 250 µg 25-hydroksyvitamin D₃ administrert i henhold til gruppe 7
formuleringen ifølge oppfinnelsen til minigriser (omtrent 10 kg) resulterte i en omtrentlig
40 ng/ml stigning i serum 25-hydroksyvitamin D₃. En enkeltdose av 50 µg 25-
hydroksyvitamin D₃ til et menneske (omtrent 60 kg) forventes å øke serumnivåer av 25-
hydroksyvitamin D₃ med omtrent 1,4 ng/ml.

Tabell 4

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

Sammenlignende Cmax, Tmax og biotilgjengelighetsdata for formuleringene i grupper 1-
6 og 8, er vist i tabell 5 nedenfor.

Tabell 5

Gruppe		Cmax (ng/ml)	Tmax (t)	BA (%)
1	AVG	105,9	7,0	69,1
	STDEV	33,0	9,6	
	% RSD	31,2	137,0	
2	AVG	29,7	12,8	25,3
	STDEV	15,2	10,4	
	% RSD	51,2	80,9	
	AVG	109,4	4,0	

3	STDEV	22,6	0,0	84,1
	% RSD	20,6	0,0	
4	AVG	162,1	4,8	97,2
	STDEV	30,3	1,8	
	% RSD	18,7	37,3	
5	AVG	90,8	3,2	70,7
	STDEV	22,7	1,1	
	% RSD	24,9	34,2	
6	AVG	99,9	3,2	72,3
	STDEV	24,3	1,8	
	% RSD	24,4	55,9	
8	AVG	91,5	3,6	70,2
	STDEV	41,2	0,9	
	% RSD	45,0	24,8	

Eksempel 2 – Farmakokinetiske studier i minigriser med orale kapsler

Formålet med denne studien var å bedømme den systemiske absorpsjonen av 25-

hydroksyvitamin D₃ i Yucatan hanngris (~45 kg kroppsvekt) etter administrering av: a) 1 x 250 µg 25-hydroksyvitamin D₃ kapsel med modifisert frigivelse (MR), b) 2 x 250 µg MR-kapsler, c) 4 x 250 µg MR-kapsler, d) 1 x 1000 µg MR-kapsler, e) 1 x 250 µg 25-hydroksyvitamin D₃ kapsel med umiddelbar frigivelse (IR), og f) 1 x 250 µg MR-kapsel administrert på tre påfølgende dager.

MR-formuleringene ble fremstilt basert på formuleringen i eksempel 1, gruppe 7, ovenfor. I tilfellet av 1000 µg MR-kapsel, ble den høyere konsentrasjonen av 25-hydroksyvitamin D₃ oppveiet ved en relativ nedgang i etanol.

For å fremstille IR-formuleringen ble 25-hydroksyvitamin D₃ (0,12 % vekt/vekt; 250 µg pr. kapsel) oppløst i etanol USP (2,32 % vekt/vekt, solubiliserende middel) og blandet med maisolje USP, (97,54 % vekt/vekt, hovedvehikkel) og butylert hydroksytoluen (0,02 % vekt/vekt, antioksidant). Maisoljeoppløsningen (205 mg) ble fylt i størrelse 0 to-delte harde gelatinkapsler.

Åtte Yucatan minigriser av hannkjønn pr. gruppe fikk hver administrert en dose basert på doseringslisten i tabell 6 nedenfor. Blod ble samlet fra dyr før den første dosen, og 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72 og 96 timer etter første dose. Dyr i gruppe 6 fikk

administrert en andre og tredje dose umiddelbart etter samlingen av henholdsvis 24 og 48 timers blodprøvene. 25-hydroksyvitamin D₃ ble bedømt i alle de samlede prøvene. Ionisert kalsium og total kalsium ble bestemt i prøver samlet fra dyr i gruppe 1 og gruppe 5 på de etterfølgende tidspunkter: pre-dose og ved 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72 og 96 timer etter den første dosen.

Tabell 6

Gruppe ID	Antall/kjønn av dyr	Doserute	Dose/dyr
1M	8/hann	Oral	1 kapsel x 250 µg, modifisert frigivelse
2M	8/hann	Oral	2 kapsler x 250 µg, modifisert frigivelse
3M	8/hann	Oral	4 kapsler x 250 µg, modifisert frigivelse
4M	8/hann	Oral	1 kapsel x 1000 µg, modifisert frigivelse
5M	8/hann	Oral	1 kapsel x 250 µg, modifisert frigivelse
6M	8/hann	Oral	3 kapsler x 250 µg, modifisert frigivelse

25-hydroksyvitamin D₃ i griseserum ble bedømt ved å anvende fast-fase ekstraksjon (SPE) med høytytelsesvæskeskromatografi med tandem-massespektrometri (LC-MS/MS) deteksjon. Serumprøver ble korrigert med hensyn til basislinje for å utelukke endogene konsentrasjoner av 25-hydroksyvitamin D₃ fra farmakokinetikkanalysen. For å oppnå denne pre-dose ble 25-hydroksyvitamin D₃ konsentrasjon av hvert dyr subtrahert fra hver av dens post-dose konsentrasjoner. Serumprøver under 1 ng/ml (nedre kvantifiseringsgrense ble gitt en verdi lik null).

Farmakokinetiske parametere er rapportert i tabell 7.

Tabell 7

Gruppe		AUC _(0-24 t) (ng/ml t)	AUC _(0- t) (ng/ml t)	C _{max} (ng/ml)	C _{24t} (ng/ml)	T _{max} (t)	C _{max} / C _{24t}	C _{max} / AUC _(0-24t)
	AVG	417,81	1838,73	31,58	26,08	26,50	1,28	0,08

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

Dosenormaliserte farmakokinetiske parametere for gruppe 1-3 er rapportert i tabell 8.

5 Tabell 8

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

For gruppene som fikk administrert 1, 2 og 4 kapsler (250 µg MR-kapsler), var der en økning i eksponering som funksjon av dose. Doseproporsjonal eksponering forekom ved

1 x 250 µg og 2 x 250 µg doser, mens litt mindre enn proporsjonal eksponering ble observert mellom 2 x 250 µg og 4 x 250 µg doser. Den gjennomsnittlige tiden inntil oppnåelse av maksimal konsentrasjon (T_{max}) var mellom 25,5 til 30,5 timer.

- 5 Sammenligning av eksponering fra en enkeltkapsel (1 x 1000 µg) versus fire kapsler (4 x 250 µg) indikerte høyere eksponering i dyr dosert med multiple kapsler. Doseuavhengige parametere, slik som gjennomsnittlig T_{max} , var tilsvarende for begge doseringsstrategier.

- 10 Sammenligning av formuleringen med modifisert frigivelse av 25-hydroksyvitamin D₃ (MR) (gruppe 1) med IR-formuleringen (gruppe 5), indikerte at MR-formuleringen unngikk en topp i konsentrasjonen av serum 25-hydroksyvitamin D₃. Den relative biotilgjengeligheten av MR-formuleringen når sammenlignet med IR-formuleringen var omtrent 77 %. Dyr som mottok MR-formuleringen utviste en gjennomsnittlig T_{max} på 26,5 timer som indikerte en signifikant utsettelse sammenlignet med dyrene som mottok
- 15 IIR-formuleringen ($T_{max} = 5,75$ timer).

- Eksponeringen ble bedømt i dyr som mottok 1 x 250 µg MR-kapsler på dager 1, 2 og 3. Den gjennomsnittlige økning i konsentrasjonen av 25-hydroksyvitamin D₃ over basislinje 24 t etter dosering var 17,3, 31,5 og 43,9 ng/ml, etter henholdsvis første, andre og
- 20 tredje dose.

- Fig. 13 til og med fig. 18 viser gjennomsnittlig farmakokinetisk profil for dyr i henholdsvis grupper 1-6. Fig. 19 viser en sammenligning av farmakokinetiske profiler for MR- og IR-formuleringer av 250 µg 25-hydroksyvitamin D₃.

25

Eksempel 3 – systemiske eksponeringsstudier i minigriser med orale kapsler

- Formålet med denne studien var å bedømme økningen i systemiske 25-hydroksyvitamin D₃ konsentrasjoner i friske normale Yucatan hanngriser (~50-60 kg kroppsvekt) som var holdt med en diett som inkluderer et adekvat inntak av vitamin D, etter den daglige
- 30 administrering av det etterfølgende: a) 25 µg 25-hydroksyvitamin D₃ kapsler med umiddelbar frigivelse (IR) (gruppe 1), b) 25 µg 25-hydroksyvitamin D₃ kapsler med modifisert frigivelse (MR) (gruppe 2), og c) 125 µg MR 25-hydroksyvitamin D₃ kapsler (gruppe 3) i 21 dager.

- 35 MR-formuleringene ble fremstilt basert på formuleringen i eksempel 1, gruppe 7, ovenfor. Forskjellene i konsentrasjon av 25-hydroksyvitamin D₃ ble oppveiet ved relative forandringer i etanol.

For fremstilling av IR-formuleringen, ble 25-hydroksyvitamin D₃ (0,12 % vekt/vekt; 250 µg pr. kapsel) oppløst i etanol USP (2,32 % vekt/vekt, solubiliserende middel) og blandet med maisolje USP, (97,54 % vekt/vekt; hovedvehikkel), og butylert hydroksytoluen (0,02 % vekt/vekt, antioksidant). Maisoljeoppløsningen (205 mg) ble fylt i størrelse 0 to-

Åtte Yucatan minigriser av hannkjønn pr. gruppe fikk hver administrert en daglig dose basert på doselisten i tabell 9 nedenfor.

Tabell 9

Gruppe ID	Antall/kjønn av dyr	Doserute	Dose/dyr
1M	8/hann	Oral	1 x 25 µg, 25-hydroksyvitamin D ₃ kapsel med umiddelbar frigivelse dosert daglig i 21 dager
2M	8/hann	Oral	1 x 25 µg, 25-hydroksyvitamin D ₃ kapsel med modifisert frigivelse dosert daglig i 21 dager
3M	8/hann	Oral	1 x 125 µg, 25-hydroksyvitamin D ₃ kapsel med modifisert frigivelse dosert daglig i 21 dager

Blod ble samlet fra dyr før den første dosen og daglig 24 timer etter daglig dose, før påfølgende dose. Konsentrasjonen av serum 25-hydroksyvitamin D₃ ble bedømt ved å anvende fast-fase ekstraksjon (SPE) med høytytelsesvæskeskromatografi med tandem-massespektrometri (LC-MS/MS) deteksjon. Totalt serumkalsium ble bestemt i prøver samlet fra dyr på de etterfølgende tidspunkter: pre-dose (dag 0) og 24 t etter siste dose (dag 21).

I alle tre gruppene, var pre-dose gjennomsnittlig serum 25-hydroksyvitamin D₃ konsentrasjoner omtrent 26 ng/ml. Etter 21 doser, ble en økning i serum 25-hydroksyvitamin D₃ observert i alle dyrene. Etter gjentatt administrering av 25 µg MR- eller IR-kapsler, økte konsentrasjonen av serum 25-hydroksyvitamin D₃ til nivåer over 30 ng/ml, og begynte å flate ut ved henholdsvis omtrent 45 og 55 ng/ml, på omtrent dag 17-18. Ved administrering av en enkeltdose, var økningen i serum 25-hydroksyvitamin D₃ mellom de to regimer sammenlignbare (3,84 versus 4,18 ng/ml). På den annen side, ved fullføring av dosering, var økningen omtrent 60 % større for dyr som fikk

administrert IR-formuleringen. Dette funn indikerer at biotilgjengeligheten fra MR-kapselen er sammenlignbar med den for IR etter en enkeltdose, men at MR-kapslene presenterer en metode for gjentatt dosering av 25-hydroksyvitamin D₃ hvor systemisk 25-hydroksyvitamin D₃ kan økes gradvis.

5

Dyr som fikk administrert 125 µg MR-kapsler utviste høyere nivåer av serum 25-hydroksyvitamin D₃. Administreringen av en 5 ganger større dose (125 µg versus 25 µg MR-kapsler) resulterte i omtrent fem ganger større økning i 25-hydroksyvitamin D₃ etter enkeltdoser og gjentatte doser. Dette funn indikerer at eksponering fra MR-kapsler er doseproporsjonal fra 25-125 µg.

10

Effekten av administreringen av IR- og MR-kapsler på konsentrasjonen av serumkalsium ble undersøkt. Etter administreringen av 21 doser av enten IR eller MR, ble nivåer av kalsium i serum ikke forandret fra pre-dose basislinjenivåer. Dette funn indikerer at 25-hydroksyvitamin D₃ MR-kapsler kan anvendes for å øke serum 25-hydroksyvitamin D₃ nivået til omtrent 100 ng/ml uten å føre til en økning i serumkalsium.

15

Gjennomsnittlig ukorrigerte serum 25-hydroksyvitamin D₃ konsentrasjon versus tid profiler for grupper 1-3 er illustrert i fig. 20. Basislinjekorrigert gjennomsnittlig serum 25-hydroksyvitamin D₃ konsentrasjon-versus- tid profiler for grupper 1-3 er illustrert i henholdsvis fig. 21, fig. 22 og fig. 23.

20

Fig. 24 viser gjennomsnittlig forandring i paratyreoideahormonnivåer for gruppe 1 dyr fra pre-dose til dag 21, og fig. 25 viser gjennomsnittlig forandring i paratyreoideahormonnivåer for gruppe 2 dyr fra pre-dose til dag 21. Formuleringer med umiddelbar frigivelse og MR-formuleringer økte begge serum 25-hydroksyvitamin D₃, men formuleringen med umiddelbar frigivelse resulterte imidlertid i uønskede farmakologiske nedganger i PTH. MR-formuleringen bevirker ikke akutte suprafysiologiske reduksjoner i PTH, og tillater gradvis PTH-nedsettelse, som antas å være forbundet med fysiologisk tilpasning til markert stigning av 25-hydroksyvitamin D₃ nivåer. MR-formuleringen bør tillate oppnåelse av høyere serum 25-hydroksyvitamin D₃ nivåer uten at man bør ha bekymringer vedrørende sikkerhet forbundet med uønsket farmakologisk nedsettelse av PTH.

25

30

35

Eksempel 4 – farmakokinetiske studier i Beagle hunder med orale kapsler

25-hydroksyvitamin D₃ kapsler med modifisert frigivelse ble administrert daglig til Beagle hunder (10 kg) i 13 påfølgende uker. MR-formuleringer ble fremstilt basert på

formuleringen i eksempel 1, gruppe 7, ovenfor. Forskjellene i konsentrasjon av 25-hydroksyvitamin D₃ ble oppveiet ved forholdsmessige forandringer i etanol.

Kapslene ble administrert oralt, som vist i tabell 10 nedenfor.

5

Tabell 10

Behandlingsgruppe	Nominelt dosenivå (µg/kg/dag), basert på 10 kg gjennom- snittsvekt	Dose/kapsel (µg)	Antall kapsler
1. Kontrollgruppe (placebo)	0	0	1
2. Lav dose	2,5	25	1
3. Mid-lav dose	12,5	125	1
4. Mid-høy dose	50	500	1
5. Høy dose	100	1000	1

10

Hunder ble tappet for blod før den første dosen og ved spesifikke tidspunkter etter den første dosen opp til 13 uker (92 dager). Serum ble dannet og 25-hydroksyvitamin D₃ ble bestemt i serum ved å anvende en væskechromatografi tandem-massespektrometrimetode.

15

Gjennomsnittlig serum 25-hydroksyvitamin D₃ konsentrasjon-versus-tid profiler for grupper 1-5 er illustrert i fig. 26.

Eksempel 5 – frigivelse ved oppløsning

20

Fig. 27 viser en oppløsningsfrigivelsesprofil for 250 µg kapsler i henhold til eksempel 2 ovenfor, som viste en gjennomsnittlig frigivelse på omtrent 72 % av 25-hydroksyvitamin D₃ ved 24 timer. Som beskrevet ovenfor, frigir formuleringen med modifisert frigivelse foretrukket omtrent 80 % av legemidlet i de første 24 timene.

Eksempel 6 – effektivitetsstudier i friske voksne frivillige av hannkjønn med vitamin D insuffisiens

25

Effektiviteten av tre forskjellige formuleringer av vitamin D med hensyn til å gjenopprette serum 25-hydroksyvitamin D til optimale nivåer (>30 ng/ml) undersøkes i en 23 dagers studie av friske ikke-obese menn som er diagnostisert med vitamin D insuffisiens. En av formuleringene (formulering nr. 1) er en myk gelatinkapsel som inneholder 30 µg 25-

hydroksyvitamin D₃ fremstilt som beskrevet i eksempel 1, gruppe 7, ovenfor. Den andre formuleringen (formulering nr. 2) er en myk gelatinkapsel med umiddelbar frigivelse med identisk opptreden inneholdende 50000 IU ergokalsiferol oppløst i medium kjede triglyseridolje. Den tredje formulering (formulering nr. 3) er en myk gelatinkapsel med umiddelbar frigivelse, også med identisk opptreden, inneholdende 50000 IU kolekalsiferol oppløst i medium kjede triglyseridolje. Totalt deltok 100 friske kaukasiske og afrikansk-amerikanske menn i denne studien, alle i alderen 30-45 år, og med serum 25-hydroksyvitamin D nivåer mellom 15 og 29 ng/ml (inkludert). Alle individer avsto fra å ta andre vitamin D supplementer i 60 dager før studiestart og fortsatte dette gjennom studieterminering, og avsto fra signifikant soleksponering. På dag 1 og 2 i studien, tilveiebrakte alle individer fastende morgenblodprøver for å etablere forbehandling basislinjeverdier av serum 25-hydroksyvitamin D. På morgenen på dag 3, ga individene en ytterligere fastende blodprøve (t=0), og ble tilfeldig plassert i én av fire behandlingsgrupper, og dosert med en enkelt testkapsel før de spiste frokost, individene i gruppe nr. 1 mottok hver en enkel kapsel av formulering nr. 1, og individene i grupper nr. 2 og nr. 3 mottok hver en enkelt kapsel av henholdsvis formulering nr. 2 eller formulering nr. 3. Individer i gruppe nr. 4 mottok en matchende placebokapsel. Individer i gruppe nr. 1 mottok hver en ytterligere kapsel av formulering nr. 1 på morgenen i dagene 4 til og med 22 før frokost, men individer i gruppene nr. 2, nr. 3 og nr. 4 mottok ingen ytterligere kapsler. En fastende blodprøve ble tatt om morgenen fra hvert individ, uavhengig av behandlingsgruppe, på dager 4, 5, 6, 10, 17 og 23 (eller 1, 2, 3, 7, 14 og 20 dager etter doseringsstart). Alt samlet blod analyseres for inneholdte nivåer av 25-hydroksyvitamin D, og dataene analyseres ved behandlingsgruppe etter korreksjon for basislinjeverdier. Individer i alle fire behandlingsgrupper utviste gjennomsnittlige basislinje serum 25-hydroksyvitamin D nivåer på omtrent 16-18 ng/ml basert på analyse av fastende blodprøver som ble tatt på dager 1 til og med dag 3. Individer i gruppe nr. 4 (kontrollgruppe) viste ingen signifikante forandringer i gjennomsnittlig serum 25-hydroksyvitamin D over studieforløpet. Individer i gruppe nr. 1 viste en konstant økning i gjennomsnittlig serum 25-hydroksyvitamin D som nådde minst 30 ng/ml på dag 23. I markert kontrast, utviste individer i gruppe nr. 2 markerte økninger i gjennomsnittlig serum 25-hydroksyvitamin D i de første få dagene etter dosering, som nådde et maksimum på 29 ng/ml, og som deretter raskt avtok. Ved slutten av studien, er serum 25-hydroksyvitamin D signifikant lavere enn basislinje i gruppe nr. 2. Individer i gruppe nr. 3 utviste kontinuerlige økninger i gjennomsnittlig serum 25-hydroksyvitamin D gjennom de første to ukene etter dosering med gradvis, men progressiv, nedgang deretter. Ved slutten av studien, er gjennomsnittlig serum 25-hydroksyvitamin D under 30 ng/ml, som er kun omtrent 11 ng/ml høyere enn forbehandlingsbasislinjen. Dataene for denne studien viser at administrering av 600 µg av 25-hydroksyvitamin D₃, formulert

som beskrevet her, og administrert i en dose på 30 µg pr. dag i 20 dager, er vesentlig mer effektiv med hensyn til å utbedre lave serumnivåer av 25-hydroksyvitamin D til optimale nivåer enn formuleringer med umiddelbar frigivelse av 50000 IU av hver av ergokalsiferol eller kolekalsiferol administrert i enkeltdoser, som nå er rekommandert av NKF og andre ledende eksperter på oral vitamin D erstatningsterapi.

Eksempel 7 – effektivitetsstudie i pasienter med stadium 4 CKD og sekundær hyperparatyreoidisme assosiert med vitamin D insuffisiens

Effektiviteten av oral umiddelbar frigivelse og modifisert frigivelse 25-hydroksyvitamin D₃ med hensyn til å utbedre totalt 25-hydroksyvitamin D i serum til optimale nivåer (>30 ng/ml) undersøkes i en 6 måneders studie av voksne pasienter av hankjønn og hunkjønn med stadium 4 CKD, og sekundær hyperparatyreoidisme assosiert med vitamin D insuffisiens. To formuleringer anvendes i studien. En av formuleringene (formulering nr. 1) er en myk gelatinkapsel som inneholder 40 µg 25-hydroksyvitamin D₃ i en formulering med modifisert frigivelse. Den andre formuleringen (formulering nr. 2) er en myk gelatinkapsel som inneholder 40 µg 25-hydroksyvitamin D₃ i en formulering med umiddelbar frigivelse. Totalt 100 individer deltar i denne studien, hvor alle er i en alder fra 30-70 år, og har serum 25-hydroksyvitamin D nivåer mellom 15 og 29 ng/ml (inklusive), og intakt paratyreoideahormon (iPTH) serumnivåer over målnivåene publisert i de nåværende K/DOQI retningslinjene på tidspunktet for innskrivning. Alle individer avsto fra å ta andre vitamin D supplementer 60 dager før studiestart og fortsatte gjennom studieterminering, og avsto fra signifikant soleksponering. Alle individer begynte daglig dosering med to kapsler av enten formulering nr. 1 eller formulering nr. 2. Totalt 25-hydroksyvitamin D i serum måles i to ukentlige intervaller, og serum iPTH bestemmes ved kvartalsintervaller. Etter 1 måned, holdes den daglige dosering av begge formuleringer uforandret i pasienter hvis totale 25-hydroksyvitamin D i serum er mellom 50 og 90 ng/ml, ble økt med én kapsel i pasienter hvis totale 25-hydroksyvitamin D i serum er under 50 ng/ml, og blir nedsatt med én kapsel pr. dag i pasienter hvis totale 25-hydroksyvitamin D i serum er over 90 ng/ml. Videre justeringer i den daglige dosen gjennomføres for å opprettholde totalt 25-hydroksyvitamin D i serum på mellom 50 og 90 ng/ml. Dosering med både formulering nr. 1 og nr. 2 fortsettes i det uendelige, med den betingelse at hyperkalsemi, hyperkalsiuri og hyperfosfatemi ikke utvikles, i hvilket tilfelle passende justeringer i dosen gjøres. Etter 6 måneder, fant man at individenes totale 25-hydroksyvitamin D serumnivåer forble stabile mellom 50 og 90 ng/ml med behandling av formulering nr. 1, og serum iPTH ble funnet til å forbli stabilt på nivåer som er konsistente med mål publisert i K/DOQI retningslinjer. Forekomsten av hyperkalsemi, hyperkalsiuri og hyperfosfatemi er sjeldent når stabil dosering er blitt oppnådd. I motsetning, ble individenes totale 25-hydroksyvitamin D serumnivåer etter 6

måneder ikke funnet til å forbli stabile mellom 50 og 90 ng/ml med behandling med formulering nr. 2, og serum iPTH nådde ikke nivåer som er konsistente med mål publisert i K/DOQI retningslinjene. Forekomst av hyperkalsemi, hyperkalsiuri og hyperfosfatemi er vesentlig.

5

Data fra denne studie viser at formulering med modifisert frigivelse av 25-hydroksyvitamin D₃ er effektiv for å øke serum 25-hydroksyvitamin D uten å bevirke uønskede bivirkninger forbundet med kalsium og PTH-metabolisme.

PATENTKRAV

1. Oral kapselformulering for kontrollert frigivelse av en 25-hydroksyvitamin D forbindelse i mage-tarm-kanalen til et individ som inntar formuleringen, hvor
5 formuleringen omfatter en fast eller halvfast, voksaktig blanding som er anbrakt i et kapselskall, hvor blandingen omfatter en 25-hydroksyvitamin D forbindelse, et voksaktig bæreremiddel med kontrollert frigivelse, et lipoid middel og en oljeaktig vehikkel for 25-hydroksyvitamin D forbindelsen.

10 2. Formulering ifølge krav 1, hvor: det voksaktige bæreremiddel med kontrollert frigivelse omfatter en ikke-fordøyelig voks; det lipoid middel omfatter en blanding av et lipoid emulgeringsmiddel med en HLB-verdi som er mindre enn 7 og et absorpsjonsøkende middel med en HLB-verdi som er i området fra 13-18; og den oljeaktige vehikkel for 25-hydroksyvitamin D forbindelsen omfatter en mineralolje.

15 3. Formulering ifølge krav 2, hvor: den ikke-fordøyelige voks omfatter parafinvoks; det lipofile emulgeringsmiddel med en HLB-verdi som er mindre enn 7 omfatter en blanding av fettsyre mono- og diglyserider; det absorpsjonsfremmende middel med en HLB-verdi i området fra 13-18 omfatter et polyglykolisert glyserid; den oljeaktige
20 vehikkel for 25-hydroksyvitamin D forbindelsen omfatter flytende parafin; og 25-hydroksyvitamin D forbindelsen omfatter 25-hydroksyvitamin D₃.

25 4. Formulering ifølge krav 3, hvor det absorpsjonsfremmende middel med en HLB-verdi i området fra 13-18 omfatter et polyglykolisert glyserid med et smeltepunkt på 44°C og en HLB-verdi på 14.

30 5. Formulering ifølge krav 3 eller krav 4, hvor parafinvoksen er tilstede i et område fra 10 vekt% til 30 vekt%, det lipofile emulgeringsmiddel er tilstede i et område fra 20 vekt% til 40 vekt%, det absorpsjonsfremmende middel er tilstede i et område fra 8 vekt% til 15 vekt%, og den flytende parafin er tilstede i et område fra 20 vekt% til 40 vekt%.

35 6. Formulering ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor formuleringen er i alt vesentlig uten desintegrerende midler.

7. Formulering ifølge hvilket som helst av de foregående krav, i form av en enhetsdosekapsel.

8. Formulering ifølge hvilket som helst av kravene 1-7, for anvendelse i en metode for behandling ved terapi av en pasient med behov for vitamin D supplering, hvor behandlingen omfatter oral administrering av formuleringen til pasienten.

5 9. Oppfinnelsen ifølge krav 8, hvor behandlingen fører til en forbigående økning i totalt serumnivå eller blodnivå av 25-hydroksyvitamin D som ikke er større enn 3 ng/ml etter administrering av en enhetsdose av formuleringen.

10 10. Oppfinnelsen ifølge krav 8 eller krav 9, hvor behandlingen bevirker en forbigående økning i totalt serumnivå eller blodnivå av 1,25-dihydroksyvitamin D som ikke er større enn 75 pg/ml etter administrering av en enhetsdose av formuleringen.

15 11. Oppfinnelsen ifølge hvilket som helst av kravene 8-10, hvor 25-hydroksyvitamin D forbindelsen omfatter 25-hydroksyvitamin D₃, og hvor behandlingen omfatter administrering av 25-hydroksyvitamin D₃ til en human pasient i en mengde som er i området fra 1-100 µg pr. dag i en utstrakt tidsperiode.

12. Oppfinnelsen ifølge krav 11, hvor den forlengede tidsperioden er minst 1 måned.

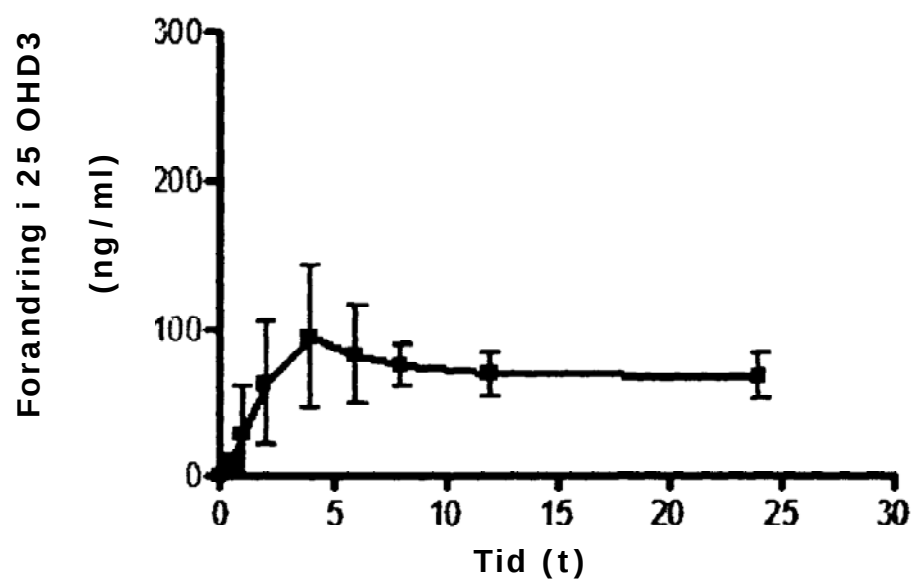
20 13. Oppfinnelsen ifølge hvilket som helst av kravene 8-12, hvor pasienten er et menneske med vitamin D mangel.

25 14. Oppfinnelsen ifølge hvilket som helst av kravene 8-13, hvor pasienten er et menneske som har sekundær hyperparatyroidisme assosiert med vitamin D mangel, eller sekundær hyperparatyroidisme assosiert med nyresykdom.

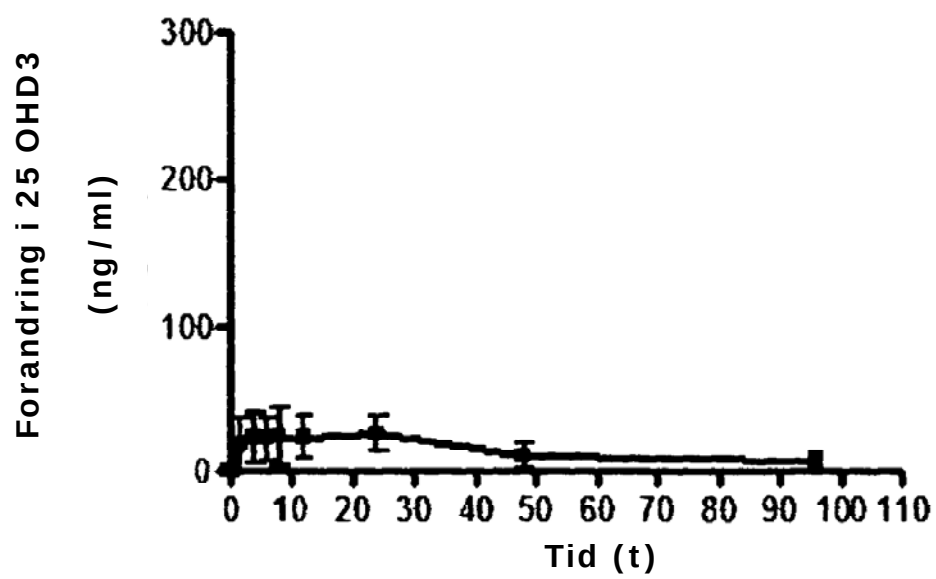
30 15. Oppfinnelsen ifølge hvilket som helst av kravene 8-14, hvor 25-hydroksyvitamin D forbindelsen omfatter 25-hydroksyvitamin D₃, og hvor behandlingen omfatter å øke menneskepasientens serumkonsentrasjon av 25-hydroksyvitamin D til minst 30 ng/ml.

47

1/14

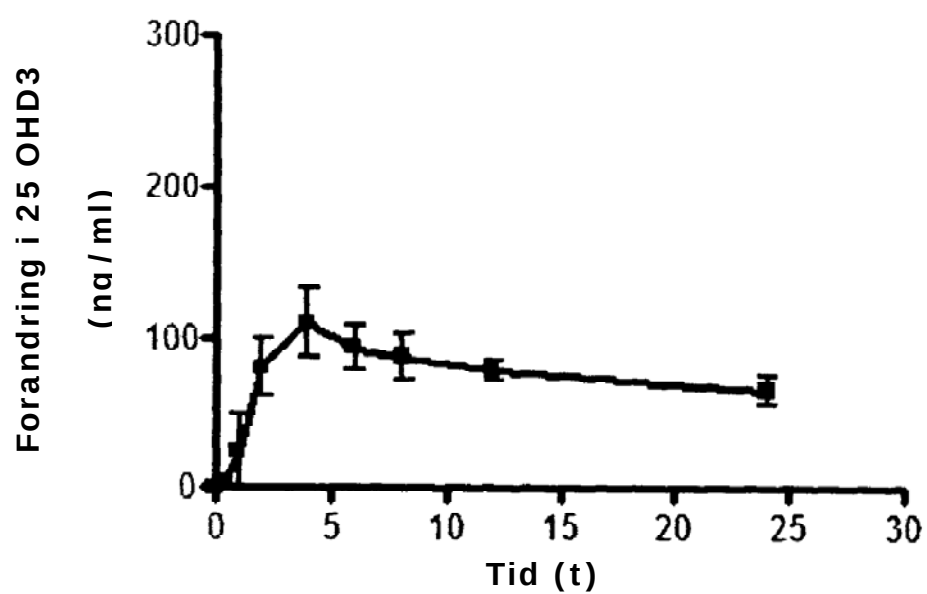


Figur 1

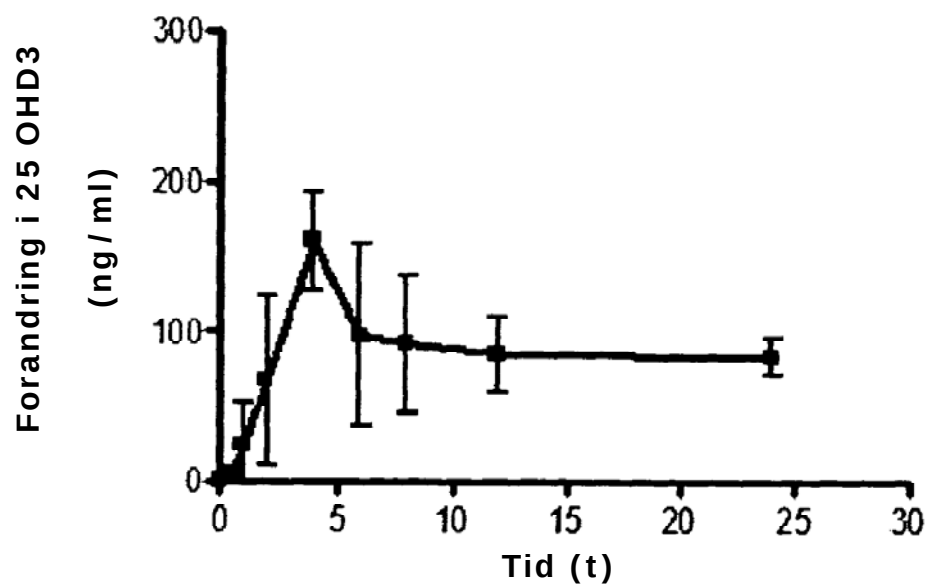


Figur 2

2/14



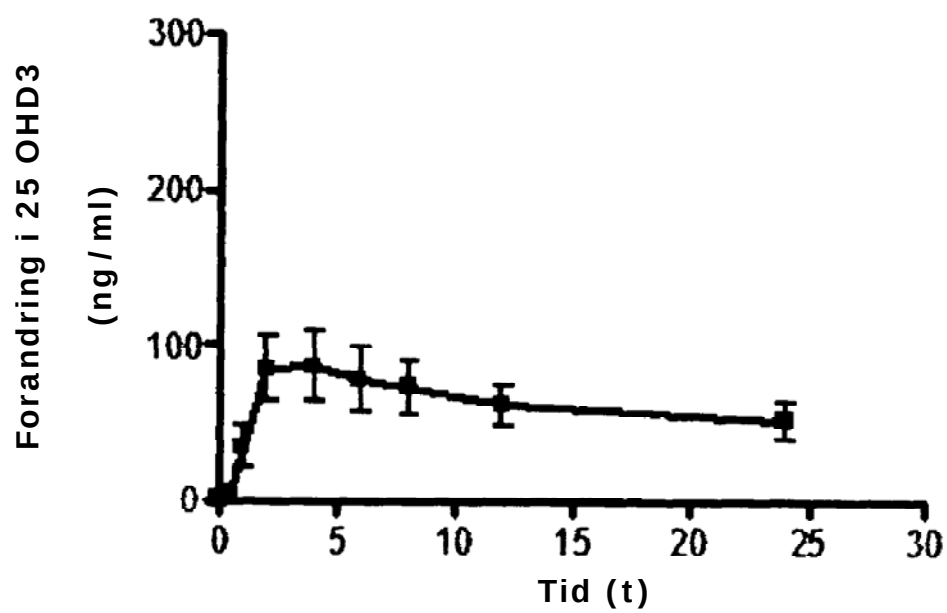
Figur 3



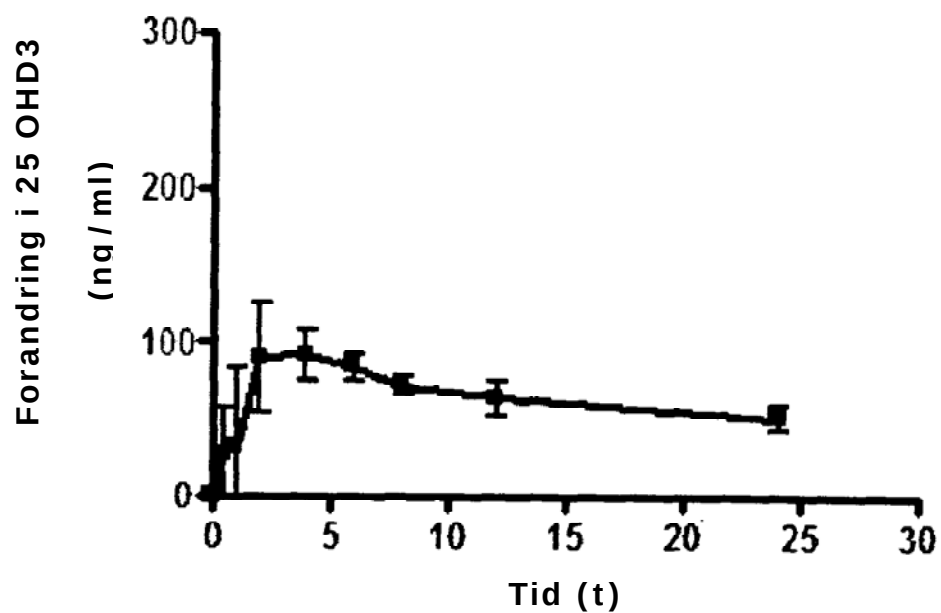
Figur 4

49

3/14

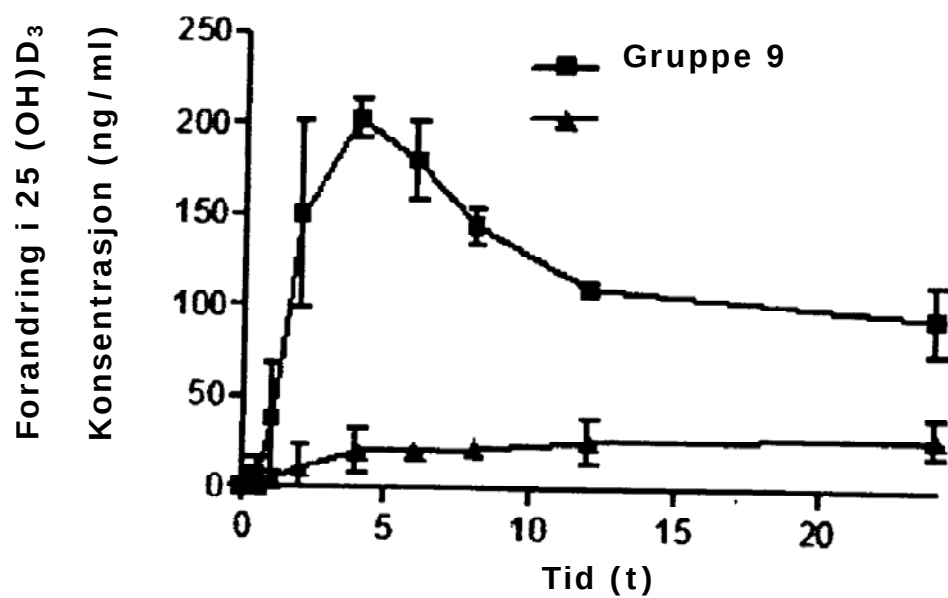


Figur 5

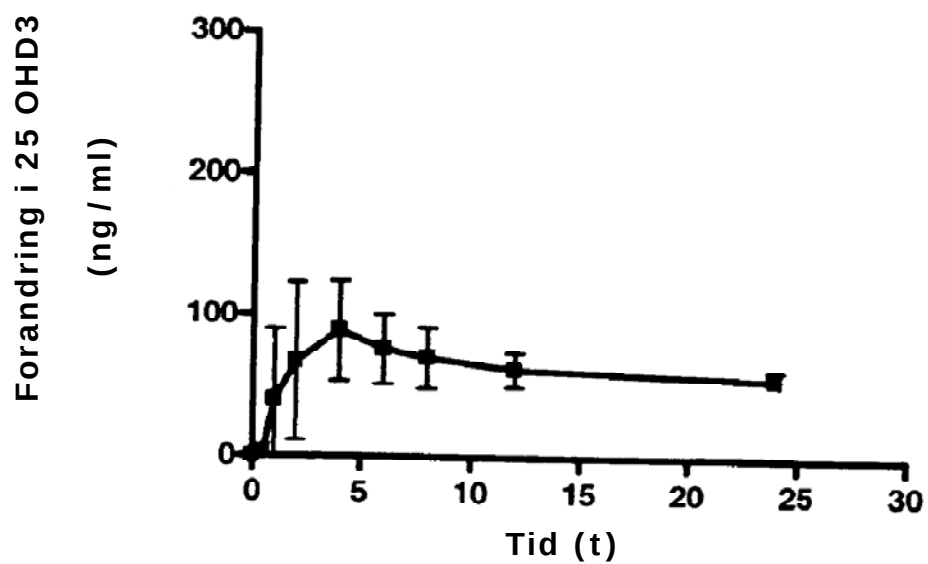


Figur 6

4/14



Figur 7

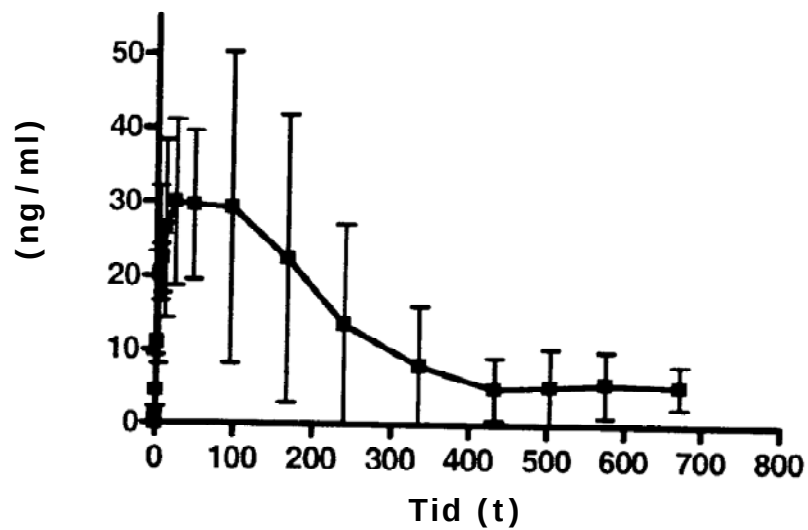


Figur 8

51

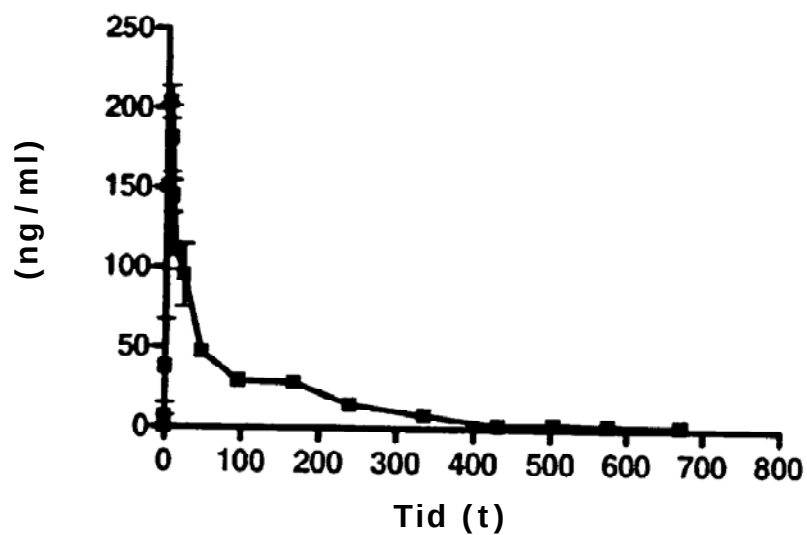
5/14

Forandring i 25OHD3
konsentrasjon

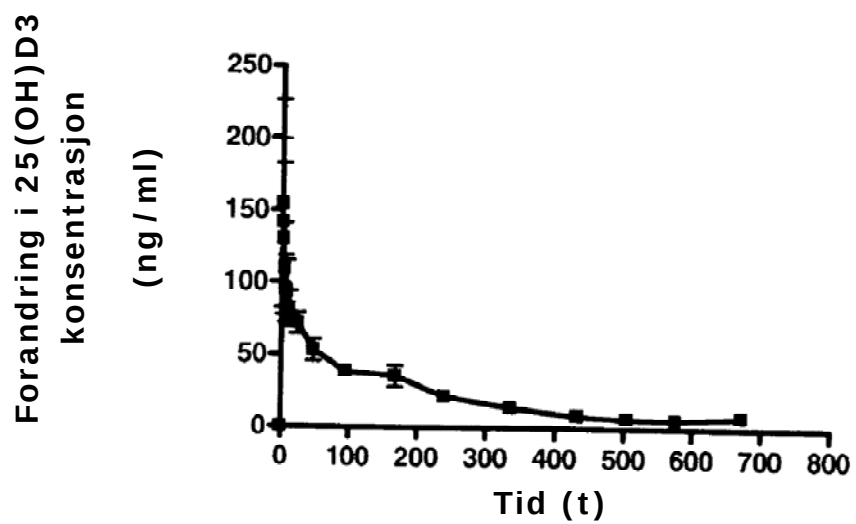


Figur 9

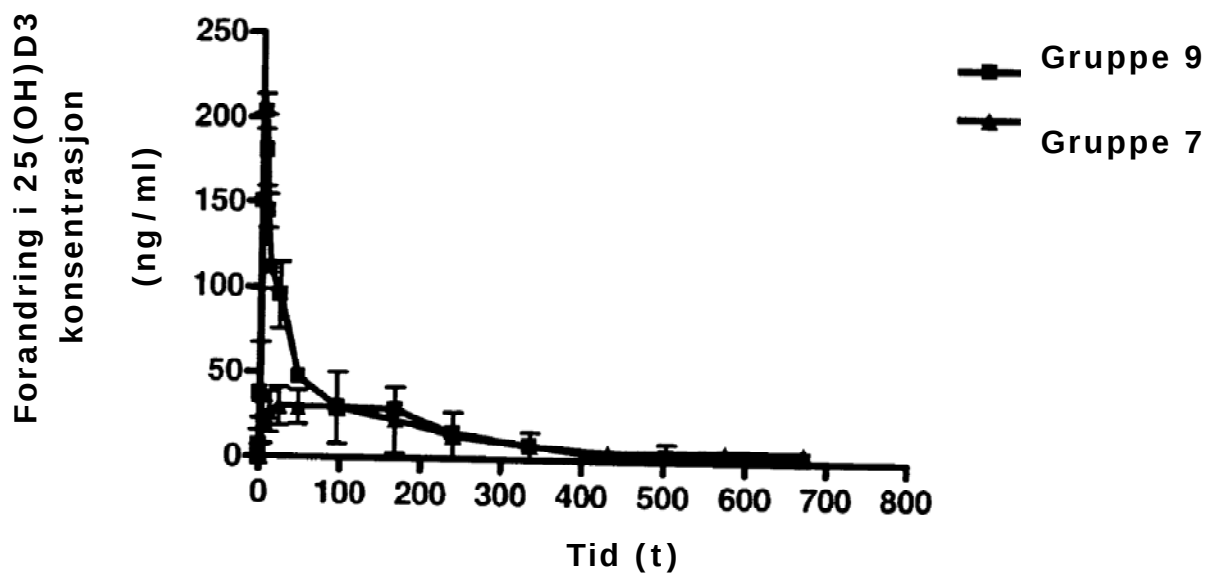
Forandring i 25(OH)D3
konsentrasjon



Figur 10

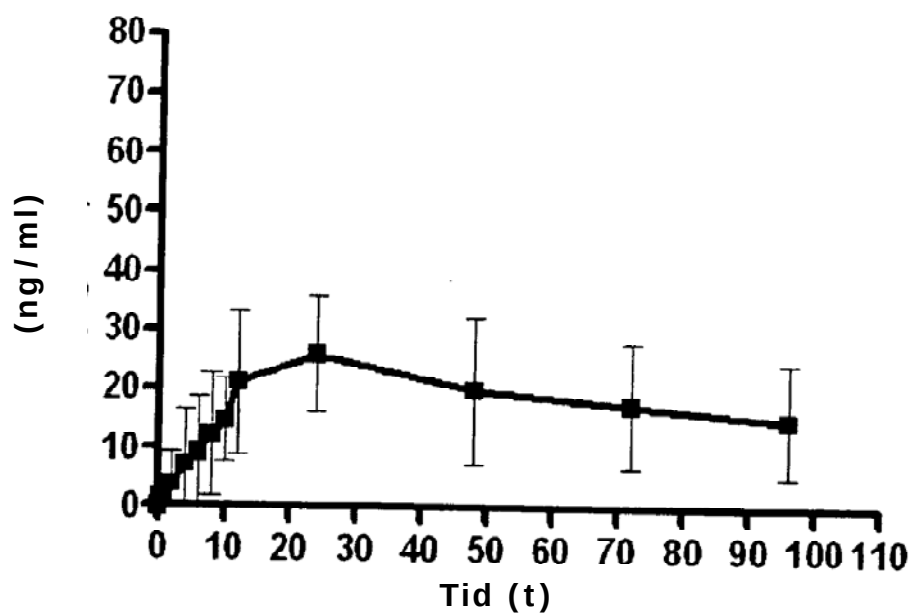


Figur 11



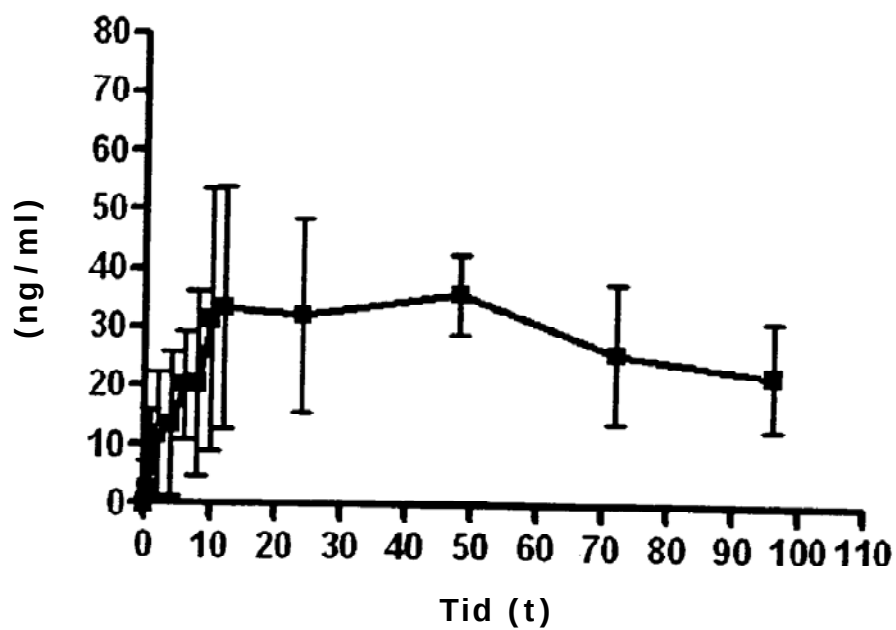
Figur 12

Forandring i 25(OH)D3 konsentrasjon



Figur 13

Forandring i 25(OH)D3 konsentrasjon

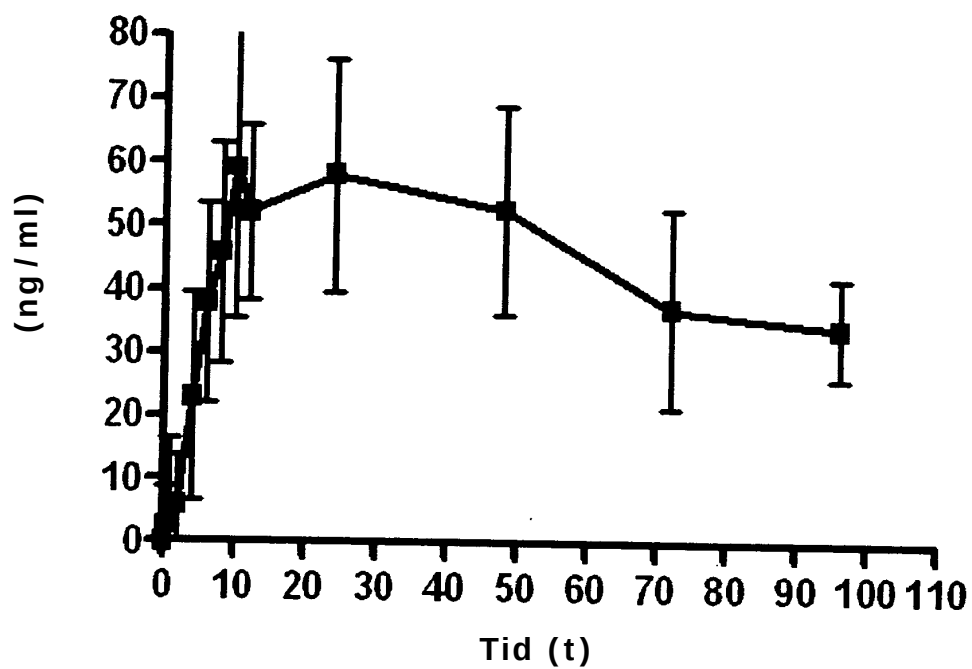


Figur 14

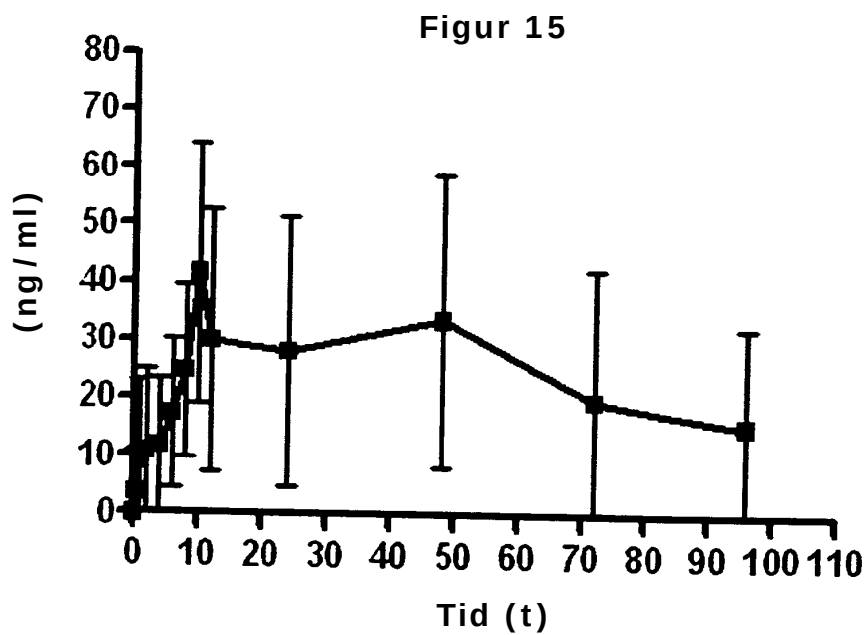
54

8/14

Forandring i 25(OH)D3 konsentrasjon



Forandring i 25(OH)D3 konsentrasjon

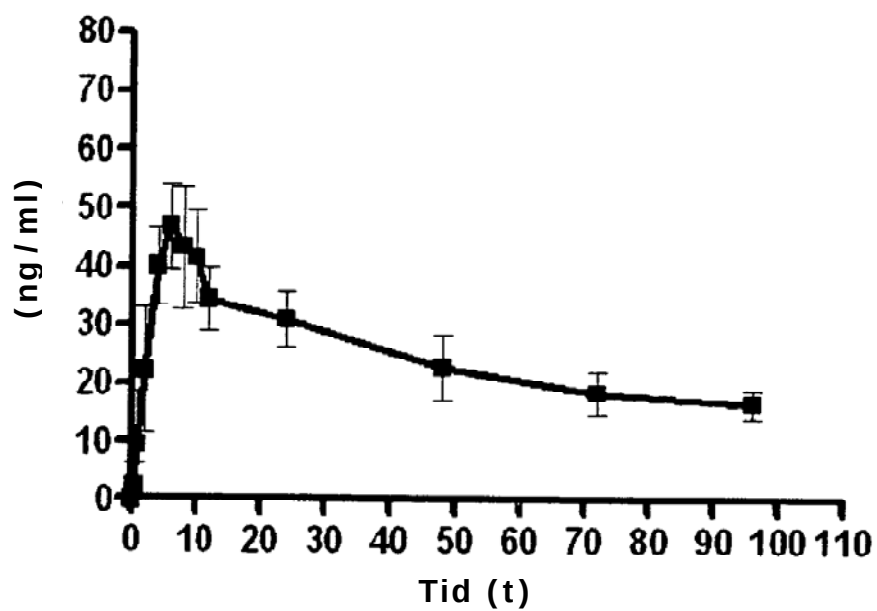


Figur 16

55

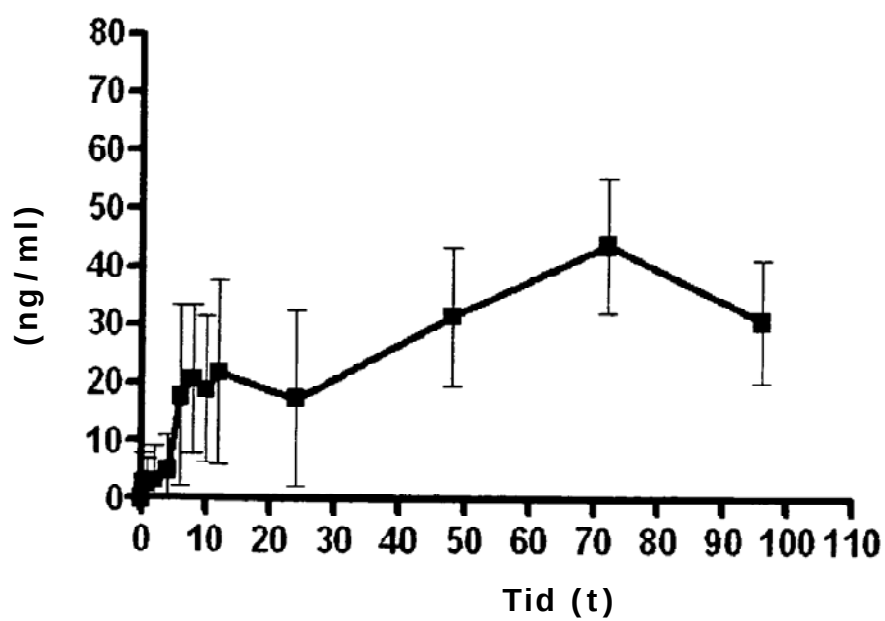
9/14

Forandring i 25(OH)D3 konsentrasjon



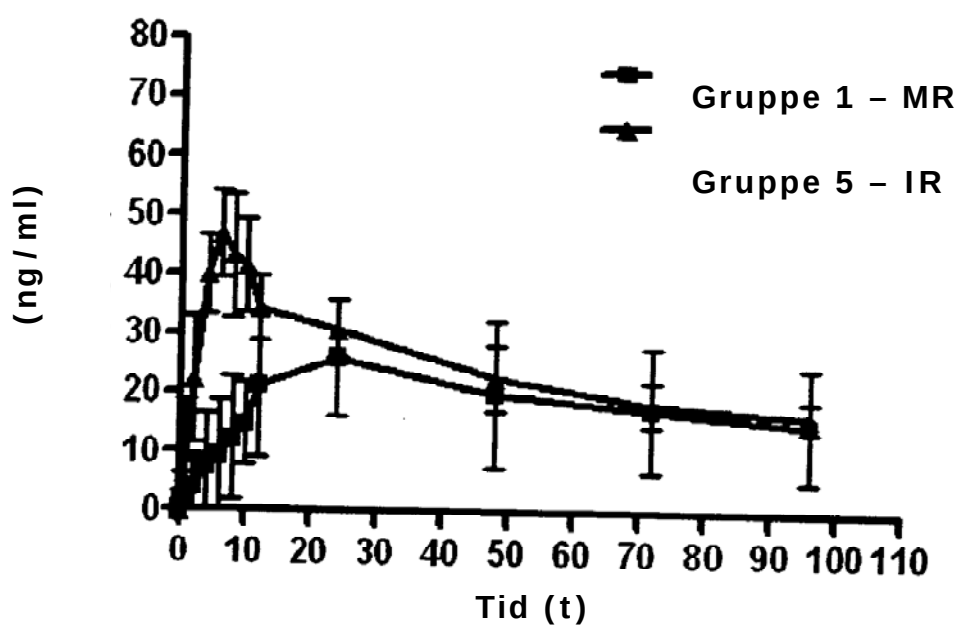
Figur 17

Forandring i 25(OH)D3 konsentrasjon

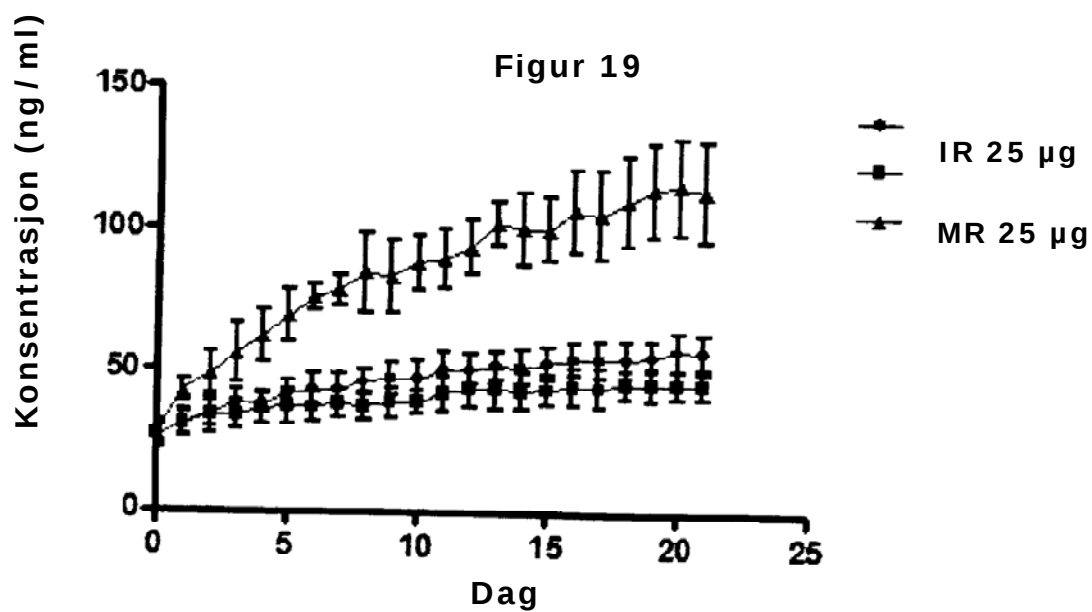


Figur 18

Forandring i 25(OH)D₃ konsentrasjon

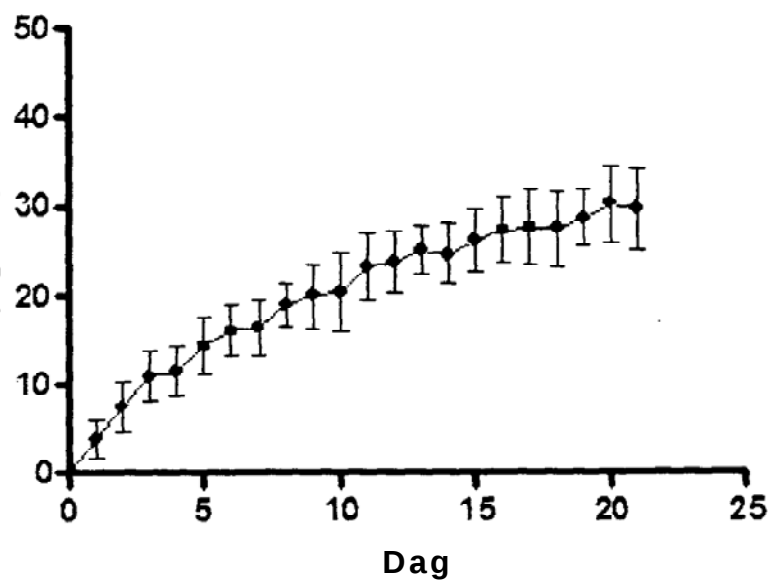


Gjennomsnittlig serum 25(OH) vitamin D₃

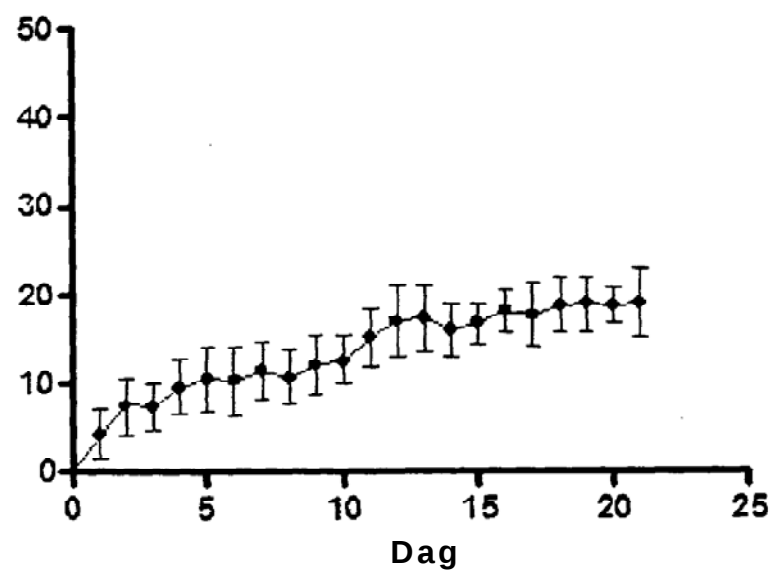


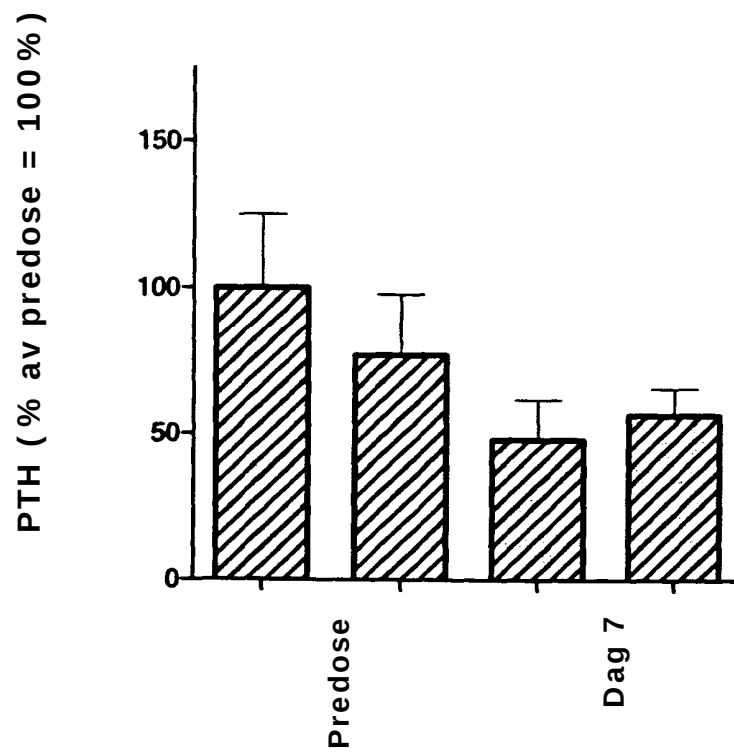
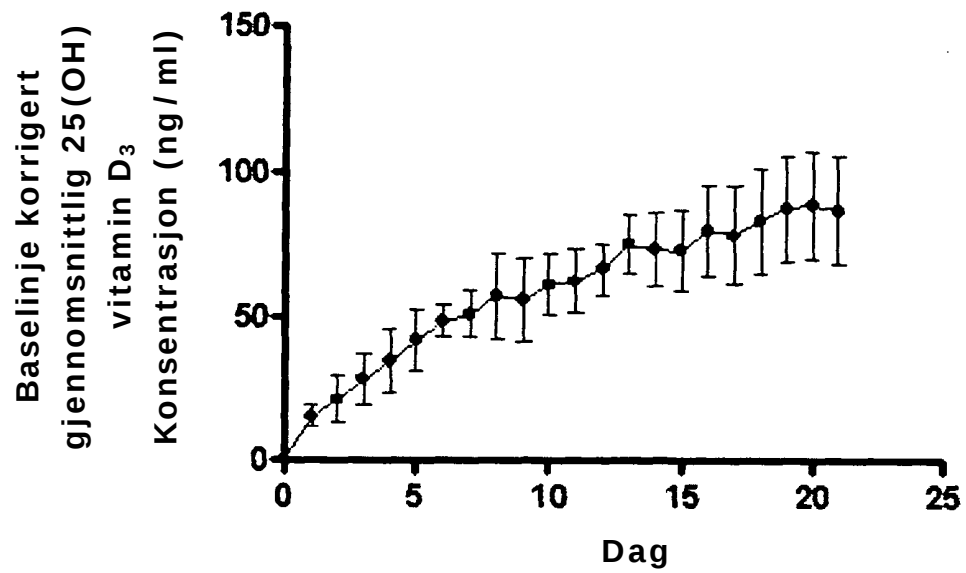
Figur 20

Baselinje korrigeret gjennomsnittlig
25(OH) vitamin D₃ Konsentrasjon
(ng / ml)



Baselinje korrigeret gjennomsnittlig
25(OH) vitamin D₃ Konsentrasjon
(ng / ml)

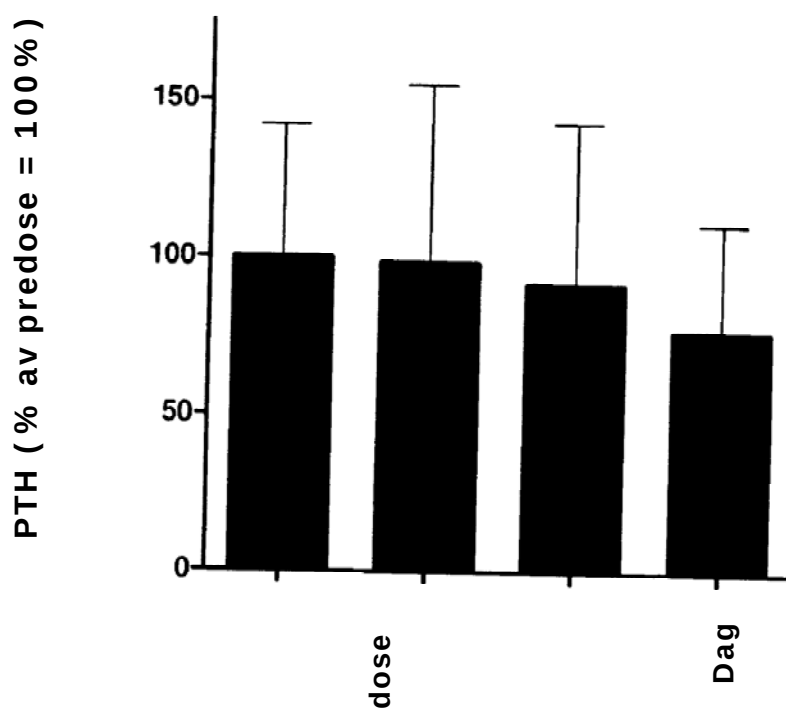




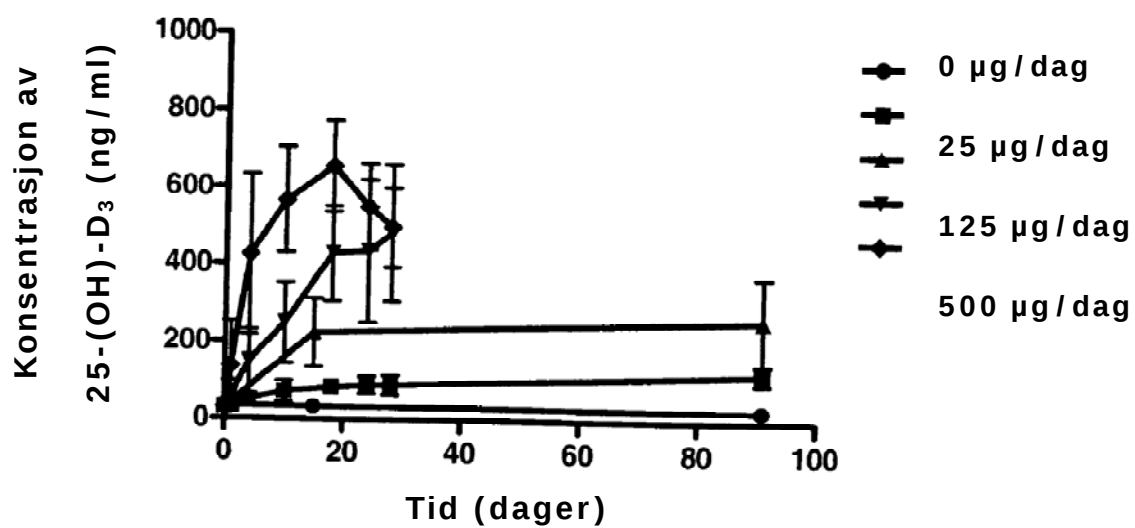
Figur 24

59

13/14



Figur 25



60

14/14

