

## **FORMULAZIONE A BASE DI VITAMINA D A RILASCIO MODIFICATO STABILIZZATA E METODO DI SOMMINISTRAZIONE DELLA STESSA**

[0001] .

### **CONTESTO**

#### **Campo della descrizione**

[0002] La descrizione si riferisce generalmente a composizioni farmaceutiche a rilascio controllato. Più in particolare, l'invenzione si riferisce a formulazioni a rilascio controllato per il rilascio di un composto della vitamina D comprendente una o entrambe tra 25-idrossivitamina D<sub>2</sub> e 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>, che sono stabili alla conservazione nel tempo.

#### **Breve descrizione della tecnologia correlata**

[0003] I metaboliti della vitamina D noti come 25-idrossivitamina D<sub>2</sub> e 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> (cui si fa collettivamente riferimento come "25-idrossivitamina D") sono pro-ormoni steroidei liposolubili che contribuiscono al mantenimento di livelli normali di calcio e fosforo nel flusso sanguigno. Il pro-ormone 25-idrossivitamina D<sub>2</sub> è prodotto dalla Vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferolo) e la 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> è prodotta dalla Vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferolo), principalmente mediante uno o più enzimi situati nel fegato. I due pro-ormoni possono anche essere prodotti all'esterno del fegato da Vitamina D<sub>2</sub> e Vitamina D<sub>3</sub> (collettivamente denominate "Vitamina D") in alcune cellule, come gli enterociti, che contengono enzimi identici o simili a quelli presenti nel fegato.

[0004] I pro-ormoni 25-idrossivitamina D vengono ulteriormente metabolizzati nei reni in potenti ormoni della Vitamina D. Il pro-ormone 25-idrossivitamina D<sub>2</sub> viene metabolizzato in 1 $\alpha$ ,25-diidrossivitamina D<sub>2</sub>; allo stesso modo, 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> viene metabolizzata in 1 $\alpha$ ,25-diidrossivitamina D<sub>3</sub> (calcitriolo). La produzione di questi ormoni attivi dai pro-ormoni 25-idrossivitamina D può avvenire anche al di fuori del rene nelle cellule che contengono l'uno o più enzimi necessari.

[0005] Le formulazioni a rilascio controllato di 25-idrossivitamina D<sub>2</sub> e/o 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> possono essere somministrate per trattare l'insufficienza e la carenza di 25-idrossivitamina D senza picchi sovrafisiologici nei livelli intraluminali, intracellulari ed ematici di 25-idrossivitamina D e loro conseguenze; senza causare un sostanziale aumento del catabolismo del 25-idrossivitamina D somministrata; e, senza causare gravi effetti collaterali associati

all'integrazione di Vitamina D, vale a dire tossicità da Vitamina D. Le formulazioni a rilascio controllato abbassano efficacemente i livelli di PTH senza aumenti indesiderati del calcio sierico e del fosforo sierico e sono quindi utili per il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario, ad esempio nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica. Si vedano le domande di brevetto nn. PCT/US 2007/061521 e PCT/US 2008/061579 e la domanda di brevetto U.S. n. 12/109,983.

[0006] Le composizioni rilasciate in modo controllato forniscono un assorbimento sostanzialmente aumentato di 25-idrossivitamina D tramite il trasporto su DBP e una riduzione dell'assorbimento tramite il trasporto in chilomicroni. Le composizioni forniscono anche il mantenimento di livelli ematici sostanzialmente costanti di 25-idrossivitamina D durante un periodo post-dosaggio di 24 ore. Fornendo un rilascio graduale, prolungato e diretto della 25-idrossivitamina D<sub>2</sub>/25-idrossivitamina D<sub>3</sub> e mediante l'assorbimento preferibilmente in DBP circolante (invece che in chilomicroni), picchi di concentrazione, vale a dire livelli sovralfisiologici, di 25-idrossivitamina D ematica, intraluminale e intracellulare, e il relativo catabolismo indesiderato possono essere mitigati o eliminati. Inoltre, fornendo un rilascio graduale e prolungato, i livelli sierici di 25-idrossivitamina D possono essere aumentati e mantenuti in modo più prevedibile rispetto alla somministrazione di formulazioni a rilascio immediato, consentendo un dosaggio coerente e riducendo o eliminando la necessità di un frequente monitoraggio del paziente.

[0007] Per offrire i benefici delle formulazioni a rilascio controllato della 25-idrossivitamina D ai pazienti, sussiste la necessità di disporre di composizioni farmaceutiche stabilizzate che mantengano le desiderate proprietà di dissoluzione della formulazione, per lunghi periodi di tempo, ad esempio dopo la spedizione e la conservazione.

[0007.1] WO 2004/098617 descrive una composizione farmaceutica a rilascio controllato comprendente un sale di stronzio; l'uso di un sale di stronzio per il trattamento di un maschio affetto da malattie e condizioni che influenzano il metabolismo e/o l'integrità strutturale delle cartilagini e/o delle ossa; e l'uso di un composto contenente stronzio per prevenire una condizione a carico di cartilagini e/o ossa in un soggetto e per il trattamento e/o la profilassi dell'osteoporosi secondaria.

[0007.2] WO 96/00074 descrive una preparazione farmaceutica a rilascio controllato comprendente un analogo della Vitamina D in una matrice di supporto.

[0007.3] WO 2012/145491 descrive metodi e composizioni per trattare o prevenire infezioni microbiche. In una forma di realizzazione descritta, viene preparata una composizione usando una o più forme di Vitamina D che viene quindi formulata per il rilascio, preferibilmente il rilascio polmonare e mucosale, in un soggetto.

[0007.4] Rapuri, P.B. et al., Calcified Tissue International, volume 74, numero 2, pagine 150-156 descrive l'effetto dell'uso integrativo delle vitamine D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub> sulla concentrazione sierica di 25-idrossivitamina D nelle donne anziane in estate e in inverno.

[0007.5] WO 2008/134512 descrive una formulazione a rilascio controllato e stabile per il dosaggio orale di composti della vitamina D. La formulazione viene preparata incorporando uno o più composti della vitamina D in una miscela solida o semi-solida di materiali cerosi.

### **SUMMARY**

[0008] La presente invenzione rivendicata fornisce, in un primo aspetto, una formulazione orale a rilascio controllato, come definito nella rivendicazione 1. La formulazione orale a rilascio controllato è di un composto della vitamina D comprendente uno o entrambe tra 25-idrossivitamina D<sub>2</sub> e 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>, con la formulazione comprendente una matrice che si lega in modo rilasciabile e rilascia in modo controllabile il composto della vitamina D e la matrice comprendente un etere di cellulosa, in cui l'etere di cellulosa è presente in una quantità di almeno il 5% della formulazione, in base al peso totale della formulazione escludendo eventuali rivestimenti o gusci aggiuntivi (% in peso).

[0009] La presente invenzione rivendicata fornisce anche, in un secondo aspetto, una formulazione orale stabilizzata per il rilascio controllato di un composto della vitamina D, come definito nella rivendicazione 2. Il rilascio controllato del composto della vitamina D può essere nell'apparato gastrointestinale di un soggetto che ingerisce la formulazione. La formulazione comprende una miscela di: una o entrambe tra 25-idrossivitamina D<sub>2</sub> e 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>; una matrice cerosa; e un agente stabilizzante, che comprende un etere di cellulosa, in cui l'etere di cellulosa è presente in una quantità di almeno il 5% della formulazione, in base al peso totale della formulazione escludendo eventuali rivestimenti o gusci aggiuntivi (% in peso).

[0010] La formulazione stabilizzata dell'invenzione rivendicata può avere una "stabilità alla conservazione" migliorata o relativamente migliorata, o stabilità dopo l'invecchiamento, nonché una o più caratteristiche aggiuntive incluse migliori proprietà fisiche, chimiche e biologiche rispetto alle formulazioni descritte che non contengono tali agenti. Le

formulazioni rivendicate sono quindi adatte come sostanze terapeutiche che possiedono una lunga durata di conservazione e una biodisponibilità migliorata rispetto alle formulazioni invecchiate e instabili.

[0011] In una forma di realizzazione, la formulazione stabilizzata comprende una miscela di una matrice cerosa caricata attiva comprendente una o entrambe tra 25-idrossivitamina D<sub>2</sub> e 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> e l'agente stabilizzante cellulosico, in cui la formulazione rilascia una quantità di 25-idrossivitamina D durante la dissoluzione *in vitro* dopo l'esposizione a condizioni di conservazione di almeno un mese a 25 °C e umidità relativa del 60% che varia in tutti i punti temporali dei test di dissoluzione del 30% o meno rispetto alla quantità rilasciata negli stessi punti temporali di dissoluzione durante la dissoluzione *in vitro* condotta su prodotto fresco.

[0012] La presente invenzione rivendicata fornisce inoltre, in un terzo aspetto, una forma di dosaggio a rilascio prolungato come definito nella rivendicazione 11. Questa forma di dosaggio a rilascio prolungato è sotto forma di capsula, compressa, bustina o confetto orale, comprendente una formulazione secondo il primo o il secondo aspetto.

[0013] La presente invenzione rivendicata fornisce ancora ulteriormente, in un quarto aspetto, una formulazione o una forma di dosaggio stabilizzata a rilascio prolungato per l'uso in un metodo di trattamento, come definito nella rivendicazione 12. La formulazione o la forma di dosaggio stabilizzata a rilascio prolungato è in accordo con uno qualsiasi degli aspetti dal primo al terzo e il trattamento comprende (a) l'integrazione di Vitamina D in un paziente o (b) il trattamento o la prevenzione di una patologia sensibile alla vitamina D in un paziente.

[0014] Sebbene le composizioni e i metodi della presente descrizione siano suscettibili a forme di realizzazione in varie forme, la descrizione qui di seguito include forme di realizzazione specifiche, restando inteso che la descrizione è illustrativa e non intesa a limitare l'invenzione alle forme di realizzazione specifiche descritte nel presente contesto. L'ambito dell'invenzione è definito dalle rivendicazioni.

[0015] Per le composizioni e i metodi descritti nel presente contesto, caratteristiche facoltative, inclusi, tuttavia senza limitazione, componenti, loro intervalli compositivi, sostituenti, condizioni e fasi, sono contemplate per essere scelte tra i vari aspetti, forme di realizzazione ed esempi forniti nel presente contesto.

## **BREVE DESCRIZIONE DEI DISEGNI**

[0016] La Figura 1 mostra il profilo di dissoluzione di formulazioni secondo la descrizione dopo la conservazione per un tempo da 0 a 24 mesi a 25 °C e 60% di umidità relativa. Il tempo di dissoluzione in ore è rappresentato sull'asse x e la percentuale media di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> dissolta è mostrata sull'asse y. Le Figure 1A, 1B e 1C mostrano il profilo di dissoluzione di formulazioni comprendenti, rispettivamente, 30 µg, 60 µg e 90 µg di 25-idrossivitamina D.

[0017] La Figura 2 mostra il profilo di dissoluzione di formulazioni secondo la descrizione dopo la conservazione per un tempo da 0 a 6 mesi a 40 °C e 75% di umidità relativa. Il tempo di dissoluzione in ore è rappresentato sull'asse x e la percentuale media di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> dissolta è mostrata sull'asse y. Le Figure 2A, 2B e 2C mostrano il profilo di dissoluzione di formulazioni comprendenti, rispettivamente, 30 µg, 60 µg e 90 µg di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>.

[0018] La Figura 3 mostra il profilo di dissoluzione di formulazioni dopo la conservazione per un tempo da 0 a 12 mesi a 25 °C e 60% di umidità relativa. Il tempo di dissoluzione in ore è rappresentato sull'asse x e la % media della dichiarazione in etichetta di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> rilasciata è mostrata sull'asse y. La Figura 3A mostra il profilo di dissoluzione di una formulazione comparativa che non contiene un composto cellulosico. La Figura 3B mostra il profilo di dissoluzione di una formulazione stabilizzata secondo la descrizione.

[0019] La Figura 4 mostra le risultanti concentrazioni medie di calcifediolo regolate al basale per gruppo di trattamento (popolazione PK) per i pazienti descritti nell'Esempio 4 trattati con una formulazione secondo la descrizione.

[0020] La Figura 5 mostra i risultanti parametri di PK regolati al basale per le concentrazioni di calcifediolo per gruppo di trattamento (popolazione PK) per i pazienti descritti nell'Esempio 4 trattati con una formulazione secondo la descrizione.

[0021] La Figura 6 mostra i livelli sierici di 1,25-diidrossivitamina D regolati al basale medi risultanti durante il trattamento di 6 settimane (popolazione PK) per i pazienti descritti nell'Esempio 4 trattati con una formulazione secondo la descrizione.

[0022] La Figura 7 mostra un riepilogo dei risultanti parametri di PK a dose ripetuta regolati al basale per la 1,25-diidrossivitamina D sierica per gruppo di trattamento (popolazione PK) per i pazienti descritti nell'Esempio 4 trattati con una formulazione secondo la descrizione.

[0023] La Figura 8 mostra la percentuale media risultante del basale nei livelli plasmatici di iPTH durante il trattamento di 6 settimane (popolazione PK) per i pazienti descritti nell'Esempio 4 trattati con una formulazione secondo la descrizione.

[0024] La Figura 9 mostra un riepilogo dei risultanti parametri PK a dose ripetuta regolati al basale per l'iPTH plasmatico per gruppo di trattamento (popolazione PK) per i pazienti descritti nell'Esempio 4 trattati con una formulazione secondo la descrizione.

[0025] Le Figure 10 e 11 mostrano il cambiamento percentuale dal basale alla fine del trattamento (EOT) per l'iPTH plasmatico rispetto al calcifediolo regolato al basale ed esposizione a 1,25-diidrossivitamina D ( $AUC_{0-6\text{settimane}}$ ) nella popolazione PK per i pazienti descritti nell'Esempio 4 trattati con una formulazione secondo la descrizione.

### **DESCRIZIONE DETTAGLIATA**

[0026] Come utilizzato nel presente contesto, i termini "rilascio controllato" e "rilascio modificato" sono utilizzati in modo intercambiabile e si riferiscono al rilascio del composto della vitamina D somministrato in un modo che si discosta dal rilascio immediato. Come utilizzato nel presente contesto, i termini "rilascio prolungato" e "rilascio sostenuto" sono utilizzati in modo intercambiabile e si riferiscono al rilascio del composto della vitamina D somministrato per un periodo di tempo più lungo rispetto a una formulazione a rilascio immediato paragonabile, dando come risultato concentrazioni sieriche di composto della vitamina D che restano elevate rispetto al basale per un periodo di tempo più lungo rispetto a una formulazione a rilascio immediato paragonabile. I precedenti termini facoltativamente includono caratteristiche di rilascio ritardato. Ad esempio, un tipo di rilascio ritardato di una formulazione a rilascio controllato sarà caratterizzato da  $C_{max}$  in un dato tempo maggiore della  $C_{max}$  per una formulazione a rilascio immediato. Come altro esempio, il rilascio di un composto della 25-idrossivitamina D sarà preferibilmente a una velocità tale che i livelli sierici o ematici totali di 25-idrossivitamina D vengano mantenuti o innalzati al di sopra dei livelli pre-dose per un periodo di tempo prolungato, ad esempio tra 4 e 24 ore o anche di più.

[0027] Come utilizzato nel presente contesto, il termine "composto cellulosico" può includere cellulosa  $(C_6H_{10}O_5)_n$  oppure un derivato della cellulosa, salvo diversamente specificato. Un "etere di cellulosa" è un derivato della cellulosa che è stato modificato chimicamente per provocare un'eterificazione parziale o completa dei gruppi idrossile nella molecola di cellulosa. Esempi di derivati della cellulosa che possono essere utilizzati come agenti

stabilizzanti includono, tuttavia senza limitazione, acido celluronico, carbossimetilcellulosa, etilcellulosa, idrossietilcellulosa, idrossilpropilcellulosa, idrossilpropilmetilcellulosa, metilcellulosa, cellulosa polianionica e loro combinazioni, ad esempio. I termini comprendono anche gradi diversi di ciascun composto cellulosico o agente stabilizzante, corrispondenti a variazioni, ad esempio, di peso molecolare, viscosità, solubilità e idratazione.

[0028]

[0029] Il composto della vitamina D per l'uso nelle formulazioni rivendicate descritte nel presente contesto deve includere 25-idrossivitamina D<sub>2</sub>, 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> o una loro combinazione. La 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> è particolarmente contemplata. Come utilizzato nel presente contesto, il termine 25-idrossivitamina D si riferisce a una o più tra 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> e 25-idrossivitamina D<sub>2</sub>, preferibilmente 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>. Nella descrizione nel presente contesto, il composto della vitamina D (o sua combinazione) viene anche indicato come la parte "attiva" della formulazione (o agenti "attivi"), in quanto distinta dalla matrice a rilascio controllato, dall'agente stabilizzante e da altri eccipienti. Nei test di farmacocinetica riportati nel presente contesto con campioni che utilizzavano 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> come sostanza attiva, i riferimenti a 25-idrossivitamina D devono essere interpretati nel senso di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> e tutti i risultati di farmacocinetica (PK) associati a (ad esempio, T<sub>max</sub>, C<sub>max</sub>, AUC) devono essere intesi come basati su 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>.

[0030] Come utilizzato nel presente contesto, una formulazione "stabilizzata" si riferisce a una formulazione che presenta un profilo di dissoluzione *in vitro* stabile (secondo uno qualsiasi dei parametri descritti ulteriormente nel presente contesto) e il rilascio controllato (ad esempio, rilascio prolungato) di un composto della vitamina D *in vivo*, per un periodo successivo alla fabbricazione iniziale, ad esempio, a seguito dell'effettivo stoccaggio in scaffale o delle condizioni di stoccaggio a stabilità accelerata. Il rilascio del principio attivo può essere misurato usando un metodo di dissoluzione *in vitro* adatto, come uno dei metodi già noti nella tecnica. In linea di principio, uno qualsiasi degli studi di dissoluzione descritti nella Farmacopea degli Stati Uniti, USP 29-NF 24, Dissolution <711> physical tests and determinations, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, 2006, pagine 2673-2682; Farmacopea europea 2.9.3 Saggio di dissoluzione per le forme farmaceutiche solide, o Farmacopea giapponese 6.10 Dissolution Test, può essere utilizzato per determinare

Filippo SANTI  
USBM-CPI-046 B

se una formulazione è stabile. Ai fini della presente invenzione, il metodo di dissoluzione *in vitro* è la Farmacopea degli Stati Uniti, USP 29-NF 24, Dissolution <711> physical tests and determinations, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, 2006, pagine 2673-2682, utilizzando l'Apparato 2 (metodo paddle), come descritto negli Esempi seguenti.

[0031] Come qui utilizzato,  $t_{\max}$  (o  $T_{\max}$ ) è definito come il tempo entro il quale la concentrazione plasmatica del composto attivo raggiunge il suo massimo in un intervallo di dose dopo la somministrazione di una formulazione secondo l'invenzione. Quando si somministra un singolo composto di 25-idrossivitamina D, ad esempio, 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>,  $t_{\max}$  è definito come il tempo entro il quale la concentrazione plasmatica di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> sierica raggiunge il suo massimo in un intervallo di dose dopo la somministrazione della formulazione, salvo diversamente indicato.

[0032] In accordo con le linee guida NKF K/DOQI, come utilizzato nel presente contesto una sufficienza di vitamina D è definita come livelli di 25-idrossivitamina D sierica  $\geq 30$  ng/mL, una insufficienza di vitamina D è definita come siero 25-idrossivitamina D sierica di 16-30 ng/mL, lieve carenza di Vitamina D è definita come livelli di 25-idrossivitamina D sierica di 5-15 ng/mL, e grave carenza di Vitamina D è definita come livelli di 25-idrossivitamina D sierica inferiori a 5 ng/mL.

[0033] Nelle giurisdizioni che vietano di brevettare metodi praticati sul corpo umano, il significato di "somministrazione" di una composizione a un soggetto umano deve essere limitato alla prescrizione di una sostanza controllata che un soggetto umano si auto-amministrerà mediante qualsiasi tecnica (ad esempio, per via orale, inalazione, applicazione topica, iniezione, inserimento, eccetera). Si intende la più ampia interpretazione ragionevole che sia coerente con le leggi o le normative che definiscono l'oggetto brevettabile. Nelle giurisdizioni che non vietano di brevettare metodi praticati sul corpo umano, la "somministrazione" di composizioni include sia i metodi praticati sul corpo umano sia le attività precedenti.

[0034] Resta specificamente inteso che qualsiasi valore numerico recitato nel presente contesto include tutti i valori dal valore inferiore al valore superiore, vale a dire, tutte le possibili combinazioni di valori numerici tra il valore più basso e il valore più alto elencati devono essere considerate come espressamente dichiarate nella presente domanda di brevetto. Ad esempio, se un intervallo di concentrazione o un intervallo di effetto vantaggioso è

dichiarato come dall'1% al 50%, si intende che valori quali dal 2% al 40%, dal 10% al 30%, o dall'1% al 3%, eccetera, sono espressamente enumerati nella presente descrizione particolareggiata. Come altro esempio, una concentrazione dichiarata di circa il 20%) è intesa per includere valori dal 19,5% fino al 20,5%. Questi sono soltanto esempi di ciò che è specificamente inteso.

[0035] Di seguito sono riportate le formulazioni per il rilascio controllato di un composto della Vitamina D nell'apparato gastrointestinale di un soggetto che ingerisce la formulazione. La formulazione includerà un composto della vitamina D come descritto nel presente contesto, un componente di matrice che lega in modo rilasciabile il composto della vitamina D e rilascia in modo controllabile il composto della vitamina D (ad esempio, una matrice lipofila) e uno stabilizzante (ad esempio, un composto cellulosico).

[0036] Una formulazione stabilizzata secondo la descrizione nel presente contesto, dopo la conservazione per un periodo di tempo, rilascia una quantità di 25-idrossivitamina D nella dissoluzione *in vitro* che non differisce sostanzialmente dalla dissoluzione della stessa formulazione subito dopo la produzione e prima della conservazione. Ad esempio, in una forma di realizzazione, una formulazione rilascia una quantità di 25-idrossivitamina D durante la dissoluzione *in vitro* dopo l'esposizione a condizioni di conservazione di due mesi a 25 °C e un'umidità relativa del 60% che varia in un dato punto temporale di dissoluzione dopo quattro ore del 30% o meno rispetto alla quantità rilasciata nello stesso punto temporale di dissoluzione durante la dissoluzione *in vitro* condotta prima di esporre la formulazione alle condizioni di conservazione (vale a dire, prodotto realizzato fresco).

[0037] La tabella seguente fornisce esempi di gradi vantaggiosi di stabilità alla conservazione contemplati per le forme di realizzazione dell'invenzione dopo la conservazione a 25 °C e 60% di UR, e in alternativa a 40 °C e 75% di UR per vari tempi dopo la fabbricazione iniziale, e in vari tempi durante i test di dissoluzione. I gradi di stabilità alla conservazione sono espressi in termini della massima deviazione dalla potenza attiva nominale, vale a dire il cambiamento % massimo da LC. Sono anche fornite forme di realizzazione alternative di massima deviazione.

<b>Tempo (ore)</b>	<b>1 mese</b>	<b>3 mesi</b>	<b>6 mesi</b>	<b>9 mesi</b>	<b>12 mesi</b>	<b>18 mesi</b>	<b>24 mesi</b>



	o 20%, o 15%, o 10%	o 25%, o 20%, o 15%, o 10%	o 25%, o 20%, o 15%, o 10%	o 25%, o 20%, o 15%, o 10%	o 25%, o 20%, o 15%, o 10%	o 25%, o 20%, o 15%, o 10%	o 25%, o 20%, o 15%, o 10%	o 25%, o 20%, o 15%, o 10%
12	o 30%, o 25%, o 20%, o 15%, o 10%	o 30%, o 25%, o 20%, o 15%, o 10%	o 30%, o 25%, o 20%, o 15%, o 10%	o 30%, o 25%, o 20%, o 15%, o 10%	o 30%, o 25%, o 20%, o 15%, o 10%	o 30%, o 25%, o 20%, o 15%, o 10%	o 30%, o 25%, o 20%, o 15%, o 10%	o 30%, o 25%, o 20%, o 15%, o 10%

[0038] In una forma di realizzazione, la formulazione avrà gradi vantaggiosi di stabilità descritti nella tabella immediatamente sopra in più punti temporali durante i test di dissoluzione, ad esempio almeno in entrambi i punti temporali di 2 e 4 ore, facoltativamente anche nel punto temporale di 6 ore, ulteriormente facoltativamente anche nel punto temporale di 8 ore e ulteriormente facoltativamente anche nel punto temporale di 12 ore, in modo tale che il profilo di dissoluzione dopo la conservazione segua il profilo di dissoluzione del prodotto fresco. In alternativa, la formulazione avrà gradi vantaggiosi di stabilità descritti nella tabella immediatamente sopra almeno nei punti temporali di 2, 6 e 12 ore. In alternativa, la formulazione avrà gradi vantaggiosi di stabilità descritti nella tabella immediatamente sopra almeno nei punti temporali di 4, 8 e 12 ore. In alternativa, la formulazione avrà gradi vantaggiosi di stabilità descritti nella tabella immediatamente sopra almeno nei punti temporali di 2, 4 e 6 ore. In alternativa, la formulazione avrà gradi vantaggiosi di stabilità descritti nella tabella immediatamente sopra almeno nei punti temporali di 4, 6, 8 e 12 ore, o in tutti i tempi di 4 ore e successivamente.

[0039] In qualsiasi e in tutte le forme di realizzazione descritte nella tabella immediatamente sopra, è contemplato che la deviazione possa essere positiva (più rilascio) o negativa (meno rilascio) rispetto al prodotto fresco. In una forma di realizzazione, è contemplato che la deviazione sarà nella direzione negativa (meno rilascio) in più punti temporali. Inoltre, in una forma di realizzazione è contemplato che la deviazione nel rilascio di dissoluzione sarebbe stata negativa (meno rilascio) in più punti temporali ma per la presenza dell'agente stabilizzante nella formulazione.

[0040] In una qualsiasi delle forme di realizzazione contemplate nel presente contesto, il profilo di rilascio di dissoluzione della formulazione può avere le caratteristiche di uno qualsiasi degli esempi forniti di seguito nel presente contesto. Ad esempio, la formulazione può essere caratterizzata da un profilo di rilascio di dissoluzione che fornisce un rilascio di

composto della vitamina D inferiore al 30% a 2 ore, maggiore del 45% a 6 ore e maggiore dell'80% a 12 ore e ulteriormente facoltativamente inferiore al 60% a 6 ore.

[0041] In un'altra forma di realizzazione, la formulazione può essere caratterizzata da un profilo di dissoluzione in vitro che fornisce un rilascio di composto della vitamina D inferiore al 30% tra 100 e 140 minuti, maggiore del 45% tra 5 e 7 ore e maggiore dell'80% tra 11 e 13 ore. In un'altra forma di realizzazione, la formulazione può essere caratterizzata da un profilo di dissoluzione in vitro che fornisce un rilascio di composto della vitamina D inferiore al 30% a 2 ore, maggiore del 45% a 6 ore e maggiore dell'80% a 12 ore. In queste forme di realizzazione, facoltativamente il rilascio di composto della vitamina D tra 5 e 7 ore è inferiore al 60% o a 6 ore è inferiore al 60%.

[0042] In un'altra forma di realizzazione, la formulazione può essere caratterizzata da un profilo di dissoluzione in vitro che fornisce un rilascio di composto della vitamina D da circa il 20% a circa il 40% a 2 ore, almeno il 35% a 6 ore e almeno il 70% a 12 ore. In un'altra forma di realizzazione, la formulazione può essere caratterizzata da un profilo di dissoluzione in vitro che fornisce un rilascio di composto della vitamina D da circa il 25% a circa il 35% a 2 ore, almeno il 40% a 6 ore e almeno il 75% a 12 ore. In queste forme di realizzazione, facoltativamente, il rilascio del composto della vitamina D è del 75% o inferiore a 6 ore, o del 65% o inferiore a 6 ore, o del 60% o inferiore a 6 ore, ad esempio.

[0043] In una qualsiasi delle forme di realizzazione descritte nel presente contesto, la formulazione stabilizzata può essere caratterizzata da un  $t_{max}$  a seguito della somministrazione della forma di dosaggio a un paziente umano, di almeno 4 ore, o almeno 8 ore, o almeno 12 ore, oppure almeno 18 ore, o almeno 20 ore, o almeno 24 ore, o almeno 28 ore, ad esempio in un intervallo da 4 a 96 ore, o in un intervallo da 18 a 30 ore o in un intervallo da 13 a 28 ore oppure è di 28 ore, ad esempio.

[0044] In una qualsiasi delle forme di realizzazione contemplate nel presente contesto, una formulazione comprendente 25-idrossivitamina D può essere caratterizzata dal fatto di fornire una  $C_{max}$  regolata al basale per microgrammo di 25-idrossivitamina D in un intervallo da circa 0,0133 ng/mL a circa 0,04 ng/ml quando somministrata a un essere umano adulto.

[0044.1] Come notato sopra, in un quarto aspetto l'invenzione rivendicata fornisce una formulazione o una forma di dosaggio a rilascio prolungato stabilizzata per l'uso in un metodo di trattamento, come definito nella rivendicazione 12.

[0045] Il metodo può includere la somministrazione della forma di dosaggio a rilascio prolungato stabilizzata comprendente un composto di 25-idrossivitamina D a un paziente umano, comprendente la somministrazione di una quantità efficace della formulazione al paziente per fornire una  $C_{max}$  regolata al basale di almeno circa 0,2 ng/mL e facoltativamente inferiore a 110 ng/mL e ulteriormente facoltativamente 24 ng/mL o inferiore, ad esempio in un intervallo da circa 0,2 a circa 24 ng/mL.

[0046] Il metodo può includere la somministrazione della forma di dosaggio a rilascio prolungato stabilizzata comprendente un composto di 25-idrossivitamina D a un paziente umano, comprendente la somministrazione di una quantità efficace della formulazione al paziente per fornire una  $AUC_{0-inf}$  regolata al basale di almeno 52 ng\*h/mL, e facoltativamente inferiore a 34.500 ng\*h/mL, e ulteriormente facoltativamente di circa 12.000 ng\*h/mL o inferiore, ad esempio in un intervallo da circa 52 ng\*h/mL a circa 12.000 ng\*h/mL.

[0047] In una qualsiasi delle forme di realizzazione descritte nel presente contesto, si prevede che la formulazione stabilizzata, dopo la conservazione, possa essere bioequivalente al prodotto realizzato fresco. Pertanto, ad esempio, la formulazione stabilizzata, dopo la conservazione, può fornire un'area sotto la curva per la sostanza attiva (o 25-idrossivitamina D totale sierica), AUC (ad esempio,  $AUC_{0-inf}$  o  $AUC_{0-t}$ ) entro un intervallo di confidenza del 90%, o tra l'80% e il 125% della media, o tra l'80% e il 120% della media del prodotto fresco. Inoltre o in alternativa, la formulazione stabilizzata, dopo la conservazione, può fornire una concentrazione sierica massima della sostanza attiva (o 25-idrossivitamina D totale sierica),  $C_{max}$  (ad esempio,  $C_{max}$  assoluta o  $C_{max}$  rispetto al basale) entro un intervallo di confidenza del 90%, o tra l'80% e il 125% della media, o tra l'80% e il 120% della media, del prodotto fresco.

[0048] In una forma di realizzazione, la formulazione stabilizzata comprende una o entrambe tra 25-idrossivitamina D<sub>2</sub> e 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>, una matrice cerosa e una quantità efficace dell'agente stabilizzante cellulosico per fornire un grado vantaggioso di stabilità come

descritto nel presente contesto, ad esempio rispetto alla tabella immediatamente sopra o coerente con uno qualsiasi degli Esempi descritti di seguito.

Ad esempio, la quantità può essere efficace per fornire una differenza del 30% o inferiore tra la quantità di sostanza attiva rilasciata durante la dissoluzione *in vitro* dopo l'esposizione alle condizioni di conservazione di almeno un mese a 25 °C e il 60% di umidità relativa in un punto temporale di dissoluzione punto e la quantità rilasciata nello stesso punto temporale di dissoluzione durante la dissoluzione *in vitro* condotta prima di esporre la formulazione alle condizioni di conservazione, mentre una formulazione comparativa priva dell'agente stabilizzante determinerebbe una maggiore differenza nel rilascio di dissoluzione a seguito delle stesse condizioni di conservazione.

[0049] In una forma di realizzazione, la formulazione è una formulazione migliorata per il rilascio controllato di un composto della vitamina D nell'apparato gastrointestinale di un soggetto che ingerisce la formulazione.

. In una forma di realizzazione, il miglioramento comprende l'uso di una quantità efficace del composto cellulosico miscelato nella formulazione per il rilascio controllato di un composto della vitamina D nell'apparato gastrointestinale di un soggetto che ingerisce la formulazione in modo da fornire un grado vantaggioso di stabilità come descritto nel presente contesto, ad esempio rispetto alla tabella immediatamente sopra o coerente con uno qualsiasi degli Esempi descritti di seguito. Ad esempio, la quantità può essere efficace per fornire una differenza del 30% o inferiore tra la quantità di sostanza attiva rilasciata durante la dissoluzione *in vitro* dopo l'esposizione alle condizioni di conservazione di almeno un mese a 25 °C e il 60% di umidità relativa in un punto temporale di dissoluzione punto e la quantità rilasciata nello stesso punto temporale di dissoluzione durante la dissoluzione *in vitro* condotta prima di esporre la formulazione alle condizioni di conservazione, mentre una formulazione comparativa priva dell'agente stabilizzante determinerebbe una maggiore differenza nel rilascio di dissoluzione a seguito delle stesse condizioni di conservazione.

[0050] Gli agenti stabilizzanti utilizzati nell'invenzione rivendicata comprendono composti di etere di cellulosa. Esempi di eteri di cellulosa per l'uso nelle formulazioni stabilizzate della descrizione possono includere, tuttavia senza limitazione, carbossimetilcellulosa, etilcellulosa, idrossietilcellulosa, idrossilpropilcellulosa, idrossilpropilmetilcellulosa, metilcellulosa e loro combinazioni. L'etere di cellulosa è presente in una quantità di almeno

circa il 5% della formulazione, in base al peso totale della formulazione escludendo eventuali rivestimenti o gusci aggiuntivi (% in peso). Ad esempio, l'etere di cellulosa può essere presente in una quantità di almeno il 10% in peso della formulazione, o almeno il 15% in peso della formulazione, o maggiore del 5% in peso della formulazione, o maggiore del 10% in peso della formulazione o maggiore del 15% in peso della formulazione. Intervalli adatti includono dal 5% in peso al 30% in peso, dal 10% in peso al 20% in peso, dal 10% in peso al 15% in peso, dal 5% in peso al 15% in peso e dal 7,5% in peso al 12,5% in peso. Gli esempi includono circa il 5% in peso, circa il 6% in peso, circa il 7% in peso, circa l'8% in peso, circa il 9% in peso, circa il 10% in peso, circa l'11% in peso, circa il 12% in peso, circa il 13% in peso, circa il 14% in peso e circa il 15% in peso. Si comprenderà che l'agente stabilizzante citato nel presente contesto è un agente che stabilizza il profilo di rilascio di dissoluzione (e quindi anche il profilo di rilascio *in vivo*) contro cambiamenti sostanziali nel tempo durante le condizioni di conservazione, ad esempio le tipiche condizioni di conservazione su scaffale. Altri agenti che sono noti nella tecnica come conservanti per prevenire la degradazione del componente attivo stesso non sono destinati a essere inclusi nei termini "agente stabilizzante" e "stabilizzante" sebbene tali conservanti siano anch'essi contemplati per l'uso nelle formulazioni della presente invenzione.

[0051] Esempi di eteri di cellulosa che possono essere utilizzati nella presente invenzione rivendicata includono, tuttavia senza limitazione, metilcellulosa, idrossilpropilmetilcellulosa, idrossiletilmetilcellulosa, idrossiletilcellulosa, idrossilpropilcellulosa e loro combinazioni.

[0052] L'idrossilpropilmetilcellulosa (HPMC) è particolarmente contemplata. La HPMC può essere caratterizzata da una o più delle seguenti caratteristiche, che sono specificamente contemplate singolarmente e in combinazioni. La % di componente metiossile nella HPMC può essere in un intervallo tra 19 e 24. La % di componente idrossipropile può essere in un intervallo tra 7 e 12. La viscosità apparente (soluzione al 2% in acqua a 20 °C) può essere di almeno 50.000 cP, o almeno 80.000 cP, o in un intervallo da circa 80 a 120.000 cP, o da 3000 a 120.000 cP o da 11.000 a 120.000 cP, o da 80,0 a 120.000 cP. In particolare, la viscosità apparente (soluzione al 2% in acqua a 20 °C) può essere in un intervallo tra 80.000 e 120.000 cP. Il pH (soluzione all'1% in acqua) può essere in un intervallo tra 5,5 e 8,0. Ad esempio, una idrossilpropilmetilcellulosa avente tutte le suddette proprietà, inclusa una viscosità

apparente (soluzione al 2% in acqua a 20 °C) in un intervallo da 80.000 a 120,0 cP, è METHOCEL K100M CR (Dow Wolff Cellulosics, Midland, Michigan).

[0053] In una forma di realizzazione, l'etere di cellulosa sarà insolubile nella formulazione della matrice al punto di fusione dei componenti primari della matrice, ad esempio, a 65 °C o in un intervallo da 60 °C a 75 °C.

[0054] In una forma di realizzazione, l'etere di cellulosa sarà idrofilo.

[0055] Le formulazioni farmaceutiche secondo la descrizione comprendenti una o più tra 25-idrossivitamina D<sub>2</sub> e 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> e un composto cellulosico che è un etere di cellulosa hanno inaspettatamente migliorato la stabilità rispetto alle formulazioni prive di un tale composto cellulosico. In una forma di realizzazione, una formulazione stabilizzata secondo la descrizione comprende una miscela di una matrice lipofila caricata attiva comprendente una o entrambe tra 25-idrossivitamina D<sub>2</sub> e 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> e un agente stabilizzante cellulosico che è un etere di cellulosa, in cui la formulazione rilascia una quantità di 25-idrossivitamina D durante la dissoluzione *in vitro* dopo l'esposizione alle condizioni di conservazione di almeno un mese a 25 °C e un'umidità relativa del 60% che varia in qualsiasi dato punto temporale di dissoluzione del 30% o meno rispetto alla quantità rilasciata nello stesso punto temporale di dissoluzione durante la dissoluzione *in vitro* condotta su un prodotto realizzato fresco.

[0056] Le formulazioni che non sono stabilizzate presentano cambiamenti della quantità di principio attivo rilasciato dopo che la composizione è stata conservata per un periodo di tempo, come mostrato negli Esempi seguenti.

Una formulazione non stabilizzata rilascia una quantità di 25-idrossivitamina D a seguito dell'esposizione alle condizioni di conservazione che possono variare in un dato punto temporale di dissoluzione, ad esempio di oltre il 30% rispetto alla quantità rilasciata nello stesso punto temporale di dissoluzione durante la dissoluzione *in vitro* condotta su prodotto realizzato fresco. I cambiamenti possono essere un aumento o una diminuzione della velocità di dissoluzione in un dato punto temporale e tali cambiamenti producono un profilo di dissoluzione la cui curva è distinta dalla forma del profilo di dissoluzione iniziale. Una formulazione non stabilizzata presenta anche effetti *in vivo* diversi rispetto a una

formulazione stabilizzata secondo la descrizione, a seguito della conservazione come descritto nel presente contesto, ad esempio dopo 3 mesi o più di conservazione a 25 °C e 60% di UR. Una formulazione stabilizzata dimostra diversi parametri farmacocinetici clinici, come una migliore biodisponibilità, rispetto a una formulazione non stabilizzata, a seguito della conservazione come descritto nel presente contesto, ad esempio dopo 3 mesi o più di conservazione a 25 °C e 60% di UR. Una formulazione stabilizzata secondo la descrizione può avere una formulazione di base che è instabile alla conservazione, combinata con un agente stabilizzante a base di etere di cellulosa che rende stabile la conservazione della formulazione come descritto nel presente contesto.

[0057] La formulazione orale a rilascio controllato del primo aspetto, come definito nella rivendicazione 1, comprende una matrice che lega in modo rilasciabile e rilascia in modo controllabile il composto della vitamina D. Questa matrice può essere, ad esempio, una matrice lipofila, inclusa una matrice cerosa. La formulazione orale stabilizzata del secondo aspetto, come definito nella rivendicazione 2, comprende una matrice cerosa. Una matrice cerosa può fornire una formulazione solida o semi-solida a temperatura ambiente e solida, semi-solida o liquida a temperatura corporea, preferibilmente semi-solida o liquida a temperatura corporea. In una forma di realizzazione, la matrice cerosa comprende un agente di rilascio controllato, un emulsionante e un potenziatore di assorbimento.

[0058] Esempi di agenti di rilascio controllato adatti all'uso includono, tuttavia senza limitazione, cere, incluse cere sintetiche, cera microcristallina, cera paraffinica, cera carnauba e cera d'api; derivati di olio di ricino polietossilati, oli vegetali idrogenati, gliceril mono-, di- o tribehenati; alcoli a catena lunga, quali alcol stearilico, alcol cetilico e polietilenglicole; e miscele di qualsiasi dei precedenti. Sono preferite sostanze cerose non digeribili, come la cera paraffinica dura.

[0059] L'agente di rilascio controllato può essere presente in una quantità di almeno il 5% in peso della formulazione, o maggiore di circa il 5% in peso della formulazione. Ad esempio, a seconda dell'agente di rilascio controllato utilizzato, l'agente di rilascio controllato può comprendere almeno il 5% in peso della formulazione o almeno il 10% in peso della formulazione, o almeno il 15% in peso della formulazione, o almeno il 20% in peso della formulazione, o almeno il 25% in peso della formulazione, o maggiore del 5% in peso della

formulazione, o maggiore del 10% in peso della formulazione, o maggiore del 15% in peso della formulazione, o maggiore del 20% in peso della formulazione e o maggiore del 25% in peso della formulazione. L'agente di rilascio controllato può essere presente in una quantità del 50% in peso o inferiore, del 40% in peso o inferiore, del 35% in peso o inferiore, o del 30% in peso o inferiore. Intervalli adatti includono dal 5% in peso al 40% in peso, dal 10% in peso al 30% in peso e dal 15 % in peso al 25% in peso. Gli esempi includono circa il 15% in peso, circa il 16% in peso, circa il 17% in peso, circa il 18% in peso, circa il 19% in peso, circa il 20% in peso, circa il 21% in peso, circa il 22% in peso, circa il 23% in peso, circa il 24% in peso % e circa il 25% in peso.

[0060] Esempi di emulsionati adatti all'uso nella formulazione includono, tuttavia senza limitazione, agenti lipofili aventi HLB (equilibrio idrofilo-lipofilo) minore di 7, come monogliceridi di acidi grassi misti; digliceridi di acidi grassi misti; miscele di mono- e digliceridi di acidi grassi; esteri di poliglicerolo lipofili; esteri di glicerolo inclusi gliceril monooleato, gliceril dioleato, gliceril monostearato, gliceril distearato, gliceril monopalmitato e gliceril dipalmitato; gliceril-lattoesteri di acidi grassi; esteri di glicole propilenico inclusi monopalmitato di glicole propilenico, monostearato di glicole propilenico e monooleato di glicole propilenico; esteri di sorbitano inclusi sorbitano monostearato, sorbitano sesquioleato; acidi grassi e loro saponi inclusi acido stearico, acido palmitico e acido oleico; e loro miscele, gliceril monooleato, gliceril dioleato, gliceril monostearato, gliceril distearato, gliceril monopalmitato e gliceril dipalmitato; gliceril-lattoesteri di acidi grassi; esteri di glicole propilenico inclusi glicole propilenico monopalmitato, glicole propilenico monostearato e glicole propilenico monooleato; esteri di sorbitano inclusi sorbitano monostearato, sorbitano sesquioleato; acidi grassi e loro saponi inclusi acido stearico, acido palmitico e acido oleico; e loro miscele.

[0061] Un agente lipidico preferito viene scelto tra gliceridi e loro derivati.

Gliceridi preferiti vengono scelti dal gruppo costituito da gliceridi a catena media o lunga, caprilcaproil macrogliceridi e loro miscele.

[0062] I gliceridi a catena media preferiti includono, tuttavia senza limitazione, monogliceridi a catena media, digliceridi a catena media, trigliceridi caprilici/caprici, gliceril monolaurato, gliceril monostearato, gliceridi capralici/caprici, glicerilmonocaprilato, gliceril

monodicaprilato, trigliceride linoleico caprilico/caprico e trigliceride caprilico/caprico/succinico.

[0063] I monogliceridi aventi un basso punto di fusione sono preferiti per realizzare la formulazione. I monogliceridi preferiti includono, tuttavia senza limitazione, gliceril monostearato, gliceril monopalmitato, gliceril monooleato, gliceril monocaprilato, gliceril monocaprato, gliceril monolaurato, eccetera, preferibilmente glicerolo monostearato (GMS). Il GMS è un agente emulsionante naturale. È solubile in olio, ma scarsamente solubile in acqua. Il GMS ha un valore di HLB di 3,8. L'emulsionante lipofilo può essere presente in una quantità in un intervallo tra circa il 10% in peso e circa il 40% in peso, o tra circa il 20% in peso e circa il 25% in peso, ad esempio. Altri esempi includono circa il 20% in peso, circa il 21% in peso, circa il 22% in peso, circa il 23% in peso, circa il 24% in peso e circa il 25% in peso.

[0064] Esempi di potenziatori di assorbimento adatti includono, tuttavia senza limitazione, caprilocaproil macrogolgliceridi come gliceridi polietilen-glicosilati, noti anche come gliceridi poliglicolizzati o gliceridi PEGilati. Gliceridi PEGilati che possono essere impiegati nella composizione includono, tuttavia senza limitazione, miscele di monogliceridi, digliceridi e trigliceridi e monoesteri e diesteri di polietilenglicole, gliceridi polietilen-glicosilati di mandorle, gliceridi polietilen-glicosilati di mais e trigliceride polietilen-glicosilato caprilico/caprico. Il potenziatore di assorbimento può avere un valore di HLB da 13 a 18, più preferibilmente da 13 a 15.

[0065] Un potenziatore di assorbimento preferito è noto con il nome commerciale GELUCIRE (Gattefosse Corporation, Paramus, New Jersey, Stati Uniti). GELUCIRE è un eccipiente ben noto che costituisce una famiglia di esteri di acidi grassi di glicerolo ed esteri di PEG, noti anche come gliceridi poliglicolizzati. GELUCIRE viene utilizzato in varie applicazioni, inclusa la preparazione di composizioni farmaceutiche a rilascio prolungato. I composti di GELUCIRE sono materiali cerosi semi-solidi inerti che sono anfifilici e sono disponibili con caratteristiche fisiche variabili quali punto di fusione, HLB e solubilità in vari solventi. Sono tensioattivi di natura e si disperdono o solubilizzano in mezzi acquosi formando micelle, globuli microscopici o vescicole. Sono identificati dal loro punto di fusione/valore di HLB. Il punto di fusione è espresso in gradi Celsius. Un grado o una miscela di diversi gradi di eccipiente GELUCIRE possono essere scelti per ottenere le

caratteristiche desiderate di punto di fusione e/o valore di HLB. Una composizione di GELUCIRE preferita è GELUCIRE 44/14, una miscela di lauroil macrogolglicerici e lauroil poliossigliceridi che ha un punto di fusione di 44 °C e un HLB di 14. Il potenziatore di assorbimento può essere presente in una quantità da circa il 5% in peso a circa il 20% in peso, o da circa l'8% in peso a circa il 15% in peso, ad esempio. Altri esempi includono circa l'8% in peso, circa il 9% in peso, circa il 10% in peso, circa l'11% in peso circa il 12% in peso, circa il 13% in peso, circa il 14% in peso e circa il 15% in peso.

[0066] I bassi punti di fusione della matrice cerosa forniscono un mezzo per incorporare gli ingredienti farmaceuticamente attivi, incluso il composto della vitamina D che comprende 25-D<sub>2</sub>, 25-D<sub>3</sub>, o entrambe, a temperature da circa 0 °C a circa 50 °C sopra il punto di fusione della matrice cerosa e quindi colare il materiale fuso (soluzione e/o dispersione) in capsule idonee. Le capsule possono essere di qualsiasi varietà compatibile con la temperatura del riempimento fuso, incluse le capsule di gelatina molle o dura e le capsule di gelatina animale o vegetale. Il materiale fuso si solidifica all'interno delle capsule dopo il raffreddamento a temperatura ambiente.

[0067] In una forma di realizzazione, la formulazione stabilizzata può comprendere inoltre un veicolo oleoso per la 25-idrossivitamina D<sub>2</sub> e/o la 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>. È possibile utilizzare qualsiasi olio farmaceuticamente accettabile. Esempi includono oli animali (ad esempio di pesce), vegetali (ad esempio di soia) e minerali. L'olio preferibilmente dissolverà prontamente il composto di 25-idrossivitamina D utilizzato. Veicoli oleosi preferiti includono oli non digeribili, quali oli minerali, in particolare paraffine liquide, e squalene. Il veicolo oleoso può essere presente a una concentrazione in un intervallo da circa il 10% in peso a circa il 50% in peso della formulazione, o da circa il 15% in peso a circa il 45% in peso, o da circa il 20% in peso a circa il 40% in peso, o da circa il 30% in peso a circa il 40% in peso, ad esempio. In una forma di realizzazione, una paraffina liquida adatta può essere caratterizzata da uno o più dei seguenti parametri: gravità specifica da circa 0,88 a 0,89; viscosità cinematica (40 °C) da circa 64 cSt a circa 70 cSt; peso molecolare 424; % di idrocarburi paraffinici circa 59; e punto di scorrimento -24 °C. Il rapporto tra la matrice cerosa e il veicolo oleoso può essere ottimizzato al fine di ottenere la velocità di rilascio desiderata del composto della vitamina D. Pertanto, se viene utilizzata una componente oleosa più pesante, è possibile utilizzare una quantità relativamente inferiore della matrice cerosa e se viene

utilizzata una componente oleosa più leggera, allora è possibile utilizzare una quantità relativamente superiore di matrice cerosa.

[0068] Le composizioni a rilascio controllato stabilizzate secondo l'invenzione preferibilmente sono progettate per contenere concentrazioni di 25-idrossivitamina D<sub>2</sub> e/o 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> da 1 a 1000 µg per dose unitaria, ad esempio, e vengono preparate in modo tale da ottenere un rilascio controllato o sostanzialmente costante della 25-idrossivitamina D<sub>2</sub>/25-idrossivitamina D<sub>3</sub>, facoltativamente nell'ileo dell'apparato gastrointestinale, di esseri umani o animali nell'arco di un periodo di tempo prolungato. Dosaggi esemplificativi includono da 1 µg a 1000 µg per dose unitaria, da 1 µg a 600 µg, da 1 µg a 400 µg, da 1 µg a 200 µg, da 1 µg a 100 µg, da 5 µg a 90 µg, da 30 µg a 80 µg, da 20 µg a 60 µg, da 30 µg a 60 µg, da 35 µg a 50 µg, da 5 µg a 50 µg e da 10 µg a 25 µg, ad esempio 20 µg, 25 µg, 30 µg, 40 µg, 50 µg, 60 µg, 70 µg, 80 µg, 90 µg e 100 µg.

[0069] In una classe preferita di forme di realizzazione, la formulazione a rilascio controllato rilascia almeno il 70%, più preferibilmente almeno l'80% del composto della vitamina D entro le prime 24 ore dopo la somministrazione.

[0070] Vantaggiosamente, la 25-idrossivitamina D<sub>2</sub>, la 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> o loro combinazioni insieme ad altri agenti terapeutici possono essere somministrati, ad esempio per via orale, secondo le forme di realizzazione sopra descritte in quantità di dosaggio da 1 a 100 µg al giorno, ad esempio. In una forma di realizzazione, la dose sarà scelta per fornire un aumento medio della 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> sierica da circa 1 a 3 ng/mL in un intervallo di dose.

[0071] Nelle forme di realizzazione, le formulazioni descritte nel presente contesto possono essere somministrate per aumentare e preferibilmente anche mantenere livelli di 1,25-diidrossivitamina D ematica a 25 pg/mL, 30 pg/mL o superiori, ad esempio 25-65 pg/mL per un periodo prolungato, ad esempio di almeno un mese, almeno tre mesi, almeno sei mesi o più a lungo.

[0072] In una forma di realizzazione, le formulazioni descritte nel presente contesto possono essere somministrate a pazienti per abbassare o mantenere abbassati i livelli di ormone

paratiroideo, preferibilmente in una quantità che abbassa i livelli di iPTH di almeno il 30%, o in alternativa la quantità necessaria per ridurre i livelli sierici di PTH all'intervallo desiderato per lo stadio di CKD [ad esempio, per lo Stadio 3 è di 35-70 pg/mL (equivalente a 3,85-7,7 pmol/L), per lo Stadio 4 è di 70-110 pg/mL (equivalente a 7,7-12,1 pmol/L), e per lo Stadio 5 è di 150-300 pg/mL (equivalente a 16,5-33,0 pmol/L) (definito nella linea guida K/DOQI n. 1)].

[0073] In un'altra forma di realizzazione, le formulazioni secondo la descrizione nel presente contesto possono essere somministrate a un paziente affetto da iperparatiroidismo secondario a nefropatia cronica (ad esempio, di Stadio 3 o 4 o Stadio 3, 4 o 5) per abbassare il livello sierico di PTH.

[0074] Come notato sopra, in un quarto aspetto l'invenzione rivendicata fornisce una formulazione o una forma di dosaggio a rilascio prolungato stabilizzata per l'uso in un metodo di trattamento, come definito nella rivendicazione 12. I dosaggi descritti nel presente contesto sono contemplati per qualsiasi dei metodi terapeutici descritti nel presente contesto. Risulterà chiaro che l'effettiva quantità preferita di un composto della vitamina D in un caso specifico varierà a seconda delle particolari composizioni formulate, della modalità di applicazione e del particolare sito sottoposto a trattamento. I dosaggi possono essere determinati utilizzando considerazioni tradizionali, ad esempio, mediante il confronto ordinario dell'attività differenziale tra l'ormone e un agente noto, ad esempio mediante un protocollo farmacologico tradizionale appropriato.

[0075] Le dosi specifiche per ciascun particolare paziente possono dipendere da un'ampia varietà di fattori, ad esempio età, peso corporeo, stato di salute generale, sesso, alimentazione, tempi e modalità di somministrazione, velocità di escrezione e farmaci utilizzati in associazione e gravità del particolare disturbo a cui viene applicata la terapia.

[0076] I pazienti che necessitano di un'integrazione di vitamina D includono soggetti sani e soggetti a rischio di insufficienza o carenza di vitamina D, ad esempio soggetti con CKD di Stadio 1, 2, 3, 4 o 5; neonati, bambini e adulti che non bevono latte arricchito con vitamina D (ad esempio soggetti intolleranti al lattosio, soggetti con allergia al latte, vegetariani che non consumano latte e lattanti allattati al seno); soggetti affetti da rachitismo; soggetti con pelle scura (ad esempio, negli Stati Uniti, il 42% delle donne afro-americane tra i 15 e i 49 anni

aveva carenza di vitamina D rispetto al 4% delle donne caucasiche); gli anziani (che hanno una ridotta capacità di sintetizzare la vitamina D e hanno anche maggiori probabilità di rimanere in casa); adulti in case di riposo (che probabilmente rimarranno al chiuso, inclusi soggetti affetti da morbo di Alzheimer o patologie psichiatriche); soggetti che coprono tutta la pelle esposta (come membri di determinate religioni o culture); i soggetti che usano sempre la protezione solare [ad esempio l'applicazione di una protezione solare con un valore di fattore di protezione solare (SPF) di 8 riduce la produzione di vitamina D del 95% e valori di SPF più elevati possono ridurre ulteriormente la vitamina D]; soggetti con sindromi da malassorbimento dei grassi (incluse, a titolo esemplificativo, fibrosi cistica, epatopatia colestatica, altre patologie epatiche, patologie della cistifellea, deficit di enzimi pancreatici, morbo di Crohn, malattia infiammatoria intestinale, malattia celiaca o celiachia, o rimozione chirurgica di parte o di tutto lo stomaco e/o intestino); soggetti affetti da malattia infiammatoria intestinale; soggetti affetti da morbo di Crohn; soggetti che hanno avuto resezioni dell'intestino tenue; soggetti affetti da malattie gengivali; soggetti che assumono farmaci che aumentano il catabolismo della vitamina D, inclusi fenitoina, fosfenitoina, fenobarbital, carbamazepina e rifampicina; soggetti che assumono farmaci che riducono l'assorbimento di vitamina D, inclusi colestiramina, colestipolo, orlistat, olio minerale e sostituti dei grassi; soggetti che assumono farmaci che inibiscono l'attivazione della vitamina D, incluso il ketoconazolo; soggetti che assumono farmaci che riducono l'assorbimento del calcio, inclusi i corticosteroidi; soggetti affetti da obesità (la vitamina D depositata nei depositi di grasso corporeo è meno biodisponibile); soggetti affetti da osteoporosi; pazienti che hanno bassa densità minerale ossea e osteoporosi e/o donne in post-menopausa.

Secondo il rapporto dell'Institute of Medicine sull'apporto alimentare di riferimento per la vitamina D, i dati sul consumo alimentare suggeriscono che gli apporti mediani di vitamina D sia per le donne più giovani sia per quelle più adulte sono inferiori alle raccomandazioni attuali; i dati suggeriscono che oltre il 50% delle donne più giovani e più adulte non consuma le quantità raccomandate di vitamina D.

[0077] Facoltativamente, escluso dai metodi descritti nel presente contesto è il trattamento terapeutico di soggetti affetti da osteodistrofia renale (incluse osteomalacia e osteite fibroscistica).

[0078] In altre forme di realizzazione, le composizioni e i metodi della presente descrizione sono utili per il trattamento profilattico o terapeutico di patologie sensibili alla vitamina D,

vale a dire patologie in cui la vitamina D, 25-idrossivitamina D o vitamina D attiva (ad esempio, 1,25-diidrossivitamina D) previene l'insorgenza o l'avanzamento della patologia o riduce segni o sintomi della patologia. Tali patologie sensibili alla vitamina D includono il cancro (ad esempio cancro mammario, polmonare, cutaneo, melanoma, del colon, del colon-retto, del retto, della prostata e delle ossa). È stato osservato che la 1,25-diidrossivitamina D induce la differenziazione cellulare e/o inibisce la proliferazione cellulare in vitro per numerose cellule. Le patologie sensibili alla vitamina D includono anche patologie autoimmuni, ad esempio diabete di tipo I, sclerosi multipla, artrite reumatoide, polimiosite, dermatomiosite, sclerodermia, fibrosi, morbo di Grave, malattia di Hashimoto, rigetto di trapianto acuto o cronico, malattia dell'innesto contro l'ospite acuta o cronica, malattia infiammatoria intestinale, morbo di Crohn, lupus eritematoso sistemico, sindrome di Sjogren, eczema e psoriasi, dermatite, incluse dermatite atopica, dermatite da contatto, dermatite allergica e/o dermatite cronica. Le patologie sensibili alla vitamina D includono anche altre patologie infiammatorie, ad esempio asma, broncopneumopatia cronica ostruttiva, nefropatia policistica, sindrome dell'ovaio policistico, pancreatite, nefrite, epatite e/o infezione. È stato anche riportato che le patologie sensibili alla vitamina D includono ipertensione e patologie cardiovascolari. Pertanto, la formulazione o forma di dosaggio per l'uso in un metodo di trattamento secondo l'invenzione contempla il trattamento profilattico o terapeutico di soggetti a rischio di o affetti da patologie cardiovascolari, ad esempio soggetti affetti da aterosclerosi, arteriosclerosi, coronaropatia, patologia cerebrovascolare, patologia vascolare periferica, infarto del miocardio, ischemia miocardica, ischemia cerebrale, ictus, insufficienza cardiaca congestizia, cardiomiopatia, obesità o altri disturbi del peso corporeo, disturbi lipidici [ad esempio iperlipidemia, dislipidemia, incluse dislipidemia diabetica e dislipidemia mista ipoalfalipoproteinemia, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia e bassa HDL (lipoproteina ad alta densità)], disturbi metabolici (ad esempio sindrome metabolica, diabete mellito di tipo II, diabete mellito di tipo I, iperinsulinemia, alterata tolleranza al glucosio, insulino-resistenza, complicanze diabetiche incluse neuropatia, nefropatia, retinopatia, ulcera da piede diabetico e cataratta) e/o trombosì.

[0079] Le patologie che possono beneficiare di una modulazione dei livelli di composti della vitamina D includono, tuttavia senza limitazione: (i) nelle paratiroidi - ipoparatiroidismo, pseudoipoparatiroidismo, iperparatiroidismo secondario; (ii) nel pancreas - diabete; (iii) nella tiroide - carcinoma midollare; (iv) nella pelle - psoriasi; rimarginazione delle ferite; (v) nel polmone - sarcoidosi e tubercolosi; (vi) nel rene - nefropatia cronica, rachitismo resistente

alla vitamina D ipofosfatemico, rachitismo dipendente dalla vitamina D; (vii) nelle ossa - trattamento anticonvulsivante, fibrogenesi imperfetta dell'osso, osteite fibroso-cistica, osteomalacia, osteoporosi, osteopenia, osteosclerosi, osteodistrofia renale, rachitismo; (viii) nell'intestino - antagonismo glucocorticoide, ipercalcemia idiopatica, sindrome da malassorbimento, steatorrea, sprue tropicale; e (ix) disturbi autoimmuni.

[0080] Nelle forme di realizzazione dell'invenzione, la patologia che beneficia di una modulazione dei livelli di composti della vitamina D è scelta tra cancro, disturbi dermatologici (ad esempio, psoriasi), disturbi paratiroidei (ad esempio, iperparatiroidismo e iperparatiroidismo secondario), disturbi ossei (ad esempio, osteoporosi) e disturbi autoimmuni.

[0081] La formulazione può essere preparata mediante procedure che rientrano nelle capacità dell'esperto con competenza ordinaria. Ad esempio, i componenti della matrice (ad esempio, veicolo ceroso e oleoso) possono essere fusi, se necessario, per fornire un liquido scorrevole rendendo così più facile l'ottenimento di una miscela omogenea. La sostanza attiva (che comprende 25-idrossivitamina D<sub>2</sub> e/o 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>) viene addizionata al veicolo liquido, ad esempio dissolta in un alcol come etanolo anidro, e gli ingredienti vengono miscelati per fornire una miscela omogenea. In una forma di realizzazione, lo stabilizzante può essere addizionato dopo che tutti i componenti della matrice (ad esempio, cere e oli) sono stati miscelati e prima della combinazione con la sostanza attiva. La miscela può essere raffreddata e conservata prima della successiva suddivisione in forme di dosaggio unitario, come capsule riempite di gelatina.

[0082] In un metodo, una porzione del veicolo oleoso, l'agente di rilascio controllato e l'emulsionante vengono riscaldati a una temperatura relativamente elevata (ad esempio, 65 °C) e miscelati prima di addizionare un potenziatore di assorbimento, seguito da un'ulteriore miscelazione fino a omogeneità, quindi raffreddamento a una temperatura elevata intermedia (ad esempio, da 50 °C a 55 °C). In un recipiente separato, un conservante antiossidante e la parte restante del veicolo oleoso vengono miscelati e riscaldati a una temperatura elevata intermedia (ad esempio, 50 °C), quindi combinati e miscelati con la miscela cerosa fino a ottenere una soluzione omogenea. Successivamente, viene addizionato lo stabilizzante, con miscelazione. Successivamente, una soluzione dell'uno o più composti della vitamina D in alcol viene combinata con la soluzione cerosa omogenea, miscelata fino a ottenere una soluzione omogenea, preferibilmente versata in capsule e quindi raffreddata a temperatura

ambiente. In un metodo preferito, una porzione del veicolo oleoso, l'agente di rilascio controllato e l'emulsionante vengono riscaldati a una temperatura da 55 °C a 60 °C e miscelati prima di aggiungere un potenziatore di assorbimento, seguito da un'ulteriore miscelazione fino a omogeneità. In un recipiente separato, un conservante antiossidante, la parte restante del veicolo oleoso e lo stabilizzante vengono miscelati e riscaldati a una temperatura da 55 °C a 60 °C, quindi combinati e miscelati con la miscela cerosa fino a ottenere una soluzione omogenea. Successivamente, una soluzione di composto della vitamina D in alcol viene combinata con la soluzione cerosa omogenea, miscelata fino a ottenere una soluzione omogenea, preferibilmente versata in capsule e quindi raffreddata a temperatura ambiente.

[0083] La formulazione viene preferibilmente posta in capsule prima della somministrazione al paziente che necessita di trattamento. Tali capsule possono essere dure o molli e le capsule molli sono particolarmente contemplate. La formulazione può essere versata in capsule di gelatina utilizzando macchinari standard per il riempimento di capsule, ad esempio fondendo la formulazione e introducendola per iniezione in gusci di capsule molli. Esempi di gusci di capsule molli includono le tecnologie VEGICAPS e OPTISHELL (Catalent, Somerset, NJ, Stati Uniti). In alternativa, la formulazione può essere realizzata in una forma di dosaggio unitario mediante qualsiasi altro processo adatto, ad esempio per produrre compresse, bustine, confetti, supposte o simili.

[0084] Le formulazioni dell'invenzione rivendicata sono per la somministrazione orale. Pertanto la formulazione viene preparata per e può essere somministrata mediante il rilascio orale.

[0085] La formulazione e i metodi d'uso e realizzazione della presente descrizione sono contemplati per il fatto di includere forme di realizzazione che includano qualsiasi combinazione di uno o più degli elementi, caratteristiche e fasi facoltativi aggiuntivi descritti ulteriormente nel seguito, salvo diversa indicazione.

[0086] In una forma di realizzazione, la formulazione include inoltre un conservante, come un antiossidante. L'idrossitoluene butilato (BHT) è preferito.

[0087] In un'altra forma di realizzazione, il composto della vitamina D viene somministrato in combinazione con uno o più altri agenti terapeutici.

[0088] Se il composto della vitamina D viene somministrato in combinazione con uno o più altri agenti terapeutici, le proporzioni di ciascuno dei composti nella combinazione da

somministrare dipenderanno dal particolare stato patologico da trattare. Ad esempio, è possibile scegliere di somministrare 25-idrossivitamina D<sub>2</sub> e/o 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> con uno o più sali di calcio (intesi come integratore di calcio o legante dei fosfati alimentari), bisfosfonati, calciomimetici, acido nicotinico, ferro, leganti dei fosfati, colecalciferolo, ergocalciferolo, steroli attivi della vitamina D, agenti di controllo glicemico e dell'ipertensione, vari agenti antineoplastici e inibitori di CYP24 e altri enzimi del citocromo P450 che possono degradare gli agenti della vitamina D. In pratica, vengono utilizzate dosi più elevate dei composti laddove il trattamento terapeutico di uno stato patologico sia il fine desiderato, mentre le dosi più basse sono generalmente utilizzate per scopi profilattici, restando inteso che il dosaggio specifico somministrato in qualsiasi dato caso verrà regolato in base agli specifici composti da somministrare, alla patologia da trattare, alla condizione del soggetto e agli altri fattori medici rilevanti che possono modificare l'attività del farmaco o la risposta del soggetto, come è ben noto agli esperti della tecnica.

[0089] Come descritto sopra, la formulazione viene preferibilmente versata in capsule di gelatina, ma può anche essere somministrata in forma pura o con uno o più strati di rivestimento esterni, come un rivestimento enterico. È anche contemplato che la formulazione possa essere pressata in compresse e in tali casi uno o più eccipienti di comprimibilità possono essere inclusi.

[0090] Nelle composizioni e nei metodi descritti nel presente contesto, fasi preferite, componenti preferiti, loro intervalli di composizione preferiti e combinazioni preferite dei precedenti possono essere scelti tra i vari specifici esempi forniti nel presente contesto. Ad esempio, una formulazione preferita include 25-idrossivitamina D (ad esempio, circa 30 µg, circa 60 µg o circa 90 µg di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>), circa il 2% in peso (ad esempio, il 2,32% in peso) di etanolo anidro, circa il 10% in peso (ad esempio, il 9,75% in peso) di GELUCIRE 44/14, circa il 20% in peso (ad esempio, il 20,00% in peso) di paraffina dura, circa il 23% in peso (ad esempio, il 22,55% in peso) di GMS, circa il 35% in peso (ad esempio, il 35,36% in peso) di paraffina liquida oppure olio minerale, circa il 10% in peso di HPMC, e facoltativamente una piccola quantità di conservante (ad esempio, lo 0,02% in peso di BHT). Una variante di questa formulazione includerà circa il 15% (ad esempio, il 15,29% in peso) di HPMC e circa il 30% in peso (ad esempio, il 29,88% in peso) di paraffina liquida oppure olio minerale.

### **ESEMPI**

[0091] I seguenti Esempi illustrano specifiche formulazioni e metodi per la loro preparazione. Gli Esempi sono forniti a scopo illustrativo e non intendono limitare l'ambito dell'invenzione.

[0092] I saggi di dissoluzione *in vitro* negli Esempi sono stati eseguiti utilizzando l'Apparato 2 della USP (metodo paddle) come descritto in USP 29- NF 24, capitolo generale <711> Dissoluzione, usando il mezzo di dissoluzione descritto di seguito. In generale, il metodo procede secondo i seguenti passaggi. Posizionare il volume dichiarato del mezzo di dissoluzione ( $\pm 1\%$ ) nel recipiente dell'apparato specificato, assemblare l'apparato, equilibrare il mezzo di dissoluzione a  $37 \pm 0,5^\circ$  e rimuovere il termometro. Posizionare le unità di dosaggio nell'apparato, avendo cura di escludere bolle d'aria dalla superficie delle unità di dosaggio, e azionare immediatamente l'apparato alla velocità specificata. In ciascuno dei tempi indicati, prelevare i campioni da una zona a metà strada tra la superficie del mezzo di dissoluzione e la parte superiore della pala rotante, non meno di 1 cm dalla parete del recipiente. Sostituire le aliquote prelevate per l'analisi con uguali volumi di mezzo di dissoluzione fresco a  $37^\circ$  oppure. Tenere il recipiente coperto per la durata del test e verificare la temperatura della miscela sottoposta a test nei tempi opportuni. Eseguire l'analisi utilizzando un metodo di saggio adatto, cromatografia liquida ad alte prestazioni (UPLC) in questo caso.

[0093] Sono state testate sei capsule di ciascuna formulazione per punto temporale. Il mezzo di dissoluzione era un mezzo di dissoluzione da 0,05 M pH 6,8 tampone fosfato/1% di sodio dodecilsolfato a  $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$  e l'apparato veniva fatto funzionare a 100 giri al minuto. I campioni sono stati prelevati a 2, 4, 6, 8 e 12 ore e il contenuto di 25-idrossivitamina D di ciascun campione è stato determinato mediante UPLC.

### **Esempio 1 - Dissoluzione *in vitro* di formulazioni a rilascio prolungato non stabilizzate di 25-idrossivitamina D**

[0094] È stata testata la dissoluzione di una formulazione ottenuta da una miscela di 90  $\mu\text{g}$  di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>, il 19,98% in peso di paraffina dura, il 37,85% in peso di GMS, il 9,76% in peso di GELUCIRE 44/14, il 2,36% in peso di etanolo anidro, il 29,88% in peso di paraffina liquida e lo 0,02% in peso di BHT (Formulazione comparativa 1). La formulazione non comprendeva un composto cellulosico. La quantità media di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> rilasciata, calcolata come percentuale media del carico nominale del farmaco per forma di dosaggio (% media della dichiarazione in etichetta, % di LC) a  $T = 0$  e dopo una conservazione controllata della formulazione a  $5^\circ \text{C}$  e l'umidità ambientale per un massimo di 12 mesi sono riassunte nella tabella seguente. È stato stabilito che i campioni venissero

conservati per un periodo di circa 3 mesi a una temperatura in un intervallo tra 15 °C e 30 °C e umidità ambientale, prima dei test. Pertanto, il campione che avrebbe dovuto rappresentare il tempo zero è etichettato come T = 0<sub>p</sub> (pseudo tempo zero) e occorre comprendere che anche i campioni nominali invecchiati a 1 mese, 3 mesi, 6 mesi, 9 mesi e 12 mesi hanno subito il periodo di invecchiamento di 3 mesi appena descritto. Per fornire un basale più accurato, un nuovo lotto dello stesso tipo di campioni è stato preparato e testato senza invecchiamento; questi dati sono etichettati come T = 0<sub>f</sub> per indicare campioni freschi. Viene inoltre riportato il coefficiente di variazione (% di CV). La variazione percentuale rispetto alla quantità iniziale di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> rilasciata dai lotti T = 0<sub>p</sub> e T = 0<sub>f</sub> è fornita tra parentesi e doppie parentesi, rispettivamente.

<b>Dissoluzione dopo conservazione a 5 °C/Umidità ambientale</b>							
Tempo (ore)	T=0 <sub>p</sub> pseudo	T=0 <sub>f</sub> fresco	1 mese (% di CV) [Cambiamento % da T = 0 <sub>p</sub> ] [[Cambiamento % da T=0 <sub>f</sub> ]]	3 mesi (% di CV) [Cambiamento % da T = 0 <sub>p</sub> ] [[Cambiamento % da T=0 <sub>f</sub> ]]	6 mesi (% di CV) [Cambiamento % da T = 0 <sub>p</sub> ] [[Cambiamento % da T=0 <sub>f</sub> ]]	9 mesi (% di CV) [Cambiamento % da T = 0 <sub>p</sub> ] [[Cambiamento % da T=0 <sub>f</sub> ]]	12 mesi (% di CV) [Cambiamento % da T = 0 <sub>p</sub> ] [[Cambiamento % da T=0 <sub>f</sub> ]]
2	6,1 (29,6)	22,1 (17,2)	8,9 (13,4)	15,7 (27,4)	9,1 (23)	15,2 (47,2)	12,7 (16,8)
			[45,9] [[59,7]]	[157,4] [[29,0]]	[49,2] [[58,8]]	[149,2] [[31,2]]	[108,2] [[42,5]]
4	14,5 (15,7)	52,0 (4,6)	20,7 (19,1) [42,8] [[60,2]]	22,3 (15,6) [53,8] [[57,1]]	22,9 (7,1) [57,9] [[56,0]]	25,2 (19,2) [73,8] [[51,5]]	24,7 (13,5) [70,3] [[52,5]]
6	27,6 (21,2)	77,9 (4,6)	35,7 (9,6) [29,3] [[54,2]]	33,5 (2,6) [21,4] [[57,0]]	34,1 (7,1) [23,6] [[56,2]]	36,2 (20,5) [31,2] [[53,5]]	34,8 (14,6) [26,1] [[55,3]]
8	45,7 (23,6)	96,8 (2,9)	53,0 (9,9) [16,0] [[45,2]]	47,4 (3,7) [94] [[51,0]]	46,8 (6) [2,4] [[51,7]]	47,8 (18,6) [4,6] [[50,6]]	46,4 (8,9) [1,5] [[52,1]]
12	89,7 (15,6)	112,3 (1,6)	100,0 (4,8) [11,5] [[11,0]]	78,9 (8,1) [12,0] [[29,7]]	76,9 (5,7) [14,3] [[31,5]]	74,1 (17,3) [17,4] [[34,0]]	78,8 (5,3) [12,2] [[29,8]]

[0095] È stata testata la dissoluzione della Formulazione comparativa 1 dopo la conservazione a 25 °C e 60% di umidità relativa per un tempo da 0 a 12 mesi. I risultati sono riassunti nella tabella di seguito.

<b>Dissoluzione dopo conservazione a 25 °C/60% di umidità relativa</b>							
Tempo di dissoluzione (ore)	T=0 <sub>p</sub> pseudo	T=0 <sub>f</sub> fresco	1 mese (% di CV) [cambiamento % da T = 0 <sub>p</sub> ] [[cambiamento % da T =	3 mesi (% di CV) [cambiamento % da T = 0 <sub>p</sub> ] [[cambiamento % da T =	6 mesi (% di CV) [cambiamento % da T = 0 <sub>p</sub> ] [[cambiamento % da T =	9 mesi (% di CV) [cambiamento % da T = 0 <sub>p</sub> ] [[cambiamento % da T =	12 mesi (% di CV) [cambiamento % da T = 0 <sub>p</sub> ] [[cambiamento % da T =
			o % da T =	o % da T =	o % da T =	o % da T =	o % da T =

			0 <sub>f</sub> ]	0 <sub>f</sub> ]	0 <sub>f</sub> ]	0 <sub>f</sub> ]	0 <sub>f</sub> ]
2	6,1 (29,6)	22,1 (17,2)	7,6 (7,7) [24,6] [[65,6]]	10,8 (15,7) [77,0] [[51,1]]	8,5 (19,2) [39,3] [[61,5]]	10,8 (15,8) [77,0] [[51,1]]	13,5 (24,7) [121,3] [[38,9]]
4	14,5 (15,7)	52,0 (4,6)	18,7 (18,6) [29,0] [[64,0]]	22,8 (23,7) [57,2] [[56,2]]	17,9 (11,9) [23,4] [[65,6]]	21,4 (5,5) [47,6] [[58,8]]	24,5 (17,4) [69,0] [[52,9]]
6	27,6 (21,2)	77,9 (4,6)	27,1 (22,7) [1,8] [[65,2]]	30,7 (29,6) [11,2] [[60,6]]	23,8 (11,6) [13,8] [[69,4]]	27,0 (7,3) [2,2] [[65,3]]	30,0 (15,7) [8,7] [[61,5]]
8	45,7 (23,6)	96,8 (2,9)	37,1 (18,1) [18/8] [[61,7]]	40,6 (29,9) [11,2] [[58,1]]	28,5 (13,2) [37,6] [[70,6]]	32,3 (6,4) [29,3] [[66,6]]	35,6 (14,7) [22,1] [[63,2]]
12	89,7 (15,6)	112,3 (1,6)	61,6 (16,6) [31,3] [[45,1]]	53,0 (32,2) [40,9] [[52,8]]	38,5 (12,2) [57,1] [[65,7]]	38,9 (6) [56,6] [[65,4]]	44,2 (12,2) [50,7] [[60,6]]

[0096] È stata testata la dissoluzione della Formulazione comparativa 1 dopo la conservazione a 40 °C e 75% di umidità relativa per un tempo da 0, 1, 3 e 6 mesi. I risultati sono riassunti nella tabella di seguito.

Dissoluzione dopo conservazione a 40 °C/75% di umidità relativa					
Tempo di dissoluzione (ore)	T=0 <sub>p</sub> pseudo	T=0 <sub>f</sub> fresco	1 mese (% di CV) [Cambiamento % da T = 0 <sub>p</sub> ] [[Cambiamento % da T=0 <sub>f</sub> ]]	3 mesi (% di CV) [Cambiamento % da T = 0 <sub>p</sub> ] [[Cambiamento % da T=0 <sub>f</sub> ]]	6 mesi (% di CV) [Cambiamento % da T = 0 <sub>p</sub> ] [[Cambiamento % da T=0 <sub>f</sub> ]]
2	6,1 (29,6)	22,1 (17,2)	11,7 (50) [91,8] [[47,1]]	16,9 (36,3) [177,0] [[23,5]]	1,8 (75) [70,5] [[91,9]]
4	14,5 (15,7)	52,0 (4,6)	52,0 (45,1) [258,6] [[0]]	59,8 (31,3) [312,4] [[15,0]]	36,2 (21,8) [149,7] [[30,4]]
6	27,6 (21,2)	77,9 (4,6)	87,0 (21,5) [215,2] [[11,7]]	97,8 (24) [254,3] [[25,5]]	76,7 (12,3) [177,9] [[1,5]]
8	45,7 (23,6)	96,8 (2,9)	107,3 (8,1) [134,8] [[10,8]]	110,9 (13) [142,7] [[14,6]]	101,2 (6,1) [121,4] [[4,5]]
12	89,7 (15,6)	112,3 (1,6)	118,7 (1,7) [32,3] [[5,7]]	115,1 (3,7) [28,3] [[2,5]]	112,6 (2,1) [25,5] [[0,3]]

Senza voler essere vincolati da alcuna teoria particolare, si ritiene che l'aumento dell'entità della dissoluzione dopo la conservazione a 40 °C rispetto ai valori pseudo T = 0 sia dovuto a una combinazione dell'effetto dell'invecchiamento sopra descritto sui campioni testati in

pseudo T = 0 e un cambiamento di fase dipendente dalla temperatura nella formulazione quando conservata a 40 °C.

[0097] Il prodotto invecchiato secondo la Formulazione comparativa 1 è stato indurito a caldo e quindi sottoposto a test di dissoluzione. L'indurimento consiste nell'applicazione di un trattamento termico ed è stato dimostrato che stabilizza le formulazioni farmaceutiche (si veda, ad esempio, il brevetto U.S. n. 6,645,527). La Formulazione comparativa 1 (campioni invecchiati) è stata riscaldata a 40 °C per 72 ore per l'indurimento, quindi è stata conservata a temperatura ambiente per 8 settimane. Il rilascio di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> dalla formulazione indurita è stato testato dopo la conservazione per 0, 2, 4 e 8 settimane a temperatura ambiente. I risultati sono riassunti nella tabella di seguito.

<b>Dissoluzione dopo indurimento a 40 °C per 72 ore</b>				
Tempo di dissoluzione (ore)	di T = 0	2 settimane % di LC [cambiamento %]	4 settimane % di LC [cambiamento %]	8 settimane % di LC [cambiamento %]
2	17,4	12,4 [28,7]	11,4 [34,5]	8,2 [52,9]
4	53,3	46,4 [12,9]	40,1 [24,8]	26,6 [50,1]
6	86,2	76,2 [11,6]	69,0 [20,0]	44,8 [48,0]
8	103,8	102,0 [1,7]	95,8 [7,7]	66,6 [35,8]
12	115,7	110,5 [4,5]	119,8 [3,5]	103,3 [10,7]

### **Esempio 2 - Dissoluzione *in vitro* di formulazioni a rilascio controllato stabilizzate di 25-idrossivitamina D**

[0098] La dissoluzione di una formulazione a rilascio prolungato comprendente 90 µg di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>, il 19,88% in peso di paraffina dura, il 15,29% in peso di idrossipropilmetilcellulosa, il 22,55% in peso di GMS, il 9,76% in peso di Gelucire 44/14, il 2,36% in peso di etanolo anidro, il 29,88% in peso di paraffina liquida e lo 0,02% in peso di

BHT (Formulazione esemplificativa A) è stata testata dopo un periodo da 0 a 11 settimane di conservazione a temperatura ambiente. I risultati sono riassunti nella tabella di seguito.

<b>Dissoluzione a seguito di conservazione a temperatura ambiente/umidità ambiente</b>			
Tempo di dissoluzione (ore)	T=0	3 settimane % di LC [% di cambiamento]	11 settimane % di LC [% di cambiamento]
2	15,45	14,20 [8,1%]	12,08 [21,8%]
4	36,3	38,80 [6,9%]	37,13 [2,3%]
6	56,9	62,70 [10,2%]	59,51 [4,6%]
8	71,1	71,90 [1,1%]	69,76 [1,9%]
12	89,4	91,20 [2,0%]	89,90 [0,6%]

[0099] La dissoluzione di una formulazione a rilascio prolungato comprendente 90 µg di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>, il 19,88% in peso di paraffina dura, il 10,00% in peso di idrossipropilmetilcellulosa, il 22,55% in peso di GMS, il 9,76% in peso di Gelucire 44/14, il 2,36% in peso di etanolo anidro, il 35,17% in peso di paraffina liquida e lo 0,02% in peso di BHT (Formulazione esemplificativa B) è stata testata dopo un periodo da 0 a 26 settimane di conservazione a temperatura ambiente. I risultati sono riassunti nella tabella di seguito.

<b>Dissoluzione a seguito di conservazione a temperatura ambiente/umidità ambiente</b>				
Tempo di dissoluzione (ore)	T=0	6 settimane % di LC [% di cambiamento]	13 settimane % di LC [% di cambiamento]	26 settimane % di LC [% di cambiamento]
2	30,15	25,40 [15,8%]	25,20 [16,4%]	21,10 [30,0%]
4	58,55	51,90 [11,4%]	51,80 [11,5%]	45,20 [22,8%]
6	72,1	74,40 [3,2%]	73,00 [1,2%]	67,63 [6,2%]
8	80,55	84,30 [4,7%]	84,50 [4,9%]	77,30 [4,0%]
12	91,8	94,10 [2,5%]	94,40 [2,8%]	91,16 [0,7%]

La Formulazione esemplificativa B ha dimostrato un profilo di dissoluzione sostanzialmente stabile dopo la conservazione per almeno 26 settimane a temperatura ambiente.

[00100] La stabilità di formulazioni stabilizzate comprendenti 30 µg (Formulazione esemplificativa C), 60 µg (Formulazione esemplificativa D) o 90 µg (Formulazione esemplificativa E) di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> è stata testata utilizzando le condizioni di conservazione di 25 °C e 60% di umidità relativa e 40 °C e 75% di umidità relativa. Le composizioni delle Formulazioni esemplificative da C a E sono riassunte nella tabella seguente:

Componente	Quantità
25-idrossivitamina D <sub>3</sub>	30 µg, 60 µg o 90 µg
Cera paraffinica	20,00% in peso
Olio minerale	35,36% in peso
Idrossipropilmetilcellulosa K100M CR (METHOCEL)	10,00% in peso
Glicerolo monostearato	22,55% in peso
Lauroil macrogolgliceridi e poliossilgliceridi (GELUCIRE 44/14)	9,75% in peso
Alcol anidro	2,32% in peso
BHT	0,02% in peso
Guscio di capsule molli (VEGICAPS)	

Le formulazioni hanno mostrato profili di dissoluzione sostanzialmente stabili dopo la conservazione a 25 °C e umidità relativa del 60% per almeno 24 mesi (Figura 1). I risultati di dissoluzione (% di LC e % di CV) sono riassunti nella tabella seguente.

Dissoluzione a seguito di conservazione a 25 °C/60% di umidità relativa								
Tempo (ore)	T = 0 % di LC (% di CV)	1 mese % di LC (% di CV)	3 mesi % di LC (% di CV)	6 mesi % di LC (% di CV)	9 mesi % di LC (% di CV)	12 mesi % di LC (% di CV)	18 mesi % di LC (% di CV)	24 mesi % di LC (% di CV)
30 µg di 25-idrossivitamina D <sub>3</sub> (Formulazione esemplificativa C)								
2	10,1 (16,1)	12,9 (25,2)	14,0 (48,5)	9,6 (38,3)	10,5 (18,2)	13,5 (35,8)	10,6 (26,5)	7,0 (47,8)

4	43,6 (12,7)	48,8 (10,9)	45,9 (29,9)	36,8 (25)	37,2 (11,1)	50,2 (14,8)	39,3 (22,9)	39,6 (32,3)
6	83,1 (5,7)	73,4 (9,2)	72,4 (7,5)	71,4 (6,8)	66,7 (10,6)	70,6 (11,5)	70,1 (7,2)	69,3 (12,6)
8	96,4 (6,5)	89,6 (4,4)	88,4 (4,7)	88,4 (5,7)	85,2 (4,9)	85,4 (9)	84 (5,1)	85,7 (8,2)
12	115,8 (4,5)	104,2 (1,9)	105,6 (1,4)	106,1 (1,6)	101,5 (1,5)	100,8 (3,9)	100,2 (4,5)	103 (2,6)
60 µg di 25-idrossivitamina D <sub>3</sub> (Formulazione esemplificativa D)								
2	17,5 (20)	16,3 (27,4)	16,1 (25,3)	17,7 (34,7)	11,2 (20,2)	14,3 (29,1)	16,1 (25,8)	12,4 (52,3)
4	53,6 (19,6)	55,1 (18,8)	53,8 (12,8)	55,3 (17,9)	43,7 (14)	51 (22,5)	52,9 (16,7)	41 (36,6)
6	83,9 (7,5)	78,7 (8,3)	79,9 (6,6)	78,4 (4,7)	72,2 (7,1)	75 (13)	72 (9,9)	64,7 (29,6)
8	99,2 (3,9)	94,3 (5,2)	97,2 (4,8)	92,5 (3,3)	87 (5,5)	88,9 (6,3)	84,9 (12,3)*	81,3 (21,7)
12	104,8 (3,3)	108,7 (1,8)	111,9 (1,1)	104,5 (0,5)	103,1 (0,8)	104,7 (1,4)	99,8 (4,6)*	101,7 (8)
90 µg di 25-idrossivitamina D <sub>3</sub> (Formulazione esemplificativa E)								
2	14,9 (19,9)	14,9 (8,6)	13,3 (41,2)	13,5 (23,4)	14,3 (30,4)	15 (35,1)	9,5 (37,1)	8,5 (53,2)
4	49,9 (16,4)	46,9 (10,2)	52,4 (18,5)	49,7 (16,4)	45,9 (25,6)	51,8 (14)	36,8 (34,5)	34,4 (24,9)
6	89,4 (7,2)	71,4 (4,1)	81,1 (5,6)	74,2 (11,1)	71,6 (17,6)	77 (4,9)	64,4 (10,3)	64,5 (15,1)
8	101,7 (2,5)	84,9 (2,8)	96,1 (2,3)	90,8 (6,4)	89 (9,4)	91,6 (3,3)	77,4 (15,7)	83,6 (11,2)
12	103 (2,1)	99,3 (2,4)	110 (1,3)	104,4 (1,1)	100,5 (2,4)	104,6 (0,3)	96,8 (5)	102,8 (3,4)

\* 4 replicati anziché 6

[00101] Il cambiamento percentuale tra la quantità di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> rilasciata dopo l'invecchiamento rispetto alla quantità iniziale rilasciata è riassunto nella tabella seguente.

Tempo (ore)	1 mese		3 mesi		6 mesi		9 mesi		12 mesi		18 mesi		24 mesi	
	% di cambiamento		% di cambiamento		% di cambiamento		% di cambiamento		% di cambiamento		% di cambiamento		% di cambiamento	
30 µg di 25-idrossivitamina D <sub>3</sub> (Formulazione esemplificativa C)														
2	27,7%		38,6%		5,0%		4,0%		33,7%		5,0%		30,7%	
4	11,9%		5,3%		15,6%		14,7%		15,1%		9,9%		9,2%	
6	11,7%		12,9%		14,1%		19,7%		15,0%		15,6%		16,6%	
8	7,1%		8,3%		8,3%		11,6%		11,4%		12,9%		11,1%	
12	10,0%		8,8%		8,4%		12,3%		13,0%		13,5%		11,1%	
60 µg di 25-idrossivitamina D <sub>3</sub> (Formulazione esemplificativa D)														
2	6,9%		8,0%		1,1%		36,0%		18,3%		8,0%		29,1%	
4	2,8%		0,4%		3,2%		18,5%		4,9%		1,3%		23,5%	
6	6,2%		4,8%		6,6%		13,9%		10,6%		14,2%		22,9%	
8	4,9%		2,0%		6,8%		12,3%		10,4%		14,4%		18,0%	
12	3,7%		6,8%		0,3%		1,6%		0,1%		4,8%		3,0%	
90 µg di 25-idrossivitamina D <sub>3</sub> (Formulazione esemplificativa E)														

2	0,0%	10,7%	9,4%	4,0%	0,7%	36,2%	43,0%
4	6,0%	5,0%	0,4%	8,0%	3,8%	26,3%	31,1%
6	20,1%	9,3%	17,0%	19,9%	13,9%	28,0%	27,9%
8	16,5%	5,5%	10,7%	12,5%	9,9%	23,9%	17,8%
12	3,6%	6,8%	1,4%	2,4%	1,6%	6,0%	0,2%

[00102] Le Formulazioni esemplificative da C a E hanno anche mostrato profili di dissoluzione sostanzialmente stabili dopo la conservazione a 40 °C e 75% di UR per almeno 6 mesi (Figura 2). I risultati di dissoluzione sono riassunti nella tabella di seguito.

<b>Dissoluzione a seguito di conservazione a 40 °C/75% di umidità relativa</b>				
<b>Tempo (ore)</b>	<b>Iniziale % di LC</b>	<b>1 mese % di LC</b>	<b>3 mesi % di LC</b>	<b>6 mesi % di LC</b>
	<b>(% di CV)</b>	<b>(% di CV)</b>	<b>(% di CV)</b>	<b>(% di CV)</b>
<b>30 µg di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> (Formulazione esemplificativa C)</b>				
2	10,1 (16,1)	11,3 (54,3)	13,5 (53,8)	11,1 (14,8)
4	43,6 (12,7)	46 (27,1)	44,4 (23,9)	40,9 (13,9)
6	83,1 (5,7)	72,7 (9,7)	62,8 (20,4)	68,7 (7,3)
8	96,4 (6,5)	88,7 (5)	76,5 (12,5)	82,5 (4,1)
12	115,8 (4,5)	103,1 (0,9)	93,4 (7,6)	96,4 (2,8)
<b>60 µg di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> (Formulazione esemplificativa D)</b>				
2	17,5 (20)	12,9 (40,7)	15,5 (37)	13,9 (40)
4	53,6 (19,6)	50,7 (18,5)	54,4 (12)	49,8 (16,3)
6	83,9 (7,5)	75,8 (9,7)	78,3 (10,6)	74,7 (8,1)
8	99,2 (3,9)	91,2 (7,9)	91,6 (9,1)	88,5 (6,5)
12	104,8 (3,3)	100,7 (5,1)	104,1 (6,5)	101,5 (2,3)
<b>90 µg di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> (Formulazione esemplificativa E)</b>				
2	14,9 (19,9)	18,5 (32,5)	10,2 (44,6)	8,3 (34,7)
4	49,9 (16,4)	50,7 (12,8)	47 (14,6)	44,8 (10,6)
6	89,4 (7,2)	74,7 (8)	72,9 (5,2)	73 (3,4)
8	101,7 (2,5)	90,5 (5)	86,6 (4,8)	87,9 (3)
12	103 (2,1)	100,1 (1,4)	102,5 (1,6)	101,0 (1,9)

[00103] Il cambiamento percentuale tra la quantità di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> rilasciata dopo l'esposizione alle condizioni di conservazione rispetto alla quantità iniziale rilasciata è riassunto nella tabella seguente.

<b>Tempo (ore)</b>	<b>1 mese</b>	<b>3 mesi</b>	<b>6 mesi</b>
	<b>% di</b>	<b>% di</b>	<b>% di</b>

	<b>cambiamento</b>	<b>cambiamento</b>	<b>cambiamento</b>
<b>30 µg di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> (Formulazione esemplificativa C)</b>			
2	11,9%	33,7%	9,9%
4	5,5%	1,8%	6,2%
6	12,5%	24,4%	17,3%
8	8,0%	20,6%	14,4%
12	11,0%	19,3%	16,8%
<b>60 µg di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> (Formulazione esemplificativa D)</b>			
2	26,3%	11,4%	20,6%
4	5,4%	1,5%	7,1%
6	9,7%	6,7%	11,0%
8	8,1%	7,7%	10,8%
12	3,9%	0,7%	3,1%
<b>90 µg di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> (Formulazione esemplificativa E)</b>			
2	24,2%	31,5%	44,3%
4	1,6%	5,8%	10,2%
6	16,4%	18,5%	18,3%
8	11,0%	14,8%	13,6%
12	2,8%	0,5%	1,9%

[00104] La stabilità della Formulazione comparativa 1, che non contiene un composto cellulosico, e della Formulazione esemplificativa E comprendente idrossilpropilmetilcellulosa sono state valutate dopo la conservazione per 12 mesi a 25 °C e umidità relativa del 60% (Figura 3). I risultati di dissoluzione sono riassunti nella tabella di seguito.

<b>Dissoluzione a seguito di conservazione a 25 °C/60% di umidità relativa</b>				
<b>Tempo di dissoluzione (ore)</b>	<b>Formulazione comparativa 1</b>		<b>Formulazione esemplificativa E</b>	
	% di LC iniziale	% di LC 12 mesi	% di LC iniziale	% di LC 12 mesi
2	22,1	13,5	14,9	15,0

4	52,2	24,5	49,9	51,8
6	77,9	30,0	89,4	77,0
8	96,8	35,6	101,7	91,6
12	112,3	44,2	103,0	104,6

[00105] Il cambiamento percentuale tra la quantità di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> rilasciata dopo l'esposizione alle condizioni di conservazione rispetto alla quantità iniziale rilasciata è riassunto nella tabella seguente.

Tempo di dissoluzione (ore)	Formulazione comparativa <b>1</b> % di cambiamento dal valore iniziale	Formulazione esemplificativa <b>E</b> % di cambiamento dal valore iniziale
2	38,9%	0,7%
4	53,1%	3,8%
6	61,5%	13,9%
8	63,2%	9,9%
12	60,6%	1,6%

### **Esempio 3: Risultati *in vivo* per formulazioni a rilascio controllato non stabilizzate e stabilizzate**

[00106] Sono stati condotti studi *in vivo* per valutare la farmacocinetica clinica di formulazioni a rilascio controllato non stabilizzate e stabilizzate di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> in soggetti umani. Nello Studio A, 28 soggetti affetti da CKD di stadio 3 o stadio 4, iperparatiroidismo secondario (stadio 3: 70-1000 pg/mL di iPTH; stadio 4: 110-1000 pg/mL di iPTH) e insufficienza di vitamina D (25-idrossivitamina D al basale totale sierica da 15 ng/mL a 29 ng/mL) hanno ricevuto una singola dose orale di una capsula a rilascio controllato comprendente 450 µg o 900 µg di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>, il 20,00% in peso di paraffina dura, il 37,85% in peso di GMS, il 9,75% in peso di GELUCIRE 44/14, il 2,32% in peso di etanolo anidro, il 30,06% in peso di olio minerale e lo 0,02% in peso di BHT (Formulazione comparativa 3) o una singola dose endovenosa di 448 µg di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> in una soluzione di etanolo. Nessuna delle formulazioni comprendeva un composto cellulosico.

[00107] La concentrazione sierica di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> è aumentata gradualmente dopo la somministrazione di una dose orale. L'aumento della 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> è stato proporzionale alla dose e ha raggiunto una concentrazione sierica massima media approssimativa osservata (C<sub>max</sub>) di 32 ng/mL in seguito alla somministrazione della capsula da 900 µg. Il tempo in cui si è verificata la C<sub>max</sub> (T<sub>max</sub>) è stato di approssimativamente 13 ore dopo la dose. Al contrario, le concentrazioni di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> sono aumentate rapidamente dopo la somministrazione della dose e.v. I livelli sierici di picco sono stati raggiunti immediatamente dopo la somministrazione della dose e.v. (T<sub>max</sub> = 0,5 ore) e hanno raggiunto una C<sub>max</sub> media approssimativa di 134 ng/mL. La biodisponibilità delle dosi orali era approssimativamente dal 6 all'11%. L'emivita terminale (t<sub>1/2</sub>) della 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> dopo la somministrazione della dose orale era di approssimativamente 12-22 giorni. Non sono stati osservati effetti avversi sul calcio o fosforo sierico o sul calcio urinario in alcun gruppo di trattamento.

[00108] La 1,25-diidrossivitamina D totale sierica media è aumentata rapidamente dopo la somministrazione dell'iniezione e.v., aumentando dal basale pre-trattamento di approssimativamente 13 pg/mL entro 6 ore dopo la dose. Al contrario, la 1,25-diidrossivitamina D totale sierica media ha aumentato la dose proporzionalmente e gradualmente di approssimativamente 7 pg/mL entro 48 ore dopo la somministrazione dopo la somministrazione della capsula da 900 µg.

[00109] Il iPTH sierico non ha mostrato cambiamenti significativi nelle prime 96 ore dopo la somministrazione della dose e.v. Al contrario, il PTH sierico è diminuito gradualmente dopo il dosaggio, raggiungendo una soppressione massima di approssimativamente il 20% rispetto al basale pre-trattamento per i soggetti che hanno ricevuto la capsula da 900 µg. I parametri farmacocinetici osservati per tutti i gruppi di trattamento sono riassunti nella tabella seguente.

Parametro	450 µg p.o. (N=9)		900 µg p.o. (N=9)		448 µg e.v. (N = 9)	
	n	Media (SD)	n	Media (SD)	n	Media (SD)
	Media	Intervallo	Media	Intervallo	Media	Intervallo
Popolazione PK/PD 25-idrossivitamina D <sub>3</sub> osservata						
AUG <sub>0-42</sub> (ng*h/mL)	9	13353,12 (10606,47) 12196,45 888,39, 32885,95	9	21563,95 (9165,53) 17940,11 9292,88, 38631,91	9	43463,51 (12589,57) 47115,66 23340,59, 63006,78

AUC <sub>0-inf</sub> (ng*h/mL)	9	13353,12 (10606,47) 12196,45 888,39, 32885,95	9	21563,95 (9165,53) 17940,11 9292,88, 38631,91	9	43463,51 (12589,57) 47115,66 23340,59, 63006,78
AUC <sub>0-inf</sub> (ng*h/mL)	9	81511,71 (103037,08) 54967,57 4927,95, 333366,90	9	122901,73 (114168,13) 79902,04 25729,84, 378935,59	9	137955,58 (66746,71) 123580,87 39282,49, 243322,76
C <sub>max</sub> (ng/mL)	9	25,18 (10,134) 20,52 15,35, 42,24	9	31,54 (15,765) 30,12 12,21, 67,01	9	133,99 (19,311) 133,68 91,71, 160,91
C <sub>ultima</sub> (ng/mL)	9	18,11 (7,846) 15,84 10,30, 29,80	9	19,08 (7,611) 21,37 7,39, 27,93	9	35,07 (12,330) 36,91 12,68, 53,39
t <sub>max</sub> (h)	9	13,11 (9,597) 10,00 6,00, 36,00	9	13,56 (9,989) 10,00 2,00, 30,00 mm	9	0,49 (1638) 0,25 0,083, 2,00
λ <sub>2</sub> (h <sup>-1</sup> )	9	0,0015 (0,0028) 0,0003 0,0001, 0,0087	9	0,0003 (0,0002) 0,0004 0,0001, 0,0005	9	0,0005 (0,0002) 0,0004 0,0002, 0,0008
R <sup>2</sup>	9	0,89 (0,130) 0,96 0,662, 1000	9	0,90 (0,169) 0,99 0,523, 0,998	9	0,91 (0,090) 0,93 0,730, 1,000
t <sub>1/2</sub> (h)	9	2477,72 (2581,24) 2483,61 79,24, 8615,11	9	3228,63 (2734,74) 1937,32 1300,13, 9646,71	9	1775,86 (779,13) 1694,69 871,46, 3297,78
V <sub>d</sub> (L/ng)	9	49,42 (18,30) 50,93 23,20, 72,76	9	45,06 (19,38) 40,080 20,77, 87,51	9	20,35 (7,42) 19,550 13,04, 32,68
CL(L/ng*h)	9	0,0499 (0,0155) 0,0182 0,0030, 0,2029	9	0,0155 (0,0119) 0,0125 0,0026, 0,0389	9	0,0095 (0,0065) 0,0081 0,0041, 0,0255
F	NA	0,306 (NA)	NA	0,247 (NA)	N A	1,000 (NA)
		NA		NA	N	NA
		NA		NA		NA

[00110] I parametri farmacocinetici regolati al basale per tutti i gruppi di trattamento sono riassunti nella tabella seguente.

Parametro	450 µg p.o. (N=9)	900 µg p.o. (N=9)	448 µg e.v. (N = 9)
	n Media (SD) Mediana Intervallo	n Media (SD) Mediana Intervallo	n Media (SD) Mediana Intervallo

---

AUC <sub>0-42 giorni</sub> (ng*h/mL)	9	1394,89 (1911,41) 605,42 48,87, 4956,68	8	4525,43 (3123,29) 4801,54 148,07, 8843,74	9	19609,07 (5319,01) 18764,48 11066,02, 28611,05
AUC <sub>0-ultima</sub> (ng*h/mL)	9	1257,30 (2047,74) 48,87 -335,43, 4956,68	8	4274,27 (3488,40) 480,154 -877,99, 8843,74	9	19609,02 (5319,01) 18764,48 11066,02, 28611,05
AUC <sub>0-inf</sub> (ng*h/mL)	6	3318,90 (4606,89) 547,25	8	6791,49 (5224,54) 6872,86	9	34543,75 (22103,97) 26962,25

$C_{max}$ (ng/mL)	9	50,78, 9878,03 6,90 (4,266) 5,70 2,93, 14,87	8	285,04, 14979,17 14,17 (9,884) 12,30 2,55, 33,59	9	16868,97, 89126,53 110,33 (14,536) 111,08 76,63, 127,40
$C_{ultima}$ (ng/mL)	9	2,36 (2,257) 2,05 0,16, 5,49	8	2,64 (1,784) 3,01 0,42, 5,40	9	11,40 (5,648) 9,01 5,84, 22,86
$t_{max}$ (h)	9	13,11 (9,597) 10,00 6,00, 36,00	8	15,00 (9,621) 10,00 8,00, 30,00	9	0,49 (0,638) 0,25 0,083, 2,00
$\lambda_2$ (h <sup>-1</sup> )	6	0,018 (0,359) 0,0042 0,0008, 0,0910	7	0,0020 (0,0013) 0,0016 0,0008, 0,0037	9	0,0011 (0,0005) 0,0010 0,0004, 0,0021
$R^2$	6	0,92 (0,101) 0,96 0,743, 0,999	6	9,99 (0,020) 0,99 0,948, 1,000	9	0,92 (0,086) 0,95 0,720, 0,999
$t_{1/2}$ (h)	6	307,86 (336,42) 165,72 7,61, 914,23	6	522,96 (320,80) 530,00 189,84, 879,31	9	745,86 (437,65) 663,43 337,37, 1834,71
$V_d$ (L/Hg)	6	340,2 (269,11) 249,77 80,51, 771,79	6	82,92 (29,70) 77,11 39,96, 127,06	9	32,94 (11,00) 29,70 24,28, 58,95
$CL$ (L/ng*h)	6	4,588 (7,525) 2,119 0,101, 19,692	6	0,141 (0,080) 0,1200 0,0668, 0,2860	9	0,036 (0,014) 0,037 0,011, 0,059
$F$	NA	0,064 (NA) NA NA	NA	0,109 (NA) NA NA	NA	1,000 (NA) NA NA

[00111] Nello studio B, 20 soggetti sani con 25-idrossivitamina D sierica basale media di circa 24 ng/mL (intervallo da 11 ng/mL a 45 ng/mL) hanno ricevuto una singola dose orale di una capsula a rilascio controllato stabilizzata comprendente 900 µg di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>, il 20,00% in peso di paraffina dura, il 10,00% in peso di HPMC, il 22,55% in peso di GMS, il 9,75% in peso di GELUCIRE 44/14, il 2,32% in peso di etanolo anidro, il 35,36% in peso di olio minerale e lo 0,02% in peso di BHT (Formulazione esemplificativa F) o una singola dose endovenosa di 448 µg di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> in una soluzione di etanolo.

[00112] L'aumento graduale dei livelli di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> è stato dimostrato dal Tmax prolungato dopo la somministrazione della formulazione orale stabilizzata rispetto alla dose e.v. Il profilo farmacocinetico a seguito della somministrazione della formulazione orale stabilizzata ha dimostrato un aumento graduale delle concentrazioni di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>, con un Tmax medio di 28 ore, evitando al contempo un rapido aumento dei livelli ematici nella maggior parte dei soggetti. La somministrazione della dose e.v. ha comportato un rapido aumento delle concentrazioni di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> in tutti i soggetti. L'eliminazione del rapido aumento dei livelli di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> è stata evidenziata dalla marcata

differenza nella  $C_{max}$  osservata tra i gruppi di trattamento. La  $C_{max}$  successiva alla dose orale era di 58 ng/mL, rispetto a una  $C_{max}$  di 153 ng/mL dopo la dose e.v.

[00113] L'esposizione alla 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> a seguito della somministrazione della capsula a rilascio controllato era approssimativamente di due volte inferiore rispetto alla successiva dose e.v. nonostante la dose orale fosse approssimativamente di due volte superiore, dando come risultato una biodisponibilità approssimativamente del 25%. La  $t_{1/2}$ , la clearance (CL) e il volume di distribuzione (Vd) sembravano simili tra i gruppi di trattamento. I valori di  $t_{1/2}$  e CL erano coerenti con l'eliminazione prolungata riportata della 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>. Inoltre, i valori di Vd suggerivano che la 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> fosse mantenuta nella circolazione sistemica, probabilmente fortemente legata alla DBP. I parametri farmacocinetici osservati per tutti i gruppi di trattamento sono riassunti nella tabella seguente.

<b>Parametro</b>	<b>Capsule da 900 µg CTAP101 (N=10)</b>	<b>Iniezione di 448 µg CTAP101 (N=10)</b>
<b>AUC<sub>0-1</sub> (ng h/mL)</b>		
Media (SD)	21545,20 (7054,02)	25274,44 (7206,93)
Mediana	19904,00	25810,85
Minimo, massimo	10176,40, 35885,02	8434,02, 35382,55
<b>AUC<sub>0-inf</sub> (ng h/mL)</b>		
Media (SD)	77945,13 (55896,15)	55234,52 (27268,64)
Mediana	58974,22	51247,29
Minimo, massimo	19504,43, 194796,33	22979,18, 119865,38
<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>		
Media (SD)	57,657 (39,3810)	153,029 (20,8620)
Mediana	37,925	152,890
Minimo, massimo	24,43, 146,86	125,94, 185,33
<b>t<sub>max</sub> (h)</b>		
Media (SD)	28,100 (27,4000)	0,272 (0,2910)
Mediana	21,000	0,167
Minimo, massimo	4,00, 96,00	0,05, 1,00
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>		
Media (SD)	1389,40 (144,48)	660,23 (415,82)
Mediana	1042,60	607,65
Minimo, massimo	557,32, 4173,67	238,46, 1733,68
<b>λ<sub>2</sub>(h<sup>-1</sup>)</b>		
Media (SD)	0,00072 (0,00036)	0,00136(0,00071)
Mediana	0,00067	0,00115
Minimo, massimo	0,00017, 0,00124	0,00040, 000291
<b>CL (L/h)</b>		
Media (SD)	0,0064 (0,0027)	0,0098 (±0,0046)

Mediana	0,0066	0,0087
Minimo, massimo	0,0018, 0,0098	0,0037, 0,0195
<b>Vd (L)</b>		
Media (SD)	9,27 (0,97)	7,50 (1,19)
Mediana	9,39	7,24
Minimo, massimo	7,93, 10,49	6,02, 9,77
<b>R<sup>2</sup></b>		
Media (SD)	0,80 (0,24)	0,92 (0,075)
Mediana	0,88	0,94
Minimo, massimo	0,25, 0,99	0,74, 1,0
<b>F</b>		
Media	0,42 (0,14)	N/A
Mediana	0,39	NA
Minimo, massimo	0,20, 0,71	N/A

biodisponibilità media dei singoli soggetti

**Abbreviazioni:** N/A, non applicabile

[00114] I parametri farmacocinetici regolati al basale per tutti i gruppi di trattamento sono riassunti nella tabella seguente.

<b>Parametro</b>	<b>Capsule da 900 µg CTAP101 (N=10)</b>	<b>Iniezione di 448 µg CTAPI91 (N=10)</b>
<b>AUC<sub>0-1</sub> (ng*h/mL)</b>		
Media (SD)	6891,81 (6678,97)	13583,95 (3908,42)
Mediana	4360,23	14853,46
Minimo, massimo	1017,88, 20340,68	5302,50, 17194,59
<b>AUC<sub>0-ultima</sub> (ng*h/mL)</b>		
Media (SD)	9418,00 (9410,58)	17735,09 (5249,38)
Mediana	5420,04	18229,25
Minimo, massimo	1179,07, 28031,64	9820,16, 25534,45
<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>		
Media (SD)	35,867 (39,3886)	133,653 (20,7925)
Mediana	14,910	133,785
Minimo, massimo	6,50, 120,52	105,88, 166,34
<b>t<sub>max</sub> (h)</b>		
Media (SD)	28,100 (27,4001)	0,272 (0,2914)
Mediana	21000	0,167
Minimo, massimo	4,00, 96,00	0,05, 1,00
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>		
Media (SD)	270,61 (215,00)	264,08 (82,23)
Mediana	194,00	269,57
Minimo, massimo	107,90, 832,70	132,46, 382,99
<b>λ<sub>2</sub>(h<sup>-1</sup>)</b>		
Media (SD)	0,00362 (0,00182)	0,00292 (0,00112)
Mediana	0,00363	0,00257
Minimo, massimo	0,00083, 0,00624	0,00181, 0,00523
<b>CL (L/h)</b>		
Media (SD)	0,027 (0,0063)	0,028 (0,0093)
Mediana	0,028	0,025
Minimo, massimo	0,012, 0,033	0,018, 0,046
<b>Vd (L)</b>		
Media (SD)	8,78 (3,98)	9,74 (2,02)
Mediana	8,08	9,47
Minimo, massimo	5,06, 14,17	6,54, 13,27
<b>R<sup>2</sup></b>		
Media (SD)	0,83 (0,22)	0,92 (0,072)
Mediana	0,88	0,94
Minimo, massimo	0,25, 1,0	0,74, 1,0
<b>F</b>		
Media (SD)	0,25(0,24)	N/A
Mediana	0,16	N/A
Minimo, massimo	0,037, 0,75	N/A

media delle biodisponibilità dei singoli soggetti

**Abbreviazioni:** N/A, non applicabile

[00115] Lo studio ha dimostrato che la formulazione a rilascio controllato stabilizzata ha modificato il tasso di assorbimento della 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>, producendo un aumento più graduale dei livelli sierici di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>, pur mantenendo le caratteristiche di distribuzione ed eliminazione. La formulazione stabilizzata ha dimostrato parametri farmacocinetici migliorati, come aumento di T<sub>max</sub>, AUC e biodisponibilità, rispetto alla stessa dose della formulazione non stabilizzata nello Studio A.

[00116] Nello studio C, 78 soggetti affetti da CKD di stadio 3 (eGFR 25-70 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), SHPT (> 70 pg/mL di iPTH plasmatico) e insufficienza di vitamina D (25-idrossivitamina D basale totale sierica da 10 ng/mL a 29 ng/mL) hanno ricevuto dosi orali giornaliere di formulazioni a rilascio controllato stabilizzate comprendenti 30 µg, 60 µg o 90 µg di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>, il 20,00% in peso di paraffina dura, il 10,00% in peso di HPMC, il 22,55% in peso di GMS, il 9,75% in peso di GELUCIRE 44/14, il 2,32% in peso di etanolo anidro, il 35,36% in peso di olio minerale e lo 0,02% in peso di BHT (Formulazioni esemplificative C, D ed E dall'Esempio 2) o placebo per 6 settimane.

[00117] Le concentrazioni di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> sierica basale media erano comparabili tra i gruppi di trattamento e variavano da approssimativamente 16 a 20 ng/mL. Dopo il trattamento con 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>, i livelli medi di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> sierica sono aumentati gradualmente e in modo proporzionale alla dose in seguito alla ripetuta somministrazione giornaliera di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> e hanno iniziato ad avvicinarsi allo stato stazionario entro 6 settimane (Figura 4). I valori di C<sub>max</sub> regolata al basale media erano approssimativamente di 28, 60 e 86 ng/mL per i gruppi cui sono stati somministrati rispettivamente 30 µg, 60 µg e 90 µg di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>. Le esposizioni medie alla 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>, valutate come AUC<sub>0-6 settimane</sub> regolata allo sfondo, sono state proporzionali alla dose tra i gruppi di dosi. Dopo l'ultima dose, i livelli di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> sierica media sono diminuiti lentamente, ma entro la fine dello studio sono rimasti al di sopra del basale per tutti i gruppi. È stato determinato che la t<sub>1/2</sub> media è approssimativamente tra 25 e 50 giorni. I parametri farmacocinetici regolati al basale per la 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> sono riassunti nella tabella seguente.

	<b>Placebo</b>	<b>30 µg</b>	<b>60 µg</b>	<b>90 µg</b>
<b>Basale (ng/mL)</b>				
Media (SD)	16,4 (8,2)	16,2 (7,3)	19,8 (8,7)	18,4 (9,8)
<b>Placebo      30 µg      60 µg      90 µg</b>				
Mediana	12,9	17,2	21,2	16,7
Minimo, massimo	4,4, 30,4	5,0, 25,8	5,8, 32,5	6,7, 38,9
<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>				
Media (SD)	4,1 (3,5)	27,8 (8,2)	60,3 (19,0)	85,7 (26,9)
Mediana	3,1	28,1	60,8	76,0
Minimo, massimo	0,6, 13,8	10,8, 43,4	30,3, 89,5	55,4, 146,4
<b>AUC<sub>0-6 settimane</sub> (ng d/mL)</b>				
Media (SD)	45,9 (60,0)	709,2 (246,3)	1531,4 (374,8)	2134,3 (584,3)
Mediana	32,1	6843,0	1573,0	1963,8
Minimo, massimo	-60,1, 222,3	307,8, 1249,0	712,7, 2221,8	1377,5, 3207,3
<b>t<sub>max</sub> (d)</b>				

Media (SD)	N/A	37,8 (10,4)	41,1 (5,2)	42,6 (5,3)
Mediana	N/A	42,50	43,0	43,0
Minimo, massimo	N/A	8,0, 44,0	29,0, 45,0	35,0, 57,0
<b>t<sub>1/2</sub> (d)</b>				
Media (SD)	N/A	25,8 (16,3)	33,1 (9,3)	50,1 (51,0)
Mediana	N/A	24,1	31,6	37,7
Minimo, massimo	N/A	5,2, 52,6	17,4, 52,3	23,2, 224,0

[00118] Le concentrazioni sieriche basali medie di 1,25-diidrossivitamina D erano paragonabili tra i gruppi di trattamento e aumentavano gradualmente, in modo simile all'effetto sulle concentrazioni sieriche di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>. I valori di C<sub>max</sub> regolata al basale ± SD media erano più alti nei gruppi dei 60 µg e 90 µg (18,4 ± 6,24 e 19,9 ± 14,30 ng/mL, rispettivamente) rispetto ai gruppi con placebo e dei 30 µg (5,7 ± 6,35 e 6,4 ± 7,66 ng/mL, rispettivamente). Le esposizioni medie a 1,25-diidrossivitamina D, valutate come AUC<sub>0-6 settimane</sub> regolata al basale, sono state proporzionali alla dose tra i gruppi di dosi di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>. I parametri farmacocinetici regolati al basale per la 1,25-diidrossivitamina D sono riassunti nella tabella seguente.

	<b>Placebo N=23</b>	<b>30 µg N=12</b>	<b>60 µg N=16</b>	<b>90 µg N=14</b>
<b>Basale (pg/mL)</b>				
Media (SD)	20,8 (10,11)	18,3 (7,53)	20,6 (7,62)	20,6 (7,29)
Mediana	17,0	17,0	18,0	21,0
Minimo, massimo	7,0, 41,4	5,1, 30,7	8,2, 33,6	9,3, 34,5
<b>C<sub>max</sub> (Pg/mL)</b>				
Media (SD)	7,6 (5,71)	6,4 (7,66)	18,4 (6,24)	19,9(14,30)
Mediana	4,9	5,0	18,4	18,9
Minimo, massimo	1,9, 22,6	-6,3, 21,0	7,3, 29,9	-11,6, 48,3
<b>AUC<sub>0-6settimane</sub> (g·d/mL)</b>				
Media (SD)	11,5 (112,97)	100,6 (185,38)	249,9 (198,83)	371,1 (290,81)
Mediana	16,2	23,0	298,7	352,2
Minimo, massimo	-267,1, 219,8	-145,4, 452,3	-191,7, 563,6	-5,8, 1235,8
<b>t<sub>max</sub> (d)</b>				
Media (SD)	24,4 (15,55)	16,8 (16,09)	26,4 (11,52)	25,5 (13,88)
Mediana	23,0	12,0	23,0	23,00
Minimo, massimo	2,0, 45,0	1,0, 44,0	8,0, 44,0	1,0, 44,0

[00119] Le formulazioni a rilascio controllato stabilizzate di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> hanno aumentato i livelli sierici totali di 25-idrossivitamina D a ≥30 ng/mL in un numero significativamente maggiore di soggetti in tutti i gruppi attivi rispetto al placebo. Allo stesso modo, le formulazioni stabilizzate hanno significativamente ridotto l'iPTH plasmatico medio rispetto al basale in tutti i gruppi di dosi rispetto al placebo.

[00120] La somministrazione giornaliera di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> in una formulazione a rilascio controllato stabilizzata ha aumentato la 25-idrossivitamina D totale sierica media in proporzione alla dose somministrata. La dose più bassa somministrata (30 µg) ha aumentato la 25-idrossivitamina D totale sierica alla fine del trattamento di  $15,6 \pm 1,7$  (SE) ng/mL rispetto al basale pre-trattamento ( $21,7 \pm 1,8$  ng/mL) e la dose più alta (90 µg) ha aumentato la 25-idrossivitamina D totale sierica di  $61,1 \pm 6,1$  ng/mL da  $21,8 \pm 1,2$  ng/mL. Al contrario, è stata osservata una riduzione alla fine del trattamento di  $1,2 \pm 0,7$  ng/mL nei gruppi con placebo combinati. Le differenze tra i gruppi di trattamento e con placebo sono state significative per tutti e tre i livelli di dose studiati ( $p < 0,0001$ ). Il livello di 25-idrossivitamina D sierica media nel gruppo di dose da 30 µg alla fine del trattamento era di  $37,3 \pm 1,8$  ng/mL (leggermente superiore a un livello adeguato minimo specificato da K/DOQI di 30 ng/mL), indicando che 30 µg era la dose efficace minima.

[00121] La percentuale di soggetti trattati che raggiungevano livelli di 25-idrossivitamina D totale sierica di  $\geq 30$  ng/mL alla fine del trattamento era del 92,3%, 100,0% e 100,0%) nei gruppi di dosi di 30 µg, 60 µg e 90 µg rispetto allo 0% nel gruppo con placebo. Queste differenze nei tassi di risposta tra trattamento con sostanza attiva e placebo erano tutte significative ( $p < 0,001$ ).

[00122] L'iPTH plasmatico medio è diminuito alla fine del trattamento in proporzione alla dose somministrata di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>. La dose più bassa somministrata (30 µg) ha ridotto l'iPTH del  $20,2 \pm 5,8$  (SE) % rispetto al basale pre-trattamento e la dose più alta (90 µg) ha ridotto l'iPTH del  $35,9 \pm 4,2\%$ . Un aumento del  $17,2 \pm 7,8\%$  è stato osservato alla fine del trattamento nei gruppi con placebo combinati. Le differenze tra i gruppi che assumono 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> e placebo sono state significative per tutti e tre i livelli di dose studiati ( $p < 0,005$ ) e si sono confrontati favorevolmente con le differenze osservate con un trattamento più lungo negli studi controllati con placebo con le terapie ormonali sostitutive di vitamina D più potenti e calcemiche (ad esempio, doxercalciferolo, paricalcitol e calcitriolo).

[00123] Le percentuali di soggetti che hanno ricevuto 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> che hanno ottenuto riduzioni confermate (vale a dire due misurazioni consecutive) dell'iPTH di almeno il 20% o 30% rispetto al basale pre-trattamento alla fine del trattamento sono aumentate con la dose fino a 60 µg. Tassi di risposta simili sono stati osservati nei gruppi di trattamento da 60 e 90 µg, indicando che in questo studio non sono stati osservati ulteriori benefici nella riduzione dell'iPTH per la dose di 90 µg. I tassi di risposta per una riduzione confermata del

20% dell'iPTH sono stati del 38,5%, 70,6% e 76,5% per i gruppi di dosi da 30 µg, 60 µg e 90 µg, rispettivamente rispetto al 9,7% nel gruppo con placebo combinato. Le differenze nei tassi di risposta osservati per una riduzione del 20% erano significative solo per i gruppi di dosi da 60 µg e 90 µg ( $p < 0,005$ ) e per una riduzione del 30% erano significativi in tutti e tre i gruppi di dosi ( $p < 0,05$ ). I dati hanno supportato la conclusione che 30 µg al giorno di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> in una formulazione a rilascio controllato stabilizzata rappresentano la dose efficace minima.

[00124] Le formulazioni stabilizzate di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> non hanno avuto alcun effetto clinicamente significativo su albumina corretta-calcio sierico corretto, sul fosforo sierico e sull'escrezione urinaria del calcio. Non sono stati osservati effetti avversi sul calcio sierico o sul fosforo sierico o sul calcio urinario durante il periodo di trattamento di 6 settimane.

[00125] Le analisi di farmacocinetica hanno rivelato che le formulazioni stabilizzate di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> hanno aumentato l'esposizione di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> nell'arco di 6 settimane (AUC e C<sub>max</sub>) in modo proporzionale alla dose nei tre gruppi di dosi senza alcuna differenza di t<sub>1/2</sub>. Dopo 6 settimane di somministrazione, i tre gruppi di trattamento non avevano raggiunto lo stato stazionario. Tuttavia, la modellazione dello stato stazionario ha dimostrato che lo stato stazionario sarebbe stato raggiunto entro 7-9 settimane in tutti i gruppi di dosi.

[00126] I dati di questo studio hanno dimostrato chiaramente che le formulazioni a rilascio controllato stabilizzate di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> erano efficaci nell'innalzare la 25-idrossivitamina D totale sierica al livello minimo adeguato di 30 ng/mL e nel ridurre l'iPTH plasmatico. Lo Studio ha anche dimostrato che le formulazioni stabilizzate di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> non hanno avuto alcun impatto clinicamente significativo sul calcio o sul fosforo sierico alle dosi studiate.

[00127] ***Esempio 4: Profilo farmacocinetico e farmacodinamico del calcifediolo a rilascio modificato in soggetti affetti da CKD con iperparatiroidismo secondario e insufficienza di vitamina D***

[00128] Uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a dose ripetuta, di sicurezza, efficacia e PK/PD su capsule stabilizzate a rilascio prolungato di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> (calcifediolo, 25D<sub>3</sub>) è stato condotto in 2 coorti di soggetti. Per questo studio sono stati reclutati soggetti maschi e femmine di età compresa tra 18 e 85 anni affetti da CKD di stadio 3 (eGFR di 25-70 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), insufficienza di vitamina D (25-

idrossivitamina D  $\geq 10$  e  $\leq 29$  ng/mL), SHPT (iPTH plasmatico  $> 70$  pg/mL) e che non richiedono emodialisi regolare. I soggetti idonei nella prima coorte sono stati randomizzati in 3 gruppi di trattamento in un rapporto 1:1:1: 2 gruppi hanno ricevuto le capsule a dosi orali giornaliere di 60 o 90  $\mu$ g, rispettivamente, e 1 gruppo ha ricevuto una capsula placebo corrispondente. I soggetti nella coorte 2 sono stati randomizzati in 2 gruppi di trattamento in un rapporto 1:1: 1 gruppo ha ricevuto 30  $\mu$ g di capsule al giorno e l'altro ha ricevuto placebo. I soggetti di ciascuna coorte hanno completato 6 settimane di trattamento e hanno preso parte a un periodo di follow-up di 6 settimane, durante il quale campioni per PK e PD sono stati raccolti settimanalmente. Calcio sierico (Ca), fosforo (P), 25D<sub>3</sub>, 1,25-diidrossivitamina D totale (1,25D) e iPTH plasmatico sono stati monitorati settimanalmente durante 6 settimane di trattamento e 6 settimane di follow-up. I modelli ANCOVA hanno esaminato l'associazione tra esposizione di 25D<sub>3</sub> e variazione rispetto al basale per 1,25D e iPTH. Le covariate incluse erano eGFR al basale, peso corporeo e altezza, sesso, età, razza, stato diabetico e concentrazione basale di 1,25D o iPTH.

[00129] La Figura 4 mostra le risultanti concentrazioni medie di calcifediolo regolate al basale per gruppo di trattamento (popolazione PK). I livelli medi di calcifediolo sierico sono aumentati gradualmente e in modo proporzionale alla dose e hanno iniziato ad avvicinarsi allo stato stazionario entro 6 settimane. Dopo 6 settimane di follow-up, i livelli sono diminuiti ma sono rimasti al di sopra del basale in tutti i gruppi trattati attivamente.

[00130] La Figura 5 mostra i parametri PK regolati al basale risultanti per le concentrazioni di calcifediolo per gruppo di trattamento (popolazione PK).

[00131] La Figura 6 mostra i livelli sierici di 1,25-diidrossivitamina D corretti al basale risultanti durante il trattamento di 6 settimane (popolazione PK). I livelli di 1,25 diidrossivitamina D totale sierica regolata al basale media sono aumentati nel tempo in quei soggetti a cui sono state somministrate le capsule attive, rispetto a quelli a cui è stato somministrato placebo.

[00132] La Figura 7 mostra un riepilogo dei risultanti parametri PK a dose ripetuta regolati al basale per 1,25-diidrossivitamina D sierica per gruppo di trattamento (popolazione PK).

[00133] La Figura 8 mostra la percentuale media risultante del basale nei livelli plasmatici di iPTH durante il trattamento di 6 settimane (popolazione PK). Le capsule attive hanno ridotto significativamente l'iPTH plasmatico medio rispetto al basale del 21%, 33% e 39% in tutti i gruppi di dosi (rispettivamente 30, 60 e 90  $\mu$ g) rispetto a un aumento del 17% nel gruppo con placebo combinato.

[00134] La Figura 9 mostra un riepilogo dei risultanti parametri PK a dose ripetuta regolati al basale per l'IPTH plasmatico per gruppo di trattamento (popolazione PK).

[00135] Le Figure 10 e 11 mostrano il cambiamento percentuale dal basale alla fine del trattamento per l'IPTH plasmatico rispetto al calcifediolo regolato al basale e all'esposizione di 1,25-diidrossivitamina D ( $AUC_{0-6\text{settimane}}$ ) nella popolazione PK. Le riduzioni percentuali di iPTH plasmatico dal basale alla fine del trattamento sono aumentate con l'aumentare delle esposizioni sieriche di calcifediolo e 1,25 diidrossivitamina D totale durante il trattamento (esprese come  $AUC_{0-6\text{ settimane}}$  regolata al basale).

[00136] Le capsule di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> a rilascio prolungato stabilizzate hanno normalizzato i livelli di 25D nella maggior parte dei soggetti e hanno ridotto significativamente l'IPTH in tutti i gruppi di dosi (30, 60 e 90 µg). Le capsule di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> a rilascio prolungato stabilizzate hanno aumentato gradualmente i livelli di 25D<sub>3</sub> sierica e 1,25D sierica con aumenti dell'esposizione dipendenti dalla dose. L'esposizione sia di 25D<sub>3</sub> sia di 1,25D totale erano significativamente e inversamente associate al cambiamento rispetto al basale per l'iPTH plasmatico. Solo eGFR era una covariata significativa in entrambi i modelli. Questi risultati dimostrano che le capsule di 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> a rilascio prolungato stabilizzate hanno normalizzato in modo affidabile i livelli di 25D, aumentato i livelli sierici di 1,25D e soppresso l'IPTH plasmatico elevato senza effetti clinicamente significativi su Ca e P sierici alle dosi studiate.

\*\*\*

[00137] La descrizione che precede viene data soltanto ai fini della chiarezza di comprensione, e da essa non devono essere intese limitazioni non necessarie, dal momento che le modifiche nell'ambito dell'invenzione possono essere evidenti a coloro che possiedono ordinaria competenza nella tecnica.

[00138] Nel corso della presente descrizione dettagliata e delle rivendicazioni che seguono, a meno che il contesto non richieda diversamente, la parola "comprendere" o variazioni quali "comprende" e "comprendente" sarà intesa implicare l'inclusione di un numero intero o di una fase menzionato/a o di un gruppo di numeri interi o di fasi menzionati/e, ma non l'esclusione di qualsiasi altro numero intero o fase o gruppo di numeri interi o di fasi.

[00139] Nell'intera descrizione particolareggiata, in cui le composizioni sono descritte come includenti componenti o materiali, è contemplato che le composizioni possano anche consistere essenzialmente in, o consistere in, qualsiasi combinazione delle componenti o dei

materiali recitati, salvo diversamente descritto. Analogamente, laddove i metodi sono descritti come includenti particolari fasi, è contemplato che i metodi possano anche consistere essenzialmente in, o consistere in, qualsiasi combinazione delle fasi recitate, salvo diversamente descritto. L'invenzione descritta in termini illustrativi nel presente contesto può essere opportunamente messa in pratica in assenza di un qualsiasi elemento o fase che non sia specificamente descritto nel presente contesto.

[00140] La pratica di un metodo descritto nel presente contesto e le singole fasi dello stesso possono essere eseguite manualmente e/o con l'ausilio di apparecchiature elettroniche. Sebbene i processi siano stati descritti facendo riferimento a forme di realizzazione particolari, una persona di ordinaria competenza nella tecnica apprezzerà prontamente che possono essere utilizzati altri modi per eseguire le azioni associate ai metodi. Ad esempio, l'ordine di varie delle fasi può essere modificato senza discostarsi dall'ambito del metodo, salvo diversamente indicato. Inoltre, alcune delle singole fasi possono essere combinate, omesse o ulteriormente suddivise in fasi aggiuntive.

[00141] L'ambito dell'invenzione è definito dalle seguenti rivendicazioni.

### **Rivendicazioni**

1. Formulazione orale a rilascio controllato di un composto della vitamina D comprendente uno o entrambe tra 25-idrossivitamina D<sub>2</sub> e 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>, la formulazione comprendendo una matrice che si lega in modo rilasciabile e rilascia in modo controllabile il composto della vitamina D, la matrice comprendendo un etere di cellulosa, in cui l'etere di cellulosa è presente in una quantità di almeno il 5 della formulazione, in base al peso totale della formulazione escludendo eventuali rivestimenti o gusci aggiuntivi (% in peso).

2. Formulazione orale stabilizzata per il rilascio controllato di un composto della vitamina D, detta formulazione comprendendo una miscela di:

una o entrambe tra 25-idrossivitamina D<sub>2</sub> e 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>;

una matrice cerosa; e

un agente stabilizzante, che comprende un etere di cellulosa, in cui l'etere di cellulosa è presente in una quantità di almeno il 5% della formulazione, in base al peso totale della formulazione escludendo eventuali rivestimenti o gusci aggiuntivi (% in peso).

3. La formulazione di una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, detta formulazione comprendendo una miscela di:

una o entrambe tra 25-idrossivitamina D<sub>2</sub> e 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>; una matrice cerosa; e

una quantità efficace di agente stabilizzante, che comprende un etere di cellulosa, per mantenere una differenza inferiore al 30% tra la quantità di composto della vitamina D rilasciato in qualsiasi dato punto temporale dopo quattro ore durante i test di dissoluzione *in vitro* dopo l'esposizione per due mesi alle condizioni di conservazione di 25 °C e umidità relativa del 60% e la quantità rilasciata nello stesso punto temporale di dissoluzione durante la dissoluzione *in vitro* condotta prima dell'esposizione della formulazione alle condizioni di conservazione.

4. La formulazione di una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, detta formulazione comprendendo:

una matrice cerosa caricata attiva comprendente una o entrambe tra 25-idrossivitamina D<sub>2</sub> e 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>; e

l'agente stabilizzante di etere di cellulosa;

in cui la formulazione rilascia una quantità di 25-idrossivitamina D durante la dissoluzione *in vitro* dopo due mesi di esposizione a una conservazione di 25 °C e umidità relativa del 60% che varia in qualsiasi dato punto temporale di dissoluzione rispetto alla quantità rilasciata nello stesso punto temporale di dissoluzione durante la dissoluzione *in vitro* condotta prima di esporre la formulazione alle condizioni di conservazione del 30% o inferiore in assenza dell'agente stabilizzante cellulosico.

**5.** La formulazione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui l'etere di cellulosa comprende:

(a) un etere di cellulosa scelto dal gruppo costituito da metilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, idrossietilmetilcellulosa, idrossietilcellulosa e idrossipropilcellulosa; o

(b) idrossipropilmetilcellulosa.

**6.** La formulazione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui la matrice comprende una matrice cerosa comprendente un agente di rilascio controllato, un emulsionante e un potenziatore di assorbimento.

**7.** La formulazione secondo la rivendicazione 6, in cui:

(a) l'agente di rilascio controllato comprende paraffina; e/o

(b) l'emulsionante ha un valore di HLB inferiore a 7, in cui facoltativamente l'emulsionante comprende glicerolo monostearato; e/o

(c) il potenziatore di assorbimento ha un valore di HLB in un intervallo da circa 13 a circa 18, in cui facoltativamente il potenziatore di assorbimento è una miscela di lauroil macrogliceridi e lauroil poliossilgliceridi.

**8.** La formulazione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 6-7, comprendente inoltre:

(a) un veicolo oleoso; o

(b) olio minerale.

**9.** La formulazione secondo la rivendicazione 8, in cui la formulazione comprende circa il 20% in peso di paraffina, da circa il 20% in peso a circa il 25% in peso di glicerolo monostearato, circa il 10% in peso di una miscela di lauroil macrogolgliceridi e lauroil poliossilgliceridi, da circa il 30% in peso a circa il 35% in peso di olio minerale e da circa il 10% in peso a circa il 15% in peso di idrossipropilmetilcellulosa.

**10.** Formulazione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 6-9, in cui la formulazione comprende:

(a) glicerolo monostearato; e/o

(b) uno o più gliceridi poliglicolizzati.

**11.** Forma di dosaggio a rilascio prolungato sotto forma di capsula orale, compressa, bustina o confetto, comprendente una formulazione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti.

**12.** Formulazione o forma di dosaggio a rilascio prolungato stabilizzato secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-11 per l'uso in un metodo di trattamento che comprende:

(a) l'integrazione di vitamina D in un paziente; o

(b) il trattamento o la prevenzione di una patologia sensibile alla vitamina D in un paziente.

**13.** La formulazione o forma di dosaggio per l'uso in un metodo di trattamento secondo la rivendicazione 12, in cui la patologia è scelta tra cancro (ad esempio, cancro di mammella, polmone, pelle, melanoma, colon, colon-retto, retto, prostata e ossa), patologie autoimmuni, ad esempio, diabete di tipo I, sclerosi multipla, artrite reumatoide, polimiosite, dermatomiosite, sclerodermia, fibrosi, morbo di Graves, tiroidite di Hashimoto, rigetto di trapianto acuto o cronico, malattia dell'innesto contro l'ospite acuta o cronica, malattia infiammatoria intestinale, morbo di Crohn, lupus eritematoso sistemico, sindrome di Sjogren, eczema e psoriasi, dermatite, inclusa dermatite atopica, dermatite da contatto, dermatite allergica e/o dermatite cronica, patologie infiammatorie, ad esempio, asma, broncopneumopatia cronica ostruttiva, nefropatia policistica, sindrome dell'ovaio policistico, pancreatite, nefrite, epatite e/o infezione, ipertensione, patologie cardiovascolari, ad esempio soggetti affetti da aterosclerosi, arteriosclerosi, coronaropatia, patologia cerebrovascolare,

patologia vascolare periferica, infarto del miocardio, ischemia miocardica, ischemia cerebrale, ictus, insufficienza cardiaca congestizia, cardiomiopatia, obesità o altri disturbi del peso, disturbi lipidici [ad esempio, iperlipidemia, dislipidemia incluse dislipidemia diabetica associata e dislipidemia mista, ipoalfalipoproteinemia, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia e bassa HDL (lipoproteina ad alta densità)], disturbi metabolici (ad esempio, sindrome metabolica, diabete mellito di tipo II, diabete mellito di tipo I, iperinsulinemia, alterata tolleranza al glucosio, insulino-resistenza, complicanza diabetica, inclusa neuropatia, nefropatia, osteoporosi, retinopatia, ulcera del piede diabetico e cataratta) e/o trombosi.

**14.** La formulazione o forma di dosaggio per l'uso in un metodo di trattamento secondo la rivendicazione 12, in cui la patologia è scelta tra (i) nelle paratiroidi - ipoparatiroidismo, pseudoipo-paratiroidismo, iperparatiroidismo secondario; (ii) nel pancreas - diabete; (iii) nella tiroide - carcinoma midollare; (iv) nella pelle - psoriasi; rimarginazione delle ferite; (v) nel polmone - sarcoidosi e tubercolosi; (vi) nel rene - nefropatia cronica, rachitismo resistente alla vitamina D ipofosfatemico, rachitismo dipendente dalla vitamina D; (vii) nelle ossa - trattamento anticonvulsivante, fibrogenesi imperfetta dell'osso, osteite fibroso-cistica, osteomalacia, osteoporosi, osteopenia, osteosclerosi, osteodistrofia renale, rachitismo; (viii) nell'intestino - antagonismo glucocorticoide, ipercalcemia idiopatica, sindrome da malassorbimento, steatorrea, sprue tropicale; e (ix) disturbi autoimmuni.

**15.** La formulazione o la forma di dosaggio per l'uso in un metodo di trattamento secondo la rivendicazione 12, in cui la patologia:

(a) è scelta tra cancro, disturbi dermatologici (ad esempio, psoriasi), disturbi paratiroidi (ad esempio, iperparatiroidismo e iperparatiroidismo secondario), disturbi ossei (ad esempio, osteoporosi) e disturbi autoimmuni; o

(b) è iperparatiroidismo secondario.

**16.** La formulazione o la forma di dosaggio per l'uso in un metodo di trattamento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 12-15, in cui il paziente:

(a) è affetto da nefropatia cronica (CKD); o

(b) è affetto da nefropatia cronica che è di Stadio 3 o 4; o

(c) è affetto da nefropatia cronica che è di Stadio 3 o 4 e presenta carenza di vitamina D.

**17.** La formulazione o la forma di dosaggio per l'uso in un metodo di trattamento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 12-16, in cui il paziente è:

(a) un essere umano; o

(b) un essere umano adulto.

**18.** La formulazione o la forma di dosaggio per l'uso in un metodo di trattamento secondo la rivendicazione 17, opzione (b), in cui la formulazione o la forma di dosaggio viene somministrata a un paziente adulto affetto da iperparatiroidismo secondario alla nefropatia cronica di Stadio 3 o 4.

**19.** La formulazione o la forma di dosaggio per l'uso in un metodo di trattamento secondo la rivendicazione 18, in cui la formulazione fornisce 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> in una formulazione orale a rilascio controllato comprendente una matrice che lega in modo rilasciabile e rilascia in modo controllabile la 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>, la matrice comprendendo un etere di cellulosa, in cui l'etere di cellulosa è presente in una quantità di almeno il 5% in peso della formulazione.

**20.** La formulazione o la forma di dosaggio per l'uso in un metodo di trattamento secondo la rivendicazione 18 o la rivendicazione 19, in cui il paziente presenta carenza di vitamina D, avendo livelli sierici di 25-idrossivitamina D inferiori a 30 ng/mL.

Figura 1A

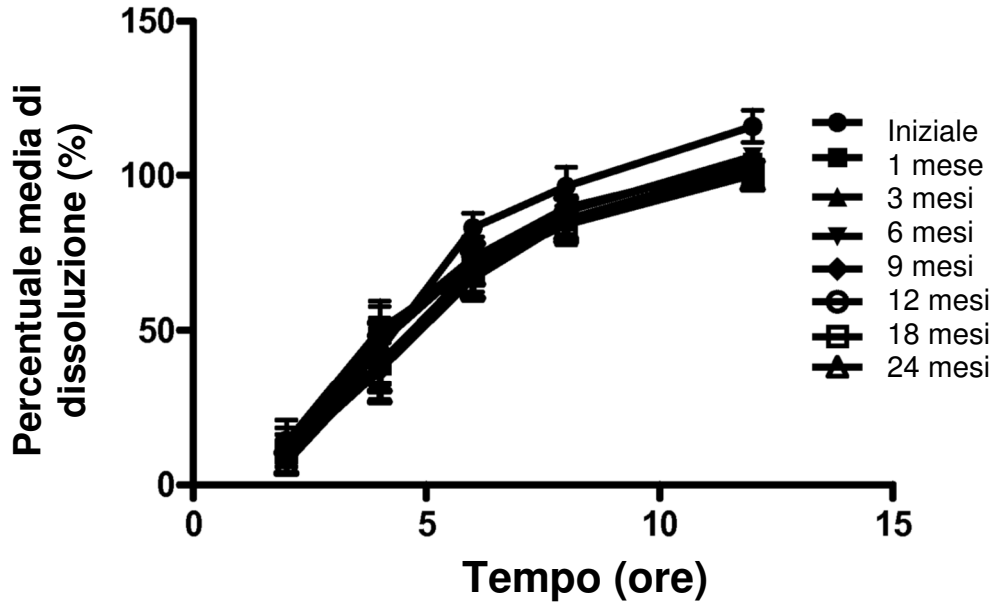
30  $\mu\text{g}$  - 25 °C/60% UR

Figura 1B

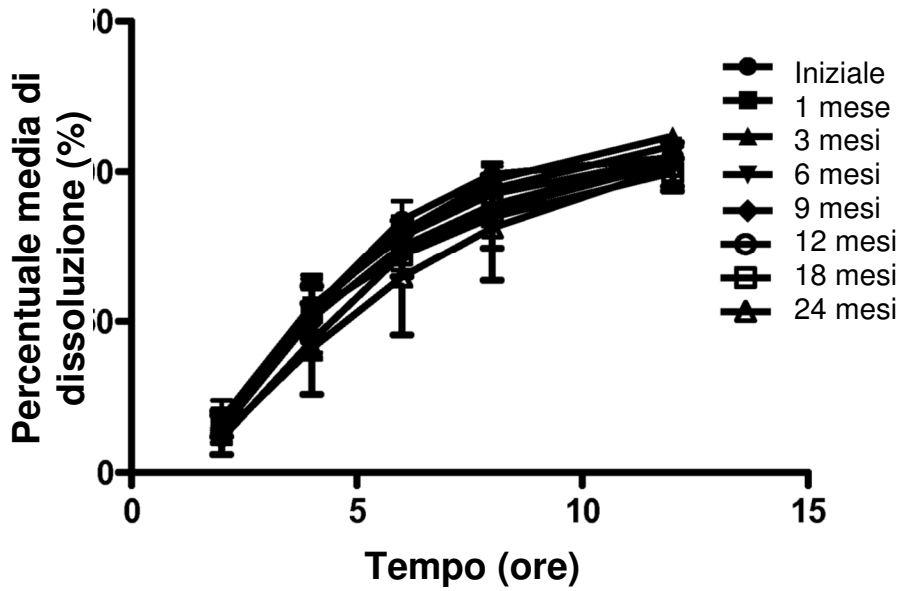
60  $\mu\text{g}$  - 25 °C/60% UR

Figura 1C

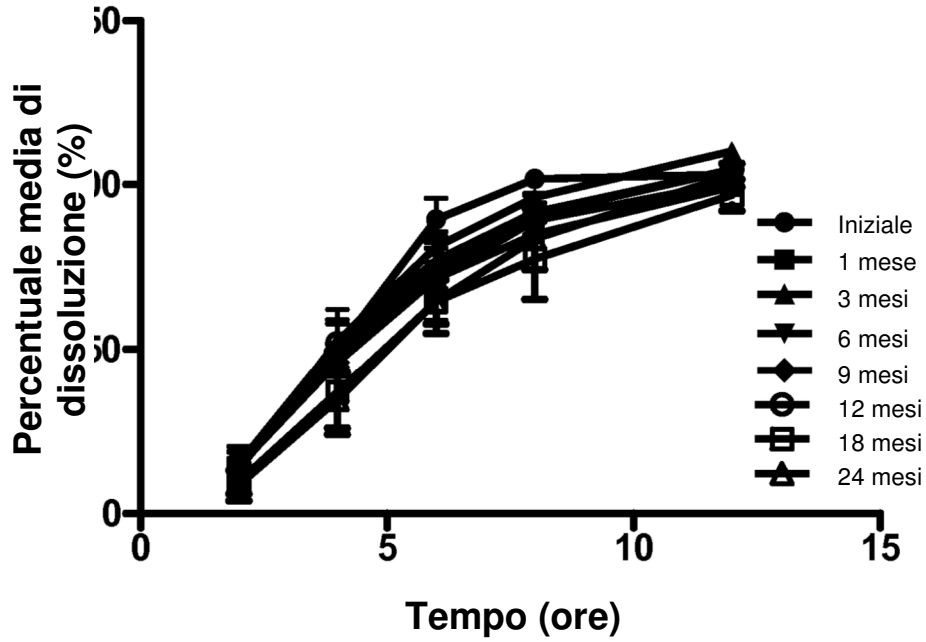
90  $\mu\text{g}$  - 25 °C/60% UR

Figura 2A

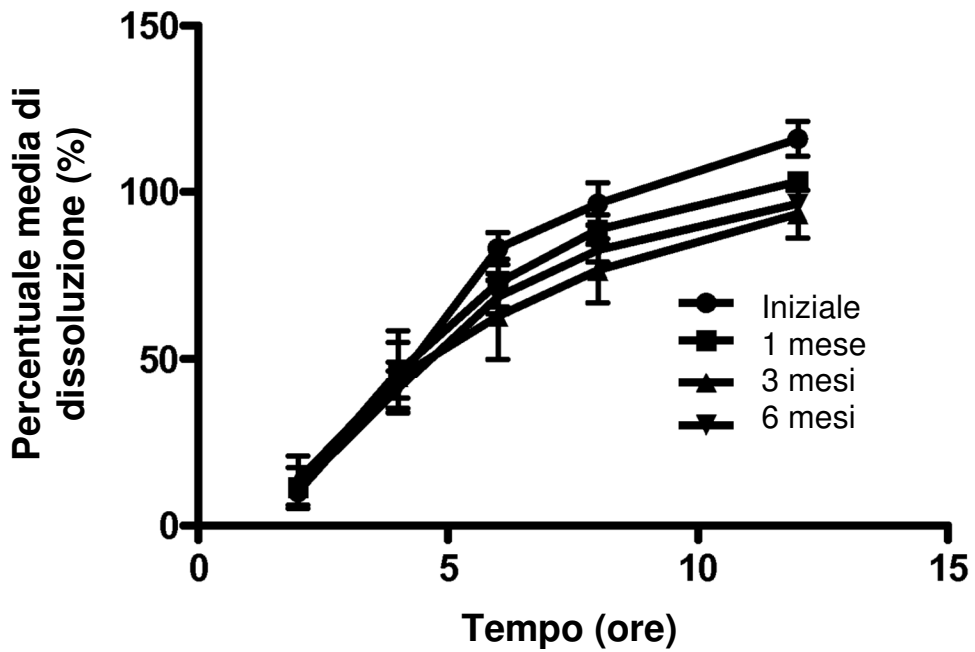
30  $\mu\text{g}$  - 40 °C/75% UR

Figura 2B

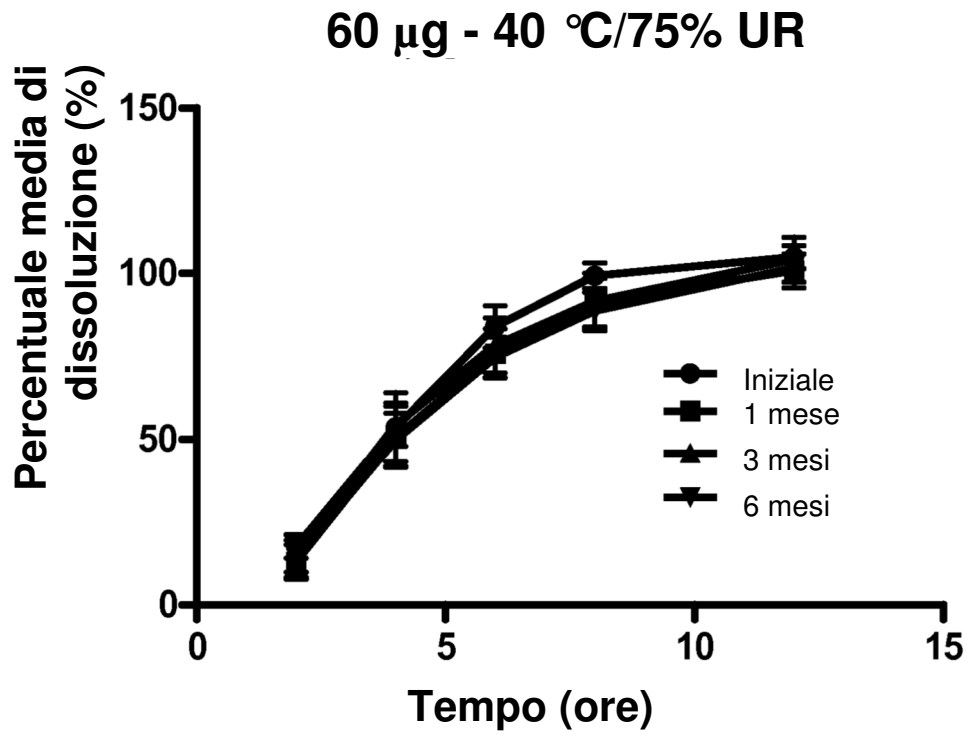


Fig. 2C

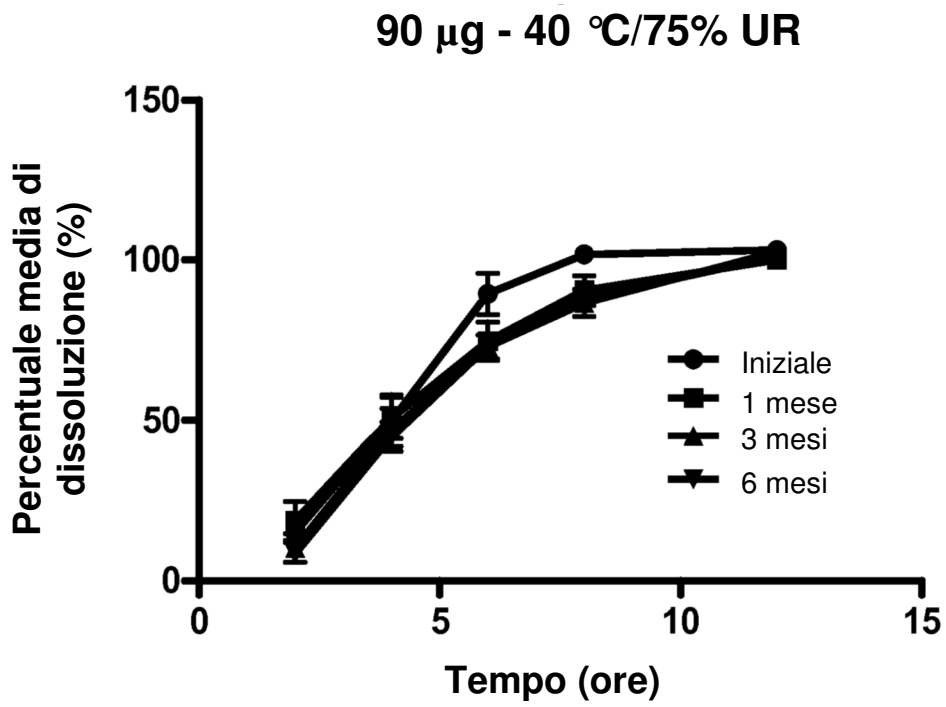


Figura 3

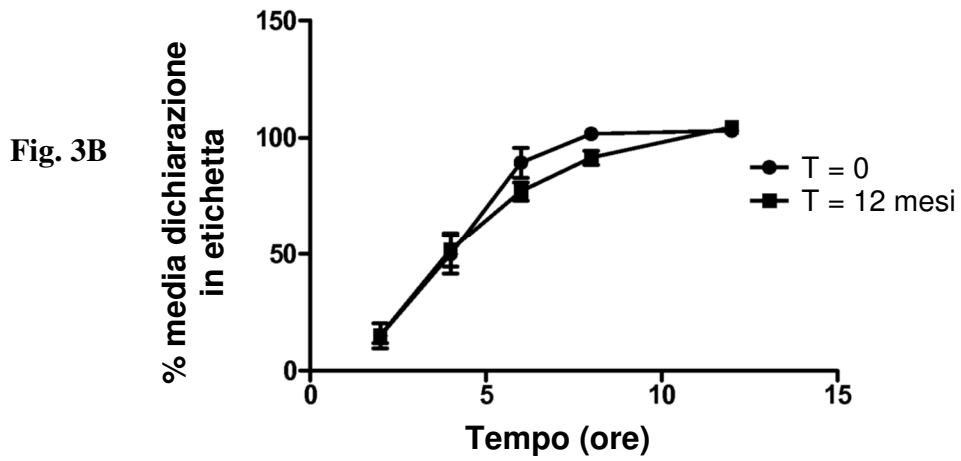
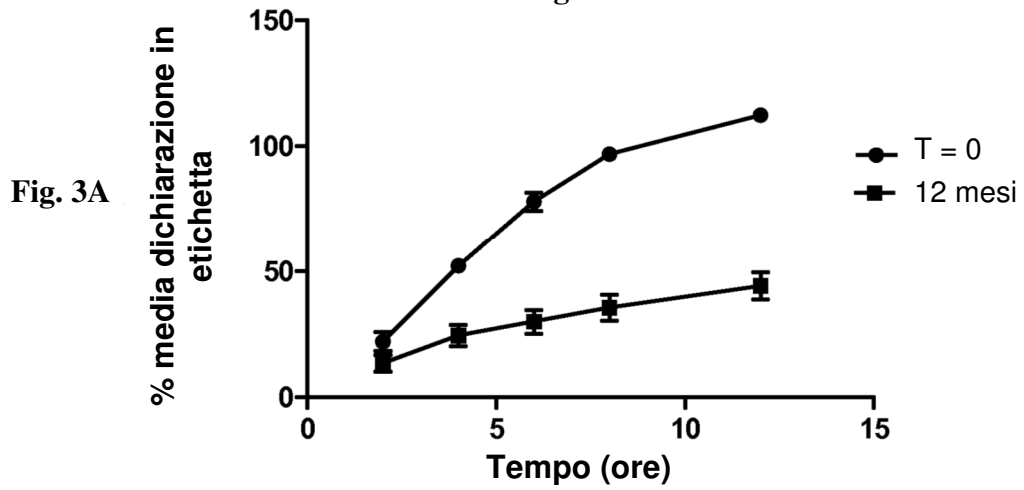


Figura 4

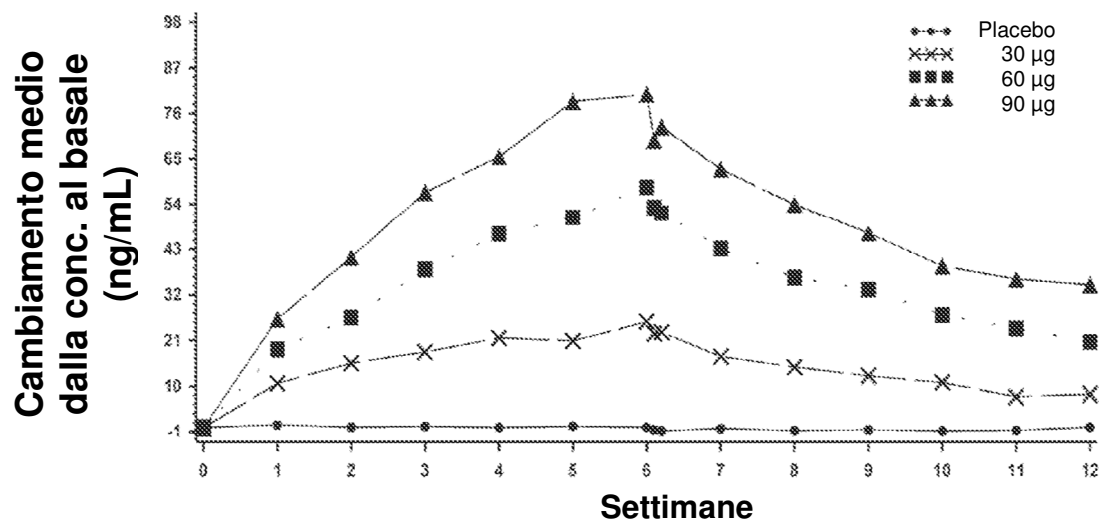


Figura 5

Caratteristiche	Placebo N=29	30 µg N=12	60 µg N=16	90 µg N=14
<b>Basale (ng/mL)</b>				
Media (SD)	16,23 (8,29)	16,21 (7,34)	19,79 (8,69)	18,37 (9,77)
Mediana	12,87	17,24	21,21	16,65
Min, Max	4,35, 30,43	5,02, 25,83	5,83, 32,45	6,67, 38,86
<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)<sup>1</sup></b>				
Media (SD)	3,58(3,61)	27,75(8,21)	60,33 (18,97)	85,69 (26,90)
Mediana	2,97	28,13	60,77	76,04
Min, Max	-0,58, 13,83	10,75, 43,39	30,31, 89,54	55,44, 146,35
<b>AUC<sub>0-6settimane</sub>(ng•d/mL)</b>				
Media (SD)	9,19 (85,66)	689,15 (238,14)	1477,80 (360,22)	2060,95 (586,86)
Mediana	22,62	657,19	1472,18	1896,27
Min, Max	-171,75, 214,62	303,97, 1208,29	685,75, 2141,08	1316,39, 3206,31
<b>t<sub>max</sub> (d)<sup>1</sup></b>				
Media (SD)	34,97 (30,79)	37,75 (10,41)	41,13 (5,24)	42,50 (5,06)
Mediana	23,00	42,50	43,00	43,00
Min, Max	1,00, 87,00	8,00, 44,00	29,00, 45,00	35,00, 56,00
<b>t<sub>1/2</sub> (d)<sup>1</sup></b>				
Media (SD)	-(-)	25,32(13,98)	32,67 (8,59)	49,62 (51,09)
Mediana	-	24,06	30,85	36,32
Min, Max	-,-	5,16, 49,35	19,44, 48,11	23,15, 224,03

<sup>1</sup> I dati sono fino a EOS

Abbreviazioni: Min: minimo; Max, massimo

Figura 6

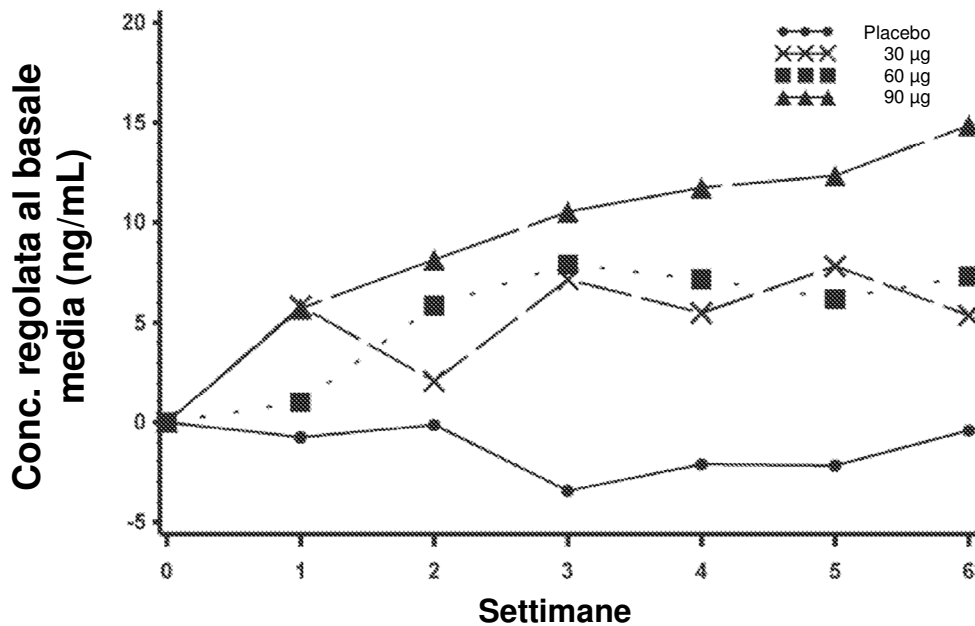


Figura 7

Caratteristiche	Placebo N=29	30 µg N=12	60 µg N=16	90 µg N=14
<b>Basale (pg/mL)</b>				
Media (SD)	23,14 (12,51)	18,47 (7,97)	20,96 (6,56)	21,38 (7,70)
Mediana	18,57	15,52	18,73	21,02
Min, Max	7,00, 52,07	5,07, 30,67	12,77, 33,63	10,70, 36,63
<b>C<sub>max</sub> (pg/mL)<sup>1</sup></b>				
Media (SD)	9,07 (7,99)	18,05 (20,24)	16,58 (9,30)	23,71 (13,63)
Mediana	7,30	9,95	17,35	20,92
Min, Max	-1,57, 34,13	3,53, 78,37	-10,33, 29,90	5,50, 48,30
<b>AUC<sub>0-6settimane</sub> (pg·d/mL)</b>				
Media (SD)	-44,08(262,50)	252,70 (390,07)	198,86 (295,73)	396,03 (291,81)
Mediana	-12,17	165,83	290,33	393,36
Min, Max	-726,25, 509,95	-112,18, 1295,40	-593,93, 553,00	72,05, 1188,60
<b>t<sub>max</sub> (d)<sup>1</sup></b>				
Media (SD)	21,55 (16,86)	30,67 (8,12)	25,19 (10,81)	26,64 (13,30)
Mediana	23,00	30,00	22,50	23,00
Min, Max 1	1,00, 44,00	16,00, 42,00	8,00, 43,00	7,00, 44,00

<sup>1</sup> I dati sono fino a EOS

Abbreviazioni: Min: minimo; Max, massimo

Figura 8

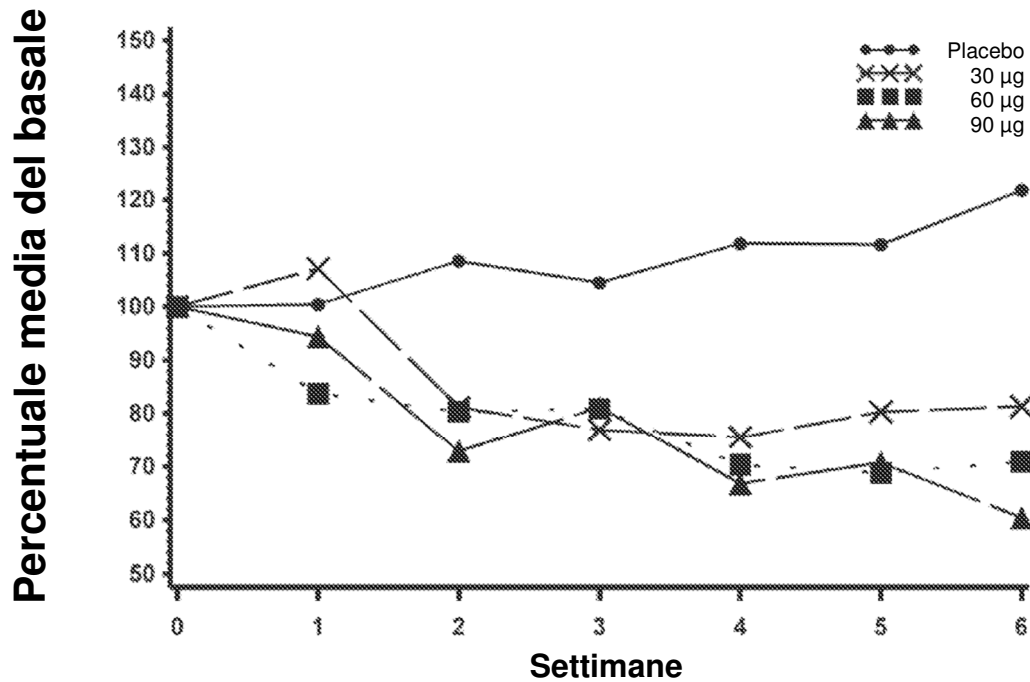


Figura 9

Caratteristiche	Placebo N=29	30 µg N=12	60 µg N=16	90 µg N=14
<b>Basale<sup>1</sup> (pg/mL)</b>				
Media (SD)	144,62(67,47)	156,28 (57,92)	118,46 (25,89)	155,88 (58,51)
Mediana	130,63	161,22	113,78	135,08
Min, Max	64,10, 323,27	81,03, 253,97	82,23, 167,85	96,33, 291,25
<b>C<sub>min</sub> (pg/mL)</b>				
Media (SD)	-38,80 (33,35)	-67,84 (36,71)	-63,09 (21,57)	-86,04 (37,39)
Mediana	-32,63	-62,48	-63,33	-80,51
Min, Max	-133,03, -3,90	-140,27, -29,83	-104,77, -24,83	-184,10, -41,27
<b>AUC<sub>0-6settimane</sub> (pg·d/mL)</b>				
Media (SD)	176,02(1575,81)	-896,76 (1215,80)	-1322,53 (723,32)	-1560,91 (820,99)
Mediana	180,95	-1029,50	-1325,92	-1303,40
Min, Max	-3059,00, 4463,65	-2812,60, 1457,05	-2228,40, -177,45	-3743,70, -575,75
<b>t<sub>min</sub> (d)</b>				
Media (SD)	21,14 (14,21)	32,08 (8,53)	29,38(10,39)	32,29(12,61)
Mediana	21,00	32,50	32,00	37,00
Min, Max	1,00, 44,00	15,00, 42,00	8,00, 43,00	8,00, 44,00

<sup>1</sup> Il basale è la media delle visite 1 (o 2 in caso di dilavamento), 3 e 4.

Figura 10

# Calcifediolo

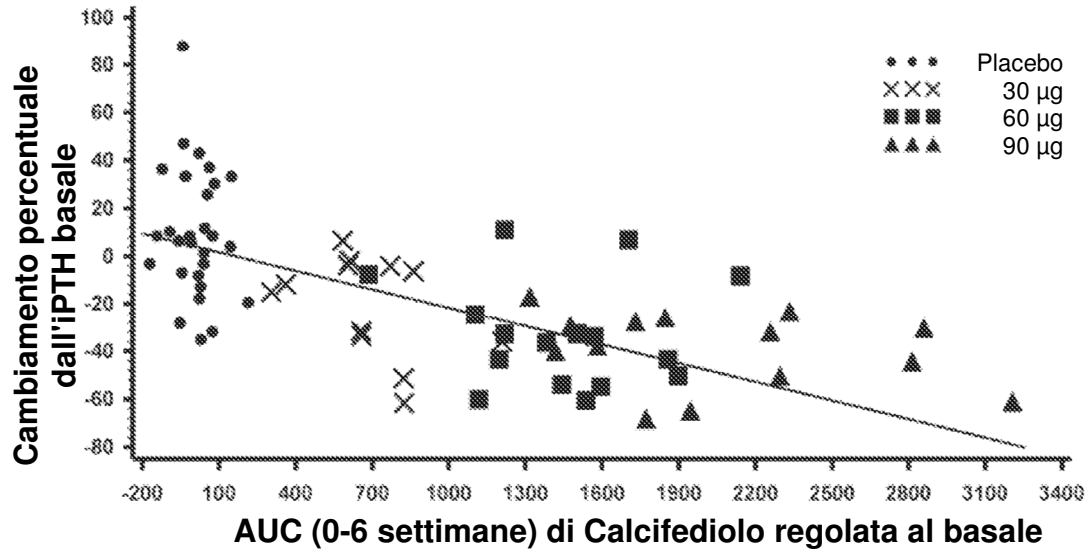
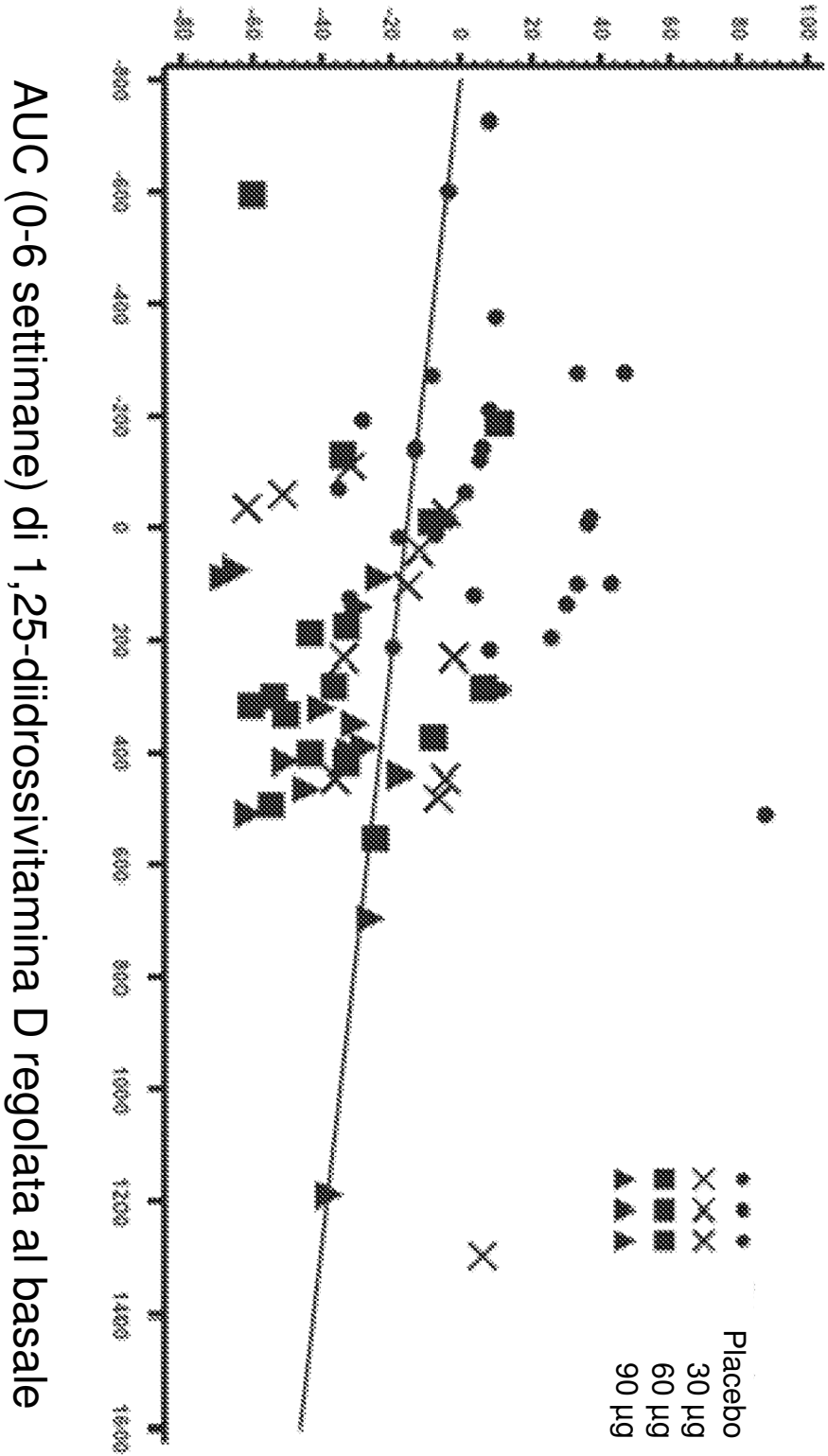


Figura 11

## Cambiamento percentuale dall'iPTH basale



## 1,25-dihidrossivitamina D