



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2481400 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	2014.11.03
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.06.18
(86)	Europeisk søknadsnr	12154573.5
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.04.25
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.08.01
(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
(62)	Avdelt fra	EP2148661, med inndato 2008.04.25
(73)	Innehaver	Opko IP Holdings II, Inc., Maples Corporate Services P.O. Box 309 Ugland House, Grand Cayman, KY1-1104, Cayman-øyene Opko Renal, LLC, 4400 Biscayne Blvd., Miami, FL 33137, USA
(72)	Oppfinner	Bishop, Charles W., 8550 Bakken Road, Mount Horeb, Wisconsin 53572, USA Tabash, Samir P., 131 Toscana Drive, Whitby, Ontario L1R 2Z9, Canada Agudoawu, Sammy A., 3123 Cabano Crescent, Mississauga, Ontario L5M 0C5, Canada White, Jay A., 194 Stellick Ave., Newmarket, Ontario 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, Ontario K7M 4E8, Canada
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

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

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 kosttilskudd,
20 hvor den sistnevnte kilden er stadig viktigere. Blodvitamin D nivåer øker kun gradvis,
om over hodet, etter sollyseksponering, da kutan 7-dehydroksykolesterol 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 tilskudd/supplementer slik som dem som nå er tilgjengelige, føre til markerte
25 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 tilskudd kan direkte booste 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 celler 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 hormonskonsentrasjoner 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 tilskudd, særlig ved doser som generelt overskrider de mengder som er nødvendig for å forhindre vitamin D mangel, rakitt eller osteomalasi.

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

- tynntarmen 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, paratyreoideahormon (PTH) sekresjon ved
- 5 paratyreoideakjertlene, 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.
- 10
- Sekundær hyperparatyreoidisme 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 tidlig deteksjon og behandling, blir den forbundet med paratyreoideakjertelhyperplasi og en konstellasjon av metabolske bensykdommer. Det
- 15 er en vanlig komplikasjon ved kronisk nyresykdom (CKD), med økende forekomst når CKD utvikles. Sekundær hyperparatyreoidisme kan også utvikle seg i individer med friske nyrer, som skyldes miljømessige faktorer, kulturelle faktorer eller diettfaktorer, som forhindrer adekvat tilførsel av vitamin D.
- 20
- Når det gjelder sekundær hyperparatyreoidisme 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 -
- 25 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.
- 30
- Reduserte serumnivåer av 1,25-dihydroksyvitamin D fører til økt, og til sist overdreven, sekresjon av PTH ved direkte og indirekte mekanismer. Den resulterende hyperparatyreoidisme 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
- 35 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 1α -hydroksylase (eller CYP27B1) stimuleres ved PTH og inhiberes ved 1,25-dihydroksyvitamin D. Når blodnivåer av 1,25-dihydroksyvitamin D faller, føler paratyreoideakjertlene 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 paratyreoideakjertlene 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 bolusdoser av vitamin D hormonerstatningsterapier. Oversuppresjon av PTH-sekresjon kan føre til 20 eller forverre forstyrrelser i kalsiumhomeostase. Paratyreoideakjertlene 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 1α -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 tilskudd 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 tilskudd 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 tilskudd 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 paratyreoideakjertler 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 paratyreoideakjertler til å utskille PTH,
15 som 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 paratyreoideakjertler blir i økende grad
20 hyperplastiske, og utvikler til slutt resistens overfor regulering ved vitamin D hormoner. Uten tidlig deteksjon og behandling, vil sekundær hyperparatyreoidisme 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 hyperparatyreoidisme. Dessverre er tidlig deteksjon og behandling av sekundær hyperparatyreoidisme 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 hyperparatyreoidisme 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 hyperparatyreoidisme 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 replesjonsterapi 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 replesjonsterapi 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

Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer, i et aspekt, 25-hydroksyvitamin D for
anvendelse ved behandlingen av hyperparatyreoidisme ved kontrollert frigivelse, hvor
20 25-hydroksyvitamin D administreres oralt. I et annet aspekt tilveiebringer
oppfinnelsen en doseringsform av 25-hydroksyvitamin D med kontrollert frigivelse
som omfatter en farmakologisk aktiv mengde av 25-hydroksyvitamin D og et
frigivelsesmodifiserende middel, hvor det frigivelsesmodifiserende middel: (a)
kontrollerer frigivelseshastigheten av 25 hydroksyvitamin D forbindelsen fra
25 doseringsformen for å redusere C_{max} sammenliknet med C_{max} for en ekvivalent
mengde av 25-hydroksyvitamin D forbindelsen administrert ved bolus IV injeksjon og/
eller med en oral doseringsform med umiddelbar frigivelse, eller (b) kontrollerer
frigivelsesraten av 25-hydroksyvitamin D forbindelsen fra doseringsformen for å øke
T_{max} sammenliknet med T_{max} for en ekvivalent mengde av 25-hydroksyvitamin D
30 forbindelsen administrert ved bolus IV injeksjon og/eller med en oral doseringsform
med umiddelbar frigivelse, eller (c) kontrollerer frigivelseshastigheten av 25-
hydroksyvitamin D forbindelsen fra doseringsformen for å redusere forholdet mellom
C_{max24t}/C_{24t} sammenliknet med C_{max24t}/C_{24t} for en tilsvarende mengde av 25-
hydroksyvitamin D forbindelsen administrert ved bolus IV injeksjon og/eller med en
35 oral doseringsform med umiddelbar frigivelse, hvor doseringsformen er for oral
administrering.

Ett aspekt av oppfinnelsen tilveiebringer en fast eller halvfast, voksaktig farmasøytisk formulering for kontrollert frigivelse av en vitamin D forbindelse i mage-tarmkanalen til et individ som inntar formuleringen. Formuleringen inkluderer et voksaktig bærermiddel 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.

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} og/eller utsette T_{max} og/eller nedsette $C_{max_{24t}}/C_{24t}$ som beskrevet her. Foretrukket er både C_{max} redusert og T_{max} er utsatt (økt). Slike doseformer med kontrollert frigivelse utviser fordelene 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 terapeutisk effekt sammenlignet med en doseringsform med umiddelbar frigivelse). I noen utførelsesformer, inkluderer det frigivelsesmodifiserende middel et voksaktig bærermiddel med kontrollert frigivelse, et lipoid middel, og en oljeaktig vehikkel for vitamin D forbindelsen. Det frigivelsesmodifiserende middel og doseformene ifølge oppfinnelsen kan eventuelt være uten, eller i alt vesentlig uten, desintegrerende midler.

Således er der omtalt 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 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 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, eller 80 %.

Det er også omtalt 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 sammenlignet med en ekvivalent mengde av en vitamin D forbindelse administrert ved bolus IV injeksjon, og/eller en

5 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 doseintervall som er mindre enn en ekvivalent mengde av en vitamin D forbindelse administrert ved bolus

10 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 %.

Også omtalt 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 ved bolus IV injeksjon, og/eller en ekvivalent oral doseform med umiddelbar frigivelse. Likeledes tilveiebringer oppfinnelsen en

20 doseform med kontrollert frigivelse, som har en mengde av en vitamin D forbindelse som, når administrert til en pasient, resulterer i $C_{max_{24t}}/C_{24t}$ 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

25 80 %.

Også omtalt er en metode for å administrere en mengde av en vitamin D forbindelse til en pasient slik at eliminerings-halveringstiden ($t_{1/2}$) 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

30 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 %.

35

Også omtalt 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 %.

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-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; og 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.

Det er også blant annet beskrevet innholdet av følgende punkter:

1. En formulering for kontrollert frigivelse av en vitamin D forbindelse i mage-tarmkanalen til et individ som fordøyer formuleringen, omfattende en fast eller halv-fast, voksaktig blanding omfattende et voksaktig bærermiddel med kontrollert frigivelse, et lipoid middel, en oljeaktig vehikkel for vitamin D-forbindelsen og en vitamin D-forbindelse.
2. Formulering ifølge punkt 1, hvor blandingen er fast eller halvfast ved romtemperatur og fast, halvfast eller flytende ved kroppstemperatur.
3. Formulering ifølge hvilket som helst av de foregående punktene, hvor blandingen er fast eller halvfast ved romtemperatur, og halvfast eller flytende ved kroppstemperatur.
4. Formulering ifølge hvilket som helst av de foregående punktene, hvor det voksaktige bærermiddel med kontrollert frigivelse omfatter en ikke-fordøyelig voks.
5. Formulering ifølge punkt 4, hvor den ikke-fordøyelige voks består av paraffinvoks.
6. Formulering ifølge hvilket som helst av de foregående punktene, hvor det voksaktige bærermiddel med kontrollert frigivelse er til stede i en mengde i et område på 5 vekt% til 35 vekt%.
7. Formulering ifølge punkt 6, hvor det voksaktige bærermiddel med kontrollert frigivelse er til stede i en mengde i et område på 5 vekt% til 30 vekt%.
8. Formulering ifølge hvilket som helst av de foregående punktene, hvor det lipoide middel har en HLB i området fra omtrent 13 til omtrent 18.
9. Formulering ifølge hvilket som helst av de foregående punktene, hvor det lipoide middel er en emulgator som har en HLB mindre enn 7.
10. Formulering ifølge punkt 9, hvor det lipoide middel er valgt fra gruppen som består av blandede fettsyre-monoglycerider; blandede fettsyre-diglyserider; blandinger av fettsyre mono-og di-glycerider; lipofile polyglyserolestere; glyserolestere inkludert glycerylmonooleat, glyceryldioleat, glycerylmonostearat, glyceryldistearat, glycerylmonopalmitat og glyceryldipalmitat; glyceryl-laktoestere av fettsyrer; propylenglykol-estere som inkluderer propylenglykol-monopalmitat, propylenglykol-monostearat og propylenglykol-monooleat; sorbitanestere som inkluderer sorbitan-monostearat, sorbitansesquioleat; fettsyrer og deres såper som inkluderer stearinsyre, palmitinsyre og oleinsyre, og blandinger derav; glycerylmonooleat, glyceryldioleate, glycerylmonostearat, glyceryldistearat, glyceryl-monopalmitat og glyceryldipalmitat; glyceryl-laktoestere av fettsyrer; propylenglykol-estere som inkluderer propylenglykol-monopalmitat, propylenglykol-monostearat og propylenglykol-monooleat; sorbitanestere som inkluderer sorbitan-monostearat, sorbitansesquioleat; fettsyrer og deres såper som inkluderer stearinsyre, palmitinsyre og oleinsyre, og blandinger derav.

11. Formulering ifølge hvilket som helst av de foregående punktene, hvor det lipoide middel er valgt fra glycerider og derivater derav.
12. Formulering ifølge hvilket som helst av de foregående punktene, hvor det lipoide middel er valgt fra kaprylkaproyl-makrogolglycerider.
- 5 13. Formulering ifølge hvilket som helst av de foregående punktene, hvor det lipoide middel omfatter et polyglykolisert glycerid.
14. Formulering ifølge punkt 13, hvor det polyglykoliserte glycerid er karakterisert ved et smeltepunkt på ca 44°C og en HLB på omtrent 14.
15. Formulering ifølge hvilket som helst av de foregående punktene, hvor det lipoide middel omfatter kaprylkaproyl-makrogol-8-glycerid.
- 10 16. Formulering ifølge hvilket som helst av de foregående punktene, hvor det lipoide middel omfatter en blanding av et lipofilt emulgeringsmiddel som har en HLB på mindre enn 7 og et absorpsjonsfremmende middel som foretrukket har en HLB-verdi på 13-18.
- 15 17. Formulering ifølge hvilket som helst av de foregående punktene, hvor det lipoide middel er tilstede i en mengde i et område på 5 vekt% til 60 vekt%.
18. Formulering ifølge punkt 17, hvor det lipoide middel er tilstede i en mengde i et område på 20 vekt% til 60 vekt%.
19. Formulering ifølge hvilket som helst av de foregående punktene, hvor den oljeaktige vehikkel omfatter en ikke-fordøyelig olje.
- 20 20. Formulering ifølge punkt 19, hvori den oljeaktige vehikkel er valgt fra gruppen som omfatter mineralolje, skvalen og blandinger derav.
21. Formulering ifølge hvilket som helst av de foregående punktene, hvor den oljeaktige vehikkel omfatter omtrent 10 vekt% til omtrent 50 vekt% av formuleringen.
- 25 22. Formulering ifølge punkt 21, hvori den oljeaktige vehikkel omfatter omtrent 20 vekt% til omtrent 45 vekt% av formuleringen.
23. Oral doseringsformulering av en vitamin D-forbindelse med kontrollert frigivelse, som omfatter en farmakologisk aktiv mengde av en vitamin D-forbindelse og et frigivelsesmodifiserende middel i en mengde som er effektiv for å kontrollere frigivelseshastigheten av vitamin D-forbindelsen fra doseringsformen for å redusere den maksimale serumkonsentrasjon av vitamin D-forbindelsen i et doseintervall (C_{max}) og/eller øke tiden for plasmakonsentrasjonen av vitamin D-forbindelsen til å nå sitt maksimum i et doseintervall etter administrering (T_{max}), og/eller redusere et forholdet mellom den maksimale serumkonsentrasjonen av vitamin D-forbindelsen i løpet av 24 timer etter administrering og konsentrasjonen 24 timer etter administrering (C_{max24t}/C_{24t}) i forhold til den ene eller begge av (a) en ekvivalent mengde av vitamin D-forbindelsen administrert ved bolus IV injeksjon og (b) den
- 35

samme doseringsform med utelatelse av den effektive mengden av det frigivelses-modifiserende middel.

24. Formulering ifølge punkt 23, hvori doseringsformen er kjennetegnet ved både redusert C_{max} og økt T_{max} .

5 25. Formulering ifølge punkt 23 eller 24, hvor reduksjonen i C_{max} er med en faktor på minst 20%.

26. Formulering ifølge punkt 25, hvori reduksjonen i C_{max} er med en faktor på minst 30%.

10 27. Formulering ifølge punkt 26, hvori reduksjonen i C_{max} er med en faktor på minst 40%.

28. Formulering ifølge punkt 27, hvori reduksjonen i C_{max} er med en faktor på minst 50%.

29. Formulering ifølge punkt 28, hvori reduksjonen i C_{max} er med en faktor på minst 60%.

15 30. Formulering ifølge punkt 29, hvori reduksjonen i C_{max} er med en faktor på minst 70%.

31. Formulering ifølge punkt 30, hvori reduksjonen i C_{max} er med en faktor på minst 80%.

20 32. Formulering ifølge punkt 23 eller 24, hvor reduksjonen i $C_{max_{24t}}/C_{24t}$ er med en faktor på minst 20%.

33. Formulering ifølge punkt 32, hvori reduksjonen i $C_{max_{24t}}/C_{24t}$ er med en faktor på minst 30%.

34. Formulering ifølge punkt 33, hvori reduksjonen i $C_{max_{24t}}/C_{24t}$ er med en faktor på minst 40%.

25 35. Formulering ifølge punkt 34, hvori reduksjonen i $C_{max_{24t}}/C_{24t}$ er med en faktor på minst 50%.

36. Formulering ifølge punkt 35, hvori reduksjonen i $C_{max_{24t}}/C_{24t}$ er med en faktor på minst 60%.

30 37. Formulering ifølge punkt 36, hvori reduksjonen i $C_{max_{24t}}/C_{24t}$ er med en faktor på minst 70%.

38. Formulering ifølge punkt 37, hvori reduksjonen i $C_{max_{24t}}/C_{24t}$ er med en faktor på minst 80%.

39. Formulering ifølge hvilket som helst av de foregående punktene, hvor vitamin D-forbindelsen omfatter 25-hydroxyvitamin D₃.

35 40. Formulering ifølge punkt 39, som omfatter 25-hydroksyvitamin D₃ til stede i en mengde i et område fra 1 µg til 100 µg per enhetsdose.

41. Formulering ifølge punkt 40, som omfatter 25-hydroksyvitamin D3 til stede i en mengde i et område fra 5 til 90µg per enhetsdose.
42. Formulering ifølge punkt 41, som omfatter 25-hydroksyvitamin D3 til stede i en mengde i et område fra 30 til 80µg per enhetsdose.
- 5 43. Formulering ifølge punkt 42, som omfatter 25-hydroksyvitamin D3 til stede i en mengde i et område fra 30 til 60µg per enhetsdose.
44. Formulering ifølge punkt 43, som omfatter 25-hydroksyvitamin D3 til stede i en mengde i et område fra 20 til 60µg per enhetsdose.
45. Formulering ifølge punkt 44, som omfatter 25-hydroksyvitamin D3 til stede i en
10 mengde i et område fra 35 til 50 µg per enhetsdose.
46. Formulering ifølge punkt 40, som omfatter 25-hydroksyvitamin D3 til stede i en mengde på 40µg per enhetsdose.
47. Formulering ifølge hvilket som helst av de foregående punktene, i det vesentlige fri for desintegrerende middel.
- 15 48. En fremgangsmåte for administrering av en mengde av en vitamin D forbindelse til en pasient med kontrollert frigivelse, slik at den maksimale serumkonsentrasjon av vitamin D-forbindelsen i et doseintervall (C_{max}) er redusert i forhold til C_{max} for en ekvivalent mengde av vitamin D forbindelse administrert ved bolus IV injeksjon og/eller ved en oral doseringsform med umiddelbar frigivelse.
- 20 49. Fremgangsmåte ifølge punkt 48, hvor reduksjonen er ved en faktor på minst 20%.
50. Fremgangsmåte for administrering av en mengde av en vitamin D forbindelse til en pasient med kontrollert frigivelse, slik at forholdet mellom den maksimale serumkonsentrasjon i løpet av 24 timer etter administrering av vitamin D-forbindelsen og konsentrasjonen 24 timer etter administrering ($C_{max_{24t}}/C_{24t}$) er redusert
25 sammenlignet med en tilsvarende mengde av vitamin D-forbindelsen administrert ved bolus IV injeksjon og/eller en oral doseringsform med umiddelbar frigivelse.
51. Fremgangsmåte ifølge punkt 50, hvor reduksjonen er ved en faktor på minst 20%.
52. En fremgangsmåte for administrering av en mengde av en vitamin D forbindelse til en pasient med kontrollert frigivelse, slik at halveringstiden ($t_{1/2}$) av vitamin D-
30 forbindelse er økt sammenlignet med $t_{1/2}$ for en tilsvarende mengde av vitamin D-forbindelsen administrert ved bolus IV injeksjon og/eller en tilsvarende oral doseringsform med umiddelbar frigivelse.
53. Fremgangsmåte ifølge punkt 52, hvor økningen er med en faktor på minst 25%.
54. En fremgangsmåte for administrering av en mengde av en vitamin D forbindelse til
35 en pasient med kontrollert frigivelse, slik at tiden inntil plasmakonsentrasjonen av vitamin D-forbindelsen når sitt maksimum i et doseintervall etter administrering (T_{max}) er økt sammenlignet med T_{max} for en ekvivalent mengde av vitamin D-

forbindelsen administrert ved bolus IV injeksjon og/eller en tilsvarende oral doseringsform med umiddelbar frigivelse.

55. Fremgangsmåte ifølge punkt 54, hvor reduksjonen er ved en faktor på minst 25%.

56. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av punktene 48 til 55, hvor vitamin D-
5 forbindelsen omfatter 25-hydroksyvitamin D3.

57. Fremgangsmåte ifølge punkt 56, som omfatter administrering av 25- hydroksy-
vitamin D3 til en human pasient i en mengde i området fra 1 til 100 µg per dag for en
lengre tidsperiode.

58. Fremgangsmåte ifølge punkt 57, hvori den utvidede tidsperiode er på minst én
10 måned.

59. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst ett av punktene 48 til 58, hvor den
humane pasient har vitamin D-mangel.

60. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av punktene 48 til 59, som omfatter
administrering av 25-hydroksyvitamin D3 til en human pasient for å øke pasientens
15 serumkonsentrasjon av 25(OH)D til minst 30 ng/ml.

61. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av punktene 48 til 58, hvor den humane
pasient er vitamin D-fyllt.

62. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av punktene 48 til 61, som omfatter
administrering av 25-hydroksy-vitamin D3 til en human pasient for å hindre at
20 pasientens serumkonsentrasjon av 25 (OH) D faller under 30 ng/ml.

63. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av punktene 48 til 60, hvor den humane
pasient har sekundær hyperparatyreoidisme forbundet med D-vitaminmangel.

64. Fremgangsmåte ifølge punkt 63, som omfatter administrering av 25-hydroksy-
vitamin D3 til den humane pasienten for å senke forhøyet PTH i en human pasient ved
25 å heve pasientens serumkonsentrasjon av 25(OH)D til minst 30 ng/ml.

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
30 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

35 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.

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.

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.

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.

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

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.

5 **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.

10

"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).

15

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

20

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.

25

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 når pasienten har nivåer av plasma iPTH under 100 pg/ml.

30

35

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 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 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 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 f. eks. 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 supplerings 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 “hyperparatyreoidisme” til primær hyperparatyreoidisme, sekundær hyperparatyroidisme, og hyperparatyrioidisme som er sekundær til kronisk nyresykdom (stadium 3, 4 eller 5).

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

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 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 supplerings. Denne 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 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 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 replesjon 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 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 kylomikroner menes å signifikant øke sannsynligheten for denne katabolisme.

10

Ett aspekt av det beskrevne 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 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.

20

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; polyetoksyliert ricinusolje-derivater, hydrogenerte vegetabilske 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.

25

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 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%,

35

18 vekt%, 19 vekt%, 20 vekt%, 21 vekt%, 22 vekt%, 23 vekt%, 24 vekt%, 25 vekt%, 26 vekt%, 27 vekt%, 28 vekt%, 29 vekt% og 30 vekt%.

5 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 foretrukne funksjoner slik som å danne en mikroemulsjon av den oljeaktige vehikkel i mage-tarmfluidet, tilveiebringe forlenget gastrisk retensjon f.eks. ved bioadhesive egenskaper slik at formuleringen interagerer med slimhinnelaget i magen og/eller 10 tarmen, og for økning av absorpsjon av vitamin D forbindelsen. Uansett virkningsmekanisme, er imidlertid oppfinnelsen ikke begrenset til noen spesiell funksjonsmåte.

Komponentene i det lipoide middel er foretrukket amfifiler, hvor molekylet eller ionet 15 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 og lipofobe substanser. Affiniteten av en forbindelse for vann, eller for oljeaktige 20 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.

En rekke farmasøytisk aksepterbare lipoide midler kan være innlemmet i 25 formuleringen. Mengden av lipoid 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%.

30 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 glycerylmonooleat, glyceryldioleat, glycerylmonostearat, glyceryldistearat, 35 glycerylmonopalmitat og glyceryldipalmitat, glyceryllaktoestere av fettsyrer, propylenglykolestere som inkluderer propylenglykolmonopalmitat, propylenglykolmonostearat og propylenglykolmonooleat, sorbitanestere som

- inkluderer sorbitanmonostearat, sorbitanseskvioleat, fettsyrer og deres såper som 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 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.
- Foretrukne medium-kjede glyserider inkluderer, men er ikke begrenset til, medium-kjede monoglyserider, medium-kjede diglyserider, kaprylsyre/kaprinsyre-triglyserid, glycerylmonolaurat, glycerylmonostearat, kaprylsyre/kaprinsyre-glyserider, glycerylmonokaprylat, glycerylmonodikaprylat, kaprylsyre/kaprinsyre-linolsyretriglyserid og kaprylsyre/kaprinsyre/ravsyre-triglyserid.
- 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 (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.
- 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 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.

5 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 forskjellige områder som inkluderer fremstilling av farmasøytiske preparater med opprettholdt frigivelse. GELUCIRE-forbindelser er inerte, halvfaste, voksaktige
10 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
15 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.

20 Et annet polyglykolysert 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
25 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 %.

30 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
35 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 omtrent 0°C til omtrent 50°C over deres respektive smeltepunkter, og deretter fylling av smelten (oppløsning og/eller dispersjon) i animalske eller vegetabiliske
 5 gelatinkapsler. Smelten størkner inne i kapslene ved avkjøling til romtemperatur.

Den oljeaktige komponent tjener som en vehikkel, foretrukket den viktigste vehikkel, for vitamin D forbindelsen. En hvilken som helst farmasøytisk akseptertbar olje kan anvendes. Eksempler inkluderer animalsk (f.eks. fisk), vegetabilisk (f.eks. soyabønne),
 10 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
 15 omtrent 15 vekt% til omtrent 25 vekt%. I en foretrukket utførelsesform kan flytende parafin være kjennetegnet ved én eller flere av de etterfølgende parametre: 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
 20 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.

25 Den foreliggende oppfinnelse anvender 25-hydroksyvitamin D som vitamin D forbindelsen inkludert i formuleringen beskrevet her. Denne inkluderer 25-hydroksyvitamin D₃ og/eller 25-hydroksyvitamin D₂. I en utførelsesform, inkluderer vitamin D forbindelsen en eller flere hydroksyformer, slik som en kombinasjon av 25-hydroksyvitamin D₃ og 25-hydroksyvitamin D₂. Vitamin D forbindelsen administreres i
 30 en terapeutisk effektiv mengde (for eksempel en mengde som er effektiv for å forebygge eller behandle sekundær hyperparatyreoidisme).

Oppfinnelsen inkluderer også preparater som omfatter orale formuleringer av 25-hydroksyvitamin D₂ og/eller 25-hydroksyvitamin D₃ ("25-hydroksyvitamin D₂/25-hydroksyvitamin D₃"). Også beskrevet er metoder for å administrere slike
 35 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 supplerings, nemlig vitamin D toksisitet.

5 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-
10 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
15 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-
20 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
25 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 %.

30 Fordelaktig, kan 25-hydroksyvitamin D₂, 25-hydroksyvitamin D₃ eller kombinasjoner derav sammen med andre terapeutiske midler administreres oralt eller intravenøst 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
35 10 til 25 µg. Foretrukne doser vil tilveiebringe en gjennomsnittlig økning i serum 25-hydroksyvitamin D₃ på omtrent 1 til 3 ng/ml.

Som angitt ovenfor, tilveiebringer oppfinnelsen 25-dihydroksyvitamin D for anvendelse i behandlingen av hyperparatyreoidisme ved kontrollert frigivelse. I utførelsesformer, er oppfinnelsen 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 involverer oppfinnelsen nedsettelse eller opprettholdelse av nedsatt serumparatyreoideahormon i humane pasienter og inkluderer administrering til nevnte pasienter av en effektiv mengde av et aktivt vitamin D hormon i henhold til det som er beskrevet her for å nedsette paratyreoideahormonnivåer, foretrukket en mengde som nedsetter PTH-nivåer med minst 30 %, eller alternativt mengden nødvendig for å redusere serumnivåer av PTH til målområdet for CKD-stadiet (f.eks. for stadium 3, 35-70 pg/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)).

I et annet aspekt involverer oppfinnelsen administrering, til en pasient som lider av hyperparatyreoidisme sekundært til kronisk nyresykdom (stadium 3, 4 eller 5), av en effektiv mengde av et aktivt vitamin D hormon i henhold til det som er beskrevet for å nedsette serum PTH-nivået.

Administrering av et vitamin D hormon 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 leveren eller annen metabolisme. Følgelig blir lavere 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.

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 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 alvorligheten av den spesielle lidelse som terapien anvendes på.

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

10

Sykdommer i paratyreoidea som kan ha nytte av en modulasjon i nivåene av vitamin D-forbindelser, innbefatter, men er ikke begrenset til: - hypoparatyreoidisme, pseudohypoparatyreoidisme, sekundær hyperparatyreoidisme.

I den foreliggende oppfinnelse er det tilveiebragt 25-hydroksyvitamin D for anvendelse ved behandling av hyperparatyreoidisme med kontrollert frigivelse. Sykdommen som drar nytte av en modulasjon i nivåer av vitamin D-forbindelser kan derfor, i en utførelsesform, velges fra paratyreoidealidelsene hyperparatyreoidisme og sekundær hyperparatyreoidisme.

20

Formuleringen kan fremstilles ved prosedyrer som er vel kjent for en fagkyndig på området. De farmasøytisk aksepterbare vokser, lipoide midler og oljer smeltes typisk om nødvendig for å tilveiebringe en flytbar væske, for dermed å gjøre det lettere å 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.

25

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 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

35

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
5 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,
10 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
15 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
20 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
25 foretrukket.

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

30 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
35 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-enzymmer som kan nedbryte vitamin D midler. I praksis blir høyere doser 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.
- 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.
- I oppfinnelsen 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.
- Spesifikasjoner for en ytterligere annen foretrukket utførelsesform av en kapsel, og en 50 µg utførelsesform, er vist i tabell 2 nedenfor.

Tabell 2

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.

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.

	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

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 høytytelsesvæskekromatografi 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-

5 delte harde gelatinkapsler.

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

10 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

15 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).

20 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

25 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

Eksempel 4 – farmakokinetiske studier i Beagle hunder med orale kapsler

35

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. 25-hydroksyvitamin D for anvendelse ved behandlingen av hyperparatyreoidisme ved kontrollert frigivelse, hvor 25-hydroksyvitamin D administreres oralt.

2. 25-hydroksyvitamin D for anvendelse i henhold til krav 1, hvor hyperparatyreoidisme er sekundær hyperparatyreoidisme, hvor hyperparatyreoidismen eventuelt er sekundær til kronisk nyresykdom (stadium 3, 4 eller 5).

3. 25-hydroksyvitamin D for anvendelse i henhold til krav 1, hvor 25-hydroksyvitamin D administreres i en doseringsform med kontrollert frigivelses for å redusere serum-paratyreoideahormonnivåer.

4. 25-hydroksyvitamin D for anvendelse i henhold til krav 3, hvor doseformen er administrert for å redusere C_{max} til å være mindre enn C_{max} for en ekvivalent mengde av 25-hydroksyvitamin D forbindelsen administrert ved bolus IV injeksjon og/eller en oral doseringsform med umiddelbar frigivelse, eventuelt med en faktor på minst 20%, og eventuelt ytterligere med en faktor på minst 70%.

5. 25-hydroksyvitamin D for anvendelse i henhold til krav 3 eller krav 4, hvor doseformen er administrert for å øke T_{max} til mer enn T_{max} for en ekvivalent mengde av 25-hydroksyvitamin D forbindelsen administrert ved bolus IV injeksjon og/eller en oral doseringsform med umiddelbar frigivelse, eventuelt med en faktor på minst 100%, og eventuelt ytterligere med en faktor på minst 150%.

6. 25-hydroksyvitamin D for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 3-5, hvor doseformen er administrert for å redusere forholdet mellom $C_{max_{24t}}/C_{24t}$ til å være mindre enn $C_{max_{24t}}/C_{24t}$ for en tilsvarende mengde av 25-hydroksyvitamin D forbindelsen administrert ved bolus IV injeksjon og/eller en oral doseringsform med umiddelbar frigivelse, eventuelt med en faktor på minst 20%, og eventuelt ytterligere med en faktor på minst 30%.

7. 25-hydroksyvitamin D for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 3-6, hvor doseformen er administrert for å redusere den maksimale forandring i serum-konsentrasjon av 25-hydroksyvitamin D forbindelsen til å være mindre enn den maksimale forandring i serumkonsentrasjonen for en ekvivalent mengde av 25-hydroksyvitamin D forbindelsen administrert ved bolus IV injeksjon og/eller en oral doseringsform med umiddelbar frigivelse, eventuelt med en faktor på minst 20%, og

eventuelt ytterligere med en faktor på minst 70%.

8. 25-hydroksyvitamin D for anvendelse i henhold til hvilket som helst av kravene 3-7, hvor doseformen er administrert for å opprettholde serum 25-hydroksyvitamin D-nivåer i en mengde på minst 30 ng/ml, eventuelt i et område på 50 til 90 ng/ml.

9. 25-hydroksyvitamin D for anvendelse i henhold til hvilket som helst av kravene 3-8, hvor doseformen er administrert for å senke serumnivået av paratyreoideahormon i en pasient med CKD til det CKD stadium-spesifikke målområdet.

10. 25-hydroksyvitamin D for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 3-9, hvor doseformen er administrert i henhold til en plan om en gang per dag.

11. 25-hydroksyvitamin D for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 3-10, hvor doseformen er administrert for å behandle hyperparatyreoidisme og samtidig unngå hyperkalsemi.

12. Doseform med kontrollert frigivelse av 25-hydroksyvitamin D som omfatter en farmakologisk aktiv mengde av 25-hydroksyvitamin D og et frigivelsesmodifiserende middel, hvor det frigivelsesmodifiserende middel:

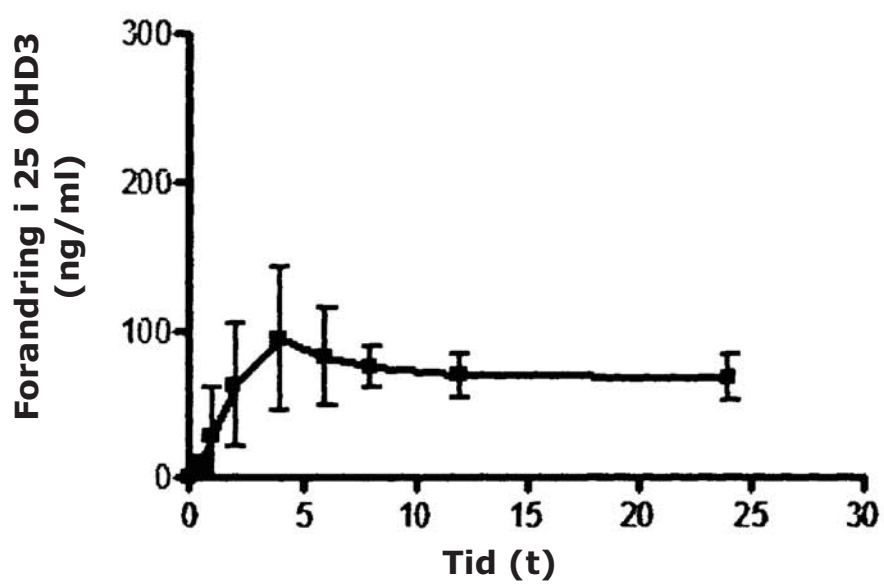
(a) kontrollerer frigiveshastigheten av 25 hydroksyvitamin D forbindelsen fra doseringsformen for å redusere C_{max} sammenliknet med C_{max} for en ekvivalent mengde av 25-hydroksyvitamin D forbindelsen administrert ved bolus IV injeksjon og/eller med en oral doseringsform med umiddelbar frigivelse, eller (b) kontrollerer frigivelsesraten av 25-hydroksyvitamin D forbindelsen fra doseringsformen for å øke T_{max} sammenliknet med T_{max} for en ekvivalent mengde av 25-hydroksyvitamin D forbindelsen administrert ved bolus IV injeksjon og/eller med en oral doseringsform med umiddelbar frigivelse, eller (c) kontrollerer frigiveshastigheten av 25-hydroksyvitamin D forbindelsen fra doseringsformen for å redusere forholdet mellom $C_{max_{24t}}/C_{24t}$ sammenliknet med $C_{max_{24t}}/C_{24t}$ for en tilsvarende mengde av 25-hydroksyvitamin D forbindelsen administrert ved bolus IV injeksjon og/eller med en oral doseringsform med umiddelbar frigivelse, hvor doseringsformen er for oral administrering.

13. Doseform med kontrollert frigivelse ifølge krav 12, hvor

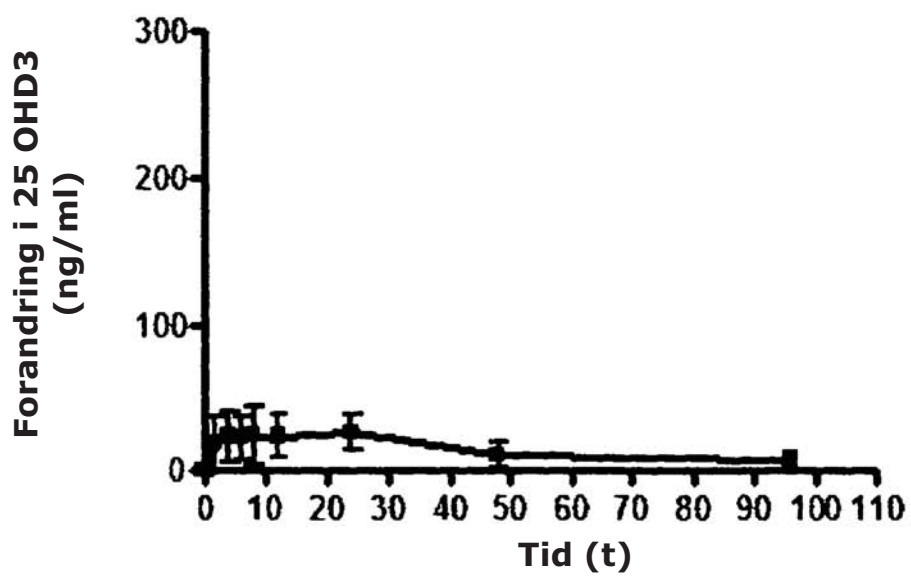
(i) det frigivelsesmodifiserende middel er i henhold til alternativ (a), og hvor C_{max} er redusert med en faktor på minst 20%, videre eventuelt med en faktor på minst 70%,
(ii) det frigivelsesmodifiserende middel er i henhold til alternativ (b), og hvor T_{max} er økt med en faktor på minst 100%, videre eventuelt med en faktor på minst 150%

(iii) det frigivelsesmodifiserende middel er i henhold til alternativ (c), og hvor $C_{\max_{24t}}/C_{24t}$ er redusert med en faktor på minst 20%, og eventuelt ytterligere med en faktor på minst 30%.

- 5 14. Doseform med kontrollert frigivelse ifølge hvilket som helst av kravene 12-13, hvor doseformen omfatter fra 1 til 100 µg 25-hydroksyvitamin D.
15. Doseform med kontrollert frigivelse ifølge hvilket som helst av kravene 12-14, hvor:
- 10 (a) doseformen omfatter 25-hydroksyvitamin D₂, 25-hydroksyvitamin D₃, eller en kombinasjon av 25-hydroksyvitamin D₂ og 25-hydroksyvitamin D₃, eller
(b) doseformen omfatter 25-hydroksyvitamin D₃.



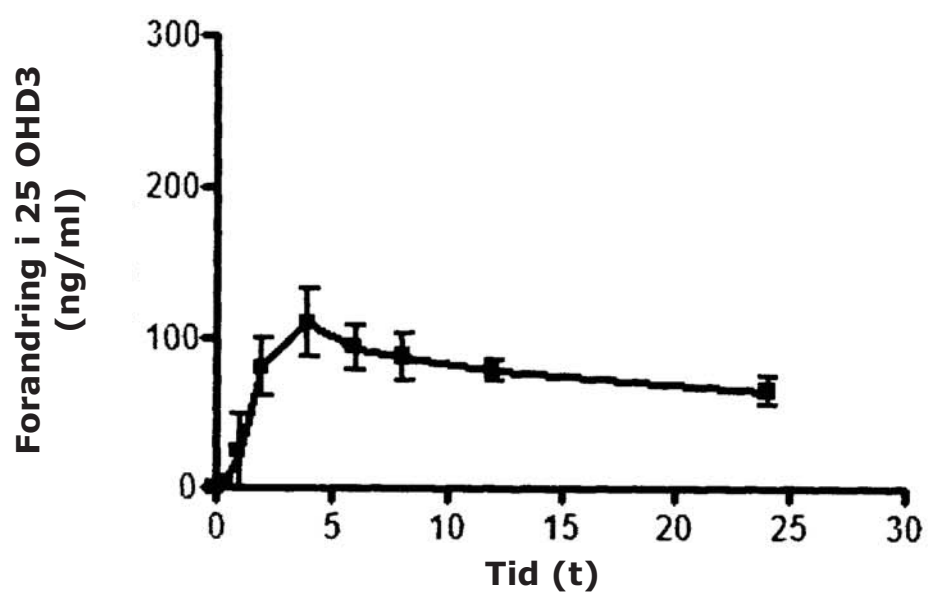
Figur 1



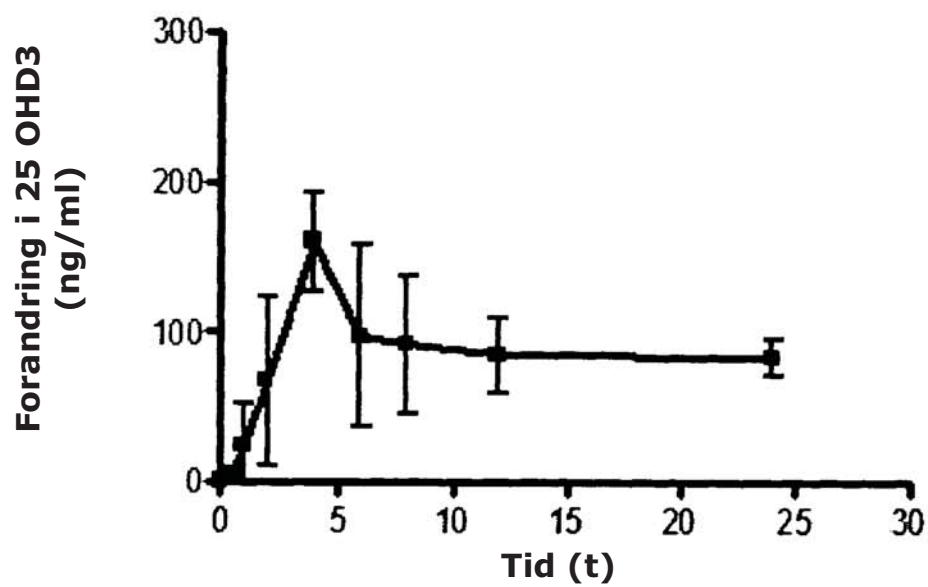
Figur 2

50

2/14



Figur 3

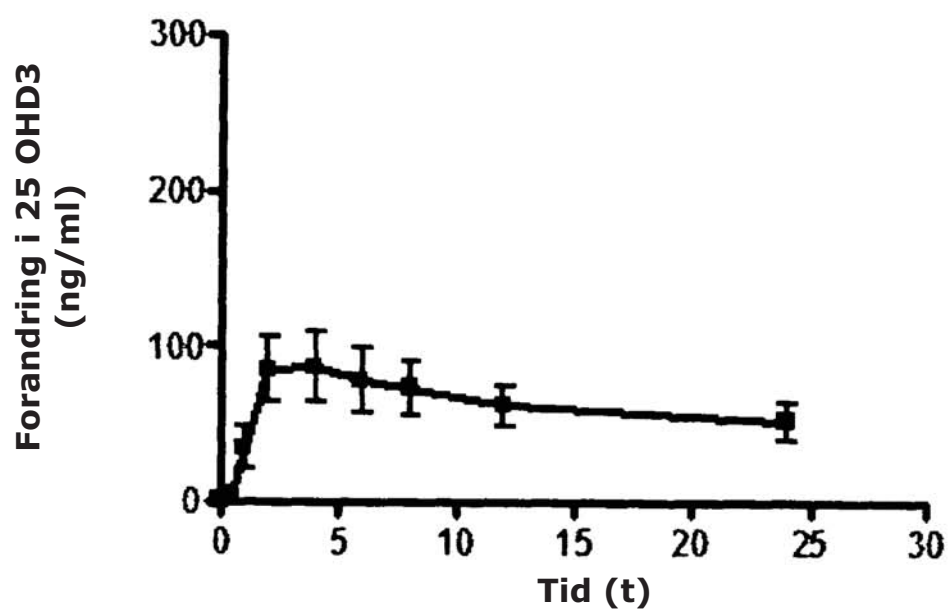


Figur 4

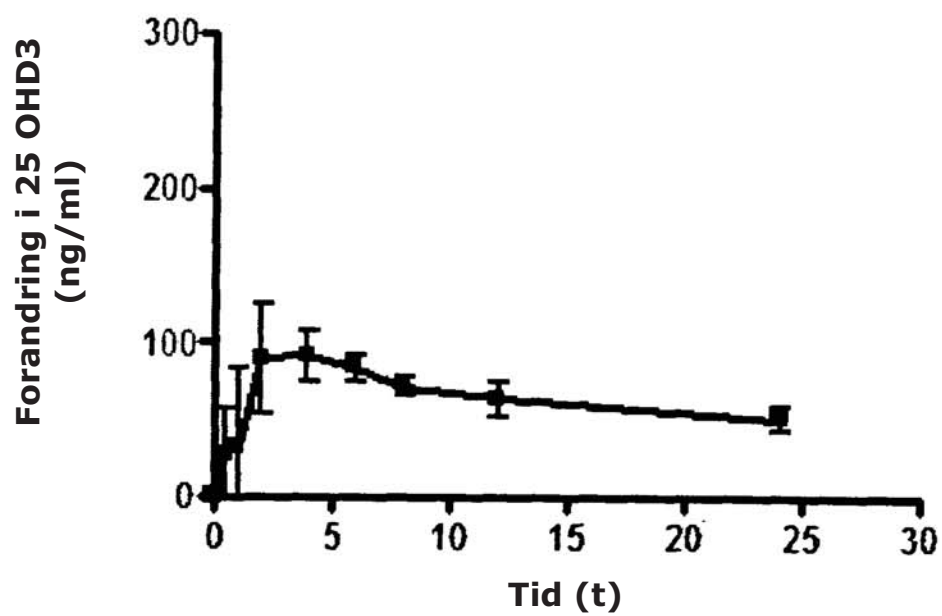
51

3/14

FIGURE 5

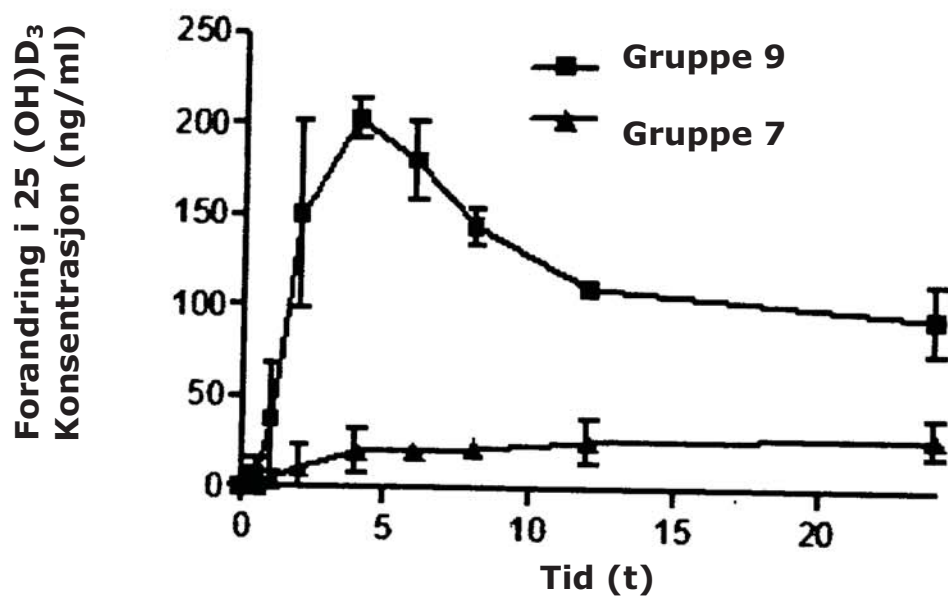


Figur 5

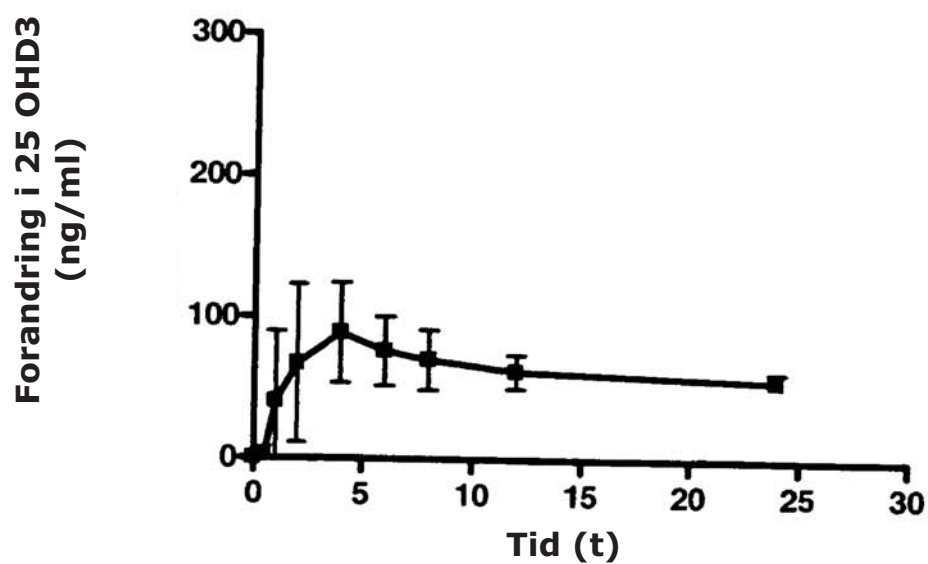


Figur 6

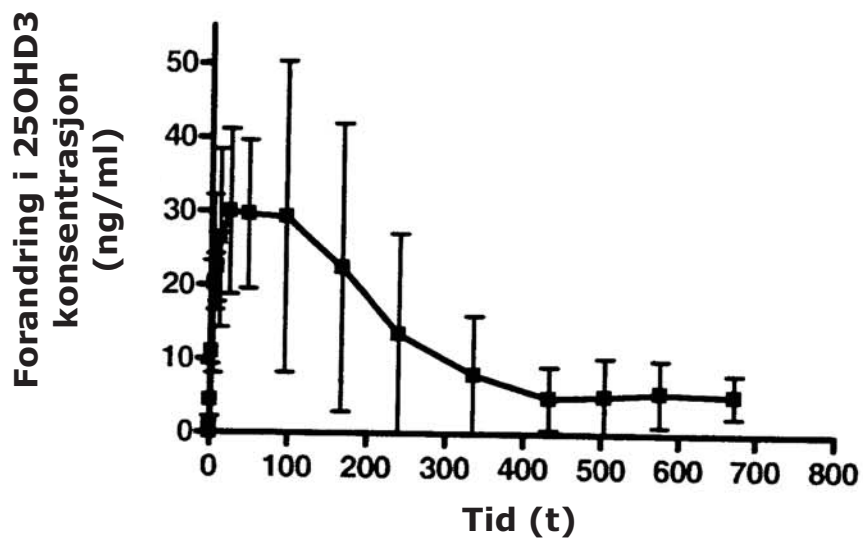
4/14



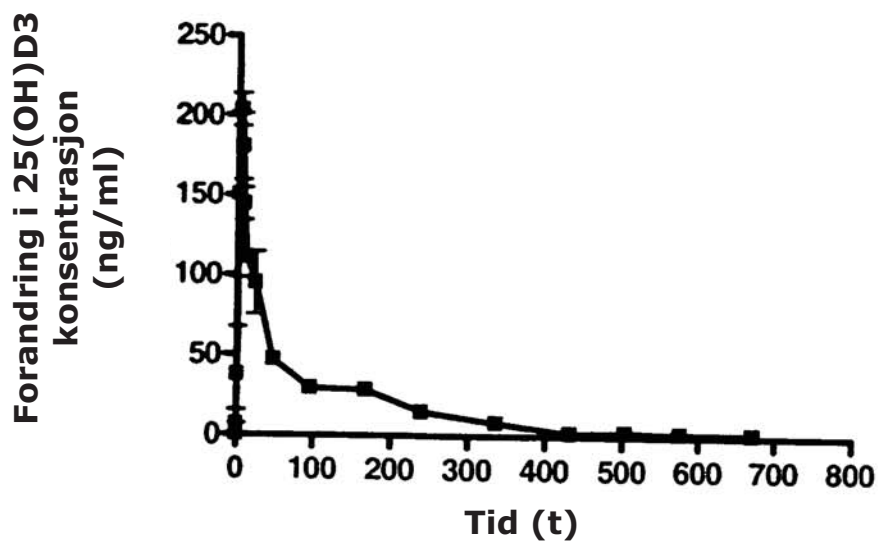
Figur 7



Figur 8



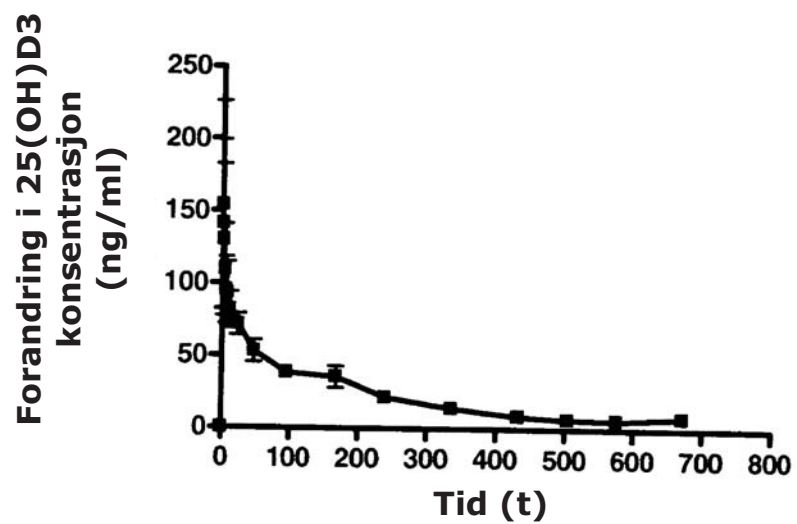
Figur 9



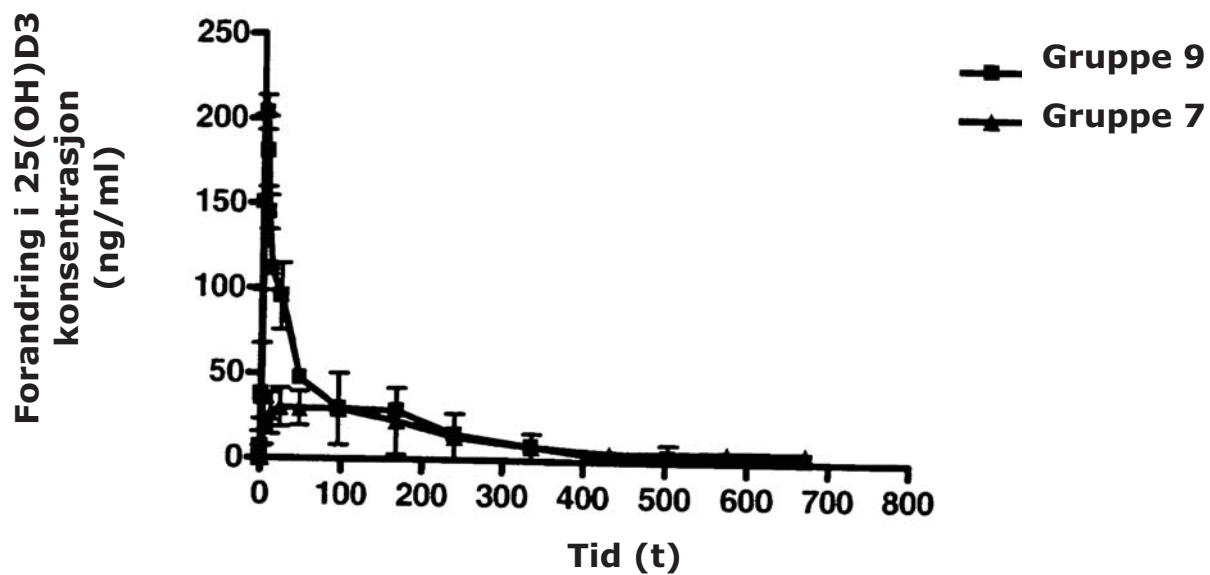
Figur 10

54

6/14

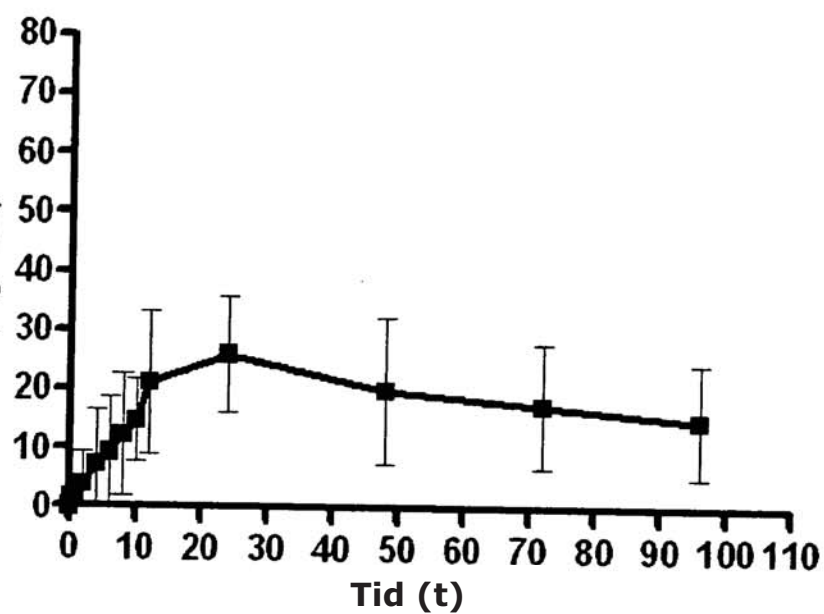


Figur 11



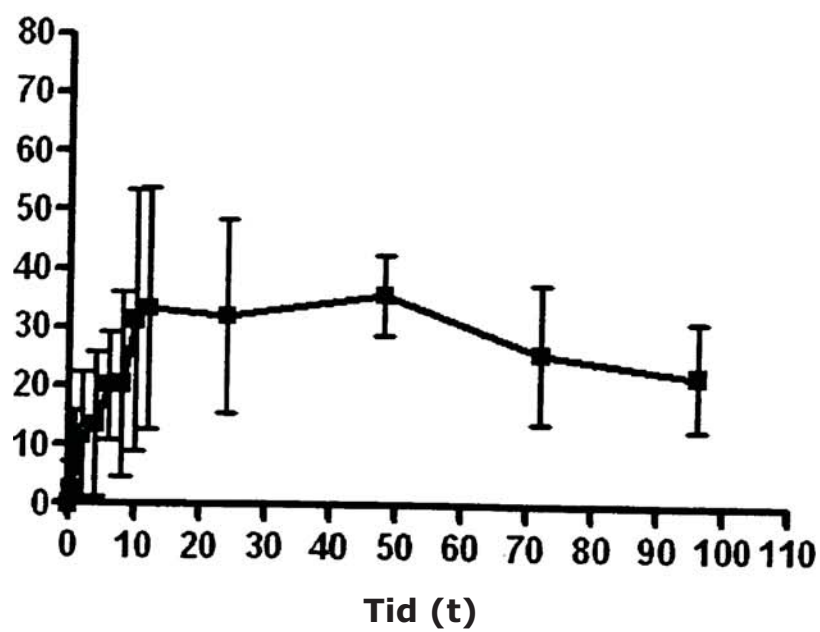
Figur 12

Forandring i 25(OH)D3 konsentrasjon
(ng/ml)



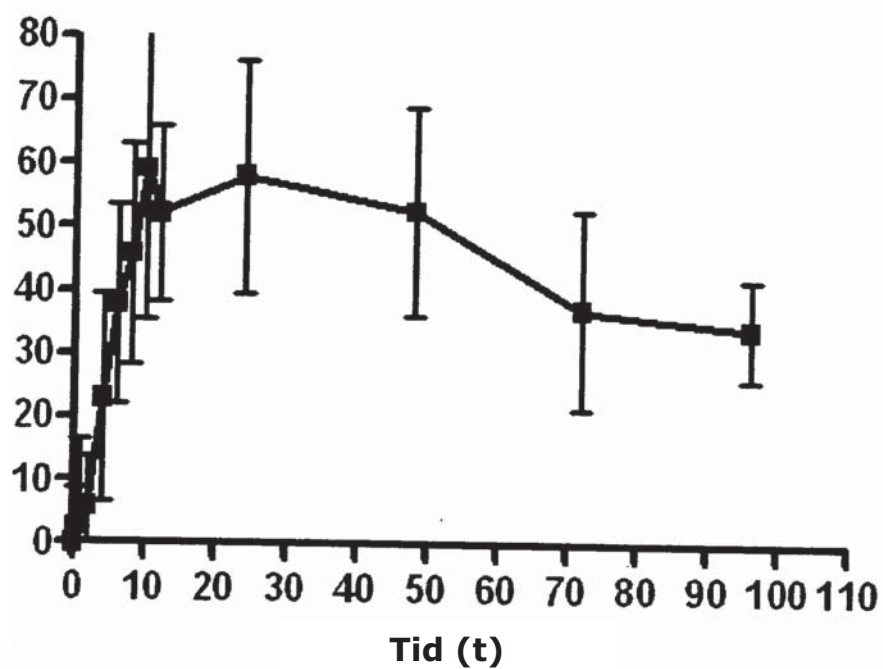
Figur 13

Forandring i 25(OH)D3 konsentrasjon
(ng/ml)



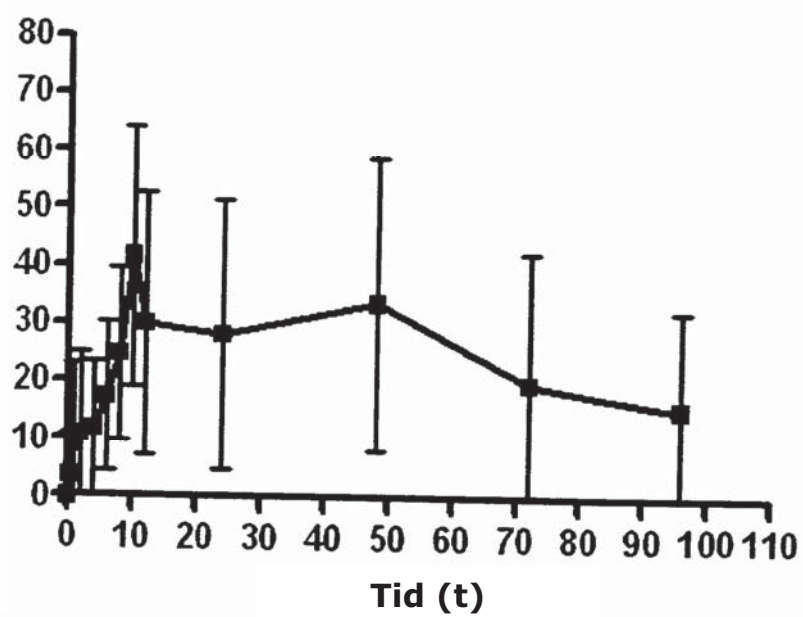
Figur 14

Forandring i 25(OH)D3 konsentrasjon
(ng/ml)



Figur 15

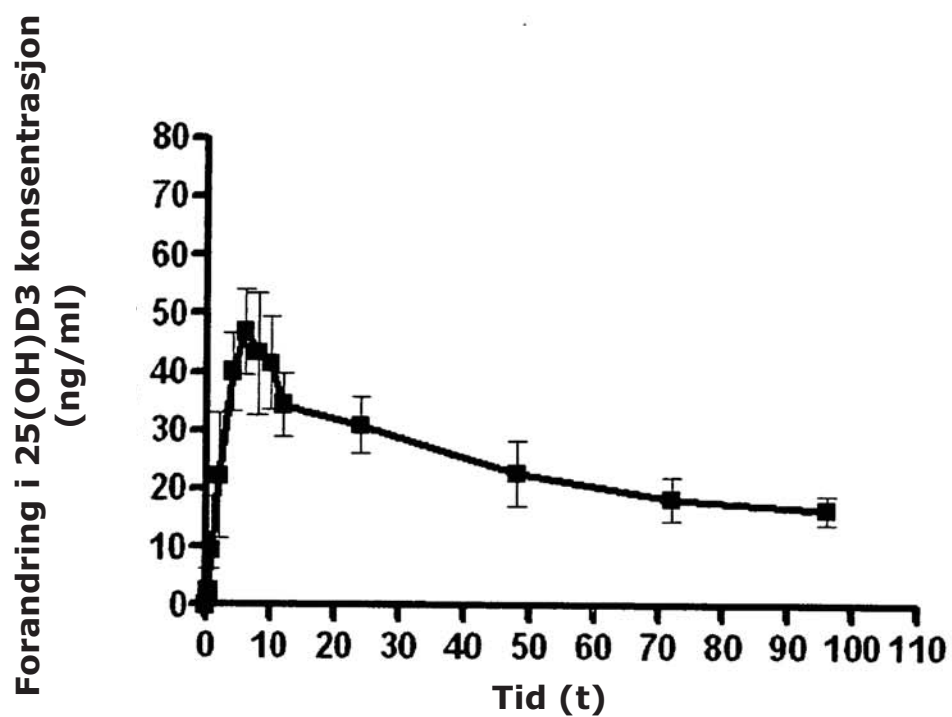
Forandring i 25(OH)D3 konsentrasjon
(ng/ml)



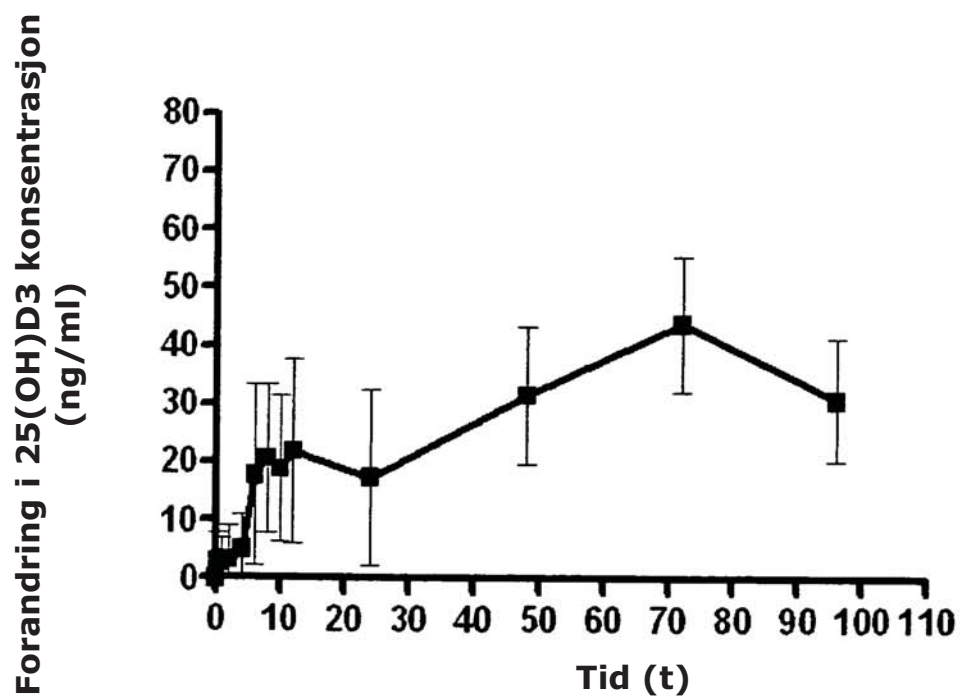
Figur 16

57

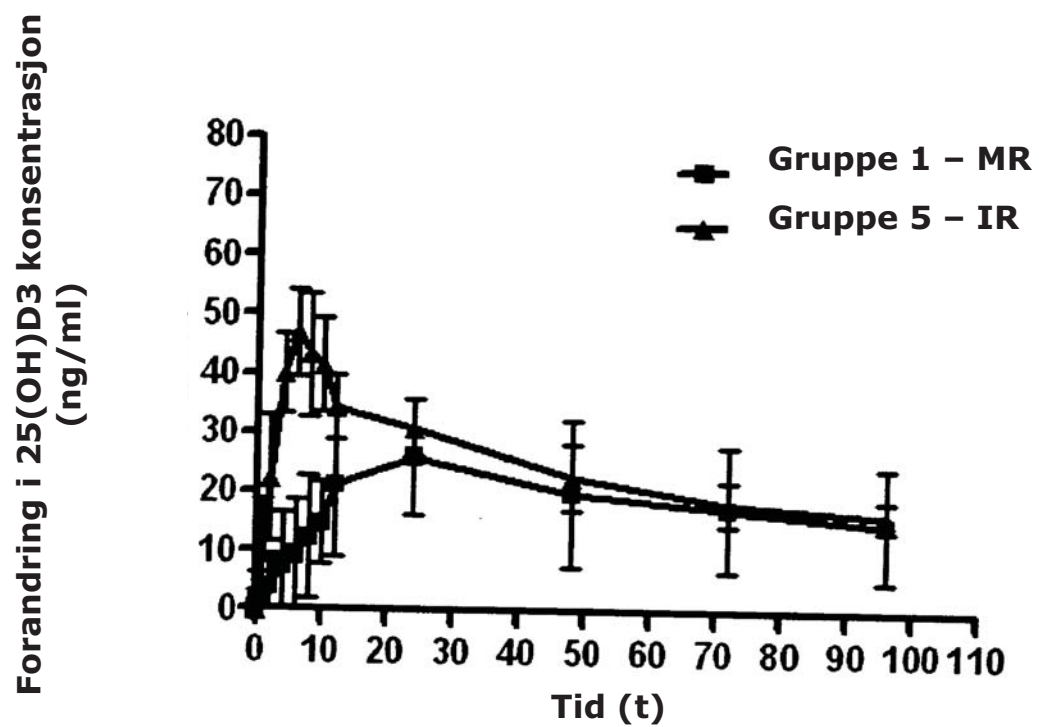
9/14



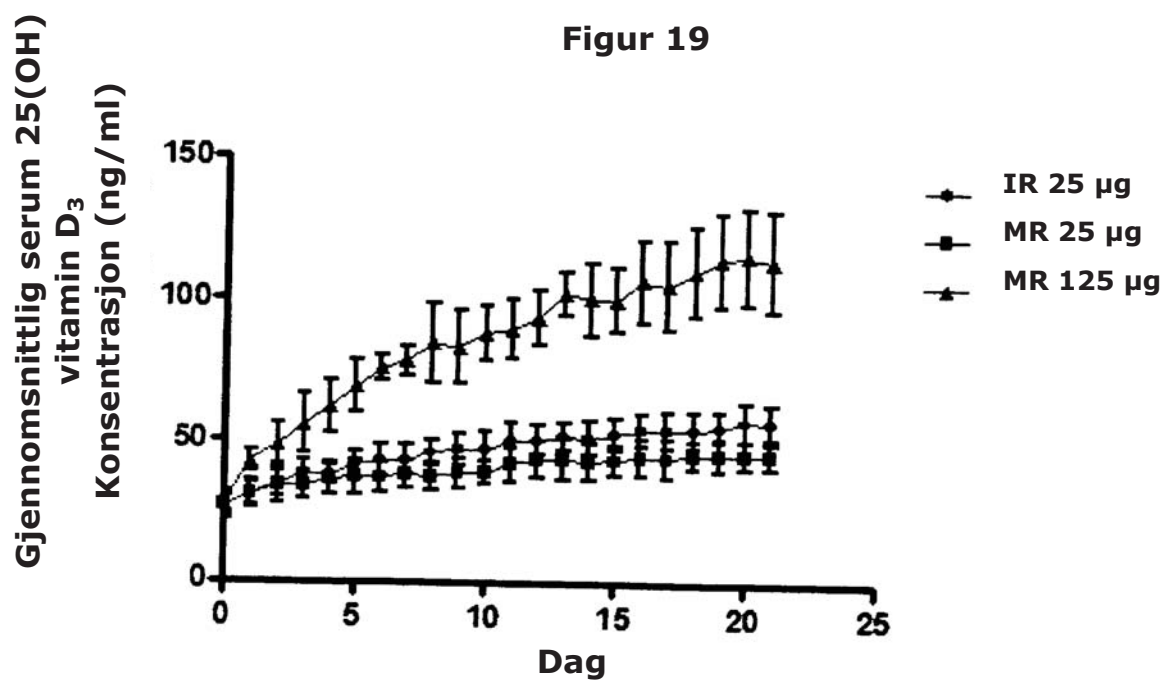
Figur 17



Figur 18

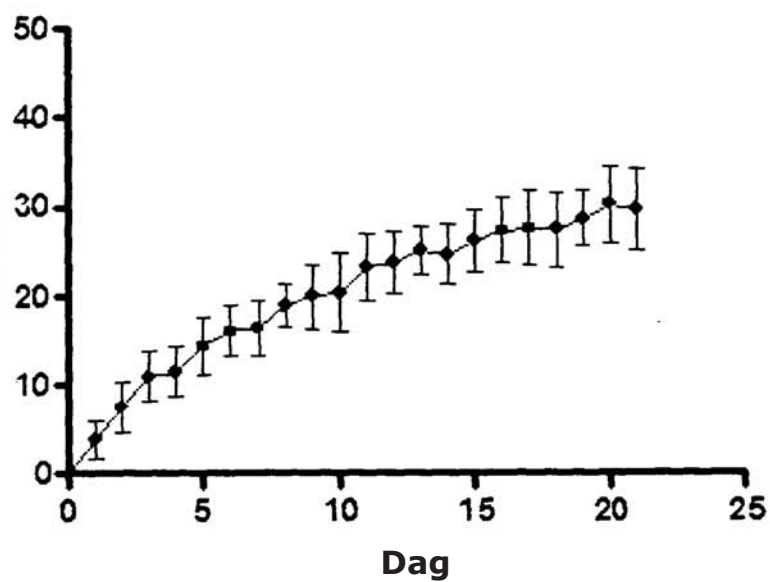


Figur 19



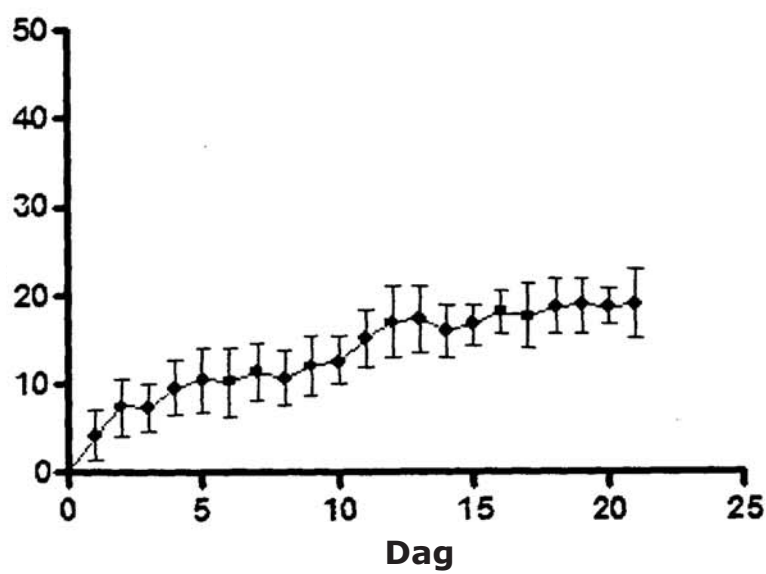
Figur 20

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

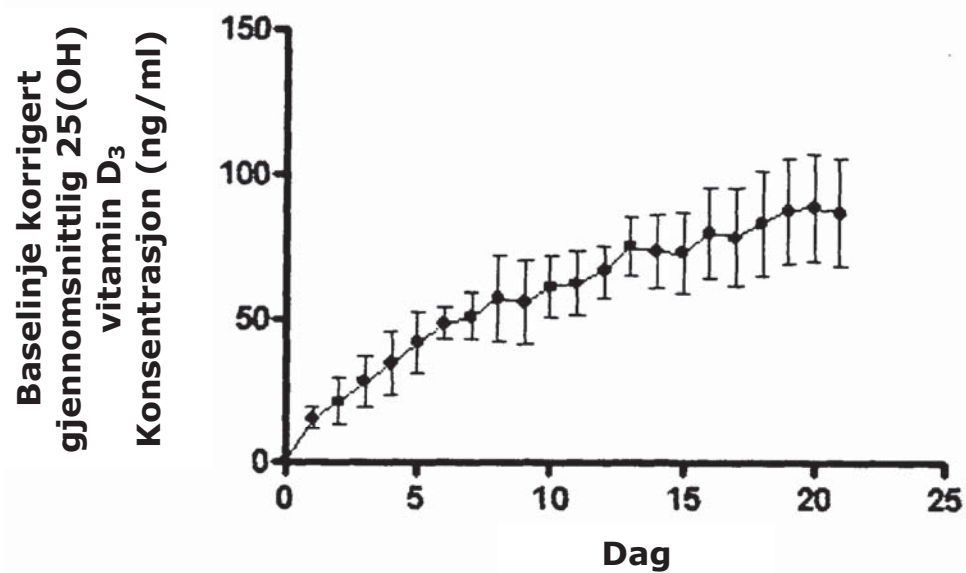


Figur 21

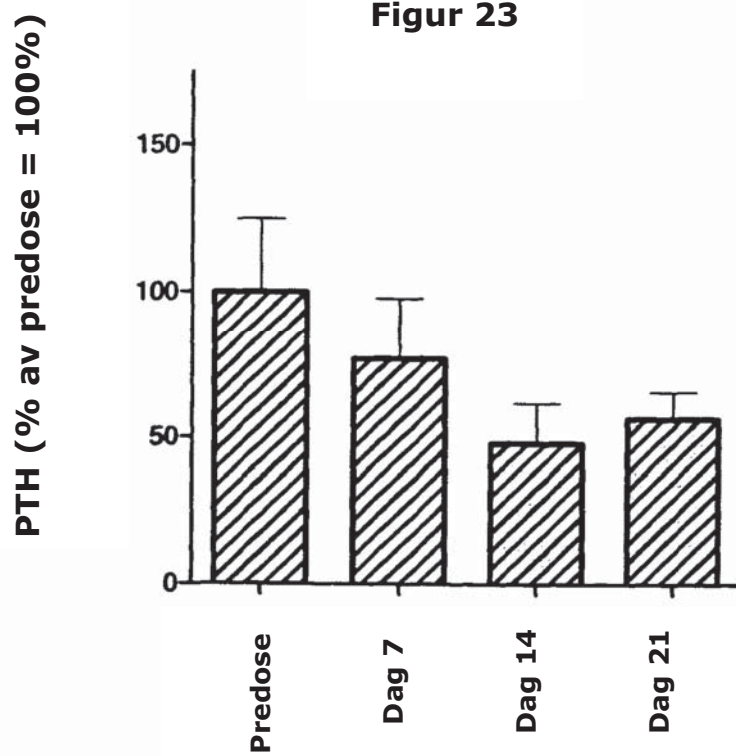
Baselinje korrigert gjennomsnittlig
25(OH) vitamin D₃ Konsentrasjon
(ng/ml)



Figur 22



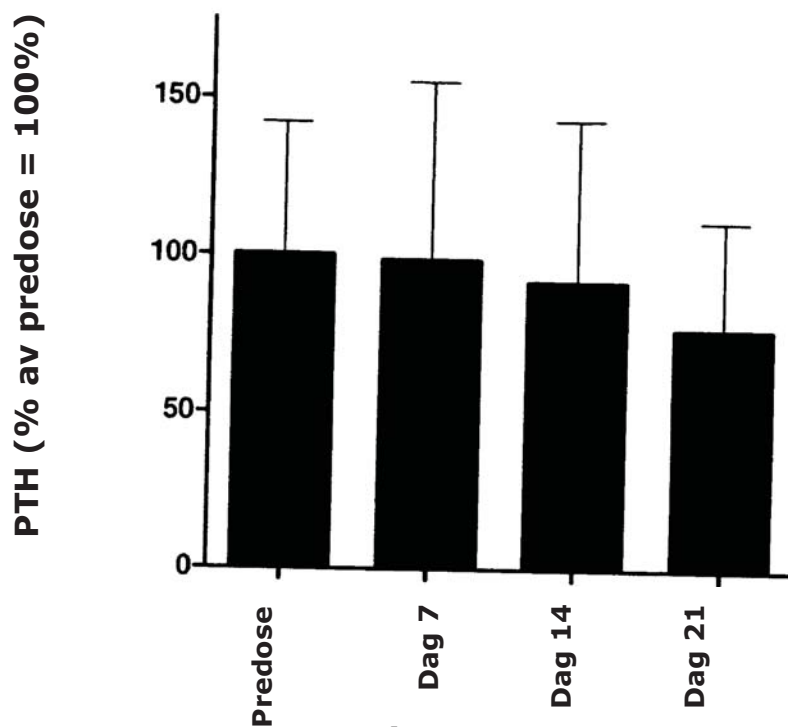
Figur 23



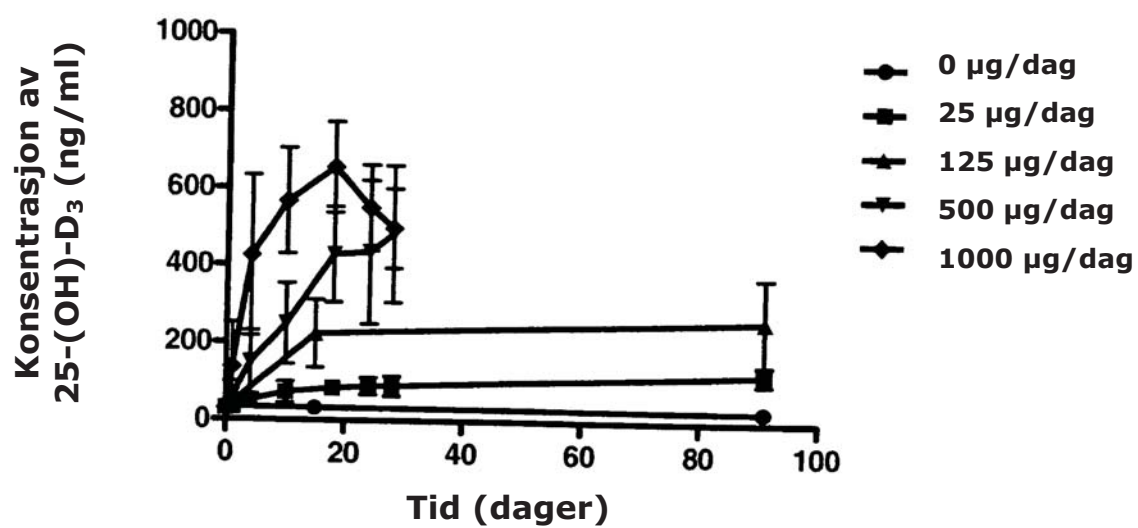
Figur 24

61

13/14



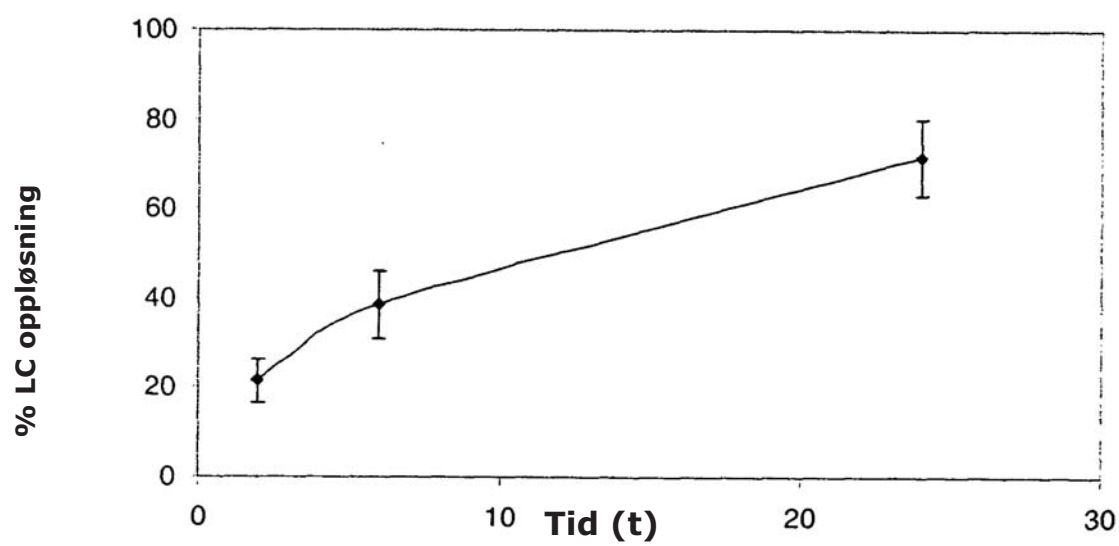
Figur 25



Figur 26

62

14/14

**Figur 27**