



(12) **Øversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2321273 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07C 401/00 (2006.01)

Patentstyret

- (21) Øversettelse publisert 2015.04.20
- (80) Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet 2014.11.19
- (86) Europeisk søknadsnr 09801055.6
- (86) Europeisk innleveringsdag 2009.07.24
- (87) Den europeiske søknadens Publiseringsdato 2011.05.18
- (30) Prioritet 2008.07.24, US, 83223 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 MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
- (73) Innehaver Wisconsin Alumni Research Foundation, 614 Walnut Street, Madison, WI 53705, US-USA
- (72) Oppfinner DELUCA, Hector, F., 1809 Hwy. Bb, DeerfieldWI 53531, US-USA
PLUM, Lori, A., 6139 Hwy. H., ArenaWI 53503, US-USA
CLAGETT-DAME, Margaret, 1809 Hwy. Bb, DeerfieldWI 52531, US-USA
- (74) Fullmektig Jesper Levin A/S, Strandvejen 656, DK-2930 KLAMPENBORG, Danmark
-
- (54) Benevnelse **ADMINISTRASJON EN GANG UKENTLIG AV 25-HYDROKSYVITAMIN D3 FOR OPPRETTHOLDELSE AV STEADY STATE FARMAKOKINETISK BLODKONSENTRASJON**
- (56) Anførte publikasjoner US-A1- 2003 195 171
US-A1- 2005 003 004
US-A1- 2005 101 576
ISH-SHALOM S ET AL: "SU428: Daily, weekly or monthly protocols to reach the desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration for the elderly", JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH; 27TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-FOR-BONE-AND-MINERAL-RESE ARCH, AMERICAN SOCIETY FOR BONE AND MINERAL RESEARCH, NEW YORK, NY, US; NASHVILLE, TN, USA, vol. 20, no. 9, Suppl. 1, 1 September 2005 (2005-09-01), page S288, XP009153422, ISSN: 0884-0431
HEANEY ET AL: '25-Hydroxylation of Vitamin D3: Relation to Circulating Vitamin D3 Under Various Input Conditions' AM J CLIN NUTR vol. 87, June 2008, pages 1738 - 1742, XP008143060

Beskrivelse

BAKGRUNNEN FOR OPPFINNELSEN

[0001] I 1968 ble 25-hydroksyvitamin D₃ (25-(OH)D₃)-molekylet oppdaget som den viktigste sirkulerende form for vitamin D i kroppen. (Blunt JW et al., 1968, 25-Hydroxycholecalciferol: A biologically active metabolite of vitamin D₃, *Biochemistry* 7:3317-3322).

[0002] 25-(OH)D₃ ble første gang patentert i 1971 av DeLuca et al. (USPN 3,607,888). Gjennom mange år har måling av 25-(OH)D₃-nivå i blodet vært en betydelig kommersiell aktivitet,

[0003] En stor mengde arbeider antyder at nivåer av 25-(OH)D₃ i blodet er en svært god måling av vitamin D-statusen til en pasient som kan lide av en metabolsk bensyktom. (Jones G et al., 1998, Current understanding of the molecular actions of vitamin D, *Physiol. Rev.* 78:1193-1231).

[0004] I den senere tid korrelerer et stort antall epidemiologiske studier 25-(OH)D₃-nivåer i blodet med en redusert risiko for et antall tilstander: kolorektalkreft (Gorham ED et al., 2007, Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention - A quantitative meta analysis, *Am. J. Prev. Med.* 32(3):210-216); brystkreft (Garland CF et al., 2007, Vitamin D and prevention of breast cancer: Pooled analysis, *J. Steroid Biochem. and Mol. Biol.* 103:3-5 Special issue, pp. 708-711); prostatakreft (Li HJ et al., 2007, A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor polymorphism, and prostate cancer, *Plos Medicine* 4(3):562-571); og autoimmune sykdommer slik som multippel sklerose og diabetes type 1 (Munger KL et al., 2007, Elevated serum 25-hydroxyvitamin D predicts a decreased risk of MS, *Multiple Sclerosis* 13(2):290; og Hyppönen, E Läära et al., 2001, Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study, *Lancet* 358:1500-1503). 25-(OH)D₃-plasmanivåer har således blitt et folkehelsepolitisk fokuspunkt i USA og mange andre land.

[0005] 25-(OH)D₃ er ikke lenger tilgjengelig på det amerikanske marked. Det er ikke tilgjengelig som reseptmedisin og heller ikke som vitamintilskudd. 25-(OH)D₃-plasmanivåer måles imidlertid for å vurdere vitamin D-status.

[0006] Ved en blodnivåkonsentrasjon av 25-(OH)D₃ på mer enn 450 ng/ml blir toksisitet et anliggende. (Shepard RM et al., 1980, Plasma Concentration of Vitamin D₃ and Its Metabolites in the Rat as Influenced by Vitamin D₃ or 25-Hydroxyvitamin D₃ Intakes, *Arch. Biochem. Biophys.* 202:43-53).

[0007] For å fremme folkehelsen har produksjon og administrasjon av vitamin D rettet søkelyset mot eksponering for ultrafiolett lys. (Sayre RM et al., 2007, Reintroduction of a classic vitamin D ultraviolet source, *J. Steroid Biochem. and Molecular Biol.* 103(3-5

Special Issue):686-688; og Rajakumar K et al., 2007, Solar ultraviolet radiation and vitamin D: A historical perspective, Am. J. Public Health 97(10):1746-1754).

[0008] Dermatologer går ikke inn for å anvende hudproduksjon av vitamin D for å etterkomme forhøyede blodnivåkonsentrasjoner. Små mengder eksponering for ultrafiolett lys øker markert risikoen for melanom, basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom i huden. (Lim HW et al., 2007, Commentary: A responsible approach to maintaining adequate serum vitamin D levels, J. Am. Acad. Dermatology 57(4):594-595).

[0009] De eneste formene for vitamin D som aktuelt er tilgjengelige i USA, er vitamin D₃ og vitamin D₂, som finnes i torskellevertran. Torskellevertran inneholder imidlertid signifikante mengder av andre biopotente materialer, slik som vitamin A. (Griffing GT et al., 2008, Mother was right about cod liver oil, Medscape J. Med. 10(1):8).

[0010] Det har blitt rapportert at omdanningen av vitamin D₃ til 25-(OH)D₃ *in vivo* ikke er kvantitativ. (Heaney RP et al., 2008, 25-Hydroxylation of vitamin D₃: relation to circulating vitamin D₃ under various input conditions, Am. J. Clin. Nutr. 87(6):1738-1744).

[0011] Etter administrasjon av vitamin D₃ eller vitamin D₂ deponeres ofte en signifikant mengde av det i lipiddepoter, og vitamin D₃ og D₂ forblir der helt til lipidet mobiliseres. (Mauer EB et al., 1972, Distribution and storage of vitamin-D and its metabolites in human tissues. Clin. Sci. 43(3):413-431 (1972); Rosenstreich et al., 1971, Deposition in and release of vitamin D₃ from body fat: Evidence for a storage site in the rat, J. Clin. Invest. 50(3):679-687).

[0012] Vedvarende inntak av vitamin D₃-tilskudd forårsaker økte konsentrasjonsnivåer i fettvev, som eventuelt når metning og presser frem forhøyet omdanning til 25-(OH)D₃. En slik omdanning bevirker imidlertid vitamin D-intoksikasjon, som er vanskelig å løse.

[0013] Mangel på eller utilstrekkelig vitamin D forekommer i den menneskelige populasjon, hvilket er vidt rapportert i den kliniske litteratur. (Looker AC et al., 2002, Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescent and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III, Bone 30(5):771-777).

[0014] En økt insidens av rakitt hos barn og osteomalasi har blitt rapportert i indre byer og hos mørkhudede immigranter på den nordlige halvkule. (Thacher TD et al., 2006, Nutritional rickets around the world: causes and future directions, Annals of Tropical Paediatrics 26(1);1-16).

[0015] Noen kommentatorer har teoretisert at vitamin D-mangel bidrar til bendefektprosessen, dvs. osteoporose. (Looker AC et al., 2008, Serum 25-hydroxyvitamin D and hip fracture risk in older U.S. white adults, J. Bone Min. Res. 23(1):143-150).

[0016] Hos pasienter som lider av kronisk nyresykdom, er det belegg for at vitamin D-mangel kan bidra til vedvarende sykdomsprogresjon (Chonchol. M et al., 2007, 25-Hydroxyvitamin D, insulin resistance, and kidney function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, Kidney Int. 71(2):134-139). Det finnes derfor et lenge kjent og viktig udekket behov for opprettholdelse av høyere 25-(OH)D₃-nivåer i blodet.

KORT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

[0017] Ett aspekt ifølge oppfinnelsen er en enkeltdose for anvendelse i opprettholdelse av blodnivåkonsentrasjonen av 25-hydroksyvitamin D₃ ved steady state farmakokinetikk i et menneske med behov for dette, hvor enkeltdosen er til ukentlig administrasjon, tilstrekkelig til å opprettholde serumnivået i et menneske ved en konsentrasjon i området 30 ng/ml til 200 ng/ml i i det minste 7 dager ved steady state farmakokinetikk, hvor enkeltdosen er en enkeltdose i området 10-100 µg/kg kroppsvekt av 25-hydroksyvitamin D₃ eller monohydratet derav til administrasjon oralt, parenteralt ved injeksjon eller infusjon, transdermalt eller ved inhalasjon.

[0018] Et eksempel på en utførelsesform er en enkeltdose for anvendelse ifølge oppfinnelsen, hvor hver enkeltdose administreres oralt, parenteralt ved injeksjon eller infusjon, og er tilstrekkelig til å opprettholde serumnivået i mennesket ved en konsentrasjon i området 30 ng/ml til 200 ng/ml ved steady state farmakokinetikk.

[0019] Et annet eksempel på en utførelsesform er en enkeltdose for anvendelse ifølge oppfinnelsen, hvor konsentrasjonen er i området 30 ng/ml til 100 ng/ml.

[0020] Et annet eksempel på en utførelsesform er en enkeltdose for anvendelse ifølge oppfinnelsen, hvor enkeltdosen er i området 30-50 µg/kg kroppsvekt av 25-hydroksyvitamin D₃ eller monohydratet derav.

[0021] Et annet eksempel på en utførelsesform er en enkeltdose for anvendelse ifølge oppfinnelsen, hvor enkeltdosen er i form av en myk gelkapsel eller en tablett.

[0022] Et annet eksempel på en utførelsesform er en enkeltdose for anvendelse ifølge oppfinnelsen, hvor mennesket med behov for dette er et menneske med vitamin D-mangel som har en serumnivåkonsentrasjon av 25-hydroksyvitamin D₃ på mindre enn 30 ng/ml.

[0023] Et annet eksempel på en utførelsesform er en enkeltdose for anvendelse ifølge oppfinnelsen, hvor mennesket med behov for dette er et menneske med vitamin D-mangel som har en serumnivåkonsentrasjon av 25-hydroksyvitamin D₃ i området fra 10 ng/ml til 20 ng/ml.

[0024] Et annet eksempel på en utførelsesform er en enkeltdose for anvendelse ifølge oppfinnelsen som er i oral doseform omfattende et farmasøytisk akseptabelt oralt bærersystem, hvor det foretrekkes at det farmasøytisk egnede bærersystem omfatter én eller flere fordøyelige oljer.

[0025] Et annet eksempel på en utførelsesform er en enkeltdose for anvendelse ifølge oppfinnelsen, hvor enkeltdosen er i området 0,6 mg–6 mg 25-hydroksyvitamin D₃ eller monohydratet derav.

KORT BESKRIVELSE AV TEGNINGENE AV EKSEMPLENE PÅ UTFØRELSIFORMER

[0026]

Fig. 1 er et søylediagram som viser eksempler på forhøyninger av serum 25-(OH)D₃-nivåer som forekommer etter 1X/månedlig oral administrasjon av 25-(OH)D₃.

Fig. 2 er et søylediagram som ikke viser noen økning i serumkalsium over normale nivåer (stiplet linje) som forekommer etter 1X/månedlig oral administrasjon av 25-(OH)D₃ hos rotter med normal vitamin D-status.

Fig. 3 er et søylediagram som viser eksempler på forhøyninger av serum 25-(OH)D₃-nivåer som forekommer etter 1X/månedlig oral administrasjon av 25-(OH)D₃.

Fig. 4 er et søylediagram som ikke viser noen økning i serum Ca-konsentrasjonsnivåer over det normale området, som forekommer etter eksempel på 1X/månedlig oral administrasjon av 25-(OH)D₃ hos rotter med vitamin D-mangel.

Fig. 5 er et søylediagram som viser at høyere doser av 25(OH)D₃ gitt til D-suffisiente rotter, fører til sirkulerende nivåer som er høyere enn normalt.

Fig. 6 er et søylediagram over serumkalsiumnivåer som ikke viser noen forekomst av forhøyninger i serum Ca over det normale område (stiplet linje) etter 1X/månedlig doseadministrasjon hos rotter med normal vitamin D-status.

Fig. 7 er et søylediagram som viser at høyere doser av 25(OH)D₃ gitt til D-defisiente rotter, fører til sirkulerende nivåer som er høyere enn normalt.

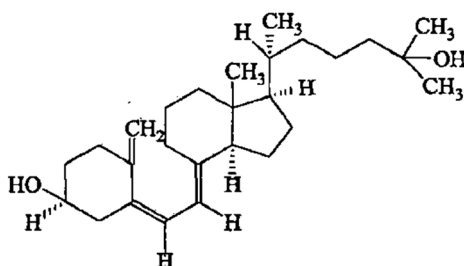
Fig. 8 er et søylediagram over serumkalsiumnivåer som ikke viser noen forekomst av forhøyninger i serum Ca over det normale område (stiplet linje) etter 1X/månedlig doseadministrasjon hos rotter med vitamin D-mangel.

Fig. 9 er et søylediagram som viser økte 25-(OH)D₃-nivåer etter 1X ukentlig med dosering 25(OH)D₃.

Fig. 10 er et søylediagram som ikke fremviser noen økninger i serum Ca-konsentrasjoner over det normale område (stiplet) linje etter 1X ukentlig dosering.

DETALJERT BESKRIVELSE AV EKSEMPLENE PÅ UTFØRELSESFORMER

[0027] Den aktive ingrediens ifølge den foreliggende oppfinnelse er 25-hydroksyvitamin D₃, som også betegnes kalsidiol og 25-hydroksykolekalsiferol. Det er også kjent under betegnelsen (5Z,7E)-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-3β,25 diolmonohydrat. 25-hydroksyvitamin D₃ kan videre betegnes 25-HCC og 25-OHCC. Den aktive ingrediens kan være en aktiv farmasøytisk ingrediens (API), en tilsetningsingrediens eller en ernæringsingrediens. 25-(OH)D₃'s struktur er vist nedenfor.



[0028] 25-(OH)D₃ er løselig i organiske løsemidler og relativt uløselig i vann. 25-(OH)D₃ kan eksistere i sin frie form eller som et monohydrat. 25-(OH)D₃-monohydrat er krystallinsk.

[0029] 25-(OH)D₃ ble opprinnelig innført i den amerikanske farmakopé (USP) som et legemiddel ved navnet CALDEROL® for behandling av renal osteodystrofi. CALDEROL® er ikke lenger tilgjengelig i USA. I Frankrike er 25-(OH)D₃ den aktive farmasøytiske ingrediens i DEDROGYL®. DEDROGYL® anvendes tilsynelatende til behandling av spasmodi.

[0030] Klinisk farmakologi av 25-(OH)D₃. Den naturlige tilførsel av vitamin D hos mennesker avhenger hovedsakelig av solens ultrafiolette stråler for omdanning av 7-dehydrokolesterol til vitamin D₃ (kolekalsiferol). Vitamin D₃ omdannes til 25-(OH)D₃ av vitaminet D₃-hydroksylaseenzym (25-OHase) som er til stede i leveren. 25-hydroksykolekalsiferol er D₃'s viktigste transportform, og kan enkelt overvåkes i serumet. Det omdannes videre til 1,25-dihydroksykolekalsiferol (1,25-(OH)₂D₃) og 24,25-dihydroksykolekalsiferol (24,25-(OH)₂D₃) i nyrene. 1,25-(OH)₂D₃ stimulerer resorpsjon av kalsium fra ben og øker kalsiumabsorpsjon i tarmene. Det later til at kalsidiols metabolske aktivitet i klinisk anvendelse ikke kun er relatert til dets omdanning til andre metabolitter, men også til dets iboende aktivitet. Når det administreres oralt, absorberes 25-(OH)D₃ raskt fra tarmene med spisskonsentrasjoner av 25-(OH)D₃ i serumet rapportert etter cirka 4 timer. 25-(OH)D₃ er kjent for å bli transportert i blod, bundet til et spesifikt plasmaprotein. (Pakningsvedlegg, Calderol®, Calcifediol-kapsler, USP, sept. 1998). Halveringstiden til oralt administrert 25-(OH)D₃ er i området 12-23 dager. Når det administreres oralt, absorberes cirka 62-77% av 25-(OH)D₃-et i mennesket. Vitamin D's fysiologi har også blitt rapportert i DeLuca HF, 2004, Overview of general physiologic features and functions of

vitamin D¹⁻⁴, *Am J Clin Nutr* 80(suppl):1689S-16896S, som det hermed henvises til, og som i sin helhet skal betraktes som værende en del av den foreliggende søknad.

[0031] Den foreliggende søknad er rettet mot en logisk tilnærming til 25-(OH)D₃-tilskudd, som er i form av vitamin D til stede i blodet. Det finnes ikke rapportert belegg for at 25-(OH)D₃ lagres i form av et depot i kroppen, slik at tilskudd kan med fordel anvendes til å titer-blodnivåkonsentrasjoner. I den foreliggende oppfinnelse påtenkes en reseptvitaminkapsel inneholdende 25-(OH)D₃ som, når den administreres, vil forbedre folkehelsen.

[0032] 25-(OH)D₃ har en levetid i kroppen på cirka 25-32 dager. (Godkjenningbetingelser for Calderol, 25-(OH)D₃). Ingen controlled release-doseform er således nødvendig for å administrere 25-(OH)D₃ i et doseringsregime på én gang i måneden, slik som oralt og parenteralt ved injeksjon eller infusjon. 25-(OH)D₃'s levetid kan imidlertid med fordel anvendes med hensyn til doseringsfrekvens.

[0033] De parenterale former for dosering én gang i uken ifølge den foreliggende oppfinnelse, opprettholder blodnivåer av 25-(OH)D₃ på mellom 30 ng/ml og 100 ng/ml gjennom måneden. Den foreliggende doseform behandler også tydelig mangel, som utgjør blodnivåer av 25-(OH)D₃ på under 30 ng/ml, vanligvis mellom 10-20 ng/ml. (Scientific Advisory Committee on Nutrition Update on Vitamin D. Position Statement by the Scientific Advisory Committee on Nutrition, London: The Stationery Office, Limited, 2007).

[0034] 25-(OH)D₃ absorberes enkelt og biotilgjengelig fra oljer eller fra kapsler. Kapsler som inneholder opptil 50 mg 25-(OH)D₃, kan anvendes i et regime med dosering én gang i uken. De foreliggende forsøk på rotter viser at 100 µg/kg kroppsvekt er tilstrekkelig til å opprettholde blodnivåer i området 30 ng/ml til 100 ng/ml. I den foreliggende oppfinnelse påtenkes ikke doseformer eller doseregimer som ville forhøye 25-(OH)D₃-nivåer til over 500 ng/ml, for det ville medføre risiko for å forårsake en mild vitamin D-intoksikasjon. (Shepard RM et al., 1980, Plasma Concentration of Vitamin D₃ and Its Metabolites in the Rat as Influenced by Vitamin D₃ or 25-Hydroxyvitamin D₃ Intakes, *Arch Biochem Biophys* 202:43-53).

[0035] 25-(OH)D₃ er også en normal næringsmiddelbestanddel eller ernæringsmessig bestanddel. Det finnes i blod og vev hos dyr som inntas som føde. (Purchas R et al., 2007, Concentrations of vitamin D₃ and 25-hydroxyvitamin D₃ in raw and cooked New Zealand beef and lamb, *Journal of Food Composition and Analysis* 20(2):90-98); Jakobsen J et al., 2007, 25-Hydroxyvitamin D-3 affects vitamin D status similar to vitamin D-3 in pigs - but the meat produced has a lower content of vitamin D, *British Journal of Nutrition* 98(5):908-913); Graff IE et al., 2004, Plasma levels of vitamin D₃ metabolites during parr-smolt transformation of Atlantic salmon *Salmo salar* L, *Aquaculture* 240:617-622); og Ovesen LC et al., Food contents and biological activity of 25-hydroxyvitamin D: a vitamin D metabolite to be reckoned with? *Annals of Nutrition and Metabolism* 47(3-4):107-113).

[0036] 25-(OH)D₃ finnes på GRAS-listen for fuglefôr. Det er således akseptert som et normalt næringsmiddel. 25-(OH)D₃ er strukturelt nært den aktive form av vitamin D, men den krever imidlertid fortsatt omdanning til 1 α ,25-dihydroksyvitamin D₃, 1,25(OH)₂D₃. En slik omdanning er en kontrollert prosess som finner sted i nyren. 25-hydroksyvitamin D₃

innehar med fordel de foreliggende ernæringsformer. Det kan med fordel, bekvemt og rutinemessig måles.

[0037] Humane doseformer. Den tilstrebeta menneskelige dose er 10-100 µg/lkg kroppsvekt, fortrinnsvis 30-50 µg/kg kroppsvekt. Basert på rottedoseformene og -data, kan et menneske på 60 kg med vitamin D-mangel eller utilstrekkelig vitamin D, trygt doseres med 1-10 mg 25-(OH)D₃ én gang i måneden, hvilket ville forhøye konsentrasjonsnivået av 25-(OH)D₃ i sirkulerende blod til over det normale område. En slik dosering av 25-(OH)D₃ understøtter også en forhøyning i konsentrasjoner av 25-OH-D₃ i blod, især etter oppnåelse av steady state farmakokinetikk. Ved steady state farmakokinetikk er vedlikeholdsdosen av 25-(OH)D₃ lik med eliminasjonshastigheten av 25-(OH)D₃ fra kroppen. Administrasjonshastigheten er med andre ord lik eliminasjonshastigheten. Steady state serumkonsentrasjon betegnes også midlere steady state serumkonsentrasjon. Forut for at individet doseres med 25-(OH)D₃, har individet en naturlig steady state baseline-serumkonsentrasjon av 25-(OH)D₃.

[0038] I et eksempel på en utførelsesform er den orale doseform i en kapsel som inneholder ,6 mg til 6 mg 25-(OH)D₃. Kapselen kan anta en rekke former. Den kan for eksempel være en myk gelkapsel inneholdende 25-(OH)D₃ i 0,1 ml til 1 ml av en fordøyelig olje. Doseformen kan også være en tablett inneholdende et bærersystem som innbefatter én eller flere egnede farmasøytiske eksipienser.

[0039] De farmasøytisk akseptable orale bærersystemer (også betegnet legemiddelavgivelsessystemer, som er moderne teknologi, fordelt med eller som en del av et legemiddelprodukt som tillater ensartet frigivelse eller målretting av legemidler til kroppen) innbefatter fortrinnsvis FDA-godkjente og/eller USP-godkjente inaktive ingredienser. Under 21 CFR 210.3(b)(8) er en inaktiv ingrediens en hvilken som helst komponent av et legemiddelprodukt annet enn den aktive ingrediens. Ifølge 21 CFR 210.3(b)(7) er en aktiv ingrediens en hvilken som helst komponent av et legemiddelprodukt som har til hensikt å tilveiebringe farmakologisk aktivitet eller annen direkte effekt i diagnostiseringen, helbredelsen, behandlingen eller forebyggingen av sykdom, eller å påvirke strukturen eller en hvilken som helst funksjon i kroppen hos mennesker eller andre dyr. Aktive ingredienser innbefatter slike komponenter av produktet som kan gjennomgå kjemisk endring under fremstilling av legemiddelproduktet og være til stede i legemiddelproduktet i en modifisert form som har til hensikt å tilveiebringe den spesifiserte aktivitet eller effekt. Som anvendt heri er et kit (også betegnet en doseform) en pakket samling av relatert materiale.

[0040] Som anvendt heri innbefatter den orale doseform kapsler (en fast oral doseform bestående av et hylster og et fyllstoff, hvorved hylsteret utgjøres av en enkel forseglet innkapsling, eller to halvdeler som passer sammen og som noen ganger er forseglet med et bånd, og hvorved kapselhylstre kan være fremstilt av gelatin, stivelse eller cellulose eller andre passende materialer, kan være myke eller harde, og er fylt med faste eller flytende ingredienser som kan helles eller sammenpresses), kapsel pellets eller belagte pellets (fast doseform hvori legemiddelet er omsluttet av enten en hard eller en myk beholder eller "hylster" fremstilt av en passende type gelatin; legemiddelet i seg selv er i form av granuler hvorpå varierende mengder belegg har blitt anvendt), kapsel-belagt-extended release (en fast doseform hvori legemiddelet er omsluttet av enten en hard eller myk løselig beholder

eller "hylster" fremstilt av en passende type gelatin; dessuten er kapselen dekket av et dertil egnet belegg, og som frigir et legemiddel eller legemidler på en slik måte at i det minste en reduksjon i doseringsfrekvens sammenlignet med dette legemiddel eller legemidler presentert i en konvensjonell doseform, muliggjøres), kapsel-delayed release (en fast doseform hvori legemiddelet er omsluttet av enten en hard eller en myk løselig beholder fremstilt av en passende type gelatin, og som frigir et legemiddel (eller legemidler) på et tidspunkt annet enn umiddelbart etter administrasjon, hvorved enterisk belagte artikler er doseformer med delayed release), kapsel-pellets med delayed release (fast doseform hvori legemiddelet er omsluttet av enten en hard eller en myk løselig beholder eller "hylster" fremstilt av en passende type gelatin); selve legemiddelet er i form av granuler på hvilke enterisk belegg har blitt påført, idet frigivelse av legemiddelet således forsinkes helt til dets passasje inn i tarmene), kapsel-extended release (en fast doseform hvori legemiddelet er omsluttet av enten en hard eller en myk løselig beholder fremstilt av en passende type gelatin, og som frigir et legemiddel eller legemidler på en slik måte at en reduksjon i doseringsfrekvens sammenlignet med dette legemiddel eller disse legemidler presentert i konvensjonell doseform, muliggjøres), kapsel-filmbelagt-extended release (en fast doseform hvori legemiddelet er omsluttet av enten en hard eller en myk løselig beholder eller "hylster" fremstilt av en passende type gelatin; i tillegg er kapselen dekket av et dertil egnet filmbelegg, og som frigir et legemiddel eller legemidler på en slik måte at i det minste en reduksjon i doseringsfrekvens sammenlignet med dette legemiddel eller disse legemidler presentert i en konvensjonell doseform, muliggjøres), gelatinbelagt kapsel (en fast doseform, hvori legemiddelet er omsluttet av enten en hard eller en myk løselig beholder fremstilt av en passende type gelatin; gjennom en båndeprosess belegges kapselen med ytterligere gelatinlag for på den måte å tildanne en komplett forsegling), væskefylt kapsel (en fast doseform hvori legemiddelet er omsluttet av et løselig gelatinhylster som plastiseres ved tilsetningen av en polyol slik som sorbitol eller glyserin, og er derfor av en noe tykkere konsistens enn kapselen med hardt hylster; de aktive ingrediensene oppløses eller suspenderes typisk i en flytende vehikkel) granulum (en liten partikkel eller korn), pellet (en liten, steril fast masse bestående av et høyt rensset legemiddel, med eller uten eksipienser, fremstilt ved tildanningen av granula, eller ved sammentrykking og forming), pellets-belagt-extended release (en fast doseform hvori selve legemiddelet er i form av granula hvorpå varierende mengder belegg har blitt anvendt, og som frigir et legemiddel eller legemidler på en slik måte at reduksjon i dosefrekvens sammenlignet med dette legemiddel eller disse legemidler i en konvensjonell doseform, muliggjøres), pille (en liten, rund fast doseform inneholdende et medisinsk stoff beregnet til oral administrasjon), pulver (en tett blanding av tørre, finfordelte legemidler og/eller kjemikalier som kan være beregnet for intern eller ekstern anvendelse), eliksir (en klar, behagelig luktende, søtet hydroalkoholvæske inneholdende oppløste medisinske midler; den er beregnet for oral anvendelse), tykkegummi (et søtet og smakstilsatt uløselig plastmateriale med ulike former som når det tygges, frigir en legemiddelsubstans i munnhulen), sirup (en oral løsning inneholdende høye konsentrasjoner av sukrose eller andre sukkerer; uttrykket har også blitt anvendt til å innbefatte en hvilken som helst annen flytende doseform fremstilt i en søt og tykflytende vehikkel, herunder orale suspensjoner), tablett (en fast doseform inneholdende medisinske substanser med eller uten passende fortynningsmidler), tyggetablett (en fast doseform inneholdende medisinske substanser med eller uten passende fortynningsmidler, som er ment å tygges, idet den frembringer en behagelig smaksrest i munnhulen som er lett å svelge og ikke etterlater en bitter eller ubehagelig ettersmak), belagt tablett (en fast

doseform som inneholder medisinske substanser med eller uten passende fortynningsmidler og er belagt med et dertil egnet belegg), tablett med belagte partikler (en fast doseform inneholdende et konglomerat av medisinske partikler som hver har blitt belagt med et belegg), tablett med delayed release (en fast doseform som frigir et legemiddel eller legemidler på et annet tidspunkt enn umiddelbart etter administrasjon, hvorved enterisk belagte artikler er delayed release-doseformer), tablett med delayed release-partikler (en fast doseform inneholdende et konglomerat av medisinske partikler som er belagt med et belegg som frigir et legemiddel eller legemidler på et annet tidspunkt enn umiddelbart etter administrasjon, hvorved enterisk belagte artikler er delayed release-doseformer), dispergibel tablett (en tablett som forut for administrasjon er ment å anbringes i væske, hvor dets innhold vil fordeles jevnt i denne væsken, hvorved uttrykket 'tablett, dispergibel' ikke lenger anvendes for godkjente legemiddelproduktet og har blitt erstattet av uttrykket 'tablett, til suspensjon'), brusende tablett (en fast doseform som inneholder blandinger av syrer, f.eks. sitronsyre, tartarsyre og natriumbikarbonat, som frigir karbondioksid når oppløst i vann, hvorved den er ment å bli oppløst eller dispergert i vann før administrasjon), extended release-tablett (en fast doseform inneholdende et legemiddel som tillater i det minste en reduksjon i doseringsfrekvens sammenlignet med dette legemiddel til stede i konvensjonell doseform), filmbelagt tablett (en fast doseform som inneholder medisinske substanser med eller uten passende fortynningsmidler og er belagt med et tynt lag av en vannuløselig eller vannløselig polymer), filmbelagt extended release-tablett (en fast doseform som inneholder medisinske stoffer med eller uten passende fortynningsmidler og er belagt med et tynt lag av vannuløselig eller vannløselig polymer; tablett er formulert på en slik måte at det inneholdte medikament tilgjengeliggjøres over en forlenget tidsperiode etter inntak), tablett for løsning (en tablett som danner en løsning når anbrakt i en væske), tablett for suspensjon (en tablett som danner en suspensjon når anbrakt i en væske, hvilket tidligere er betegnet en 'dispergibel tablett'), multilag-tablett (en fast doseform inneholdende en fast doseform inneholdende medisinske substanser som har blitt komprimert til å danne en multilagdelt tablett eller en tablett-i-en-tablett, idet den indre tablett er kjernen og den ytre delen er hylsteret), multilag-tablett med extended release (en fast doseform inneholdende medisinske substanser som har blitt komprimert til å danne en multilagdelt tablett eller en tablett-i-en-tablett, idet den indre tablett er kjernen og den ytre delen er hylsteret, som ytterligere er belagt med et dertil egnet belegg; tablett er formulert på en slik måte at en reduksjon i dosefrekvensen sammenlignet med dette legemiddel presentert i en konvensjonell doseform, tillates), oralt desintegrerende tablett (en fast doseform inneholdende medisinske substanser som desintegrerer raskt, vanligvis i løpet av noen sekunder, når plassert på tungen), oralt desintegrerende delayed release-tablett (en fast doseform som inneholder medisinske substanser som desintegrerer hurtig, vanligvis i løpet av noen sekunder, når plassert på tungen, men som frigir et legemiddel eller legemiddel på et annet tidspunkt enn umiddelbart etter administrasjon), løselig tablett (en fast doseform som inneholder medisinske substanser med eller uten løselige fortynningsmidler og innehar evnen til å løse seg opp i fluid), sukkerbelagt tablett (en fast doseform som inneholder medisinske substanser med eller uten passende fortynningsmidler og er belagt med et farget eller et ikke-farget vannløselig sukker), osmotisk og lignende.

[0041] Den orale doseform-sammensetning inneholder en aktiv farmasøytisk ingrediens (dvs. 25-hydroksyvitamin D₃) og én eller flere inaktive farmasøytiske ingredienser slik som fortynningsmidler, løselighetsformidlere, alkoholer, bindemidler, controlled release-

polymerer, enteriske polymerer, disintegranter, eksipienser, fargemidler, smaksstoffer, søtemidler, antioksidanter, preservativer, pigmenter, hjelpestoffer, fyllstoffer, suspensjonsmidler, surfaktanter (f.eks. anioniske, kationiske, amfoteriske og ikke-ioniske), og lignende. En rekke FDA-godkjente inaktive ingredienser finnes i FDA's "The Inactive Ingredients Database", som inneholder inaktive ingredienser som spesifikt er intendert som sådan av fremstilleren, hvorved inaktive ingredienser også kan betraktes som aktive ingredienser under visse omstendigheter, i henhold til den i 21 CFR 210.3(b)(7) anførte definisjon på en aktiv ingrediens. Alkohol er et godt eksempel på en ingrediens som kan betraktes som enten aktiv eller inaktiv avhengig av produktformuleringen.

[0042] De injektible doseformer og infusjonsdoseformene som anvendt heri, innbefatter, men er ikke begrenset til, et liposomalt injektabel, men består enten av eller tildanner liposomer (en liten tolags lipid blære vanligvis bestående av fosfolipider som anvendes til å innkapsle en aktive legemiddelsubstans); en injeksjon, som innbefatter et sterilt preparat beregnet for parenteral anvendelse; som definert av USP finnes det fem atskilte injeksjonsklasser; en emulsjonsinjeksjon, som innbefatter en emulsjon bestående av et sterilt, pyrogenfritt preparat beregnet for parenteral administrasjon; en kompleks lipidinjeksjon; et pulver for løsningsinjeksjon, som er et sterilt preparat beregnet for rekonstituering for å danne en løsning til parenteral anvendelse; et pulver som er lyofilisert med henblikk på liposomal suspensjon-injeksjon, som er et sterilt, frysetørket preparat beregnet for rekonstituering med henblikk på parenteral anvendelse, som er formulert på en måte som ville gjøre det mulig for liposomer (en tolags liten lipid blære vanligvis bestående av fosfolipider, som anvendes til å innkapsle en aktiv legemiddelsubstans, enten i et lipid-bilag eller i et vandig rom) for å bli dannet ved rekonstituering; et pulver lyofilisert med henblikk på løsningsinjeksjon, som er en doseform beregnet for løsningen fremstilt ved lyofilisering ("frysetørking"), en prosess som involverer fjerning av vann fra produkter i en frossen tilstand ved ekstremt lavt trykk; dette er beregnet for etterfølgende tilsetning av væske for å danne en løsning som i alle henseende er i overensstemmelse med kravene for injeksjoner; et pulver lyofilisert med henblikk på suspensjonsinjeksjon værende et væskepreparat, beregnet for parenteral anvendelse som inneholder faste stoffer suspendert i et passende fluidmedium og som i alle henseende er i overensstemmelse med kravene for sterile suspensjoner; medisinske midler beregnet til suspensjonen fremstilles ved lyofilisering ("frysetørking"), en prosess som involverer fjerning av vann fra produkter i frossen tilstand ved ekstremt lavt trykk; en løsningsinjeksjon som er et flytende preparat inneholdende én eller flere legemiddelsubstanser oppløst i et passende løsemiddel eller blanding av gjensidig blandbare løsemidler som er egnet for injeksjon; en løsningskonsentratinjeksjon som er et sterilt preparat for parenteral anvendelse som ved tilsetning av passende løsemidler gir en løsning som i alle henseende er i overensstemmelse med kravene for injeksjoner; en suspensjonsinjeksjon som er et flytende preparat, passende for injeksjon, som består av faste partikler dispergert gjennom en flytende fase hvori partiklene ikke er løselige, som også kan bestå av en oljefase dispergert i en vandig fase eller omvendt; en suspensjon-liposomal injeksjon som er et flytende preparat, passende for injeksjon, som består av en oljefase dispergert i en vandig fase på en slik måte at liposomer (en liten tolags lipid blære bestående av fosfolipider som anvendes til å innkapsle en aktiv legemiddelsubstans, enten i et tolags lipid eller i et vandig rom) tildannes; en suspensjon-sonikert injeksjon som er et flytende preparat egnet for injeksjon, som består av faste partikler dispergert i en flytende

fase, hvori partiklene ikke er løselige. I tillegg sonikeres produktet mens en gass bobles gjennom suspensjonen, og dette fører til danningen av mikrosfærer av de faste partikler.

[0043] Det parenterale bærersystem innbefatter én eller flere farmasøytisk passende eksipienser, slik som solventer og kosolventer, løsningshjelpemidler, fuktemidler, oppslemmingsmidler, tykningsmidler, emulgeringsmidler, chelatdannere, buffere, pH-regulerende midler, antioksidanter, reduksjonsmidler, antimikrobielle preservativer, fyllmidler, beskyttelsesmidler, tonisitetstjusterende midler og spesielle tilsetningsstoffer.

[0044] Doseringsformer for inhalasjon som anvendt heri, innbefatter, men er ikke begrenset til, aerosol, værende et produkt som er pakket under trykk og inneholder terapeutisk aktive ingredienser som frigis ved aktivering av et formålstjenlig ventilsystem beregnet for topisk anvendelse på huden, så vel som topisk anvendelse i nesen (nasale aerosoler), munn (lingvale og sublingvale aerosoler) eller lunger (inhalasjonsaerosoler); skumaerosol, som er en doseform som inneholder én eller flere aktive ingredienser, surfaktanter, vandige eller ikke-vandige væsker, og drivmidler, hvorved dersom drivmiddelet er i den interne (disperse) fase (dvs. av olje-i-vann-typen), avgis et stabilt skum, og dersom drivmiddelet er i den eksterne (kontinuerlige) fase (dvs. av vann-i-olje-typen), avgis en spray eller et hurtigbrytende skum; dose-aerosol, som er en trykksatt doseform bestående av doseventiler som muliggjør avgivelse av en ensartet mengde spray ved hver aktivering; pulveraerosol, som er et produkt som pakkes under trykk og inneholder terapeutisk aktive ingredienser i form av et pulver som frigis ved aktivering av et formålstjenlig ventilsystem; og aerosolspray som er et aerosolprodukt som anvender en trykkgass som drivmiddel for å tilveiebringe den kraft som er nødvendig for å støte ut produktet som en våt spray og som kan anvendes på løsninger av medisinske midler i vandige løsemidler.

[0045] Transdermal doseform som anvendt heri, innbefatter, men er ikke begrenset til, et plaster som er et legemiddelavgivelsessystem som ofte inneholder en klebende bakside som alminneligvis påføres på et utvendig sted på kroppen, hvorved ingrediensene enten passivt diffunderer fra eller aktivt transporteres fra et parti av plasteret, og hvorved avhengig av plasteret, ingrediensene enten avgis til kroppens ytre overflate eller inn i kroppen; og en rekke øvrige typer transdermale plastre slik som matriks, reservoar og andre som er kjente innenfor teknikken.

EKSEMPLER

[0046] Søkerne undersøkte effekten av dosering én gang i måneden og én gang i uken for 25 hydroksyvitamin D₃ (25-(OH)D₃) på en rottemodell, og har konkludert at dosering én gang i uken med 25-(OH)D₃ ved et nivå på mellom 10-100 µg/kg kroppsvekt er en passende og effektiv behandling for opprettholdelse av en forhøyet steady state blodkonsentrasjon av 25-(OH)D₃.

[0047] FIG. 1 er et søylediagram som viser eksempler på forhøyninger av serumnivåer av 25-(OH)D₃ som finner sted etter 1X/måned oral administrasjon av 25-(OH)D₃ ved 9 og 100

mcg/kg kroppsvekt hos rotter med normal vitamin D-status. Rottene var Sprague-Dawley-hannrotter (9 uker gamle, n=15), mottatt fra en kommersiell leverandør, og dyrene ble satt på en renset diett inneholdende 0,47% kalsium og akklimatisert i én uke. Etter én uke ble dyrene randomisert i 3 grupper, tappet for blod (0 d), og deretter oralt dosert 1X hver 28. dag med vehikkel (5% etanol i Neobee-olje) eller 25-(OH)D₃ oppløst i etanol og Neobee-olje. Blod ble igjen innsamlet 4 hr, 24 hr, og 1, 2, 3 og 4 uker etter hver enkle, orale dose var administrert, og serum 25-(OH)D₃-konsentrasjoner ble beregnet under anvendelse av et kommersielt tilgjengelig RIA-kit (DiaSorin i Stillwater, MN). Fig. 1 inneholder også data innhentet etter 6 måneders dosering. Fig. 1 viser at den mer frekvente dosering er påkrevet, ettersom verdier går tilbake til baseline 4 uker etter at dosen er administrert.

[0048] FIG. 2 er et søylediagram som ikke viser noen endring i serumkalsium etter 1X/månedlig oral administrasjon av 25-(OH)D₃ hos rotter med normal vitamin D-status. Rottene var Sprague-Dawley-hannrotter (9 uker gamle, n=15) mottatt fra en kommersiell leverandør. Dyrene ble satt på en renset diett inneholdende 0,47% kalsium og akklimatisert i én uke. Etter én uke ble dyrene randomisert i 3 grupper, tappet for blod (0 d), og deretter oralt dosert 1X hver 7. dag med vehikkel (5% etanol i Neobee-olje) eller 25-(OH)D₃ oppløst i etanol og Neobee-olje. Blod ble igjen samlet inn 4 hr, 24 h og 1, 2, 3 og 4 uker etter at hver enkelte orale dose var administrert, og totale kalsiumkonsentrasjoner ble beregnet i serumet under anvendelse av atomisk absorpsjonsspektrometri. Fig. 2 inneholder også data innhentet etter den 6. og den 10. månedlige dose. Fig. 2 viser at dosenivåene som anvendes i denne studien i opptil 10 måneder ikke bevirker hyperkalsemi, og at administrasjon av høyere dosenivåer er mulig.

[0049] FIG. 3 er et søylediagram som viser eksempler på forhøyninger i serumnivåer av 25-(OH)D₃ som finner sted etter 1X/måned oral administrasjon av 25-(OH)D₃ ved 1, 3, 9, 30 og 100 mcg/kg kroppsvekt hos rotter med vitamin D-mangel. Rottene var Sprague-Dawley-hannrotter (avvente, n=30) mottatt fra en kommersiell leverandør. Dyrene ble plassert i rom som manglet lysemisjoner i UV-området, og ble føret med dietter som manglet ethvert vitamin-D, hvorved dyrene ved 10 ukers alder ble randomisert i 6 grupper (n=5/gruppe), tappet for blod (0 d), og deretter oralt dosert 1X hver 28. dag med vehikkel (5% etanol i Neobee-olje) eller 25-(OH)D₃ oppløst i etanol og Neobee-olje. Blod ble igjen innsamlet 4 hr, 24 hr, og 1, 2, 3 og 4 uker etter hver enkle, orale dose var administrert, og serum 25-(OH)D₃-konsentrasjoner ble beregnet under anvendelse av et kommersielt tilgjengelig RIA-kit (DiaSorin i Stillwater, MN). Fig. 3 innbefatter data innhentet etter den 6. og den 10. månedlige dose. Fig. 3 indikerer at indikerer at mer frekvent dosering er påkrevet hos dyr med vitamin D-mangel, da verdier vender tilbake til baseline 4 uker etter at dosen er administrert.

[0050] FIG. 4 er et søylediagram som ikke viser noen økning i serum Ca-konsentrasjonsnivåer over det normale område, som forekommer etter eksempel på 1X/månedlig oral administrasjon av 25-(OH)D₃ hos rotter med vitamin D-mangel. Rottene var Sprague-Dawley-hannrotter (avvente, n=30) mottatt fra en kommersiell leverandør. Dyrene ble plassert i rom som manglet lysemisjoner i UV-området og ble føret med dietter som manglet vitamin D. Ved 10 ukers alder ble rottene randomisert i 6 grupper (n=5/gruppe), tappet for blod (0 d) og deretter oralt doser 1X hver 28. dag med vehikkel (5% etanol i Neobee-olje) eller 25-(OH)D₃ oppløst i etanol og Neobee-olje, hvorved blod igjen ble innsamlet 4 hr, 24 hr, og 1, 2, 3 og 4 uker etter administrasjon av hver enkelte

orale dose. Samlede kalsiumkonsentrasjoner ble beregnet i serumet under anvendelse av absorpsjonsspektrometri. Fig. 4 innbefatter data opptil 10 måneders dosering. Fig. 4 indikerer at indikerer at dosenivåene som anvendes i denne studien i opptil 10 måneder ikke bevirker hyperkalsemi, og at administrasjon av høyere dosenivåer er mulig.

[0051] Basert på de i FIG. 1-4 viste studieresultater ble et annet sett av studier gjennomført for å fastsette hvorvidt høyere dosenivåer gitt 1X/månedlig eller lignende eller høyere dosenivåer gitt oftere (1X/ukentlig), ville føre til nivåer av sirkulerende 25(OH)D₃ i blodet som ble holdt over 30 ng/ml uten å øke serumkalsium utover det normale området. FIG. 5-8 viser at høyere doser av 25(OH)D₃ gitt 1X/månedlig til dyr med enten vitamin D-suffisiens eller vitamin D-mangel ikke fører til vedvarende forhøyninger av 25(OH)D₃ i serumet uten å bevirke økninger i serumkalsium utover det normale område (stiplet linje i FIG. 6 og 8). Mer frekvent (1X/ukentlig) administrasjon av 25(OH)D₃ ved en lavere dose fører til økte blodnivåer av 25(OH)D₃ uten endring i serumkalsium (FIG. 9 og 10. Siden 1X/ukentlig administrasjon av 25(OH)D₃ fører til mindre kraftige endringer i 25(OH)D₃-konsentrasjoner, og siden lavere mengder kan anvendes og fremdeles opprettholde ønskede nivåer, kunne det være det mest ønskbare doseringsregime.

[0052] FIG. 5 er et søylediagram som anskueliggjør økningene i serum 25-(OH)D₃ som finner sted etter 1X/månedlig oral administrasjon av 25-(OH)D₃ ved 1000 og 3000 mcg/kg kroppsvekt hos rotter med normal vitamin D-status. Rottene var Sprague-Dawley-hannrotter (9 uker gamle, n=4-6 dyr/gruppe) mottatt fra en kommersiell leverandør. Dyrene ble satt på en renset diett inneholdende 0,47% kalsium og akklimatisert i én uke, hvorved dyrene etter én uke ble randomisert i 3 grupper og deretter oralt dosert 1X hver 28. dag med vehikkel (5% etanol i Neobee-olje) eller 25(OH)D₃ oppløst i etanol og Neobee-olje. Blod ble innsamlet ved de i diagrammet indikerte tidspunkter, og serumkonsentrasjoner av 25(OH)D₃ ble beregnet under anvendelse av et kommersielt tilgjengelig RIA-kit (DiaSorin i Stillwater, MN).

[0053] FIG. 6 er et søylediagram som ikke viser noen økning i serumkalsium utover det normale område (stiplet linje) som forekommer etter 1X/månedlig oral administrasjon av 25-(OH)D₃ hos rotter med normal vitamin D-status. Rottene var Sprague-Dawley-hannrotter (9 uker gamle, n=4-6 dyr/gruppe) mottatt fra en kommersiell leverandør. Dyrene ble satt på en renset diett inneholdende 0,47% kalsium og akklimatisert i én uke. Etter én uke ble dyrene randomisert i 3 grupper og deretter oralt dosert 1X hver 28. dag med vehikkel (5% etanol i Neobee-olje) eller 25(OH)D₃ oppløst i etanol og Neobee-olje, hvorved blod ble innsamlet på de i diagrammet indikerte tidspunkter. Totale kalsiumkonsentrasjoner ble beregnet i serumet under anvendelse av atomisk absorpsjonsspektrometri eller et klinisk analyseapparat (Pentra 400, Horiba ABX Diagnostics – Frankrike).

[0054] FIG. 7 er et søylediagram som anskueliggjør økningene i serum 25-(OH)D₃ som finner sted etter 1X/månedlig oral administrasjon av 25-(OH)D₃ ved 1000 og 3000 mcg/kg kroppsvekt hos rotter med vitamin D-mangel. Rottene var Sprague-Dawley-hannrotter (avvente, n=4-6/grupper) fra en kommersiell leverandør, hvorved dyrene ble plassert i rom som manglet lysemisjoner i UV-området. Dyrene ble satt på dietter som manglet ethvert vitamin D. Ved 10-ukersalderen ble dyrene randomisert i 3 grupper og deretter oralt dosert 1X hver 28. dag med vehikkel (5% etanol i Neobee-olje) eller 25(OH)D₃ oppløst i etanol og

Neobee-olje. Blod ble innsamlet ved de i diagrammet indikerte tidspunkter, og serumkonsentrasjoner av 25(OH)D₃ ble beregnet under anvendelse av et kommersielt tilgjengelig RIA-kit (DiaSorin i Stillwater, MN).

[0055] FIG. 8 er et søylediagram som ikke viser noen økning i serumkalsium utover det normale område (stiplet linje) som forekommer etter 1X/månedlig oral administrasjon av 25-(OH)D₃ hos rotter med vitamin D-mangel. Rottene var Sprague-Dawley-hannrotter (avvente, n=4-6/gruppe) mottatt fra en kommersiell leverandør. Dyrene ble plassert i rom som manglet lysemisjoner i UV-området, hvorved dyrene ble føret med dietter som manglet ethvert vitamin-D. Ved 10 ukers alder ble dyrene randomisert i 3 grupper, og deretter oralt dosert 1X hver 28. dag med vehikkel (5% etanol i Neobee-olje) eller 25-(OH)D₃ oppløst i etanol og Neobee-olje. Blod ble innsamlet ved de i diagrammet indikerte tidspunkter, og totale kalsiumkonsentrasjoner ble beregnet i serumet under anvendelse av atomisk absorpsjonsspektrometri eller et klinisk analyseapparat (Pentra 400, Horiba ABX Diagnostics – Frankrike).

[0056] FIG. 9 er et søylediagram som anskueliggjør økningene i serum 25-(OH)D₃ som finner sted etter 1X/ukentlig oral administrasjon av 25-(OH)D₃ ved 100, 1000 og 3000 mcg/kg kroppsvekt hos rotter med vitamin D-mangel. Rottene var Sprague-Dawley-hannrotter (avvente, n=4-6/gruppe) mottatt fra en kommersiell leverandør. Dyrene ble plassert i rom som manglet lysemisjoner i UV-området. Dyrene ble satt på dietter som manglet ethvert vitamin D, hvorved dyrene ved 10-ukersalderen ble randomisert i 3 grupper og deretter oralt dosert 1X hver 7. dag med vehikkel (5% etanol i Neobee-olje) eller 25(OH)D₃ oppløst i etanol og Neobee-olje. Blod ble innsamlet ved de i diagrammet indikerte tidspunkter, og serumkonsentrasjoner av 25(OH)D₃ ble beregnet under anvendelse av et kommersielt tilgjengelig RIA-kit (DiaSorin i Stillwater, MN).

[0057] FIG. 10 er et søylediagram som ikke viser noen økning i serumkalsium utover det normale område (stiplet linje) som forekommer etter 1X/ukentlig oral administrasjon av 25-(OH)D₃ hos rotter med vitamin D-mangel. Rottene var Sprague-Dawley-hannrotter (avvente, n=4-6/gruppe) mottatt fra en kommersiell leverandør. Dyrene ble plassert i rom som manglet lysemisjoner i UV-området. Dyrene ble satt på dietter som manglet ethvert vitamin D. Ved 10-ukersalderen ble dyrene randomisert i 3 grupper og deretter oralt dosert 1X hver 7. dag med vehikkel (5% etanol i Neobee-olje) eller 25(OH)D₃ oppløst i etanol og Neobee-olje. Blod ble innsamlet ved de i diagrammet indikerte tidspunkter, og totale kalsiumkonsentrasjoner ble beregnet i serumet under anvendelse av atomisk absorpsjonsspektrometri eller et klinisk analyseapparat (Pentra 400, Horiba ABX Diagnostics – Frankrike).

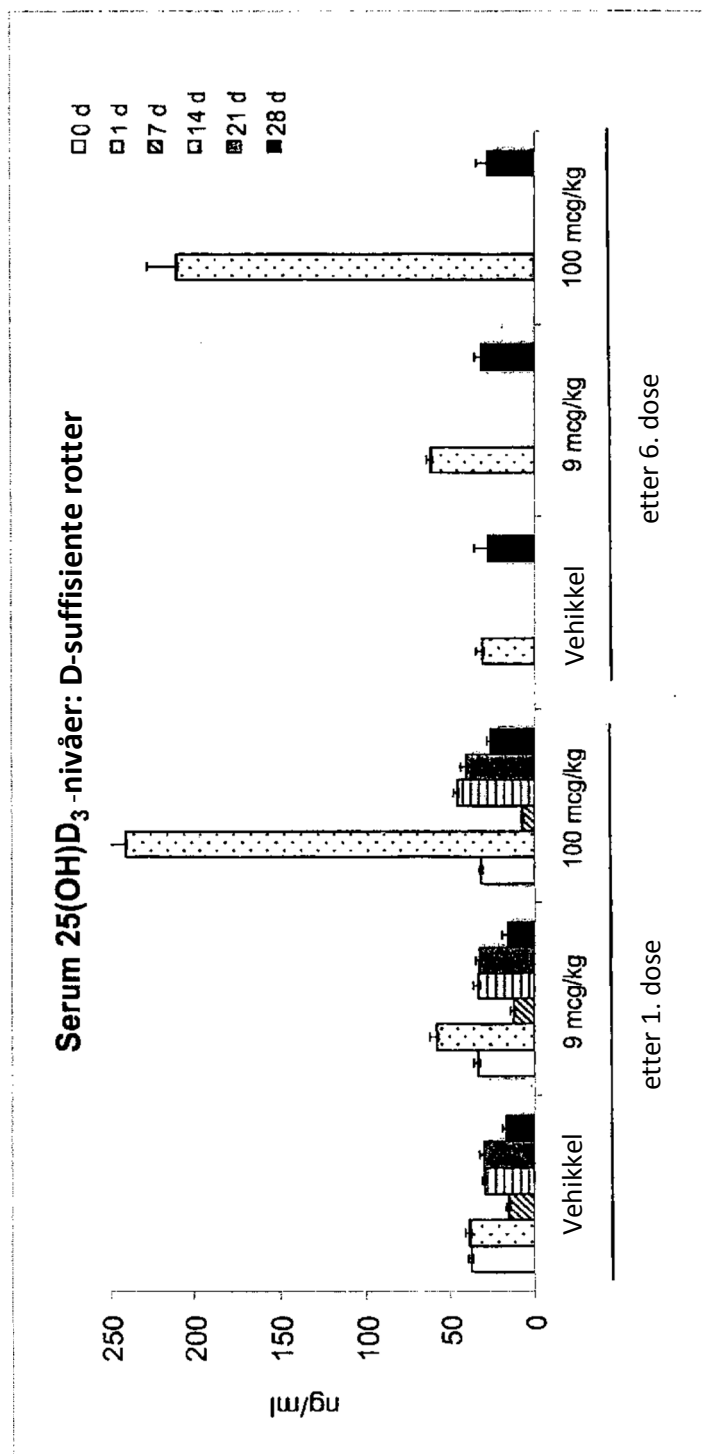
[0058] FIG. 5 og FIG. 7 viser i korthet at høyere doser av 25(OH)D₃ gitt til D-suffisiente og D-defisiente rotter fører til sirkulerende nivåer som er høyere enn normalt; det er imidlertid store spisser over forløpet på 28 dager. Fig. 6 og FIG. 8 viser at disse dosene er sikre med hensyn til serumkalsiumnivåer. Fig. 9 viser at 1X ukentlig dosering fører til blodnivåer av > 25(OH)D₃ som er over det normale området, uten de store fluktuasjoner som observeres ved dosering 1x/månedlig, og FIG. 10 viser at doseringsregimet på 1x ukentlig er sikkert ved at serumkalsiumnivåer ikke stiger over normale nivåer.

Patentkrav

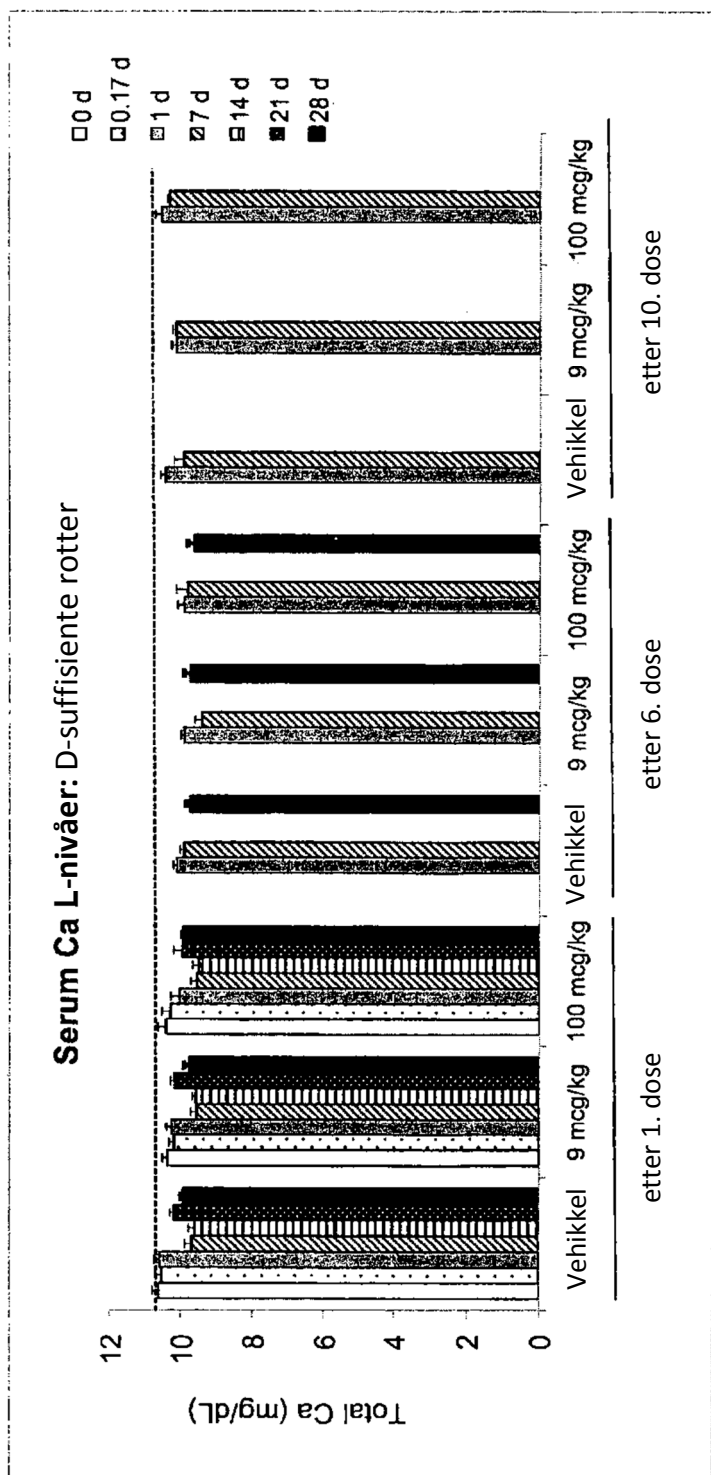
- 1.** Enkelt dose for anvendelse i opprettholdelse av blodnivåkonsentrasjonen av 25-hydroksyvitamin D₃ ved steady state farmakokinetikk hos et menneske med behov for dette, hvor enkelt dosen er til ukentlig administrasjon, tilstrekkelig til å opprettholde serumnivået i et menneske ved en konsentrasjon i området 30 ng/ml til 200 ng/ml i i det minste 7 dager ved steady state farmakokinetikk, hvor enkelt dosen er en enkelt dose i området 10-100 µg/kg kroppsvekt av 25-hydroksyvitamin D₃ eller monohydratet derav til administrasjon oralt, parenteralt ved injeksjon eller infusjon, transdermalt eller ved inhalasjon.
- 2.** Enkelt dose for anvendelse ifølge krav 1, hvor hver enkelt dose administreres oralt eller parenteralt ved injeksjon eller infusjon ukentlig og er tilstrekkelig til å opprettholde serumnivået i et menneske ved en konsentrasjon i området 30 ng/ml til 200 ng/ml ved steady state farmakokinetikk.
- 3.** Enkelt dose for anvendelse ifølge krav 1, hvor konsentrasjonen er i området 30 ng/ml til 100 ng/ml.
- 4.** Enkelt dose for anvendelse ifølge krav 1, hvor enkelt dosen er i området 30-50 µg/kg kroppsvekt av 25-hydroksyvitamin D₃ eller monohydratet derav.
- 5.** Enkelt dose for anvendelse ifølge krav 1, hvor enkelt dosen er i området 0,6 til 6 mg av 25-hydroksyvitamin D₃ eller monohydratet derav.
- 6.** Enkelt dose for anvendelse ifølge krav 1, hvor enkelt dosen er i oral doseform omfattende et farmasøytisk akseptabelt oralt bærersystem.
- 7.** Enkelt dose for anvendelse ifølge krav 6, hvor det farmasøytisk egnede bærersystem omfatter én eller flere fordøyelige oljer.
- 8.** Enkelt dose for anvendelse ifølge krav 1, hvor enkelt dosen administreres oralt og er i form av en myk gelkapsel eller tablett.
- 9.** Enkelt dose for anvendelse ifølge krav 8, hvor mennesket med behov for dette er et menneske med vitamin D-mangel som har en serumnivåkonsentrasjon av 25-hydroksyvitamin D₃ på mindre enn 30 ng/ml.
- 10.** Enkelt dose for anvendelse ifølge krav 9, hvor mennesket med behov for dette er et menneske med vitamin D-mangel som har en serumnivåkonsentrasjon av 25-hydroksyvitamin D₃ i området 10 ng/ml til 20 ng/ml.

Tegning

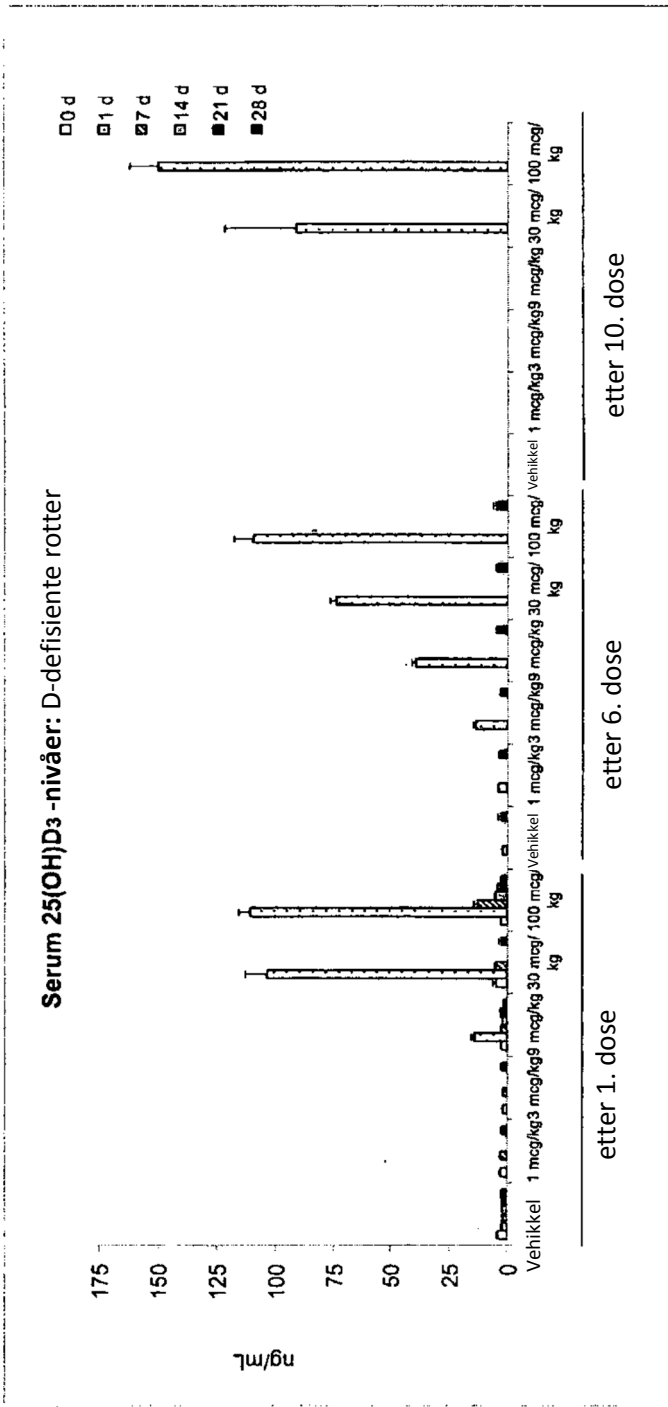
Figur 1



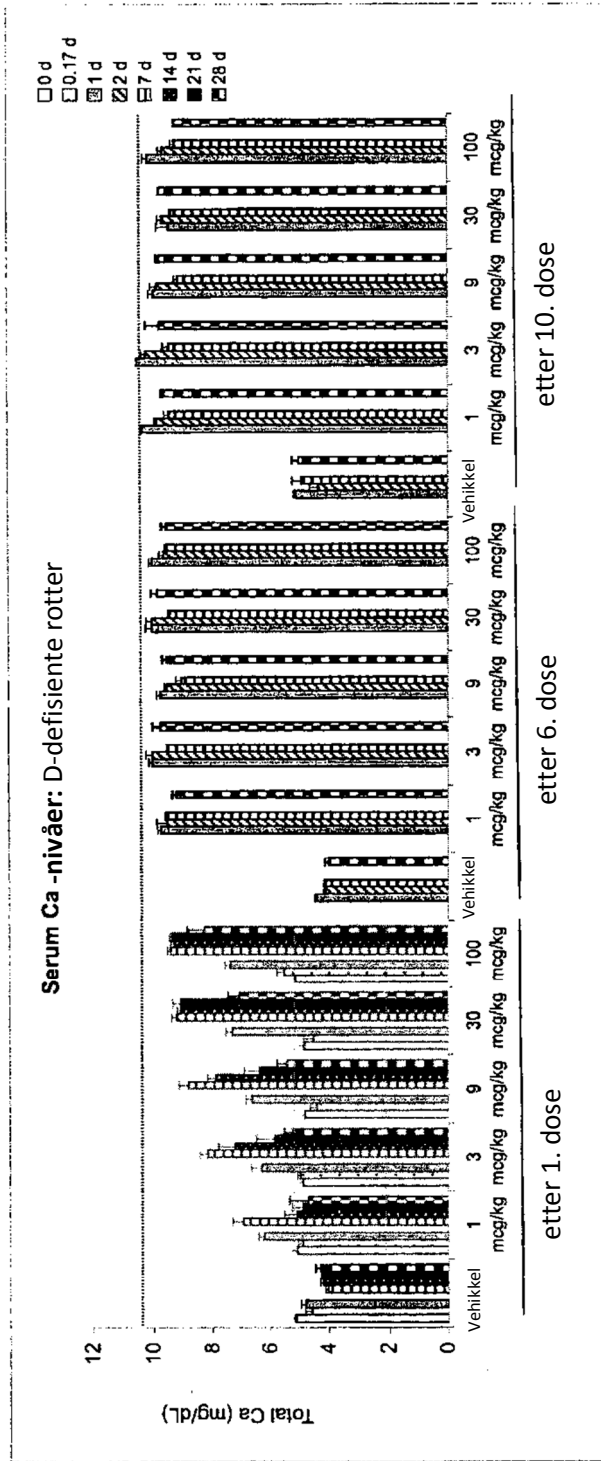
Figur 2



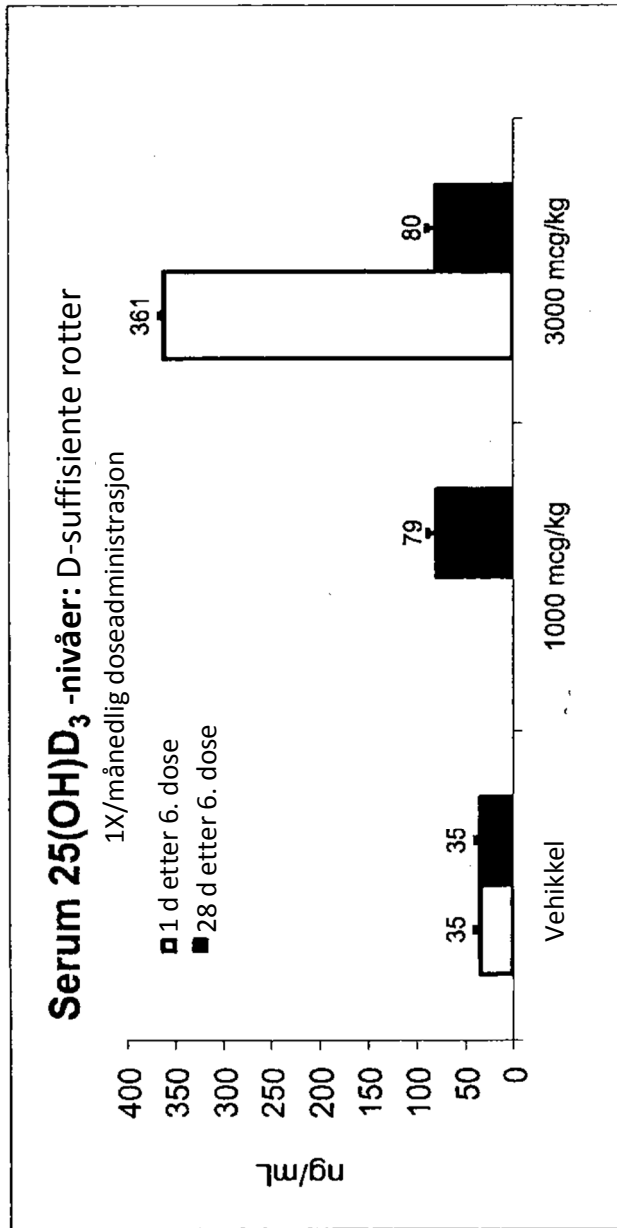
Figur 3



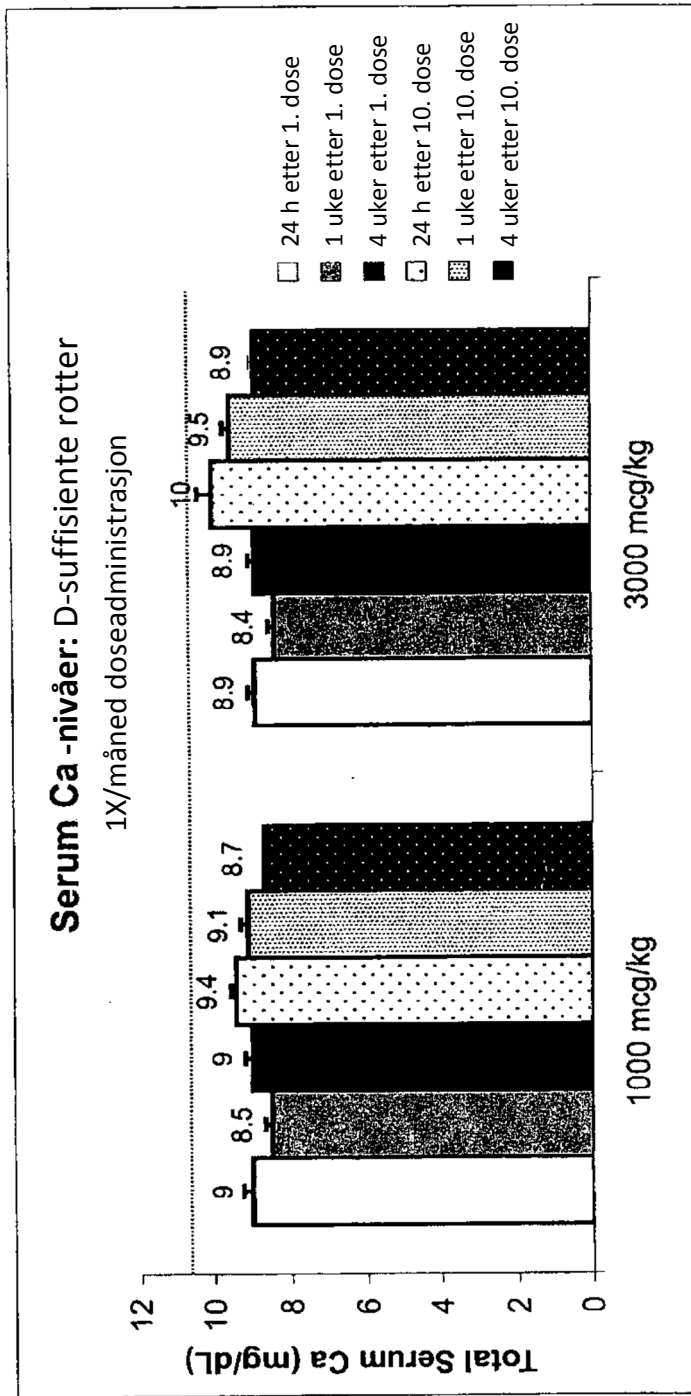
Figur 4



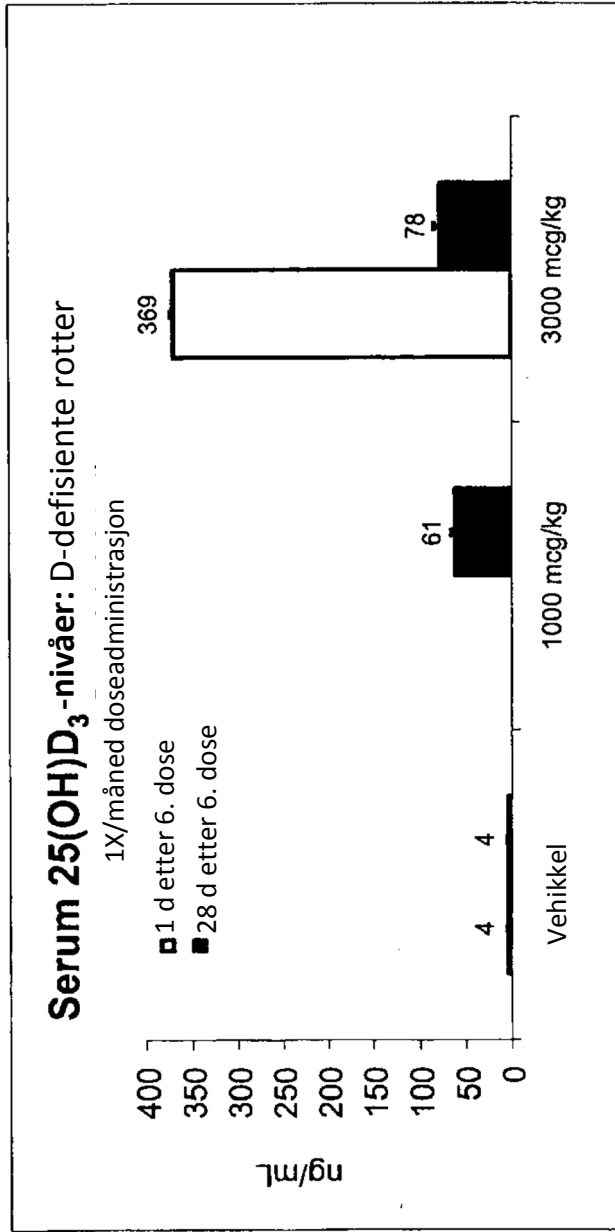
Figur 5



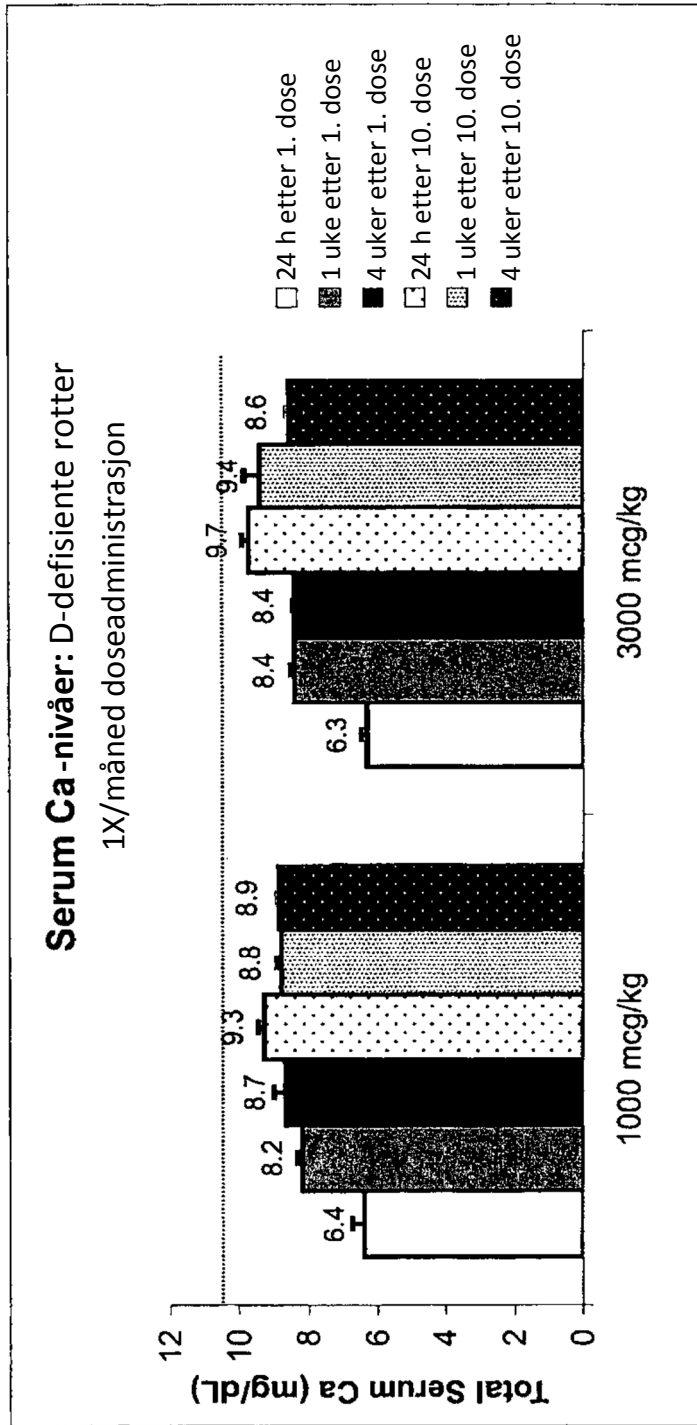
Figur 6



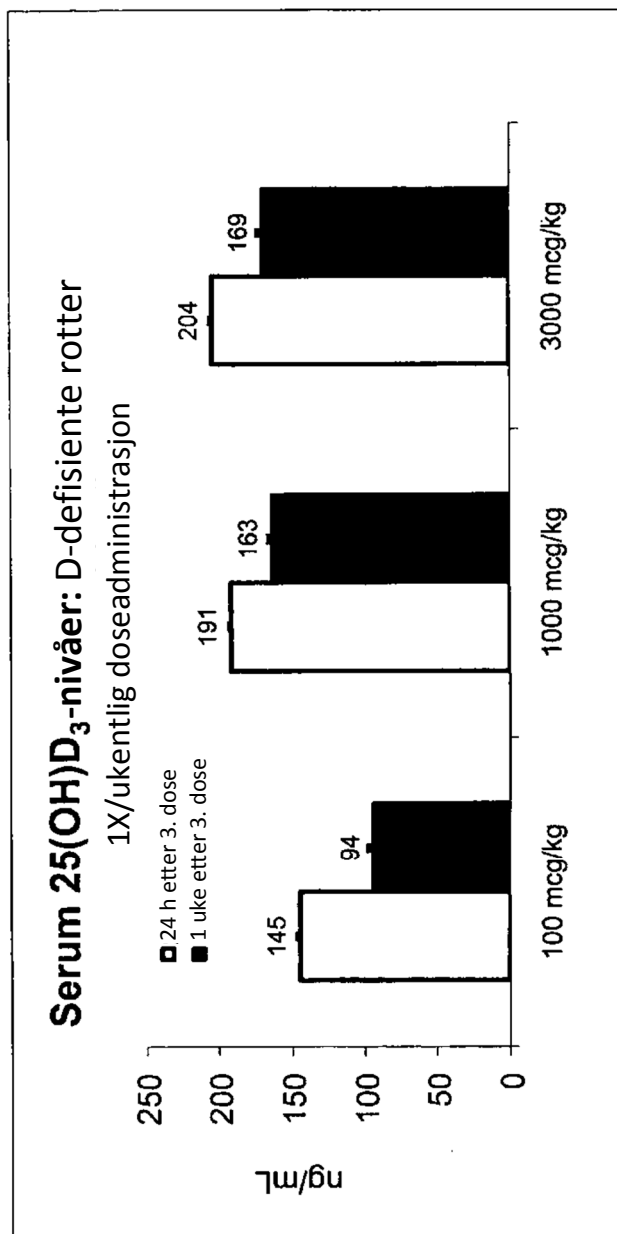
Figur 7



Figur 8



Figur 9



Figur 10

