



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 04-61816

54. TÍTULO Composiciones farmacéuticas que
comprenden compuestos activos de vitamina D

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A 61K 31/59

71. SOLICITANTE Novacea, inc

DOMICILIO California - Estados Unidos

74. APODERADO Dilia Maria Rodriguez D' Aleman

22. BOGOTÁ, D. C., Julio 25-2004

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1) SOLICITUD DE
☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

2) SOLICITANTE
(71)

Nombre: NOVACEA, INC.
Dirección: 601 Gateway Boulevard,
Suite 450, South San Francisco, CA
94080 USA
Nacionalidad o domicilio: South
San Francisco, California, USA
Lugar de constitución: California,
Estados Unidos

IDENTIFICACIÓN
C C ☐ NIT ☒
C E ☐ OTRO ☐
Cual _____
NÚMERO _____

Teléfono Fax
E Mail

3) REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre DILIA MARIA RODRIGUEZ
D ALEMAN
Dirección Carrera 11 N° 93-43 Of
404 Santafé de Bogotá D C

Teléfono 6350835 Fax 6350824
E Mail
clarkemodet@clarkemodet.com co

IDENTIFICACIÓN
C C ☒ NIT ☐
C E ☐ OTRO ☐
NÚMERO 41 654 882
TP 20824 CSJ

4) INVENTOR (ES)
(72)

Nombre 1 CHEN, Andrew-Xian, 2 FAN, Jan, 3 YU, Xi-Yun, 4.
WHITEHOUSE, Martha, J

Dirección 1 4648 Bryson Terrace, San Diego, CA 92130 USA,
2 10566 Giffin Way, San Diego, CA 92126 USA, 3 11441
Creekstone Lane, San Diego, CA 92128 USA, 4 151 Upper
Terrace, San Francisco, CA 94117, USA

Nacionalidad o Domicilio California, Estados Unidos

5) PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/US02/38483 Fecha Diciembre 3, 2002

Publicación Internacional No WO 03/047595 A1 Fecha Junio 12, 2003

6) Título (54) COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN
COMPUESTOS ACTIVOS DE VITAMINA D

7) Clasificación Internacional A61K 31/59

8) PRIORIDAD

SI ☒ NO ☐

33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Numero de
Solicitud

Estados Unidos

Dic 3, 2001

60/334,554

9) Comprobante de pago N° 04-48,052 Fecha Junio 16, 2004

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario Ver reverso de esta pagina

REPUBLICA DE COLOMBIA
Radiacion : 04061816 00000000 Folios: 230
Fecha (AÑO): 2004-06-29 16:59:06
Tramite : 011 DCT-PATENT 379 FASE MACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 48,052
FECHA : JUNIO 16 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8783113	16/06/2004	4,666,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

10)

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Jurídica
- ☐ Poderes, si fuera el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cm
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros
 1. Reporte de búsqueda internacional
 2. PCT petitorio
 3. Notificación del registro de cambio
 4. Traducción examen preliminar, opinión escrita

11) FIGURA CARACTERÍSTICA:

12) Solicitud concesión de la patente,

NOMBRE: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882 de Bogotá TP 20824 CSJ

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario. Ver reverso de esta página

mr

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 June 2003 (12.06.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/047595 A1

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 31/59

(21) International Application Number: PCT/US02/38483

(22) International Filing Date: 3 December 2002 (03.12.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/334,554 3 December 2001 (03.12.2001) US

(71) Applicant: NOVACEA, INC. [US/US]; 601 Gateway Boulevard, Suite 450, South San Francisco, CA 94080 (US).

(71) Applicants and

(72) Inventors: CHEN, Andrew-Xian [US/US]; 4646 Bryson Terrace, San Diego, CA 92130 (US). FAN, Jun [CN/US]; 10566 Giffin Way, San Diego, CA 92126 (US). YU, Xi-Yun [CN/US]; 11441 Creekstone Lane, San Diego, CA 92128 (US). WHITEHOUSE, Martha, J. [US/US]; 151 Upper Terrace, San Francisco, CA 94117 (US).
- (74) Agents: ESMOND, Robert, W. et al.; Sterne, Keasler, Goldstein & Fox P.L.L.C., 1100 New York Avenue, N.W., Suite 600, Washington, DC 20005-3934 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING ACTIVE VITAMIN D COMPOUNDS

(57) Abstract: Disclosed are pharmaceutical compositions comprising an active vitamin D compound in emulsion pre-concentrate formulations, as well as emulsions and sub-micron droplet emulsions produced therefrom. The compositions comprise a lipophilic phase component, one or more surfactants, and an active vitamin D compound. The compositions may optionally further comprise a hydrophilic phase component.



WO 03/047595 A1

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING ACTIVE VITAMIN D COMPOUNDS

BACKGROUND OF THE INVENTION

Field of the Invention

[0001] The present invention relates to novel pharmaceutical compositions comprising an active vitamin D compound, wherein the pharmaceutical compositions are emulsion pre-concentrates. The invention also relates to emulsions and sub-micron droplet emulsions produced upon dilution of the emulsion pre-concentrates with an aqueous solution.

Background Art

[0002] Vitamin D is a fat soluble vitamin which is essential as a positive regulator of calcium homeostasis. (See Harrison's Principles of Internal Medicine: Part Eleven, "Disorders of Bone and Mineral Metabolism," Chapter 335, pp. 1860-1865, E. Braunwald *et al.*, (eds.), McGraw-Hill, New York (1987)). The active form of vitamin D is 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃, also known as calcitriol. Specific nuclear receptors for active vitamin D compounds have been discovered in cells from diverse organs not involved in calcium homeostasis. (Miller *et al.*, *Cancer Res.* 52:515-520(1992)). In addition to influencing calcium homeostasis, active vitamin D compounds have been implicated in osteogenesis, modulation of immune response, modulation of the process of insulin secretion by the pancreatic B cell, muscle cell function, and the differentiation and growth of epidermal and hematopoietic tissues.

[0003] Moreover, there have been many reports demonstrating the utility of active vitamin D compounds in the treatment of cancer. For example, it has been shown that certain vitamin D compounds and analogues possess potent antileukemic activity by virtue of inducing the differentiation of malignant cells (specifically, leukemic cells) to non-malignant macrophages (monocytes) and are useful in the treatment of leukemia. (Suda *et al.*, U.S. Patent No. 4,391,802; Partridge *et al.*, U.S. Patent No. 4,594,340). Antiproliferative and differentiating

actions of calcitriol and other vitamin D₃ analogues have also been reported with respect to the treatment of prostate cancer. (Bishop *et al.*, U.S. Patent No. 5,795,882). Active vitamin D compounds have also been implicated in the treatment of skin cancer (Chida *et al.*, *Cancer Research* 45:5426-5430 (1985)), colon cancer (Disman *et al.*, *Cancer Research* 47:21-25 (1987)), and lung cancer (Sato *et al.*, *Tohoku J. Exp. Med.* 138:445-446 (1982)). Other reports suggesting important therapeutic uses of active vitamin D compounds are summarized in Rodriguez *et al.*, U.S. Patent No. 6,034,079.

[0004] Although the administration of active vitamin D compounds may result in substantial therapeutic benefits, the treatment of cancer and other diseases with such compounds is limited by the effects these compounds have on calcium metabolism. At the levels required *in vivo* for effective use as anti-proliferative agents, active vitamin D compounds can induce markedly elevated and potentially dangerous blood calcium levels by virtue of their inherent calcemic activity. That is, the clinical use of calcitriol and other active vitamin D compounds as anti-proliferative agents is precluded, or severely limited, by the risk of hypercalcemia.

[0005] It has been shown that the problem of systemic hypercalcemia can be overcome by "pulse-dose" administration of a sufficient dose of an active vitamin D compound such that an anti-proliferative effect is observed while avoiding the development of severe hypercalcemia. (WO 99/49870). According to WO 99/49870, the active vitamin D compound may be administered no more than every three days, for example, once a week at a dose of at least 0.12 µg/kg per day (8.4 µg in a 70 kg person). Pharmaceutical compositions used in the pulse-dose regimen of WO 99/49870 comprise 5-100 µg of active vitamin D compound and may be administered in the form for oral, intravenous, intramuscular, topical, transdermal, sublingual, intranasal, intratumoral or other preparations.

[0006] ROCALTROL is the trade name of a calcitriol formulation sold by Roche Laboratories. ROCALTROL is available in the form of capsules containing 0.25 and 0.5 µg calcitriol and as an oral solution containing 1 µg/mL of calcitriol. All dosage forms contain butylated hydroxyanisole (BHA) and butylated

hydroxytoluene (BHT) as antioxidants. The capsules also contain a fractionated triglyceride of coconut oil and the oral solution contains a fractionated triglyceride of palm seed oil. (Physician's Desk Reference, 54th Edition, pp 2649-2651, Medical Economics Company, Inc., Montvale, NJ (2000)).

[0007] It is known that calcitriol is light-sensitive and is especially prone to oxidation. Moreover, calcitriol and other active vitamin D compounds are lipophilic, meaning that they are soluble in lipids and some organic solvents, while being substantially insoluble or only sparsely soluble in water. Because of the lipophilic nature of active vitamin D compounds, the dispersion of such compounds in aqueous solutions, such as the gastric fluids of the stomach, is significantly limited. Accordingly, the pharmacokinetic parameters of active vitamin D compound formulations heretofore described in the art are sub-optimal for use with high dose pulse administration regimens. In addition, the active vitamin D compound formulations that are currently available tend to exhibit substantial variability of absorption in the small intestine. Moreover, for oral administration, the relationship between dosage and blood concentration that is observed with most active vitamin D compound formulations is not linear; that is, the quantity of compound absorbed into the blood stream does not correlate with the amount of compound that is administered in a given dose, especially at higher dosage levels.

[0008] Thus, there is a need for improved pharmaceutical compositions comprising active vitamin D compounds, particularly in the context of pulse-dose treatment regimens that are designed to provide anti-proliferative (e.g., anti-cancer) benefits while avoiding the consequence of hypercalcemia. In particular, a need exists in the art for a pharmaceutical composition comprising an active vitamin D compound that remains stable over prolonged periods of time, even at elevated temperatures, while at the same time exhibiting improved pharmacokinetic parameters for the active vitamin D compound, and reduced variability in absorption, when administered to a patient.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

[0009] The present invention overcomes the disadvantages heretofore encountered in the art by providing pharmaceutical compositions comprising active vitamin D compounds in emulsion pre-concentrate formulations. The pharmaceutical compositions of the present invention are an advance over the prior art in that they provide a dosage form of active vitamin D compounds, such as calcitriol, in a sufficiently high concentration to permit convenient use, stability and rapid dispersion in solution, and yet meet the required criteria in terms of pharmacokinetic parameters, especially in the context of pulse-dosing administration regimens. More specifically, in a preferred embodiment, the pharmaceutical compositions of the present invention exhibit a C_{max} that is at least 1.5 to two times greater than the C_{max} that is observed with ROCALTROL, and a shorter T_{max} than that which is observed with ROCALTROL.

[0010] The emulsion pre-concentrates of the present invention are non-aqueous formulations for an active vitamin D compound that are capable of providing a pharmaceutically acceptable emulsion, upon contact with water or other aqueous solution.

[0011] According to one aspect of the invention, pharmaceutical compositions are provided comprising (a) a lipophilic phase component, (b) one or more surfactants, and (c) an active vitamin D compound; wherein said composition is an emulsion pre-concentrate, which upon dilution with water in a water to composition ratio of about 1:1 or more of water forms an emulsion having an absorbance of greater than 0.3 at 400 nm. According to this aspect of the invention, the pharmaceutical compositions may further comprise a hydrophilic phase component.

[0012] According to another aspect of the invention, a pharmaceutical emulsion composition is provided comprising water and an emulsion pre-concentrate, said emulsion pre-concentrate comprising (a) a lipophilic phase component, (b) one or more surfactants, and (c) an active vitamin D compound, and optionally, a hydrophobic phase component.

[0013] The emulsions produced from the emulsion pre-concentrates of the present invention (upon dilution with water) include both emulsions as conventionally understood by those of ordinary skill in the art (*i.e.*, a dispersion of an organic phase in water), as well as "sub-micron droplet emulsions" (*i.e.*, dispersions of an organic phase in water wherein the average diameter of the dispersion particles is less than 1000 nm.)

[0014] According to another aspect of the invention, methods are provided for the preparation of emulsion pre-concentrates comprising active vitamin D compounds. The methods encompassed within this aspect of the invention comprise bringing an active vitamin D compound, *e.g.*, calcitriol, into intimate admixture with a lipophilic phase component and with one or more surfactants, and optionally, with a hydrophilic phase component.

[0015] In yet another aspect of the invention, methods are provided for the treatment and prevention of hyperproliferative diseases such as cancer and psoriasis, said methods comprising administering an active vitamin D compound in an emulsion pre-concentrate formulation to a patient in need thereof. Alternatively, the active vitamin D compound can be administered in an emulsion formulation that is made by diluting an emulsion pre-concentrate of the present invention with an appropriate quantity of water. In a preferred embodiment of this aspect of the invention, the administration of the active vitamin D compound to a patient is accomplished by using, *e.g.*, a pulse dosing regimen. For example, according to this aspect of the invention, an active vitamin D compound in an emulsion pre-concentrate formulation is administered to a patient no more than once every three days at a dose of at least 0.12 $\mu\text{g/kg}$ per day.

BRIEF DESCRIPTIONS OF THE FIGURES

- [0016] Fig. 1 is a graphical representation of the mean plasma concentration of calcitriol in dogs versus time following administration of three different formulations of calcitriol at a dose of 1 μ g/kg.
- [0017] Figs. 2A and 2B are graphical representations of the mean plasma concentration-time curve for calcitriol after escalating doses of semi-solid #3 in male (Fig. 2A) and female (Fig. 2B) dogs.
- [0018] Figs. 3A and 3B are graphical representations of the plasma concentration-time curve for calcitriol in male (Fig. 3A) and female (Fig. 3B) dogs after semi-solid #3 dosing.
- [0019] Figs. 4A and 4B are graphical representations of the mean serum calcium after increasing doses of semi-solid #3 in male (Fig. 4A) and female (Fig. 4B) dogs.
- [0020] Figs. 5A-5C are graphical representations of the plasma calcitriol and serum calcium data following administration of semi-solid #3 in male dogs.
- [0021] Fig. 6 is a graphical representation of the mean plasma concentration of calcitriol by dose group in humans following administration of semi-solid #3.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

- [0022] The present invention is directed to pharmaceutical compositions comprising active vitamin D compounds in emulsion pre-concentrate formulations. The compositions of the invention meet or substantially reduce the difficulties associated with active vitamin D compound therapy hitherto encountered in the art including, in particular, undesirable pharmacokinetic parameters of the compound upon administration to a patient.
- [0023] It has been found that the compositions of the invention permit the preparation of semi-solid and liquid compositions containing an active vitamin D compound in sufficiently high concentration to permit, e.g., convenient oral

administration, while at the same time achieving improved pharmacokinetic parameters for the active vitamin D compound. For example, as compared to ROCALTROL, the compositions of the present invention exhibit a C_{max} that is at least 1.5 to two times greater than the C_{max} that is observed with ROCALTROL, and a shorter T_{max} than that which is observed with ROCALTROL. Preferably, the pharmaceutical compositions of the present invention provide a C_{max} of at least about 900 pg/mL plasma, more preferably about 900 to about 3000 pg/mL plasma, more preferably about 1500 to about 3000 pg/mL plasma. In addition, the compositions of the invention preferably provide a T_{max} of less than about 6.0 hours, more preferably about 1.0 to about 3.0 hours, more preferably about 1.5 to about 2.0 hours. In addition, the compositions of the invention preferably provide a $T_{1/2}$ of less than about 25 hours, more preferably about 2 to about 10 hours, more preferably about 5 to about 9 hours.

[0024] The term C_{max} is defined as the maximum concentration of active vitamin D compound achieved in the serum following administration of the drug. The term T_{max} is defined as the time at which C_{max} is achieved. The term $T_{1/2}$ is defined as the time required for the concentration of active vitamin D compound in the serum to decrease by half. The disclosed values for pharmacokinetic data apply to the population of recipients of a composition comprising an active vitamin D compound as a whole, not individual recipients. Thus, any individual receiving a composition of the present invention may not necessarily achieve the preferred pharmacokinetic parameters. However, when a composition of the present invention is administered to a sufficiently large population of subjects, the pharmacokinetic parameters will approximately match the values disclosed herein.

[0025] According to one aspect of the present invention, a pharmaceutical composition is provided comprising (a) a lipophilic phase component, (b) one or more surfactants, (c) an active vitamin D compound; wherein said composition is an emulsion pre-concentrate, which upon dilution with water, in a water to composition ratio of about 1:1 or more of said water, forms an emulsion having

-8-

an absorbance of greater than 0.3 at 400 nm. The pharmaceutical composition of the invention may further comprise a hydrophilic phase component.

[0026] In another aspect of the invention, a pharmaceutical emulsion composition is provided comprising water (or other aqueous solution) and an emulsion pre-concentrate.

[0027] The term "emulsion pre-concentrate," as used herein, is intended to mean a system capable of providing an emulsion upon contacting with, *e.g.*, water. The term "emulsion," as used herein, is intended to mean a colloidal dispersion comprising water and organic components including hydrophobic (lipophilic) organic components. The term "emulsion" is intended to encompass both conventional emulsions, as understood by those skilled in the art, as well as "sub-micron droplet emulsions," as defined immediately below.

[0028] The term "sub-micron droplet emulsion," as used herein is intended to mean a dispersion comprising water and organic components including hydrophobic (lipophilic) organic components, wherein the droplets or particles formed from the organic components have an average maximum dimension of less than about 1000 nm.

[0029] Sub-micron droplet emulsions are identifiable as possessing one or more of the following characteristics. They are formed spontaneously or substantially spontaneously when their components are brought into contact, that is without substantial energy supply, *e.g.*, in the absence of heating or the use of high shear equipment or other substantial agitation.

[0030] The particles of a sub-micron droplet emulsion may be spherical, though other structures are feasible, *e.g.* liquid crystals with lamellar, hexagonal or isotropic symmetries. Generally, sub-micron droplet emulsions comprise droplets or particles having a maximum dimension (*e.g.*, average diameter) of between about 50 nm to about 1000 nm, and preferably between about 200 nm to about 300 nm.

[0031] The term "pharmaceutical composition" as used herein is to be understood as defining compositions of which the individual components or ingredients are themselves pharmaceutically acceptable, *e.g.*, where oral administration is

-9-

foreseen, acceptable for oral use and, where topical administration is foreseen, topically acceptable.

[0032] The pharmaceutical compositions of the present invention will generally form an emulsion upon dilution with water. The emulsion will form according to the present invention upon the dilution of an emulsion pre-concentrate with water in a water to composition ratio of about 1:1 or more of said water. According to the present invention, the ratio of water to composition can be, *e.g.*, between 1:1 and 5000:1. For example, the ratio of water to composition can be about 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 10:1, 200:1, 300:1, 500:1, 1000:1, or 5000:1. The skilled artisan will be able to readily ascertain the particular ratio of water to composition that is appropriate for any given situation or circumstance.

[0033] According to the present invention, upon dilution of said emulsion pre-concentrate with water, an emulsion will form having an absorbance of greater than 0.3 at 400 nm. The absorbance at 400 nm of the emulsions formed upon 1:100 dilution of the emulsion pre-concentrates of the present invention can be, *e.g.*, between 0.3 and 4.0. For example, the absorbance at 400 nm can be, *e.g.*, about 0.4, 0.5, 0.6, 1.0, 1.2, 1.6, 2.0, 2.2, 2.4, 2.5, 3.0, or 4.0. Methods for determining the absorbance of a liquid solution are well known by those in the art. The skilled artisan will be able to ascertain and adjust the relative proportions of the ingredients of the emulsions pre-concentrates of the invention in order to obtain, upon dilution with water, an emulsion having any particular absorbance encompassed within the scope of the invention.

[0034] The pharmaceutical compositions of the present invention can be, *e.g.*, in a semi-solid formulation or in a liquid formulation. Semi-solid formulations of the present invention can be any semi-solid formulation known by those of ordinary skill in the art, including, *e.g.*, gels, pastes, creams and ointments.

[0035] The pharmaceutical compositions of the present invention comprise a lipophilic phase component. Suitable components for use as lipophilic phase components include any pharmaceutically acceptable solvent which is non-miscible with water. Such solvents will appropriately be devoid or substantially devoid of surfactant function.

-10-

[0036] The lipophilic phase component may comprise mono-, di- or triglycerides.

Mono-, di- and triglycerides that may be used within the scope of the invention include those that are derived from C₆, C₈, C₁₀, C₁₂, C₁₄, C₁₆, C₁₈, C₂₀ and C₂₂ fatty acids. Exemplary diglycerides include, in particular, diolein, dipalmitolein, and mixed caprylin-caprin diglycerides. Preferred triglycerides include vegetable oils, fish oils, animal fats, hydrogenated vegetable oils, partially hydrogenated vegetable oils, synthetic triglycerides, modified triglycerides, fractionated triglycerides, medium and long-chain triglycerides, structured triglycerides, and mixtures thereof.

[0037] Among the above-listed triglycerides, preferred triglycerides include:

almond oil; babassu oil; borage oil; blackcurrant seed oil; canola oil; castor oil; coconut oil; corn oil; cottonseed oil; evening primrose oil; grapeseed oil; groundnut oil; mustard seed oil; olive oil; palm oil; palm kernel oil; peanut oil; rapeseed oil; safflower oil; sesame oil; shark liver oil; soybean oil; sunflower oil; hydrogenated castor oil; hydrogenated coconut oil; hydrogenated palm oil; hydrogenated soybean oil; hydrogenated vegetable oil; hydrogenated cottonseed and castor oil; partially hydrogenated soybean oil; partially soy and cottonseed oil; glyceryl tricaprate; glyceryl tricaprilate; glyceryl tricaprinate; glyceryl triundecanoate; glyceryl trilaurate; glyceryl trioleate; glyceryl trilinoleate; glyceryl trilinolenate; glyceryl tricaprilate/caprinate; glyceryl tricaprilate/caprinate/laurate; glyceryl tricaprilate/caprinate/linoleate; and glyceryl tricaprilate/caprinate/stearate.

[0038] A preferred triglyceride is the medium chain triglyceride available under the trade name LABRAFAC CC. Other preferred triglycerides include neutral oils, *e.g.*, neutral plant oils, in particular fractionated coconut oils such as known and commercially available under the trade name MIGLYOL, including the products: MIGLYOL 810; MIGLYOL 812; MIGLYOL 818; and CAPTEX 355.

[0039] Also suitable are caprylic-capric acid triglycerides such as known and commercially available under the trade name MYRITOL, including the product MYRITOL 813. Further suitable products of this class are CAPMUL MCT, CAPTEX 200, CAPTEX 300, CAPTEX 800, NEOBEE M5 and MAZOL 1400.

-11-

[0040] Especially preferred as lipophilic phase component is the product MIGLYOL 812. (See U.S. Patent No. 5,342,625).

[0041] Pharmaceutical compositions of the present invention may further comprise a hydrophilic phase component. The hydrophilic phase component may comprise, e.g., a pharmaceutically acceptable C_{1-3} alkyl or tetrahydrofurfuryl di- or partial-ether of a low molecular weight mono- or poly-oxy-alkanediol. Suitable hydrophilic phase components include, e.g., di- or partial-, especially partial-, -ethers of mono- or poly-, especially mono- or di-, -oxy-alkanediols comprising from 2 to 12, especially 4 carbon atoms. Preferably the mono- or poly-oxy-alkanediol moiety is straight-chained. Exemplary hydrophilic phase components for use in relation to the present invention are those known and commercially available under the trade names TRANSCUTOL and COLYCOFUROL. (See U.S. Patent No. 5,342,625).

[0042] In an especially preferred embodiment, the hydrophilic phase component comprises 1,2-propyleneglycol.

[0043] The hydrophilic phase component of the present invention may of course additionally include one or more additional ingredients. Preferably, however, any additional ingredients will comprise materials in which the active vitamin D compound is sufficiently soluble, such that the efficacy of the hydrophilic phase as an active vitamin D compound carrier medium is not materially impaired. Examples of possible additional hydrophilic phase components include lower (e.g., C_{1-3}) alkanols, in particular ethanol.

[0044] Pharmaceutical compositions of the present invention also comprise one or more surfactants. Surfactants that can be used in conjunction with the present invention include hydrophilic or lipophilic surfactants, or mixtures thereof. Especially preferred are non-ionic hydrophilic and non-ionic lipophilic surfactants.

[0045] Suitable hydrophilic surfactants include reaction products of natural or hydrogenated vegetable oils and ethylene glycol, i.e. polyoxyethylene glycolated natural or hydrogenated vegetable oils, for example polyoxyethylene glycolated natural or hydrogenated castor oils. Such products may be obtained in known

-12-

manner, *e.g.*, by reaction of a natural or hydrogenated castor oil or fractions thereof with ethylene oxide, *e.g.*, in a molar ratio of from about 1:35 to about 1:60, with optional removal of free polyethyleneglycol components from the product, *e.g.*, in accordance with the methods disclosed in German Auslegeschriften 1,182,388 and 1,518,819.

[0046] Suitable hydrophilic surfactants for use in the present pharmaceutical compounds also include polyoxyethylene-sorbitan-fatty acid esters, *e.g.*, mono- and triauryl, palmityl, stearyl and oleyl esters, *e.g.*, of the type known and commercially available under the trade name TWEEN; including the products: TWEEN 20 (polyoxyethylene(20)sorbitanmonolaurate), TWEEN 40 (polyoxyethylene(20)sorbitanmonopalmitate), TWEEN 60 (polyoxyethylene(20)sorbitanmonostearate), TWEEN 80 (polyoxyethylene(20)sorbitanmonooleate), TWEEN 65 (polyoxyethylene(20)sorbitantristearate), TWEEN 85 (polyoxyethylene(20)sorbitantrioleate), TWEEN 21 (polyoxyethylene(4)sorbitanmonolaurate), TWEEN 61 (polyoxyethylene(4)sorbitanmonostearate), and TWEEN 81 (polyoxyethylene(5)sorbitanmonooleate).

[0047] Especially preferred products of this class for use in the compositions of the invention are the above products TWEEN 40 and TWEEN 80. (See Hauer, *et al.*, U.S. Patent No. 5,342,625).

[0048] Also suitable as hydrophilic surfactants for use in the present pharmaceutical compounds are polyoxyethylene alkylethers; polyoxyethylene glycol fatty acid esters, for example polyoxyethylene stearic acid esters; polyglycerol fatty acid esters; polyoxyethylene glycerides; polyoxyethylene vegetable oils; polyoxyethylene hydrogenated vegetable oils; reaction mixtures of polyols and, *e.g.*, fatty acids, glycerides, vegetable oils, hydrogenated vegetable oils, and sterols; polyoxyethylene-polyoxypropylene co-polymers; polyoxyethylene-polyoxypropylene block co-polymers; dioctylsuccinate, dioctylsodiumsulfosuccinate, di-[2-ethylhexyl]-succinate or sodium lauryl sulfate; phospholipids, in particular lecithins such as, *e.g.*, soya bean lecithins; propylene

glycol mono- and di-fatty acid esters such as, e.g., propylene glycol dicaprylate, propylene glycol dilaurate, propylene glycol hydroxystearate, propylene glycol isostearate, propylene glycol laurate, propylene glycol ricinoleate, propylene glycol stearate, and, especially preferred, propylene glycol caprylic-capric acid diester; and bile salts, e.g., alkali metal salts, for example sodium taurocholate.

[0049] Suitable lipophilic surfactants include alcohols; polyoxyethylene alkylethers; fatty acids; bile acids; glycerol fatty acid esters; acetylated glycerol fatty acid esters; lower alcohol fatty acids esters; polyethylene glycol fatty acids esters; polyethylene glycol glycerol fatty acid esters; polypropylene glycol fatty acid esters; polyoxyethylene glycerides; lactic acid esters of mono/diglycerides; propylene glycol diglycerides; sorbitan fatty acid esters; polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters; polyoxyethylene-polyoxypropylene block copolymers; trans-esterified vegetable oils; sterols; sugar esters; sugar ethers; sucroglycerides; polyoxyethylene vegetable oils; polyoxyethylene hydrogenated vegetable oils; reaction mixtures of polyols and at least one member of the group consisting of fatty acids, glycerides, vegetable oils, hydrogenated vegetable oils, and sterols; and mixtures thereof.

[0050] Suitable lipophilic surfactants for use in the present pharmaceutical compounds also include trans-esterification products of natural vegetable oil triglycerides and polyalkylene polyols. Such trans-esterification products are known in the art and may be obtained e.g., in accordance with the general procedures described in U.S. Pat. No. 3,288,824. They include trans-esterification products of various natural (e.g., non-hydrogenated) vegetable oils for example, maize oil, kernel oil, almond oil, ground nut oil, olive oil and palm oil and mixtures thereof with polyethylene glycols, in particular polyethylene glycols having an average molecular weight of from 200 to 800. Preferred are products obtained by trans-esterification of 2 molar parts of a natural vegetable oil triglyceride with one molar part of polyethylene glycol (e.g., having an average molecular weight of from 200 to 800). Various forms of trans-esterification products of the defined class are known and commercially available under the trade name LABRAFIL.

-14-

[0051] Additional lipophilic surfactants that are suitable for use with the present pharmaceutical compositions include oil-soluble vitamin derivatives, *e.g.*, tocopherol PEG-1000 succinate ("vitamin E TPGS").

[0052] Also suitable as lipophilic surfactants for use in the present pharmaceutical compounds are mono-, di- and mono/di-glycerides, especially esterification products of caprylic or capric acid with glycerol; sorbitan fatty acid esters; pentaerythritol fatty acid esters and polyalkylene glycol ethers, for example pentaerythrite- -dioleate, -distearate, -monolaurate, -polyglycol ether and -monostearate as well as pentaerythrite-fatty acid esters; monoglycerides, *e.g.*, glycerol monooleate, glycerol monopalmitate and glycerol monostearate; glycerol triacetate or (1,2,3)-triacetin; and sterols and derivatives thereof, for example cholesterol and derivatives thereof, in particular phytosterols, *e.g.*, products comprising sitosterol, campesterol or stigmasterol, and ethylene oxide adducts thereof, for example soya sterols and derivatives thereof.

[0053] It is understood by those of ordinary skill in the art that several commercial surfactant compositions contain small to moderate amounts of triglycerides, typically as a result of incomplete reaction of a triglyceride starting material in, for example, a trans-esterification reaction. Thus, the surfactants that are suitable for use in the present pharmaceutical compositions include those surfactants that contain a triglyceride. Examples of commercial surfactant compositions containing triglycerides include some members of the surfactant families GELUCIRES, MAISINES, AND IMWITORS. Specific examples of these compounds are GELUCIRE 44/14 (saturated polyglycolized glycerides); GELUCIRE 50/13 (saturated polyglycolized glycerides); GELUCIRE 53/10 (saturated polyglycolized glycerides); GELUCIRE 33/01 (semi-synthetic triglycerides of C₈-C₁₈ saturated fatty acids); GELUCIRE 39/01 (semi-synthetic glycerides); other GELUCIRE, such as 37/06, 43/01, 35/10, 37/02, 46/07, 48/09, 50/02, 62/05, etc.; MAISINE 35-I (linoleic glycerides); and IMWITOR 742 (caprylic/capric glycerides). (See U.S. Patent No. 6,267,985).

[0054] Still other commercial surfactant compositions having significant triglyceride content are known to those skilled in the art. It should be appreciated

-15-

that such compositions, which contain triglycerides as well as surfactants, may be suitable to provide all or part of the lipophilic phase component of the of the present invention, as well as all or part of the surfactants.

[0055] The pharmaceutical compositions of the present invention also comprise an active vitamin D compound. The term "active vitamin D compound," as used herein, is intended to refer to vitamin D which has been hydroxylated in at least the carbon-1 position of the A ring, e.g., 1 α -hydroxyvitamin D₃. The preferred active vitamin D compound in relation to the composition of the present invention is 1 α ,25-hydroxyvitamin D₃, also known as calcitriol. A large number of other active vitamin D compounds are known and can be used in the practice of the invention. Examples include 1 α -hydroxy derivatives with a 17 side chain greater in length than the cholesterol or ergosterol side chains (see U.S. Patent No. 4,717,721); cyclopentano-vitamin D analogs (see U.S. Patent No. 4,851,401); vitamin D₃ analogues with alkynyl, alkenyl, and alkanyl side chains (see U.S. Patent Nos. 4,866,048 and 5,145,846); trihydroxycalciferol (see U.S. Patent No. 5,120,722); fluoro-cholecalciferol compounds (see U.S. Patent No. 5,547,947); methyl substituted vitamin D (see U.S. Patent No. 5,446,035); 23-oxa-derivatives (see U.S. Patent No. 5,411,949); 19-nor-vitamin D compounds (see U.S. Patent No. 5,237,110); and hydroxylated 24-homo-vitamin D derivatives (see U.S. Patent No. 4,857,518). Particular examples include ROCALTROL (Roche Laboratories); CALCIJEX injectable calcitriol; investigational drugs from Leo Pharmaceuticals including EB 1089 (24a,26a,27a-trihomo-22,24-diene-1 α ,25-(OH)₂-D₃, KH 1060 (20-epi-22-oxa-24a,26a,27a-trihomo-1 α ,25-(OH)₂-D₃), Seocalcitol, MC 1288 (1,25-(OH)₂-20-epi-D₃) and MC 903 (calcipotriol, 1 α 24s-(OH)₂-22-ene-26,27-dehydro-D₃); Roche Pharmaceutical drugs that include 1,25-(OH)₂-16-ene-D₃, 1,25-(OH)₂-16-ene-23-yne-D₃, and 25-(OH)₂-16-ene-23-yne-D₃; Chugai Pharmaceuticals 22-oxacalcitriol (22-oxa-1 α ,25-(OH)₂-D₃; 1 α -(OH)-D₃ from the University of Illinois; and drugs from the Institute of Medical Chemistry-Schering AG that include ZK 161422 (20-methyl-1,25-(OH)₂-D₃) and ZK 157202 (20-methyl-23-ene-1,25-(OH)₂-D₃); 1 α -(OH)-D₂; 1 α -(OH)-D₃ and 1 α -(OH)-D₄. Additional examples include 1 α ,25-(OH)₂-26,27-d₆-D₃; 1 α ,25-(OH)₂-

-16-

22-ene-D₃; 1 α ,25-(OH)₂-D₃; 1 α ,25-(OH)₂-D₂; 1 α ,25-(OH)₂-D₄; 1 α ,24,25-(OH)₃-D₃; 1 α ,24,25-(OH)₃-D₂; 1 α ,24,25-(OH)₃-D₄; 1 α -(OH)-25-FD₃; 1 α -(OH)-25-FD₄; 1 α -(OH)-25-FD₂; 1 α ,24-(OH)₂-D₄; 1 α ,24-(OH)₂-D₃; 1 α ,24-(OH)₂-D₂; 1 α ,24-(OH)₂-25-FD₄; 1 α ,24-(OH)₂-25-FD₃; 1 α ,24-(OH)₂-25-FD₂; 1 α ,25-(OH)₂-26,27-F₆-22-ene-D₃; 1 α ,25-(OH)₂-26,27-F₆-D₃; 1 α ,25S-(OH)₂-26-F₃-D₃; 1 α ,25-(OH)₂-24-F₂-D₃; 1 α ,25S,26-(OH)₂-22-ene-D₃; 1 α ,25R,26-(OH)₂-22-ene-D₃; 1 α ,25-(OH)₂-D₂; 1 α ,25-(OH)₂-24-epi-D₃; 1 α ,25-(OH)₂-23-yne-D₃; 1 α ,25-(OH)₂-24R-F-D₃; 1 α ,25S,26-(OH)₂-D₃; 1 α ,24R-(OH)₂-25F-D₃; 1 α ,25-(OH)₂-26,27-F₆-23-yne-D₃; 1 α ,25R-(OH)₂-26-F₃-D₃; 1 α ,25,28-(OH)₃-D₂; 1 α ,25-(OH)₂-16-ene-23-yne-D₃; 1 α ,24R,25-(OH)₃-D₃; 1 α ,25-(OH)₂-26,27-F₆-23-ene-D₃; 1 α ,25R-(OH)₂-22-ene-26-F₃-D₃; 1 α ,25S-(OH)₂-22-ene-26-F₃-D₃; 1 α ,25R-(OH)₂-D₃-26,26,26-d₃; 1 α ,25S-(OH)₂-D₃-26,26,26-d₃; and 1 α ,25R-(OH)₂-22-ene-D₃-26,26,26-d₃. Additional examples can be found in WO 99/49870. *See also, e.g.,* U.S. Patent Nos. 5,457,217, 5,447,924, 5,446,034, 5,414,098, 5,403,940, 5,384,313, 5,374,629, 5,373,004, 5,371,249, 5,430,196, 5,260,290, 5,393,749, 5,395,830, 5,250,523, 5,247,104, 5,397,775, 5,194,431, 5,281,731, 5,254,538, 5,232,836, 5,185,150, 5,321,018, 5,086,191, 5,036,061, 5,030,772, 5,246,925, 4,973,584, 5,354,744, 4,927,815, 4,804,502, 4,857,518, 4,851,401, 4,851,400, 4,847,012, 4,755,329, 4,940,700, 4,619,920, 4,594,192, 4,588,716, 4,564,474, 4,552,698, 4,588,528, 4,719,204, 4,719,205, 4,689,180, 4,505,906, 4,769,181, 4,502,991, 4,481,198, 4,448,726, 4,448,721, 4,428,946, 4,411,833, 4,367,177, 4,336,193, 4,360,472, 4,360,471, 4,307,231, 4,307,025, 4,358,406, 4,305,880, 4,279,826, and 4,248,791.

[0056] The pharmaceutical compositions of the present invention may further comprise one or more additives. Additives that are well known in the art include, *e.g.,* detackifiers, anti-foaming agents, buffering agents, antioxidants (*e.g.,* ascorbyl palmitate, butyl hydroxy anisole (BHA), butyl hydroxy toluene (BHT) and tocopherols, *e.g.,* α -tocopherol (vitamin E)), preservatives, chelating agents, viscomodulators, tonicifiers, flavorants, colorants odorants, opacifiers, suspending agents, binders, fillers, plasticizers, lubricants, and mixtures thereof.

-17-

The amounts of such additives can be readily determined by one skilled in the art, according to the particular properties desired.

[0057] The additive may also comprise a thickening agent. Suitable thickening agents may be of those known and employed in the art, including, *e.g.*, pharmaceutically acceptable polymeric materials and inorganic thickening agents. Exemplary thickening agents for use in the present pharmaceutical compositions include polyacrylate and polyacrylate co-polymer resins, for example poly-acrylic acid and poly-acrylic acid/methacrylic acid resins; celluloses and cellulose derivatives including: alkyl celluloses, *e.g.*, methyl-, ethyl- and propyl-celluloses; hydroxyalkyl-celluloses, *e.g.*, hydroxypropyl-celluloses and hydroxypropylalkyl-celluloses such as hydroxypropyl-methyl-celluloses; acylated celluloses, *e.g.*, cellulose-acetates, cellulose-acetatephthalates, cellulose-acetatesuccinates and hydroxypropylmethyl-cellulose phthalates; and salts thereof such as sodium-carboxymethyl-celluloses; polyvinylpyrrolidones, including for example poly-N-vinylpyrrolidones and vinylpyrrolidone co-polymers such as vinylpyrrolidone-vinylacetate co-polymers; polyvinyl resins, *e.g.*, including polyvinylacetates and alcohols, as well as other polymeric materials including gum traganth, gum arabicum, alginates, *e.g.*, alginic acid, and salts thereof, *e.g.*, sodium alginates; and inorganic thickening agents such as atapulgite, bentonite and silicates including hydrophilic silicon dioxide products, *e.g.*, alkylated (for example methylated) silica gels, in particular colloidal silicon dioxide products.

[0058] Such thickening agents as described above may be included, *e.g.*, to provide a sustained release effect. However, where oral administration is intended, the use of thickening agents as aforesaid will generally not be required and is generally less preferred. Use of thickening agents is, on the other hand, indicated, *e.g.*, where topical application is foreseen.

[0059] Compositions in accordance with the present invention may be employed for administration in any appropriate manner, *e.g.*, orally, *e.g.*, in unit dosage form, for example in a solution, in hard or soft encapsulated form including gelatin encapsulated form, *e.g.*, parenterally or topically, *e.g.*, for application to the skin, for example in the form of a cream, paste, lotion, gel, ointment, poultice,

-18-

cataplasm, plaster, dermal patch or the like, or for ophthalmic application, for example in the form of an eye-drop, -lotion or -gel formulation. Readily flowable forms, for example solutions and emulsions, may also be employed *e.g.*, for intralesional injection, or may be administered rectally, *e.g.*, as an enema.

[0060] When the composition of the present invention is formulated in unit dosage form, the active vitamin D compound will preferably be present in an amount of between 10 and 75 μg per unit dose. More preferably, the amount of active vitamin D compound per unit dose will be about 10 μg , 15 μg , 20 μg , 25 μg , 30 μg , 35 μg , 40 μg , 45 μg , 50 μg , 55 μg , 60 μg , 65 μg , 70 μg , or 75 μg .

[0061] When the unit dosage form of the composition is a capsule, the total quantity of ingredients present in the capsule is preferably about 10-1000 μL . More preferably, the total quantity of ingredients present in the capsule is about 100-300 μL .

[0062] The relative proportion of ingredients in the compositions of the invention will, of course, vary considerably depending on the particular type of composition concerned. The relative proportions will also vary depending on the particular function of ingredients in the composition. The relative proportions will also vary depending on the particular ingredients employed and the desired physical characteristics of the product composition, *e.g.*, in the case of a composition for topical use, whether this is to be a free flowing liquid or a paste. Determination of workable proportions in any particular instance will generally be within the capability of a person of ordinary skill in the art. All indicated proportions and relative weight ranges described below are accordingly to be understood as being indicative of preferred or individually inventive teachings only and not as not limiting the invention in its broadest aspect.

[0063] The lipophilic phase component of the invention will suitably be present in an amount of from about 30% to about 90% by weight based upon the total weight of the composition. Preferably, the lipophilic phase component is present in an amount of from about 50% to about 85% by weight based upon the total weight of the composition.

[0064] The surfactant or surfactants of the invention will suitably be present in an amount of from about 1% to 50% by weight based upon the total weight of the composition. Preferably, the surfactant(s) is present in an amount of from about 5% to about 40% by weight based upon the total weight of the composition.

[0065] The amount of active vitamin D compound in compositions of the invention will of course vary, *e.g.*, depending on the intended route of administration and to what extent other components are present. In general, however, the active vitamin D compound of the invention will suitably be present in an amount of from about 0.005% to 20% by weight based upon the total weight of the composition. Preferably, the active vitamin D compound is present in an amount of from about 0.01% to 15% by weight based upon the total weight of the composition.

[0066] The hydrophilic phase component of the invention will suitably be present in an amount of from about 2% to about 20% by weight based upon the total weight of the composition. Preferably, the hydrophilic phase component is present in an amount of from about 5% to 15% by weight based upon the total weight of the composition.

[0067] The pharmaceutical composition of the invention may be in a semisolid formulation. Semisolid formulations within the scope of the invention may comprise, *e.g.*, a lipophilic phase component present in an amount of from about 60% to about 80% by weight based upon the total weight of the composition, a surfactant present in an amount of from about 5% to about 35% by weight based upon the total weight of the composition, and an active vitamin D compound present in an amount of from about 0.01% to about 15% by weight based upon the total weight of the composition.

[0068] The pharmaceutical compositions of the invention may be in a liquid formulation. Liquid formulations within the scope of the invention may comprise, *e.g.*, a lipophilic phase component present in an amount of from about 50% to about 60% by weight based upon the total weight of the composition, a surfactant present in an amount of from about 4% to about 25% by weight based upon the total weight of the composition, an active vitamin D compound present

-20-

in an amount of from about 0.01% to about 15% by weight based upon the total weight of the composition, and a hydrophilic phase component present in an amount of from about 5% to about 10% by weight based upon the total weight of the composition.

[0069] In addition to the foregoing the present invention also provides a process for the production of a pharmaceutical composition as hereinbefore defined, which process comprises bringing the individual components thereof into intimate admixture and, when required, compounding the obtained composition in unit dosage form, for example filling said composition into gelatin, *e.g.*, soft or hard gelatin, capsules, or non-gelatin capsules.

[0070] In a more particular embodiment, the invention provides a process for the preparation of a pharmaceutical composition, which process comprises bringing an active vitamin D compound, *e.g.*, calcitriol, into close admixture with a lipophilic phase component and a surfactant as hereinbefore defined, the relative proportion of the lipophilic phase component and the surfactant being selected relative to the quantity of active vitamin D compound employed, such that an emulsion pre-concentrate is obtained.

[0071] The present invention also provides methods for the treatment and prevention of hyperproliferative diseases such as cancer and psoriasis, said methods comprising administering an active vitamin D compound in an emulsion pre-concentrate formulation to a patient in need thereof. Alternatively, the active vitamin D compound can be administered in an emulsion formulation that is made by diluting an emulsion pre-concentrate of the present invention with an appropriate quantity of water.

[0072] Cancers which can be treated with the formulations of the invention include any cancer treatable by an active vitamin D compound. Such cancers include without limitation cancers of the prostate, breast, colon, lung, head and neck, pancreas, endometrium, bladder, cervix, ovaries, squamous cell carcinoma, renal cell carcinoma, myeloid and lymphocytic leukemia, lymphoma, medullary thyroid carcinoma, melanoma, multiple myeloma, retinoblastoma and sarcomas of the soft tissues and bone.

-21-

[0073] Preferably, the cancers are treated according to the pulse dose protocols disclosed in WO 99/49870. In this embodiment, the formulations are administered no more than once every three days, more preferably, no more than once a week, more preferably, no more than once every ten days. Preferably, about 5 to about 100 μg of calcitriol, more preferably, about 10 to 60 μg , more preferably, about 40-50 μg of calcitriol, or an equivalent amount of another active vitamin D compound, is administered to an animal in need thereof.

[0074] Animals which may be treated according to the present invention include all animals which may benefit from administration of the formulations of the present invention. Such animals include humans, pets such as dogs and cats, and veterinary animals such as cows, pigs, sheep, goats and the like.

[0075] The following examples are illustrative, but not limiting, of the method and compositions of the present invention. Other suitable modifications and adaptations of the variety of conditions and parameters normally encountered in clinical therapy and which are obvious to those skilled in the art are within the spirit and scope of the invention.

EXAMPLES

EXAMPLE 1

Relative Chemical Compatibility of Calcitriol With Selected Components

[0076] In this example, the relative chemical compatibility of calcitriol with selected lipophilic, hydrophilic and surfactant components was evaluated by measuring the percent recovery of intact calcitriol after storage at 40°C and 60°C. Calcitriol recovery was determined based on analyses of high-pressure liquid chromatography (HPLC). The results are presented in Table 1.

26

TABLE 1: Percent Recovery of Calcitriol Formulated in Selected Components

Component	Excipient	Time	% Recovery at 40°C	% Recovery at 60°C
Lipophilic	Corn oil	0	100.00	100.00
		3 days	93.77	104.80
		7 days	90.27	91.50
		14 days	89.89	86.46
	Soybean oil	0	100.00	100.00
		3 days	96.44	94.56
		7 days	98.46	98.57
		14 days	96.66	93.15
	Sunflower oil	0	100.00	100.00
		3 days	99.10	99.33
		7 days	102.77	102.93
		14 days	96.56	88.79
	Vitamin E	0	100.00	100.00
		3 days	128.56	160.79
		7 days	0.00	0.00
		14 days	102.29	65.02
	Miglyol 812	0	100.00	100.00
		3 days	98.23	97.01
		7 days	99.31	96.78
		14 days	99.17	99.48
	Miglyol 812, 0.02% BHA/BHT	0	100.00	100.00
		3 days	98.41	97.83
		7 days	97.43	98.17
		14 days	98.72	102.15
	Captex 200	0	100.00	100.00
		3 days	99.20	97.28
		7 days	100.14	97.68
		14 days	108.83	101.15
	Labrafac CC	0	100.00	100.00
		3 days	98.60	95.84
		7 days	100.05	99.51
		14 days	101.37	100.24

Component	Excipient	Time	% Recovery at 40°C	% Recovery at 60°C
Hydrophilic	PEG 300	0	100.00	100.00
		3 days	78.22	18.95
		7 days	52.68	4.61
		14 days	10.09	1.84
	Propylene Glycol	0	100.00	100.00
		3 days	97.56	99.71
		7 days	101.73	108.47
		14 days	105.83	138.22
	Cremophor ELP	0	100.00	100.00
		3 days	82.61	66.28
		7 days	62.86	60.90
		14 days	51.90	59.92
Surfactant	Cremophor RH 40 25%	0	100.00	100.00
		3 days	105.30	91.91
		7 days	92.10	78.30
		14 days	96.88	87.95
	Polysorbate 80	0	100.00	100.00
		3 days	87.94	67.43
		7 days	87.29	71.71
		14 days	60.52	66.08
	GELUCIRE 44/14 25%	0	100.00	100.00
		3 days	98.70	107.68
		7 days	101.55	83.06
		14 days	100.96	98.11
	TPGS 25%	0	100.00	100.00
		3 days	101.15	97.26
		7 days	101.26	98.74
		14 days	103.61	100.15
	Labrifil M	0	100.00	100.00
		3 days	98.46	95.19
		7 days	99.45	95.64
		14 days	100.30	78.97
	Poloxamer 188 25%	0	100.00	100.00
		3 days	116.42	76.47
		7 days	126.39	116.67
		14 days	126.79	83.30

-24-

[0077] The recovery data suggest that the most compatible components are Miglyol 812 (with or without BHT and BHA), Labrafac CC and Captex 200 in the lipophilic component group, propylene glycol in the hydrophilic group, and vitamin E TPGS and GELUCIRE 44/14 in the surfactant group.

EXAMPLE 2

Stability of Liquid and Semi-Solid Calcitriol Formulations

I. Introduction

[0078] In this Example, the stability of the active vitamin D compound calcitriol was measured in nine different formulations (four liquid formulations and five semisolid formulations).

II. Preparation of Calcitriol Formulations

A. Liquid Formulations

[0079] Four liquid calcitriol formulations (L1-L4) were prepared containing the ingredients listed in Table 2. The final formulation contains 0.208 mg calcitriol per gram of liquid formulation.

TABLE 2: Composition of Liquid Calcitriol Formulations

Ingredient	L1	L2	L3	L4
Calcitriol	0.0208	0.0208	0.0208	0.0208
Miglyol 812	56.0	62.0	0	0
Captex 200	0	0	55.0	0
Labrafac CC	0	0	0	55.0
Vitamin-E TPGS	15.0	24.0	22.0	20.0
Labrifil M	23.0	4.0	14.0	15.0
1,2-propylene glycol	6.0	10.0	9.0	10.0
BHT	0.05	0.05	0.05	0.05
BHA	0.05	0.05	0.05	0.05

Amounts shown are in grams.

B. Semi-Solid Formulations

[0080] Five semi-solid calcitriol formulations (SS1-SS5) were prepared containing the ingredients listed in Table 3. The final formulation contains 0.208 mg calcitriol per gram of semi-solid formulation.

TABLE 3: Composition of Semi-Solid Calcitriol Formulations

Ingredient	SS1	SS2	SS3	SS4	SS5
Calcitriol	0.0208	0.0208	0.0208	0.0208	0.0208
Miglyol 812	80.0	0	65.0	0	79.0
Captex 200	0	82.0	0	60.0	0
Labrafac CC	0	0	0	0	12.0
Vitamin-E TPGS	20.0	18.0	5.0	5.0	9.0
Labrifil M	0	0	0	0	0
Gelucire 44/14	0	0	30.0	35.0	0
BHT	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
BHA	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05

Amounts shown are in grams.

C. Method of Making the Liquid and Semi-Solid Calcitriol Formulations

1. Preparation of Vehicles

[0081] One hundred gram quantities of the four liquid calcitriol formulations (L1-L4) and the five semi-solid calcitriol formulations (SS1-SS5) listed in Tables 2 and 3, respectively, were prepared as follows.

[0082] The listed ingredients, except for calcitriol, were combined in a suitable glass container and mixed until homogeneous. Vitamin E TPGS and GELUCIRE 44/14 were heated and homogenized at 60°C prior to weighing and adding into the formulation.

2. Preparation of Active Formulations

[0083] The semi-solid vehicles were heated and homogenized at $\leq 60^{\circ}\text{C}$. Under subdued light, 12 ± 1 mg of calcitriol was weighed out into separate glass bottles with screw caps, one bottle for each formulation. (Calcitriol is light-sensitive;

-27-

subdued light/red light should be used when working with calcitriol/calcitriol formulations.) The exact weight was recorded to 0.1 mg. The caps were then placed on the bottles as soon as the calcitriol had been placed into the bottles. Next, the amount of each vehicle required to bring the concentration to 0.208 mg/g was calculated using the following formula:

$$C_w/0.208 = \text{required weight of vehicle}$$

Where C_w = weight of calcitriol, in mg, and

0.208 = final concentration of calcitriol (mg/g).

[0084] Finally, the appropriate amount of each vehicle was added to the respective bottle containing the calcitriol. The formulations were heated ($\leq 60^\circ\text{C}$) while being mixed to dissolve the calcitriol.

III. Stability of Calcitriol Formulations

[0085] The nine calcitriol formulations (L1-L4 and SS1-SS5) were analyzed for stability of the calcitriol component at three different temperatures. Sample of the nine formulations were each placed at 25°C , 40°C , and 60°C . Samples from all three temperatures for all nine formulations were analyzed by HPLC after 1, 2 and 3 weeks. In addition, samples from the 60°C experiment were analyzed by HPLC after 9 weeks. The percent of the initial calcitriol concentration remaining at each time point was determined for each sample and is reported in Table 4 (liquid formulations) and Table 5 (semi-solid formulations).

TABLE 4: Stability of Liquid Formulations

		Recovery* of Calcitriol (%)			
Formulation	Temp.	Week 1	Week 2	Week 3	Week 9
Liquid #1	25°C	99.3	98.6	99.7	ND
	40°C	103.2	100.4	100.2	ND
	60°C	99.4	98.4	98.4	91.7
Liquid #2	25°C	98.1	95.2	97.7	ND
	40°C	98.0	97.1	99.2	ND
	60°C	97.1	95.6	96.7	93.1
Liquid #3	25°C	99.7	99.2	102.3	ND
	40°C	100.1	99.9	100.7	ND
	60°C	98.3	98.7	98.4	90.5
Liquid #4	25°C	98.4	97.7	98.0	ND
	40°C	100.0	101.0	100.8	ND
	60°C	98.5	97.5	99.0	86.1

* Percent of time zero concentration.

TABLE 5: Stability of Semi-Solid Formulations

Formulation	Temp.	Recovery* of Calcitriol (%)			
		Week 1	Week 2	Week 3	Week 9
Semi-Solid #1	25°C	98.5	98.9	99.8	ND
	40°C	99.6	99.0	98.2	ND
	60°C	97.9	97.2	96.3	104.6
Semi-Solid #2	25°C	100.0	99.6	100.4	ND
	40°C	98.7	99.6	98.7	ND
	60°C	97.2	98.0	98.6	100.0
Semi-Solid #3	25°C	101.2	98.9	100.4	ND
	40°C	100.0	98.7	98.8	ND
	60°C	98.3	97.6	98.4	97.1
Semi-Solid #4	25°C	100.2	99.0	99.6	ND
	40°C	98.4	99.2	98.5	ND
	60°C	96.8	97.7	97.7	103.4
Semi-Solid #5	25°C	98.8	99.2	98.9	ND
	40°C	99.0	97.1	96.8	ND
	60°C	96.8	96.7	96.0	97.7

* Percent of time zero concentration.

[0086] As illustrated by Tables 4 and 5, calcitriol remained relatively stable with very little degradation in all of the formulations (liquid and semi-solid) analyzed.

EXAMPLE 3

Appearance and UV/Visible Absorption Study of Calcitriol Formulations

[0087] Calcitriol formulations L1 and SS3 were prepared prior to this study and stored at room temperature protected from light. Table 6 below shows the quantities of ingredients used to prepare the formulations.

**TABLE 6: Composition of Calcitriol Formulations Used
for Absorption Analysis**

Ingredient	Liquid #1	Semi-Solid #3
Calcitriol	0.0131	0.0136
Vitamin-E TPGS	9.45	3.27
Miglyol 812	35.28	42.51
Labrifil M	14.49	0
Gelucire 44/14	0	19.62
1,2-propylene glycol	3.78	0
BHA	0.03	0.03
BHT	0.03	0.03

Amounts shown are in grams.

[0088] The formulations were warmed to 55°C prior to use. Both formulations (liquid #1 and semi-solid #3) were mixed well with a vortex mixer and appeared as clear liquids. Each calcitriol formulation (~250 µL) was added to a 25 mL volumetric flask. The exact weights added were 249.8 mg for Liquid-1 and 252.6 mg for semi-solid #3. Upon contact with the glass, the semi-solid-3 formulation became solidified. Deionized water was then added to the 25 mL mark and the solutions were mixed with a vortex mixer until uniform. The appearance was observed at this point and the absorbance of the resulting mixtures at 400 nm was determined by UV/visible spectrophotometry. Deionized water was used as a blank and the measurements were taken at 400 nm. Each sample was measured 10 times over a period of 10 minutes. The results are summarized in Table 7. Both formulations formed were white and opaque.

TABLE 7: Absorption Readings of the Formulations at 400 nm

Measurement	Liquid #1	Semi-Solid #3
1	2.4831	1.6253
2	2.5258	1.6290
3	2.5411	1.6309
4	2.5569	1.6328
5	2.5411	1.6328
6	2.5258	1.6347
7	2.5569	1.6328
8	2.5111	1.6366
9	2.5111	1.6366
10	2.5411	1.6328
Average	2.5294	1.6324
RSD%	0.91	0.21

EXAMPLE 4

Diameter of Emulsion Droplets Formed From the Liquid and Semi-Solid Formulation Vehicles (without calcitriol)

[0089] In this example, the average diameter of emulsion droplets was measured after dilution of the liquid (L1-L4) and semi-solid (SS1-SS5) emulsion pre-concentrate vehicles (not containing calcitriol) with simulated gastric fluid (SGF) lacking enzyme. The average diameter of the droplets was determined based on light scattering measurements. The appearance of the pre-concentrates and the resulting emulsions, determined by visual inspection, was also noted. The results are summarized in Table 8.

TABLE 8: Diameter of Emulsion Droplets Formed From Emulsion Pre-Concentrate Vehicles (without calcitriol)

Formulation	Appearance of emulsion pre-concentrate	pre-concentrate: SGF ratio	Ave. hydro-dynamic diameter*	Appearance of emulsion
L1	Clear liquid	1:1600	237	opaque
L2	Clear liquid	1:1600	281	opaque
L3	Clear liquid	1:1600	175	opaque
L4	Clear liquid	1:1600	273	opaque
SS1	Semi-solid	1:2000	305	opaque
SS2	Semi-solid	1:2000	259	opaque
SS3	Semi-solid	1:2000	243	opaque
SS4	Semi-solid	1:2000	253	opaque
SS5	Semi-solid	1:2000	267	opaque

*(Zaverage in nanometer)

[0090] From the results presented above, it is concluded that the droplets (particles) formed from the emulsion preconcentrate formulations were of sub-micron droplet size despite having an opaque appearance.

EXAMPLE 5

Diameter of Emulsion Droplets Formed From Liquid and Semi-Solid Calcitriol Formulation

[0091] In this example, the average diameter of emulsion droplets was measured after dilution of the liquid #1 (L1) and semi-solid #3 (SS3) emulsion pre-concentrates in simulated gastric fluid (SGF) without enzyme. The formulations used in this example contained calcitriol at a concentration of 0.2 mg calcitriol/g of formulation. The diameter of the droplets was determined based on light scattering measurements. The appearance of the resulting emulsions, determined by visual inspection, was also noted. The results are summarized in Table 9.

TABLE 9: Diameter of Emulsion Droplets Formed From Emulsion Pre-Concentrate Formulations Containing Calcitriol

Formulation	pre-concentrate: SGF ratio	Ave. hydro-dynamic diameter*	Appearance of emulsion
L1	1:1600	257	opaque
SS3	1:2000	263	opaque

*(Zaverage in nanometer)

EXAMPLE 6

In Vitro Dispersion of Calcitriol From Emulsion Pre-Concentrates

[0092] In this Example, the extent of calcitriol dispersion in various formulations in gelatin capsules was determined. A single capsule containing 250 mg of a calcitriol formulation in a size-2 gelatin capsule (each capsule containing 0.2mg calcitriol/g formulation) was added to 200 mL of simulated gastric fluid (SGF) without enzyme at 37°C and was mixed by a paddle at 200 RPM. Samples were then filtered through a 5 µm filter and analyzed for calcitriol concentration at 30, 60, 90, and 120 minutes by HPLC. The results are shown in Table 10.

TABLE 10: Percent Calcitriol Obtained in Filtrate After Dispersion in SGF and Filtration Through a 5 µm Filter

Formulation	30 min.	60 min.	90 min.	120 min.
Liquid #1	106	103	86	68
Semi-Solid #3	109	99	73	53
Comparison Formulation ^a	0	0	0	0

^aThe Comparison Formulation contained calcitriol at 0.2 mg/g dissolved in Miglyol 812 with 0.05% BHA and 0.05% BHT. This formulation is similar to the ROCALTROL formulation available from Roche Laboratories.

[0093] As this Example illustrates, the dispersion of calcitriol in simulated gastric fluid from capsules containing either the L1 or the SS3 formulations was much more extensive than that which was observed with capsules containing the

Comparison Formulation (which is similar to the ROCALTROL formulation available from Roche Laboratories).

EXAMPLE 7

Plasma Concentrations and Pharmacokinetics of Calcitriol in Dogs

- [0094] A pharmacokinetics study in dogs compared the plasma levels of calcitriol after administration of 1.0 µg/kg using 3 different formulations: ROCALTROL, a liquid formulation (liquid #1, and a semi-solid formulation (semi-solid #3). Four dogs received 1.0 µg/kg orally of ROCALTROL, the semi-solid formulation, or the liquid formulation. When dogs were used for more than one formulation a minimum 7-day washout period separated dosing with each formulation.
- [0095] Blood samples were obtained pre-dose, and 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36, and 48 hours post-dose for analysis of calcitriol levels. Blood samples for clinical chemistry were obtained pre-dose, and at 24 and 48 hours post-dose for the ROCALTROL group; samples were obtained pre-dose, and at 4, 24, 48, 72, 96, and 120 hours for the semi-solid and liquid formulations. Samples were analyzed for calcitriol by radioimmunoassay and subjected to pharmacokinetics analyses.
- [0096] Plasma concentrations of calcitriol over time for the three formulations are shown graphically in Figure 1.
- [0097] A summary of the pharmacokinetics of calcitriol as one of three different formulations at a common dose of 1.0 µg/kg is presented in Tables 11-14.

TABLE 11: Summary of Calcitriol Parameters in Dogs

Parameter	ROCALTROL		Semi-Solid #3		Liquid #1	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
C_{max} , pg/mL	717.4	51.5	2066.6	552.5	2164.4	253.9
T_{max}^a , h	3.0	(2-6)	2.0	(1-2)	1.5	(1-2)
AUC_{0-24} , pg·h/mL	11988.0	3804.7	12351.7	1624.9	14997.4	3531.7
$T_{1/2}^b$, h	25.1	11.1	4.8	1.2	7.8	3.5

^a Expressed as median and range

^b Expressed as harmonic mean and pseudo SD based on jackknife variance

TABLE 12: Plasma Concentration (pg/mL) and Pharmacokinetic Parameters of Calcitriol in Dog Following a Single 1 µg/kg Administration of ROCALTROL

Parameter	Time, h	Dog 101	Dog 102	Dog 103	Dog 104	Mean	SD
	0.0	BQL	BQL	BQL	BQL	0	0
	0.5	488.2	304.8	182.7	BQL	243.9	205.4
	1.0	478.2	634.8	500.7	555.7	542.4	69.7
	2.0	518.2	700.8	749.7	765.7	683.6	113.7
	4.0	494.2	658.8	750.7	745.7	662.4	119.8
	6.0	652.2	566.8	496.7	523.7	559.9	68.0
	8.0	381.2	366.8	418.7	381.7	387.1	22.2
	10.0	313.2	212.8	165.7	158.7	212.6	71.2
	12.0	190.2	186.8	189.7	171.7	184.6	8.7
	24.0	78.2	78.8	69.7	97.7	81.1	11.8
	36.0	63.2	83.8	80.7	67.7	73.9	10.0
	48.0	66.2	47.8	45.7	52.7	53.1	9.2
C_{max} , pg/mL		652.2	700.8	750.7	765.7	717.4	51.5
T_{max}^a , h		6.0	2.0	4.0	2.0	3.0	(2-6)
AUC_{0-48} , pg·h/mL		17693.6	10094.5	9976.2	10187.5	11988.0	3804.7
$T_{1/2}^b$, h		100.4	18.8	20.2	21.3	25.1	11.1

^a Expressed as median and range

^b Expressed as harmonic mean and pseudo SD based on jackknife variance

Bold type - used to calculate λ

TABLE 13: Plasma Concentration (pg/mL) and Pharmacokinetic Parameters of Calcitriol in Dog Following a Single 1 µg/kg Administration of Semi-solid #3 Formulation

Parameter	Time, h	Dog 101	Dog 102	Dog 103	Dog 104	Mean	SD
	0.0	BQL	BQL	BQL	BQL	0	0
	0.5	198.1	11.0	BQL	BQL	52.3	97.4
	1.0	1208.1	2246.0	1128.7	503.4	1271.6	722.0
	2.0	1255.1	2110.0	2269.7	2495.4	2032.6	541.9
	4.0	902.1	1371.0	1095.7	1437.4	1201.6	248.5
	6.0	603.1	1039.0	932.7	1112.4	921.8	224.9
	8.0	815.1	441.0	593.7	848.4	674.6	192.4
	10.0	253.1	489.0	285.7	305.4	333.3	106.0
	12.0	213.1	295.0	184.7	170.4	215.8	55.7
	24.0	50.1	37.0	40.7	29.4	39.3	8.6
	36.0	14.1	BQL	BQL	13.6	6.9	8.0
	48.0	BQL	BQL	BQL	BQL	0.0	0.0
C _{max} , pg/mL		1255.1	2246.0	2269.7	2495.4	2066.6	552.5
T _{max} ^a , h		2.0	1.0	2.0	2.0	2.0	(1-2)
AUC _{0-48h} , pg·h/mL		10333.8	14012.9	11813.8	13246.4	12351.7	1624.9
T _{1/2} ^b , h		6.2	3.8	4.1	5.9	4.8	1.2

^a Expressed as median and range

^b Expressed as harmonic mean and pseudo SD based on jackknife variance

Bold type - used to calculate λ

TABLE 14: Plasma Concentration (pg/mL) and Pharmacokinetic Parameters of Calcitriol in Dogs Following a Single 1 µg/kg Liquid #1 Formulation

Parameter	Time, h	Dog 105	Dog 106	Dog 107	Dog 108	Mean	SD
	0.0	BQL	BQL	BQL	BQL	0	0
	0.5	BQL	57.6	523.0	350.0	232.7	246.9
	1.0	1283.0	238.6	2266.0	2468.0	1563.9	1024.0
	2.0	2028.0	1895.6	2026.0	2373.0	2080.7	204.5
	4.0	1090.0	892.6	1009.0	1771.0	1190.7	395.3
	6.0	871.0	763.6	730.0	1063.0	856.9	150.0
	8.0	301.0	579.6	374.0	562.0	454.2	138.1
	10.0	421.0	520.6	464.0	517.0	480.7	47.4
	12.0	348.0	290.6	170.0	373.0	295.4	90.4
	24.0	42.0	165.6	62.0	202.0	117.9	78.0
	36.0	49.0	111.6	BQL	79.0	59.9	47.4
	48.0	35.0	15.5	BQL	BQL	12.6	16.6
C_{max}, pg/mL		2028.0	1895.6	2266.0	2468.0	2164.4	253.9
T_{max}^a, h		2.0	2.0	1.0	1.0	1.5	(1-2)
AUC_{0-∞}, pg·h/mL		13474.4	14296.3	12101.0	20117.7	14997.4	3531.7
T_{1/2}^b, h		10.6	8.5	5.0	10.1	7.8	3.5

^a Expressed as median and range

^b Expressed as harmonic mean and pseudo SD based on jackknife variance

Bold type - used to calculate I

[0098] The results of this study show that there were some differences and similarities in the pharmacokinetics between these particular inventive formulations and ROCALTROL as follows:

- **C_{max}** was approximately three times higher with the liquid and semi-solid formulations than with the ROCALTROL formulation.
- **C_{max}** was achieved sooner (1 to 2 hours) with the liquid and semi-solid formulations than with the ROCALTROL formulation (2 to 4 hours).
- The overall systemic exposure (**AUC_{0-∞}**) was comparable with the three formulations, although systemic exposure in the first 24-48 hours was greater with the liquid and semi-solid formulations than with ROCALTROL.

[0099] The foregoing results show that the liquid #1 formulation produces the highest **C_{max}** and the largest AUC calcitriol values, followed closely by the semi-solid #3 formulation. The ROCALTROL formulation has the lowest **C_{max}** and AUC values. It appears that the liquid #1 and semi-solid #3 formulations were

-38-

absorbed much faster and produced higher plasma concentration during the first twelve hours and a faster rate of elimination.

EXAMPLE 8

Pharmacokinetics of the Semi-Solid #3 Formulation After Escalating Doses

- [0100] In this study the pharmacokinetics of the semi-solid formulation after escalating oral doses was studied in dogs. Three male and three female Beagle dogs were dosed orally with single doses of 0.5 $\mu\text{g/kg}$ (all six dogs), 0.1 $\mu\text{g/kg}$ (1 male and 1 female), 5.0 $\mu\text{g/kg}$ (2 males and 2 females), and 10.0 $\mu\text{g/kg}$ (all dogs). After the 10.0 $\mu\text{g/kg}$ dose, 2 dogs per sex were euthanized. The remaining male and female dogs continued on study and received doses of 30.0 $\mu\text{g/kg}$ and 100.0 $\mu\text{g/kg}$. After each dose the animals were held for a 6-day recovery period.
- [0101] Blood samples (approximately 1 mL) were collected from each dog pre-dose and at 0, 2 (in all but the 0.5 $\mu\text{g/kg}$ dose), 4, 8, 24, 48, and 96 hours following dose administration. Samples were analyzed for calcitriol by radioimmunoassay and subjected to pharmacokinetic analyses. Plasma concentrations of calcitriol are shown graphically for males and females in Figs. 2A and 2B.
- [0102] After dosing with semi-solid #3, maximum plasma concentrations usually occurred at the two hour sampling timepoint. At doses above 0.1 $\mu\text{g/kg}$, plasma concentrations appeared to decline at a more rapid rate during the first 8 hours than during the 24 to 96 hour time period.
- [0103] At the lowest dose of 0.1 $\mu\text{g/kg}$, plasma concentrations of calcitriol fell below the limit of quantitation after 24 hours. At 0.5 $\mu\text{g/kg}$ and above, measurable concentrations of calcitriol persisted at the 96 hour sampling timepoint. There did not appear to be any remarkable differences between the male and the female dogs.
- [0104] Pharmacokinetic parameters for semi-solid #3 at doses ranging from 0.1 to 100.0 $\mu\text{g/kg}$ are summarized in Table 15.

Table 15: Pharmacokinetics of Calcitriol After Escalating Doses of Calcitriol (Semi-solid #3)

Dose (µg/kg)	0.1		0.5		5.0	
Gender	Male	Female	Male	Female	Male	Female
N	1	1	3	3	2	2
C _{max} (pg/mL)	566	473	1257	1431	17753	18346
T _{max} (hr)	2.0	2.0	4.0	4.0	2.0	2.0
AUC ₀₋₂₄ (pg·hr/mL)	4311	2654	11431	15598	104,027	107,452
AUC ₀₋₄₈ (pg·hr/mL)	4311	2654	13584	19330	125,408	126,746
AUC _{0-∞} (pg·hr/mL)	4916	2718	15062	21644	200,283	160,681
T _{1/2} (hr)	4.2	2.7	17.1	14.2	67.6	36.8

Dose (µg/kg)	10.0		30.0		100.0	
Gender	Male	Female	Male	Female	Male	Female
N	3	3	1	1	1	1
C _{max} (pg/mL)	23858	32336	53005	115,896	238,619	211,631
T _{max} (hr)	2.7	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
AUC ₀₋₂₄ (pg·hr/mL)	183,981	203,857	311,841	567,717	1,165,988	1,089,831
AUC ₀₋₄₈ (pg·hr/mL)	223,977	240,483	370,713	641,469	1,381,424	1,256,007
AUC _{0-∞} (pg·hr/mL)	388,600	345,936	531,303	854,841	1,874,997	1,731,873
T _{1/2} (hr)	77.7	56.0	56.3	58.2	45.3	53.7

[0105] These pharmacokinetic results indicate the following:

- The systemic exposure of calcitriol appeared to be fairly linear throughout the tested dose range of 0.1 to 100.0 µg/kg. No saturation of absorption was observed.
- The half-life of calcitriol appeared to be dose-dependent. Formulations having a half life of greater than 24 hours are less suitable for high dose pulse administration.

-40-

- Weekly dosing with semi-solid #3 at 5.0 $\mu\text{g/kg}$ and above resulted in some accumulation in the plasma. Accumulation was not consistently observed at the lower doses of 0.1 and 0.5 $\mu\text{g/kg}$.

EXAMPLE 9

A 28 Day Oral Toxicity Study in Dogs with Semi-Solid #3

[0106] In this study a 28-day repeated dose toxicology study of semi-solid #3 was conducted in dogs to assess the pharmacokinetics of calcitriol after weekly oral capsule dosing. Semi-solid #3 or control article capsules were administered on study days 0, 7, 14, 21, and 28. Twelve dogs (6 male, 6 female) received vehicle control (group 1), eight dogs (4 male, 4 female) received 0.1 $\mu\text{g/kg}$ semi-solid #3 (group 2), and eight dogs (4 male, 4 female) received 1.0 $\mu\text{g/kg}$ semi-solid #3 (group 3). Twelve dogs (6 male, 6 female) received 30.0 $\mu\text{g/kg}$ semi-solid #3 on day 0 (group 4). Due to the severity of the clinical response observed after the first 30 $\mu\text{g/kg}$ dose on day 0, dose levels were reduced in this group to 10 $\mu\text{g/kg}$ (males on days 7, 14, 21, and 28) or 5 $\mu\text{g/kg}$ (females on days 7, 14, 21, and 28). Blood samples were collected on each dog pre-dose and at 1, 2, 4, 6, 8, 24, and 48 hours following dosing on study days 0 (first dose) and 21 (fourth weekly dose). All animals were sacrificed on study day 29.

[0107] The pharmacokinetic results for plasma calcitriol for groups 2-4 are summarized in Table 16.

-41-

Table 16: Mean Toxicokinetic Parameters of Calcitriol After Weekly Dosing with Semi-Solid #3 in Dogs

DAY 0						
Dose	0.1 µg/kg (Group 2)		1.0 µg/kg (Group 3)		30.0 µg/kg (Group 4)	
Sex (No. of Dogs)	Male (4)	Female (4)	Male (4)	Female (4)	Male (6)	Female (6)
C_{max} , pg/mL	198.7	430.8	2385.0	3419.1	84909.1	57133.3
T_{max} ^a , h	1.0	2.0	1.0	1.5	2.0	2.0
AUC_{0-24} , pg·hr/mL	1840.6	3093.4	17144.2	23259.7	496044.6	323573.1
AUC_{0-48} , pg·hr/mL	2130.8	3093.4	19141.6	25794.5	644064.2	365340.7

DAY 24 (Fourth Weekly Dose)						
Dose	0.1 µg/kg (Group 2)		1.0 µg/kg (Group 3)		10.0 µg/kg (Group 4)	5.0 µg/kg (Group 4)
Sex (No. of Dogs)	Male (4)	Female (4)	Male (4)	Female (4)	Male (6)	Female (6)
Dose	0.1	0.1	1.0	1.0	10.0 ^b	5.0 ^b
C_{max} , pg/mL	217.6	398.3	2272.1	2188.6	29061.8	8670.7
T_{max} ^a , h	1.0	2.0	1.5	2.0	1.0	2.0
AUC_{0-24} , pg·hr/mL	1956.2	3283.0	19765.4	12947.3	173597.2	46878.1
AUC_{0-48} , pg·hr/mL	2225.9	3640.7	24606.9	15380.0	209732.1	54976.1

^aThe values for T_{max} are the median values for this parameter. All other parameters shown are mean values.

^bDoses of semi-solid #3 were lowered beginning on Study Day 7.

Data from the vehicle control dogs (Group 1) were not subjected to pharmacokinetic analysis.

[0108] Figs. 3A and 3B show the adjusted plasma concentration-time curve for calcitriol after oral capsule dosing with semi-solid #3 on study days 0 and 21 in male (Fig. 3A) and female (Fig. 3B) Beagle dogs. Calcitriol values at time 0 on day 0 were subtracted from all subsequent timepoints to adjust for endogenous (baseline) plasma calcitriol

[0109] The results of the study indicate that following:

-42-

- After oral capsule dosing with semi-solid #3, plasma concentrations of calcitriol rose fairly rapidly, reaching peak plasma concentrations within two hours.
- Plasma concentrations of calcitriol decreased at a more rapid rate during the first 8 hours post-dosing than during the later timepoints (24-48 hours), possibly indicating redistribution of calcitriol to extravascular spaces, with subsequent slow release of calcitriol back into the vascular spaces. This observation was more apparent at the higher dose levels than at the lower dose levels.
- At 24 hours post-dosing, plasma concentration of calcitriol had declined to near-baseline values at the low dose of 0.1 $\mu\text{g/kg}$. However, at the higher doses of calcitriol, dose-related residual concentrations of calcitriol were still evident at the last sampling timepoint (48 hours), although all values returned to pre-dose (baseline) values by one week post-dosing.
- Values for C_{max} and AUC were fairly proportional to dose throughout the dose range tested (0.1-30.0 $\mu\text{g/kg}$).
- Values for AUC_{0-24} at the low dose, which was the no observable adverse effect level (0.1 $\mu\text{g/kg}$) ranged from 1840.6 - 3283.0 $\text{pg}\cdot\text{hr/mL}$.
- Values for AUC_{0-24} at the mid dose, which was the maximum tolerated dose (1.0 $\mu\text{g/kg}$) ranged from 12,947.3 - 23,259.7 $\text{pg}\cdot\text{hr/mL}$.
- Values for AUC_{0-24} at doses associated with weight loss and moderate signs of toxicity, ranged from 46,878.1 $\text{pg}\cdot\text{hr/mL}$ (5.0 $\mu\text{g/kg}$; females) to 173,597.2 $\text{pg}\cdot\text{hr/mL}$ (10.0 $\mu\text{g/kg}$; males).
- Values for AUC_{0-24} at a dose associated with mortality (30.0 $\mu\text{g/kg}$) ranged from 323,573.1 - 496,044.6 $\text{pg}\cdot\text{hr/mL}$.
- There were no consistent sex differences in any pharmacokinetic parameter.

[0110] Overall, the animals appeared to handle calcitriol similarly after the first dose and after repeated once-weekly dosing, with a few exceptions such as higher values for C_{max} and AUC on Day 0 compared to Day 21 in the 1.0 $\mu\text{g/kg}$ females (not evident in the males).

EXAMPLE 10

Acute Toxicity Study of Three Different Formulations

- [0111] In the study described in Example 7, several in-life parameters, including clinical chemistry parameters, were monitored to assess the toxicity of the calcitriol formulations. Blood samples were analyzed for calcium, phosphorus, blood urea nitrogen (BUN), glucose, albumin, bilirubin (total), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (AP), and creatinine.
- [0112] No clinical toxicity was seen in any dog with any of the three formulations.
- [0113] Hypercalcemia was seen after dosing with 1.0 µg/kg with all three formulations. The group mean and the individual range of serum calcium levels of each of the three different formulations are presented in Table 17.

Table 17: Group Mean Serum Calcium Levels (mg/dL)

Historical Control		ROCALTROL, 1.0 µg/kg						
		0 hr	4 hr	24 hr	48 hr	72 hr	96 hr	120 hr
9.25-11.3 ^a (10.44) ^b	Mean	11.1	NA	13.8 ^c	12.9 ^c	NA	NA	NA
	SD	0.31	NA	0.83	0.26	NA	NA	NA
	Range	10.8-11.5	NA	13.2-15.0	12.6-13.1	NA	NA	NA
		Calcitriol, liquid, 1.0 µg/kg						
9.25-11.3 (10.44)	Mean	10.4	10.5	16.1 ^c	14.3 ^c	12.7 ^c	12.5 ^c	12.0 ^c
	SD	0.17	0.37	1.47	1.34	0.53	0.78	0.80
	Range	10.2-10.5	10.1-10.9	13.9-17.0	12.9-15.7	12.0-13.3	11.5-13.4	11.2-13.1
		Calcitriol, semi-solid, 1.0 µg/kg						
9.25-11.3 (10.44)	Mean	10.1	10.6	14.3 ^c	14.2 ^c	12.3 ^c	12.6 ^c	12.7 ^c
	SD	0.33	0.29	1.72	1.52	1.35	0.76	0.47
	Range	9.7-10.5	10.7-10.8	12.2-16.4	12.1-15.5	10.8-13.6	11.5-13.1	12.0-13.0

^a Historical range
^b Historical mean
^c Mean outside historical range
NA = not available (serum sample not taken)

-44-

[0114] In addition to elevations of calcium, elevations of ALT, AST, BUN, and creatinine were observed in all groups.

[0115] In summary, the results of this study indicated that:

- No treatment-related clinical signs were evident in any dog after dosing with any of the formulations (ROCALTROL, liquid, or semi-solid).
- Hypercalcemia at 1.0 µg/kg PO was seen in dogs with all three formulations.
- Time course of the hypercalcemia was comparable among all three formulations up to 48 hours; sampling for the ROCALTROL group did not extend beyond 48 hours.
- Severity of the hypercalcemia was comparable among the three formulations; the highest serum calcium (17.0 mg/dL) occurred at 24 hours in dogs receiving the liquid formulation.
- Mean values for ALT, AST, BUN, and creatinine were observed to be outside the historical range in all treatment groups at one or more timepoints.
- Elevations for BUN and creatinine were greater in the liquid or semi-solid groups; in the absence of a concurrent control group, the significance of this observation is unclear.

EXAMPLE 11

Acute Maximum Tolerated Dose Study

[0116] In the study described above in Example 8, the acute toxicity and hypercalcemia effects of semi-solid #3 were also assessed to estimate the maximum tolerated dose and to provide data for dose selection of future studies.

[0117] Calcium levels were increased in a dose-related manner at all dose levels in males (Fig. 4A) and females (Fig. 4B). Serum calcium data for the 0.001 and 1.0 µg/kg dose was obtained in male dogs in the study describe in Example 10, and is included here for completeness.

-45-

[0118] In summary, this study of semi-solid #3 administered orally via a capsule to male and female Beagle dogs at 0.1, 0.5, 5.0, 10.0, 30.0, and 100.0 µg/kg showed:

- Dose dependent hypercalcemia was the most common laboratory abnormality.
- Elevations of creatinine, urea nitrogen, cholesterol, erythrocytes, hemoglobin, hematocrit, and neutrophils, and a decrease in lymphocytes were seen at doses of 5.0 µg/kg or higher.
- Body weights and food consumption decreased markedly after receiving the 30.0 and 100.0 µg/kg doses; after 100.0 µg/kg, dogs had a noticeable thin appearance and obvious decreased activity.

[0119] Based on these results, the maximum tolerated dose of semi-solid #3 in dogs appeared to be 5.0 µg/kg.

EXAMPLE 12

A 28 Day Repeated Dose Toxicity Study

[0120] In the study described above in Example 9, the dogs were also assessed for potential toxicity of the semi-solid #3 formulation when administered to dogs by the oral (capsule) route once every seven days for 28 days. The study included assessments of clinical signs, body weights, food consumption, toxicokinetics, clinical pathology including biochemistry, hematology, coagulation, and urinalysis, ophthalmology, cardiology, gross necropsy, organ weight, and full histopathology on all animals. The study design is summarized in Table 18.

Table 18: Study Design for 28-Day Repeated Dose Study in Dogs

Group	No. of Main (Recovery) Animals		Dose Materials	Bulk Dose Level (mg/kg/dose)*	Calcitriol Dose Level (µg/kg/dose)
	Males	Females			
1	4 (2)	4 (2)	Control Article	300**	0
2	4	4	Test Article*	1	0.1
3	4	4	Test Article*	10	1
4	4 (2)	4 (2)	Test Article*	300/100 (males)** 300/50 (females)**	30/10 (Males)** 30/5 (Females)**

* The test article (calcitriol semi-solid #3) is a formulation containing 0.1 mg of calcitriol per gram.

** Dose reduced to 10 µg/kg in males and 5 µg/kg in females at Week 2; all surviving animals were sacrificed on Day 29.

[0121] Four of the group 4 animals (1 male and 3 females) died or were euthanized moribund during the first three days of the study. No deaths occurred following reduction of the dose level on day 7; there were no deaths in groups 1, 2 or 3.

[0122] In the group 4 animals that died, the most notable clinical abnormalities preceding death primarily included red vomitus, few/no feces, soft stools containing red material, red nasal discharge, shallow/rapid breathing, decreased activity and lateral recumbency.

[0123] Dose-related body weight loss, decreased weight gain, and decreased food consumption were observed in group 3 and 4 animals; group 3 animals were ~11-12% below controls; group 4 animals were 17-24% below controls. No effects on weight gain or food consumption were apparent in group 2 animals.

[0124] There was a trend towards an increase in several RBC and WBC parameters in the group 4 animals at day 29; no toxicologically significant hematological abnormalities were apparent in the group 2 and 3 animals.

[0125] Dose related hypercalcemia was noted in group 3 and 4 animals. Calcium levels were increased by 6 hours post-dose, achieved a maximum by 24 hours post-dose, and decreased gradually at 48 and 96 hours post-dose. Other clinical chemistry abnormalities, in group 3 and 4 animals included increased serum

-47-

proteins, cholesterol and kidney function parameters and decreased electrolytes and urine specific gravity. No toxicologically significant clinical chemistry abnormalities or notable increases in serum calcium were observed in group 2 animals.

[0126] There were no treatment-related changes observed in the ocular tissues on study days 22/23 and there were no treatment-related changes observed in the ECG and blood pressure data obtained on this study.

[0127] The most notable gross necropsy abnormalities occurred in group 4 animals that were found dead or were euthanized and included lesions in the digestive system and related organs; dark red omentum, reddened to dark red mucosa, red fluid in the small intestine and stomach, reddened to dark red mucosa in the esophagus and large intestine, stained and thickened gall bladder, a thrombus in the heart, dark red and mottled areas on the lungs, a reddened to dark red pancreas, a dark red thymus, thickened urinary bladder and a pale spleen. Gross abnormalities were less severe in group 3 animals; no notable gross abnormalities were observed in the group 2 animals.

[0128] The primary histopathological abnormality was dose related chronic interstitial nephritis: mild to moderate in group 3 animals and moderate to marked in group 4 animals. Other microscopic findings in these animals appeared to be secondary to chronic interstitial nephritis and included mineralization of various organs/tissues. No microscopic lesions were observed in the group 2 animals.

[0129] The highest values for serum calcium usually occurred within 24 hours post-dose and returned to baseline levels by the next pre-dose sampling interval. Selected data (males on Day 21) for serum calcium along with plasma calcitriol are shown in Figs. 5A-5C. These data show that the maximum plasma concentrations of calcitriol usually occurred well in advance of the maximum serum concentrations of calcium.

[0130] In summary, this study of semi-solid #3 administered orally to dogs once every 7 days to male and female Beagle dogs at 0, 1.0 and 5.0 (females) or 10.0 (males) $\mu\text{g/kg}$ following the initial dose of 30.0 $\mu\text{g/kg}$ showed:

-48-

- The no observed adverse effect level was 0.1 µg/kg; the maximum tolerated dose was 1.0 µg/kg; mortality was seen at 30 µg/kg.
- Dose related lesions in the digestive system and related organs, reduced weight gain and decreased food consumption were seen in groups 3 and 4.
- Dose related chronic interstitial nephritis was seen in groups 3 and 4.

EXAMPLE 13

Human Pharmacokinetic Study

[0131] Pharmacokinetics of semi-solid #3 in humans was evaluated in a clinical trial. Patients received semi-solid #3 on this study at doses of calcitriol up to 90 µg. Preliminary pharmacokinetic results are discussed below.

[0132] Blood samples were obtained pre-dose and at 0.5, 1.0, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48 and 72 hours post initial dose of semi-solid #3. Calcitriol levels were analyzed using a commercial radioimmunoassay, with limited validation for dilution integrity.

[0133] Mean plasma concentration-time curves were plotted for each group (Fig. 6). Non-compartmental pharmacokinetic parameters were calculated for each subject and then averaged (Table 19). Baseline calcitriol values were subtracted from the post-dosing values to adjust for endogenous calcitriol.

Table 19: Semi-Solid #3 Pharmacokinetic Parameters by Dose Group

Dose, µg	C _{max} , pg/mL (±SD)	T _{max} , h (median and range)	AUC _{0-24h} , pg·h/mL (±SD)	AUC _{0-48h} , pg·h/mL (±SD)	AUC _{0-72h} , pg·h/mL (±SD)	t _{1/2} , h*
15.0 (n=3)	398.3 (12.9)	1.00 (1-1)	3665.7**	5627.3*** (637.1)	5464.8 (892.8)	8.9
30.0 (n=3)	898.8 (333.6)	1.50 (1.5-2)	6955.9 (2825.4)	9792.4 (2323.9)	11069.7*** (1406.4)	16.3***
60.0 (n=6)	2077.3 (533.3)	4.00 (1.5-4)	17480.6 (2989.7)	20999.4 (4762.5)	21795.0 (5124.8)	7.3
60.0 (n=4)	1918.4 (605.2)	1.3 (1-1.5)	17523.1 (1217.2)	20663.5 (1832.1)	24997.6 (4612.5)	8.6
75.0 (n=3)	1586.2 (328.6)	1.5 (1-4)	16499.1 (2343.8)	21159.1 (3406.0)	22690.4 (9209.4)	10.8
90.0 (n=3)	2858.7 (496.3)	1.5 (1-2)	23127.5 (5755.7)	28164.3 (8428.3)	29204.1 (9209.4)	8.8

*harmonic mean, based on jackknife variance; **n=1; ***n=2

[0134] Based on these data, pharmacokinetics of semi-solid #3 appear linear and predictable. There was no evidence of saturation of absorption.

EXAMPLE 14

Safety Results with Semi-Solid #3

[0135] The safety of semi-solid #3 in humans was evaluated in a clinical trial. As of May 8, 2002, 12 patients received semi-solid #3 on this study: 3 in group 1 (15 µg), 3 in group 2 (30 µg), and 6 in group 3 (60 µg). Preliminary pharmacokinetic results on the first 9 patients are discussed below.

[0136] No deaths have occurred. Thirty-four (34) adverse events occurred in 8 of the 9 patients; 20 of 34 adverse events were deemed possibly of probably related to semi-solid #3. One serious adverse event occurred in group 3 that was deemed not related by the Investigator. This patient developed a transient grade 1 fever on day 1 that prolonged hospitalization. Grade 2 or 3 adverse events deemed related to study drug are presented in Table 20.

Table 20: Grade 2 or 3 Adverse Events Deemed Related to Study Drug

Patient	Dose Group	Event	Severity	Comments
002-1002	60 µg	Hyperglycemia	Grade 2	-
		Hypoproteinemia	Grade 2	-
002-1003	60 µg	Constipation	Grade 2	-
		Hyponatremia	Grade 3	Sodium 127 meq/L on day 4; transient; no intervention

[0137] The preliminary results from the phase 1 trial with semi-solid #3 demonstrate:

The maximum tolerated dose of semi-solid #3 has not yet been determined in the phase 1 trial; additional patients are being evaluated in group 3 (60 µg).

Pharmacokinetics of semi-solid #3 appeared linear and predictable across the first three dose groups.

[0138] Having now fully described this invention, it will be understood by those of ordinary skill in the art that the same can be performed within a wide and equivalent range of conditions, formulations and other parameters without affecting the scope of the invention or any embodiment thereof. All patents, patent applications and publications cited herein are fully incorporated by reference herein in their entirety.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A pharmaceutical composition comprising:
 - (a) a lipophilic phase component,
 - (b) one or more surfactants, and
 - (c) an active vitamin D compound;wherein said composition is an emulsion pre-concentrate, which, upon dilution with water in water to composition ratio of about 1:1 or more of said water, forms an emulsion having an absorbance of greater than 0.3 at 400 nm.
2. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein said emulsion that is formed upon dilution of said emulsion pre-concentrate with water is a sub-micron droplet emulsion.
3. The pharmaceutical composition of claim 1, further comprising a hydrophilic phase component.
4. The pharmaceutical composition of claim 3, wherein said hydrophilic phase component comprises 1,2-propylene glycol.
5. The pharmaceutical composition of claim 4, wherein said hydrophilic phase component further comprises a C₁₋₅ alkanol.
6. The pharmaceutical composition of claim 5, wherein said C₁₋₅ alkanol is ethanol.
7. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein said lipophilic phase component comprises a mono-, di- or triglyceride.
8. The pharmaceutical composition of claim 7, wherein said lipophilic phase component comprises a triglyceride.

9. The pharmaceutical composition of claim 8, wherein said triglyceride is selected from the group consisting of vegetable oils, fish oils, animal fats, hydrogenated vegetable oils, partially hydrogenated vegetable oils, synthetic triglycerides, modified triglycerides, fractionated triglycerides, and mixtures thereof.

10. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein said one or more surfactants is a hydrophilic surfactant.

11. The pharmaceutical composition of claim 10, wherein said hydrophilic surfactant is a non-ionic hydrophilic surfactant.

12. The pharmaceutical composition of claim 11, wherein said non-ionic hydrophilic surfactant is selected from the group consisting of polyoxyethylene alkylethers; polyethylene glycol fatty acids esters; polyethylene glycol glycerol fatty acid esters; polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters; polyoxyethylene-polyoxypropylene block copolymers; polyglycerol fatty acid esters; polyoxyethylene glycerides; polyoxyethylene vegetable oils; polyoxyethylene hydrogenated vegetable oils; reaction mixtures of polyols and at least one member of the group consisting of fatty acids, glycerides, vegetable oils, hydrogenated vegetable oils, and sterols; and mixtures thereof.

13. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein said one or more surfactants is a lipophilic surfactant.

14. The pharmaceutical composition of claim 13, wherein said lipophilic surfactant is selected from the group consisting of alcohols; polyoxyethylene alkylethers; fatty acids; bile acids; glycerol fatty acid esters; acetylated glycerol fatty acid esters; lower alcohol fatty acids esters; polyethylene glycol fatty acids esters; polyethylene glycol glycerol fatty acid esters; polypropylene glycol fatty acid esters; polyoxyethylene glycerides; lactic acid

-53-

esters of mono/diglycerides; propylene glycol diglycerides; sorbitan fatty acid esters; polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters; polyoxyethylene-polyoxypropylene block copolymers; trans-esterified vegetable oils; sterols; sugar esters; sugar ethers; sucroglycerides; polyoxyethylene vegetable oils; polyoxyethylene hydrogenated vegetable oils; reaction mixtures of polyols and at least one member of the group consisting of fatty acids, glycerides, vegetable oils, hydrogenated vegetable oils, and sterols; and mixtures thereof.

15. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein said one or more surfactants is a surfactant containing a triglyceride.

16. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein said surfactant is GELUCIRE.

17. The pharmaceutical composition of claim 1, comprising a single surfactant.

18. The pharmaceutical composition of claim 17, wherein said single surfactant is tocopherol PEG-1000 succinate (vitamin E TPGS).

19. The pharmaceutical composition of claim 1, further comprising at least one additive selected from the group consisting of an antioxidant, a bufferant, an antifoaming agent, a detackifier, a preservative, a chelating agent, a viscomodulator, a tonicifier, a flavorant, a colorant, an odorant, an opacifier, a suspending agent, a binder, a filler, a plasticizer, a thickening agent, and a lubricant.

20. The pharmaceutical composition of claim 19, wherein one of said additives is an antioxidant.

-54-

21. The pharmaceutical composition of claim 20, wherein said antioxidant is selected from the group consisting of butyl hydroxy anisole (BHA), and butyl hydroxy toluene (BHT).

22. The pharmaceutical composition of claim 1 adapted for oral administration.

23. The pharmaceutical composition of claim 22 in unit dosage form.

24. The pharmaceutical composition of claim 23 comprising 5-100 μ g of an active vitamin D compound per said unit dose.

25. The pharmaceutical composition of claim 24 comprising 10-75 μ g of an active vitamin D compound per said unit dose.

26. The pharmaceutical composition of claim 24, wherein said active vitamin D compound is calcitriol.

27. The pharmaceutical composition of claim 23, wherein said unit dosage form is a capsule.

28. The pharmaceutical composition of claim 27, wherein said capsule is a gelatin capsule.

29. The pharmaceutical composition of claim 27, wherein the total volume of ingredients present in said gelatin capsule is 10-1000 μ L.

30. The pharmaceutical composition of claim 1 in a form suitable for topical application.

-55-

31. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein said lipophilic phase component is present in an amount of from 50 to 85% by weight based upon the total weight of the composition.

32. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein said one or more surfactant is present in an amount of from 5 to 40% by weight based upon the total weight of the composition.

33. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein said active vitamin D compound is present in an amount of from 0.01 to 15% by weight based upon the total weight of the composition.

34. The pharmaceutical composition of claim 3, wherein said hydrophilic phase component is present in an amount of from 5 to 15% by weight based upon the total weight of the composition.

35. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein said composition is in a semisolid formulation.

36. The pharmaceutical composition of claim 35, wherein said lipophilic phase component is present in an amount of from 60 to 80% by weight based upon the total weight of the composition; said one or more surfactant is present in an amount of from 5 to 35% by weight based upon the total weight of the composition; and said active vitamin D compound is present in an amount of from 0.01 to 15% by weight based upon the total weight of the composition.

37. The pharmaceutical composition of claim 3, wherein said composition is in a liquid formulation.

38. The pharmaceutical composition of claim 37, wherein said lipophilic phase component is present in an amount of from 50 to 60% by weight

-56-

based upon the total weight of the composition, said one or more surfactant is present in an amount of from 4 to 25% by weight based upon the total weight of the composition, said active vitamin D compound is present in an amount of from 0.01 to 15% by weight based upon the total weight of the composition, and said hydrophilic phase component is present in an amount of from 5 to 10% by weight based upon the total weight of the composition.

39. A pharmaceutical emulsion composition comprising water and the pharmaceutical composition of claim 1.

40. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein said active vitamin D compound is calcitriol.

41. A pharmaceutical sub-micron droplet emulsion composition comprising water and the pharmaceutical composition of claim 2.

42. An oral pharmaceutical composition comprising:

- (a) a lipophilic phase component,
- (b) one or more surfactants, and
- (c) an active vitamin D compound;

wherein said composition is an emulsion pre-concentrate, which, upon dilution with water in a water to composition ratio of about 1:1 or more of said water, forms an emulsion having an absorbance of greater than 0.3 at 400 nm.

43. The oral pharmaceutical composition of claim 42, wherein said emulsion that is formed upon dilution of said emulsion pre-concentrate with water is a sub-micron droplet emulsion.

44. The oral pharmaceutical composition of claim 42, further comprising a hydrophilic phase component.

-57-

45. A pharmaceutical composition comprising:

- (a) an active vitamin D compound,
- (b) a medium chain triglyceride,
- (c) tocopherol PEG-1000 succinate (vitamin E TPGS), and
- (d) GELUCIRE 44/14;

wherein said composition is an emulsion pre-concentrate, which, upon dilution with water in water to composition ratio of about 1:1 or more of said water, forms an emulsion having an absorbance of greater than 0.3 at 400 nm.

46. The pharmaceutical composition of claim 45, wherein said medium chain triglyceride is MIGLYOL 812.

47. The pharmaceutical composition of claim 46, wherein said active vitamin D compound is calcitriol.

48. The pharmaceutical composition of claim 47, wherein said calcitriol is present in an amount of from 0.01 to 0.05% by weight based upon the total weight of the composition, said MIGLYOL 812 is present in an amount of from 60 to 80% by weight based upon the total weight of the composition, said vitamin E TPGS is present in an amount of from 4 to 10% by weight based upon the total weight of the composition, and said GELUCIRE 44/14 is present in an amount of from 25 to 40% by weight based upon the total weight of the composition.

49. A method for the treatment or prevention of a hyperproliferative disease, said method comprising administering the pharmaceutical composition of claim 1 to a patient in need thereof.

50. The method of claim 49, wherein said hyperproliferative disease is cancer.

-58-

51. The method of claim 49, wherein the pharmaceutical composition is administered by pulse-dose, wherein said pulse-dose comprises the administration of said composition to a patient once every three to ten days.

52. A pharmaceutical composition comprising an active vitamin D compound, wherein said composition when administered to a subject provides a T_{max} of less than about 6.0 hours and a $T_{1/2}$ of less than about 25 hours.

53. The pharmaceutical composition of claim 52, wherein the T_{max} is between about 1.0 hours and about 3.0 hours.

54. The pharmaceutical composition of claim 53, wherein the T_{max} is between about 1.5 hours and about 2.0 hours.

55. The pharmaceutical composition of claim 52, wherein the $T_{1/2}$ is between about 2 hours and about 10 hours.

56. The pharmaceutical composition of claim 55, wherein the $T_{1/2}$ is between about 5 hours and about 9 hours.

57. The pharmaceutical composition of claim 52, wherein said composition when administered to a subject provides a C_{max} of at least about 900 pg/mL.

58. The pharmaceutical composition of claim 57, wherein the C_{max} is between about 900 and about 3000 pg/mL.

59. The pharmaceutical composition of claim 58, wherein the C_{max} is between about 1500 and about 3000 pg/mL.

60. The pharmaceutical composition of claim 52, wherein said composition further comprises:

- i. a lipophilic phase component, and
- ii. one or more surfactants;

wherein said composition is an emulsion pre-concentrate, which, upon dilution with water in water to composition ratio of about 1:1 or more of said water, forms an emulsion having an absorbance of greater than 0.3 at 400 nm.

61. The pharmaceutical composition of claim 60, wherein said emulsion that is formed upon dilution of said emulsion pre-concentrate with water is a sub-micron droplet emulsion.

62. The pharmaceutical composition of claim 60, further comprising a hydrophilic phase component.

63. The pharmaceutical composition of claim 62, wherein said hydrophilic phase component comprises 1,2-propylene glycol.

64. The pharmaceutical composition of claim 63, wherein said hydrophilic phase component further comprises a C₁₋₅ alkanol.

65. The pharmaceutical composition of claim 64, wherein said C₁₋₅ alkanol is ethanol.

66. The pharmaceutical composition of claim 60, wherein said lipophilic phase component comprises a mono-, di- or triglyceride.

67. The pharmaceutical composition of claim 66, wherein said lipophilic phase component comprises a triglyceride.

68. The pharmaceutical composition of claim 67, wherein said triglyceride is selected from the group consisting of vegetable oils, fish oils, animal fats, hydrogenated vegetable oils, partially hydrogenated vegetable oils, synthetic triglycerides, modified triglycerides, fractionated triglycerides, and mixtures thereof.

69. The pharmaceutical composition of claim 60, wherein said one or more surfactants is a hydrophilic surfactant.

70. The pharmaceutical composition of claim 69, wherein said hydrophilic surfactant is a non-ionic hydrophilic surfactant.

71. The pharmaceutical composition of claim 70, wherein said non-ionic hydrophilic surfactant is selected from the group consisting of polyoxyethylene alkylethers; polyethylene glycol fatty acids esters; polyethylene glycol glycerol fatty acid esters; polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters; polyoxyethylene-polyoxypropylene block copolymers; polyglycerol fatty acid esters; polyoxyethylene glycerides; polyoxyethylene vegetable oils; polyoxyethylene hydrogenated vegetable oils; reaction mixtures of polyols and at least one member of the group consisting of fatty acids, glycerides, vegetable oils, hydrogenated vegetable oils, and sterols; and mixtures thereof.

72. The pharmaceutical composition of claim 60, wherein said one or more surfactants is a lipophilic surfactant.

73. The pharmaceutical composition of claim 72, wherein said lipophilic surfactant is selected from the group consisting of alcohols; polyoxyethylene alkylethers; fatty acids; bile acids; glycerol fatty acid esters; acetylated glycerol fatty acid esters; lower alcohol fatty acids esters; polyethylene glycol fatty acids esters; polyethylene glycol glycerol fatty acid esters; polypropylene glycol fatty acid esters; polyoxyethylene glycerides; lactic acid

-61-

esters of mono/diglycerides; propylene glycol diglycerides; sorbitan fatty acid esters; polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters; polyoxyethylene-polyoxypropylene block copolymers; trans-esterified vegetable oils; sterols; sugar esters; sugar ethers; sucroglycerides; polyoxyethylene vegetable oils; polyoxyethylene hydrogenated vegetable oils; reaction mixtures of polyols and at least one member of the group consisting of fatty acids, glycerides, vegetable oils, hydrogenated vegetable oils, and sterols; and mixtures thereof.

74. The pharmaceutical composition of claim 60, wherein said one or more surfactants is a surfactant containing a triglyceride.

75. The pharmaceutical composition of claim 60, wherein said surfactant is GELUCIRE.

76. The pharmaceutical composition of claim 60, comprising a single surfactant.

77. The pharmaceutical composition of claim 76, wherein said single surfactant is tocopherol PEG-1000 succinate (vitamin E TPGS).

78. The pharmaceutical composition of claim 60, further comprising at least one additive selected from the group consisting of an antioxidant, a bufferant, an antifoaming agent, a detackifier, a preservative, a chelating agent, a viscomodulator, a tonicifier, a flavorant, a colorant, an odorant, an opacifier, a suspending agent, a binder, a filler, a plasticizer, a thickening agent, and a lubricant.

79. The pharmaceutical composition of claim 78, wherein one of said additives is an antioxidant.

-62-

80. The pharmaceutical composition of claim 79, wherein said antioxidant is selected from the group consisting of butyl hydroxy anisole (BHA), and butyl hydroxy toluene (BHT).

81. The pharmaceutical composition of claim 60 adapted for oral administration.

82. The pharmaceutical composition of claim 81 in unit dosage form.

83. The pharmaceutical composition of claim 82 comprising 5-100 μg of an active vitamin D compound per said unit dose.

84. The pharmaceutical composition of claim 83 comprising 10-75 μg of an active vitamin D compound per said unit dose.

85. The pharmaceutical composition of claim 83, wherein said active vitamin D compound is calcitriol.

86. The pharmaceutical composition of claim 82, wherein said unit dosage form is a capsule.

87. The pharmaceutical composition of claim 86, wherein said capsule is a gelatin capsule.

88. The pharmaceutical composition of claim 87, wherein the total volume of ingredients present in said gelatin capsule is 10-1000 μL .

89. The pharmaceutical composition of claim 60 in a form suitable for topical application.

90. The pharmaceutical composition of claim 60, wherein said lipophilic phase component is present in an amount of from 50 to 85% by weight based upon the total weight of the composition.

91. The pharmaceutical composition of claim 60, wherein said one or more surfactant is present in an amount of from 5 to 40% by weight based upon the total weight of the composition.

92. The pharmaceutical composition of claim 60, wherein said active vitamin D compound is present in an amount of from 0.01 to 15% by weight based upon the total weight of the composition.

93. The pharmaceutical composition of claim 62, wherein said hydrophilic phase component is present in an amount of from 5 to 15% by weight based upon the total weight of the composition.

94. The pharmaceutical composition of claim 60, wherein said composition is in a semisolid formulation.

95. The pharmaceutical composition of claim 94, wherein said lipophilic phase component is present in an amount of from 60 to 80% by weight based upon the total weight of the composition; said one or more surfactant is present in an amount of from 5 to 35% by weight based upon the total weight of the composition; and said active vitamin D compound is present in an amount of from 0.01 to 15% by weight based upon the total weight of the composition.

96. The pharmaceutical composition of claim 60, wherein said composition is in a liquid formulation.

97. The pharmaceutical composition of claim 96, wherein said lipophilic phase component is present in an amount of from 50 to 60% by weight

-64-

based upon the total weight of the composition, said one or more surfactant is present in an amount of from 4 to 25% by weight based upon the total weight of the composition, said active vitamin D compound is present in an amount of from 0.01 to 15% by weight based upon the total weight of the composition, and said hydrophilic phase component is present in an amount of from 5 to 10% by weight based upon the total weight of the composition.

98. A pharmaceutical emulsion composition comprising water and the pharmaceutical composition of claim 60.

99. The pharmaceutical composition of claim 52, wherein said active vitamin D compound is calcitriol.

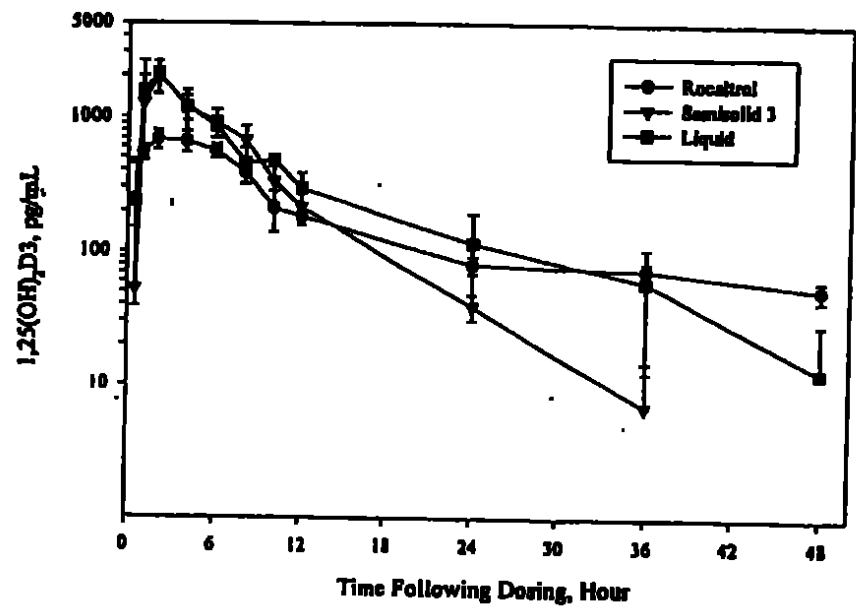
100. A pharmaceutical sub-micron droplet emulsion composition comprising water and the pharmaceutical composition of claim 61.

101. A method for the treatment or prevention of a hyperproliferative disease, said method comprising administering the pharmaceutical composition of claim 52 to a patient in need thereof.

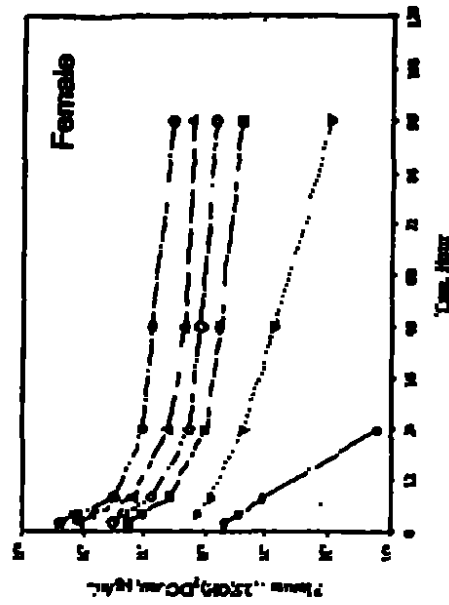
102. The method of claim 101, wherein said hyperproliferative disease is cancer.

103. The method of claim 101, wherein the pharmaceutical composition is administered by pulse-dose, wherein said pulse-dose comprises the administration of said composition to a patient once every three to ten days.

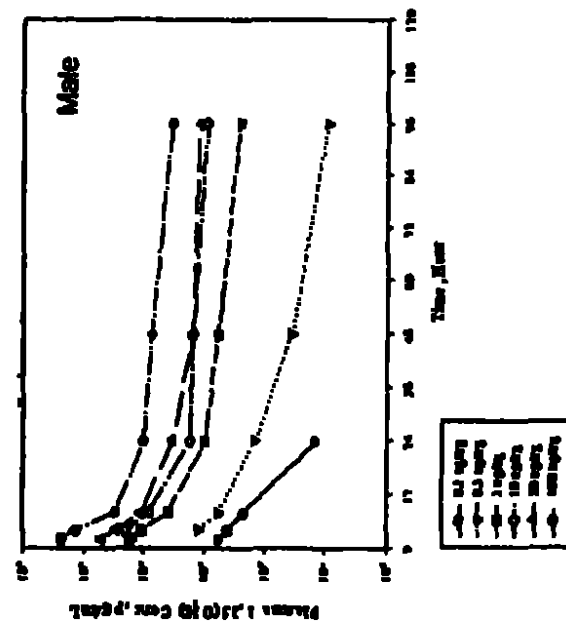
FIG. 1



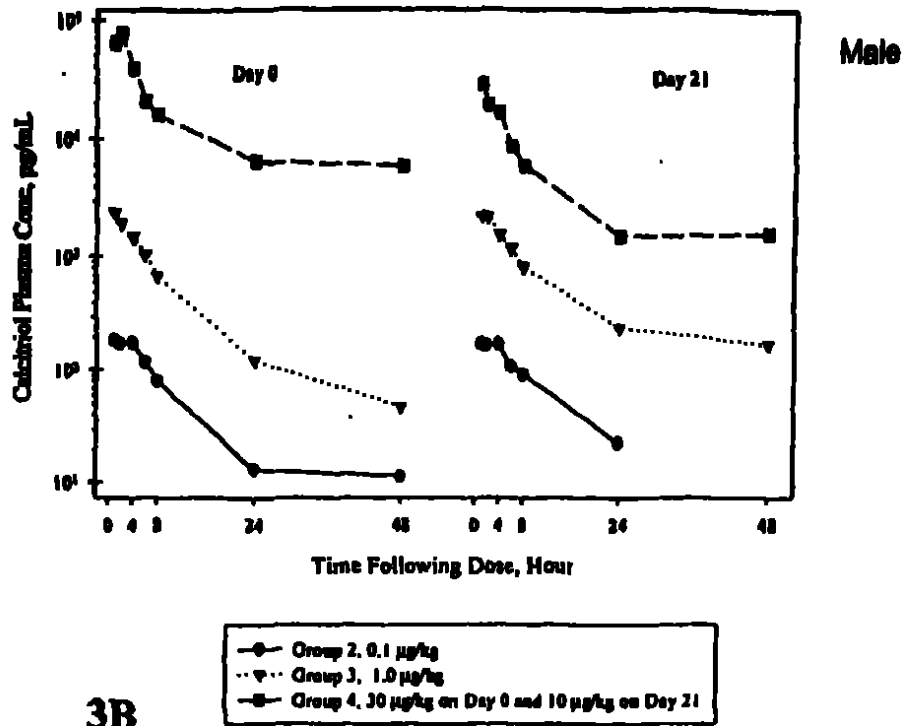
2B



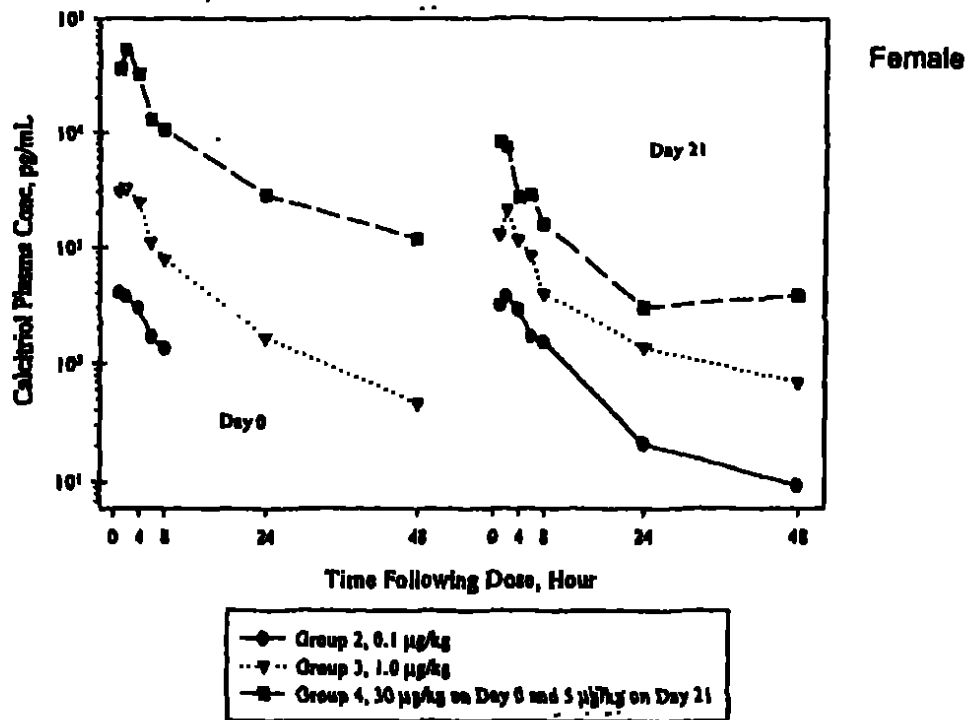
2A



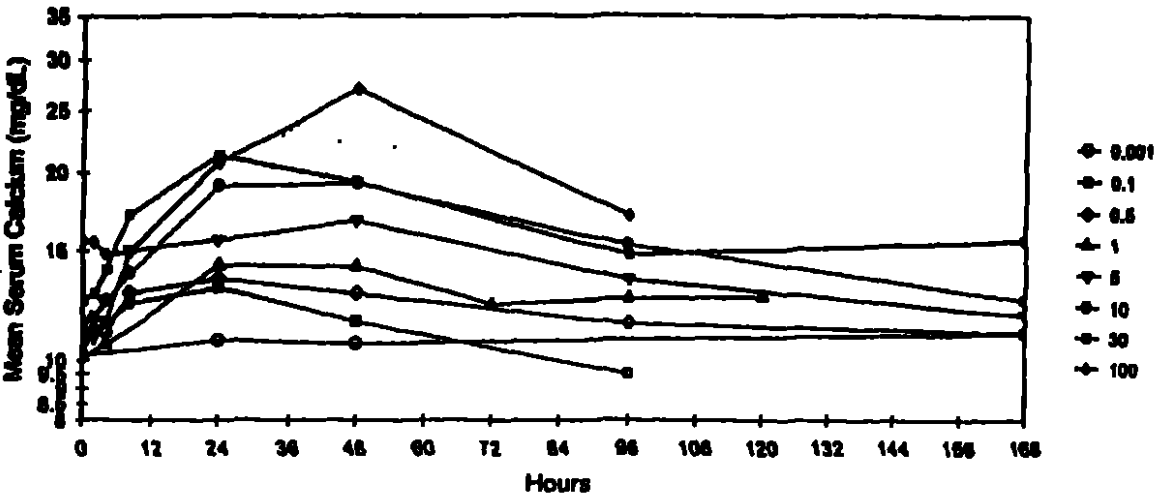
3A



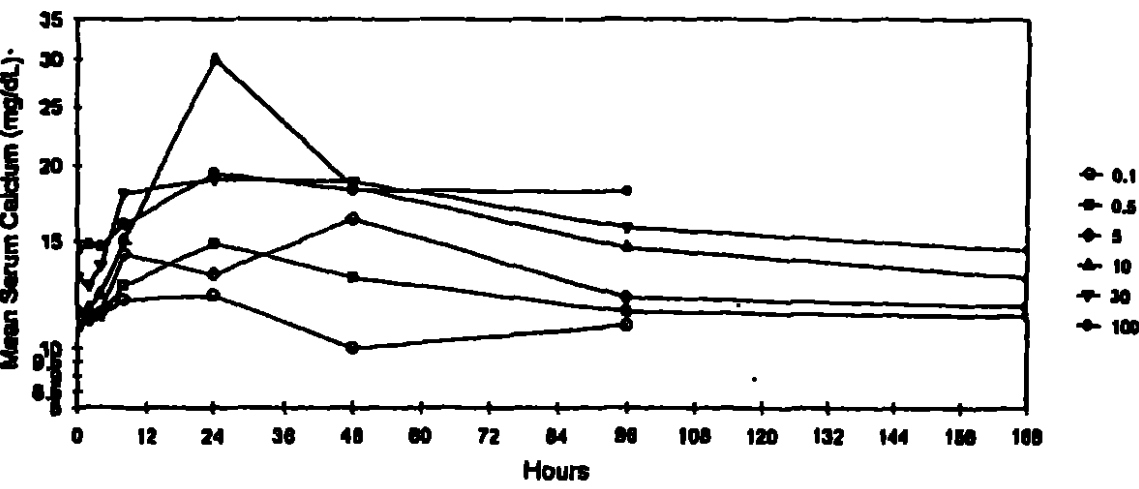
3B



4A

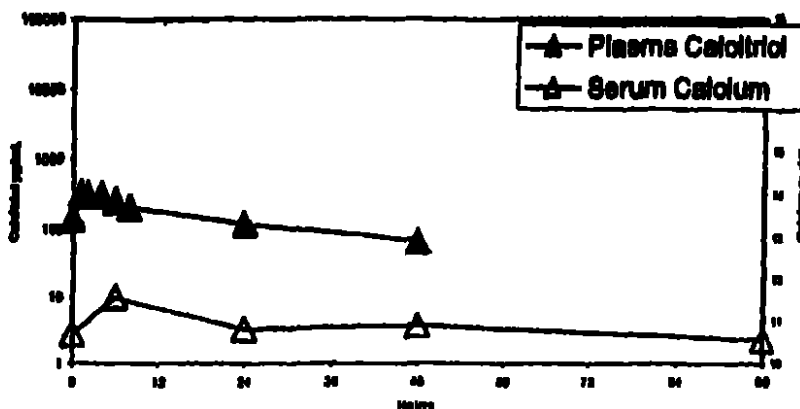


4B



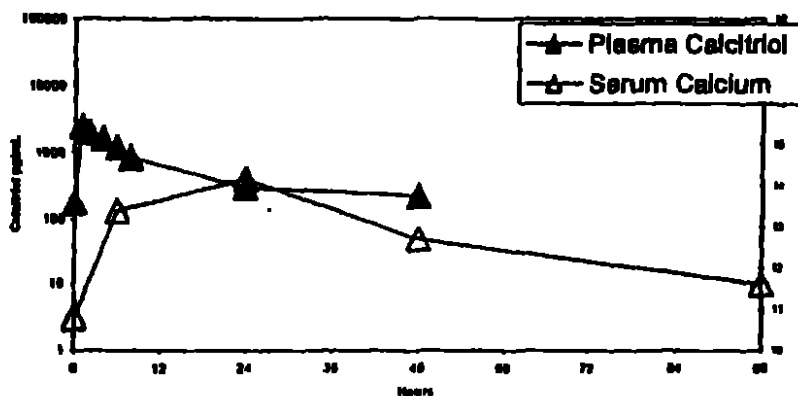
5A

Calcitriol/Calcium Data for 0.1 ug/kg Males on Day 21



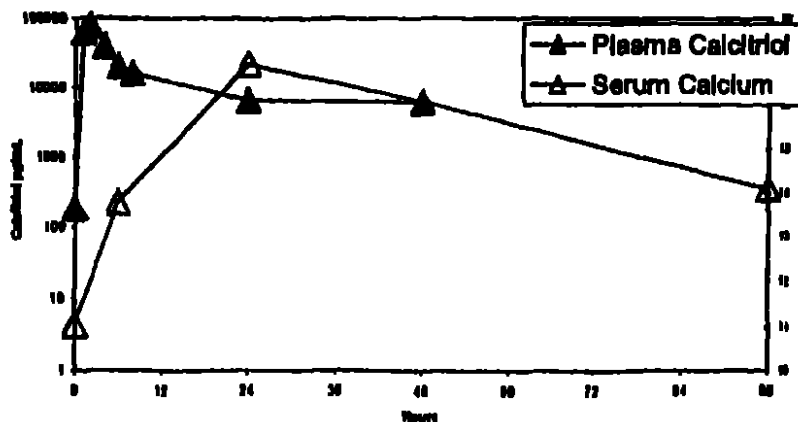
5B

Calcitriol/Calcium Data for 1 ug/kg Males on Day 21



5C

Calcitriol/Calcium Data for 10.0 ug/kg Males on Day 21



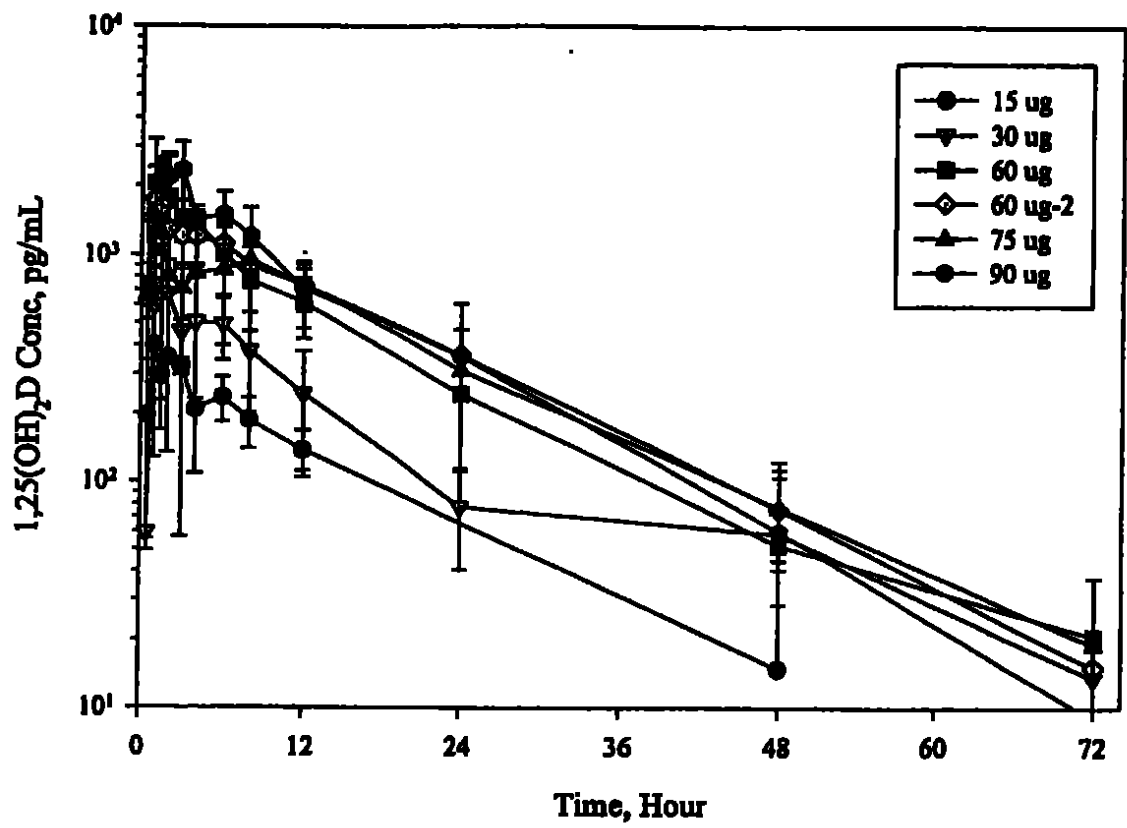


FIG. 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US02/38483

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : A61K 31/39
US CL : 514/167, 168

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
U.S. : 514/167, 168

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EAST, USPATFUL, CAPLUS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5,486,509 A (JIMENEZ et al.) 23 January 1996 (23.01.1996), see the entire article, especially col. 9, example VIII.	1-103
X	US 5,502,224 A (EUGSTER et al.) 26 March 1996 (26.03.1996), see the entire article, especially col. 7, lines 14-49 and col. 16, line 58 - col. 17, line 45.	1-103

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 February 2003 (13.02.2003)

Date of mailing of the international search report

19 MAR 2003

Name and mailing address of the ISA/US
Commissioner of Patents and Trademarks
Box PCT
Washington, D.C. 20231

Facsimile No. (703)305-3230

Authorized officer

Valerie Bell-Hamilton
Barbara T. Davis, Ph.D.

Telephone No. 703-308-1235

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

ESMOND, Robert, W.
Sterns, Kessler, Goldstein & Fuchs
1100 New York Avenue, N.W.
Suite 800
Washington, DC 20005-3934
ETATS-UNIS D'AMÉRIQUE

JUL - 1 2003

TW 7/1
LHW 7/14/03
IMPORTANT NOTICE

Date of mailing(day/month/year) 12 June 2003 (12.06.03)		
Applicant's or agent's file reference 2035.002PC01		
International application No. PCT/US02/38483	International filing date(day/month/year) 03 December 2002 (03.12.02)	Priority date(day/month/year) 03 December 2001 (03.12.01)
Applicant NOVACEA, INC.		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

CH, EP, KP, KR

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EA, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 12 June 2003 (12.06.03) under No. 03/047595

4. **TIME LIMITS** for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

For filing a demand for international preliminary examination, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

DOCKETED
Chap II Demand 7/13/03
Chap I N.P. 8/3/03

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Judith Zahra
Facsimile No.(41-22) 740.14.35	Telephone No.(41-22) 338.91.11

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For Rec

Office Use Only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference

(if desired) (12 characters maximum) 2035.002PC01

Box No. I TITLE OF INVENTION PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING ACTIVE VITAMIN D COMPOUNDS

Box No. II APPLICANT

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

☐ This person is also inventor.

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

NOVACEA, INC.
601 Gateway Boulevard
Suite 450
South San Francisco, California 94080
United States of America

State (that is, country) of nationality: US

State (that is, country) of residence: US

This person is applicant
for the purposes of: ☒ all designated
States

☐ all designated States except
the United States of America☐ the United States
of America only☐ the States indicated in
the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

☐ applicant only☒ applicant and inventor☐ inventor only (if this check-box is
marked, do not fill in below.)

CHEN, Andrew-Xian
4646 Bryson Terrace
San Diego, California 92130
United States of America

State (that is, country) of nationality: US

State (that is, country) of residence: US

This person is applicant
for the purposes of: ☒ all designated
States

☐ all designated States except
the United States of America☐ the United States
of America only☐ the States indicated in
the Supplemental Box☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf ☒ agent ☐ common representative
of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)

Telephone No.

(202) 371-2600

Facsimile No.

(202) 371-2540

Teleprinter No.

248636 SSK

ESMOND, Robert W.
STERNE, KESSLER, GOLDSTEIN & FOX P.L.L.C.
1100 New York Avenue, N.W. - Suite 600
Washington, D.C. 20005-3934
United States of America

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet is not to be included in the request.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

FAN, Jun
10566 Giffin Way
San Diego, California 92126
United States of America

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality: CN

State (that is, country) of residence: US

This person is applicant for the purposes of: ☒ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

YU, Xi-Yun
11441 Creekstone Lane
San Diego, California 92128
United States of America

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality: CN

State (that is, country) of residence: US

This person is applicant for the purposes of: ☒ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

WHITEHOUSE, Martha J.
151 Upper Terrace
San Francisco, CA 94117
United States of America

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality: US

State (that is, country) of residence: US

This person is applicant for the purposes of: ☒ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Box No. V DESIGNATION F51A1a8

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a) (mark the applicable check-boxes; at least one must be marked):

Regional Patent

- ☒ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT.
- ☒ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT.
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, SK Slovakia, TR Turkey, any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT.
- ☒ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line).....

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | |
|--|--|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☒ LK Sri Lanka |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ LR Liberia |
| ☒ AL Albania | ☒ LS Lesotho |
| ☒ AM Armenia | ☒ LT Lithuania |
| ☒ AT Austria | ☒ LU Luxembourg |
| ☒ AU Australia | ☒ LV Latvia |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ MA Morocco |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ MD Republic of Moldova |
| ☒ BB Barbados | ☒ MG Madagascar |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia |
| ☒ BR Brazil | ☒ MN Mongolia |
| ☒ BY Belarus | ☒ MW Malawi |
| ☒ BZ Belize | ☒ MX Mexico |
| ☒ CA Canada | ☒ MZ Mozambique |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ NO Norway |
| ☒ CN China | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ CO Colombia | ☒ OM Oman |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ PH Philippines |
| ☒ CU Cuba | ☒ PL Poland |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ PT Portugal |
| ☒ DE Germany | ☒ RO Romania |
| ☒ DK Denmark | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ DM Dominica | ☒ SD Sudan |
| ☒ DZ Algeria | ☒ SE Sweden |
| ☒ EC Ecuador | ☒ SG Singapore |
| ☒ EE Estonia | ☒ SI Slovenia |
| ☒ ES Spain | ☒ SK Slovakia |
| ☒ FI Finland | ☒ SL Sierra Leone |
| ☒ GB United Kingdom | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ GD Grenada | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ GE Georgia | ☒ TN Tunisia |
| ☒ GH Ghana | ☒ TR Turkey |
| ☒ GM Gambia | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ HR Croatia | ☒ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ HU Hungary | ☒ UA Ukraine |
| ☒ ID Indonesia | ☒ UG Uganda |
| ☒ IL Israel | ☐ US United States of America |
| ☒ IN India | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ IS Iceland | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ JP Japan | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ KE Kenya | ☒ ZA South Africa |
| ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ ZM Zambia |
| ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ KR Republic of Korea | |
| ☒ KZ Kazakhstan | |
| ☒ LC Saint Lucia | |

Check-boxes reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- ☒ VC Saint Vincent and the Grenadines
- ☒ SC Seychelles

Preparatory Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also marks under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that these additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Supplemental Box*If the Supplemental Box is not used, this sheet need not be included in the request.*

1. *If, in any of the Boxes, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No. ..." [indicate the number of the Box] and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:*

- (i) *If more than two persons are involved as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below;*
 - (ii) *If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;*
 - (iii) *If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;*
 - (iv) *If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;*
 - (v) *If, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;*
 - (vi) *If, in Box No. VI, there are more than three earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI;*
 - (vii) *If, in Box No. VI, the earlier application is an ARIPO application: in such case, write "Continuation of Box No. VI", specify the number of the item corresponding to that earlier application and indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed.*
2. *If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.*
3. *If the applicant claims, in respect of any designated Office, the benefits of provisions of the national law concerning non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty: in such case, write "Statement concerning non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty" and furnish that statement below.*

Continuation of Box IV

STERNE, Robert Greene; KESSLER, Edward J.; GOLDSTEIN, Jorge, A.; CORNWELL, David K.S.; DURKIN, Tracy-Gene G.; CIMBALA, Michele A.; RAY, Michael B.; SOKOHL, Robert E.; STEFFE, Eric K.; LEE, Michael Q.; LUDWIG, Steven R.; COVERT, John M.; ALCORN, Linda E.; BUGAISKY, Lawrence B.; FEATHERSTONE, Donald J.; MILLONIG, Robert C.

All of the above are members of the firm of:

STERNE, KESSLER, GOLDSTEIN & FOX P.L.L.C.
 1100 New York Avenue, N.W. - Suite 600
 Washington, D.C. 20005-3934
 United States of America

Box No. VI PRIORITY CLAIM

☐ Further priority claims are listed in the Supplemental Box.

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application: * regional Office	international application: receiving Office
item (1) 03 December 2001 (03.12.01)	60/334,554	US		
item (2)				
item (3)				

☒ The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of the present international application is the receiving Office) identified above as item(s): (1)

*Where the earlier application is an ARIPO application, it is mandatory to indicate in the Supplemental Box at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)). See Supplemental Box.

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA)

(If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen: the two-letter code may be used):

ISA / US

Request to use results of earlier search: reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year): Number: Country (or regional Office):

Box No. VIII CHECK LIST: LANGUAGE OF FILING

This international application contains the following number of sheets:

request : 5
description (excluding
sequence listing part) : 50
claims : 14
abstract : 1
drawings : 6
sequence listing part
of description :
Total number of sheets : 76

This international application is accompanied by the item(s) marked below:

- ☒ fee calculation sheet
- ☐ separate signed power of attorney
- ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any:
- ☐ statement explaining lack of signature
- ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):
- ☐ translation of international application into (language):
- ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material
- ☐ nucleotide and/or amino acid sequence listing in computer readable form (statement/disk)
- ☒ other (specify): transmittal letter

Figure of the drawings which
should accompany the abstract: None

Language of filing of the
international application: English

Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).

Linda E. Alcorn
for Robert W. Esmond

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application:	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	
6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

For International Bureau use only

22

The demand must be filed with the competent national Preliminary Examining Authority, or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:
IPEA/ US

**PCT
DEMAND**

CHAPTER II

Under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of
international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and
hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND
------------------------	---------------------------

Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 2035.002PC01	
International application No. PCT/US02/38483	International filing date (day/month/year) 03 December 2002 (03.12.02)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 03 December 2001 (03.12.01)	
Title of invention PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING ACTIVE VITAMIN D COMPOUNDS			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) NOVACEA, INC. 601 Gateway Boulevard Suite 450 South San Francisco, California 94080 United States of America		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		Teleprinter No.	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: US		State (that is, country) of residence: US	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) CHEN, Andrew-Xian 4646 Bryson Terrace San Diego, California 92130 United States of America			
State (that is, country) of nationality: US		State (that is, country) of residence: US	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) FAN, Jun 10566 Griffin Way San Diego, California 92126 United States of America			
State (that is, country) of nationality: CN		State (that is, country) of residence: US	
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

Sheet No. 2 . .

International application No.

PCT/US02/38483

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)*If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.***Name and address:** *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

YU, Xi-Yun
11441 Creakstone Lane
San Diego, California 92128
United States of America

State (that is, country) of nationality:

CN

State (that is, country) of residence:

US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

WHITEHOUSE, Martha J.
151 _____ Terrace
San Francisco, California 94117
United States of America

State (that is, country) of nationality:

US

State (that is, country) of residence:

US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)***State (that is, country) of nationality:****State (that is, country) of residence:****Name and address:** *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)***State (that is, country) of nationality:****State (that is, country) of residence:**☐

Further applicants are indicated on a continuation sheet.

PCT/US02/38483

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE, OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is: ☒ agent ☐ common representative
and ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.

☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.

☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s) common representative appointed earlier.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

ESMOND, Robert W.
STERNE, KRESLER, GOLDSTEIN & FOX P.L.L.C.
1100 New York Avenue, N.W.
Washington, D.C. 20005-3934
United States of America

Telephone No.
(202) 371-2600

Facsimile No.
(202) 371-2540

Teleprinter No.
248636 SSK

Agent's registration No. with the Office
32,893

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

- | | |
|--|---|
| ☐ the international application as originally filed | ☒ as originally filed |
| the description | ☐ as amended under Article 34 |
| the claims | ☒ as originally filed |
| | ☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement) |
| | ☐ as amended under Article 34 |
| the drawings | ☐ as originally filed |
| | ☒ as amended under Article 34 |

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.

3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). (This check-box may be marked only when the time limit under Article 19 has not yet expired.)

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination:.....English.....

- ☒ which is the language in which the international application was filed.
- ☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.
- ☐ which is the language of publication of the international application.
- ☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The application hereby elects all eligible States (that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)

excluding the following States which applicant wishes not to elect:

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|---|---|--------|
| 1. translation of international application: | | sheets |
| 2. amendments under Article 34: | 7 | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19: | | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19: | | sheets |
| 5. letter | 2 | sheets |
| 6. other (specify) | | sheets |

For International Preliminary Examining Authority use only

received not received

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☒ other (specify): Credit Card Payment Form |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).



Robert W. Edmond

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.

☐ The applicant has been informed accordingly.

4. ☐ The date of receipt of demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPRA on:

2035.002PC01

**IN THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION AUTHORITY (IPEA/US)
UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY**

In re Application of: NOVACEA, INC.

International Application No. PCT/US02/38483

International Filing Date: 03 December 2002

Attorney Docket No. 2035.002PC01

Title: Pharmaceutical Compositions Comprising Active Vitamin D compounds

Amendment Under PCT Article 34(2)

**Commissioner for Patents
Mail Stop PCT
Alexandria, VA 22313-1450**

Sir:

In accordance with Rule 66.5, Applicant requests that the following amendments, made in the form specified by Rule 66.8, be entered amended prior to examination. These amendments are necessary to introduce formal drawings into the application.

Amendments

Please enter the following amendments:

Please replace Figures 1, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 5C, and 6 with the attached formal Figures 1, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 5C, and 6 in the captioned application.

Explanation of Amendments

Figures 1, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 5C, and 6 submitted herein contain no new matter. Figures 1, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 5C, and 6 submitted herein are formal versions of the informal drawings originally submitted on 03 December 2002.

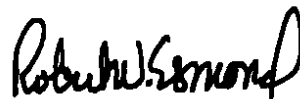
Although the International Preliminary Examining Authority did not require submission of formal drawings, Applicants seek to have formal Figures 1, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 5C, and 6 accepted herein.

Summary

Applicants submit herewith Formal Figures 1, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 5C, and 6. No new matter has been added to the application by way of the amendments presented herein.

Applicants respectfully request that the Figures submitted herewith be introduced into the captioned application.

Respectfully submitted,
STERNE, KESSLER, GOLDSTEIN & FOX P.L.L.C.



Robert W. Esmond
Attorney for Applicants
Registration No. 32,893

Date: 01 July 2003

Enclosures:

Formal Drawings (Figs. 1, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 5C, and 6)

1/7

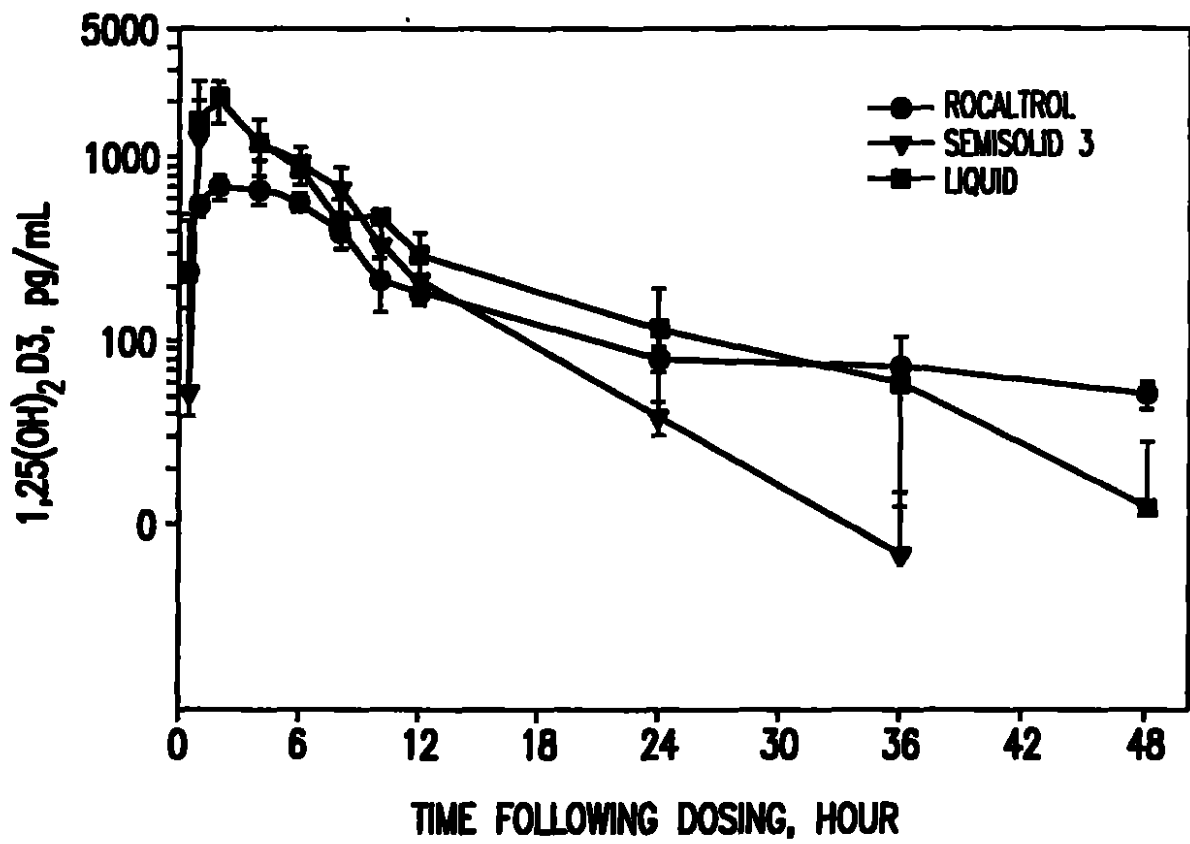
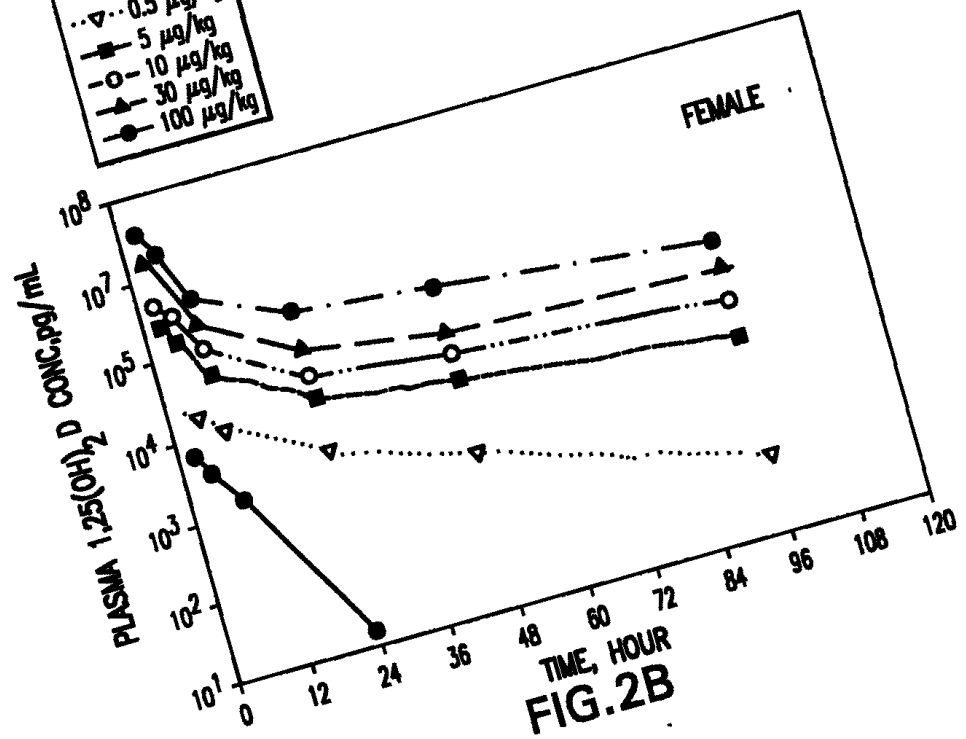
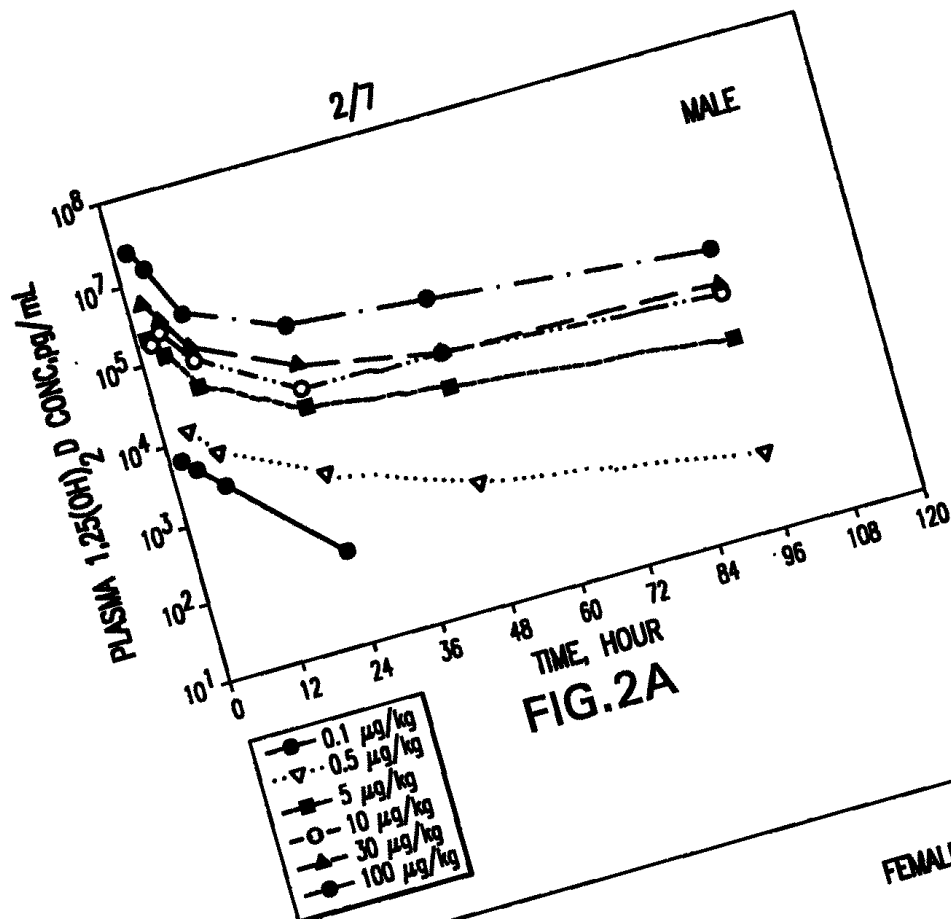


FIG.1



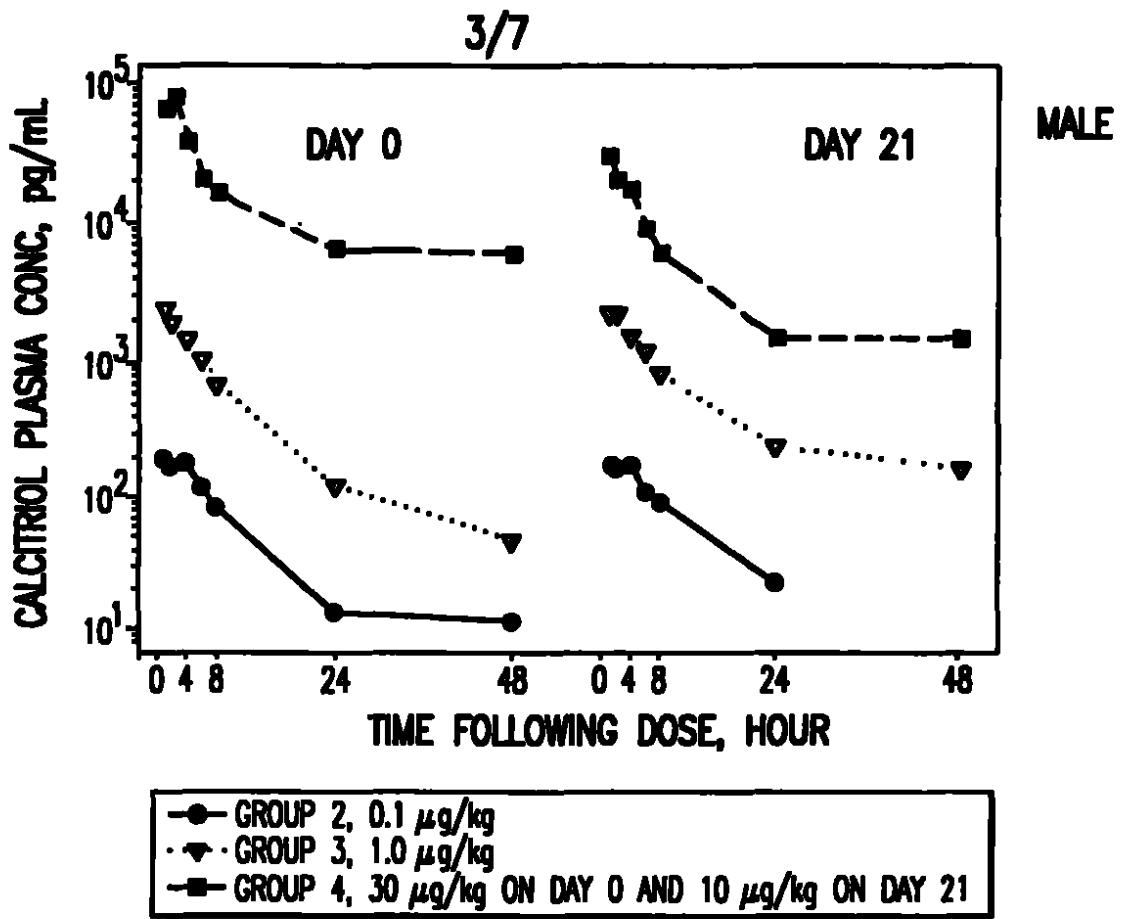


FIG.3A

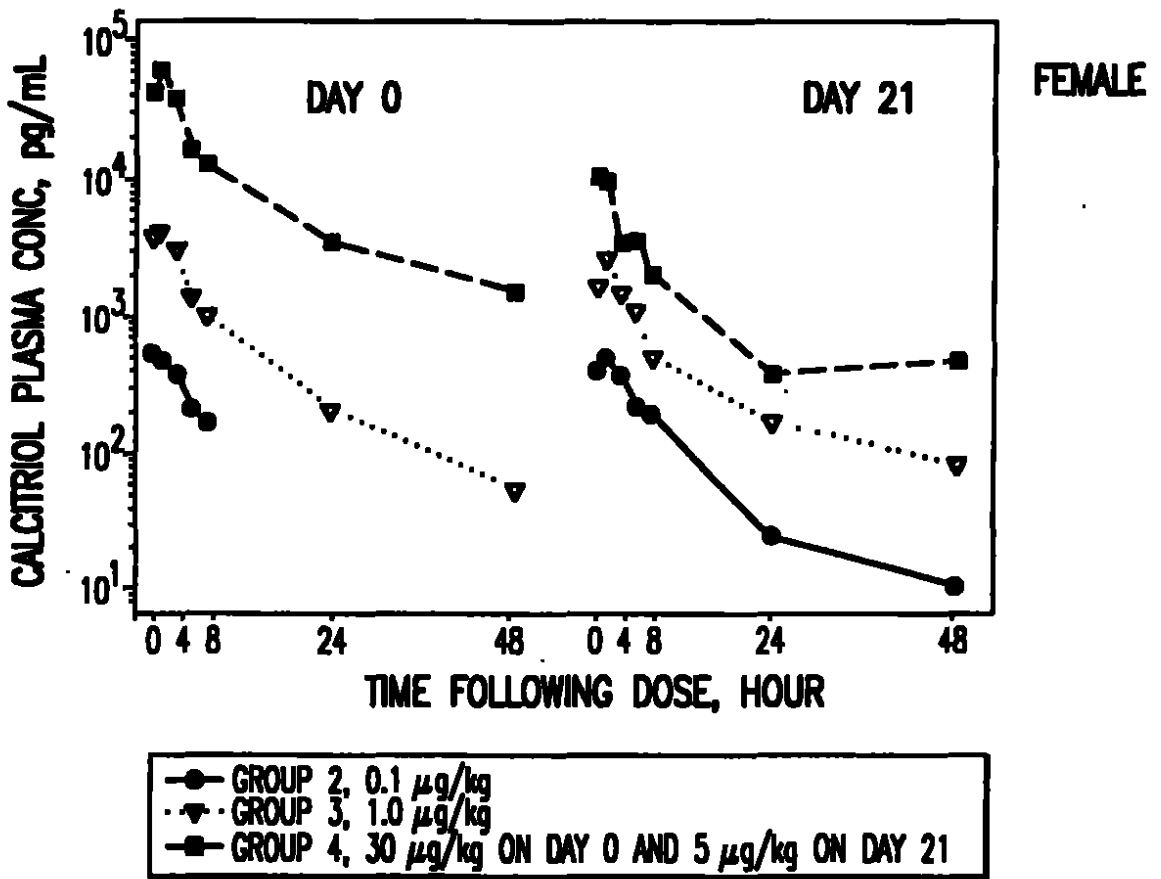


FIG.3B

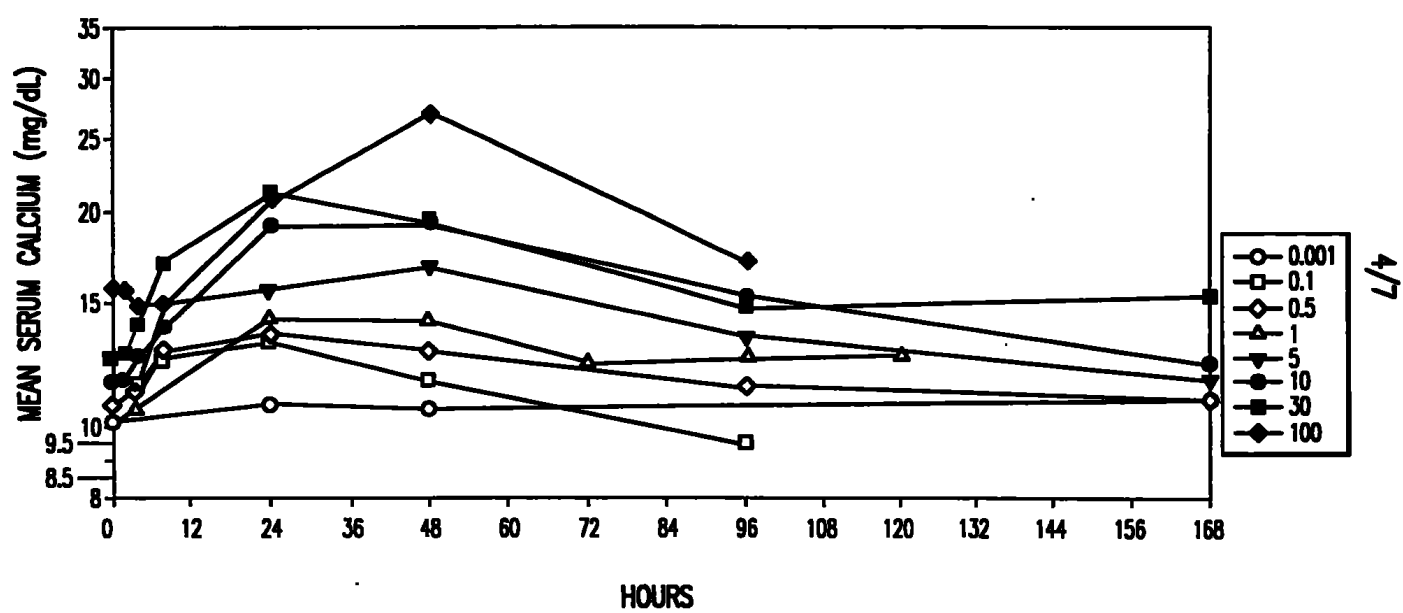


FIG.4A

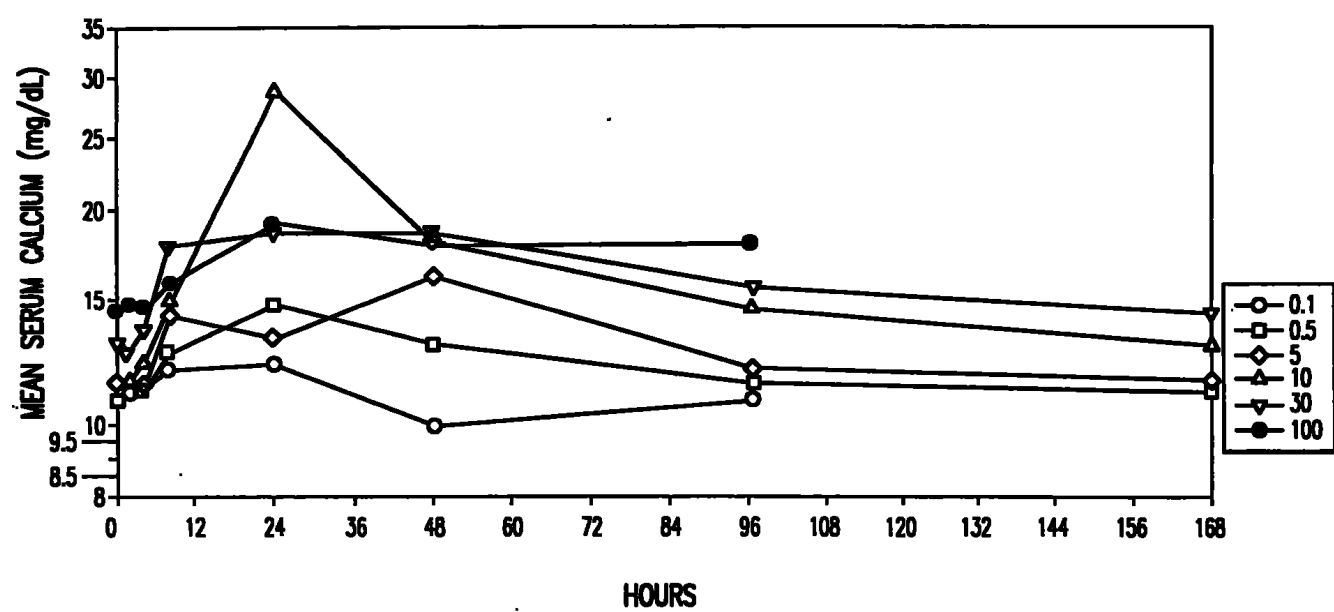


FIG.4B

5/7

6/7

CALCITRIOL/CALCIUM DATA FOR 0.1 $\mu\text{g/kg}$ MALES ON DAY 21

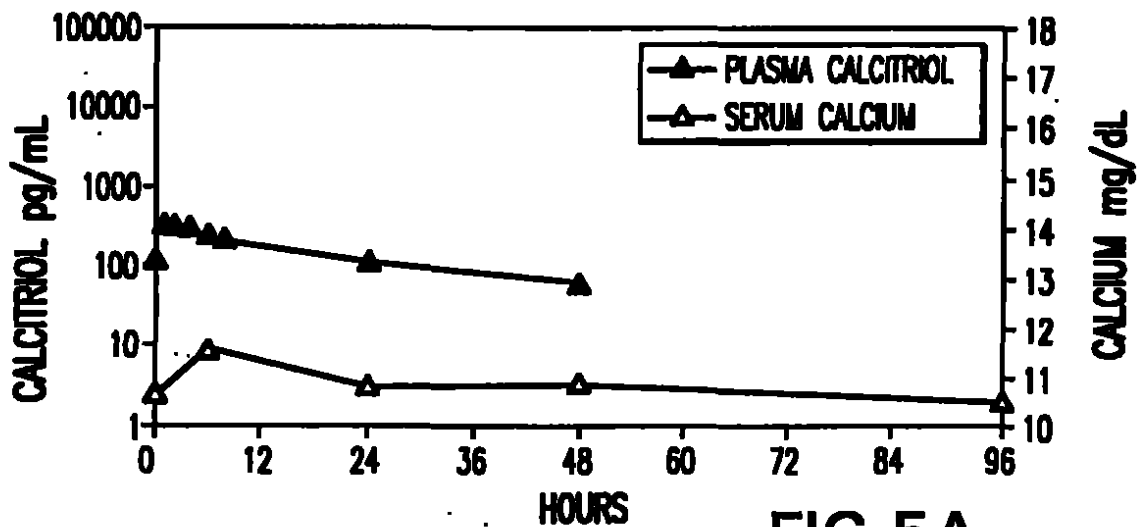


FIG.5A

CALCITRIOL/CALCIUM DATA FOR 1 $\mu\text{g/kg}$ MALES ON DAY 21

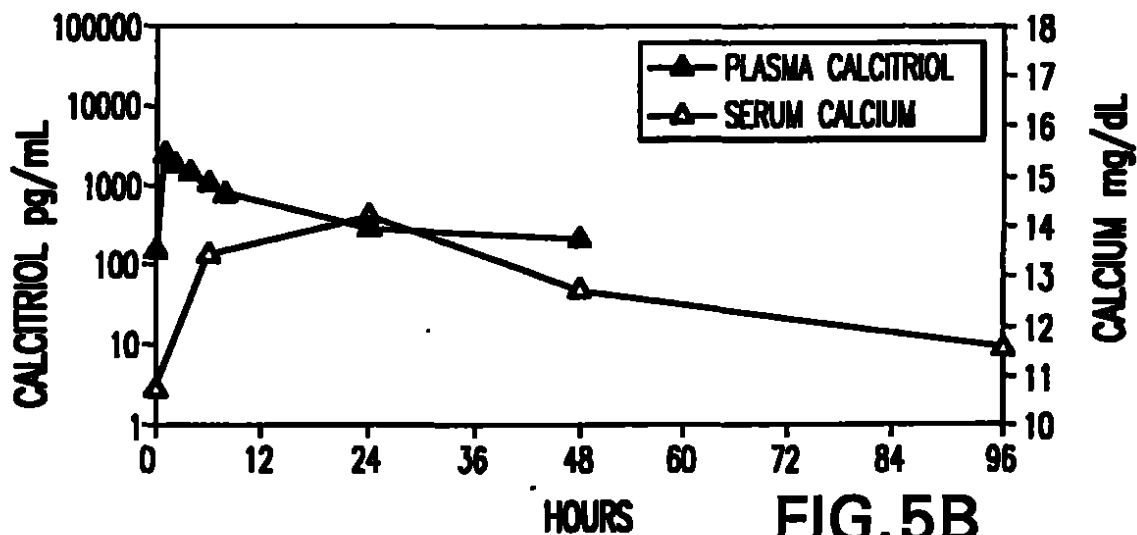


FIG.5B

CALCITRIOL/CALCIUM DATA FOR 10.0 $\mu\text{g/kg}$ MALES ON DAY 21

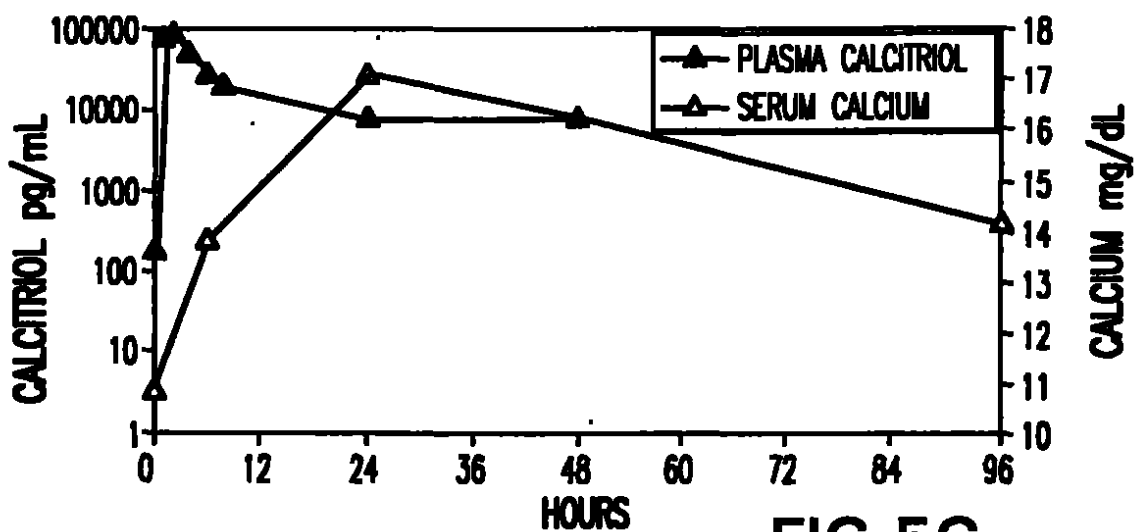


FIG.5C

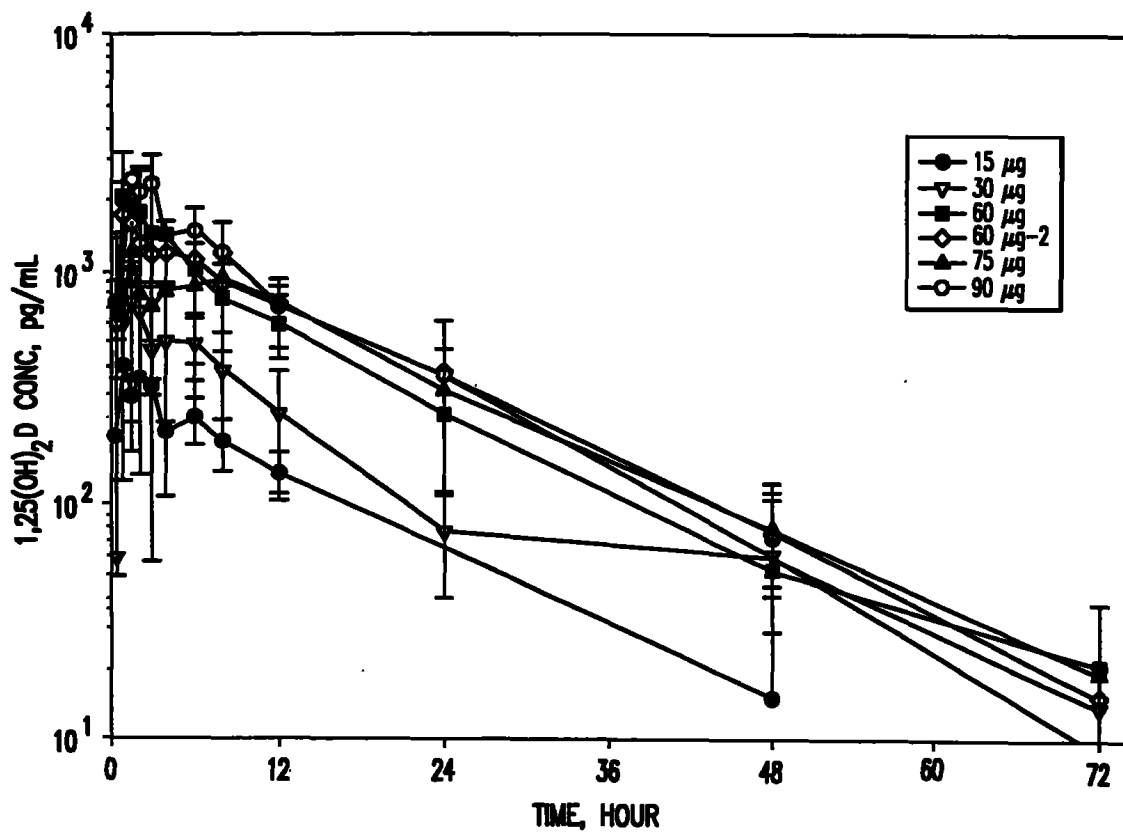


FIG.6

7/7

44

PATENT COOPERATION TREATY

MAR 15 2004

Sterne, Kessler, Goldstein & Fox,
P.L.L.C.

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

ESMOND, Robert, W.
Sterne, Kessler, Goldstein & Fox
P.L.L.C.
1100 New York Avenue, N.W.
Suite 600
Washington, DC 20005-3934
United States of America

**NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE**

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year)

27 February 2004 (27.02.2004)

Applicant's or agent's file reference

2035.002PC01

International application No.

PCT/US2002/038483

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)

03 December 2002 (03.12.2002)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

CHEN, Andrew-Xian
FAN, Jun
YU, Xi-Yun
WHITEHOUSE, Martha, J.

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The status of the persons in Box 1 has been changed to inventors only.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.89.70

Authorized officer

Elisabeth KÖNIG (Fax 338 8970)

Telephone No. (41-22) 338 8748

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED	
96 NOV 12 2003	
Sterne, Kessler, Goldstein & Fox, P.L.L.C.	

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:
ROBERT W. ESMOND
STERNE, KESSLER, GOLDSTEIN & FOX PLLC
1100 NEW YORK AVENUE, NW - SUITE 600
WASHINGTON, DC 20005-3934

PCT TWJ
LEH
KAL
WRITTEN OPINION RAS
(PCT Rule 66)
TWJ 11/12
leh 11/12
KAL 11/18/03
RAS 11/11

Date of Mailing (day/month/year) 10 NOV 2003	
REPLY DUE within 2 months/days from the above date of mailing	
Applicant's or agent's file reference 2035.002PC01	
International application No. PCT/US02/38483	International filing date (day/month/year) 03 December 2002 (03.12.2002)
	Priority date (day/month/year) 03 December 2001 (03.12.2001)
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC IPC(7): A61K 31/39 and US Cl.: 514/167, 168	
Applicant NOVACEA, INC.	

- This written opinion is the first (first, etc.) drawn by this International Preliminary Examining Authority.
- This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Basis of the opinion
- ☐ Priority
- ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Lack of unity of invention
- ☒ Reasoned statement under Rule 66.2 (a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Certain documents cited
- ☐ Certain defects in the international application
- ☐ Certain observations on the international application

DOCKETED
Written Opinion 11/10/04
Rule 1.56 IDS 12/10/03 Stat Bar 21/10/04
Australian IDS 5/10/04

- The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. ~~The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension. See rule 66.2(d).~~

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

- The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 03 April 2004 (03.04.2004).

Name and mailing address of the IPEA/US Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1490 Alexandria, Virginia 22313-1490 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer <i>Barbara P. Radlo</i> Barbara P. Radlo, Ph.D. Telephone No. 703-308-1235
--	--

WRITTEN OPINION

International application No.

PCT/US02/38483

I. Basis of the opinion

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☒ the description:
 pages 1-50, as originally filed
 pages NONE, filed with the demand
 pages NONE, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims:
 pages 51-64, as originally filed
 pages NONE, as amended (together with any statement) under Article 19
 pages NONE, filed with the demand
 pages NONE, filed with the letter of _____.
- ☒ the drawings:
 pages 1-7, as originally filed
 pages NONE, filed with the demand
 pages NONE, filed with the letter of _____.
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages NONE, as originally filed
 pages NONE, filed with the demand
 pages NONE, filed with the letter of _____.

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the written opinion was drawn on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in printed form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages NONE
- ☐ the claims, Nos. NONE
- ☐ the drawings, sheets/fig NONE

5. ☐ This opinion has been drawn as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed."

WRITTEN OPINION

International application No.
PCT/US02/38483**V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. STATEMENT**

Novelty (N)	Claims <u>NONE</u>	YES
	Claims <u>1-103</u>	N
Inventive Step (IS)	Claims <u>NONE</u>	YES
	Claims <u>1-103</u>	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims <u>1-103</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS

Claims 1-103 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by Eugster et al. (US Patent No. 5,502,224).

Eugster et al. teach concentrates containing (a) esters or phosphatides of vitamin D or vitamin E compounds or combination thereof; (b) a solvent or solvent mixture; (c) a surfactant or surfactant mixture; (d) a vitamin or provitamin and (e) a free fatty acid (see the entire article, especially col. 7, lines 14-38; col. 16, line 58 - col. 22, line 48). The reference teaches the use of said concentrates for inhibiting the growth of tumor cells or as prophylactic agents against oncoses in humans and animals (see col. 12, lines 38-47) and various routes of administrations (see col. 9, line 55 - col. 12, line 37). Based on the teachings of cited reference, the compositions and method of use recited by the instant claims are prima facie obvious.

NEW CITATIONS

WRITTEN OPINION

International application No.
PCT/US02/38483

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

TIME LIMIT:

The time limit set for response to a Written Opinion may not be extended. 37 CFR 1.484(d). Any response received after the expiration of the time limit set in the Written Opinion will not be considered in preparing the International Preliminary Examination Report.

**COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN COMPUESTOS ACTIVOS
DE VITAMINA D**

Antecedentes de la Invención

5 Campo de la Invención

La presente invención se refiere a nuevas composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto activo de vitamina D, en donde las composiciones farmacéuticas son emulsiones preconcentradas. La presente
10 invención también se refiere a emulsiones y emulsiones con glóbulos de tamaño submicrónico producidas al diluir las emulsiones preconcentradas con una solución acuosa.

Técnica Anterior

La vitamina D es una vitamina soluble en grasa que
15 es esencial como regulador positivo de la homeostasis del calcio (véase Harrison's Principles of Internal Medicine: Part Eleven, "Disorders of Bone and Mineral Metabolism," Chapter 335, pp. 1860-1865, E. Braunwald et al., (eds.), McGraw-Hill, Nueva York (1987)). La forma activa de la
20 vitamina D es la 1 α ,25-dihidroxitivitamina D₃, también conocida como calcitriol. Se han descubierto receptores nucleares específicos para compuestos activos de vitamina D, en células de diversos órganos que no participan en la homeostasis del calcio (Miller et al., Cancer Res. 52:515-520 (1992)).
25 Además de influenciar la homeostasis del calcio, los

compuestos activos de vitamina D han sido implicados en la osteogénesis, en la modulación de la respuesta inmunitaria, en la modulación del proceso de secreción de insulina por las células B pancreáticas, en la función de las células musculares y en la diferenciación y crecimiento de tejidos epidérmicos y hematopoyéticos.

Además, han habido numerosos reportes que demuestran la utilidad de los compuestos activos de vitamina D en el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, se ha demostrado que ciertos compuestos de vitamina D y análogos poseen una potente actividad antileucémica en virtud de la inducción de la diferenciación de células malignas (específicamente, células leucémicas) a macrófagos no malignos (monocitos) y son útiles en el tratamiento de la leucemia (Suda et al., Patente Norteamericana U.S. No. 4,391,802; Partridge et al., Patente Norteamericana U.S. No. 4,594,340). También se han reportado con respecto al tratamiento del cáncer de próstata, acciones antiproliferativas y de diferenciación del calcitriol y otros análogos de la vitamina D₃ (Bishop et al., Patente Norteamericana U.S. No. 5,795,882). Los compuestos activos de vitamina D también se han implicado en el tratamiento del cáncer de piel (Chida et al., *Cancer Research* 45:5426-5430 (1985)), cáncer de colon (Disman et al., *Cancer Research* 47:21-25 (1987)) y cáncer pulmonar (Sato et al., *Tohoku J.*

Exp. Med. 138:445-446 (1982)). Otros informes que sugieren usos terapéuticos importantes de compuestos activos de vitamina D se resumen en Rodriguez et al., Patente Norteamericana U.S. No. 6,034,079.

5 Aunque la administración de los compuestos activos de vitamina D puede dar como resultado beneficios terapéuticos sustanciales, el tratamiento del cáncer y otras enfermedades con tales compuestos está limitado por los efectos que tienen sobre el metabolismo del calcio. A los
10 niveles requeridos *in vivo* para su uso efectivo como agentes antiproliferativos, los compuestos activos de la vitamina D pueden inducir una concentración notablemente elevada y potencialmente peligrosa de calcio en la sangre, en virtud de su inherente actividad calcémica. Es decir, el uso clínico
15 del calcitriol y otros compuestos activos de vitamina D como agentes antiproliferativos es excluido, o severamente limitado, por el riesgo de causar hipercalcemia.

 Se ha demostrado que el problema de la hipercalcemia sistémica puede ser resuelto mediante la
20 administración de "dosis por pulsos" de una dosis suficiente de un compuesto activo de vitamina D, de tal modo que se observe el efecto antiproliferativo, mientras que se evita el desarrollo de una hipercalcemia grave (WO 99/49870). De conformidad con la Publicación Internacional de Patente WO
25 99/49870, el compuesto activo de vitamina D se puede

administrar no más de cada tres días, por ejemplo, una vez a la semana, a una dosis de cuando menos 0.12 µg/kg por día (8.4 µg en una persona de 70 kilogramos). Las composiciones farmacéuticas empleadas en el régimen de dosificación por pulsos de la Publicación Internacional de Patente WO 99/49870, comprende de 5 a 100 µg del compuesto activo de vitamina D y se pueden administrar por vía oral, intravenosa, intramuscular, tópica, transdérmica, sublingual, intranasal, intratumoral u otras preparaciones.

El ROCALTROL es el nombre comercial de una formulación de calcitriol comercializada por Roche Laboratories. El ROCALTROL está disponible en forma de cápsulas que contienen 0.25 y 0.5 µg de calcitriol y en forma de solución oral que contiene 1 µg/mL de calcitriol. Todas las formas farmacéuticas contienen butilhidroxianisol (BHA) e butilhidroxitolueno (BHT) como antioxidantes. Las cápsulas también contienen un triglicérido fraccionado de aceite de coco y la solución oral contiene un triglicérido fraccionado de aceite de semilla de palma (Physician's Desk Reference, 54th Edition, pp 2649-2651, Medical Economics Company, Inc., Montavale, NJ (2000)).

Se sabe que el calcitriol es sensible a la luz y especialmente propenso a la oxidación. Además, el calcitriol y otros compuestos activos de la vitamina D son lipofílicos, lo cual significa que son solubles en lípidos y en algunos

disolventes orgánicos, mientras que son sustancialmente insolubles o sólo escasamente solubles en agua. Debido a la naturaleza lipofílica de los compuestos activos de vitamina D, la dispersión de tales compuestos en soluciones acuosas, tales como los fluidos gástricos del estómago, está significativamente limitada. De conformidad con ello, los parámetros farmacocinéticos de las formulaciones de compuestos activos de vitamina D descritos en la técnica hasta la fecha, son subóptimos para utilizarse con regímenes de administración de dosis altas por pulsos. Además, las formulaciones de compuestos activos de vitamina D que hay actualmente disponibles, tienden a exhibir una sustancial variabilidad de absorción en el intestino delgado. Además, para la administración oral, la relación entre la dosis y la concentración sanguínea que se observa con las formulaciones de compuestos activos de vitamina D no es lineal; es decir, la cantidad de compuesto absorbida en el torrente sanguíneo no se correlaciona con la cantidad de compuesto administrada en una dosis dada, especialmente a niveles de dosis altos.

Así pues, existe la necesidad de mejores composiciones farmacéuticas que comprendan compuestos activos de vitamina D, particularmente en el contexto de regímenes de tratamiento de tipo dosificación por pulsos que son diseñados para proporcionar beneficios antiproliferativos (e.g., contra el cáncer), mientras que se evita la consecuencia de la

hipercalcemia. En particular, en la técnica existe la necesidad de una composición farmacéutica que comprende un compuesto activo de vitamina D que permanezca estable por periodos prolongados, incluso a temperaturas elevadas, mientras que al mismo tiempo exhiba mejores parámetros farmacocinéticos para el compuesto activo de vitamina D y una reducida variabilidad en la absorción cuando se administra a un paciente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención resuelve las desventajas hasta ahora encontradas en la técnica, al proporcionar compuestos farmacéuticos que comprenden compuestos activos de vitamina D en formulaciones de emulsión preconcentrada. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención constituyen un avance con respecto a la técnica anterior, porque proporcionan una forma de dosificación de los compuestos activos de vitamina D, tales como el calcitriol, en una concentración suficientemente alta como para permitir su uso conveniente, estabilidad y una dispersión rápida en solución, y todavía cumplir con los criterios requeridos en términos de parámetros farmacocinéticos, especialmente en el contexto de los regímenes de administración de dosificación por pulsos. Más específicamente, en una modalidad preferida, las composiciones farmacéuticas de la presente invención exhiben una C_{max} que es cuando menos de 1.5 a dos veces mayor

que la $C_{\max}$ observada con el ROCALTROL y un $T_{\max}$ más corto que aquél observado con el ROCALTROL.

Las emulsiones preconcentradas de la presente invención son formulaciones no acuosas para un compuesto
5 activo de vitamina D, que son capaces de proporcionar una emulsión farmacéuticamente aceptable al entrar en contacto con agua u otra solución acuosa.

De conformidad con un aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que
10 comprenden (a) un componente en fase lipofílica, (b) uno o más tensoactivos, (c) un compuesto activo de vitamina D; en donde dicha composición es una emulsión preconcentrada, la cual al ser diluida con agua en una relación de agua con respecto a la composición de aproximadamente 1:1 ó más de
15 agua, forma una emulsión que tiene una absorbancia mayor de 0.3 a 400 nanómetros. De conformidad con este aspecto de la presente invención, las composiciones farmacéuticas además pueden comprender un componente en fase hidrofílica.

De conformidad con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica en
20 emulsión que comprende agua y una emulsión preconcentrada, en donde la emulsión preconcentrada comprende (a) un componente en fase lipofílica, (b) uno o más tensoactivos y (c) un compuesto activo de vitamina D y, opcionalmente, un
25 componente en fase hidrofóbica.

Las emulsiones producidas a partir de la emulsión preconcentrada de la presente invención (al diluirla con agua), incluyen tanto emulsiones como las convencionalmente entendidas por los técnicos en la materia (i.e., una
5 dispersión de una fase orgánica en agua), así como "emulsiones con glóbulos de tamaño submicrónico" (i.e., dispersiones de una fase orgánica en agua en donde el diámetro promedio de las partículas de la dispersión es menor de 1000 nanómetros).

10 De conformidad con otro aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos para la preparación de emulsiones preconcentradas que comprenden compuestos activos de vitamina D. Los métodos abarcados en este aspecto de la presente invención, comprenden poner un compuesto activo de
15 vitamina D, e.g., calcitriol, en mezcla íntima con un componente en fase lipofílica y con uno o más tensoactivos y, opcionalmente, con un componente en fase hidrofílica.

En todavía otro aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos para el tratamiento y prevención de
20 enfermedades hiperproliferativas, tales como el cáncer y la psoriasis, en donde los métodos comprenden administrar un compuesto activo de vitamina D en una formulación en emulsión preconcentrada, a un paciente que lo necesite. Alternativamente, el compuesto activo de vitamina D se puede
25 administrar en una formulación en emulsión que se prepara

diluyendo una emulsión preconcentrada de la presente invención con una cantidad apropiada de agua. En una modalidad preferida de este aspecto de la invención, la administración del compuesto activo de vitamina D a un paciente se lleva a cabo mediante el uso de, e.g., un régimen de dosificación por pulsos. Por ejemplo, según este aspecto de la presente invención, un compuesto activo de vitamina D en una formulación en emulsión preconcentrada, se administra a un paciente no más de una vez cada tres días, a una dosis de cuando menos 0.12 $\mu\text{g/kg}$ al día.

Breve Descripción De Las Figuras

La Fig. 1 es una representación gráfica de la concentración plasmática promedio de calcitriol en perros versus el tiempo después de la administración de tres diferentes formulaciones de calcitriol, a una dosis de 1 $\mu\text{g/kilogramo}$.

Las Figs. 2A y 2B son representaciones gráficas de la curva de concentración plasmática-tiempo para el calcitriol después de aumentar las dosis del semisólido #3 en perros machos (Fig. 2A) y hembras (Fig. 2B).

Las Figs. 3A y 3B son representaciones gráficas de la curva de concentración plasmática-tiempo de calcitriol en perros machos (Fig. 3A) y hembras (Fig. 3B) después de una dosis del semisólido #3.

Las Figs. 4A y 4B son representaciones gráficas de

la concentración sérica de calcio promedio, después de dosis crecientes del semisólido #3 en perros macho (Fig. 4A) y hembra (Fig. 4B).

Las Figs. 5A-5C son representaciones gráficas de la concentración plasmática de calcitriol y concentración sérica de calcio después de la administración del semisólido #3, en perros macho.

La Fig. 6 es una representación gráfica de la concentración plasmática promedio de calcitriol por grupo de dosis, en seres humanos después de la administración del semisólido #3.

Descripción Detallada de la Invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos activos de vitamina D en formulaciones de emulsión preconcentrada. Las composiciones de la presente invención eliminan o sustancialmente reducen las dificultades asociadas con la terapia con compuestos activos de vitamina D hasta la fecha encontradas en la técnica, incluyendo, en particular, parámetros farmacocinéticos indeseables del compuesto después de su administración a un paciente.

Se ha encontrado que las composiciones de la presente invención permiten la preparación de composiciones semisólidas y líquidas que contienen un compuesto activo de vitamina D, a una concentración suficientemente alta como

para permitir, e.g., la administración oral conveniente, mientras que al mismo tiempo logran mejores parámetros farmacocinéticos para el compuesto activo de vitamina D. Por ejemplo, en comparación con el ROCALTROL, las composiciones de la presente invención exhiben una C_{max} que es cuando menos 1.5 a dos veces mayor que la C_{max} observada con el ROCALTROL y un T_{max} más corto que aquél observado con el ROCALTROL. De preferencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención proporcionan una C_{max} de cuando menos aproximadamente 900 pg/mL de plasma, de preferencia de aproximadamente 900 a aproximadamente 3000 pg/mL de plasma, más preferiblemente de aproximadamente 1500 a aproximadamente 3000 pg/mL de plasma. Además, las composiciones de la presente invención de preferencia proporcionan una T_{max} menor de aproximadamente 6.0 horas, más preferiblemente de aproximadamente 1.0 a aproximadamente 3.0 horas y todavía más preferiblemente, de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 2.0 horas. Además, las composiciones de la presente invención de preferencia proporcionan una $T_{1/2}$ menor de aproximadamente 25 horas, de preferencia de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 horas y más preferiblemente de 5 a aproximadamente 9 horas.

El término C_{max} se define como la concentración máxima de compuesto activo de vitamina D alcanzada en el suero después de la administración del fármaco. El término

T_{max} se define como el tiempo en el cual se logra la C_{max} . El término $T_{1/2}$ se define como el tiempo requerido para que la concentración del compuesto activo de vitamina D en el suero disminuya a la mitad. Los valores descritos para los datos farmacocinéticos se aplican a la población de receptores de una composición que comprende un compuesto activo de vitamina D como un todo, no receptores individuales. Así pues, cualquier individuo que reciba una composición de la presente invención, no necesariamente podría alcanzar los parámetros farmacocinéticos preferidos. Sin embargo, cuando una composición de la presente invención se administra a una población suficientemente grande de sujetos, los parámetros farmacocinéticos coincidirán aproximadamente con los valores aquí descritos.

De conformidad con un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) un componente en fase lipofílica, (b) uno o más tensoactivos, (c) un compuesto activo de vitamina D; en donde la composición es una emulsión preconcentrada, la cual al ser diluida con agua, en una relación de agua con respecto a la composición de aproximadamente 1:1 ó más de agua, forma una emulsión que tiene una absorbancia mayor de 0.3 a 400 nanómetros. La composición farmacéutica de la presente invención además puede comprender un componente en fase hidrofílica.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica en emulsión que comprende agua (u otra solución acuosa) y una emulsión preconcentrada.

5 El término "emulsión preconcentrada" tal como se utiliza en la presente, significa un sistema capaz de proporcionar una emulsión al entrar en contacto con, por ejemplo, agua. El término "emulsión" tal como se utiliza en la presente, significa una dispersión coloidal que comprende
10 agua y componentes orgánicos incluyendo componentes orgánicos hidrofóbicos (lipofílicos). El término "emulsión" abarca tanto emulsiones convencionales, tal como son entendidas por los técnicos en la materia, así como "emulsiones con glóbulos de tamaño submicrónico", tal como se definirán a
15 continuación.

El término "emulsión con glóbulos de tamaño submicrónico" tal como se utiliza en la presente, significa una dispersión que comprende agua y componentes orgánicos, incluyendo componentes orgánicos hidrofóbicos (lipofílicos),
20 en donde los glóbulos o partículas formadas de los componentes orgánicos tienen una dimensión máxima promedio menor de aproximadamente 1000 nanómetros.

Las emulsiones con glóbulos de tamaño submicrónico son identificables porque poseen una o más de las siguientes
25 características. Se forman de manera espontánea o

sustancialmente de manera espontánea cuando sus componentes entran en contacto; es decir, sin la aplicación sustancial de energía, e.g., en ausencia de calentamiento o del uso de un equipo de agitación de alto corte u otra agitación sustancial.

Las partículas de una emulsión con glóbulos de tamaño submicrónico pueden ser esféricas, aunque son factibles otras estructuras, e.g. cristales líquidos con simetría lamelar, hexagonal o isotrópica. Generalmente, las emulsiones con glóbulos de tamaño submicrónico comprenden glóbulos o partículas que tienen una dimensión máxima (e.g., diámetro promedio) de entre aproximadamente 50 y aproximadamente 1000 nm y de preferencia entre aproximadamente 200 y aproximadamente 300 nanómetros.

El término "composición farmacéutica" tal como se utiliza en la presente, debe entenderse que define composiciones cuyos componentes individuales o ingredientes son farmacéuticamente aceptables ellos mismos, e.g., cuando se prevé la administración oral, son aceptables para uso oral y cuando se prevé la aplicación tópica, son aceptables tópicamente.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención por lo general formarán una emulsión al ser diluidas con agua. La emulsión se formará, de conformidad con la presente invención, después de diluir una emulsión

preconcentrada con agua, en una relación de agua con respecto a la composición de aproximadamente 1:1 ó más de agua. De conformidad con la presente invención, la relación de agua con respecto a la composición puede estar, e.g., entre 1:1 y 5000:1. Por ejemplo, la relación de agua con respecto a la composición puede ser de aproximadamente 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 10:1, 200:1, 300:1, 500:1, 1000:1 ó 5000:1. Un técnico en la materia será capaz de encontrar con facilidad la relación particular de agua con respecto a la composición que sea apropiada para cualquier situación o circunstancia dada.

De conformidad con la presente invención, al diluir la emulsión preconcentrada con agua, se formará una emulsión que tiene una absorbancia mayor de 0.3 a 400 nm. La absorbancia a 400 nm de las emulsiones formadas a una dilución 1:100 de la emulsión preconcentrada de la presente invención, puede estar, e.g., entre aproximadamente 0.3 y 4.0. Por ejemplo, la absorbancia a 400 nm puede ser, e.g. de aproximadamente 0.4, 0.5, 0.6, 1.0, 1.2, 1.6, 2.0, 2.2, 2.4, 2.5, 3.0 ó 4.0. Los métodos para determinar la absorbancia de una solución líquida son conocidos por los técnicos en la materia. Ellos serán capaces de encontrar y ajustar las proporciones relativas de los ingredientes de las emulsiones preconcentradas de la presente invención, con el fin de obtener, después de diluir con agua, una emulsión que tenga una absorbancia particular abarcada dentro de los alcances de

la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser, e.g. formulaciones semisólidas o formulaciones líquidas. Las formulaciones semisólidas de la
5 presente invención pueden ser cualquier formulación semisólida conocida por los técnicos en la materia, incluyendo e.g., geles, pastas, cremas y ungüentos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un componente de fase lipofílica. Los
10 componentes adecuados para utilizarse como componentes de fase lipofílica, incluyen cualquier disolvente farmacéuticamente aceptable que no sea miscible con agua. Tales disolventes, de manera apropiada, estarán desprovistos o sustancialmente desprovistos de cualquier función
15 tensoactiva.

El componente de fase lipofílica puede comprender monoglicéridos, diglicéridos o triglicéridos. Los mono- di- y tri-glicéridos que se pueden utilizar dentro de los alcances de la presente invención, incluyen aquéllos que se
20 derivan de ácidos grasos de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 y 22 átomos de carbono. Algunos diglicéridos de ejemplo incluyen, en particular, la dioleína, dipalmitoleína y diglicéridos mixtos de caprilina-caprina. Los triglicéridos preferidos incluyen aceites vegetales, aceites de pescado, grasas
25 animales, aceites vegetales hidrogenados, aceites vegetales

parcialmente hidrogenados, triglicéridos sintéticos, triglicéridos modificados, triglicéridos fraccionados, triglicéridos de cadena mediana y larga, triglicéridos estructurados y mezclas de los mismos.

5 Entre los triglicéridos anteriormente listados, los preferidos incluyen: aceite de almendras; aceite de babassu; aceite de borraja silvestre; aceite de canola; aceite de ricino; aceite de coco; aceite de maíz; aceite de semilla de algodón; aceite de prímula nocturna; aceite de semilla de
10 uva; aceite de chufa; aceite de semilla de mostaza; aceite de oliva; aceite de palma; aceite de corazón de palma; aceite de cacahuete; aceite de semilla de colza; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de hígado de tiburón; aceite de soya; aceite de girasol; aceite de ricino hidrogenado; aceite
15 de coco hidrogenado; aceite de palma hidrogenado; aceite de soya hidrogenado; aceite vegetal hidrogenado; aceite de semilla de algodón y ricino hidrogenado; aceite de soya parcialmente hidrogenado; aceite de soya y semilla de algodón parcialmente hidrogenado; tricaproato de glicerilo;
20 tricaprilato de glicerilo; tricaprato de glicerilo; triundecanoato de glicerilo; trilaurato de glicerilo; trioleato de glicerilo; trilinoleato de glicerilo; trilinolenoato de glicerilo; tricaprilato/caprato de glicerilo; tricaprilato/caprato/laurato de glicerilo;
25 tricaprilato/caprato/linoleato de glicerilo y

tricaprilato/caprato/estearato de glicerilo.

Un triglicérido preferido es el triglicérido de cadena media disponible con el nombre comercial de LABRAFAC CC. Otros triglicéridos preferidos incluyen los aceites neutros, e.g. aceites de plantas neutros, en particular aceites de coco fraccionados tales como los conocidos y disponibles en el comercio con los nombres comerciales MIGLYOL, incluyendo los productos: MIGLYOL 810; MIGLYOL 812, MIGLYOL 818 y CAPTEX 355.

También son adecuados los triglicéridos de ácido caprílico-cáprico, tales como aquéllos conocidos y disponibles en el comercio con los nombres comerciales MYRITOL, incluyendo el producto MYRITOL 813. Otros productos adecuados de esta clase son el CAPMUL MCT, CAPTEX 200, CAPTEX 300, CAPTEX 800, NEOBEE M5 y MAZOL 1400.

Se prefiere especialmente como componente de fase lipofílica, el producto MIGLYOL 812 (véase la Patente Norteamericana U.S. No. 5,342,625).

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención además pueden comprender un componente de fase hidrofílica. El componente de fase hidrofílica puede comprender, e.g. un diéter o éter parcial de alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o de tetrahidrofurfurilo farmacéuticamente aceptable de un mono- o poli-oxialcanodiol de bajo peso molecular. Los componentes de fase hidrofílica incluyen,

e.g. diéteres o éteres parciales, especialmente éteres parciales de mono- o poli-, especialmente mono- o di-oxi-alcanodiolos que tienen de 2 a 12, especialmente 4 átomos de carbono. De preferencia, la porción mono-oxialcanodiol o
5 poli-oxialcanodiol es de cadena lineal. Algunos componentes de fase hidrofílica de ejemplo para utilizarse con relación a la presente invención, son aquéllos conocidos y disponibles en el comercio con los nombres comerciales TRANSCUTOL y COLYCOFUROL (véase la Patente Norteamericana U.S. No.
10 5,342,625).

En una modalidad especialmente preferida, el componente de fase hidrofílica comprende 1,2-propilenglicol.

El componente de fase hidrofílica de la presente invención, por supuesto, adicionalmente puede incluir uno o
15 más ingredientes adicionales. Sin embargo, de preferencia cualquier ingrediente adicional comprenderá materiales en los cuales el compuesto activo de vitamina D sea suficientemente soluble, de tal manera que no se altere materialmente la eficacia de la fase hidrofílica como medio de vehículo para
20 el compuesto activo de vitamina D. Ejemplos de posibles componentes de fase hidrofílica adicionales, incluyen alcoholes inferiores (e.g., de 1 a 5 átomos de carbono), en particular etanol.

Las composiciones farmacéuticas de la presente
25 invención también comprenden uno o más tensoactivos. Los

tensoactivos que se pueden utilizar en conjunto con la presente invención, incluyen tensoactivos hidrofílicos o lipofílicos, o mezclas de los mismos. Se prefieren especialmente los tensoactivos hidrofílicos no iónicos y los
5 lipofílicos no iónicos.

Los tensoactivos hidrofílicos adecuados incluyen los productos de reacción de aceites vegetales naturales o hidrogenados con etilenglicol; es decir, aceites vegetales naturales polioxietilenglicolados o hidrogenados, por ejemplo
10 aceite de ricino polioxietilenglicolado natural o hidrogenado. Tales productos se pueden obtener por métodos conocidos, e.g. mediante la reacción de un aceite de ricino natural o hidrogenado, o fracciones del mismo, con óxido de etileno, e.g. en una relación molar de aproximadamente 1:35 a
15 aproximadamente 1:60, con la remoción opcional de los componentes libres de polietilenglicol del producto, e.g., de conformidad con los métodos descritos en las Patentes Alemanas 1,182,388 y 1,518,819.

Los tensoactivos hidrofílicos adecuados para
20 utilizarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención, también incluyen ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán, e.g. ésteres de mono- y trilauroilo, palmitilo, estearilo y olefílo, e.g. del tipo conocido y disponible en el comercio con el nombre comercial TWEEN;
25 incluyendo los productos:

TWEEN 20 (polioxietilen(20)sorbitanmonolaurato),
TWEEN 40 (polioxietilen(20)sorbitanmonopalmitato),
TWEEN 60 (polioxietilen(20)sorbitanmonoestearato),
TWEEN 80 (polioxietilen(20)sorbitanmonooleato),
5 TWEEN 65 (polioxietilen(20)sorbitantriestearato),
TWEEN 85 (polioxietilen(20)sorbitantrioleato),
TWEEN 21 (polioxietilen(4)sorbitanmonolaurato),
TWEEN 61 (polioxietilen(4)sorbitanmonoestearato), y
TWEEN 81 (polioxietilen(5)sorbitanmonooleato).

10 Los productos especialmente preferidos de esta
clase para utilizarse en las composiciones de la presente
invención, son los productos anteriores TWEEN 40 y TWEEN 80
(véase Hauer et al., Patente Norteamericana U.S. No.
5,342,625).

15 También son adecuados como tensoactivos
hidrofílicos para utilizarse en las composiciones
farmacéuticas de la presente invención, los alquiléteres de
polioxietileno; ésteres de ácidos grasos de
polioxietilenglicol, por ejemplo ésteres de ácido esteárico
20 de polioxietileno; ésteres de ácidos grasos de poliglicerol;
glicéridos de polioxietileno; aceites vegetales de
polioxietileno; aceites vegetales hidrogenados de
polioxietileno; mezclas de reacción de polioles y, por
ejemplo, ácidos grasos, glicéridos, aceites vegetales,
25 aceites vegetales hidrogenados y esteroides; copolímeros de

polioxietileno/polioxipropileno; copolímeros de bloques de polioxietileno/polioxipropileno; succinato de dioctilo, sulfosuccinato sódico de dioctilo, laurilsulfato de di-[2-etilhexil]-succinato o de sodio; fosfolípidos, en particular
5 lecitinas tales como e.g., lecitinas de soya; monoésteres y diésteres de ácidos grasos de propilenglicol, tales como e.g. dicaprilato de propilenglicol, dilaurato de propilenglicol, hidroxiestearato de propilenglicol, isoestearato de propilenglicol, laurato de propilenglicol, ricinoleato de
10 propilenglicol, estearato de propilenglicol y se prefieren especialmente el diéster de ácido caprílico-cáprico de propilenglicol; y sales biliares, e.g. sales de metales alcalinos, por ejemplo taurocolato de sodio.

Los tensoactivos lipofílicos adecuados incluyen
15 alcoholes; alquiléteres de polioxietileno; ácidos grasos; ácidos biliares; ésteres de ácidos grasos de glicerol; ésteres de ácidos grasos de glicerol acetilados; ésteres de ácidos grasos de alcoholes inferiores; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol; ésteres de ácidos grasos de
20 polietilenglicol glicerol; ésteres de ácidos grasos de polipropilenglicol; polioxietilen glicéridos; ésteres de ácido láctico de mono/diglicéridos; diglicéridos de propilenglicol; ésteres de ácido graso de sorbitán; ésteres de ácido graso de polioxietilen sorbitán; copolímeros de
25 bloques de polioxietileno-polioxipropileno; aceites vegetales

transesterificados; esteroides; ésteres de azúcar; éteres de azúcar; sacaroglicéridos; aceites vegetales de polioxietileno; aceites vegetales hidrogenados de polioxietileno; mezclas de reacción de polioles y cuando
5 menos un miembro del grupo que consiste de ácidos grasos, glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados y esteroides; y mezclas de los mismos.

Los tensoactivos lipofílicos adecuados para utilizarse en los presentes compuestos farmacéuticos, también
10 incluyen productos de transesterificación de triglicéridos de aceite vegetal natural y polialquilenpolioles. Tales productos de transesterificación son conocidos en la técnica y se pueden obtener, e.g., de conformidad con los procedimientos generales descritos en la Patente
15 Norteamericana U.S. No. 3,288,824. Estos incluyen productos de transesterificación de varios aceites vegetales naturales (e.g., no hidrogenados) por ejemplo, aceite de maíz, aceite de corazón de palma, aceite de almendras, aceite de chufa, aceite de oliva y aceite de palma, y mezclas de los mismos
20 con polietilenglicoles, en particular polietilenglicoles que tienen un peso molecular promedio de 200 a 800. Se prefieren productos obtenidos por la transesterificación de 2 partes molares de un triglicérido de aceite vegetal natural, con una parte molar de polietilenglicol (e.g., que tenga un peso
25 molecular promedio de 200 a 800). Se conocen varias formas

de productos de transesterificación de la clase definida y están disponibles en el comercio con el nombre comercial LABRAFIL.

5 Tensoactivos lipofílicos adicionales que son adecuados para utilizarse con las presentes composiciones farmacéuticas, incluyen derivados de vitamina solubles en aceite, e.g. succinato de tocoferol PEG-1000 ("vitamina E TPGS").

10 También son adecuados como tensoactivos lipofílicos para utilizarse en las presentes composiciones farmacéuticas, los monoglicéridos, diglicéridos y mono/diglicéridos, especialmente los productos de esterificación de ácido caprílico o cáprico con glicerol; ésteres de ácido graso de sorbitán; ésteres de ácidos grasos de pentaeritritol y 15 ésteres de polialquilenglicol, por ejemplo pentaeritrit-, -dioleato, -diestearato, -monolaurato, -poliglicoléter y -monoestearato, así como ésteres de ácidos grasos de pentaeritritol; monoglicéridos, e.g. monooleato de glicerol, monopalmitato de glicerol y monoestearato de glicerol; 20 triacetato de glicerol o (1,2,3)-triacetin; y esteroides y derivados de los mismos, por ejemplo colesteroles y derivados de los mismos, en particular fitoesteroides, e.g. productos que comprenden sitosterol, campesterol o estigmasterol y aductos de óxido de etileno de los mismos, por ejemplo 25 esteroides de soya y derivados de los mismos.

Los técnicos en la materia deberán entender que varias composiciones tensoactivas comerciales contienen cantidades pequeñas o moderadas de triglicéridos, típicamente como resultado de la reacción incompleta de una materia prima triglicérida, por ejemplo en una reacción de transesterificación. Así pues, los tensoactivos que son adecuados para utilizarse en las presentes composiciones farmacéuticas, incluyen aquellos tensoactivos que contienen un triglicérido. Ejemplos de composiciones tensoactivas comerciales que contienen triglicéridos incluyen algunos miembros de las familias de tensoactivos GELUCIRES, MAISINES E IMWITORS. Ejemplos específicos de estos compuestos son el GELUCIRE 44/14 (glicéridos poliglicolizados saturados); GELUCIRE 50/13 (glicéridos poliglicolizados saturados); GELUCIRE 53/10 (glicéridos poliglicolizados saturados), GELUCIRE 33/01 (triglicéridos semisintéticos de ácidos grasos saturados de 8 a 18 átomos de carbono); GELUCIRE 39/01 (glicéridos semisintéticos); otros GELUCIRE tales como el 37/06, 43/01, 35/10, 37/02, 46/07, 48/09, 50/02, 62/05, etc.; MAISINE 35-I (glicéridos linoleicos) e IMWITOR 742 (glicéridos caprílico/cáprico) (véase la Patente Norteamericana U.S. No. 6,267,985).

Todavía otras composiciones tensoactivas comerciales que tienen un significativo contenido de triglicéridos son conocidas para los técnicos en la materia.

Debe observarse que tales composiciones que contienen triglicéridos, así como tensoactivos, pueden ser adecuadas para proporcionar la totalidad o una parte del componente de fase lipofílica de la presente invención, así como la totalidad o una parte de los tensoactivos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también comprenden un compuesto activo de vitamina D. El término "compuesto activo de vitamina D" tal como se utiliza en la presente, se refiere a la vitamina D que ha sido hidroxilada en cuando menos el átomo de carbono en la posición 1 del anillo A, e.g., la 1 α -hidroxivitamina D₃. El compuesto activo de vitamina D preferido en relación con la composición de la presente invención, es la 1 α ,25-hidroxivitamina D₃, también conocida como calcitriol. Se conoce un gran número de otros compuestos activos de vitamina D y se pueden utilizar en la práctica de la presente invención. Algunos ejemplos incluyen derivados 1 α -hidroxi con una cadena lateral en posición 17 de mayor longitud que las cadenas laterales del colesterol o el ergosterol (véase la Patente Norteamericana U.S. No. 4,717,721); análogos de ciclopentano-vitamina D (véase la Patente Norteamericana U.S. No. 4,851,401); análogos de la vitamina D₃ con cadenas laterales alquinilo, alquenilo y alcanilo (véanse las Patentes Norteamericanas Nos. U.S. 4,866,048 y 5,145,846); trihidroxicalciferol (véase la Patente Norteamericana U.S.

No. 5,120,722), compuestos de fluorocolecalciferol (véase la Patente Norteamericana U.S. No. 5,547,947); vitamina D sustituida con radicales metilo (véase la Patente Norteamericana U.S. No. 5,446,035); derivados 23-oxa (véase la Patente Norteamericana U.S. No. 5,411,949); compuestos 19-nor-vitamina D (véase la Patente Norteamericana U.S. No. 5,237,110); y derivados de 24-homo-vitamina D hidroxilada (véase la Patente Norteamericana U.S. No. 4,857,518): Ejemplos particulares incluyen el ROCALTROL (Roche Laboratories); CALCIJEX que es calcitriol inyectable; fármacos de investigación de Leo Pharmaceuticals, incluyendo los compuestos EB 1089 (24a, 26a, 27a-trihomo-22,24-dien-1 α ,25-(OH)₂-D₃, KH 1060 (20-epi-22-oxa-24a,26a,27a-trihomo-1 α ,25-(OH)₂-D₃), Seocalcitol, MC 1288 (1,25-(OH)₂-20-epi-D₃) y MC 903 (calcipotriol, 1 α ,24s-(OH)₂-22-en-26,27-deshidro-D₃); fármacos de Roche Pharmaceutical que incluyen el 1,25-(OH)₂-16-en-D₃, 1,25-(OH)₂-16-en-23-in-D₃ y 25-(OH)₂-16-en-23-in-D₃; productos farmacéuticos de Chugai Pharmaceuticals como el 22-oxacalcitriol (22-oxa-1 α ,25-(OH)₂-D₃; 1 α -(OH)-D₅ de la Universidad de Illinois; y fármacos del Instituto de Química Médica Schering AG, que incluyen el ZK 161422 (20-metil-1,25-(OH)₂-D₃) y ZK 157202 (20-metil-23-en-1,25-(OH)₂-D₃); 1 α -(OH)-D₂; 1 α -(OH)-D₃ y 1 α -(OH)-D₄. Ejemplos adicionales incluyen el 1 α ,25-(OH)₂-26,27-d₆-D₃; 1 α ,25-(OH)₂-22-en-D₃; 1 α ,25-(OH)₂-D₃; 1 α ,25-(OH)₂-D₂; 1 α ,25-(OH)₂-D₄; 1 α ,24,25-(OH)₃-D₃; 1 α ,24,25-

(OH)₃-D₂; 1α,24,25-(OH)₃-D₄; 1α-(OH)-25-FD₃; 1α-(OH)-25-FD₄;
 1α-(OH)-25-FD₂; 1α,24-(OH)₂-D₄; 1α,24(OH)₂-D₃; 1α,24-(OH)₂-D₂;
 1α,24-(OH)₂-25-FD₄; 1α,24-(OH)₂-25-FD₃; 1α,24-(OH)₂-25-FD₂;
 1α,25-(OH)₂-26,27-F₆-22-en-D₃; 1α,25-(OH)₂-26,27-F₆-D₃; 1α,25S-
 5 (OH)₂-26-F₃-D₃; 1α,25-(OH)₂-24-F₂-D₃; 1α,25S,26-(OH)₂-22-en-D₃;
 1α,25R,26-(OH)₂-22-en-D₃; 1α,25-(OH)₂-D₂; 1α,25-(OH)₂-24-epi-
 D₃; 1α,25-(OH)₂-23-in-D₃; 1α,25-(OH)₂-24R-F-D₃; 1α,25S,26-
 (OH)₂-D₃; 1α,24R-(OH)₂-25F-D₃; 1α,25-(OH)₂-26,27-F₆-23-in-D₃;
 1α,25R-(OH)₂-26-F₃-D₃; 1α,25,28-(OH)₃-D₂; 1α,25-(OH)₂-16-en-23-
 10 in-D₃; 1α,24R,25-(OH)₃-D₃; 1α-25-(OH)₂-26,27-F₆-23-en-D₃;
 1α,25R-(OH)₂-22-en-26-F₃-D₃; 1α,25S-(OH)₂-22-en-26-F₃-D₃;
 1α,25R-(OH)₂-D₃-26,26,26-d₃; 1α,25S-(OH)₂-D₃-26,26,26-d₃; y
 1α,25R-(OH)₂-22-en-D₃-26,26,26-d₃. Ejemplos adicionales se
 pueden encontrar en la Publicación Internacional de Patente
 15 WO 99/49870. Véanse también las Patentes Norteamericanas
 Nos. U.S. 5,457,217; 5,447,924; 5,446,034; 5,414,098;
 5,403,940; 5,384,313; 5,374,629; 5,373,004; 5,371,249;
 5,430,196; 5,260,290; 5,393,749; 5,395,830; 5,250,523;
 5,247,104; 5,397,775; 5,194,431; 5,281,731; 5,254,538;
 20 5,232,836; 5,185,150; 5,321,018; 5,086,191; 5,036,061;
 5,030,772; 5,246,925; 4,973,584; 5,354,744; 4,927,815;
 4,804,502; 4,857,518; 4,851,401; 4,851,400; 4,847,012;
 4,755,329; 4,940,700; 4,619,920; 4,594,192; 4,588,716;
 4,564,474; 4,552,698; 4,588,528; 4,719,204; 4,719,205;
 25 4,689,180; 4,505,906; 4,769,181; 4,502,991; 4,481,198;

4,448,726; 4,448,721; 4,428,946; 4,411,833; 4,367,177;
4,336,193; 4,360,472; 4,360,471; 4,307,231; 4,307,025;
4,358,406; 4,305,880; 4,279,826 y 4,248,791.

Las composiciones farmacéuticas de la presente
5 invención además pueden comprender uno o más aditivos. Los
aditivos que son conocidos en la técnica incluyen, e.g.
agentes que eliminan la pegajosidad, agentes antiespumantes,
agentes reguladores de pH, antioxidantes (e.g. palmitato de
ascorbilo, butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno
10 (BHT) y tocoferoles, e.g. α -tocoferol (vitamina E)), agentes
conservadores, agentes quelantes, agentes moduladores de la
viscosidad, tonificantes, saborizantes, colorantes,
aromatizantes, opacificantes, agentes suspensores,
aglutinantes, rellenos, plastificantes, lubricantes y mezclas
15 de los mismos.

La cantidad de tales aditivos puede ser determinada
fácilmente por un técnico en la materia, de conformidad con
las propiedades particulares deseadas.

El aditivo también puede comprender un agente
20 espesante. Los agentes espesantes adecuados pueden ser
aquellos conocidos y empleados en la técnica, incluyendo
e.g., materiales poliméricos farmacéuticamente aceptables y
agentes espesantes inorgánicos. Agentes espesantes de
ejemplo para utilizarse en las presentes composiciones
25 farmacéuticas, incluyen resinas de poliacrilato y copolímeros

de poliacrilato, por ejemplo resinas de ácido poliacrílico y ácido poliacrílico/metacrílico; celulosas y derivados de la celulosa, incluyendo: alquilcelulosas, e.g. metil-, etil- y propil-celulosas; hidroxialquilcelulosas, e.g. hidroxipropilcelulosas e hidroxipropilalquilcelulosas, tales como hidroxipropilmetilcelulosa; celulosas acriladas, e.g. acetato de celulosa, acetatoftalatos de celulosa, acetatosuccinatos de celulosa y ftalatos de hidroxipropilmetilcelulosa; y sales de los mismos tales como carboximetilcelulosas sódicas; polivinilpirrolidonas, incluyendo por ejemplo poli-N-vinilpirrolidonas y copolímeros de vinilpirrolidona tales como copolímeros de vinilpirrolidona-vinilacetato; resinas de polivinilo, e.g. incluyendo acetatos de polivinilo y alcoholes, así como otros materiales poliméricos incluyendo goma de tragacanto, goma arábiga, alginatos, e.g. ácido algínico, y sales de los mismos, e.g. alginatos de sodio; y agentes espesantes inorgánicos tales como atapulgita, bentonita y silicatos, incluyendo productos de dióxido de silicio hidrofílicos, e.g. geles de sílice alquilados (por ejemplo metilados), en particular productos coloidales de dióxido de silicio.

Tales agentes espesantes como los anteriormente descritos se pueden incluir, e.g. para proporcionar un efecto de liberación sostenida. Sin embargo, cuando se pretende la administración oral, el uso de agentes espesantes como los

anteriormente mencionados generalmente no será requerido y por lo general es menos preferido. El uso de agentes espesantes, por otro lado, está indicado e.g., cuando se prevé una aplicación tópica.

5 Las composiciones de conformidad con la presente invención se pueden emplear para administración por cualquier vía, e.g. oral, e.g. en formas farmacéuticas unitarias, por ejemplo en una solución, una forma encapsulada en gelatina dura o blanda incluyendo formas encapsuladas en gelatina, 10 e.g. parenteral o tópica, e.g. para aplicación a la piel, por ejemplo en forma de una crema, pasta, loción, gel, ungüento, cataplasma, emplaste, parche dérmico o similares, o para aplicación oftálmica, por ejemplo en forma de una formulación de gotas oftálmicas, loción o gel. También se pueden emplear 15 formas de fácil flujo, por ejemplo lociones y emulsiones, e.g. para inyección intralesional o se pueden administrar por vía rectal, e.g. en forma de un enema.

Cuando la composición de la presente invención se formula en una forma farmacéutica unitaria, el compuesto 20 activo de vitamina D de preferencia estará presente en una cantidad entre 10 y 75 μg por unidad de dosis. De preferencia, la cantidad de compuesto activo de vitamina D por unidad de dosis será de aproximadamente 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70 ó 75 microgramos.

25 Cuando la forma farmacéutica en unidad de dosis de

la presente composición es una cápsula, la cantidad total de ingredientes presentes en la cápsula de preferencia es de 10 a 1000 μ L. Más preferiblemente, la cantidad total de ingredientes presentes en la cápsula es de aproximadamente 100 a 300 μ L.

La proporción relativa de ingredientes en las composiciones de la presente invención, por supuesto, variará dependiendo considerablemente del tipo particular de composición. Las proporciones relativas también variarán dependiendo de la función particular de los ingredientes en la composición. Las proporciones relativas también variarán dependiendo de los ingredientes particulares empleados y de las características físicas deseadas del producto, e.g., en el caso de una composición para aplicación tópica, si ésta va a ser un líquido de flujo libre o una pasta. La determinación de las proporciones funcionales en cualquier caso particular, generalmente está dentro de la capacidad de un técnico en la materia. Todas las proporciones indicadas y los rangos de peso relativos que se describen a continuación, debe entenderse que indican únicamente las modalidades preferidas o enseñanzas inventivas individualmente y no se deben considerar que limitan la invención en su más amplio aspecto.

El componente de fase lipofílica de la presente invención, de manera adecuada estará presente en una cantidad

de aproximadamente 30 a aproximadamente 90% en peso, con base en el peso total de la composición. De preferencia, el componente de fase lipofílica está presente en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 85% en peso, con base en el peso total de la composición.

El tensoactivo o tensoactivos de la presente invención, de manera adecuada, estarán presentes en una cantidad de aproximadamente 1 a 50% en peso, con base en el peso total de la composición. De preferencia, el tensoactivo o tensoactivos están presentes en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 40% en peso, basándose en el peso total de la composición.

La cantidad de compuesto activo de vitamina D en las composiciones de la presente invención, por supuesto, variará e.g., dependiendo de la vía de administración pretendida y de en qué grado hay presentes otros componentes. No obstante, en general el compuesto activo de vitamina D de la presente invención, de manera adecuada estará presente en una cantidad de aproximadamente 0.005 a 20% en peso, con base en el peso total de la composición. De preferencia, el compuesto activo de vitamina D está presente en una cantidad de aproximadamente 0.01 a 15% en peso, con base en el peso total de la composición.

El componente de fase hidrofílica de la presente invención, de manera adecuada estará presente en una cantidad

de aproximadamente 2 a aproximadamente 20% en peso, con base en el peso total de la composición. De preferencia, el componente de fase hidrofílica está presente en una cantidad de aproximadamente 5 a 15% en peso, con base en el peso total de la composición.

La composición farmacéutica de la presente invención puede estar en una formulación semisólida. Las formulaciones semisólidas dentro de los alcances de la presente invención, pueden comprender e.g., un componente de fase lipofílica presente en una cantidad de aproximadamente 60 a aproximadamente 80% en peso, con base en el peso total de la composición, un tensoactivo presente en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 35% en peso, con base en el peso total de la composición y un compuesto activo de vitamina D presente en una cantidad de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 15% en peso, con base en el peso total de la composición.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en una formulación líquida. Las formulaciones líquidas dentro de los alcances de la presente invención pueden comprender e.g., un componente de fase lipofílica presente en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 60% en peso, con base en el peso total de la composición, un tensoactivo presente en una cantidad de aproximadamente 4 a aproximadamente 25% en peso, con base en

el peso total de la composición, un compuesto activo de vitamina D presente en una cantidad de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 15% en peso, con base en el peso total de la composición y un componente de fase hidrofílica presente en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 10% en peso, con base en el peso total de la composición.

Además de lo anterior, la presente invención también proporciona un proceso para la producción de una composición farmacéutica como la aquí definida, en donde el proceso comprende poner los componentes individuales en una mezcla íntima y, cuando se requiera, darle a la composición obtenida una forma farmacéutica, por ejemplo llenar la composición en una gelatina, e.g. en cápsulas de gelatina blanda o dura, o en cápsulas que no son de gelatina.

En una modalidad más particular, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica, en donde el proceso comprende poner un compuesto activo de vitamina D, e.g. calcitriol, en mezcla íntima con un componente de fase lipofílica y un tensoactivo como los anteriormente definidos, en donde la proporción relativa del componente de fase lipofílica y el tensoactivo se selecciona con relación a la cantidad de compuesto activo de vitamina D empleado, de tal modo que se obtenga una emulsión preconcentrada.

La presente invención también proporciona métodos

para el tratamiento y prevención de enfermedades hiperproliferativas tales como el cáncer y la psoriasis, en donde los métodos comprenden administrar un compuesto activo de vitamina D en una formulación de emulsión preconcentrada, a un paciente que lo necesite. Alternativamente, el compuesto activo de vitamina D se puede administrar en una formulación de emulsión que se prepara diluyendo una emulsión preconcentrada de la presente invención, con una cantidad apropiada de agua.

Los cánceres que pueden ser tratados con las formulaciones de la presente invención incluyen cualquier cáncer tratable por un compuesto activo de vitamina D. Tales cánceres incluyen, sin limitaciones, cáncer de próstata, mamario, de colon, pulmonar, de cabeza y cuello, de páncreas, endometrial, de vejiga, cervical, ovárico, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células renales, leucemia mieloide y linfocítica, linfoma, carcinoma tiroideo medular, melanoma, mieloma múltiple, retinoblastoma y sarcomas de tejidos blandos y hueso.

De preferencia, los cánceres se tratan de conformidad con los protocolos de dosificación por pulsos descritos en la Publicación Internacional de Patente WO 99/49870. En esta modalidad, las formulaciones se administran no más de una vez cada tres días, de preferencia no más de una vez a la semana, más preferiblemente no más de

una vez cada diez días. De preferencia se administran de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 μg de calcitriol, preferiblemente de aproximadamente 10 a 60 μg , más preferiblemente de aproximadamente 40 a 50 μg de calcitriol, o una cantidad equivalente de otro compuesto activo de vitamina D, a un animal que lo necesite.

Los animales que pueden ser tratados de conformidad con la presente invención incluyen todos los animales que puedan beneficiarse por la administración de las formulaciones de la presente invención. Tales animales incluyen seres humanos, mascotas tales como perros y gatos y animales de interés veterinario tales como vacas, cerdos, ovejas, cabras y similares.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos pero no limitantes del método y las composiciones de la presente invención. Otras modificaciones y adaptaciones adecuadas de la variedad de condiciones y parámetros normalmente encontrados en la terapia clínica y que son obvios para los técnicos en la materia, están dentro del espíritu y los alcances de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Compatibilidad Química Relativa del Calcitriol Con

Componentes Seleccionados

En este ejemplo, se evaluó la compatibilidad

química relativa del calcitriol con componentes lipofílicos, hidrofílicos y tensoactivos seleccionados, midiendo el porcentaje de recuperación de calcitriol intacto después de un almacenamiento a 40°C y 60°C. La recuperación de calcitriol se determinó basándose en análisis de cromatografía líquida de alta presión (CLAP). Los resultados se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Porcentaje de Recuperación de Calcitriol Formulado en Componentes Seleccionados

Componente	Excipiente	Tiempo	% de Recuperación a 40°C	% de Recuperación a 60°C
Lipofílico	Aceite de maíz	0	100.00	100.00
		3 días	93.77	104.80
		7 días	90.27	91.50
		14 días	89.89	86.46
	Aceite de soya	0	100.00	100.00
		3 días	96.44	94.56
		7 días	98.46	98.57
		14 días	96.66	93.15
	Aceite de girasol	0	100.00	100.00
		3 días	99.10	99.33
		7 días	102.77	102.93
		14 días	96.56	88.79

5		Vitamina E	0	100.00	100.00
			3 días	128.56	160.79
			7 días	0.00	0.00
			14 días	102.29	65.02
10		Miglyol 812	0	100.00	100.00
			3 días	98.23	97.01
			7 días	99.31	96.78
			14 días	99.17	99.48
15		Miglyol 812, 0.02% BHA/BHT	0	100.00	100.00
			3 días	98.41	97.83
			7 días	97.43	98.17
			14 días	98.72	102.15
20		Captex 200	0	100.00	100.00
			3 días	99.20	97.28
			7 días	100.14	97.68
			14 días	108.83	101.15
20		Labrafac CC	0	100.00	100.00
			3 días	98.60	95.84
			7 días	100.05	99.51
			14 días	101.37	100.24

5

10

15

20

25

Componente	Excipiente	Tiempo	% de Recuperación a 40°C	% de Recuperación a 60°C
Hidrofilico	PEG 300	0	100.00	100.00
		3 días	78.22	18.95
		7 días	52.68	4.61
		14 días	10.09	1.84
	Propilen- glicol	0	100.00	100.00
		3 días	97.56	99.71
		7 días	101.73	108.47
		14 días	105.83	138.22
Tensoactivo	Cremofof ELP	0	100.00	100.00
		3 días	82.61	66.28
		7 días	62.86	60.90
		14 días	51.90	59.92
	Cremofof RH 40 25% en Miglyol 812	0	100.00	100.00
		3 días	105.30	91.91
		7 días	92.10	78.30
		14 días	96.88	87.95
	Polisorbato 80	0	100.00	100.00
		3 días	87.94	67.43
		7 días	87.29	71.71
		14 días	60.52	66.08

5		GELUCIRE 44/14 25% en Miglyol 812	0	100.00	100.00
			3 días	98.70	107.68
			7 días	101.55	83.06
			14 días	100.96	98.11
		Vitamina E TPGS 25% en Miglyol 812	0	100.00	100.00
10			3 días	101.15	97.26
			7 días	101.26	98.74
			14 días	103.61	100.15
		Labrifil M	0	100.00	100.00
			3 días	98.46	95.19
15			7 días	99.45	95.64
			14 días	100.30	78.97
		Poloxámero 188 25% en Miglyol 812	0	100.00	100.00
			3 días	116.42	76.47
			7 días	126.39	116.67
			14 días	126.79	83.30

20 Los datos de recuperación sugieren que los componentes más compatibles son Miglyol 812 (con o sin BHT y BHA), Labrafac CC y Captex 200 en el grupo de componente lipofilico; propilenglicol en el grupo hidrofílico y vitamina E TPGS y GELUCIRE 44/14 en el grupo de tensoactivo.

Ejemplo 2

Estabilidad de Formulaciones Líquidas y Semisólidas de
Calcitriol

I. Introducción

5 En este Ejemplo se midió la estabilidad del compuesto activo de vitamina D, calcitriol, en nueve formulaciones diferentes (cuatro formulaciones líquidas y cinco formulaciones semisólidas).

II. Preparación de Formulaciones de Calcitriol

10 A. Formulaciones Líquidas

Se prepararon cuatro formulaciones líquidas de calcitriol (L1-L4) que contenían los ingredientes listados en la Tabla 2. La formulación final contenía 0.208 mg de calcitriol por gramo de formulación líquida.

15 **Tabla 2: Composición de Formulaciones Líquidas de Calcitriol**

	Ingrediente	L1	L2	L3	L4
	Calcitriol	0.0208	0.0208	0.0208	0.0208
	Miglyol 812	56.0	62.0	0	0
20	Captex 200	0	0	55.0	0
	Labrafac CC	0	0	0	55.0
	Vitamina E TPGS	15.0	24.0	22.0	20.0
	Labrifil M	23.0	4.0	14.0	15.0
	1,2-propilenglicol	6.0	10.0	9.0	10.0
25	BHT	0.05	0.05	0.05	0.05
	BHA	0.05	0.05	0.05	0.05

Las cantidades mostradas se dan en gramos.

B. Formulaciones Semisólidas

Se prepararon cinco formulaciones semisólidas de calcitriol (SS1-SS5) que contenían los ingredientes listados en la Tabla 3. La formulación final contenía 0.208 mg de calcitriol por gramo de formulación semisólida.

Tabla 3: Composición de Formulaciones Semisólidas de Calcitriol

Ingrediente	SS1	SS2	SS3	SS4	SS5
Calcitriol	0.0208	0.0208	0.0208	0.0208	0.0208
Miglyol 812	80.0	0	65.0	0	79.0
Captex 200	0	82.0	0	60.0	0
Labrafac CC	0	0	0	0	12.0
Vitamina E TPGS	20.0	18.0	5.0	5.0	9.0
Labrifil M	0	0	0	0	0
Gelucire 44/14	0	0	30.0	35.0	0
BHT	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
BHA	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05

Las cantidades mostradas están en gramos.

C. Método para Preparar las Formulaciones Líquidas y Semisólidas de Calcitriol

1. Preparación de Vehículos

Se prepararon cantidades de 100 gramos de las

cuatro formulaciones líquidas de calcitriol (L1-L4) y de las cinco formulaciones semisólidas de calcitriol (SS1-SS5) listadas en las Tablas 2 y 3, respectivamente, de la siguiente manera.

5 Los ingredientes listados, excepto el calcitriol, se combinaron en un recipiente de vidrio adecuado y se mezclaron hasta la homogeneidad. Se calentaron vitamina E, TPGS y GELUCIRE 44/14 y se homogeneizaron a 60°C antes de pesarlos y agregarlos a la formulación.

10 2. Preparación de las Formulaciones Activas

Los vehículos semisólidos se calentaron y homogeneizaron a $\leq 60^{\circ}\text{C}$. Bajo una luz suave, se pesaron por separado, 12 ± 1 mg de calcitriol en botellas de vidrio con tapas de rosca, una botella por cada formulación (el
15 calcitriol es sensible a la luz; se debe usar una luz suave/roja cuando se trabaja con calcitriol/formulaciones de calcitriol). El peso exacto se registró hasta 0.1 miligramos. Las tapas se colocaron en las botellas tan pronto como se colocó el calcitriol en ellas. Después se
20 calculó la cantidad de cada vehículo requerida para llevar la concentración a 0.208 mg/g, utilizando la siguiente fórmula:

$$C_w/0.208 = \text{peso requerido de vehículo}$$

en donde C_w = peso de calcitriol en mg, y

0.208 = concentración final de calcitriol (mg/g).

Finalmente, se agregó la cantidad apropiada de cada vehículo a la respectiva botella que contenía el calcitriol. Las formulaciones se calentaron ($\leq 60^{\circ}\text{C}$) mientras se mezclaban para disolver el calcitriol.

5 III. Estabilidad de las Formulaciones de Calcitriol

Las nueve formulaciones de calcitriol (L1-L4 y SS1-SS5) se analizaron con respecto a la estabilidad del componente calcitriol a tres diferentes temperaturas. Una muestra de cada una de las nueve formulaciones se colocó a 10 25°C, 40°C y 60°C. Las muestras a las tres temperaturas para las nueve formulaciones se analizaron por CLAP después de 1, 2 y 3 semanas. Además, las muestras del experimento a 60°C se analizaron por CLAP después de nueve semanas. Se determinó el porcentaje de concentración de calcitriol 15 inicial remanente en cada punto de tiempo, para cada muestra, y los resultados se reportan en la Tabla 4 (formulaciones líquidas) y en la Tabla 5 (formulaciones semisólidas).

Tabla 4: Estabilidad de las Formulaciones Líquidas

			Recuperación* de Calcitriol (%)			
	Formulación	Temp.	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 9
5	Líquido #1	25°C	99.3	98.6	99.7	ND
		40°C	103.2	100.4	100.2	ND
		60°C	99.4	98.4	98.4	91.7
10	Líquido #2	25°C	98.1	95.2	97.7	ND
		40°C	98.0	97.1	99.2	ND
		60°C	97.1	95.6	96.7	93.1
	Líquido #3	25°C	99.7	99.2	102.3	ND
		40°C	100.1	99.9	100.7	ND
		60°C	98.3	98.7	98.4	90.5
15	Líquido #4	25°C	98.4	97.7	98.0	ND
		40°C	100.0	101.0	100.8	ND
		60°C	98.5	97.5	99.0	86.1

*Porcentaje de concentración al tiempo cero.

Tabla 5: Estabilidad de las Formulaciones Semisólidas

Formulación	Temp.	Recuperación* de Calcitriol (%)			
		Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 9
Semisólido #1	25°C	98.5	98.9	99.8	ND
	40°C	99.6	99.0	98.2	ND
	60°C	97.9	97.2	96.3	104.6
Semisólido #2	25°C	100.0	99.6	100.4	ND
	40°C	98.7	99.6	98.7	ND
	60°C	97.2	98.0	98.6	100.0
Semisólido #3	25°C	101.2	98.9	100.4	ND
	40°C	100.0	98.7	98.8	ND
	60°C	98.3	97.6	98.4	97.1
Semisólido #4	25°C	100.2	99.0	99.6	ND
	40°C	98.4	99.2	98.5	ND
	60°C	96.8	97.7	97.7	103.4
Semisólido #5	25°C	98.8	99.2	98.9	ND
	40°C	99.0	97.1	96.8	ND
	60°C	96.8	96.7	96.0	97.7

*Porcentaje de concentración al tiempo cero.

Como se ilustró por las Tablas 4 y 5, el calcitriol permaneció relativamente estable con muy poca degradación en todas las formulaciones (líquidas y semisólidas) analizadas.

Ejemplo 3**Estudio de Aspecto y Absorción UV/Visible de Formulaciones de Calcitriol**

Las formulaciones de calcitriol L1 y SS3 se prepararon antes de este estudio y se almacenaron a temperatura ambiente protegidas de la luz. La Tabla 6 que se presenta a continuación muestra las cantidades de ingredientes utilizados para preparar las formulaciones.

Tabla 6: Composición de Formulaciones de Calcitriol Utilizadas para Análisis de Absorción

Ingrediente	Líquido #1	Semisólido #3
Calcitriol	0.0131	0.0136
Vitamina E TPGS	9.45	3.27
Miglyol 812	35.28	42.51
Labrifil M	14.49	0
Gelucire 44/14	0	19.62
1,2-propilenglicol	3.78	0
BHA	0.03	0.03
BHT	0.03	0.03

Las cantidades mostradas están dadas en gramos.

Las formulaciones se calentaron a 55°C antes de su uso. Ambas formulaciones (líquido #1 y semisólido #3) se mezclaron bien con un vórtex y aparecieron como líquidos

transparentes. Cada formulación de calcitriol (~ 250 µL) fue agregada a un matraz volumétrico de 25 mililitros. Los pesos exactos agregados fueron 249.8 mg para el líquido 1 y 252.6 mg para el semisólido #3. Al contacto con el vidrio, la formulación semisólida 3 se comenzó a solidificar. Después se agregó agua desionizada hasta el aforo de 25 mL y las soluciones se mezclaron con un vórtex hasta la uniformidad. El aspecto se observó en este punto y la absorbancia de las mezclas resultantes a 400 nm se determinó por espectrometría UV/visible. Se utilizó agua desionizada como blanco y las mediciones se realizaron a 400 nanómetros. Cada muestra se midió 10 veces por un periodo de 10 minutos. Los resultados se resumen en la Tabla 7. Ambas formulaciones formadas fueron blancas y opacas.

Tabla 7: Lecturas de Absorción para las Formulaciones a 400 nanómetros

Medición	Líquido #1	Semisólido #3
1	2.4831	1.6253
2	2.5258	1.6290
3	2.5411	1.6309
4	2.5569	1.6328
5	2.5411	1.6328
6	2.5258	1.6347
7	2.5569	1.6328

8	2.5111	1.6366
9	2.5111	1.6366
10	2.5411	1.6328
Promedio	2.5294	1.6324
RSD%	0.91	0.21

Ejemplo 4

Diámetro de los Glóbulos de Emulsión Formados en los Vehículos de Formulación Líquida y Semisólida (sin calcitriol)

En este ejemplo se midió el diámetro promedio de los glóbulos de emulsión después de diluir el vehículo líquido (L1-L4) y la emulsión preconcentrada semisólida (SS1-SS5) (que no contenían calcitriol) con fluido gástrico simulado (FGS) carente de enzimas. El diámetro promedio de los glóbulos se determinó basándose en mediciones de dispersión de luz. También se observó el aspecto de los preconcentrados y emulsiones resultantes, determinado por inspección visual. Los resultados se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8: Diámetro de los Glóbulos de Emulsión Formados a Partir de Vehículos de Emulsión Preconcentrada (sin calcitriol)

5

10

15

Formulación	Aspecto de la emulsión preconcentrada	Relación de preconcentrado/ FGS	Diámetro hidrodinámico promedio*	Aspecto de la emulsión
L1	Líquido transparente	1:1600	237	opaco
L2	Líquido transparente	1:1600	281	opaco
L3	Líquido transparente	1:1600	175	opaco
L4	Líquido transparente	1:1600	273	opaco
SS1	Semisólido	1:2000	305	opaco
SS2	Semisólido	1:2000	259	opaco
SS3	Semisólido	1:2000	243	opaco
SS4	Semisólido	1:2000	253	opaco
SS5	Semisólido	1:2000	267	opaco

*(promedio de Z en nanómetros)

20

A partir de los resultados anteriormente presentados, se concluyó que los glóbulos (partículas) formados en las formulaciones de emulsión preconcentrada fueron de un tamaño de glóbulo submicrónico, a pesar de tener un aspecto opaco.

Ejemplo 5

Diámetro de los Glóbulos de Emulsión Formados en Formulaciones Líquidas y Semisólidas de Calcitriol

25

En este ejemplo se midió el porcentaje de diámetro

de glóbulos de emulsión, después de diluir la emulsión preconcentrada líquido #1 (L1) y semisólido #3 (SS3) en fluido gástrico simulado (FGS) sin enzimas. Las formulaciones empleadas en este ejemplo contenían calcitriol a una concentración de 0.2 mg de calcitriol/g de formulación. El diámetro de los glóbulos se determinó basándose en mediciones de dispersión de luz. También se observó el aspecto de las emulsiones resultantes, determinado por inspección visual. Los resultados se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9: Diámetro de los Glóbulos de Emulsión Formados a Partir de Formulaciones de Emulsión Preconcentrada que Contienen Calcitriol

Formulación	Relación de preconcentrado/FGS	Diámetro hidrodinámico promedio*	Aspecto de la emulsión
L1	1:1600	257	opaco
SS3	1:2000	263	opaco

*(Promedio de Z en nanómetros)

Ejemplo 6

Dispersión In vitro de Calcitriol de Emulsiones Preconcentradas

En este ejemplo se determinó el grado de dispersión del calcitriol en varias formulaciones en cápsula de gelatina. Una sola cápsula que contenía 250 mg de una formulación de calcitriol en una cápsula de gelatina de

tamaño 2 (cada cápsula contenía 0.2 mg de calcitriol/g de formulación), se agregó a 200 mL de fluido gástrico simulado (FGS) sin enzimas, a 37°C y se mezcló con una paleta a 200 rpm. Después las muestras se filtraron a través de un filtro de 5 µm y se analizaron con respecto a la concentración de calcitriol a los 30, 60, 90 y 120 minutos por CLAP. Los resultados se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10: Porcentaje de Calcitriol Obtenido en el Filtrado Después de la Dispersión en FGS y Filtración a Través de un Filtro de 5 µm

Formulación	30 min.	60 min.	90 min.	120 min.
Líquido #1	106	103	86	68
Semisólido #3	109	99	73	53
Formulación de Comparación [†]	0	0	0	0

[†]La Formulación de Comparación contenía calcitriol a 0.2 mg/g disuelto en Miglyol 812 con 0.05% de BHA y 0.05% de BHT. Esta formulación es similar a la formulación de ROCALTROL disponible en Laboratorios Roche.

Como ilustra este ejemplo, la dispersión de calcitriol en fluido gástrico simulado a partir de cápsulas que contienen las formulaciones L1 ó SS3, fue mucho más extensa que aquélla observada en las cápsulas que contenían la Formulación de Comparación (la cual es similar a la

formulación ROCALTROL disponible en Laboratorios Roche).

Ejemplo 7

Concentraciones Plasmáticas y Farmacocinética del Calcitriol en Perros

5 Se realizó un estudio farmacocinético en perros que
comparó la concentración plasmática de calcitriol después de
la administración de 0.1 µg/kg utilizando 3 diferentes
formulaciones: ROCALTROL, una formulación líquida (líquido
#1) y una formulación semisólida (semisólido #3). Cuatro
10 perros recibieron 1.0 µg/kg de ROCALTROL por vía oral, la
formulación semisólida o la formulación líquida. Cuando los
perros se utilizaban para más de una formulación, se permitía
un periodo de depuración mínimo de 7 días entre cada
formulación.

15 Se obtuvieron muestras de sangre antes de la dosis
y a los 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36 y 48 horas
posteriores a la dosis para analizar la concentración de
calcitriol. Se obtuvieron muestras de sangre para química
clínica antes de la dosis y a las 24 y 48 horas posteriores a
20 la dosis para el grupo de ROCALTROL; se obtuvieron muestras
antes de las dosis y a las 4, 24, 48, 72, 96 y 120 horas
después de la dosis para las formulaciones semisólida y
líquida. Las muestras se analizaron con respecto al
calcitriol por radioinmunoensayo y se sometieron a análisis
25 de farmacocinética.

La concentración plasmática de calcitriol con respecto al tiempo para las tres formulaciones, se muestra gráficamente en la Figura 1.

En las Tablas 11-14 se presenta un resumen de la farmacocinética del calcitriol como una de las tres diferentes formulaciones a una dosis común de 1.0 µg/kilogramo.

Tabla 11: Resumen de los Parámetros de Calcitriol en Perros

10

Parámetro	ROCALTROL		Semisólido #3		Líquido #1	
	Promedio	DE	Promedio	DE	Promedio	DE
C _{max} , pg/mL	717.4	51.5	2066.6	552.5	2164.4	253.9
T _{max} ^a , h	3.0	(2-6)	2.0	(1-2)	1.5	(1-2)
AUC _(0-∞) , pg·h/mL	11988.0	3804.7	12351.7	1624.9	14997.4	3531.7
T _{1/2} ^b , h	25.1	11.1	4.8	1.2	7.8	3.5

15

^a Expresado como mediana y rango

^b Expresado como promedio armónico y pseudo DE, basándose en la variancia de jackknife.

20

Tabla 12: Concentración Plasmática (pg/mL) y Parámetros Farmacocinéticos del Calcitriol en Perros, Después de una Sola Administración de 1 µg/kg de ROCALTROL

5	Parámetro	Tiempo, h	Perro 101	Perro 102	Perro 103	Perro 104	Promedio	DE
		0.0	ANC	ANC	ANC	ANC	0	0
		0.5	488.2	304.8	182.7	ANC	243.9	205.4
		1.0	478.2	634.8	500.7	555.7	542.4	69.7
		2.0	518.2	700.8	749.7	765.7	683.6	113.7
10		4.0	494.2	658.8	750.7	745.7	662.4	119.8
		6.0	652.2	566.8	496.7	523.7	559.9	68.0
		8.0	381.2	366.8	418.7	381.7	387.1	22.2
		10.0	313.2	212.8	165.7	158.7	212.6	71.2
		12.0	190.2	186.8	189.7	171.7	184.6	8.7
15		24.0	78.2	78.8	69.7	97.7	81.1	11.8
		36.0	63.2	83.8	80.7	67.7	73.9	10.0
		48.0	66.2	47.8	45.7	52.7	53.1	9.2
	C_{max}, pg/mL		652.2	700.8	750.7	765.7	717.4	51.5
	T_{max}^a, h		6.0	2.0	4.0	2.0	3.0	(2-6)
20	AUC_(0-∞), pg·h/mL		17693.6	10094.5	9976.2	10187.5	11988.0	3804.7
	T_{1/2}^b, h		100.4	18.8	20.2	21.3	25.1	11.1

^a Expresado como mediana y rango.

^b Expresado como el promedio armónico y pseudo DE basándose en la variancia de jackknife.

ANC = Por abajo del nivel cuantificable.

Letra en negrilla - utilizado para calcular λ

Tabla 13: Concentración Plasmática (pg/mL) y Parámetros Farmacocinéticos del Calcitriol en Perros, Después de una Sola Administración de 1 pg/kg de la Formulación Semisólida #3

Parámetro	Tiempo, h	Perro 101	Perro 102	Perro 103	Perro 104	Promedio	DE
	0.0	ANC	ANC	ANC	ANC	0	0
	0.5	198.1	11.0	ANC	ANC	52.3	97.4
	1.0	1208.1	2246.0	1128.7	503.4	1271.6	722.0
	2.0	1255.1	2110.0	2269.7	2495.4	2032.6	541.9
	4.0	902.1	1371.0	1095.7	1437.4	1201.6	248.5
	6.0	603.1	1039.0	932.7	1112.4	921.8	224.9
	8.0	815.1	441.0	593.7	848.4	674.6	192.4
	10.0	253.1	489.0	285.7	305.4	333.3	106.0
	12.0	213.1	295.0	184.7	170.4	215.8	55.7
	24.0	50.1	37.0	40.7	29.4	39.3	8.6
	36.0	14.1	ANC	ANC	13.6	6.9	8.0
	48.0	ANC	ANC	ANC	ANC	0.0	0.0
C_{max} , pg/mL		1255.1	2246.0	2269.7	2495.4	2066.6	552.5
T_{max}^a , h		2.0	1.0	2.0	2.0	2.0	(1-2)
$AUC_{(0-\infty)}$, pg·h/mL		10333.8	14012.9	11813.8	13246.4	12351.7	1624.9
$T_{1/2}^b$, h		6.2	3.8	4.1	5.9	4.8	1.2

^a Expresado como mediana y rango
^b Expresado como el promedio armónico y pseudo DE basándose en la variancia de jackknife
Letra en negrilla - utilizado para calcular λ

5 **Tabla 14: Concentración Plasmática (pg/mL) y Parámetros Farmacocinéticos del Calcitriol en Perros, Después de Una Sola Administración de 1 µg/kg de la Formulación Líquida #1**

10

15

20

25

Parámetro	Tiempo, h	Perro 105	Perro 106	Perro 107	Perro 108	Promedio	DE
	0.0	ANC	ANC	ANC	ANC	0	0
	0.5	ANC	57.6	523.0	350.0	232.7	246.9
	1.0	1283.0	238.6	2266.0	2468.0	1563.9	1024.0
	2.0	2028.0	1895.6	2026.0	2373.0	2080.7	204.5
	4.0	1090.0	892.6	1009.0	1771.0	1190.7	395.3
	6.0	871.0	763.6	730.0	1063.0	856.9	150.0
	8.0	301.0	579.6	374.0	562.0	454.2	138.1
	10.0	421.0	520.6	464.0	517.0	480.7	47.4
	12.0	348.0	290.6	170.0	373.0	295.4	90.4
	24.0	42.0	165.6	62.0	202.0	117.9	78.0
	36.0	49.0	111.6	ANC	79.0	59.9	47.4
	48.0	35.0	15.5	ANC	ANC	12.6	16.6
<i>C_{max}</i> , pg/mL		2028.0	1895.6	2266.0	2468.0	2164.4	253.9
<i>T_{max}</i> ^a , h		2.0	2.0	1.0	1.0	1.5	(1-2)
<i>AUC</i> _(0-∞) , pg·h/mL		13474.4	14296.3	12101.0	20117.7	14997.4	3531.7
<i>T_{1/2}</i> ^b , h		10.6	8.5	5.0	10.1	7.8	3.5

^a Expresado como mediana y rango

^b Expresado como el promedio armónico y pseudo DE basándose en la variancia de jackknife

Letra en negrilla - utilizado para calcular λ

5 Los resultados de este estudio muestran que hubo algunas diferencias y similitudes en la farmacocinética entre estas formulaciones de la invención particulares y el ROCALTROL, de la siguiente manera:

10 • La C_{max} fue aproximadamente tres veces más alta con las formulaciones líquida y semisólida que con la formulación de ROCALTROL.

• La C_{max} se alcanzó más pronto (de 1 a 2 horas) con las formulaciones líquida y semisólida que con la formulación de ROCALTROL (de 2 a 4 horas).

15 • La exposición sistémica global ($AUC_{0-\infty}$) fue comparable con las tres formulaciones, aunque la exposición sistémica en las primeras 24-48 horas fue mayor en las formulaciones líquida y semisólida que en el ROCALTROL.

20 Los resultados anteriores demuestran que la formulación líquida #1 produce la C_{max} más alta y los valores de AUC más grandes de calcitriol, seguida muy de cerca por la formulación semisólida #3. La formulación de ROCALTROL presentó la C_{max} y los valores AUC más bajos. Parece que las
25 formulaciones líquida #1 y semisólido #3 fueron absorbidas

mucho más rápido y produjeron concentraciones plasmáticas más altas durante las primeras doce horas y tuvieron un índice de eliminación más rápido.

Ejemplo 8

5 Farmacocinética de la Formulación Semisólido #3 Después de Dosis Escaladas

En este estudio se determinó la farmacocinética de la formulación semisólida después de dosis orales escaladas, en perros. A tres perros de raza Beagle machos y tres
10 hembras se les administró por vía oral una sola dosis de 0.5 $\mu\text{g/kg}$ (a los seis perros), 0.1 $\mu\text{g/kg}$ (1 macho y 1 hembra), 5.0 $\mu\text{g/kg}$ (2 machos y 2 hembras) y 10.0 $\mu\text{g/kg}$ (todos los perros). Después de la dosis de 10.0 $\mu\text{g/kg}$, se sacrificaron 2 perros por sexo. Los perros machos y hembras restantes
15 continuaron en el estudio y recibieron dosis de 30.0 $\mu\text{g/kg}$ y 100.0 $\mu\text{g/kg}$. Después de cada dosis, los animales fueron mantenidos por un periodo de recuperación de 6 días.

Se tomaron muestras de sangre (aproximadamente 1 mL) de cada perro antes de la dosis y a las 0, 2 (en todas
20 excepto la dosis de 0.5 $\mu\text{g/kg}$), 4, 8, 24, 48 y 96 horas después de la administración de la dosis. Las muestras se analizaron con respecto al calcitriol por radioinmunoensayo y se sometieron a los análisis de farmacocinética. Las concentraciones plasmáticas de calcitriol se muestran
25 gráficamente, para los machos y hembras, en las Figuras 2A y

2B.

Después de la dosis con el semisólido #3, la concentración plasmática máxima normalmente ocurrió en el punto de tiempo de muestreo de dos horas. A dosis mayores de 5 0.1 $\mu\text{g/kg}$, las concentraciones plasmáticas parecieron declinar a una velocidad más rápida durante las primeras 8 horas que durante el periodo de tiempo entre las 24 y 96 horas.

A la dosis más baja de 0.1 $\mu\text{g/kg}$, las 10 concentraciones plasmáticas de calcitriol cayeron por debajo del límite de cuantificación después de 24 horas. A la dosis de 0.5 $\mu\text{g/kg}$ y mayores, hubo concentraciones medibles en el punto de tiempo de muestreo de las 96 horas. No hubo ninguna diferencia notable entre los perros macho y hembra.

15 Los parámetros farmacocinéticos para el semisólido #3 a las dosis que variaron de 0.1 a 100.0 $\mu\text{g/kg}$, se resumen en la Tabla 15.

Tabla 15: Farmacocinética del Calcitriol Después de Dosis Escaladas de Calcitriol (Semisólido #3)

5	Dosis (µg/kg)	0.1		0.5		5.0	
	Género	Macho	Hembra	Macho	Hembra	Macho	Hembra
	N	1	1	3	3	2	2
	C_{max} (pg/mL)	566	473	1257	1431	17753	18346
	T_{max} (h)	2.0	2.0	4.0	4.0	2.0	2.0
	AUC₀₋₂₄ (pg·h/mL)	4311	2654	11431	15598	104,027	107,452
	AUC₀₋₄₈ (pg·h/mL)	4311	2654	13584	19330	125,408	126,746
	AUC_{0-∞} (pg·h/mL)	4916	2718	15062	21644	200,283	160,681
	T_{1/2} (h)	4.2	2.7	17.1	14.2	67.6	36.8
15	Dosis (µg/kg)	10.0		30.0		100.0	
	Género	Macho	Hembra	Macho	Hembra	Macho	Hembra
	N	3	3	1	1	1	1
	C_{max} (pg/mL)	23858	32336	53005	115,896	238,619	211,631
	T_{max} (h)	2.7	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
	AUC₀₋₂₄ (pg·h/mL)	183,981	203,857	311,841	567,717	1,165,988	1,089,831
	AUC₀₋₄₈ (pg·h/mL)	223,977	240,483	370,713	641,469	1,381,424	1,256,007
	AUC_{0-∞} (pg·h/mL)	388,600	345,936	531,303	854,841	1,874,997	1,731,873
	T_{1/2} (h)	77.7	56.0	56.3	58.2	45.3	53.7
20	Dosis (µg/kg)	10.0		30.0		100.0	
	Género	Macho	Hembra	Macho	Hembra	Macho	Hembra
	N	3	3	1	1	1	1
	C_{max} (pg/mL)	23858	32336	53005	115,896	238,619	211,631
	T_{max} (h)	2.7	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
	AUC₀₋₂₄ (pg·h/mL)	183,981	203,857	311,841	567,717	1,165,988	1,089,831
	AUC₀₋₄₈ (pg·h/mL)	223,977	240,483	370,713	641,469	1,381,424	1,256,007
	AUC_{0-∞} (pg·h/mL)	388,600	345,936	531,303	854,841	1,874,997	1,731,873
	T_{1/2} (h)	77.7	56.0	56.3	58.2	45.3	53.7

Estos resultados farmacocinéticos indican lo siguiente:

- La exposición sistémica de calcitriol pareció ser muy lineal a través del rango de dosis de 0.1 a 100.0 $\mu\text{g}/\text{kilogramo}$. No se observó saturación de absorción.
- 5 • La vida media del calcitriol pareció depender de la dosis. Las formulaciones que tuvieron una vida media mayor de 24 horas, son menos adecuadas para administración por pulsos de dosis altas.
- 10 • La dosificación semanal con el semisólido #3 a dosis de 5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y mayores, dio como resultado alguna acumulación en el plasma. La acumulación no se observó de manera consistente a las dosis más bajas 0.1 y 0.5 $\mu\text{g}/\text{kilogramo}$.

Ejemplo 9

15 Estudio de Toxicidad Oral de 28 Días en Perros con el Semisólido #3

En este estudio se determinó la toxicología de dosis repetidas del semisólido #3 durante 28 días en perros, para evaluar la farmacocinética del calcitriol después de
20 dosificaciones semanales con cápsulas orales. Las cápsulas del semisólido #3 ó del artículo control se administraron en los días de estudio 0, 7, 14, 21 y 28. Doce perros (6 machos, 6 hembras) recibieron el vehículo de control (grupo 1), ocho perros (4 machos, 4 hembras) recibieron 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$
25 del semisólido #3 (grupo 2) y ocho perros (4 machos, 4

hembras) recibieron 1.0 µg/kg del semisólido #3 (grupo 3). Doce perros (6 machos, 6 hembras) recibieron 30.0 µg/kg del semisólido #3 en el día 0 (grupo 4). Debido a la severidad de la respuesta clínica observada después de la primera dosis de 30 µg/kg en el día 0, los niveles de dosis se redujeron en este grupo a 10 µg/kg (machos en los días 7, 14, 21 y 28) ó 5 µg/kg (hembras en los días 7, 14, 21 y 28). Se tomaron muestras de sangre de cada perro antes de la dosis y a las 1, 2, 4, 6, 8, 24 y 48 horas después de la dosis en los días de estudio 0 (primera dosis) y 21 (cuarta dosis semanal). Todos los animales fueron sacrificados en el día de estudio 29.

Los resultados farmacocinéticos de calcitriol en plasma para los grupos 2-4, se resumen en la Tabla 16.

Tabla 16: Parámetros Toxicocinéticos Promedio de Calcitriol Después de Dosis Semanales del Semisólido #3, en Perros

Día 0						
Dosis	0.1 µg/kg (Grupo 2)		1.0 µg/kg (Grupo 3)		30.0 µg/kg (Grupo 4)	
Sexo (No. de perros)	Macho (4)	Hembra (4)	Macho (4)	Hembra (4)	Macho (6)	Hembra (6)
C _{max} , pg/mL	198.7	430.8	2385.0	3419.1	84909.1	57133.3
T _{max} ^a , h	1.0	2.0	1.0	1.5	2.0	2.0
AUC ₀₋₂₄ (pg·h/mL)	1840.6	3093.4	17144.2	23259.7	496044.6	323573.1
AUC ₀₋₄₈ (pg·h/mL)	2130.8	3093.4	19141.6	25794.5	644064.2	365340.7

DÍA 24 (cuarta dosis semanal)						
Dosis	0.1 µg/kg (Grupo 2)		1.0 µg/kg (Grupo 3)		10.0 µg/kg (Grupo 4)	5.0 µg/kg (Grupo 4)
Sexo (No. de perros)	Macho (4)	Hembra (4)	Macho (4)	Hembra (4)	Macho (6)	Hembra (6)
Dosis	0.1	0.1	1.0	1.0	10.0 ^b	5.0 ^b
C _{max} , pg/mL	217.6	398.3	2272.1	2188.6	29061.8	8670.7
T _{max} ^a , h	1.0	2.0	1.5	2.0	1.0	2.0
AUC ₀₋₂₄ (pg·h/mL)	1956.2	3283.0	19765.4	12947.3	173597.2	46878.1
AUC ₀₋₄₈ , pg·h/mL	2225.9	3640.7	24606.9	15380.0	209732.1	54976.1

^a Los valores de T_{max} son los valores de la mediana para este parámetro. Todos los otros parámetros mostrados son los valores promedio.

^b Las dosis del semisólido #3 se disminuyeron comenzando en el día de estudio 7.

Los datos de los perros a los que se les administró el vehículo control (Grupo 1) no fueron sometidos a análisis farmacocinéticos.

Las Figuras 3A y 3B muestran la curva de concentración plasmática-tiempo ajustada para el calcitriol después de una administración oral en cápsula del semisólido #3 en los días de estudio 0 y 21 en perros de raza Beagle machos (Fig. 3A) y hembras (Fig. 3B). Los valores del calcitriol en el tiempo 0 del día 0, fueron sustraídos de todos los puntos de tiempo subsecuentes para ajustar el calcitriol plasmático endógeno (línea basal).

Los resultados del estudio indican lo siguiente:

- Después de una dosificación oral en cápsula del semisólido #3, la concentración plasmática del calcitriol se elevó rápidamente, alcanzado una
5 concentración plasmática pico en un periodo de dos horas.
- Las concentraciones plasmáticas de calcitriol disminuyeron a una tasa más rápida durante las
10 primeras 8 horas después de la dosis que durante los puntos de tiempo posteriores (24-48 horas), lo cual indica posiblemente la redistribución del calcitriol hacia los espacios extravasculares, con una subsecuente liberación lenta del calcitriol de regreso al espacio vascular. Esta
15 observación fue más evidente a los niveles de dosis más altos que en los niveles de dosis bajos.
- A las 24 horas después de la dosis, la concentración plasmática de calcitriol había
20 declinado hasta cerca del valor basal en la dosis baja de 0.1 µg/kilogramo. Sin embargo, a las dosis altas de calcitriol, la concentración residual relacionada con la dosis de calcitriol todavía fue evidente en el último punto de tiempo
25 muestreado (48 horas), aunque todos los valores

regresaron al estado previo a la dosis (línea basal) una semana después de la dosis.

- Los valores de C_{max} y AUC fueron proporcionales a la dosis a través de todo el rango de dosis probado (de 0.1 a 30.0 $\mu\text{g/kg}$).
- Los valores de AUC_{0-24} a la dosis baja, el cual fue el nivel en el que no se observaron efectos adversos (0.1 $\mu\text{g/kg}$), variaron de 1840.6 a 3283.0 pg-h/mililitro.
- Los valores de AUC_{0-24} a la dosis media, la cual fue la dosis máxima tolerada (1.0 $\mu\text{g/kg}$), variaron de 12,947.3 a 23,259.7 pg-h/mililitro.
- Los valores de AUC_{0-24} a dosis asociadas con pérdida de peso y signos moderados de toxicidad, variaron de 46,878.1 pg-h/mL (5.0 $\mu\text{g/kg}$; hembras) a 173,597.2 pg-h/mL (10.0 $\mu\text{g/kg}$; machos).
- Los valores de AUC_{0-24} a una dosis asociada con mortalidad (30.0 $\mu\text{g/kg}$), variaron de 323,573.1 a 496,044.6 pg-h/mililitro.
- No hubo diferencias de sexo consistentes en ninguno de los parámetros farmacocinéticos.

En general, los animales parecieron manejar el calcitriol de manera similar después de la primera dosis y después de dosis semanales repetidas, con pocas excepciones tales como los valores altos de C_{max} y AUC en el día 0 en

comparación con el día 21 en la dosis de 1.0 µg/kg en hembras (no evidente en machos).

Ejemplo 10

Estudio de Toxicidad Aguda de Tres Diferentes Formulaciones

5 En el estudio descrito en el Ejemplo 7, se observaron varios parámetros en vida, incluyendo los parámetros de química clínica, para evaluar la toxicidad de las formulaciones de calcitriol. Se analizaron muestras de sangre para determinar la concentración de calcio, fósforo, 10 nitrógeno ureico sanguíneo (NUS), glucosa, albúmina, bilirrubinas (totales), aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (AP) y creatinina.

 No se observó toxicidad clínica en ningún perro con 15 ninguna de las tres formulaciones.

 Se observó hipercalcemia después de una dosificación con 1.0 µg/kg en las tres formulaciones. El rango promedio de grupo y el rango individual de la concentración de calcio en suero de cada una de las tres 20 diferentes formulaciones, se presentan en la Tabla 17.

Tabla 17: Concentración de Calcio en Suero Promedio de Grupo
(mg/dL)

5	Control histórico		ROCALTRONOL, 1.0 µg/kg						
			0 h	4 h	24 h	48 h	72 h	96 h	120 h
	9.25-11.3 ^a (10.44) ^b	Promedio	11.1	ND	13.8*	12.9*	ND	ND	ND
		DE	0.31	ND	0.83	0.26	ND	ND	ND
		Rango	10.8-11.5	ND	13.2-15.0	12.6-13.1	ND	ND	ND
10			Calcitriol, líquido, 1.0 µg/kg						
	9.25-11.3 (10.44)	Promedio	10.4	10.5	16.1*	14.3*	12.7*	12.5*	12.0*
		DE	0.17	0.37	1.47	1.34	0.53	0.78	0.80
		Rango	10.2-10.5	10.1-10.9	13.9-17.0	12.9-15.7	12.0-13.3	11.5-13.4	11.2-13.1
			Calcitriol, semisólido, 1.0 µg/kg						
15	9.25-11.3 (10.44)	Promedio	10.1	10.6	14.3*	14.2*	12.3*	12.6*	12.7*
		DE	0.33	0.29	1.72	1.52	1.35	0.76	0.47
		Rango	9.7-10.5	10.7-10.8	12.2-16.4	12.1-15.5	10.8-13.6	11.5-13.1	12.0-13.0

^a Rango histórico

^b Promedio histórico

20 * Rango histórico fuera del promedio

ND = no disponible (muestra de suero no tomada)

Además de la elevación del calcio, en todos los grupos se observaron elevaciones de ALT, AST, NUS y creatinina.

25 En resumen, los resultados de este estudio

indicaron que:

- No hubo signos clínicos relacionados con el tratamiento evidentes en ninguno de los perros después de la dosis con cualquiera de las formulaciones (ROCALTROL, líquida o semisólida).
5
- Se observó hipercalcemia a una dosis de 1.0 µg/kg p.o. en perros con las tres formulaciones.
- El curso con respecto al tiempo de la hipercalcemia fue comparable en las tres formulaciones hasta 48 horas; el muestreo del grupo que recibió ROCALTROL no se extendió más allá de 48 horas.
10
- La gravedad de la hipercalcemia fue comparable en las tres formulaciones; la concentración sérica de calcio más alta (17.0 mg/dL) ocurrió a las 24 horas en perros que recibieron la formulación líquida.
15
- Los valores promedio de ALT, AST, NUS y creatinina se observaron fuera del rango histórico en todos los grupos de tratamiento, en uno o más puntos de tiempo.
20
- Las elevaciones del NUS y la creatinina fueron mayores en los grupos de formulación líquida o semisólida; en ausencia de un grupo control concurrente, por lo que el significado de esta
25

observación no está claro.

Ejemplo 11

Estudio de Dosis Tolerada Máxima Aguda

En el estudio anteriormente descrito en el Ejemplo 8, los efectos de toxicidad aguda e hipercalcemia del semisólido #3 también fueron evaluados para estimar la dosis tolerada máxima y proporcionar datos para la selección de dosis de estudios futuros.

Los niveles de calcio se incrementaron de manera relacionada con la dosis en todos los niveles de dosis en machos (Fig. 4A) y hembras (Fig. 4B). Los datos de calcio en suero para las dosis de 0.001 y 1.0 $\mu\text{g/kg}$ se obtuvieron en perros machos en el estudio descrito en el Ejemplo 10 y se incluyen aquí para efectos de proporcionar datos más completos.

En resumen, este estudio del semisólido #3 administrado por vía oral a través de una cápsula a perros de raza Beagle machos y hembras, a dosis de 0.1, 0.5, 5.0, 10.0, 30.0 y 100.0 $\mu\text{g/kg}$, demostraron lo siguiente:

- La hipercalcemia dependiente de la dosis fue la anormalidad de laboratorio más común.
- Se observaron elevaciones de la creatinina, nitrógeno ureico, colesterol, eritrocitos, hemoglobina, hematocrito y neutrófilos; y se observó una disminución de linfocitos, a las

dosis de 5.0 $\mu\text{g/kg}$ o mayores.

- Los pesos corporales y el consumo de alimento disminuyeron notablemente después de recibir las dosis de 30.0 y 100.0 $\mu\text{g/kg}$; después de la dosis de 100.0 $\mu\text{g/kg}$, los perros presentaron un aspecto notablemente delgado y una actividad disminuida de manera obvia.

Con base en estos resultados, la dosis tolerada máxima del semisólido #3 en perros, pareció ser 5.0 $\mu\text{g/kg}$.

Ejemplo 12

Estudio de 28 Días de Toxicidad Por Dosis Repetidas

En el estudio anteriormente descrito en el Ejemplo 9, los perros también fueron evaluados con respecto a la toxicidad potencial de la formulación semisólida #3 cuando se le administró a perros por vía oral (cápsula) una vez cada siete días durante 28 días. Este estudio incluyó evaluaciones de los signos clínicos, peso corporal, consumo de alimento, toxicocinética, bioquímica incluyendo patología clínica, hematología, coagulación y urianálisis, oftalmología, cardiología, necropsia gruesa, peso de órganos e histopatología completa en todos los animales. El diseño del estudio se resume en la Tabla 18.

Tabla 18: Diseño de Estudio de 28 Días de Dosis Repetidas en Perros

5	Grupo	No. de animales (Recuperación)		Materiales Dosificados	Nivel de Dosis Grueso (mg/kg/dosis) *	Nivel de Dosis de Calcitriol (µg/kg/dosis)
		Machos	Hembras			
	1	4 (2)	4 (2)	Artículo de control	300**	0
	2	4	4	Artículo de prueba*	1	0.1
	3	4	4	Artículo de prueba*	10	1
10	4	4 (2)	4 (2)	Artículo de prueba*	300/100 (machos)** 300/50 (hembras)**	30/10 (machos)** 30/5 (hembras)**

* El artículo de prueba (calcitriol semisólido #3) es una formulación que contiene 0.1 mg de calcitriol por gramo.

** La dosis fue reducida a 10 µg/kg en machos y a 5 µg/kg en hembras en la semana 2; todos los animales sobrevivientes fueron sacrificados en el día 29.

Cuatro de los animales del grupo 4 (1 macho y 3 hembras) fallecieron o fueron sacrificados moribundos durante los primeros tres días del estudio. No ocurrieron muertes después de la reducción de la dosis en el día 7; no hubo muertes en los grupos 1, 2 ó 3.

En los animales del grupo 4 que murieron, las anormalidades clínicas más notables antes de la muerte incluyeron, principalmente, vómito de color rojo, pocas/ningunas heces, heces suaves que contenían material

rojo, descarga nasal roja, respiración superficial/rápida, disminución de actividad y recumbencia lateral.

En los animales de los grupos 3 y 4 se observó pérdida de peso corporal relacionada con la dosis, disminución del aumento de peso y disminución en el consumo de alimentos; los animales del grupo 3 estuvieron ~11-12% por abajo de los controles; los animales del grupo 4 estuvieron 17-24% por abajo de los controles. No hubo efectos evidentes de aumento de peso o consumo de alimentos en los animales del grupo 2.

Hubo una tendencia hacia un incremento en varios parámetros de la fórmula blanca y la fórmula roja en los animales del grupo 4, en el día 29; no hubo anormalidades hematológicas toxicológicamente significativas en los animales de los grupos 2 y 3.

Se observó hipercalcemia relacionada con la dosis en los animales de los grupos 3 y 4. Los niveles de calcio se incrementaron a las 6 horas posteriores a la dosis, alcanzando un máximo a las 24 horas posteriores a la dosis y disminuyendo gradualmente a las 48 y 96 horas posteriores a la dosis. Otras anormalidades de química clínica en los animales de los grupos 3 y 4 incluyeron aumento de las proteínas séricas, parámetros de colesterol y función renal y disminución de electrolitos y gravedad específica de la orina. En los animales del grupo 2 no hubo anormalidades de

química clínica toxicológicamente significativas ni incrementos notables en la concentración de calcio en el suero.

5 No hubo cambios relacionados con el tratamiento en el tejido ocular en los días de estudio 22/23 y no hubo cambios relacionados con el tratamiento en el ECG ni en los datos de presión arterial obtenidos en este estudio.

10 Las anormalidades gruesas más notables a la necropsia ocurrieron en los animales del grupo 4 que fueron encontrados muertos o en aquéllos que fueron sacrificados, e incluyeron lesiones en el sistema digestivo y órganos relacionados; epiplón con aspecto rojo oscuro, mucosa de enrojecida a roja oscura, fluido rojo en el intestino delgado y estómago, mucosa de enrojecida a rojo oscuro en el esófago
15 e intestino grueso, vesícula biliar teñida e inflamada, un trombo en el corazón, áreas de color rojo oscuro y manchadas en los pulmones, páncreas enrojecido o de color rojo oscuro, timo de color rojo oscuro, vejiga urinaria inflamada y bazo pálido. Las anormalidades gruesas fueron menos anormales en
20 los animales del grupo 3; no se observaron anormalidades gruesas en los animales del grupo 2.

La anormalidad histopatológica primaria fue la nefritis intersticial crónica relacionada con la dosis: de leve a moderada en los animales del grupo 3 y de moderada a
25 notable en los animales del grupo 4. Otros resultados

microscópicos en estos animales parecieron ser secundarios a la nefritis intersticial crónica e incluyeron mineralización de varios órganos/tejidos. No se observaron lesiones microscópicas en los animales del grupo 2.

5 Los valores más altos de calcio en el suero normalmente ocurrieron en un periodo de 24 horas posteriores a la dosis y habían regresado a los niveles de línea basal para el siguiente intervalo de muestreo previo a la dosis. Los datos seleccionados (machos en el día 21) para el calcio
10 en suero junto con calcitriol en plasma, se muestran en las Figs. 5A-5C. Estos datos muestran que las concentraciones plasmáticas máximas de calcitriol normalmente ocurrieron mucho antes que la concentración máxima de calcio en suero.

 En resumen, este estudio del semisólido #3
15 administrado por vía oral a perros una vez cada 7 días, a perros de raza Beagle machos y hembras a dosis de 0, 1.0 y 5.0 (hembras) ó 10.0 (machos) $\mu\text{g/kg}$ después de la dosis inicial de 30.0 $\mu\text{g/kg}$, demostraron:

- La concentración a la cual no se observaron
20 efectos adversos fue de 0.1 $\mu\text{g/kg}$; la dosis tolerada máxima fue de 1.0 $\mu\text{g/kg}$; se observó mortalidad a los 30 $\mu\text{g/kg}$.
- en los animales de los grupos 3 y 4 se observaron
25 lesiones relacionadas con la dosis en el sistema digestivo y en órganos relacionados, reducción

del aumento de peso y disminución en el consumo de alimentos.

- En los grupos 3 y 4 se observó nefritis intersticial crónica relacionada con la dosis.

5

Ejemplo 13

Estudio Farmacocinético en Seres Humanos

La farmacocinética del semisólido #3 en seres humanos se evaluó en un estudio clínico. Los pacientes recibieron el semisólido #3 en este estudio a dosis de calcitriol de hasta 90 microgramos. Los resultados farmacocinéticos preliminares se describen a continuación.

Se obtuvieron muestras de sangre antes de la dosis y a las 0.5, 1.0, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48 y 72 horas posteriores a la dosis inicial del semisólido #3. Los niveles de calcitriol se analizaron mediante un radioinmunoensayo comercial, con validación limitada por la integridad de dilución.

Las curvas de concentración plasmática-tiempo se graficaron para cada grupo (Fig. 6). Los parámetros farmacocinéticos no compartidos se calcularon para cada sujeto y después se promediaron (Tabla 19). Los valores de calcitriol de línea basal fueron sustraídos de los valores posteriores a la dosis, para ajustar a causa del calcitriol endógeno.

25

Tabla 19: Parámetros Farmacocinéticos del Semisólido #3 por Grupo de Dosis

Dosis, µg	C _{max} , pg/mL (±DE)	T _{max} , h (mediana y rango)	AUC _{0-24h} , pg·h/mL (±DE)	AUC _{0-48h} , pg·h/mL (±DE)	AUC _{0-∞} , pg·h/mL (±DE)	t _{1/2} , h*
15.0 (n=3)	398.3 (12.9)	1.00 (1-1)	3665.7**	5627.3*** (637.1)	5464.8 (892.8)	8.9
30.0 (n=3)	898.8 (333.6)	1.50 (1.5-2)	6955.9 (2825.4)	9792.4 (2323.9)	11069.7*** (1406.4)	16.3***
60.0 (n=6)	2077.3 (533.3)	4.00 (1.5-4)	17480.6 (2989.7)	20999.4 (4762.5)	21795.0 (5124.8)	7.3
60.0 (n=4)	1918.4 (605.2)	1.3 (1-1.5)	17523.1 (1217.2)	20663.5 (1832.1)	24997.6 (4612.5)	8.6
75.0 (n=3)	1586.2 (328.6)	1.5 (1-4)	16499.1 (2343.8)	21159.1 (3406.0)	22690.4 (9209.4)	10.8
90.0 (n=3)	2858.7 (496.3)	1.5 (1-2)	23127.5 (5755.7)	28164.3 (8428.3)	29204.1 (9209.4)	8.8

* Promedio armónico, basado en la variancia de jackknife;

** n = 1; *** n = 2

Con base en estos datos, la farmacocinética del semisólido #3 parece lineal y predecible. No hubo evidencia de saturación de absorción.

Ejemplo 14**Resultados de Seguridad con el Semisólido #3**

La seguridad del semisólido #3 en seres humanos se evaluó en un estudio clínico. El 8 de mayo del 2002, 12
5 pacientes recibieron el semisólido #3 en este estudio: 3 en el grupo 1 (15 μ g), 3 en el grupo 2 (30 μ g) y 6 en el grupo 3 (60 μ g). Se describen a continuación los resultados farmacocinéticos preliminares en los primeros 9 pacientes.

No ocurrieron muertes. Se presentaron treinta y
10 cuatro (34) eventos adversos en 8 de los 9 pacientes; 20 de los 34 eventos adversos se consideran posiblemente relacionados con la dosis del semisólido #3. Ocurrió un evento adverso grave en el grupo 3, el cual el Investigador consideró que no estaba relacionado. Este paciente
15 desarrolló una fiebre transitoria de grado 1 en el día 1, que prolongó la hospitalización. Los eventos adversos de grados 2 ó 3 que se considera que están relacionados con el fármaco en estudio, se presentan en la Tabla 20.

Tabla 20: Eventos Adversos de Grado 2 ó 3 que se Consideraron Relacionados con el Fármaco en Estudio

Paciente	Grupo de dosis	Evento	Gravedad	Comentarios
002-1002	60 µg	Hiper glucemia	Grado 2	-
		Hipoproteínemia	Grado 2	-
002-1003	60 µg	Estreñimiento	Grado 2	-
		Hiponatremia	Grado 3	127 meq/L de sodio en el día 4; transitorio; sin intervención

Los resultados preliminares del estudio de fase 1 con el semisólido #3 demuestran:

La dosis tolerada máxima del semisólido #3 no fue determinada en el estudio de fase 1; se están evaluando pacientes adicionales en el grupo 3 (60 µg).

La farmacocinética del semisólido #3 pareció lineal y predecible a lo largo de los tres primeros grupos de dosis.

Habiendo ahora descrito por completo la presente invención, los técnicos en la materia deberán entender que la misma se puede llevar a cabo con un amplio y equivalente rango de condiciones, formulaciones y otros parámetros, sin afectar los alcances de la invención o cualquier modalidad de la misma. Todas las patentes, solicitudes de patente y

- 81 -

publicaciones citadas aquí se incorporan en su totalidad como referencia.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:

(a) un componente en fase lipofílica,

5

(b) uno o más tensoactivos, y

(c) un compuesto activo de vitamina D;

en donde la composición es una emulsión preconcentrada, la cual, al ser diluida con agua en una relación de agua con respecto a la composición de aproximadamente 1:1 ó más de agua, forma una emulsión que

10 tiene una absorbancia mayor de 0.3 a 400 nanómetros.

2. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en donde la emulsión que se forma al diluir la emulsión preconcentrada con agua, es una emulsión con glóbulos de tamaño submicrónico.

15

3. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en donde además comprende un componente de fase hidrofílica.

4. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 3, en donde el componente de fase hidrofílica comprende 1,2-propilenglicol.

20

5. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 4, en donde el componente de fase hidrofílica además comprende un alcohol de 1 a 5 átomos de carbono.

25

6. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 5, en donde el alcohól de 1 a 5 átomos de carbono es etanol.

5 7. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en donde el componente de fase lipofílica comprende un monoglicérido, diglicérido o triglicérido.

10 8. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 7, en donde el componente de fase lipofílica comprende un triglicérido.

15 9. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 8, en donde el triglicérido se selecciona del grupo que consiste de aceites vegetales, aceites de pescado, grasas animales, aceites vegetales hidrogenados, aceites vegetales parcialmente hidrogenados, triglicéridos sintéticos, triglicéridos modificados, triglicéridos fraccionados y mezclas de los mismos.

20 10. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en donde el uno o más tensoactivos son tensoactivos hidrofílicos.

11. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 10, en donde el tensoactivo hidrofílico es un tensoactivo hidrofílico no iónico.

25 12. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 11, en donde el tensoactivo hidrofílico no

iónico se selecciona del grupo que consiste de alquiléteres de polioxietileno; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol glicerol; ésteres de ácido graso de polioxietilen sorbitán; copolímeros de bloques de polioxietileno-polioxipropileno; ésteres de ácidos grasos de poliglicerol; glicéridos de polioxietileno; aceites vegetales de polioxietileno; aceites vegetales hidrogenados de polioxietileno; mezclas de reacción de polioles y cuando
5 menos un miembro del grupo que consiste de ácidos grasos, glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados y esteroides; y mezclas de los mismos.

13. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en donde el uno o más tensoactivos es un
15 tensoactivo lipofílico.

14. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 13, en donde el tensoactivo lipofílico se selecciona del grupo que consiste de alcoholes; alquiléteres de polioxietileno; ácidos grasos; ácidos biliares; ésteres de
20 ácidos grasos de glicerol; ésteres de ácidos grasos de glicerol acetilados; ésteres de ácidos grasos de alcoholes inferiores; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol glicerol; ésteres de ácidos grasos de polipropilenglicol; glicéridos de
25 polioxietileno; ésteres de ácido láctico de

mono/diglicéridos; diglicéridos de propilenglicol; ésteres de ácidos grasos de sorbitán; ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitán; copolímeros de bloques de polioxietileno-polioxipropileno; aceites vegetales transesterificados; esteroides; ésteres de azúcares; éteres de azúcares; sacaroglicéridos; aceites vegetales de polioxietileno; aceites vegetales hidrogenados de polioxietileno; mezclas de reacción de polioles y cuando menos un miembro del grupo que consiste de ácidos grasos, glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados y esteroides; y mezclas de los mismos.

15. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en donde el uno o más tensoactivos es un tensoactivo que contiene un triglicérido.

16. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en donde el tensoactivo es GELUCIRE.

17. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, que comprende un solo tensoactivo.

18. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 17, en donde el único tensoactivo es succinato de tocoferol PEG-1000 (vitamina E TPGS).

19. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, además comprende cuando menos un aditivo que se selecciona del grupo que consiste de un antioxidante, un agente regulador de pH, un agente antiespumante, un agente

que elimina la pegajosidad, un conservador, un agente quelante, un modulador de la viscosidad, un tonificante, un saborizante, un colorante, un aromatizante, un opacificante, un agente suspensor, un aglutinante, un relleno, un plastificante, un agente espesante y un lubricante.

20. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 19, en donde uno de los aditivos es un antioxidante.

21. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 20, en donde el antioxidante se selecciona del grupo que consiste de butilhidroxianisol (BHA) y butilhidroxitolueno (BHT).

22. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, adaptada para administración oral.

23. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 22, en forma de unidad de dosis.

24. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 23, que comprende de 5 a 100 μg de un compuesto activo de vitamina D por unidad de dosis..

25. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 24, que comprende de 10 a 75 μg de un compuesto activo de vitamina D por unidad de dosis.

26. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 24, en donde el compuesto activo de vitamina D es calcitriol.

27. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 23, en donde la forma de unidad de dosis es una cápsula.

5 28. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 27, en donde la cápsula es una cápsula de gelatina.

10 29. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 27, en donde el volumen total de ingredientes presente en la cápsula de gelatina es de 10 a 1000 μ L.

30. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en una forma adecuada para aplicación tópica.

15 31. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en donde el componente de fase lipofílica está presente en una cantidad de 50 a 85% en peso, con base en el peso total de la composición.

20 32. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en donde el uno o más tensoactivos está presente en una cantidad de 5 a 40% en peso, con base en el peso total de la composición.

25 33. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto activo de vitamina D está presente en una cantidad de 0.01 a 15% en peso, con base en el peso total de la composición.

34. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 3, en donde el componente de fase hidrofílica está presente en una cantidad de 5 a 15% en peso, con base en el peso total de la composición.

5 35. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en donde la composición está en una formulación semisólida.

10 36. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 35, en donde el componente de fase lipofílica está presente en una cantidad de 60 a 80% en peso, con base en el peso total de la composición; el uno o más tensoactivos está presente en una cantidad de 5 a 35% en peso, con base en el peso total de la composición y el compuesto activo de vitamina D está presente en una cantidad
15 de 0.01 a 15% en peso, con base en el peso total de la composición.

37. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 3, en donde la composición está en una formulación líquida.

20 38. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 37, en donde el componente de fase lipofílica está presente en una cantidad de 50 a 60% en peso, con base en el peso total de la composición; el uno o más tensoactivos está presente en una cantidad de 4 a 25% en
25 peso, con base en el peso total de la composición; el

compuesto activo de vitamina D está presente en una cantidad de 0.01 a 15% en peso, con base en el peso total de la composición y el componente de fase hidrofílica está presente en una cantidad de 5 a 10% en peso, con base en el peso total de la composición.

39. Una composición farmacéutica en emulsión, que comprende agua y la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1.

40. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto activo de vitamina D es calcitriol.

41. Una composición farmacéutica en emulsión con glóbulos de tamaño submicrónico, que comprende agua y la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 2.

42. Una composición farmacéutica oral que comprende:

- (a) un componente de fase lipofílica,
- (b) uno o más tensoactivos, y
- (c) un compuesto activo de vitamina D;

en donde la composición es una emulsión preconcentrada, la cual, al ser diluida con agua en una relación de agua con respecto a la composición de aproximadamente 1:1 ó más de agua, forma una emulsión que tiene una absorbancia mayor de 0.3 a 400 nanómetros.

43. La composición farmacéutica oral de conformidad con la reivindicación 42, en donde la emulsión que se forma al diluir la emulsión preconcentrada con agua, es una emulsión con glóbulos de tamaño submicrónico.

5 44. La composición farmacéutica oral de conformidad con la reivindicación 42, además comprende un componente de fase hidrofílica.

45. Una composición farmacéutica que comprende:

- 10 (a) un compuesto activo de vitamina D,
 (b) un triglicérido de cadena mediana,
 (c) succinato de tocoferol PEG-1000 (vitamina E
TPGS), y
 (d) GELUCIRE 44/14;

15 en donde la composición es una emulsión preconcentrada, la cual, al ser diluida con agua en una relación de agua con respecto a la composición de aproximadamente 1:1 ó más de agua, forma una emulsión que tiene una absorbancia mayor de 0.3 a 400 nanómetros.

20 46. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 45, en donde el triglicérido de cadena mediana es MIGLYOL 812.

47. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 46, en donde el compuesto activo de vitamina D es calcitriol.

25 48. La composición farmacéutica de conformidad con

la reivindicación 47, en donde el calcitriol está presente en una cantidad de 0.01 a 0.05% en peso, con base en el peso total de la composición; el MIGLYOL 812 está presente en una cantidad de 60 a 80% en peso, con base en el peso total de la composición; la vitamina E TPGS está presente en una cantidad de 4 a 10% en peso, con base en el peso total de la composición y el GELUCIRE 44/14 está presente en una cantidad de 25 a 40% en peso, con base en el peso total de la composición.

10 49. Un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad hiperproliferativa, que comprende administrar la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 a un paciente que lo necesite.

15 50. El método de conformidad con la reivindicación 49, en donde la enfermedad hiperproliferativa es cáncer.

20 51. El método de conformidad con la reivindicación 49, en donde la composición farmacéutica se administra mediante dosis por pulsos, en donde la dosificación por pulsos comprende la administración de la composición a un paciente una vez cada tres a diez días.

25 52. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto activo de vitamina D, en donde la composición cuando se administra a un sujeto proporciona una T_{max} menor de aproximadamente 6.0 horas y una $T_{1/2}$ menor de aproximadamente 25 horas.

53. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 52, en donde la T_{max} está entre aproximadamente 1.0 y aproximadamente 3.0 horas.

5 54. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 53, en donde la T_{max} está entre aproximadamente 1.5 y aproximadamente 2.0 horas.

55. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 52, en donde la $T_{1/2}$ está entre aproximadamente 2 y aproximadamente 10 horas.

10 56. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 55, en donde la $T_{1/2}$ está entre aproximadamente 5 y aproximadamente 9 horas.

57. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 52, en donde la composición cuando se
15 administra a un sujeto proporciona una C_{max} de cuando menos aproximadamente 900 pg/mL.

58. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 57, en donde la C_{max} está entre aproximadamente 900 y aproximadamente 3000 pg/mL.

20 59. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 58, en donde la C_{max} está entre aproximadamente 1500 y aproximadamente 3000 pg/mL.

60. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 52, además comprende:

25 i. un componente de fase lipofílica, y

ii. uno o más tensoactivos;

en donde la composición es una emulsión preconcentrada, la cual, al ser diluida con agua en una relación de agua con respecto a la composición de
5 aproximadamente 1:1 ó más de agua, forma una emulsión que tiene una absorbancia mayor de 0.3 a 400 nanómetros.

61. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 60, en donde la emulsión que se forma al diluir la emulsión preconcentrada con agua, es una emulsión
10 con glóbulos de tamaño submicrónico.

62. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 60, además comprende un componente de fase hidrofílica.

63. La composición farmacéutica de conformidad con
15 la reivindicación 62, en donde el componente de fase hidrofílica comprende 1,2-propilenglicol.

64. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 63, en donde el componente de fase hidrofílica además comprende un alcohol de 1 a 5 átomos de
20 carbono.

65. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 64, en donde el alcohol de 1 a 5 átomos de carbono es etanol.

66. La composición farmacéutica de conformidad con
25 la reivindicación 60, en donde el componente de fase

lipofílica comprende un monoglicérido, diglicérido o triglicérido.

67. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 66, en donde el componente de fase
5 lipofílica comprende un triglicérido.

68. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 67, en donde el triglicérido se selecciona del grupo que consiste de aceites vegetales, aceites de pescado, grasas animales, aceites vegetales hidrogenados,
10 aceites vegetales parcialmente hidrogenados, triglicéridos sintéticos, triglicéridos modificados, triglicéridos fraccionados y mezclas de los mismos.

69. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 60, en donde el uno o más tensoactivos es
15 un tensoactivo hidrofílico.

70. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 69, en donde el tensoactivo hidrofílico es un tensoactivo hidrofílico no iónico.

71. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 70, en donde el tensoactivo hidrofílico no
20 iónico se selecciona del grupo que consiste de alquiléteres de polioxietileno; ésteres de ácido graso de polietilenglicol; ésteres de ácido graso de polietilenglicol glicerol; ésteres de ácido graso de polioxietilen sorbitán;
25 copolímeros de bloques de polioxietileno-polioxipropileno;

ésteres de ácido graso de poliglicerol; glicéridos de polioxietileno; aceites vegetales de polioxietileno; aceites vegetales hidrogenados de polioxietileno; mezclas de reacción de polioles y cuando menos un miembro del grupo que consiste de ácidos grasos, glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados y esteroides; y mezclas de los mismos.

72. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 60, en donde el uno o más tensioactivos es un tensioactivo lipofílico.

73. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 72, en donde el tensioactivo lipofílico se selecciona del grupo que consiste de alcoholes; alquiléteres de polioxietileno; ácidos grasos; ácidos biliares; ésteres de ácidos grasos de glicerol; ésteres de ácido graso de glicerol acetilado; ésteres de ácido graso de alcoholes inferiores; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol glicerol; ésteres de ácidos grasos de polipropilenglicol; glicéridos de polioxietileno; ésteres de ácido láctico de mono/diglicéridos; diglicéridos de propilenglicol; ésteres de ácidos grasos de sorbitán; ésteres de ácidos grasos de polioxietilén sorbitán; copolímeros de bloques de polioxietileno-polioxipropileno; aceites vegetales transesterificados; esteroides; ésteres de azúcares; éteres de azúcares; sacaroglicéridos; aceites vegetales de polioxietileno; aceites vegetales hidrogenados

de polioxietileno; mezclas de reacción de polioles y cuando menos un miembro del grupo que consiste de ácidos grasos, glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados y esteroides; y mezclas de los mismos.

5 74. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 60, en donde el uno o más tensoactivos es un tensoactivo que contiene un triglicérido.

75. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 60, en donde el tensoactivo es GELUCIRE.

10 76. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 60, que comprende un solo tensoactivo.

77. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 76, en donde el único tensoactivo es succinato de tocoferol PEG-1000 (vitamina E TPGS).

15 78. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 60, además comprende cuando menos un aditivo que se selecciona del grupo que consiste de un antioxidante, un agente regulador de pH, un agente antiespumante, un agente que elimina la pegajosidad, un
20 conservador, un agente quelante, un modulador de la viscosidad, un tonificante, un saborizante, un colorante, un aromatizante, un opacificante, un agente suspensor, un aglutinante, un relleno, un plastificante, un agente espesante y un lubricante.

25 79. La composición farmacéutica de conformidad con

la reivindicación 78, en donde uno de los aditivos es un antioxidante.

80. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 79, en donde el antioxidante se selecciona del grupo que consiste de butilhidroxianisol (BHA) y butilhidroxitolueno (BHT).

81. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 60, adaptada para administración oral.

82. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 81, en forma de unidad de dosis.

83. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 82, que comprende de 5 a 100 μ g de un compuesto activo de vitamina D por unidad de dosis.

84. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 83, que comprende de 10 a 75 μ g de un compuesto activo de vitamina D por unidad de dosis.

85. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 83, en donde el compuesto activo de vitamina D es calcitriol.

86. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 82, en donde la forma de unidad de dosis es una cápsula.

87. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 86, en donde la cápsula es una cápsula de gelatina.

88. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 87, en donde el volumen total de ingredientes presente en la cápsula de gelatina es de 10 a 1000 μ L.

5 89. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 60, en una forma adecuada para aplicación tópica.

10 90. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 60, en donde el componente de fase lipofílica está presente en una cantidad de 50 a 85% en peso, con base en el peso total de la composición.

15 91. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 60, en donde el uno o más tensoactivos está presente en una cantidad de 5 a 40% en peso, con base en el peso total de la composición.

92. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 60, en donde el compuesto activo de vitamina D está presente en una cantidad de 0.01 a 15% en peso, con base en el peso total de la composición.

20 93. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 62, en donde el componente de fase hidrofílica está presente en una cantidad de 5 a 15% en peso, con base en el peso total de la composición.

25 94. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 60, en donde la composición está en una

formulación semisólida.

5 95. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 94, en donde el componente de fase lipofílica está presente en una cantidad de 60 a 80% en peso, con base en el peso total de la composición; el uno o más
10 tensoactivos está presente en una cantidad de 5 a 35% en peso, con base en el peso total de la composición y el compuesto activo de vitamina D está presente en una cantidad de 0.01 a 15% en peso, con base en el peso total de la
composición.

96. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 60, en donde la composición está en una formulación líquida.

15 97. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 96, en donde el componente de fase lipofílica está presente en una cantidad de 50 a 60% en peso, con base en el peso total de la composición; el uno o más
tensoactivos está presente en una cantidad de 4 a 25% en peso, con base en el peso total de la composición; el
20 compuesto activo de vitamina D está presente en una cantidad de 0.01 a 15% en peso, con base en el peso total de la composición y el componente de fase hidrofílica está presente en una cantidad de 5 a 10% en peso, con base en el peso total de la composición.

25 98. Una composición farmacéutica en emulsión, que

comprende agua y la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 60.

5 99. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 52, en donde el compuesto activo de vitamina D es calcitriol.

100. Una composición farmacéutica en emulsión con glóbulos de tamaño submicrónico, que comprende agua y la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 61.

10 101. Un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad hiperproliferativa, que comprende administrar la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 52 a un paciente que lo necesite.

15 102. El método de conformidad con la reivindicación 101, en donde la enfermedad hiperproliferativa es cáncer.

103. El método de conformidad con la reivindicación 101, en donde la composición farmacéutica se administra mediante dosis por pulsos, en donde la dosificación por pulsos comprende la administración de la composición a un
20 paciente una vez cada tres a diez días.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto activo de vitamina D en formulaciones de emulsión preconcentrada, así como a emulsiones y a emulsiones con tamaño de glóbulo submicrónico producidas a partir de las mismas. Las composiciones comprenden un componente de fase lipofílica, uno o más tensioactivos y compuesto activo de vitamina D. Las composiciones opcionalmente pueden comprender un componente de fase hidrofílica.

**Nuevo Juego de Reivindicaciones para la Etapa Nacional de la
Solicitud PCT/US02/38483**

1. Una composición farmacéutica líquida o
semisólida, que consiste esencialmente de un compuesto activo
5 de vitamina D, un componente de fase lipofílica, un
tensoactivo y uno o más antioxidantes.

2. La composición farmacéutica de conformidad con
la reivindicación 1, en donde el compuesto activo de vitamina
D es calcitriol.

10 3. La composición farmacéutica de conformidad con
la reivindicación 1, en donde el componente de fase
lipofílica es MIGLYOL 812.

4. La composición farmacéutica de conformidad con
la reivindicación 3, que contiene aproximadamente 50% de
15 MIGLYOL 812.

5. La composición farmacéutica de conformidad con
la reivindicación 1, en donde el tensoactivo es vitamina E
TPGS.

20 6. La composición farmacéutica de conformidad con
la reivindicación 5, que contiene aproximadamente 50% de
vitamina E TPGS.

7. La composición farmacéutica de conformidad con
la reivindicación 1, que contiene butilhidroxianil y
butilhidroxitolueno.

25 8. La composición farmacéutica de conformidad con

la reivindicación 1, que contiene aproximadamente 50% de MIGLYOL 812 y aproximadamente 50% de vitamina E TPGS.

9. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 8, que contiene aproximadamente 50% de MIGLYOL 812, aproximadamente 50% de vitamina E TPGS, BHA y BHT.

10. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en forma de una unidad de dosis.

10 11. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 10, en donde la unidad de dosis contiene de aproximadamente 10 a aproximadamente 75 μ g de calcitriol.

15 12. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 11, en donde la unidad de dosis contiene aproximadamente 45 μ g de calcitriol.

13. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 10, en donde la forma de unidad de dosis es una cápsula.

20 14. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 13, en donde la cápsula es una cápsula de gelatina.

15. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 13, en donde el volumen total de ingredientes en la cápsula es de 10 a 1000 μ L.

25 16. El uso de una composición farmacéutica de

conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad hiperproliferativa.

17. El uso de conformidad con la reivindicación 16,
5 en donde la enfermedad hiperproliferativa es cáncer.

18. El uso de conformidad con la reivindicación 16, en donde el medicamento se administra por dosis por pulsos, en donde la dosis por pulsos comprende la administración del medicamento a un paciente no más de una vez cada tres días.

FIG. 1

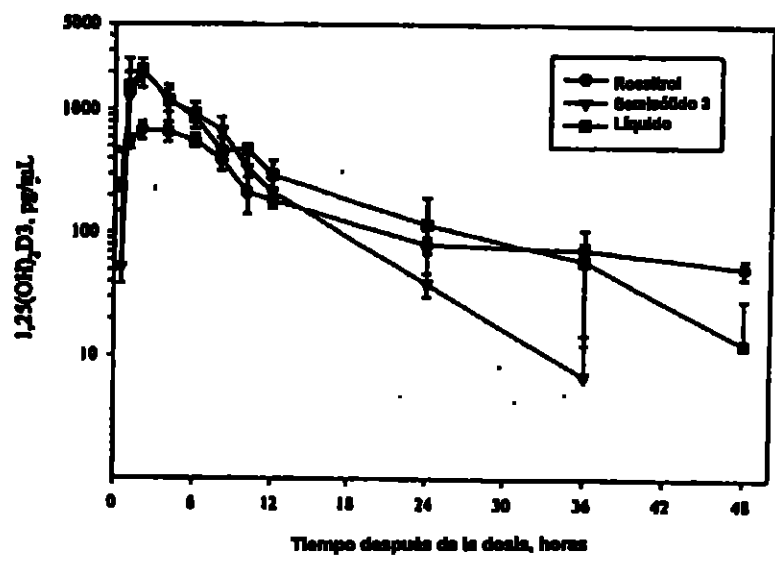


FIG. 2A

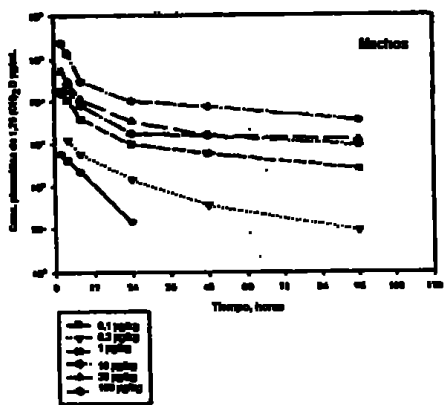


FIG. 2B

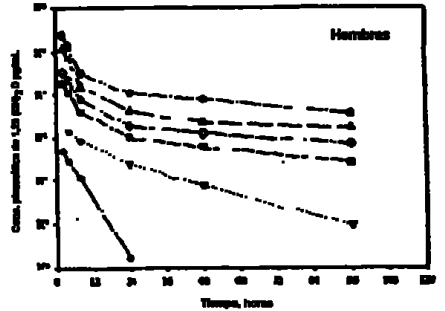


FIG. 3A

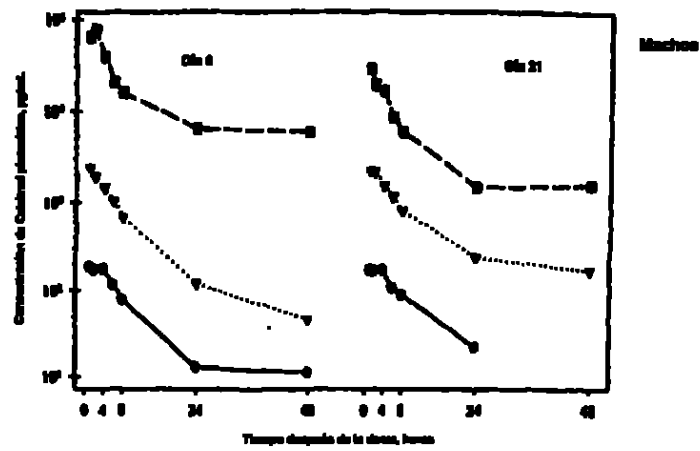


FIG. 3B

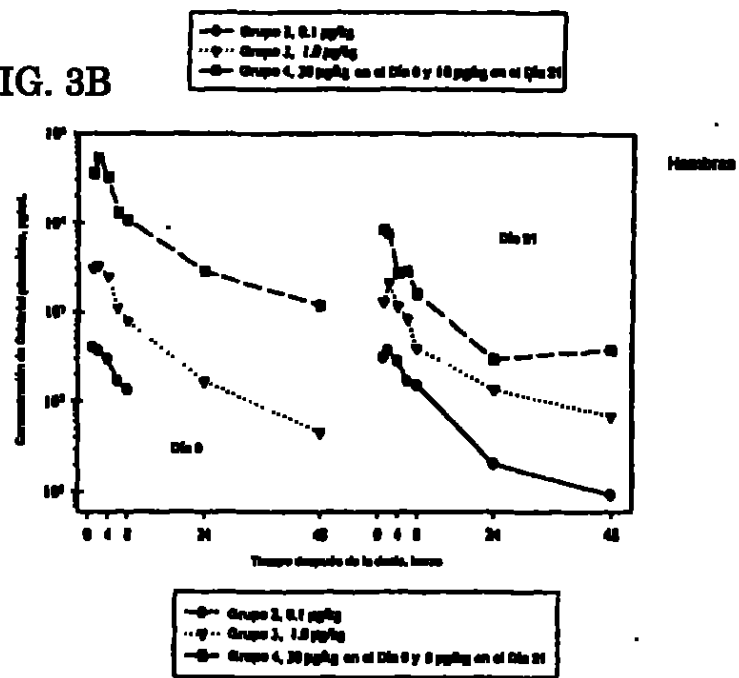


FIG. 4A

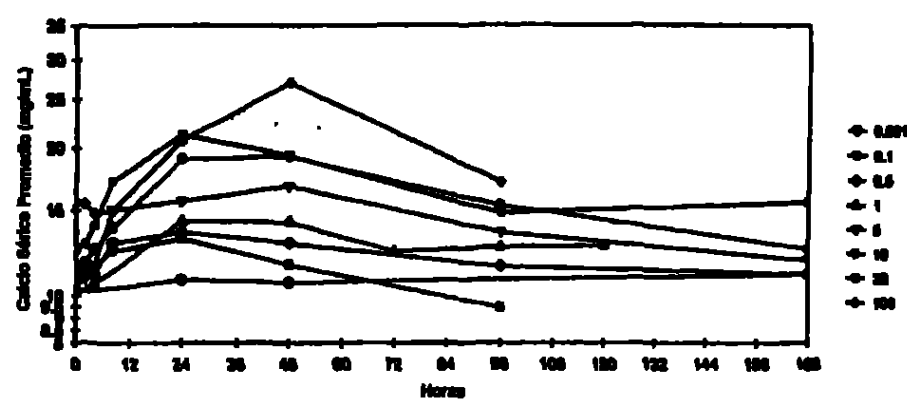


FIG. 4B

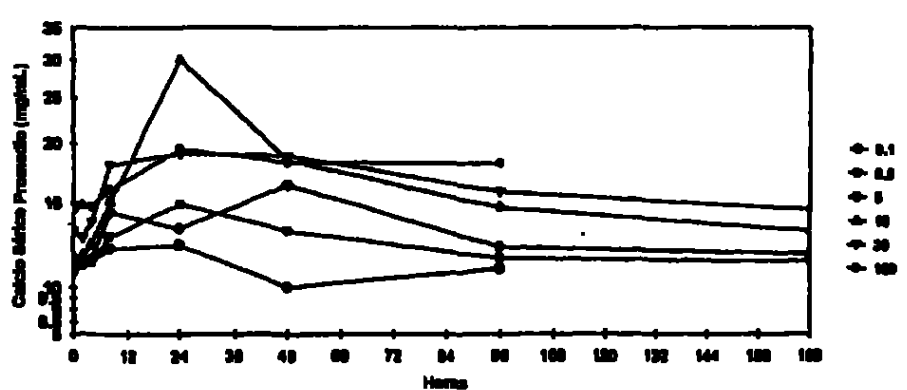


FIG. 5A

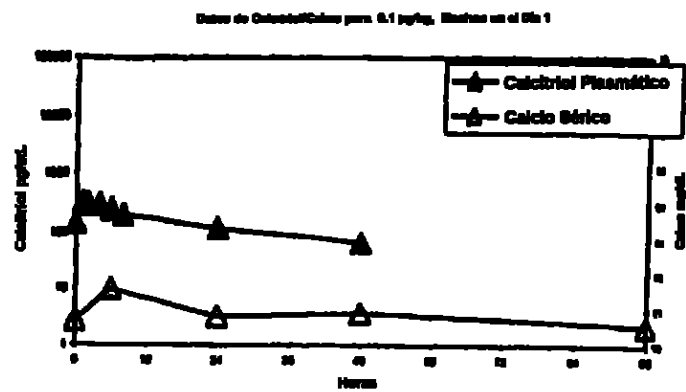


FIG. 5B

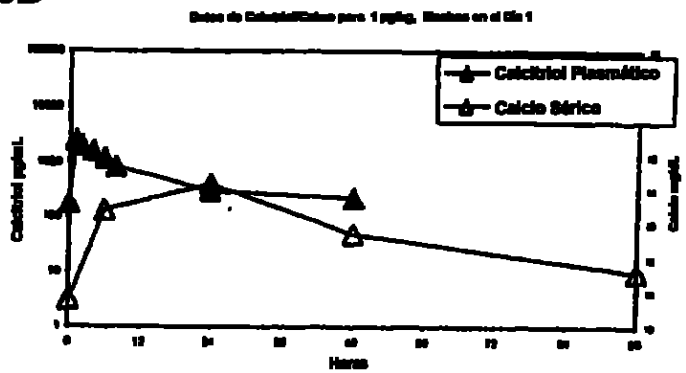
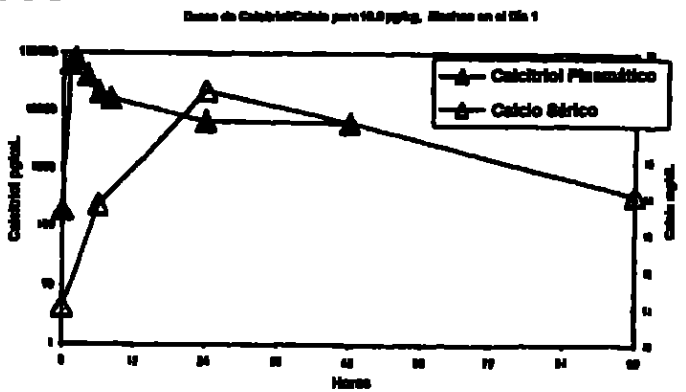


FIG. 5C



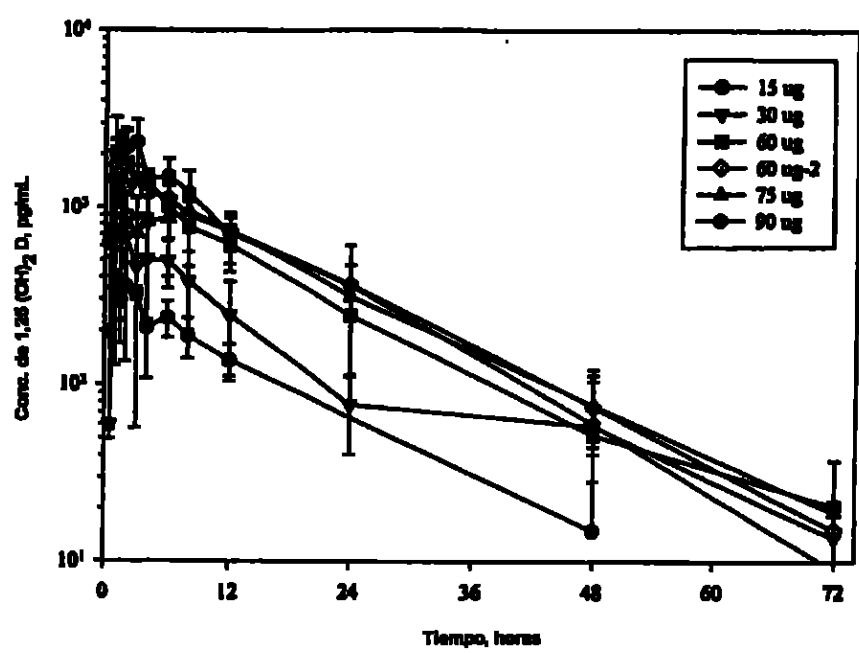


FIG. 6

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

SOLICITUD INTERNACIONAL No.

PCT/US02/38483

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP(7) : A61K 31/59

US CL : 514/167, 168

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

U.S. : 514/167, 168

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EAST, USPATFUL, CAPLUS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Documentos citados, con indicación, al procede, de los pasajes relevantes	Relevante para la reivindicación No.
X	US 5,486,509 A (JIMENEZ et al.) 23 enero 1996 (23.01.1996), véase el artículo completo, en especial la columna 9, ejemplo VIII.	1-103
X	US 5,502,224 A (EUGSTER et al.) 26 marzo 1996 (26.03.1996), véase el artículo completo, en especial la columna 7, renglones 14-49 y columna 16, renglón 58 - columna 17, renglón 45	1-103

☐

En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos.

☐

Los documentos de familia de patentes se indican en anexo

* Categorías especiales de documentos citados:

A* documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante

E* documento anterior publicado en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior

L* documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada)

O* documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización o a una exposición o a cualquier otro medio

P* documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada

Fecha en la que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

13 febrero 2003 (13.02.2003)

Nombre y dirección postal de la ISA/US

Comisionado de Patentes y Marcas
Box PCT
Washington, D.C. 20231
No. FAX: (703) 305-3230

T* documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita para permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención

X* documento particularmente relevante: la invención reivindicada no puede considerarse nueva ni que implique una actividad inventiva por referencia al documento estadísticamente considerado

Y* documento particularmente relevante: la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro(s) de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia

A* documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha de expedición del reporte de búsqueda internacional.

19 marzo 2003

Funcionario autorizado

(Firmado)
Barbara P. Badlo, Ph.D.
No. teléfono: (703) 308-1235

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL
TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) rganización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de publicación internacional:
12 junio 2003 (12.06.2003)

PCT

(10) Número de publicación internacional:
WO 03/047595 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: A61K 31/59

(21) Solicitud internacional: PCT/US02/38483

(22) Fecha de la presentación internacional:
3 diciembre 2002 (03.12.2002)

(25) Idioma de presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la prioridad:
60/334,554 3 diciembre 2001 (03.12.2001) US

(71) Solicitante: NOVACEA, INC. [US/US]; 601 Gateway Boulevard, Suite 450, South San Francisco, CA 94080 (US).

(71) Solicitantes e

(72) Inventores: CHEN, Andrew-Xian [US/US]; 4646 Bryson Terrace, San Diego, CA 92130 (US). FAN, Jun [CN/US]; 10566 Giffin Way, San Diego, CA 92126 (US). XU, Xi-Yun [CN/US]; 11441 Creekstone Lane, San Diego, CA 92128 (US). WHITEHOUSE, Martha, J. [US/US]; 151 Upper Terrace, San Francisco, CA 94117 (US).

(74) Agentes: ESMOND, Robert, W. et al.; Sterne, Kessler, Goldstein & Fox P.L.L.C., 1100 New York Avenue, N.W., Suite 600, Washington, DC 20005-3934 (US).

(81) Estados designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, NZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW). Patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR). Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicada

Con Reporte de Búsqueda Internacional.

Para las claves de dos letras y otras breviaturas, refiérase a "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al principio de cada emisión regular de la PCT Gazette.

(54) Título: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN COMPUESTOS ACTIVOS DE VITAMINA D

(57) Resumen

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto activo de vitamina D en formulaciones de emulsión preconcentrada, así como a emulsiones y a emulsiones con tamaño de glóbulo submicrónico producidas a partir de las mismas. Las composiciones comprenden un componente de fase lipofílica, uno o más tensioactivos y compuesto activo de vitamina D. Las composiciones opcionalmente pueden comprender un componente de fase hidrofílica.

PCT
PETITORIO

El abajo firmante solicita que la presente solicitud internacional sea procesada de acuerdo al Tratado de Cooperación en Materia de Patentes

PARA uso de la Oficina receptora solamente
No. de Solicitud Internacional
Fecha de presentación Internacional
Nombre de la oficina receptora y "Solicitud Internacional de PCT"
Referencia de archivo del solicitante o agente (si se desea) (12 caracteres máximo) 2035.002PC01

Recuadro No. I TÍTULO DE LA INVENCION: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN COMPUESTOS ACTIVOS DE VITAMINA D	
Recuadro No. II SOLICITANTE	
Nombre y dirección: (Apellido, seguido por nombre propio; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país). El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de residencia del solicitante (es decir, País), de no ser así, el Estado de residencia se indica abajo).	☐ Esta persona también es inventor No. de teléfono No. de fax No. de telempresora
NOVACEA, INC. 601 Gateway Boulevard Suite 450 South San Francisco, California 94080 United States of America	
Estado (esto es, país) de nacionalidad: US	Estado (esto es, país) de residencia: US
Esta persona es solicitante para los propósitos de ☒ todos los países designados ☐ todos los países designados excepto los Estados Unidos de Norteamérica ☐ los Estados Unidos de Norteamérica solamente ☐ los países indicados en el cuadro complementario	
Recuadro No. III SOLICITANTES ADICIONALES Y/O INVENTORES (ADICIONALES)	
Nombre y dirección: (Apellido, seguido por nombre propio; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país). El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de residencia del solicitante (es decir, País), de no ser así, el Estado de residencia se indica abajo).	Esta persona es: ☐ solicitante solamente ☒ solicitante e inventor ☐ inventor solamente (si se marca este cuadro, no llenar lo que sigue)
CHEN, Andrew-Xian 4646 Bryson Terrace San Diego, California 92130 United States of America	
Estado (esto es, país) de nacionalidad: US	Estado (esto es, país) de residencia: US
Esta persona es solicitante para los propósitos de ☒ todos los países designados ☐ todos los países designados excepto los Estados Unidos de Norteamérica ☐ los Estados Unidos de Norteamérica solamente ☐ los países indicados en el cuadro complementario	
☒ Los solicitantes adicionales y/o inventores (adicionales) se indican en una hoja de continuación.	
Recuadro No. IV AGENTE O REPRESENTANTE COMÚN; O DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA	
La persona identificada posteriormente es/ha sido citada para actuar en nombre del ☒ agente ☐ representante común (los) solicitante(s) ante las Autoridades Internacionales competentes como:	
Nombre y dirección: (Apellido, seguido por nombre propio; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país)	No. de teléfono
ESMOND, Robert W. STERNE, KESSLER, GOLDSTEIN & FOX P.L.L.C. 1100 New York Avenue, N.W. - Suite 600 Washington, D.C. 20005-3934 United States of America	(202) 371-2600
	No. de fax
	(202) 371-2540
	No. de telempresora
	248636 SSK
☐ Dirección postal: Marque este recuadro cuando ningún agente o representante común es/haya sido citado y el espacio anterior se usa en su lugar para indicar una dirección especial a la cual se debe enviar la correspondencia.	

Hoja No. 2

Continuación del Cuadro No. III SOLICITANTES ADICIONALES Y/O INVENTORES (ADICIONALES)

Si no se utiliza ninguno de los siguientes recuadros, esta hoja no deberá incluirse en el Petitorio.

Nombre y dirección: (Apellido, seguido por nombre propio; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país.) El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de residencia del solicitante (es decir, País), de no ser así, el Estado de residencia se indica abajo. FAN, Jun 10566 Giffin Way San Diego, California 92126 United States of America		Esta persona es: ☐ solicitante solamente ☒ solicitante e inventor ☐ inventor solamente (si se marca este cuadro, no llenar lo que sigue)
Estado (esto es, país) de nacionalidad: CN	Estado (esto es, país) de residencia: US	
Esta persona es solicitante ☒ todos los países designados ☐ todos los países designados excepto los Estados Unidos de Norteamérica ☐ los Estados Unidos de Norteamérica solamente ☐ los países indicados en el cuadro complementario		
Nombre y dirección: (Apellido, seguido por nombre propio; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país.) El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de residencia del solicitante (es decir, País), de no ser así, el Estado de residencia se indica abajo. YU, Xi-Yun 11441 Creekstone Lane San Diego, California 92128 United States of America		Esta persona es: ☐ solicitante solamente ☒ solicitante e inventor ☐ inventor solamente (si se marca este cuadro, no llenar lo que sigue)
Estado (esto es, país) de nacionalidad: CN	Estado (esto es, país) de residencia: US	
Esta persona es solicitante ☒ todos los países designados ☐ todos los países designados excepto los Estados Unidos de Norteamérica ☐ los Estados Unidos de Norteamérica solamente ☐ los países indicados en el cuadro complementario		
Nombre y dirección: (Apellido, seguido por nombre propio; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país.) El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de residencia del solicitante (es decir, País), de no ser así, el Estado de residencia se indica abajo. WHITEHOUSE, Martha J. 151 Upper Terrace San Francisco, CA 94117 United States of America		Esta persona es: ☐ solicitante solamente ☒ solicitante e inventor ☐ inventor solamente (si se marca este cuadro, no llenar lo que sigue)
Estado (esto es, país) de nacionalidad: US	Estado (esto es, país) de residencia: US	
Esta persona es solicitante ☒ todos los países designados ☐ todos los países designados excepto los Estados Unidos de Norteamérica ☐ los Estados Unidos de Norteamérica solamente ☐ los países indicados en el cuadro complementario		
Nombre y dirección: (Apellido, seguido por nombre propio; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país.) El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de residencia del solicitante (es decir, País), de no ser así, el Estado de residencia se indica abajo. 		Esta persona es: ☐ solicitante solamente ☐ solicitante e inventor ☐ inventor solamente (si se marca este cuadro, no llenar lo que sigue)
Estado (esto es, país) de nacionalidad:	Estado (esto es, país) de residencia:	
Esta persona es solicitante ☐ todos los países designados ☐ todos los países designados excepto los Estados Unidos de Norteamérica ☐ los Estados Unidos de Norteamérica solamente ☐ los países indicados en el cuadro complementario		
☐ Solicitantes adicionales y/o inventores (adicionales) se indican en una hoja de continuación.		

Recuadro No. V DESIGNACIÓN DE ESTADOS *Marcar los recuadros aplicables; cuando menos uno debe estar marcado.*

A continuación se hacen las designaciones siguientes en virtud de la Regla 4.8a:

Patente Regional

- ☒ **AP** Patente ARIPO: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudán, SL Sierra Leona, SZ Swazilandia, TZ República Unida de Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe; y cualquier otro Estado contratante del Protocolo de Harare y del PCT.
- ☒ **EA** Patente Eursatítica: AM Armenia, AZ Azerbaiyán, BY Bielorusia, KG Kirguistán, KZ Kazajistán, MD República de Moldavia, RU Federación Rusa, TJ Tayikistán, TM Turkmenistán; y cualquier otro Estado contratante del Convenio de Patente Eursatítica y del PCT.
- ☒ **EP** Patente Europea: AT Austria, BE Bélgica, BG Bulgaria, CH y LI Suiza y Liechtenstein, CY Chipre, CZ República Checa, DE Alemania, DK Dinamarca, EE Estonia, ES España, FI Finlandia, FR Francia, GB Reino Unido, GR Grecia, IE Irlanda, IT Italia, LU Luxemburgo, MC Mónaco, NL Países Bajos, PT Portugal, SE Suecia, SK Eslovaquia, TR Turquía, y cualquier otro Estado contratante del convenio sobre la Patente Europea y del PCT.
- ☒ **OA** Patente OAPI: BF Burkina Faso, BJ Benín, CF República Centroafricana, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Camerún, GA Gabón, GN Guinea, GQ Guinea Ecuatorial, GW Guinea-Bisáu, ML Malí, MR Mauritania, NE Níger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo; y cualquier otro Estado que sea Estado miembro de la OAPI y que sea un Estado contratante del PCT (si se desea otra forma de protección o de tramitación, especifíquese en la línea de puntos). GQ Guinea Ecuatorial

Patente nacional (si se desea otra forma de protección o de tramitación especifíquese en la línea de puntos):

- | | |
|--|--|
| ☒ AE Emiratos Árabes Unidos | ☒ LR Liberia |
| ☒ AG Antigua y Barbados | ☒ LS Lesotho |
| ☒ AL Albania | ☒ LT Lituania |
| ☒ AM Armenia | ☒ LU Luxemburgo |
| ☒ AT Austria | ☒ LV Letonia |
| ☒ AU Australia | ☒ MA Marruecos |
| ☒ AZ Azerbaiyán | ☒ MD República de Moldavia |
| ☒ BA Bosnia Herzegovina | ☒ MG Madagascar |
| ☒ BB Barbados | ☒ MK Antigua República Yugoslava de Macedonia |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ MN Mongolia |
| ☒ BR Brasil | ☒ MW Malawi |
| ☒ BY Belarús | ☒ MX México |
| ☒ BZ Belice | ☒ MZ Mozambique |
| ☒ CA Canadá | ☒ NO Noruega |
| ☒ CH y LI Suiza y Liechtenstein | ☒ NZ Nueva Zelandia |
| ☒ CN China | ☒ OM Omán |
| ☒ CO Colombia | ☒ PH Filipinas |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ PL Polonia |
| ☒ CU Cuba | ☒ PT Portugal |
| ☐ CY Chipre | ☒ RO Rumania |
| ☒ CZ República Checa | ☒ RU Federación Rusa |
| ☒ DE Alemania | ☒ SD Sudán |
| ☒ DK Dinamarca | ☒ SE Suecia |
| ☒ DM Dominica | ☒ SG Singapur |
| ☒ DZ Argelia | ☒ SI Eslovenia |
| ☒ EC Ecuador | ☒ SK Eslovaquia |
| ☒ EE Estonia | ☒ SL Sierra Leona |
| ☒ ES España | ☒ TJ Tayikistán |
| ☒ FI Finlandia | ☒ TM Turkmenistán |
| ☒ GB Reino Unido | ☒ TN Túnez |
| ☒ GD Granada | ☒ TR Turquía |
| ☒ GE Georgia | ☒ TT Trinidad y Tobago |
| ☒ GH Ghana | ☒ TZ República Unida de Tanzania |
| ☒ GM Gambia | ☒ UA Ucrania |
| ☐ GQ Guinea Ecuatorial | ☒ UG Uganda |
| ☐ GW Guinea-Bisáu | ☒ US Estados Unidos de Norteamérica |
| ☒ HR Croacia | ☒ UZ Uzbekistán |
| ☒ HU Hungría | ☒ VN Vietnam |
| ☒ ID Indonesia | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ IL Israel | ☒ ZA Sudáfrica |
| ☒ IN India | ☒ ZM Zambia |
| ☒ IS Islandia | ☐ ZW Zimbabwe |
| ☒ JP Japón | |
| ☒ KE Kenya | |
| ☒ KG Kirguistán | |
| ☒ KP República Popular Democrática de Corea | |
| ☒ KR República de Corea | ☒ VC San Vicente y las Granadinas |
| ☒ KZ Kazajistán | ☒ SC República de Seychelles |
| ☒ LC Santa Lucía | |
| ☒ LK Sri Lanka | |

Declaración de Designación Preautoria: Además de las designaciones arriba efectuadas, el solicitante efectuará también, en virtud de la Regla 4.8(b), todas las designaciones que estén permitidas con arreglo al PCT, salvo la designación(es) indicada(s) en el Recuadro Suplementario que está siendo excluido de los alcances de esta declaración. El solicitante declara que esas designaciones adicionales están sujetas a confirmación y que cualquier designación que no se confirme antes de que expiren los 18 meses a partir de la fecha de prioridad, se considerará retirada por el solicitante al expirar dicho plazo. (la confirmación (incluyendo tarifas) deberá llegar a la Oficina Receptora dentro de ese plazo de 18 meses).

Cuadro complementario. Si no se utiliza el cuadro complementario, esta hoja no necesita ser incluida en el petitorio

1. Si en alguno de los cuadros, el espacio es insuficiente para proveer toda la información: en particular, en tal caso escriba "Continuación de cuadro No...." [Indique el número del cuadro] y proporcione la información de la misma manera como se requiere de acuerdo a los títulos del cuadro en los cuales el espacio es insuficiente;

(i) si más de dos personas están involucradas como solicitantes y/o inventores y no está disponible "Hoja de continuación" en tal caso, escriba "Continuación de cuadro III" e indique para cada persona adicional el mismo tipo de información como se requiere en el cuadro No. III. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado del Solicitante (es decir, su país) de residencia si no hay indicado más adelante un estado de residencia.

(ii) si en el cuadro II o en cualquiera de los subcuadros del cuadro III, la indicación se verifica "los países indicados en el cuadro complementario": en tal caso, escriba "Continuación del cuadro No. II" o "Continuación del cuadro III" o "Continuación de los cuadros No. II y No. III" (como pueda ser el caso), indique el nombre del(los) solicitante(s) involucrado(s) y, enseguida de (cada) tal nombre, el(los) país(es) (y/o, en donde sea aplicable, ARIPO, Patente Euroasiática, Patente Europea o Patente OAPI) para los propósitos de los cuales la persona nombrada es solicitante;

(iii) si en el cuadro II o en cualquiera de los subcuadros del cuadro III, el inventor o el inventor/solicitante no es inventor para los propósitos de todos los países designados o para los propósitos de los Estados Unidos de Norteamérica: en tal caso, escriba "Continuación del cuadro II" o "Continuación del cuadro No. III" o "Continuación de los cuadros II y III" (como pueda ser el caso), indique el nombre del(los) inventor(es) y enseguida de (cada) tal nombre, el(los) país(es) (y/o en donde sea aplicable, Patente ARIPO, Patente Euroasiática, Patente Europea o Patente OAPI) para los propósitos de los cuales la persona nombrada es inventor;

(iv) si, además del(los) agente(s) indicado(s) en el cuadro No. IV, hay agentes adicionales: en tal caso, escriba "Continuación del cuadro No. IV" e indique para cada agente adicional el mismo tipo de información como se requiere en el cuadro No. IV;

(v) si en el cuadro V, el nombre de algún país (u OAPI) está acompañado por la indicación "patente de adición," o "certificado de adición," o si en el cuadro V, el nombre de los Estados Unidos de Norteamérica está acompañado por una indicación "Continuación" o "Continuación en parte": en tal caso, escriba "Continuación del cuadro No. V" y el nombre de cada país involucrado (o OAPI) y después el nombre de cada país (u OAPI), el número del título original o solicitud original y la fecha de concesión del título de la patente o presentación de la solicitud original;

(vi) Si en el Recuadro VI existen más de tres solicitudes anteriores cuyo prioridad sea reivindicada: en tal caso, escriba "Continuación del cuadro No. VI" e indique para cada solicitud anterior original el mismo tipo de información como se requiere en el cuadro No. VI.

(vii) Si en el Recuadro VI la solicitud anterior es una solicitud ARIPO: en tal caso, escriba "Continuación del cuadro No. VI", especifique el número de forma correspondiente a la solicitud anterior e indique cuando menos un país parte de la Convención de París para la Protección de la Propiedad Industrial o un miembro de la Organización Mundial del Comercio para el cual se presentó esa solicitud anterior.

2. Si, con respecto a la declaración de designación precautoria contenida en el Recuadro V, el solicitante desea excluir cualquier Estado(s) de los alcances de esa declaración: en tal caso escriba "Designación(es) excluida(s) de la declaración de designación precautoria" e indique el nombre o clave de dos letras de cada País así excluido.

3. Si el solicitante reclama, con respecto a la Oficina designada, los beneficios de las estipulaciones de la ley nacional concerniente a descripciones no injustas o excepciones a la falta de novedad: en tal caso, escriba "Declaración concerniente con descripciones no injustas o excepciones a la falta de novedad" y proporcione aquella declaración posteriormente

CONTINUACIÓN DEL RECUADRO IV:

STERNE, Robert Greene; KESSLER, Edward J.; GOLDSTEIN, Jorge, A.; CORNWELL, David K.S.; DURKIN, Tracy-Gene G.; CIMBALA, Michele A.; RAY, Michael B.; SOKOHL, Robert E.; STEFFE, Eric K.; LEE, Michael Q.; LUDWIG, Steven R.; COVERT, John M.; ALCORN, Linda E.; BUGAISKY, Lawrence B.; FEATHERSTONE, Donald J.; MILLONIG, Robert C.

Todos los miembros anteriores pertenecen a la empresa:

STERNE, KESSLER, GOLDSTEIN & FOX P.L.L.C.
1100 New York Avenue, N.W. - Suite 600
Washington, D.C. 20005-3934
United States of America

Cuadro No. VI REIVINDICACIÓN DE PRIORIDADLas reivindicaciones de prioridad adicionales se indican en el recuadro complementario. ☐

Cuando la Solicitud anterior es:				
Fecha de presentación de solicitud anterior (día/mes/año)	No. de Solicitud anterior	Solicitud Nat: País o Miembro de la OMC	Solicitud Regional* Oficina Regional	Solicitud Internacional: Oficina receptora
Item (1) 03 diciembre 2001 (03.12.01)	60/334,554	US		
Item (2)				
Item (3)				

☒ La Oficina receptora es notificada mediante la presente que prepare y transmita a la Oficina Internacional una copia certificada de la(s) solicitud(es) anterior(es) (sólo si la solicitud anterior fue presentada en la Oficina que para los propósitos de la presente Solicitud Internacional es la oficina receptora) identificada(s) anteriormente como Item(s): (1).

*Cuando la solicitud anterior es una solicitud ARIPO, es obligatorio indicar en el Recuadro suplementario cuando menos un país miembro de la Convención de París para la Protección de la Propiedad Industrial para el cual se presentó esa solicitud anterior (Regla 4.10(b)(ii)). Véase el recuadro suplementario.

Cuadro No. VII AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Elección de la Autoridad de Búsqueda Internacional (ISA) Si dos o más Autoridades de Búsqueda Internacional son competentes para llevar a cabo la búsqueda internacional, indique la Autoridad escogida; se puede utilizar el código de dos letras: ISA/US	Petición para usar resultados de búsqueda anterior: referencia a tal búsqueda (si una búsqueda anterior ha sido llevada a cabo por o se le ha pedido a la Autoridad de Búsqueda Internacional): Fecha (día/mes/año) número País (u Oficina Regional)
---	---

Cuadro No. VIII LISTA DE VERIFICACIÓN: IDIOMA EN QUE SE PRESENTÓ

La solicitud internacional contiene el siguiente número de hojas:	Esta solicitud internacional está acompañada por el (los) siguiente(s) artículo(s) marcado(s) a continuación:
1. petitorio: 5 hojas	1. ☒ hoja de cálculo de tarifas
2. descripción (excluyendo el listado de secuencias): 50	2. ☐ poder general del apoderado por separado
3. reivindicaciones: 14 Hojas	3. ☐ copia del poder general del apoderado; número de referencia, al exista:
4. resumen 1 Hojas	4. ☐ Declaración que explique carencia de firma
5. dibujos: 6 Hojas	5. ☐ Documento(s) de prioridad identificado(s) en el Recuadro VI como artículo(s):
6. listado de secuencias de la descripción	6. ☐ traducción de la solicitud internacional al (idioma):
No. total de hojas: 76	7. ☐ Indicaciones separadas concernientes a los microorganismos depositados u otro material biológico
	8. ☐ listado de secuencia de nucleótidos y/o de aminoácidos en forma legible en computadora (declaración/disco)
	9. ☒ otros (especificar): hoja de transmisión

Figura de los dibujos que debe acompañar al resumen: NINGUNA Idioma de presentación de la solicitud internacional: INGLÉS

Cuadro No. IX FIRMA DEL SOLICITANTE O AGENTE

Enseguida de cada firma, indique el nombre de la persona que firma y la capacidad en la cual la persona firma (si tal capacidad no es obvia de la lectura del petitorio).

(Firmado)
Robert W. Esmond

Para uso de la Oficina receptora solamente

1. Fecha del recibo real de la solicitud internacional alegada:	2. Dibujos ☐ Recibidos ☐ no recibidos
3. Fecha corregida del vencimiento del recibo real a los documentos o dibujos recibidos posteriormente pero a tiempo que complementan la solicitud internacional alegada:	
4. Fecha del recibo a tiempo de las correcciones requeridas bajo el artículo 11(2) del PCT:	
5. Autoridad de Búsqueda Internacional especificada por la solicitante: ISA/	6. ☐ Transmisión de copia de búsqueda retardada hasta que la cuota de búsqueda sea pagada

Para uso de la Oficina Internacional solamente

Fecha del recibo de la copia de registro por la Oficina Internacional:
--

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT
NOTIFICACIÓN DEL REGISTRO
DE UN CAMBIO

(PCT Regla 92bis.1 e Instrucciones
Administrativas, Sección 422)

Para:
ESMOND, Robert, W.
Starna, Kessler, Goldstein & Fox
P.L.L.C.
1100 New York Avenue, N.W.
Suite 800
Washington, DC 20005-3934
United States of America

Fecha de envío por correo (día/mes/año)			
27 febrero 2004 (27.02.2004)			
Referencia de archivo del solicitante o mandatario	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE		
2035.002PC01			
Solicitud Internacional No.	Fecha de presentación internacional		
PCT/US2002/038483	03 diciembre 2002 (03.12.2002)		
1. Las siguientes indicaciones aparecen en el registro concerniente:			
☐ el solicitante ☒ el inventor ☐ el mandatario ☐ el representante común			
Nombre y dirección:		Estado de Nacionalidad	Estado de Residencia
CHEN, Andrew-Xian		Teléfono No.	
FAN, Jun		Facsímil No.	
YU, Xi-Yun		Teleprinter No.	
WHITEHOUSE, Martha, J.			
2. La Oficina Internacional por la presente le notifica al solicitante que se ha registrado el siguiente cambio referente a:			
☐ la persona ☐ el nombre ☐ la dirección ☐ La nacionalidad ☐ la residencia			
Nombre y dirección:		Estado de Nacionalidad	Estado de Residencia
		Teléfono No.	
		Facsímil No.	
		Teleprinter No.	
3. Observaciones adicionales si son necesarias:			
La condición de las personas del Recuadro 1 ha sido cambiada a inventores solamente.			
4. Se ha enviado una copia de la presente notificación a:			
☒ la Oficina Receptora		☐ Las Oficinas Designadas concernientes	
☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional		☒ Las Oficinas Elegidas concernientes	
☒ la Autoridad del Examen preliminar Internacional		☐ Otros:	
Oficina Internacional de la WIPO 34, chemin des Colombettes 211 Geneva 20, Switzerland Fax No: (41-22) 338.89.70		Empleado autorizado: Elisabeth KÖNIG (Fax 338 8970) Tel. No.: (41-22) 338 8748	

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

De la AUTORIDAD INTERNACIONAL DE EXAMEN PRELIMINAR

A:

ROBERT W. ESMOND
 STERN, KESSLER, GOLDSTEIN & FOX PLLC
 1100 NEW YORK AVENUE, NW - SUITE 600
 WASHINGTON, DC 20005-3934

PCT

OPINIÓN ESCRITA (Regla 86 PCT)

Referencia de archivo del Solicitante o Agente 2035.002PC01		Fecha de remisión (día/mes/año) 10 NOV 2003
Solicitud Internacional No. PCT/US02/38483		PLAZO DE RESPUESTA dentro de un período de 2 meses/días a partir de la anterior fecha de remisión
Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 03 diciembre 2002 (03.12.2002)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 03 diciembre 2001 (03.12.2001)	
Clasificación Internacional de Patente (CIP) o ambas clasificación nacional y CIP CIP(7): A61K 31/59 y CL US: 514/167,168		
Solicitante NOVACEA, INC.		

1. Esta opinión escrita es la **primera** (primera, etc.) redactada por esta Autoridad Internacional de Examen Preliminar.

2. Este informe contiene indicaciones y páginas correspondientes a los siguientes temas:

- | | | |
|------|-------------------------------------|---|
| I | ☒ | Base de la opinión |
| II | ☐ | Prioridad |
| III | ☐ | Sin establecimiento de opinión con respecto a la novedad, etapa inventiva y aplicabilidad industrial |
| IV | ☐ | Falta de unidad de la invención |
| V | ☒ | Declaración razonada bajo la Regla 86.2(a)(II) con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que fundamentan tal declaración |
| VI | ☐ | Ciertos documentos citados |
| VII | ☐ | Ciertos defectos en la solicitud internacional |
| VIII | ☐ | Ciertas observaciones acerca de la solicitud internacional |

3. Por la presente, el solicitante es invitado a responder a esta opinión.

¿Cuándo? Véase el plazo límite anteriormente indicado. -El solicitante puede, antes de la expiración del plazo, solicitar a esta Autoridad que le otorgue una extensión, véase la Regla 86.2(d).

¿Cómo? Remitiendo una respuesta por escrito, acompañada, cuando fuere apropiado, por enmiendas, de conformidad con la Regla 86.3. Para la forma y lenguaje de las enmiendas, véase las Reglas 86.8 y 86.9

También Para una oportunidad adicional para remitir enmiendas, véase la Regla 86.4
 Para la obligación del examinador de considerar las enmiendas y/o argumentos, Regla 86.4bis
 Para una comunicación informal con el examinador, véase la Regla 86.6.

Si no se presenta respuesta, el informe del examen preliminar internacional se establecerá con base en la presente opinión.

4. La fecha final para la cual el informe del examen preliminar internacional debe quedar establecido, de conformidad con la Regla 86.2 es:
03 ABRIL 2004 (03.04.2004)

Fecha de envío de la demanda	Fecha de finalización de este informe
Nombre y dirección postal de la IPEA/US Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Comisionado de Patentes P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Fax: (703)305-3230	Funcionario autorizado (Firmado) Barbara P. Badio, Ph.D. Empleado de trámites (Incluyendo extensión de plazos) No. telefónico: 703-308-1235

Formulario PCT/IPEA/408 (hoja de cubierta) (julio de 1999)

OPINION ESCRITA

SOLICITUD INTERNACIONAL NO.

PCT/US02/38483

I. Base de la opinión

1. Con respecto a los elementos de la solicitud Internacional (hojas substitutas, las cuales han sido proporcionadas a la Oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el Artículo 14, se mencionan en esta opinión como "presentada originalmente"):

- ☒ la solicitud internacional como se presentó originalmente.
- ☒ la descripción páginas 1-50, como se presentaron originalmente;
 páginas NINGUNA, presentadas con la solicitud;
 páginas NINGUNA, presentadas con el documento del _____;
 páginas _____, recibidas el _____ con el documento del _____.

- ☒ las reivindicaciones Nos. 51-84, como se presentaron originalmente;
 Nos. NINGUNA, como se enmendaron bajo el Artículo 19;
 Nos. NINGUNA, presentadas con la solicitud;
 Nos. NINGUNA, presentadas con el documento del _____;
 Nos. _____, recibidas el _____ con el documento del _____.

- ☒ los dibujos hojas/fig. 1-7, como se presentaron originalmente;
 hojas/fig. NINGUNA, presentados con la solicitud;
 hojas/fig. NINGUNA, presentados con el documento del _____;
 hojas/fig. _____, recibidos el _____ con el documento del _____.

- ☐ el listado de secuencias parte de la descripción:
 páginas NINGUNA, como se presentaron originalmente;
 páginas NINGUNA, presentado con la solicitud;
 páginas NINGUNA, presentado con el documento del _____.

2. Con respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron proporcionados a esta Autoridad en el idioma en el cual se presentó la solicitud Internacional, a menos que se indique de otra manera según este artículo. Estos elementos estuvieron disponibles o fueron proporcionados a esta Autoridad en el siguiente idioma el cual es:

- ☐ el idioma de traducción proporcionado para el propósito de la búsqueda Internacional (según la Regla 23.1(b)).
- ☐ el idioma de publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3(b)).
- ☐ el idioma de traducción proporcionado para los propósitos del examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos descrita en la solicitud Internacional, la opinión escrita se estableció con base en el listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud Internacional en forma impresa.
- ☐ presentado junto con la solicitud Internacional en forma legible por computadora
- ☐ proporcionado subsecuentemente a esta Autoridad en forma escrita.
- ☐ proporcionado subsecuentemente a esta Autoridad en forma legible por computadora
- ☐ se ha proporcionado la declaración de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsecuentemente no va más allá de la descripción en la solicitud Internacional tal como fue presentada.
- ☐ se ha proporcionado la declaración de que la información grabada en computadora en forma legible es idéntica al listado de secuencias entregado por escrito

4. ☐ Las enmiendas han dado como resultado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas NINGUNA
- ☐ las reivindicaciones, Nos. NINGUNA
- ☐ Los dibujos, hojas/fig. NINGUNA

5. ☐ Esta opinión ha sido establecida como si (algunas de) las enmiendas no se hubieran hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la descripción como se presentó, tal como se indica en el recuadro suplementario (Regla 70.2(c)).

*Las hojas substitutas, las cuales han sido suministradas a la Oficina receptora en respuesta a una invitación según el Artículo 14, se mencionan en esta opinión como "presentada originalmente".

6. Observaciones adicionales, si es necesario:

OPINION ESCRITA

SOLICITUD INTERNACIONAL NO.

PCT/US02/38483

V. Testimonio razonado bajo el Artículo 86.2 (a)(II) con respecto a la novedad, etapa inventiva y aplicabilidad Industrial; citas y explicaciones que apoyan tal testimonio.

1. TESTIMONIO

Novedad (N)	Reivindicaciones <u>NINGUNA</u>	Si
	Reivindicaciones <u>1-103</u>	No
Etapa Inventiva (IS)	Reivindicaciones <u>NINGUNA</u>	Si
	Reivindicaciones <u>1-103</u>	No
Aplicabilidad Industrial (AI)	Reivindicaciones <u>1-103</u>	Si
	Reivindicaciones <u>NINGUNA</u>	No

2. CITAS Y EXPLICACIONES

Las reivindicaciones 1-103 carecen de novedad según el Artículo 33(2) del PCT, ya que son anticipadas por Eugster et al. (Patente Norteamericana U.S. No. 5,502,224).

Eugster et al. describen concentrados que contienen (a) compuestos de ésteres o fosfatidas de vitamina D o vitamina E o combinaciones de los mismos; (b) un disolvente o mezcla de disolventes; (c) un tensoactivo o mezcla de tensoactivos; (d) una vitamina o provitamina y (e) un ácido graso libre (véase el artículo completo, especialmente la columna 7, renglones 14-38; columna 16, renglón 58 - columna 22, renglón 48). La referencia enseña el uso de dichos concentrados para inhibir el crecimiento de células tumorales o como agentes profilácticos contra oncosis en seres humanos y animales (véase la columna 12, renglones 38-47) y varias vías de administración (véase la columna 9, renglón 55 a columna 12, renglón 37). Con base en las enseñanzas de la referencia citada, las composiciones y el método de uso descritos por las presentes reivindicaciones, son obvios prima facie..

-----NUEVAS CITAS -----

OPINIÓN ESCRITA

SOLICITUD INTERNACIONAL NO.

PCT/US02/38483

Recuadro suplementario

(A ser utilizado cuando el espacio de cualquier recuadro precedente no es suficiente)

FECHA LÍMITE:

La fecha límite establecido para responder a una Opinión Escrita no puede ser excedida. 37 CFR 1.484(d). Cualquier respuesta recibida después de la expiración de la fecha límite establecida en la Opinión Escrita, no se tomará en consideración al preparar el Reporte del Examen Preliminar Internacional.

2035.002PC01

EN LA AUTORIDAD DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL (IPEA/US)**BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES**

En respuesta a la Solicitud de: NOVACEA, INC.

Solicitud Internacional No. PCT/US02/38483

Fecha de Presentación Internacional: 03 diciembre 2002

Cédula del Abogado No. 2035.002PC01

**Título: Composiciones Farmacéuticas que Comprenden
Compuestos Activos de Vitamina D*****Enmiendas Según el Artículo 34(2) del PCT***Comisionado de Patentes
Apartado Postal PCT
Alexandria, VA 22313-1450

Señor:

De conformidad con la Regla 66.5, el Solicitante requiere que las siguientes enmiendas, hechas de la manera especificada por la Regla 66.8, sean procesadas antes del examen. Estas enmiendas son necesarias para presentar los dibujos formales en la solicitud.

Enmiendas

Favor de ingresar las siguientes enmiendas:

Favor de reemplazar las Figuras 1, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 5C y 6 por las Figuras formales anexas 1, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 5C y 6 en la solicitud presentada.

Explicación de las enmiendas

Las Figuras 1, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 5C y 6 enviadas con este documento, no contienen material nuevo. Las Figuras 1, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 5C y 6 enviadas con este documento, son las versiones formales de los dibujos informales originalmente enviados el 3 de diciembre del 2002.

Aunque la Autoridad del Examen Preliminar Internacional no requiere el envío de dibujos formales, los Solicitantes buscan que las Figuras formales 1, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 5C y 6 sean aceptadas.

Sumario

Los Solicitantes por medio de la presente envían las Figuras formales 1, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 5C y 6. No se ha agregado ningún material nuevo a la solicitud por las enmiendas presentadas aquí.

Los solicitantes respetuosamente piden que las Figuras enviadas con este documento sean introducidas en la solicitud archivada.

Respetuosamente,
STERNE, KESSLER, GOLDSTEIN & FOX P.L.L.C.
(Firmado)
Robert W. Esmond
Abogado de los Solicitantes
No. de Registro 32,893

Fecha: 01 julio 2003

Documentos adjuntos: Figuras Formales (Figs. 1, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 5C y 6)

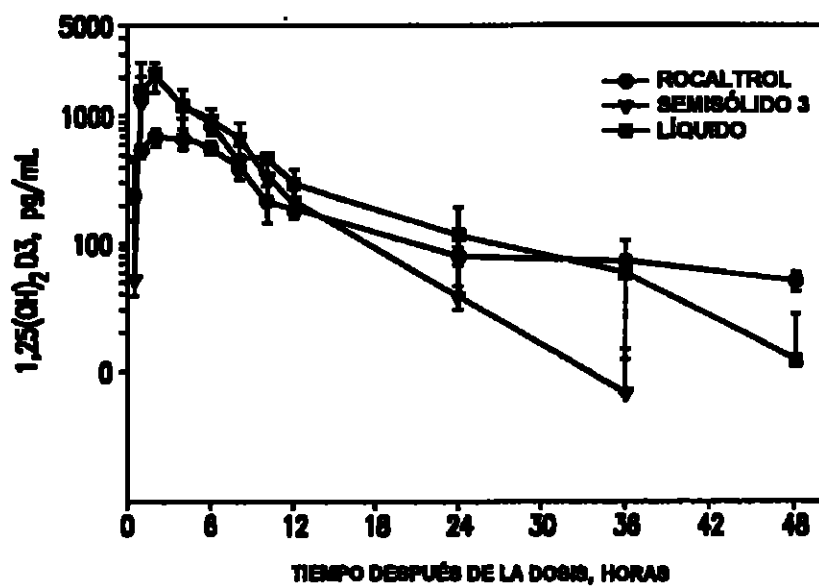
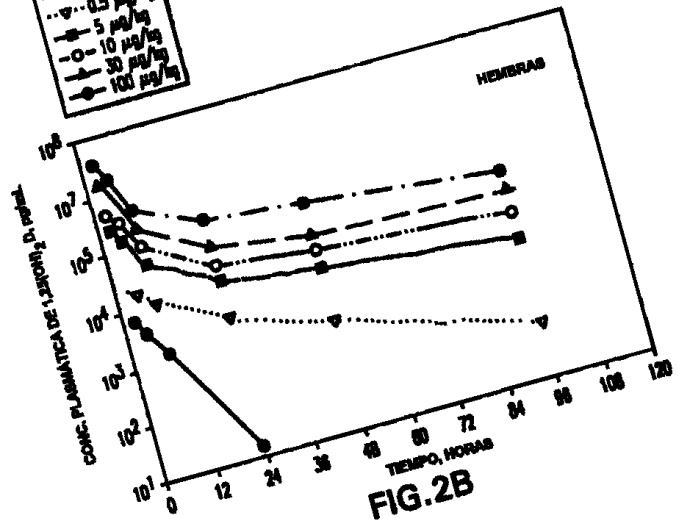
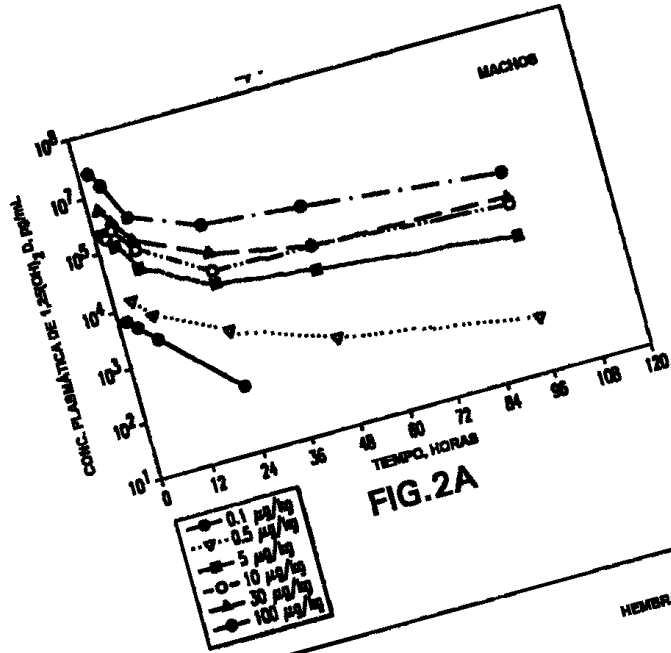


FIG. 1



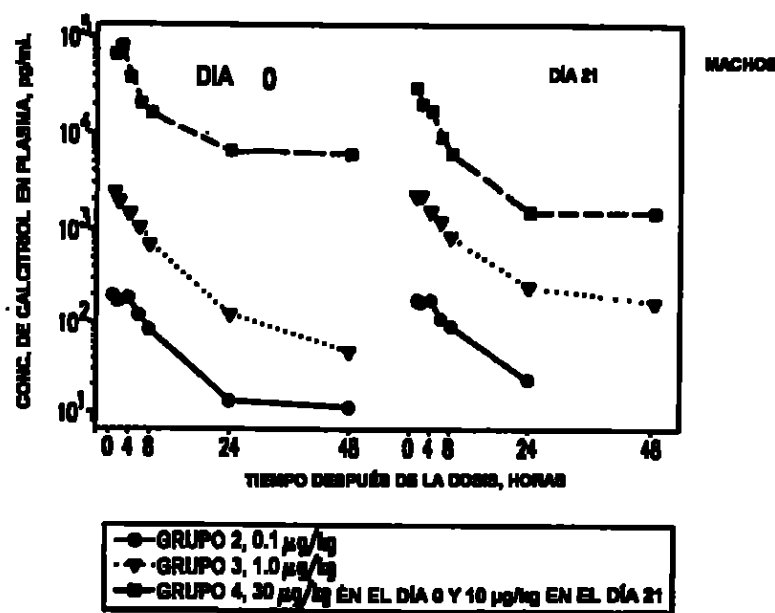


FIG.3A

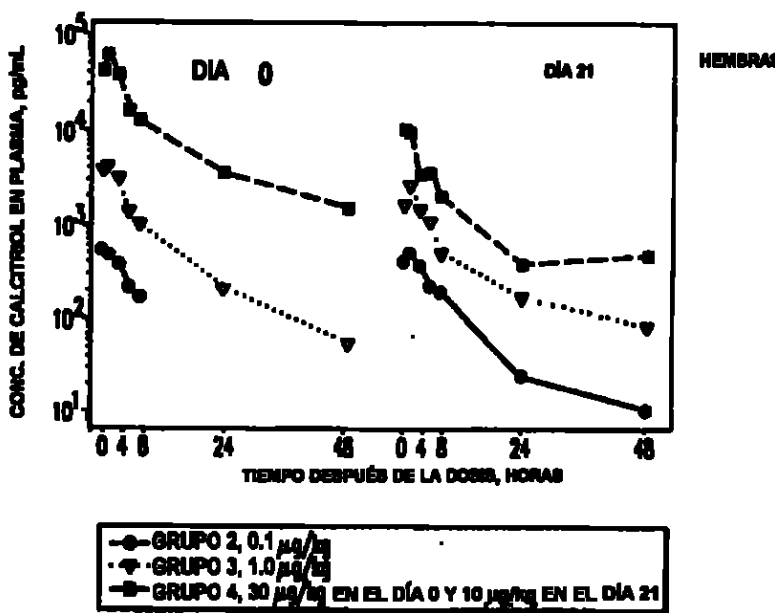


FIG.3B

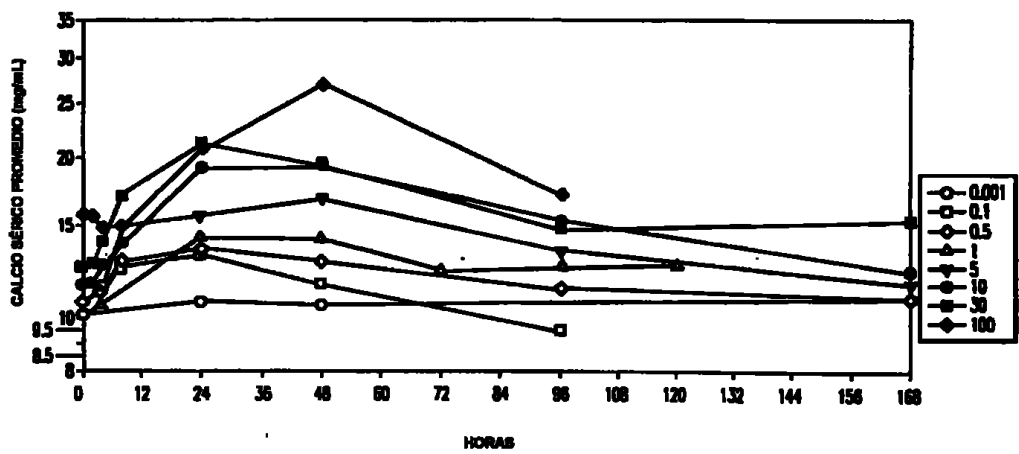


FIG.4A

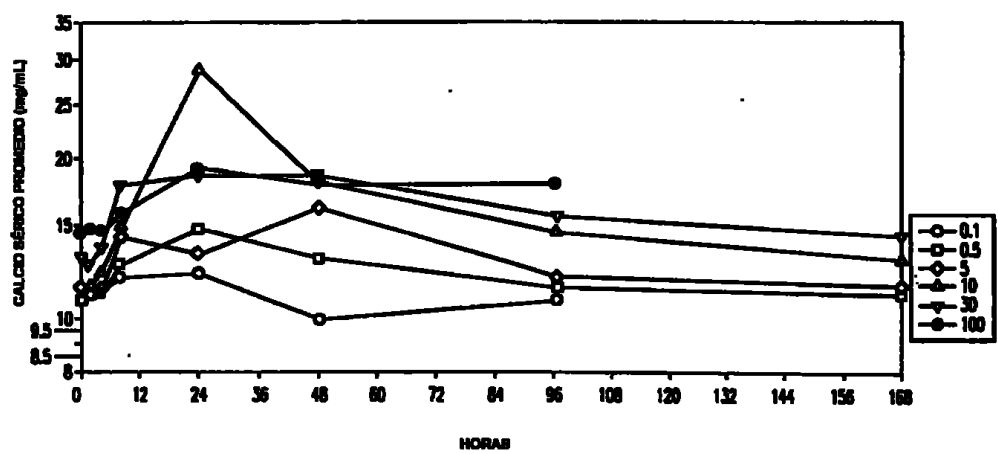
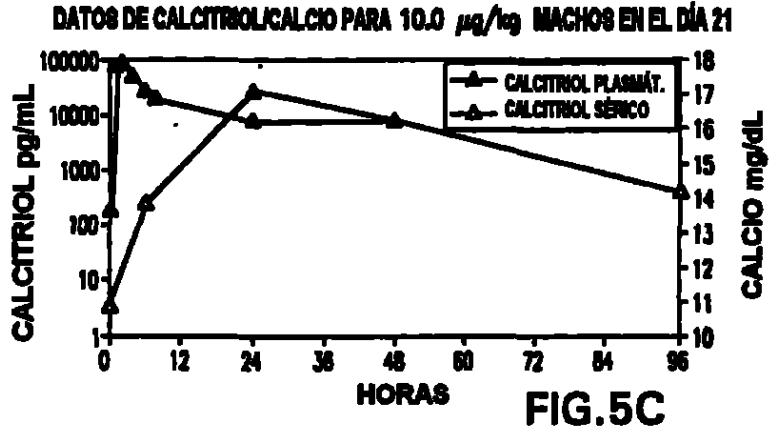
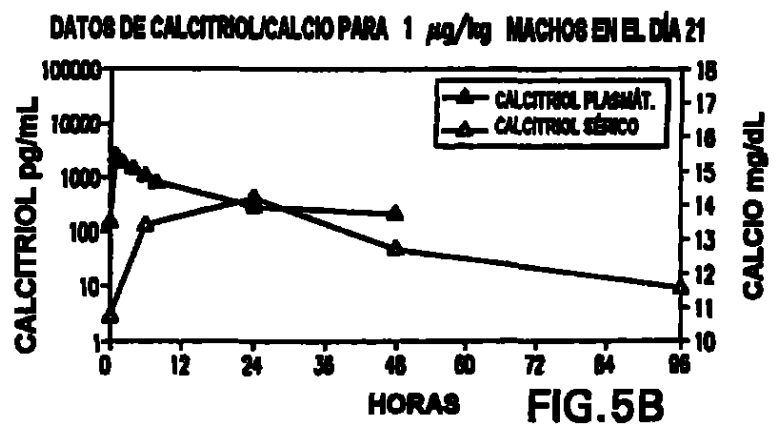
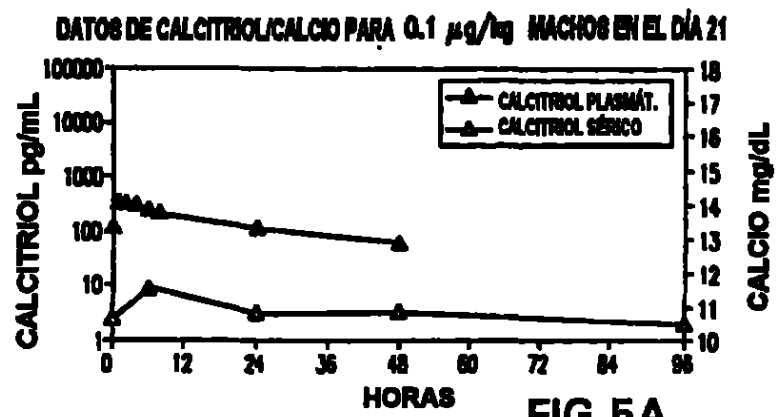


FIG.4B



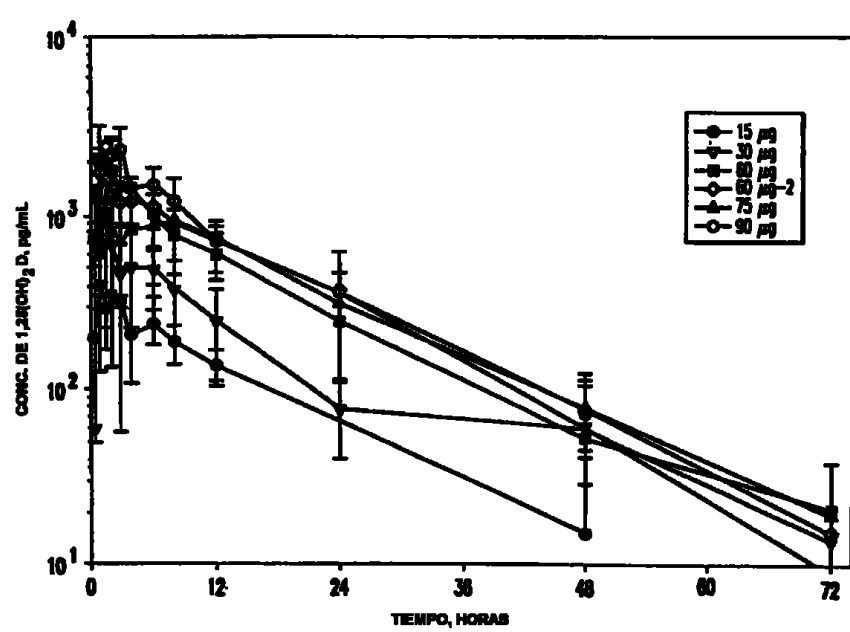


FIG.6

231

Radicación: 04061816 00000000
Fecha (DEF): 2004-06-29 16:59:06
Trámite: 011 PCI-PATENT 379 FIDE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 230

REQUISITOS NECESARIOS PARA REPRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	(\)	(X)
MODELO DE UTILIDAD	(\)	(X)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(X)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(X)
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(X)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Eduar Navarro

Fecha: 29-06-2004.

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
Apoderado
NOVACEA, INC.

Oficio N° 68275

2-559

ASUNTO:

Radicación N°	04-61816
Solicitud internacional	PCT/US02/38483
Fecha inicio fase nacional	03/07/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	416
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k Decisión 486).
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando éste fuere una persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
202044

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia