



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **123386** (13) **C2**

(51) МПК (2021.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/00

A61P 3/02 (2006.01)

A61P 3/14 (2006.01)

A61P 9/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

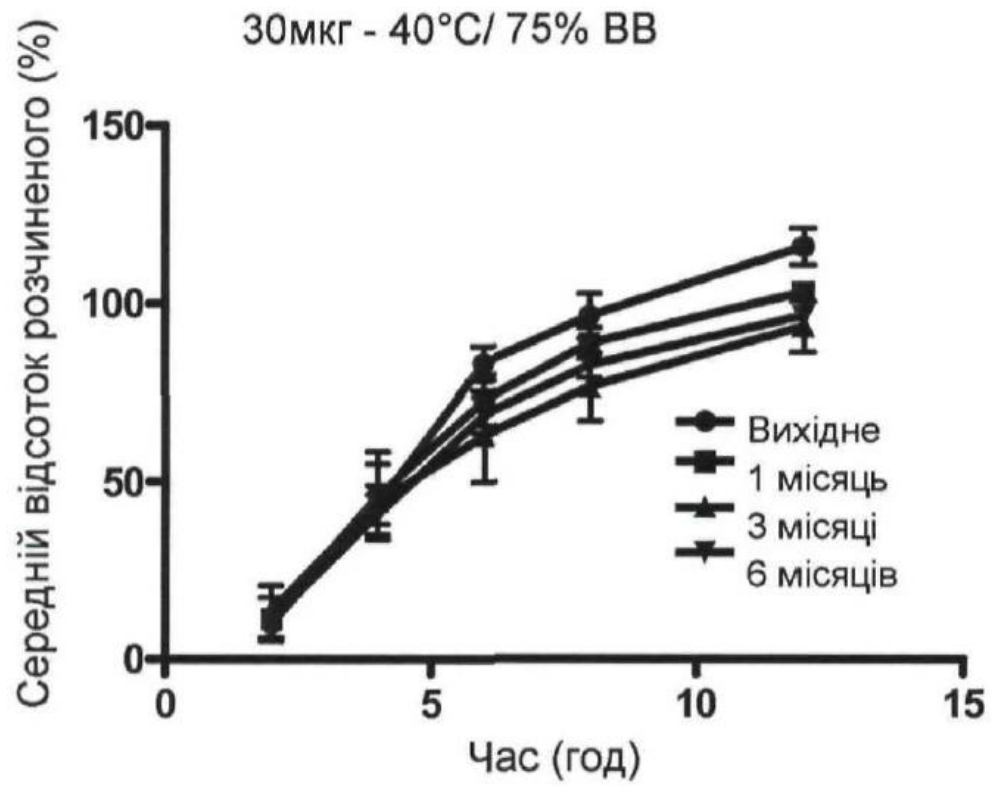
(21) Номер заявки:	а 2015 10090	(72) Винахідник(и): Уайт Джей А. (CA), Мельнік Джоел З. (US), Агудоаву Семмі А. (CA), Табаш Самір П. (CA)
(22) Дата подання заявки:	14.03.2014	(73) Володілець (володільці): ОПКО АЙЕЛЕНД ГЛОБАЛ ХОЛДІНГЗ, ЛТД., 10 Market St., #721 Camana Bay, Grand Cayman KY1-9006, Cayman Islands (KY)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	01.04.2021	(74) Представник: Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/801,896	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO2004/098617 A2, 18.11.2004, WO96/00074 A1, 04.01.1996, WO2012/145491 A2, 26.10.2012, RAPURI P B ET AL, "Effect of vitamins D2 and D3 supplement use on serum 25OHD concentration in elderly women in summer and winter", CALCIFIED TISSUE INTERNATIONAL, NEW YORK, NY, US, (20040201), vol. 74, no. 2, doi:10.1007/S00223-003-0083-8, ISSN 0171- 967X, pages 150 - 156, XP002454820 [A] 1-73 * the whole document *
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	15.03.2013	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US	
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.01.2016, Бюл.№ 2	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	31.03.2021, Бюл.№ 13	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2014/028132, 14.03.2014	

(54) СТАБІЛІЗОВАНИЙ СКЛАД ВІТАМІНУ D ІЗ МОДИФІКОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ І СПОСІБ ЙОГО ВВЕДЕННЯ

(57) Реферат:

Описаний стабілізований склад для контрольованого вивільнення сполуки вітаміну D. Склад містить один або обидва з 25-гідроксिवітаміну D₂ і 25-гідроксिवітаміну D₃ і сполуку целюлози. Стабілізований склад демонструє стабільний профіль розчинення після витримання за певних умов зберігання та демонструє поліпшені фармакокінетичні параметри у порівнянні з нестабілізованими складами.

UA 123386 C2



Фіг. 2А

Перехресне посилання на родинну заявку

[0001] Дана заявка претендує на пріоритет відповідно до 35 U.S.C. §119(e) відповідно до попередньої заявки США № 61/801896, поданої 15 березня 2013 р., опис якої включено в даний документ за допомогою посилання.

5 Рівень техніки
Область техніки

[0002] Даний опис відноситься, у цілому, до фармацевтичних композицій з контрольованим вивільненням. Більш конкретно, даний винахід відноситься до складів із контрольованим вивільненням для доставки сполуки вітаміну D, такої як сполука 25-гідроксिवітаміну D, для забезпечення її всмоктування в кишечнику, які придатні для тривалого зберігання.

Короткий опис рівня техніки

[0003] Метаболіти Вітаміну D, відомі як 25-гідроксивітамін D₂ і 25-гідроксивітамін D₃ (спільно називані "25-гідроксивітамін D"), являють собою жиророзчинні стероїдні прогормони, які беруть участь у підтримці нормальних рівнів кальцію та фосфору в кровотоці. Прогормон 25-гідроксивітамін D₂ виробляється з Вітаміну D₂ (ергокальциферолу), а 25-гідроксивітамін D₃ виробляється з Вітаміну D₃ (холекальциферолу) в основному під дією одного або більше ферментів, які перебувають у печінці. Два зазначені прогормони також можуть вироблятися поза печінкою з Вітаміну D₂ і Вітаміну D₃ (спільно називаних "Вітамін D") у певних клітинах, таких як ентероцити, які містять ферменти, ідентичні або подібні тим, які знайдені у печінці.

[0004] Прогормони 25-гідроксивітаміну D далі метаболізуються в нирках з утворенням високоактивних гормонів Вітаміну D. Прогормон 25-гідроксивітамін D₂ метаболізується з утворенням 1 α ,25-дигідроксивітаміну D₂; аналогічно, 25-гідроксивітамін D₃ метаболізується з утворенням 1 α ,25-дигідроксивітаміну D₃ (кальцитриолу). Вироблення цих активних гормонів із прогормонів 25-гідроксивітаміну D також зустрічається поза нирками в клітинах, які містять потрібний(і) фермент(и).

[0005] Склади з контрольованим вивільненням 25-гідроксивітаміну D₂ та/або 25-гідроксивітаміну D₃ можна вводити для лікування нестачі та дефіциту 25-гідроксивітаміну D без супрафізіологічних коливань внутрішньопросвітнього, внутрішньоклітинного рівнів і рівня в крові 25-гідроксивітаміну D і пов'язаних із цим наслідків; без істотного збільшення катаболізму введеного 25-гідроксивітаміну D і без серйозних побічних ефектів, пов'язаних із доповненням введенням Вітаміну D, а саме токсичності Вітаміну D. Склади з контрольованим вивільненням ефективно знижують РТН рівні без небажаного збільшення рівня кальцію та фосфору в сироватці крові та тому корисні для лікування вторинного гіперпаратиреозу, наприклад, у пацієнтів із ХХН. Див., наприклад, міжнародні заявки на патент №№ PCT/US2007/061521 і PCT/US2008/061579 і заявки на патент США № 12/109983, включені в даний документ за допомогою посилання.

[0006] Композиції з контрольованим вивільненням забезпечують істотне збільшення всмоктування 25-гідроксивітаміну D за допомогою транспорту через DBP (вітамін D сполучні білки) і зменшення всмоктування за допомогою транспорту в хіломікронах. Ці композиції також забезпечують підтримку по суті постійних рівнів 25-гідроксивітаміну D у крові протягом 24 годин після прийому дози препарату. При забезпеченні поступового, уповільненого та прямого вивільнення 25-гідроксивітаміну D₂/25-гідроксивітаміну D₃ та всмоктування переважно через циркулюючі DBP (а не через хіломікрони), піки концентрацій 25-гідроксивітаміну D в крові, а також внутрішньопросвітні та внутрішньоклітинні рівні, тобто супрафізіологічні рівні та пов'язаний з цим небажаний катаболізм можуть бути мінімізовані або усунуті. Крім того, при забезпеченні поступового й уповільненого вивільнення рівні 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові можна підвищити та підтримувати більш передбачувано, ніж при введенні складів із негайним вивільненням, що дозволяє підібрати підходящу дозу та знизити або виключити необхідність у частому моніторингу пацієнтів.

[0007] Щоб надати пацієнтам переваги складів із контрольованим вивільненням 25-гідроксивітаміну D, потрібно розробити стабілізовані фармацевтичні композиції, які зберігають необхідні показники розчинення складу протягом тривалого періоду часу, наприклад, після перевезення та зберігання.

Короткий опис винаходу

[0008] Даний винахід включає склад із контрольованим вивільненням Вітаміну D, який містить сполуку вітаміну D і сполуку целюлози.

[0009] Даний винахід також включає стабілізований для зберігання склад для контрольованого вивільнення сполуки вітаміну D у шлунково-кишковому тракту суб'єкта, який приймає зазначений склад всередину. Відповідно до одного аспекту, стабілізований склад

містить один або обидва з 25-гідроксिवітаміну D₂ та 25-гідроксивітаміну D₃ і стабілізуючий агент або стабілізуючу речовину, наприклад, сполуку целюлози. Стабілізовані склади згідно з даним винаходом із зазначеним(и) стабілізуючим(и) агентом(ами) можуть мати поліпшену або відносно поліпшену «стабільність при зберіганні» або стабільність після старіння, а також одну або

більше додаткових характеристик, у тому числі поліпшені фізичні, хімічні або біологічні властивості у порівнянні з відомими складами, які не містять таких агентів. Заявлені склади, отже, підходять для застосування як лікарські засоби, які мають тривалий строк зберігання, а також поліпшену біодоступність у порівнянні з підданими старінню нестабільними складами.

[0010] Згідно з одним варіантом реалізації, стабілізований склад включає один або обидва

з 25-гідроксивітаміну D₂ та 25-гідроксивітаміну D₃, ліпофільну основу (наприклад, воскову основу) і стабілізуючий агент (наприклад, сполуку целюлози). Згідно з одним аспектом, стабілізований склад включає один або обидва з 25-гідроксивітаміну D₂ та 25-гідроксивітаміну D₃, воскової основи та целюлозного стабілізуючого агента. Згідно з одним аспектом, зазначений склад включає один або обидва з 25-гідроксивітаміну D₂ та 25-гідроксивітаміну D₃, воскової основи й ефективну кількість сполуки целюлози для підтримки переважного ступеня стабілізації, описаної в даному документі.

[0011] Відповідно до одного з типів варіантів реалізації, стабілізований склад містить суміш несучої активний агент воскової основи, що містить один або обидва з 25-гідроксивітаміну D₂ та 25-гідроксивітаміну D₃, і целюлозний стабілізуючий агент, причому зазначений склад

забезпечує вивільнення кількості 25-гідроксивітаміну D у процесі *in vitro* розчинення після витримання в умовах зберігання протягом щонайменше одного місяця при 25 °C і відносній вологості 60%, яке в усі моменти часу розчинення у процесі проведення тесту на розчинення відрізняється від кількості, вивільнюваної в ті ж самі моменти часу розчинення у процесі *in vitro* розчинення, проведеного з свіжим продуктом, на 30% або менше.

[0012] Згідно з одним із типів варіантів реалізації, склад являє собою склад, спрямований на поліпшення контрольованого вивільнення сполуки вітаміну D. Відповідно до одного аспекту, поліпшення полягає в додаванні стабілізуючого агента до складу для контрольованого вивільнення сполуки вітаміну D у шлунково-кишковому тракті в суб'єкта, який приймає зазначений склад всередину. Відповідно до іншого аспекту, поліпшення полягає в ефективній кількості сполуки целюлози, доданої до складу для контрольованого вивільнення сполуки вітаміну D у шлунково-кишковому тракті суб'єкта, який приймає зазначений склад всередину, щоб забезпечити переважний ступінь стабільності, описаний в даному документі.

[0013] Згідно з одним варіантом реалізації, даний винахід включає стабільний склад для вповільненого вивільнення вітаміну D, який містить 25-гідроксивітамін D₂ або 25-гідроксивітамін D₃ або їхні комбінації та допоміжні речовини для вповільненого вивільнення, причому зазначений склад має профіль розчинення X при T₀, що зберігається відповідно до формули $X = T_0 \pm 30\%$ при зберіганні в умовах, вибраних, наприклад, із кімнатної температури та вологості навколишнього середовища, або при 25 °C і 60% BB, або при 40 °C і 75% BB.

[0014] Інші аспекти та переваги будуть очевидні для фахівців у даній області техніки з огляду нижченаведеного докладного опису з врахуванням наведених креслень. Оскільки зазначені композиції та способи допускають варіанти реалізації в різних формах, наведений опис включає конкретні варіанти реалізації, які призначені проілюструвати винахід, а не обмежити його конкретними варіантами, наведеними в описі винаходу.

[0015] Передбачається, що для композицій і способів, описаних у даному документі, факультативні ознаки, включаючи, але не обмежуючись зазначеними, компоненти, діапазони їх вмісту, замісники, умови та стадії, вибирають з опису різних аспектів, варіантів реалізації та наведених у даному документі прикладів.

Короткий опис креслень

[0016] На Фігурі 1 наведений профіль розчинення складів згідно з даним винаходом після зберігання протягом від 0 до 24 місяців при 25 °C і відносній вологості 60%. Час розчинення в годинах відкладено по осі x, а середнє значення у відсотках розчиненого 25-гідроксивітаміну D₃ показано на осі y. На Фігурах 1A, 1B і 1C представлені профілі розчинення складів, які містять 30 мкг, 60 мкг і 90 мкг 25-гідроксивітаміну D₃, відповідно.

[0017] На Фігурі 2 наведений профіль розчинення складів згідно з даним винаходом після зберігання протягом від 0 до 6 місяців при 40 °C і відносній вологості 75%. Час розчинення в годинах відкладено по осі x, а середнє значення у відсотках розчиненого 25-гідроксивітаміну D₃ показано на осі y. На Фігурах 2A, 2B і 2C представлені профілі розчинення складів, що містять 30 мкг, 60 мкг і 90 мкг 25-гідроксивітаміну D₃, відповідно.

[0018] На Фігурі 3 наведений профіль розчинення складів після зберігання протягом від 0 до 12 місяців при 25 °C та відносній вологості 60%. Час розчинення в годинах відкладено по осі

х, а середнє значення у відсотках % вивільнюваної номінальної кількості 25-гідроксिवітаміну D₃ показано на осі у. На Фігурі 3А представлений профіль розчинення складу порівняння, що не містить сполуки целюлози. На Фігурі 3В представлений профіль розчинення стабілізованого складу згідно з даним винаходом.

5 [0019] На Фігурі 4 наведені отримані середні значення концентрацій кальцифедіолу з поправкою на вихідні дані в терапевтичній групі (РК розподіл) пацієнтів, описаній у Прикладі 4, які приймали склад згідно з даним винаходом.

[0020] На Фігурі 5 наведені узагальнені результати РК параметрів з поправкою на вихідні дані для концентрацій кальцифедіолу в терапевтичній групі (РК розподіл) пацієнтів, описаних у
10 Прикладі 4, які отримували склад згідно з даним винаходом.

[0021] На Фігурі 6 наведені отримані середні значення рівнів 1,25-дигідроксिवітаміну D у сироватці з поправкою на вихідні дані у процесі 6-тижневого лікування (РК розподіл) для пацієнтів, описаних у Прикладі 4, які отримували склад згідно з даним винаходом.

15 [0022] На Фігурі 7 наведене узагальнення отриманих РК параметрів для повторної дози з поправкою на вихідні дані для 1,25-дигідроксिवітаміну D у сироватці в терапевтичній групі (РК розподіл) пацієнтів, описаних у Прикладі 4, які отримували склад згідно з даним винаходом.

[0023] На Фігурі 8 наведені отримані середні значення відсотка вихідних рівнів іРТН у плазмі у процесі 6-тижневого лікування (РК розподіл) для пацієнтів, описаних у Прикладі 4, які отримували склад згідно з даним винаходом.

20 [0024] На Фігурі 9 наведене узагальнення отриманих РК параметрів для повторної дози з поправкою на вихідні дані для іРТН у плазмі в терапевтичній групі (РК розподіл) пацієнтів, описаних у Прикладі 4, які отримували склад згідно з даним винаходом.

[0025] На Фігурах 10 і 11 наведені зміни у відсотках від вихідних даних при ЕОТ для іРТН у плазмі, що відносяться до впливу кальцифедіолу та 1,25-дигідроксिवітаміну D з поправкою на вихідні дані (AUC_{0-6 тижнів}) в РК розподілі для пацієнтів, описаних у Прикладі 4, які отримували
25 склад згідно з даним винаходом.

Докладний опис

[0026] У контексті даного опису терміни “контрольоване вивільнення” та “модифіковане вивільнення” використовуються взаємозамінно та відносяться до такого вивільнення сполуки вітаміну D, що вводиться, яке відрізняється від негайного вивільнення. У контексті даного опису терміни “уповільнене вивільнення” та “продовжене вивільнення” використовуються взаємозамінно та відносяться до вивільнення сполуки вітаміну D, що вводиться, протягом більш тривалого періоду часу в порівнянні з складом негайного вивільнення, що відображається на концентраціях сполуки вітаміну D у сироватці, які залишаються підвищеними з поправкою на
35 вихідні дані протягом більш тривалого періоду часу, ніж у випадку аналогічних складів негайного вивільнення. Вищевказані терміни необов'язково включають характеристику відкладеного вивільнення. Наприклад, склад із відкладеним вивільненням за типом контрольованого вивільнення буде характеризуватися C_{max} у деякий момент часу більший, ніж C_{max} для складу з негайним вивільненням. Як інший приклад, вивільнення сполуки 25-гідроксिवітаміну D переважно відбувається з такою швидкістю, що загальні рівні 25-гідроксिवітаміну D у крові або сироватці зберігаються або підвищуються у порівнянні з рівнями до прийому дози препарату протягом більш тривалого періоду часу, наприклад, від 4 до 24 годин або довше.

[0027] У контексті даного винаходу термін “сполука целюлози” може включати целюлозу (C₆H₁₀O₅)_n або похідну целюлози, якщо не зазначено інше. “Ефір целюлози” являє собою похідну целюлози, яка була хімічно модифікована із забезпеченням часткової або повної етерифікації гідроксильних груп у молекулі целюлози. Приклади похідних целюлози, які можна використати як стабілізуючі агенти, включають, не обмежуючись зазначеними, наприклад, целюлоронову кислоту (celluloronic acid), карбоксиметилцелюлозу, етилцелюлозу, гідроксietилцелюлозу, гідроксилпропілцелюлозу, гідроксилпропілметилцелюлозу, метилцелюлозу, поліаніонну целюлозу та їх комбінації. Різні марки кожної сполуки целюлози або стабілізуючого агента, що відповідають варіантам за, наприклад, молекулярною масою, в'язкістю, розчинністю та гідратацією також включені в обсяг зазначених термінів.

[0028] Передбачається, що будь-яка сполука вітаміну D, придатна для застосування у профілактичних і/або терапевтичних цілях, і її комбінації включені в описані в даному документі
55 склади. Вітамін D, 25-гідроксивітамін D, 1,25-дигідроксивітамін D та інші метаболіти й аналоги Вітаміну D також використовують як активні інгредієнти у фармацевтичних композиціях. Конкретні приклади включають, не обмежуючись зазначеними, Вітамін D₃ (холекальциферол), Вітамін D₂ (ергокальциферол), 25-гідроксивітамін D₃, 25-гідроксивітамін D₂, 25-гідроксивітамін D₄, 25-гідроксивітамін D₅, 25-гідроксивітамін D₇, 1α,25-дигідроксивітамін D₃, 1α,25-дигідроксивітамін D₂, 1α,25-дигідроксивітамін D₄ й аналоги вітаміну D (включаючи всі гідрокси та
60

дигідрокси форми), у тому числі 1,25-дигідрокси-19-нор-вітамін D₂ і 1 α -гідроксивітамін D₃. Відповідно до одного з типів варіантів реалізації, сполука вітаміну D включає одну або більше гідрокси форм, наприклад, комбінацію 25-гідроксивітаміну D₃ та 25-гідроксивітаміну D₂.

[0029] Сполука типу вітаміну D, передбачувано, зокрема, для застосування в складі згідно з даним винаходом, може включати 25-гідроксивітамін D₂, 25-гідроксивітамін D₃ або їхню комбінацію. 25-гідроксивітамін D₃ особливо цікавий. У контексті даного винаходу термін 25-гідроксивітамін D відноситься до одного або більше з 25-гідроксивітаміну D₃, 25-гідроксивітаміну D₂, 25-гідроксивітаміну D₄, 25-гідроксивітаміну D₅ або 25-гідроксивітаміну D₇ і мається на увазі, що при будь-якому посиленні на його кращий варіант реалізації являє собою один або більше з 25-гідроксивітаміну D₃ і 25-гідроксивітаміну D₂, переважно 25-гідроксивітамін D₃. Таким чином, у будь-якому та всіх складах згідно з даним винаходом, зокрема, передбачається, що активна речовина може включати один або обидва з 25-гідроксивітаміну D₂ і 25-гідроксивітаміну D₃, зокрема 25-гідроксивітамін D₃. У контексті даного винаходу сполука вітаміну D (або її комбінація) також відноситься до "активної" частини складу (або "активних" агентів), що відрізняє її від основи контрольованого вивільнення, стабілізуючого агента та інших допоміжних речовин. Для фармакокінетичних тестів, представлених в описі для зразків, у яких використовують 25-гідроксивітамін D₃ як активний інгредієнт, посилення на 25-гідроксивітамін D потрібно інтерпретувати як 25-гідроксивітамін D₃, і варто розуміти, що всі фармакокінетичні (PK) результати, з ним пов'язані (наприклад, t_{max} , C_{max} , AUC), відносяться до 25-гідроксивітаміну D₃.

[0030] В контексті даного винаходу "стабілізований" склад відноситься до складу, який демонструє стабільний *in vitro* профіль розчинення (відповідно до будь-якого параметра, описаного нижче) і контрольованого вивільнення (наприклад, уповільненого вивільнення) сполуки вітаміну D *in vivo*, протягом часу після первісного виробництва, наприклад, після фактичного зберігання або після зберігання в умовах прискореного випробування на стабільність. Вивільнення активного інгредієнта можна виміряти за допомогою підходящого *in vitro* способу розчинення, наприклад, одного з вже відомих в області техніки методів. У принципі, кожне з випробувань розчинності, описане в Американській Фармакопеї, USP 29-NF 24, Розчинення <711> фізичні випробування та визначення, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, 2006, сс. 2673–2682.; Європейській Фармакопеї 2.9. 3 Випробування на розчинність для твердих дозованих форм або Японській Фармакопеї 6.10 Тест на розчинність, можна використати для визначення стабільності складу. В цілях даного винаходу використали спосіб розчинення *in vitro* з Американської Фармакопеї, USP 29-NF 24, Розчинення <711> фізичні випробування та визначення, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, 2006, сс. 2673-2682, за допомогою Апарата 2 (спосіб із використанням лопатевої мішалки), як описано в розділі Приклади нижче.

[0031] У контексті даного винаходу t_{max} (або T_{max}) визначений як момент часу, в який концентрація активної сполуки у плазмі досягає свого максимуму в інтервалі введеної дози після введення складу згідно з даним винаходом. Якщо вводиться одна сполука 25-гідроксивітаміну D, наприклад, 25-гідроксивітамін D₃, t_{max} визначається як момент часу, в який концентрація сироваткового 25-гідроксивітаміну D₃ у плазмі досягає свого максимуму в інтервалі введеної дози після введення складу, якщо не зазначено інше.

[0032] Відповідно до інструкції NKF K/DOQI, у контексті даного винаходу достатність Вітаміну D визначається як рівень 25-гідроксивітаміну D у сироватці ≥ 30 нг/мл, нестача Вітаміну D визначена як рівень 25-гідроксивітаміну D у сироватці близько 16-30 нг/мл, середній дефіцит Вітаміну D визначений як рівень 25-гідроксивітаміну D у сироватці близько 5-15 нг/мл, і важкий дефіцит Вітаміну D визначений як рівень 25-гідроксивітаміну D у сироватці нижче 5 нг/мл.

[0033] В областях компетенції, які забороняють патентування способів, які включають досліди над тілом людини, значення терміна "введення" композиції суб'єкту-людині буде обмежено відносно контрольованої речовини, яку суб'єкт-людина приймає самостійно будь-яким способом (наприклад, перорально, за допомогою інгаляцій, місцевого застосування, ін'єкцій, прикріплення і так далі). Передбачається сама широка розумна інтерпретація, яка відповідає законам і регламентуючим вимогам, що визначають патентоспроможність об'єкта винаходу. В областях компетенції, які не забороняють патентування способів, які включають досліди над тілом людини, значення терміна "введення" композиції включає як способи, які припускають експерименти над тілом людини, так і вищевказані дії.

[0034] Зокрема, передбачається, що будь-яке чисельне значення, наведене в даному документі, включає всі значення від меншого значення до більшого значення, тобто всі можливі комбінації чисельних значень між найменшою величиною та найбільшою величиною, які наведені, розглядаються як зазначені в явному виді в матеріалах даної заявки. Наприклад, якщо діапазон концентрацій або діапазон позитивного ефекту вказується у вигляді від 1% до

50%, передбачається, що значення, такі як від 2% до 40%, від 10% до 30% або від 1% до 3% і так далі в явному виді перераховані в даному описі. Як інший приклад, передбачається, що зазначена концентрація приблизно 20% включає значення від 19,5% до 20,5%. Наведені лише приклади того, що зокрема передбачається.

5 [0035] У даному документі запропоновані склади для контрольованого вивільнення сполуки Вітаміну D у шлунково-кишковому тракті суб'єкта, який приймає зазначений склад всередину. Склад буде включати сполуку вітаміну D згідно з даним винаходом, компонент основи, що забезпечує зв'язування сполуки вітаміну D з можливістю наступного вивільнення та контрольоване вивільнення сполуки вітаміну D (наприклад, ліпофільна основа), і стабілізатор

10 (наприклад, сполука целюлози).
 [0036] Стабілізований склад згідно з даним винаходом після зберігання складу протягом якогось періоду часу вивільняє кількість 25-гідроксिवітаміну D у процесі *in vitro* розчинення, що по суті не відрізняється від процесу розчинення того самого складу відразу після виробництва та перед зберіганням. Наприклад, відповідно до одного варіанта реалізації, склад вивільняє

15 кількість 25-гідроксिवітаміну D у процесі *in vitro* розчинення після витримання в умовах зберігання протягом двох місяців при 25 °C та відносній вологості 60%, що відрізняється у будь-який заданий момент часу розчинення після чотирьох годин на 30% або менше у порівнянні з кількістю, яку вивільняють у той самий момент часу розчинення у процесі *in vitro* розчинення, проведеного перед витриманням складу при зазначених умовах зберігання (тобто

20 свіжовиготовленого продукту).

[0037] В таблиці нижче наведені приклади переважних ступенів стабільності при зберіганні, передбачуваних для варіантів реалізації даного винаходу після зберігання при 25°C і 60% ВВ, і альтернативно при 40°C і 75% ВВ для різних моментів часу після первісного виготовлення й у різні моменти часу в процесі випробування на розчинність. Ступені

25 стабільності при зберіганні виражені через максимальне відхилення від номінального потенціалу активності, тобто максимальна зміна, у %, величини LC. Також наведені альтернативні варіанти реалізації максимального відхилення.

Час (г)	1 місяць	3 міс.	6 міс.	9 міс.	12 міс.	18 міс.	24 міс.
Зберігання при 25 °C і 60% ВВ							
2	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%
4	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%
6	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%
8	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%
12	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%

Час (г)	1 місяць	3 міс.	6 міс.	9 міс.	12 міс.	18 міс.	24 міс.
Зберігання при 40 °C і 75% ВВ							
2	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%
4	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%
6	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%
8	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%
12	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%	30%, або 25%, або 20%, або 15%, або 10%

[0038] Згідно з одним з типів варіантів реалізації, склад буде мати переважні ступені стабільності, наведені в таблиці вище, відразу в декількох моментах часу в процесі проведення випробування на розчинність, наприклад, щонайменше одночасно в моменти часу через 2 та 4 години, необов'язково також у момент часу через 6 годин, додатково необов'язково також у момент часу через 8 годин і додатково необов'язково також у момент часу через 12 годин таким чином, що профіль розчинення після зберігання відповідає профілю розчинення свіжого продукту. Альтернативно, склад буде мати переважні ступені стабільності, наведені в таблиці вище, у щонайменше моменти часу через 2, 6 і 12 годин. Альтернативно, склад буде мати переважні ступені стабільності, наведені в таблиці вище, у щонайменше моменти часу через 4, 8 і 12 годин. Альтернативно, склад буде мати переважні ступені стабільності, наведені в таблиці вище, у щонайменше моменти часу через 2, 4 і 6 годин. Альтернативно, склад буде мати переважні ступені стабільності, наведені в таблиці вище, у щонайменше моменти часу через 4, 6, 8 і 12 годин або в усі моменти часу протягом 4 годин і після.

[0039] У будь-якому та всіх варіантах реалізації винаходу, описаних у таблиці вище, передбачається, що відхилення може бути позитивним (більше вивільнення) або негативним (менше вивільнення) стосовно свіжого продукту. Відповідно до одного з типів варіантів реалізації, передбачається, що відхилення буде мати негативний (менше вивільнення) напрямок у декількох часових точках. Більше того, відповідно до одного з типів варіантів реалізації, передбачається, що відхилення величини вивільнення у процесі розчинення буде негативним (менше вивільнення) у декількох часових точках, але у присутності в складі стабілізуючого агента.

[0040] Згідно з будь-яким передбачуваним в даному документі варіантом реалізації, профіль складу при вивільненні у процесі розчинення може мати характеристики будь-якого прикладу, наведеного нижче. Наприклад, склад може бути охарактеризований профілем вивільнення у процесі розчинення, який забезпечує вивільнення сполуки вітаміну D менше 30% через 2 години, більше 45% через 6 годин, і більше 80% через 12 годин, і далі необов'язково менше 60% через 6 годин.

[0041] Згідно з іншим типом реалізації винаходу, склад можна охарактеризувати профілем in vitro розчинення, який забезпечує вивільнення сполуки вітаміну D менше 30% через від 100 до 140 хвилин, більше 45% через від 5 до 7 годин, і більше 80% через від 11 до 13 годин. Відповідно до іншого типу реалізації винаходу, склад можна охарактеризувати профілем in vitro

розчинення, який забезпечує вивільнення сполуки вітаміну D менше 30% через 2 години, більше 45% через 6 годин, і більше 80% через 12 годин. Відповідно до зазначених типів реалізації винаходу, необов'язково зазначене вивільнення сполуки вітаміну D через від 5 до 7 годин становить менше 60% або через 6 годин становить менше 60%.

5 [0042] Згідно з іншим типом реалізації винаходу, склад можна охарактеризувати профілем *in vitro* розчинення, який забезпечує вивільнення сполуки вітаміну D від приблизно 20% до приблизно 40% через 2 години, щонайменше 35% через 6 годин і щонайменше 70% через 12 годин. Відповідно до іншого типу реалізації винаходу, склад можна охарактеризувати профілем *in vitro* розчинення, який забезпечує вивільнення сполуки вітаміну D від приблизно 25% до 10 приблизно 35% через 2 години, щонайменше 40% через 6 годин і щонайменше 75% через 12 годин. Відповідно до зазначених типів реалізації винаходу, необов'язково зазначене вивільнення сполуки вітаміну D становить, наприклад, 75% або менше через 6 годин, або 65% або менше через 6 годин, або 60% або менше через 6 годин.

15 [0043] Згідно з будь-яким варіантом реалізації, описаним в даному документі, стабілізований склад можна охарактеризувати t_{max} після введення лікарської форми пацієнту-людині, протягом щонайменше 4 годин, або щонайменше 8 годин, або щонайменше 12 годин, або щонайменше 18 годин, або щонайменше 20 годин, або щонайменше 24 годин, або щонайменше 28 годин, наприклад, у діапазоні від 4 до 96 годин, або в діапазоні від 18 до 30 годин, або в діапазоні від 13 до 28 годин, або становить 28 годин.

20 [0044] Згідно з будь-яким варіантом реалізації, передбачуваним даним винаходом, склад, який містить 25-гідроксिवітамін D можна охарактеризувати приведенням C_{max} з поправкою на вихідні дані на мікрограм 25-гідроксिवітаміну D у діапазоні від приблизно 0,0133 нг/мл до приблизно 0,04 нг/мл, якщо вводиться дорослій людині.

25 [0045] Згідно з будь-яким способом, передбачуваним даним винаходом, спосіб може включати введення стабілізованої лікарської форми для вповільненого вивільнення, що містить сполуку 25-гідроксिवітаміну D, пацієнту-людині, який включає введення ефективної кількості складу пацієнту для забезпечення величини C_{max} з поправкою на вихідні дані щонайменше приблизно 0,2 нг/мл і необов'язково менше 110 нг/мл, і додатково необов'язково 24 нг/мл або менше, наприклад, у діапазоні від приблизно 0,2 до приблизно 24 нг/мл.

30 [0046] Згідно з будь-яким способом, передбачуваним даним винаходом, спосіб може включати введення стабілізованої лікарської форми з вповільненим вивільненням, що містить сполуку 25-гідроксिवітаміну D, пацієнту-людині, який включає введення ефективної кількості складу пацієнту для забезпечення величини AUC_{0-inf} з поправкою на вихідні дані щонайменше 52 нг*г/мл, і необов'язково менше 34500 нг*г/мл, і додатково необов'язково приблизно 12000 35 нг*г/мл або менше, наприклад, у діапазоні від приблизно 52 нг*г/мл до приблизно 12000 нг*г/мл.

[0047] Згідно з будь-яким варіантом реалізації, описаним в даному документі, мається на увазі, що стабілізований склад після зберігання може бути біоеквівалентний свіжовиготовленому продукту. Так, наприклад, стабілізований склад після зберігання може 40 забезпечувати площу під кривою для активного компоненту (або загального вмісту 25-гідроксिवітаміну D у сироватці), AUC (наприклад, AUC_{0-inf} або AUC_{0-t}) у межах 90% довірчого інтервалу, або в межах від 80% до 125% середнього значення, або в межах від 80% до 120% середнього значення свіжого продукту. Додатково або як альтернатива, стабілізований склад після зберігання може забезпечувати максимум концентрації активного компонента в сироватці (або загального вмісту 25-гідроксिवітаміну D у сироватці), C_{max} (наприклад, C_{max} абсолютне або 45 C_{max} у порівнянні з вихідними даними) в межах 90% довірчого інтервалу, або в межах від 80% до 125% середнього значення, або в межах від 80% до 120% середнього значення свіжого продукту.

[0048] Згідно з одним варіантом реалізації, стабілізований склад містить один або обидва з 25-гідроксिवітаміну D₂ і 25-гідроксिवітаміну D₃, воскову основу та сполуку целюлози. 50 Відповідно до одного аспекту, стабілізований склад містить один або обидва з 25-гідроксिवітаміну D₂ і 25-гідроксिवітаміну D₃, воскову основу та целюлозний стабілізуючий агент. Згідно з іншим аспектом, склад містить один або обидва з 25-гідроксिवітаміну D₂ і 25-гідроксिवітаміну D₃, воскову основу й ефективну кількість сполуки целюлози для забезпечення переважного ступеня стабільності, описаного в даному документі, наприклад, у наведеній вище 55 таблиці або відповідно до будь-якого прикладу, описаного нижче. Наприклад, кількість може бути ефективною, щоб забезпечити різницю на 30% або менше між кількістю активного компонента, який вивільняється, у процесі *in vitro* розчинення після витримання в умовах зберігання протягом щонайменше одного місяця при 25 °C та відносній вологості 60% у будь-який момент часу розчинення та кількістю, яку вивільняють у той самий момент часу 60 розчинення у процесі *in vitro* розчинення, проведеного перед витриманням складу в

зазначених умовах зберігання, оскільки склад порівняння без стабілізуючого агента призведе до більшої різниці у вивільненні за допомогою розчинення після зберігання в зазначених умовах.

[0049] Згідно з одним аспектом, склад являє собою поліпшений склад для контрольованого вивільнення сполуки вітаміну D у шлунково-кишковому тракті суб'єкта, який приймає зазначений склад всередину. Згідно з одним варіантом реалізації, поліпшення полягає в додаванні целюлозного стабілізуючого агента до складу для контрольованого вивільнення сполуки вітаміну D у шлунково-кишковому тракті суб'єкта, який приймає зазначений склад всередину. Згідно з іншим варіантом реалізації, поліпшення полягає в ефективній кількості сполуки целюлози, доданої до складу для контрольованого вивільнення сполуки вітаміну D у шлунково-кишковому тракті суб'єкта, який приймає зазначений склад всередину для забезпечення переважного ступеня стабільності, описаного в даному документі, наприклад, у наведеній вище таблиці або згідно з будь-яким прикладом, описаним нижче. Наприклад, кількість може бути ефективною для забезпечення різниці на 30% або менше між кількістю активного компонента, який вивільняється, у процесі *in vitro* розчинення після витримувannya в умовах зберігання протягом щонайменше одного місяця при 25 °C та відносній вологості 60% у будь-який момент часу розчинення та вивільненою кількістю, у той самий момент часу розчинення у процесі *in vitro* розчинення, проведеного перед витримуванням складу в зазначених умовах зберігання, оскільки Склад порівняння без стабілізуючого агента призведе до більшої різниці у вивільненні за допомогою розчинення після зберігання в тих самих умовах.

[0050] Стабілізуючі агенти можуть включати сполуку целюлози. Приклади сполук целюлози та стабілізуючих агентів для застосування в стабілізованих складах згідно з даним винаходом можуть включати, не обмежуючись зазначеними, целюлоронову кислоту (cellulogonic acid), карбоксиметилцелюлозу, етилцелюлозу, гідроксилетилцелюлозу, гідроксилпропілцелюлозу, гідроксилпропілметилцелюлозу, метилцелюлозу, поліаніонну целюлозу та їхні комбінації. Також маються на увазі один або більше полуксамерів (наприклад, полуксамер 407), полі(етиленоксид) полімери (наприклад, POLYOX полімери виробництва Dow), повідони та високодисперсний діоксид кремнію (наприклад, AEROSIL 200, Evonik Industries AG, Ессен, Німеччина). Стабілізатор, наприклад, сполуки целюлози, переважно є присутнім у кількості щонайменше приблизно 5 % складу в перерахуванні на загальну масу складу за винятком будь-яких додаткових покриттів або оболонок (% мас.). Наприклад, сполука целюлози може бути присутньою у кількості щонайменше 5 мас. % складу, або щонайменше 10 мас. % складу, або щонайменше 15 мас. % складу, або більше 5 мас. % складу, або більше 10 мас. % складу, або більше 15 мас. % складу. Прийнятні діапазони включають від 5 мас. % до 30 мас. %, від 10 мас. % до 20 мас. %, від 10 мас. % до 15 мас. %, від 5 мас. % до 15 мас. % і від 7.5 мас. % до 12.5 мас. %. Приклади включають приблизно 5 мас. %, приблизно мас.6 %, приблизно 7 мас. %, приблизно 8 мас. %, приблизно 9 мас. %, приблизно 10 мас. %, приблизно 11 мас. %, приблизно 12 % мас., приблизно 13 мас. %, приблизно 14 мас. % і приблизно 15 мас. %. Буде зрозуміло, що стабілізуючий агент у контексті опису являє собою агент, який стабілізує профіль вивільнення при розчиненні (та, отже, також і профіль вивільнення *in vivo*) для запобігання значної зміни з часом у процесі зберігання за певних умов, наприклад, у звичайних умовах зберігання. Не передбачається, що інші агенти, відомі в області техніки як консерванти, які запобігають розкладанню активного компонента як такого, охоплюються поняттями "стабілізуючий агент" і "стабілізатор", хоча такі консерванти також маються на увазі для використання в складах згідно з даним винаходом.

[0051] Згідно з одним класом варіантів реалізації, сполука целюлози являє собою ефір целюлози. Приклади ефірів целюлози включають, не обмежуючись зазначеними, метилцелюлозу, гідроксилпропілметилцелюлозу, гідроксилетилметилцелюлозу, гідроксилетилцелюлозу, гідроксилпропілцелюлозу та їхні комбінації.

[0052] Гідроксилпропілметилцелюлоза (HPMC) особливо цікава. HPMC можна охарактеризувати однією або більше наступних ознак, які зокрема маються на увазі роздільно й у комбінації. Вміст, у %, метилокисильного компонента в HPMC може перебувати в діапазоні від 19 до 24. Вміст, у %, гідроксипропільного компонента може перебувати в діапазоні від 7 до 12. Динамічна в'язкість (2%-вого розчину у воді при 20°C) може становити щонайменше 50000 спз, або щонайменше 80000 спз, або в діапазоні від приблизно 80 до 120000 спз, або від 3000 до 120000 спз, або від 11000 до 120000 спз, або від 80000 до 120000 спз. Зокрема, динамічна в'язкість (2%-вого розчину у воді при 20°C) може перебувати в діапазоні від 80000 до 120000 спз. Величина рН (1%-вого розчину у воді) може перебувати в діапазоні від 5.5 до 8.0. Наприклад, відповідна гідроксилпропілметилцелюлоза, яка має всі вищевказані властивості, включаючи динамічну в'язкість (2%-вого розчину у воді при 20°C) у діапазоні від 80000 до

120000 спз, являє собою METHOCEL K100M CR (від компанії Dow Wolff Cellulosics, Мідланд, Мічиган).

[0053] Згідно з одним з типів варіантів реалізації, сполука целюлози буде нерозчинною в основі складу при температурі плавлення основних компонентів основи, наприклад, при 65°C або в діапазоні від 60 °C до 75 °C.

[0054] Згідно з одним з типів варіантів реалізації, сполука целюлози буде гідрофільною.

[0055] Фармацевтичні складки згідно з даним винаходом, які містять один або більше з 25-гідроксिवітаміну D₂ і 25-гідроксивітаміну D₃ та сполуку целюлози, мають несподівано поліпшену стабільність у порівнянні з складами без сполуки целюлози. Згідно з одним варіантом реалізації, стабілізований склад згідно з даним винаходом містить суміш несучої активний агент ліпофільної основи, яка містить один або обидва з 25-гідроксивітаміну D₂ і 25-гідроксивітаміну D₃, і целюлозний стабілізуючий агент, причому зазначений склад вивільняє кількість 25-гідроксивітаміну D у процесі *in vitro* розчинення після витримання в умовах зберігання протягом щонайменше одного місяця при 25 °C і відносній вологості 60%, що відрізняється у будь-який заданий момент часу розчинення на 30% або менше у порівнянні з кількістю, яку вивільняють у той самий момент часу розчинення у процесі *in vitro* розчинення, проведеного на свіжовиготовленому продукті.

[0056] Складки, які не стабілізовані, демонструють зміну в кількості активного інгредієнта, який вивільняється після того, як композиція зберігалася протягом деякого періоду часу, що показано у розділі «Приклади» нижче. Нестабілізований склад вивільняє кількість 25-гідроксивітаміну D після витримання в умовах зберігання, що може варіювати в заданий момент часу розчинення, наприклад, більше ніж на 30% у порівнянні з кількістю, яку вивільняють у той же самий момент часу розчинення у процесі *in vitro* розчинення, проведеного на свіжоприготовленому продукті. Зміни можливі вбік збільшення або зменшення швидкості розчинення в заданий момент часу розчинення, і зазначені зміни обумовлюють профіль розчинення, крива якого відрізняється від форми первісного профілю розчинення. Нестабілізований склад також демонструє різні *in vivo* ефекти у порівнянні з стабілізованим складом згідно з даним винаходом після зберігання відповідно до наведеного опису, наприклад, після 3 або більше місяців зберігання при 25 °C і 60% ВВ. Стабілізований склад демонструє відмінні клінічні фармакокінетичні параметри, такі як поліпшена біодоступність, у порівнянні з нестабілізованим складом після зберігання відповідно до наведеного опису, наприклад, після 3 і більше місяців зберігання при 25 °C і 60% ВВ. Стабілізований склад згідно з даним винаходом може мати основний склад, нестабільний при зберіганні, що поєднують з стабілізуючим агентом, який робить склад стабільним при зберіганні, як описано в даному документі.

[0057] Основа, яка зв'язує з можливістю наступного вивільнення та контролювано вивільняє активний компонент може являти собою, наприклад, ліпофільну основу, у тому числі, воскову основу. Воскова основа може забезпечити склад, що є твердим або напівтвердим при кімнатній температурі та твердим, напівтвердим або рідким при температурі тіла, переважно, напівтвердим або рідким при температурі тіла. Згідно з одним аспектом, воскова основа містить агент контролюваного вивільнення, емульгатор і сприятливу всмоктуванню речовину.

[0058] Приклади агентів контролюваного вивільнення, прийнятих для використання, включають, не обмежуючись зазначеними, воски, включаючи синтетичні воски, мікрокристалічний віск, парафіновий віск, карнаубський віск і бджолиний віск; похідні поліетоксильованого касторового масла, гідрогеновані рослинні масла, гліцеринові моно-, ди- або трибегенати; довголанцюгові спирти, такі як стеариловий спирт, цетиловий спирт і поліетиленгліколь; і суміші будь-яких вищевказаних речовин. Неперетравлювані воскові речовини, такі як тверді парафінові воски, є кращими.

[0059] Агент контролюваного вивільнення може бути присутнім у кількості щонайменше 5 мас.% складу, або більше приблизно 5 мас.% складу. Наприклад, залежно від використовуваного агента контролюваного вивільнення, агент контролюваного вивільнення може містити щонайменше 5 мас. % складу або щонайменше 10 мас. % складу, або щонайменше 15 мас. % складу, або щонайменше 20 мас. % складу, або щонайменше 25 мас. % складу, або більше 5 мас. % складу, або більше 10 мас. % складу, або більше 15 мас. % складу, або більше 20 мас. % складу, або більше 25 мас. % складу. Агент контролюваного вивільнення може бути присутнім у кількості 50 мас.% або менше, 40 мас.% або менше, 35 мас. % або менше, або 30 мас. % або менше. Прийнятні діапазони включають від 5 мас. % до 40 мас. %, від 10 мас. % до 30 мас. % і від 15 мас. % до 25 мас. %. Приклади включають приблизно 15 мас. %, приблизно 16 мас. %, приблизно 17 мас. %, приблизно 18 мас. %, приблизно 19 мас. %, приблизно 20 мас. %, приблизно 21 мас. %, приблизно 22 мас. %, приблизно 23 мас. %, приблизно 24 мас. % і приблизно 25 мас. %.

[0060] Приклади емульгаторів, які підходять для застосування в складах, включають, не обмежуючись зазначеними, ліпофільні агенти, що мають ГЛБ менше 7, такі як моногліцериди змішаних жирних кислот, дигліцериди змішаних жирних кислот; суміші моно- і дигліцеридів жирних кислот; ліпофільні полігліцериди складні ефіри; складні ефіри гліцерину, у тому числі гліцерину моноолеат, гліцерину діолеат, гліцерину моностеарат, гліцерину дистеарат, гліцерину монопальмітат і гліцерину дипальмітат; лакто-гліцеридні складні ефіри жирних кислот; пропіленгліколю складні ефіри, у тому числі пропіленгліколю монопальмітат, пропіленгліколю моностеарат і пропіленгліколю моноолеат; сорбітану складні ефіри, у тому числі сорбітану моностеарат, сорбітану сесквіолеат; жирні кислоти та їх мила, у тому числі стеаринова кислота, пальмітинова кислота й олеїнова кислота; і їхні суміші гліцерину моноолеат, гліцерину діолеат, гліцерину моностеарат, гліцерину дистеарат, гліцерину монопальмітат, і гліцерину дипальмітат; лакто-гліцеридні складні ефіри жирних кислот; складні ефіри пропіленгліколю, включаючи пропіленгліколю монопальмітат, пропіленгліколю моностеарат, і пропіленгліколю моноолеат; складні ефіри сорбітану, включаючи сорбітану моностеарат, сорбітансесквіолеат; жирні кислоти та їх мила, включаючи стеаринову кислоту, пальмітинову кислоту й олеїнову кислоту; та їхні суміші.

[0061] Переважний ліпофільний агент вибраний з гліцеридів та їхніх похідних. Переважні гліцериди вибрані з групи, яка складається з середньоланцюгових і довголанцюгових гліцеридів, каприлокапроїлу макрогліцеридів та їхніх сумішей.

[0062] Переважні середньоланцюгові гліцериди включають, не обмежуючись зазначеними, середньоланцюгові моногліцериди, середньоланцюгові дигліцериди, каприл/капринового тригліцериду, гліцерину монолаурат, гліцерину моностеарат, гліцеридів каприл/капринових гліцеридів, гліцерилмонокаприлату, гліцерину монодикаприлату, каприл/каприн/лінолевого тригліцериду та каприл/каприн/бурштинового тригліцериду.

[0063] Моногліцериди, які мають низьку точку плавлення є кращими для виготовлення складу. Переважні моногліцериди включають, не обмежуючись зазначеними, гліцерину моностеарат, гліцерину монопальмітат, гліцерину моноолеат, гліцерину монокаприлат, гліцерину монокапрат, гліцерину монолаурат і так далі, переважно, гліцерину моностеарат (GMS). GMS є натуральним емульгуючим агентом. Він добре розчинний у маслі, але погано розчинний у воді. GMS має величину ГЛБ 3.8. Ліпофільний емульгатор може бути присутній у кількості в діапазоні від приблизно 10 мас. % до приблизно 40 мас. %, або від приблизно 20 мас. % до приблизно 25 мас. %, наприклад. Інші приклади включають приблизно 20 мас. %, приблизно 21 мас. %, приблизно 22 мас. %, приблизно 23 мас. %, приблизно 24 мас. % і приблизно 25 мас. %.

[0064] Приклади відповідних сприятливому всмоктуванню речовин включають, не обмежуючись зазначеними, каприлокапроїл макрогліцеридів, таких як глікозильованих гліцеридів поліетилену, також відомих як поліглікозильовані гліцериди або PEGільовані гліцериди. PEGільовані гліцериди, які можна застосовувати в композиціях, включають, не обмежуючись зазначеними, суміші моногліцеридів, дигліцеридів і тригліцеридів і моно- та дизаміщених складних ефірів поліетиленгліколю, поліетилену глікозильованих гліцеридів мигдалю, поліетилену глікозильованих гліцеридів кукурудзи та поліетилену глікозильованого каприл/капринового тригліцериду. Сприятлива всмоктуванню речовина може мати величину ГЛБ від 13 до 18 або від 13 до 15.

[0065] Одна переважна сприятлива всмоктуванню речовина відома під торговельною назвою GELUCIRE (Gattefossé Corporation, Парамус, Нью Джерсі, США). GELUCIRE – добре відома допоміжна речовина, яка відноситься до класу складних ефірів жирних кислот гліцерину та PEGільованих складних ефірів, також відомих як поліглікозильовані гліцериди. GELUCIRE знаходить широке застосування, у тому числі, для одержання фармацевтичних композицій з уповільненим вивільненням. GELUCIRE сполуки інертні, напівтверді воскові амфільні матеріали, доступні з різними фізичними характеристиками, такими як точка плавлення, значення та розчинність у різних розчинниках. Вони поверхнево-активні за своєю природою та диспергують або розчиняються у водному середовищі з утворенням міцел, мікроскопічних глобул або везикул. Їх класифікують за точкою плавлення/ величиною ГЛБ. Точка плавлення виражається в градусах Цельсія. Можна вибрати одну або суміш різних марок допоміжної речовини GELUCIRE, щоб досягти бажаних характеристик точки плавлення та/або величини ГЛБ. Краща композиція GELUCIRE являє собою GELUCIRE 44/14, суміш лауроїл макрогліцеридів і лауроїл поліоксигліцеридів, які мають точку плавлення 44 °C і величину ГЛБ 14. Сприятлива всмоктуванню речовина може бути присутньою у кількості від приблизно 5 мас. % до приблизно 20 мас. %, або від приблизно 8 мас. % до приблизно 15 мас. %, наприклад. Інші приклади включають приблизно 8 мас. %, приблизно 9 мас. %, приблизно 10

мас. %, приблизно 11, мас. % приблизно 12 мас. %, приблизно 13 мас. %, приблизно 14 мас. % і приблизно 15 мас. %.

[0066] Низькі точки плавлення воскової основи забезпечують засоби введення фармацевтично активних інгредієнтів, наприклад, сполуки вітаміну D, такої як 25-D₂, 25-D₃ або обох, при температурах від приблизно 0 °C до приблизно 50 °C вище точки плавлення воскової основи та потім заповнення розплаву (розчину та/або дисперсії) у підходящі капсули. Капсули можуть бути різних типів, які сумісні з температурою розплавленого вмісту, у тому числі, м'які й тверді желатинові капсули та желатинові капсули тваринного або рослинного походження. Розплав затвердіває всередині капсул при охолодженні до кімнатної температури.

[0067] Відповідно до одного аспекту, стабілізований склад може додатково містити масляний носій для 25-гідроксिवітаміну D₂ і/або 25-гідроксिवітаміну D₃. Можна використати будь-яке фармацевтично прийнятне масло. Приклади включають тваринне (наприклад, рибне), рослинне (наприклад, бобів сої) і мінеральне масла. Масло переважно буде швидко розчиняти використовувану сполуку 25-гідроксивітаміну D. Переважні масляні носії включають неперетравлювані масла, такі як мінеральні масла, особливо рідкі парафіни, і сквален. Масляний носій може бути присутнім у діапазоні концентрацій від приблизно 10 мас. % до приблизно 50 мас. % складу, або від приблизно 15 мас. % до приблизно 45 мас. %, або від приблизно 20 мас. % до приблизно 40 мас. %, або від приблизно 30 мас. % до приблизно 40 мас. %, наприклад. Відповідно до одного з типів варіантів реалізації, прийнятний рідкий парафін можна охарактеризувати одним або більше з наступних параметрів: відносна щільність від приблизно 0,88 до 0,89; кінематична в'язкість (40 °C) від приблизно 64 сст до приблизно 70 сст; молекулярна маса 424; вміст, у %, парафінових вуглеводнів приблизно 59; і точка застигання - 24 °C. Співвідношення між восковою основою та масляним носієм можна оптимізувати для досягнення потрібної швидкості вивільнення сполуки вітаміну D. Таким чином, якщо використовують більш важкий масляний компонент, можна використати відносно меншу кількість воскової основи, а якщо використовують більш легкий масляний компонент, можна використати відносно більшу кількість воскової основи.

[0068] Стабілізовані композиції з контрольованим вивільненням згідно з даним винаходом, переважно, розробляють з вмістом 25-гідроксивітаміну D₂ і/або 25-гідроксивітаміну D₃ від 1 до 1000 мг на одиницю дози, наприклад, і одержують таким чином, щоб викликати контрольоване або по суті постійне вивільнення 25-гідроксивітаміну D₂/25-гідроксивітаміну D₃, необов'язково в клубовій кишці шлунково-кишкового тракту, у людини або тварин протягом тривалого періоду часу. Приклади дозувань включають від 1 мг до 1000 мг на одиницю дози, від 1 мг до 600 мг, від 1 мг до 400 мг, від 1 мг до 200 мг, від 1 мг до 100 мг, від 5 мг до 90 мг, від 30 мг до 80 мг, від 20 мг до 60 мг, від 30 мг до 60 мг, від 35 мг до 50 мг, від 5 мг до 50 мг і від 10 мг до 25 мг, наприклад 20 мг, 25 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг і 100 мг.

[0069] Згідно з одним переважним класом варіантів реалізації, склад із контрольованим вивільненням вивільняє щонайменше 70%, більш переважно, щонайменше 80% сполуки вітаміну D протягом перших 24 годин після прийому дози.

[0070] Переважно, 25-гідроксивітамін D₂, 25-гідроксивітамін D₃ або їхні комбінації разом із терапевтичними агентами можна вводити, наприклад, перорально, відповідно до описаних вище варіантів реалізації в дозованій кількості від 1 до 100 мг на день, наприклад. Згідно з одним із типів варіантів реалізації, дозування буде вибране таким чином, щоб забезпечити середній ріст 25-гідроксивітаміну D₃ у сироватці від приблизно 1 до 3 нг/мл в інтервалі дози.

[0071] Згідно з варіантами реалізації, описані в даному документі склади можна вводити, щоб збільшити та, переважно, також зберегти рівні 1,25-дигідроксивітаміну D у крові при 25 пг/мл, 30 пг/мл або вище, наприклад, 25-65 пг/мл протягом продовженого періоду часу, наприклад, щонайменше один місяць, щонайменше три місяці, щонайменше шість місяців або довше.

[0072] Згідно з одним аспектом, описані в даному документі склади можна вводити пацієнтам, щоб знизити або підтримати більш низькі рівні паратиреоїдних гормонів у сироватці, переважно, у кількості, що знижує РТН рівні на щонайменше 30% або альтернативно в кількості, необхідній для зниження рівнів РТН у сироватці до цільового діапазону у випадку ХХН стадії (наприклад, для стадії 3 воно становить 35-70 пг/мл (еквівалентно 3,85-7,7 пмоль/л), для стадії 4 становить 70-110 пг/мл (еквівалентно 7,7-12,1 пмоль/л) і для стадії 5 становить 150-300 пг/мл (еквівалентно 16,5-33,0 пмоль/л) (як визначено в K/DOQI Керівництві No. 1)).

[0073] Згідно з іншим аспектом, склади згідно з даним винаходом можна вводити пацієнту, який страждає від вторинного гіперпаратиреозу, обумовленого хронічною хворобою нирок (наприклад, стадії 3 або 4, або стадія 3, 4 або 5), щоб понизити рівень РТН у сироватці.

[0074] Описані дозування мають на увазі для будь-яких описаних у даному документі терапевтичних способів. Буде зрозуміло, що реальна краща кількість сполуки вітаміну D в окремому випадку буде варіювати відповідно до конкретних складених композицій, способом застосування та конкретним органом, який підлягає лікуванню. Дозування можна визначити за допомогою стандартних підходів, наприклад, за допомогою стандартного порівняння різниці активності гормону і відомого агента, наприклад, шляхом прийнятої загальноприйнятої фармакологічної методики.

[0075] Конкретні дози для кожного конкретного пацієнта можуть залежати від широкого ряду факторів, наприклад, від віку, маси тіла, загального самопочуття, статі, раціону харчування, режиму і способу введення, від швидкості виведення та від лікарських засобів, застосовуваних у комбінації, і тяжкості конкретного розладу, терапія якого застосовується.

[0076] Пацієнти, які потребують поповнення вітаміну D, включають здорових суб'єктів і суб'єктів із ризиком недостатчості або дефіциту вітаміну D, наприклад, суб'єкти із стадією 1, 2, 3, 4 або 5 ХХН; дитини, діти та дорослі, які не приймають збагачене вітаміном D молоко (наприклад, суб'єкти, які не переносять лактозу, суб'єкти з алергією на молоко, вегетаріанці, які не вживають молока, і діти на грудному вигодовуванні); суб'єкти з рахітом; суб'єкти з темною шкірою (наприклад, у США в 42% чорношкірих афроамериканок у віці від 15 до 49 років зафіксували дефіцит вітаміну D у порівнянні з 4% жінок з білою шкірою); люди літнього віку (у кого знижена здатність синтезувати вітамін D та які з більшою ймовірністю проводять час всередині приміщень); інституціоналізовані дорослі (хто більш імовірно перебуває всередині приміщень, включаючи суб'єктів із хворобою Альцгеймера або хворих психічно); суб'єкти, які закривають всі відкриті ділянки шкіри (як представники деяких релігій або культур); суб'єкти, які завжди використовують сонцезахисний крем (наприклад, застосування сонцезахисного крему з фактором захисту (SPF) 8 знижує вироблення вітаміну D на 95%, а з більш високим значенням фактора захисту SPF може ще більше знизити вироблення вітаміну D); суб'єкти з синдромом мальабсорбції жиру (включаючи, але не обмежуючись зазначеними, кістозний фіброз, холестатичне захворювання печінки, інші захворювання печінки, хвороби жовчного міхура, недостаточність ферменту панкреатину, хвороба Крона, запальні захворювання кишечника, спру або целиакія, або хірургічне видалення частини або всього шлунка та/або кишечника); суб'єкти із запальними захворюваннями кишечника; суб'єкти з хворобою Крона; суб'єкти з невеликими резекціями кишківника в анамнезі; суб'єкти з пародонтитом; суб'єкти, які приймають лікарські засоби, що підвищують дисиміляцію вітаміну D, у тому числі феноїти, фосфенітої, фенобарбітал, карбамазепін і рифампін; суб'єкти, які приймають лікарські засоби, що знижують абсорбцію вітаміну D, у тому числі холестираміні, коlestипол, орлістат, мінеральне масло та жиророзчинні замінники; суб'єкти, які приймають лікарські засоби, що інгібують активність вітаміну D, у тому числі кетоконазол; суб'єкти, які приймають лікарські засоби, що знижують всмоктування кальцію, у тому числі кортикостероїди; суб'єкти з ожирінням (вітамін D, розташований у жирових запасах, у меншому ступені біодоступний); суб'єкти з остеопорозом; пацієнти з низькою мінеральною щільністю кісткової тканини й остеопорозом і/або жінок у постменопаузний період. Згідно із звітом Інституту Медицини по рекомендованим нормам споживання вітаміну D, дані зі споживання продуктів харчування припускають, що середнє споживання вітаміну D жінками молодого та літнього віку перебуває нижче діючих рекомендацій; дані п'яснюють тим, що більше 50% жінок молодого та літнього віку не споживають рекомендовані кількості вітаміну D.

[0077] Необов'язково виключено із способів згідно з даним винаходом терапевтичне лікування суб'єктів, які страждають від нефрогенної остеодистрофії (у тому числі, від розм'якшення кісток і генералізованої фіброзної остеодистрофії).

[0078] Згідно з іншими аспектами, композиції та способи згідно з даним винаходом корисні для профілактики або терапевтичного лікування захворювань, чутливих до вітаміну D, тобто захворювань, при яких вітамін D, 25-гідроксивітамін D або активний вітамін D (наприклад, 1,25-дигідроксивітамін D) запобігає початку або прогресуванню захворювання, або знижує ознаки або симптоми захворювання. Такі чутливі до вітаміну D захворювання включають рак (наприклад, рак грудей, легенів, шкіри, меланому, рак товстої кишки, колоректальний, ректальний рак, рак простати та кісткової тканини). Було виявлено, що 1,25-дигідроксивітамін D викликає диференціацію клітин й/або інгібує проліферацію клітин *in vitro* для ряду клітин. Чутливі до вітаміну D захворювання також включають аутоімунні захворювання, наприклад, діабет I типу, розсіяний склероз, ревматоїдний артрит, поліміозит, дерматоміозит, склеродермію, фіброз, хворобу Грейвса, хворобу Хашимото, гостре або хронічне відторгнення трансплантата, гостру або хронічну хворобу «трансплантат проти хазяїна», запальні захворювання кишечника, хворобу Крона, системну червону вовчанку, синдром Шегрена, екзему та псоріаз, дерматит, включаючи атопічний дерматит, контактний дерматит, алергійний

дерматит і/або хронічний дерматит. Чутливі до вітаміну D захворювання також включають інші запальні захворювання, наприклад, астму, хронічну обструктивну хворобу легенів, полікістозну хворобу нирок, синдром полікістозу яєчників, панкреатит, нефрит, гепатит й/або інфекційні захворювання. Відомо також, що чутливі до вітаміну D захворювання включають гіпертензію та захворювання серцево-судинної системи. Отже, даний винахід припускає профілактичне або терапевтичне лікування суб'єктів, схильних до або страждаючих від захворювань серцево-судинної системи, наприклад, суб'єктів із атеросклерозом, артеріосклерозом, хворобою коронарної артерії, цереброваскулярним захворюванням, захворюванням периферичних кровоносних судин, інфарктом міокарда, ішемією міокарда, ішемією головного мозку, інсультом, серцевою недостатністю із застійними явищами, кардіоміопатією, ожирінням або іншими порушеннями ваги, розладами ліпідного обміну (наприклад, гіперліпідемія, дисліпідемія, включаючи супутню діабетичну дисліпідемію та змішану дисліпідемію - гіпоальфаліпопротеїнемію, гіпертригліцеридемію, гіпохолестеринемію та низький HDL (ліпопротеїн високої щільності)), порушеннями метаболізму (наприклад, метаболічний синдром, цукровий діабет II типу, цукровий діабет I типу, гіперінсулінізм, порушення перенесення глюкози, резистентність до інсуліну, ускладнення діабету, включаючи нейропатію, нефропатію, ретинопатію, виразки діабетичної стопи та катаракту) і/або тромбозом.

[0079] Захворювання, на які можна зробити сприятливий вплив за допомогою регулювання рівнів сполук вітаміну D, включають, не обмежуючись зазначеними: (i) у паращитоподібній залозі--гіпопаратиреоз, псевдогіпо-паратиреоз, вторинний гіперпаратиреоз; (ii) у підшлунковій залозі--діабет; (iii) у щитоподібній залозі--медулярний рак; (iv) на шкірі--псоріаз; загоєння дрібних ран; (v) у легенях--саркоїдоз і туберкульоз; (vi) у нирках--хронічна хвороба нирок, гіпофосфатемічний VDRR, вітамін D-залежний рахіт; (vii) у кістковій тканині--протівосудомне лікування, недосконалий кістковий фіброгенез, генералізована фіброзна остеодистрофія, розм'якшення кісток, остеопороз, остеопенія, склероз кісткової тканини, нефрогенна остеодистрофія, рахіт; (viii) в кишечнику--глюкокортикоїдний антагонізм, ідіопатична гіперкальціємія, синдром мальабсорбції, стеаторея, тропічні афти; і (ix) аутоімунні розлади.

[0080] Згідно з варіантами реалізації даного винаходу, захворювання, на які можна зробити сприятливий вплив за допомогою регулювання рівнів сполук вітаміну D, вибрані з раку, дерматологічних розладів (наприклад, псоріазу), захворювань паращитоподібної залози (наприклад, гіперпаратиреозу та вторинного гіперпаратиреозу), захворювань кісткової тканини (наприклад, остеопорозу) й аутоімунних розладів.

[0081] Склад можна одержати за допомогою методів, які перебувають у компетенції фахівця в даній області техніки. Наприклад, компоненти основи (наприклад, воскової або масляний носій) можна розплавити, якщо потрібно, щоб забезпечити текучу рідину, тим самим полегшуючи утворення гомогенної суміші. Активний компонент (наприклад, 25-гідроксिवітамін D₂ і/або 25-гідроксिवітамін D₃) додають до рідкого носія, наприклад, розчиненого в спиртї, наприклад, безводного, і змішують компоненти для забезпечення гомогенної суміші. Згідно з одним із типів варіантів реалізації, стабілізатор можна додати після того, як змішані всі компоненти основи (наприклад, віск або масла) і перед додаванням активного інгредієнта. Суміш можна охолоджувати та зберігати перед остаточним поділом на дозовані форми, наприклад, желатинові капсули.

[0082] Згідно з одним типом способу, порцію масляного носія, агент контрольованого вивільнення й емульгатор нагрівають до відносно високої температури (наприклад, 65 °C) і змішують перед додаванням сприятливої всмоктуванню речовини, після чого додатково перемішують до гомогенності, після охолоджують до проміжної підвищеної температури (наприклад, від 50 °C до 55 °C). В окремій посудині, антиоксидантний консервант і залишок від масляного носія змішуються та нагріваються до проміжної підвищеної температури (наприклад, 50 °C), потім поєднуються та змішуються з восковою основою до одержання гомогенного розчину. Далі, при перемішуванні додають стабілізатор. Далі, розчин сполуки(к) вітаміну D у спиртї поєднується з гомогенним восковим розчином, перемішується до одержання гомогенного розчину, переважно, заповнюється в капсули та після охолоджується до кімнатної температури. В іншому переважному способі, порцію масляного носія, агент контрольованого вивільнення й емульгатор нагрівають до температури від 55 °C до 60 °C і змішують перед додаванням сприятливої всмоктуванню речовини, після чого додатково перемішують до гомогенності. В окремій посудині, антиоксидантний консервант і залишок від масляного носія та стабілізатор змішують і нагрівають до температури від 55 °C до 60 °C, потім поєднують та змішують з восковою основою до одержання гомогенного розчину. Далі розчин сполуки вітаміну D у спиртї поєднують з гомогенним восковим розчином, перемішують до одержання гомогенного розчину, переважно, заповнюють у капсули та потім охолоджують до кімнатної температури.

[0083] Склад переважно поміщують у капсули перед введенням пацієнту, який потребує лікування. Такі капсули можуть бути твердими або м'якими, і м'які капсули становлять особливий інтерес. Склад можна заповнювати в желатинові капсули за допомогою стандартного устаткування для заповнення капсул, наприклад, шляхом розплавлювання складу і його внесення-заповнення в м'які капсульні оболонки. Приклад м'яких капсульних оболонок включає VEGICAPS і OPTISHELL технології (Catalent, Сомерсет, Нью-Джерсі, США). Альтернативно, склад можна формувати в одиницю лікарської форми за допомогою будь-якого підходящого процесу, наприклад, випускаючи таблетки, саше, драже, супозиторії та їм подібне.

[0084] Згідно з одним із типів варіантів реалізації, склад одержують для перорального введення. Згідно з іншим типом реалізації винаходу, склад одержують для введення у вигляді супозиторію, наприклад, ректального супозиторію.

[0085] Мається на увазі, що склад і способи застосування та виготовлення включають варіанти реалізації, у тому числі будь-яку комбінацію одного або більше додаткових факультативних елементів, ознак і стадій, додатково описаних нижче, якщо не зазначено інше.

[0086] Отже, згідно з одним із типів варіантів реалізації, склад додатково включає консервант, наприклад, антиоксидант. Бутильований гідрокситолуол (БНТ) є кращим.

[0087] Згідно з іншим типом реалізації винаходу, сполуку вітаміну D вводять у комбінації з одним або більше іншими терапевтичними агентами.

[0088] Якщо сполука вітаміну D вводиться в комбінації з одним або більше іншими терапевтичними агентами, співвідношення кожної із сполук у зазначеній комбінації, яке підлягає введенню, буде залежати від конкретного захворювання, що підлягає лікуванню. Наприклад, можна вибрати введення 25-гідроксिवітаміну D₂ і/або 25-гідроксивітаміну D₃ (наприклад, перорально) з однією або більше солей кальцію (призначена як кальцієва добавка або дієтичний препарат для зв'язування фосфатів), бісфосфонатами, кальциміметиками, нікотиновою кислотою, залізом, зв'язуючими фосфати речовинами, холекальциферолом, ергокальциферолом, активними стеролами вітаміну D, агентами контролю глікемічного індексу та кров'яного тиску, різними антинеопластичними агентами й інгібіторами CYP24 та іншими цитохромними P450 ферментами, які можуть розкладати агенти вітаміну D. Крім того, можна вибрати внутрішньовенне введення 25-гідроксивітаміну D₂ і/або 25-гідроксивітаміну D₃ з холекальциферолом, ергокальциферолом, активними стеролами Вітаміну D, агентами контролю глікемічного індексу та кров'яного тиску, різними антинеопластичними агентами й інгібіторами CYP24 та іншими цитохромними P450 ферментами, які можуть розкладати агенти вітаміну D. На практиці, більш високі дози сполук згідно з даним винаходом використовують, якщо терапевтичне лікування хворобливого стану являє собою бажане купірування, тоді як більш низькі дози зазвичай використовують у профілактичних цілях, зрозуміло, що конкретна доза, введена в кожному конкретному випадку, буде підібрана відповідно до конкретної сполуки, що підлягає введенню, захворюванням, що підлягає лікуванню, станом суб'єкта та інших супровідних обставин лікування, які можуть змінити активність лікарського засобу або відповідь на нього суб'єкта, що добре відомо фахівцям у даній області техніки.

[0089] Як зазначено вище, склад переважно заповнений у желатинові капсули, але також може бути введений в чистому виді або з одним або більше зовнішніми покриваючими шарами, наприклад, кишковорозчинним покриттям. Передбачається також, що склад може бути спресований у таблетки й у такому випадку можна включити одну або більше допоміжних речовин для пресування таблеток.

[0090] У складах і способах згідно з даним винаходом, кращі стадії, кращі компоненти, їхнє краще співвідношення в композиціях і кращі комбінації вищевказаного можна вибрати з різних конкретних Прикладів, наведених у даному описі. Наприклад, кращий склад включає 25-гідроксивітамін D (наприклад, приблизно 30 мг, приблизно 60 мг, або приблизно 90 мг 25-гідроксивітаміну D₃), приблизно 2 мас. % (наприклад, 2,32 мас. %) безводного етанолу, приблизно 10 мас. % (наприклад, 9,75 мас. %) GELUCIRE 44/14, приблизно 20 мас. % (наприклад, 20,00 мас. %) твердого парафіну, приблизно 23 мас. % (наприклад, 22,55 мас. %) GMS, приблизно 35 мас. % (наприклад, 35,36 мас. %) рідкого парафіну або мінерального масла, приблизно 10 мас. % HPMS і необов'язково невелику кількість консерванту (наприклад, 0,02 мас. % БНТ). Варіант складу буде включати приблизно 15% (наприклад, 15,29 мас. %) HPMS і приблизно 30 мас. % (наприклад, 29,88 мас. %) рідкого парафіну або мінерального масла.

Приклади

[0091] Наступні приклади ілюструють склади та способи їх одержання. Приклади наведені для ілюстрації та не призначені для обмеження обсягу даного винаходу.

[0092] Тест на розчинення *in vitro* у Прикладах проводили за допомогою USP апарату 2 (спосіб з лопатевою мішалкою), як описано в USP 29- NF 24, загальна глава <711> Розчинення,

за допомогою описаного нижче середовища розчинення. У цілому, зазначений спосіб протікає відповідно до наступних стадій. Помістити зазначений об'єм середовища для розчинення ($\pm 1\%$) у посудину зазначеного апарата, зібрати апарат, довести середовище для розчинення до $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ і вийняти термометр. Помістити одиниці дозування в апарат так, щоб уникати влучення пухирців повітря від поверхні одиниць дозування, і відразу встановити в апараті потрібну швидкість. У кожний зазначений момент часу відібрати проби із серединної зони між поверхнею середовища для розчинення та верхом ротаційної лопаті, не менше ніж 1 см від стінки посудини. Помістити відібрані для аналізу аліквоти в рівні обсяги свіжого середовища для розчинення при 37°C . Тримати посудину закритою у процесі проведення тесту, і перевіряти температуру тестованої суміші у підходящі моменти часу. Провести аналіз за допомогою підходящого методу кількісного аналізу, в цьому випадку ультрависокоєфективної рідинної хроматографії (УВЕРХ).

[0093] Шість капсул кожного складу досліджували залежно від часу. Середовище розчинення являло собою 0,05 М рН 6,8 фосфатний буфер/ 1% додецилсульфату натрію від при $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, і апарат встановлювали на 100 обертів на хвилину. Зразки відбирали через 2, 4, 6, 8 і 12 годин і вміст 25-гідроксिवітаміну D для кожного зразка визначали за допомогою УВЕРХ.

Приклад 1 – *In vitro* Розчинення нестабілізованих складів із уповільненим вивільненням 25-гідроксिवітаміну D

[0094] Досліджували розчинення складу, виготовленого з суміші 90 мкг 25-гідроксिवітаміну D₃, 19,98 мас. % твердого парафіну, 37,85 мас. % GMS, 9,76 % мас. GELUCIRE 44/14, 2,36 мас. % безводного етанолу, 29,88 мас. % рідкого парафіну і 0,02 % мас. ВНТ (Склад порівняння 1). Склад не містить сполуки целюлози. Середнє значення 25-гідроксिवітаміну D₃ вивільняється, обчислюється у вигляді усередненого відсотка номінального лікарського засобу, завантаженого в дозовану форму (усереднений % заявленого значення, % LC) при T=0, і після контрольованого зберігання складу при 5 °C та вологості навколишнього повітря протягом періоду тривалістю до 12 місяців підсумовується в таблиці нижче. Визначали зразки, що зберігалися протягом періоду часу приблизно 3 місяці при температурі в діапазоні від 15 °C до 30 °C та вологості навколишнього повітря, перед тестуванням. Таким чином, зразок, що повинен відповідати нульовому часу позначений як T=0_p (псевдонульовий час), і варто розуміти, що витримані протягом номінального періоду в 1 місяць, 3 місяці, 6 місяців, 9 місяців і 12 місяців зразки також піддавалися приблизно 3-місячному періоду витримання, описаному вище. Для забезпечення більш точної базової лінії готували свіжу партію зразків того ж типу без якого-небудь витримання; ці дані позначені як T=0_f, щоб виділити свіжі зразки. Визначили коефіцієнт варіації (%CV). Процентна зміна від вихідної кількості 25-гідроксिवітаміну D₃, що вивільняється для партій при T=0_p і T=0_f наведена у квадратних дужках і подвійних квадратних дужках відповідно.

Розчинення після зберігання при 5 °C / Вологість навколишнього повітря							
Час (години)	T=0 _p псевдо	T=0 _f свіжого	1 місяць (%CV) [% зміни від T=0 _p] [[% зміни від T=0 _f]]	3 місяці (% CV) [% зміни від T=0 _p] [[% зміни від T=0 _f]]	6 місяців (% CV) [% зміни від T=0 _p] [[% зміни від T=0 _f]]	9 місяців (% CV) [% зміни від T=0 _p] [[% зміни від T=0 _f]]	12 місяців (% CV) [% зміни від T=0 _p] [[% зміни від T=0 _f]]
2	6,1 (29,6)	22,1 (17,2)	8,9 (13,4) [45,9] [[59,7]]	15,7 (27,4) [157,4] [[29,0]]	9,1 (23) [49,2] [[58,8]]	15,2 (47,2) [149,2] [[31,2]]	12,7 (16,8) [108,2] [[42,5]]
4	14,5 (15,7)	52,0 (4,6)	20,7 (19,1) [42,8] [[60,2]]	22,3 (15,6) [53,8] [[57,1]]	22,9 (7,1) [57,9] [[56,0]]	25,2 (19,2) [73,8] [[51,5]]	24,7 (13,5) [70,3] [[52,5]]
6	27,6 (21,2)	77,9 (4,6)	35,7 (9,6) [29,3] [[54,2]]	33,5 (2,6) [21,4] [[57,0]]	34,1 (7,1) [23,6] [[56,2]]	36,2 (20,5) [31,2] [[53,5]]	34,8 (14,6) [26,1] [[55,3]]
8	45,7 (23,6)	96,8 (2,9)	53,0 (9,9) [16,0] [[45,2]]	47,4 (3,7) [3,7] [[51,0]]	46,8 (6) [2,4] [[51,7]]	47,8 (18,6) [4,6] [[50,6]]	46,4 (8,9) [1,5] [[52,1]]

Розчинення після зберігання при 5 °C / Вологість навколишнього повітря							
Час (години)	T=0 _p псевдо	T=0 _f свіжого	1 місяць (%CV) [% зміни від T=0 _p] [[% зміни від T=0 _f]]	3 місяці (% CV) [% зміни від T=0 _p] [[% зміни від T=0 _f]]	6 місяців (% CV) [% зміни від T=0 _p] [[% зміни від T=0 _f]]	9 місяців (% CV) [% зміни від T=0 _p] [[% зміни від T=0 _f]]	12 місяців (% CV) [% зміни від T=0 _p] [[% зміни від T=0 _f]]
12	89,7 (15,6)	112,3 (1,6)	100,0 (4,8) [11,5] [[11,0]]	78,9 (8,1) [12,0] [[29,7]]	76,9 (5,7) [14,3] [[31,5]]	74,1 (17,3) [17,4] [[34,0]]	78,8 (5,3) [12,2] [[29,8]]

[0095] Провели тест на розчинення Складу порівняння 1 після зберігання при 25 °C та відносній вологості 60% протягом від 0 до 12 місяців. Результати узагальнені в таблиці нижче.

Розчинення після зберігання при 25 °C/ відносна вологість 60%							
Час розчинення (години)	T=0 _p псевдо	T=0 _f свіжого	1 місяць (%CV) [% зміни від T=0 _p] [[% зміни від T=0 _f]]	3 місяці (% CV) [% зміни від T=0 _p] [[% зміни від T=0 _f]]	6 місяців (% CV) [% зміни від T=0 _p] [[% зміни від T=0 _f]]	9 місяців (% CV) [% зміни від T=0 _p] [[% зміни від T=0 _f]]	12 місяців (% CV) [% зміни від T=0 _p] [[% зміни від T=0 _f]]
2	6,1 (29,6)	22,1 (17,2)	7,6 (7,7) [24,6] [[65,6]]	10,8 (15,7) [77,0] [[51,1]]	8,5 (19,2) [39,3] [[61,5]]	10,8 (15,8) [77,0] [[51,1]]	13,5 (24,7) [121,3] [[38,9]]
4	14,5 (15,7)	52,0 (4,6)	18,7 (18,6) [29,0] [[64,0]]	22,8 (23,7) [57,2] [[56,2]]	17,9 (11,9) [23,4] [[65,6]]	21,4 (5,5) [47,6] [[58,8]]	24,5 (17,4) [69,0] [[52,9]]
6	27,6 (21,2)	77,9 (4,6)	27,1 (22,7) [1,8] [[65,2]]	30,7 (29,6) [11,2] [[60,6]]	23,8 (11,6) [13,8] [[69,4]]	27,0 (7,3) [2,2] [[65,3]]	30,0 (15,7) [8,7] [[61,5]]
8	45,7 (23,6)	96,8 (2,9)	37,1 (18,1) [18,8] [[61,7]]	40,6 (29,9) [11,2] [[58,1]]	28,5 (13,2) [37,6] [[70,6]]	32,3 (6,4) [29,3] [[66,6]]	35,6 (14,7) [22,1] [[63,2]]
12	89,7 (15,6)	112,3 (1,6)	61,6 (16,6) [31,3] [[45,1]]	53,0 (32,2) [40,9] [[52,8]]	38,5 (12,2) [57,1] [[65,7]]	38,9 (6) [56,6] [[65,4]]	44,2 (12,2) [50,7] [[60,6]]

5

[0096] Провели тест на розчинення Складу порівняння 1 після зберігання при 40 °C та відносній вологості 75% протягом 0, 1, 3 і 6 місяців. Результати узагальнені в таблиці нижче.

Розчинення після зберігання при 40 °C / відносна вологість 75%					
Час розчинення (години)	T=0 _p псевдо	T=0 _f свіжого	1 місяць (%CV) [% зміни від T=0 _p] [[% зміни від T=0 _f]]	3 місяці (%CV) [% зміни від T=0 _p] [[% зміни від T=0 _f]]	6 місяців (%CV) [% зміни від T=0 _p] [[% зміни від T=0 _f]]
2	6,1 (29,6)	22,1 (17,2)	11,7 (50) [91,8] [[47,1]]	16,9 (36,3) [177,0] [[23,5]]	1,8 (75) [70,5] [[91,9]]

Розчинення після зберігання при 40 °C / відносна вологість 75%					
Час розчинення (години)	T=0 _p псевдо	T=0 _f свіжого	1 місяць (%CV) [% зміни від T=0 _p] [[% зміни від T=0 _f]]	3 місяці (%CV) [% зміни від T=0 _p] [[% зміни від T=0 _f]]	6 місяців (%CV) [% зміни від T=0 _p] [[% зміни від T=0 _f]]
4	14,5 (15,7)	52,0 (4,6)	52,0 (45,1) [258,6] [[0]]	59,8 (31,3) [312,4] [[15,0]]	36,2 (21,8) [149,7] [[30,4]]
6	27,6 (21,2)	77,9 (4,6)	87,0 (21,5) [215,2] [[11,7]]	97,8 (24) [254,3] [[25,5]]	76,7 (12,3) [177,9] [[1,5]]
8	45,7 (23,6)	96,8 (2,9)	107,3 (8,1) [134,8] [[10,8]]	110,9 (13) [142,7] [[14,6]]	101,2 (6,1) [121,4] [[4,5]]
12	89,7 (15,6)	112,3 (1,6)	118,7 (1,7) [32,3] [[5,7]]	115,1 (3,7) [28,3] [[2,5]]	112,6 (2,1) [25,5] [[0,3]]

Не бажаючи обмежуватись якою-небудь конкретною теорією, припускають, що збільшення ступеня розчинення після зберігання при 40 °C у порівнянні з величинами при псевдо T=0 відбувається через комбінацію ефекту витримування, описаного вище, на досліджувані зразки псевдо T=0 та зміни залежної від температури фази в складі при зберіганні при 40 °C.

[0097] Витриманий продукт, який відповідає Складу порівняння 1, отверджували при нагріванні та піддавали тесту на розчинення. Отвердження полягає в застосуванні теплової обробки та, як було показано, стабілізує фармацевтичні склади (див., наприклад, патент США No. 6645527). Склад порівняння 1 (витримані зразки) нагрівали при 40 °C протягом 72 годин для отвердження та після зберігали при кімнатній температурі протягом 8 тижнів. Вивільнення 25-гідроксिवітаміну D₃ з отвердженого складу досліджували після зберігання протягом 0, 2, 4 і 8 тижнів при кімнатній температурі. Результати узагальнені в таблиці нижче.

Розчинення після отвердження при 40 °C протягом 72 годин				
Час розчинення (години)	T=0	2 тижні % LC [% зміни]	4 тижні % LC [% зміни]	8 тижнів % LC [% зміни]
2	17,4	12,4 [28,7]	11,4 [34,5]	8,2 [52,9]
4	53,3	46,4 [12,9]	40,1 [24,8]	26,6 [50,1]
6	86,2	76,2 [11,6]	69,0 [20,0]	44,8 [48,0]
8	103,8	102,0 [1,7]	95,8 [7,7]	66,6 [35,8]
12	115,7	110,5 [4,5]	119,8 [3,5]	103,3 [10,7]

Приклад 2 – *In Vitro* Розчинення стабілізованого складу з контрольованим вивільненням 25-гідроксिवітаміну D

[0098] Розчинення складу з уповільненим вивільненням, що містить 90 мкг 25-гідроксिवітаміну D₃, 19,88 мас. % твердого парафіну, 15,29 мас. % гідроксипропіл метилцелюлози, 22,55 мас. % GMS, 9,76 мас. % GELUCIRE 44/14, 2,36 мас. % безводного етанолу, 29,88 мас. % рідкого парафіну та 0,02 мас. % ВНТ (Приклад Складу А), досліджували після від 0 до 11 тижнів зберігання при кімнатній температурі. Результати узагальнені в таблиці нижче.

Розчинення після зберігання при кімнатній температурі / вологості навколишнього повітря			
Час розчинення (години)	T=0	3 тижні % LC [% зміни]	11 тижнів % LC [% зміни]
2	15,45	14,20 [8,1%]	12,08 [21,8%]
4	36,3	38,80 [6,9%]	37,13 [2,3%]
6	56,9	62,70 [10,2%]	59,51 [4,6%]
8	71,1	71,90 [1,1%]	69,76 [1,9%]
12	89,4	91,20 [2,0%]	89,90 [0,6%]

- 5 [0099] Розчинення складу з уповільненим вивільненням, який містить 90 мкг 25-гідроксिवітаміну D₃, 19,88 мас. % твердого парафіну, 10,00 мас. % гідроксилпропілметилцелюлози, 22,55 мас. % GMS, 9,76 мас. % GELUCIRE 44/14, 2,36 мас. %, 35,17 мас. % рідкого парафіну і 0,02 мас. % ВНТ (Приклад Складу В), досліджували після від 0 до 26 тижнів зберігання при кімнатній температурі. Результати узагальнені в таблиці нижче.

Розчинення після зберігання при кімнатній температурі / Вологість навколишнього повітря				
Час розчинення (години)	T=0	6 тижнів % LC [% зміни]	13 тижнів % LC [% зміни]	26 тижнів % LC [% зміни]
2	30,15	25,40 [15,8%]	25,20 [16,4%]	21,10 [30,0%]
4	58,55	51,90 [11,4%]	51,80 [11,5%]	45,20 [22,8%]
6	72,1	74,40 [3,2%]	73,00 [1,2%]	67,63 [6,2%]
8	80,55	84,30 [4,7%]	84,50 [4,9%]	77,30 [4,0%]
12	91,8	94,10 [2,5%]	94,40 [2,8%]	91,16 [0,7%]

- 10 Приклад Складу В демонструє по суті стабільний профіль розчинення після зберігання протягом щонайменше 26 тижнів при кімнатній температурі.
- [00100] Стабільність стабілізованих складів, які містять 30 мкг (Приклад Складу С), 60 мкг (Приклад Складу D) або 90 мкг (Приклад Складу E) 25-гідроксिवітаміну D₃, досліджували, застосовуючи умови зберігання при 25 °C та відносній вологості 60% і при 40 °C та відносній вологості 75%. Композиції з Прикладів Складів від С до E узагальнені в таблиці нижче:

Компонент	Кількість
25-гідроксिवітамін D ₃	30 мкг, 60 мкг, або 90 мкг
Парафіновий віск	20,00 мас. %
Мінеральне масло	35,36 мас. %
Гідроксилпропілметилцелюлоза K100M CR (METHOCEL)	10,00 мас. %
Гліцерину моностеарат	22,55 мас. %
Лауроїл макрогліцериди та поліоксигліцериди (GELUCIRE 44/14)	9,75 мас. %
Безводний спирт	2,32 мас. %
ВНТ	0,02 мас. %
М'яка капсульна оболонка (VEGICAPS)	

- 15 Склади, які демонструють по суті стабільні профілі розчинення після зберігання при 25 °C та відносній вологості 60% протягом щонайменше 24 місяців (Фігура 1). Результати розчинення (%LC і %CV) узагальнені в таблиці нижче.

Розчинення після зберігання при 25 °/ відносній вологості 60%								
Час (години)	T=0 %LC (% CV)	1 місяць %LC (% CV)	3 міс. %LC (% CV)	6 міс. %LC (% CV)	9 міс. %LC (% CV)	12 міс. %LC (% CV)	18 міс. %LC (% CV)	24 міс. %LC (% CV)
30 мкг 25-гідроксिवітаміну D ₃ (Приклад Складу C)								
2	10,1 (16,1)	12,9 (25,2)	14,0 (48,5)	9,6 (38,3)	10,5 (18,2)	13,5 (35,8)	10,6 (26,5)	7,0 (47,8)
4	43,6 (12,7)	48,8 (10,9)	45,9 (29,9)	36,8 (25)	37,2 (11,1)	50,2 (14,8)	39,3 (22,9)	39,6 (32,3)
6	83,1 (5,7)	73,4 (9,2)	72,4 (7,5)	71,4 (6,8)	66,7 (10,6)	70,6 (11,5)	70,1 (7,2)	69,3 (12,6)
8	96,4 (6,5)	89,6 (4,4)	88,4 (4,7)	88,4 (5,7)	85,2 (4,9)	85,4 (9)	84 (5,1)	85,7 (8,2)
12	115,8 (4,5)	104,2 (1,9)	105,6 (1,4)	106,1 (1,6)	101,5 (1,5)	100,8 (3,9)	100,2 (4,5)	103 (2,6)
60 мкг 25-гідроксिवітаміну D ₃ (Приклад Складу D)								
2	17,5 (20)	16,3 (27,4)	16,1 (25,3)	17,7 (34,7)	11,2 (20,2)	14,3 (29,1)	16,1 (25,8)	12,4 (52,3)
4	53,6 (19,6)	55,1 (18,8)	53,8 (12,8)	55,3 (17,9)	43,7 (14)	51 (22,5)	52,9 (16,7)	41 (36,6)
6	83,9 (7,5)	78,7 (8,3)	79,9 (6,6)	78,4 (4,7)	72,2 (7,1)	75 (13)	72 (9,9)	64,7 (29,6)
8	99,2 (3,9)	94,3 (5,2)	97,2 (4,8)	92,5 (3,3)	87 (5,5)	88,9 (6,3)	84,9 (12,3)*	81,3 (21,7)
12	104,8 (3,3)	108,7 (1,8)	111,9 (1,1)	104,5 (0,5)	103,1 (0,8)	104,7 (1,4)	99,8 (4,6)*	101,7 (8)
90 мкг 25-гідроксिवітаміну D ₃ (Приклад Складу E)								
2	14,9 (19,9)	14,9 (8,6)	13,3 (41,2)	13,5 (23,4)	14,3 (30,4)	15 (35,1)	9,5 (37,1)	8,5 (53,2)
4	49,9 (16,4)	46,9 (10,2)	52,4 (18,5)	49,7 (16,4)	45,9 (25,6)	51,8 (14)	36,8 (34,5)	34,4 (24,9)
6	89,4 (7,2)	71,4 (4,1)	81,1 (5,6)	74,2 (11,1)	71,6 (17,6)	77 (4,9)	64,4 (10,3)	64,5 (15,1)
8	101,7 (2,5)	84,9 (2,8)	96,1 (2,3)	90,8 (6,4)	89 (9,4)	91,6 (3,3)	77,4 (15,7)	83,6 (11,2)
12	103 (2,1)	99,3 (2,4)	110 (1,3)	104,4 (1,1)	100,5 (2,4)	104,6 (0,3)	96,8 (5)	102,8 (3,4)

* 4 повтори замість 6

[00101] Відсоток зміни між кількістю 25-гідроксिवітаміну D₃, яка вивільняється після витримання, у порівнянні з вихідною вивільненою кількістю підсумований в таблиці нижче.

Час (год)	1 місяць % зміни	3 міс. % зміни	6 міс. % зміни	9 міс. % зміни	12 міс. % зміни	18 міс. % зміни	24 міс. % зміни
30 мкг 25-гідроксिवітаміну D ₃ (Приклад Складу C)							
2	27,7%	38,6%	5,0%	4,0%	33,7%	5,0%	30,7%
4	11,9%	5,3%	15,6%	14,7%	15,1%	9,9%	9,2%
6	11,7%	12,9%	14,1%	19,7%	15,0%	15,6%	16,6%
8	7,1%	8,3%	8,3%	11,6%	11,4%	12,9%	11,1%
12	10,0%	8,8%	8,4%	12,3%	13,0%	13,5%	11,1%
60 мкг 25-гідроксिवітаміну D ₃ (Приклад Складу D)							
2	6,9%	8,0%	1,1%	36,0%	18,3%	8,0%	29,1%
4	2,8%	0,4%	3,2%	18,5%	4,9%	1,3%	23,5%
6	6,2%	4,8%	6,6%	13,9%	10,6%	14,2%	22,9%
8	4,9%	2,0%	6,8%	12,3%	10,4%	14,4%	18,0%
12	3,7%	6,8%	0,3%	1,6%	0,1%	4,8%	3,0%

Час (год)	1 місяць % зміни	3 міс. % зміни	6 міс. % зміни	9 міс. % зміни	12 міс. % зміни	18 міс. % зміни	24 міс. % зміни
90 мкг 25-гідроксिवітаміну D3 (Приклад Складу Е)							
2	0,0%	10,7%	9,4%	4,0%	0,7%	36,2%	43,0%
4	6,0%	5,0%	0,4%	8,0%	3,8%	26,3%	31,1%
6	20,1%	9,3%	17,0%	19,9%	13,9%	28,0%	27,9%
8	16,5%	5,5%	10,7%	12,5%	9,9%	23,9%	17,8%
12	3,6%	6,8%	1,4%	2,4%	1,6%	6,0%	0,2%

- [00102] Приклади Складів від С до Е також демонструють по суті стабільні профілі розчинення після зберігання при 40 °C та 75% ВВ протягом щонайменше 6 місяців (Фігура 2).
5 Результати розчинення узагальнені в таблиці нижче.

Розчинення після зберігання при 40 °C/ відносній вологості 75%				
Час (години)	Вихідний % LC (%CV)	1 місяць % LC (%CV)	3 місяці % LC (%CV)	6 місяців % LC (%CV)
30 мкг 25-гідроксिवітаміну D3 (Приклад Складу С)				
2	10,1 (16,1)	11,3 (54,3)	13,5 (53,8)	11,1 (14,8)
4	43,6 (12,7)	46 (27,1)	44,4 (23,9)	40,9 (13,9)
6	83,1 (5,7)	72,7 (9,7)	62,8 (20,4)	68,7 (7,3)
8	96,4 (6,5)	88,7 (5)	76,5 (12,5)	82,5 (4,1)
12	115,8 (4,5)	103,1 (0,9)	93,4 (7,6)	96,4 (2,8)
60 мкг 25-гідроксिवітаміну D3 (Приклад Складу D)				
2	17,5 (20)	12,9 (40,7)	15,5 (37)	13,9 (40)
4	53,6 (19,6)	50,7 (18,5)	54,4 (12)	49,8 (16,3)
6	83,9 (7,5)	75,8 (9,7)	78,3 (10,6)	74,7 (8,1)
8	99,2 (3,9)	91,2 (7,9)	91,6 (9,1)	88,5 (6,5)
12	104,8 (3,3)	100,7 (5,1)	104,1 (6,5)	101,5 (2,3)
90 мкг 25-гідроксिवітаміну D3 (Приклад Складу Е)				
2	14,9 (19,9)	18,5 (32,5)	10,2 (44,6)	8,3 (34,7)
4	49,9 (16,4)	50,7 (12,8)	47 (14,6)	44,8 (10,6)
6	89,4 (7,2)	74,7 (8)	72,9 (5,2)	73 (3,4)
8	101,7 (2,5)	90,5 (5)	86,6 (4,8)	87,9 (3)
12	103 (2,1)	100,1 (1,4)	102,5 (1,6)	101,0 (1,9)

[00103] Відсоток зміни між кількістю 25-гідроксिवітаміну D₃, який вивільняється після витримання в умовах зберігання, у порівнянні з вихідною вивільненою кількістю підсумований у таблиці нижче.

Час (години)	1 місяць % зміни	3 місяці % зміни	6 місяців % зміни
30 мкг 25-гідроксिवітаміну D ₃ (Приклад Складу С)			
2	11,9%	33,7%	9,9%
4	5,5%	1,8%	6,2%
6	12,5%	24,4%	17,3%
8	8,0%	20,6%	14,4%
12	11,0%	19,3%	16,8%
60 мкг 25-гідроксिवітаміну D ₃ (Приклад Складу D)			
2	26,3%	11,4%	20,6%
4	5,4%	1,5%	7,1%
6	9,7%	6,7%	11,0%
8	8,1%	7,7%	10,8%
12	3,9%	0,7%	3,1%
90 мкг 25-гідроксिवітаміну D ₃ (Приклад Складу E)			
2	24,2%	31,5%	44,3%
4	1,6%	5,8%	10,2%
6	16,4%	18,5%	18,3%
8	11,0%	14,8%	13,6%
12	2,8%	0,5%	1,9%

- 5 [00104] Стабільність Складу порівняння 1, що не містить сполуки целюлози, і Прикладу Складу E, що містить гідроксилпропілметилцелюлозу, підвищувалася після зберігання протягом 12 місяців при 25 °C та відносній вологості 60% (Фігура 3). Результати розчинення узагальнені в таблиці нижче.

Розчинення після зберігання при 25 °C / відносна вологість 60%				
Час розчинення (години)	Склад порівняння 1		Приклад Складу E	
	Вихідний % LC	12 місяців % LC	Вихідний % LC	12 місяців % LC
2	22,1	13,5	14,9	15,0
4	52,2	24,5	49,9	51,8
6	77,9	30,0	89,4	77,0
8	96,8	35,6	101,7	91,6
12	112,3	44,2	103,0	104,6

- 10 [00105] Відсоток зміни між кількістю 25-гідроксिवітаміну D₃, який вивільняється після витримання в умовах зберігання, у порівнянні з вихідною вивільненою кількістю підсумований у таблиці нижче.

Час розчинення (години)	Склад порівняння 1 % зміни від вихідного	Приклад Складу E % зміни від вихідного
2	38,9%	0,7%
4	53,1%	3,8%
6	61,5%	13,9%
8	63,2%	9,9%
12	60,6%	1,6%

Приклад 3: *In vivo* Результати для нестабілізованого та стабілізованого складів із контрольованим вивільненням

- 15 [00106] *In vivo* дослідження проводили з метою збільшення клінічної фармакокінетики нестабілізованого та стабілізованого складів із контрольованим вивільненням 25-гідроксिवітаміну D₃ в організмі суб'єкта-людини. У дослідженні А 28 суб'єктів із стадією 3 або стадією 4 ХХН, вторинним гіперпаратиреозом (стадія 3: 70-1000 пг/мл іPTH; стадія 4: 110-1000 пг/мл іPTH) і недоліком вітаміну D (вихідний загальний 25-гідроксивітамін D у сироватці від 15 нг/мл до 29 нг/мл) одержували одиничну пероральну дозу капсули з контрольованим вивільненням, яка містить від 450 мкг до 900 мкг 25-гідроксивітаміну D₃, 20,00 мас. % твердого
- 20

парафіну, 37,85 мас. % GMS, 9,75 мас. % GELUCIRE 44/14, 2,32 мас. % безводного етанолу, 30,06 мас. % мінерального масла та 0,02 мас. % BHT (Склад порівняння 3) або одиничну дозу внутрішньовенно 448 мкг 25-гідроксिवітаміну D₃ у розчині етанолу. Жоден із складів не містив сполуки целюлози.

- 5 [00107] Концентрація 25-гідроксिवітаміну D₃ у сироватці поступово зростала після введення пероральної дози. Ріст 25-гідроксिवітаміну D₃ відбувався пропорційно дозі та досягав зразкового середнього максимуму, спостережуваного для концентрації в сироватці (C_{max}) 32 нг/мл після введення капсули на 900 мкг. Час, протягом якого спостерігалася C_{max} (T_{max}), приблизно становив 13 годин після прийому дози. З іншого боку, концентрації 25-гідроксिवітаміну D₃ швидко зростали після введення в/в дози. Максимум рівнів у сироватці спостерігався безпосередньо після введення в/в дози (T_{max} = 0,5 години) і в середньому досягав значення C_{max} приблизно 134 нг/мл. Біодоступність пероральних доз становила приблизно від 6 до 11%. Період напіввиведення 25-гідроксिवітаміну D₃ у кінцевій фазі (t_{1/2}) після введення пероральної дози становив приблизно від 12 до 22 днів. У жодній з груп не спостерігали ніяких побічних ефектів на кальцій або фосфор у сироватці або кальцій у сечі.

- 15 [00108] Середнє значення загального 1,25-дигідроксिवітаміну D у сироватці швидко росло після введення в/в ін'єкції, збільшуючись від вихідної (до лікування) базової лінії на приблизно 13 пг/мл за 6 годин після прийому дози. З іншого боку, середнє загальне значення 1,25-дигідроксिवітаміну D у сироватці збільшувалося пропорційно дозі та поступово на приблизно 7 пг/мл за 48 годин після прийому дози після введення капсули в 900 мкг.

- 20 [00109] Рівні іPTH у сироватці не показали значної зміни протягом перших 96 годин після того, як ввели в/в дозу препарату. З іншого боку, PTH у сироватці поступово зменшувався після прийому дози, досягаючи максимальної супресії приблизно на 20% від вихідної (до лікування) базової лінії для суб'єктів, що одержують капсулу в 900 мкг. Спостережувані фармакокінетичні параметри для всіх терапевтичних груп узагальнені в таблиці нижче.

Параметр	450 мкг п/о (N=9)		900 мкг п/о (N=9)		448 мкг в/в (N=9)	
	n	Середнє значення (CO) Медіана Діапазон	n	Середнє значення (CO) Медіана Діапазон	n	Середнє значення (CO) Медіана Діапазон
PK/PD розподіл Спостережуваний 25-гідроксिवітамін D ₃						
AUC _{0-42 дні} (нг*г/мл)	9	13353,12 (10606,47) 12196,45 888,39, 328885,95	9	21563,95 (9165,53) 17940,11 9292,88, 38631,91	9	43463,51 (12589,57) 47115,66 23340,59, 63006,78
AUC _{0-кінцев} (нг*г/мл)	9	13353,12 (10606,47) 12196,45 888,39, 328885,95	9	21563,95 (9165,53) 17940,11 9292,88, 38631,91	9	43463,51 (12589,57) 47115,66 23340,59, 63006,78
AUC _{0-inf} (нг*г/мл)	9	81511,71 (103037,08) 54967,57 4927,95, 333366,90	9	122901,73 (114168,13) 79902,04 25729,84, 378935,59	9	137955,58 (66746,71) 123580,87 39282,49, 243322,76
C _{max} (нг/мл)	9	25,18 (10,134) 20,52 15,35, 42,24	9	31,54 (15,765) 30,12 12,21, 67,01	9	133,99 (19,311) 133,68 91,71, 160,91
C _{кон} (нг/мл)	9	18,11 (7,846) 15,81 10,30, 29,80	9	19,08 (7,611) 21,37 7,30, 27,93	9	35,07 (12,330) 36,91 12,68, 53,39
t _{max} (г)	9	13,11 (9,597) 10,00 6,00, 36,00	9	13,56 (9,989) 10,00 2,00, 30,00	9	0,49 (0,638) 0,25 0,083, 2,00
λ ₂ (г ⁻¹)	9	0,0015 (0,0028) 0,0003 0,0001, 0,0087	9	0,0003 (0,0002) 0,0004 0,0001, 0,0002	9	0,0005 (0,0002) 0,0004 0,0002, 0,0008

Параметр	450 мкг п/о (N=9)		900 мкг п/о (N=9)		448 мкг в/в (N=9)	
	n	Середнє значення (CO) Медіана Діапазон	n	Середнє значення (CO) Медіана Діапазон	n	Середнє значення (CO) Медіана Діапазон
R ²	9	0,89 (0,130) 0,96 0,662, 1,000	9	0,90 (0,169) 0,99 0,523, 0,998	9	0,91 (0,090) 0,93 0,730, 1,000
t _{1/2} (г)	9	2477,72 (2581,24) 2483,61 79,24, 8615,11	9	3228,63 (2734,74) 1937,32 1300,13, 9646,71	9	1775,86 (779,13) 1694,69 871,46, 3297,78
V _d (л/кг)	9	49,42 (18,30) 50,93 23,20, 72,76	9	45,06 (19,38) 40,080 20,77, 87,51	9	20,35 (7,42) 19,550 13,04, 32,68
CL (л/кг*г)	9	0,0499 (0,0155) 0,0182 0,0030, 0,2029	9	0,0155 (0,0119) 0,0125 0,0026, 0,0389	9	0,0095 (0,0065) 0,0081 0,0041, 0,0255
F	Не застосовно	0,306 (не застосовно) Не застосовно Не застосовно	Не застосовно	0,247 (не застосовно) Не застосовно Не застосовно	Не застосовно	1,000 (не застосовно) Не застосовно Не застосовно

[00110] Фармакокінетичні параметри з поправкою на вихідні дані для всіх терапевтичних груп узагальнені в таблиці нижче.

Параметр	450 мкг п/о (N=9)		900 мкг п/о (N=9)		448 мкг в/в (N=9)	
	n	Середнє значення (CO) Медіана Діапазон	n	Середнє значення (CO) Медіана Діапазон	n	Середнє значення (CO) Медіана Діапазон
AUC _{0-42 дні} (нг*г/мл)	9	1394,89 (1911,41) 605,42 48,87, 4956,68	8	4525,43 (3123,29) 4801,54 148,07, 8843,74	9	19609,07 (5319,01) 18764,48 11066,02, 28611,05
AUC _{0-кінцев} (нг*г/мл)	9	1257,30 (2047,74) 48,87 -325,43, 4956,68	8	4274,27 (3488,40) 4801,54 -877,99, 8843,74	9	19609,07 (5319,01) 18764,48 11066,02, 28611,05
AUC _{0-inf} (нг*г/мл)	6	3318,90 (4606,89) 547,25 50,78, 9878,03	8	6791,49 (5224,54) 6872,86 285,04, 14979,17	9	34543,75 (22103,97) 26962,25 16868,97, 89126,53
C _{max} (нг/мл)	9	6,90 (4,266) 5,70 2,93, 14,87	8	14,17 (9,884) 12,30 2,55, 35,59	9	110,33 (14,536) 111,08 76,63, 127,40
C _{кін} (нг/мл)	9	2,36 (2,257) 2,05 0,16, 5,49	8	2,64 (1,784) 3,01 0,42, 5,40	9	11,40 (5,648) 9,01 5,84, 22,86
t _{max} (г)	9	13,11 (9,597) 10,00 6,00, 36,00	8	15,00 (9,621) 10,00 8,00, 30,00	9	0,49 (0,638) 0,25 0,083, 2,00
λ ₂ (г ⁻¹)	6	0,018 (0,359) 0,0042 0,0008, 0,0910	7	0,0020 (0,0013) 0,0016 0,0008, 0,0037	9	0,0011 (0,0005) 0,0010 0,0004, 0,0021
R ²	6	0,92 (0,101) 0,96 0,743, 0,999	6	0,99 (0,020) 0,99 0,948, 1,000	9	0,92 (0,086) 0,95 0,720, 0,999

Параметр	450 мкг п/о (N=9)		900 мкг п/о (N=9)		448 мкг в/в (N=9)	
	n	Середнє значення (CO) Медіана Діапазон	n	Середнє значення (CO) Медіана Діапазон	n	Середнє значення (CO) Медіана Діапазон
$t_{1/2}$ (г)	6	307,86 (336,42) 165,72 7,61, 914,23	6	522,96 (320,80) 530,00 189,84, 879,31	9	745,86 (437,65) 663,43 337,37, 1834,71
V_d (л/нг)	6	340,42 (269,11) 249,77 80,51, 771,79	6	82,92 (29,70) 77,11 39,96, 127,06	9	32,94 (11,00) 29,70 24,28, 58,95
CL (л/нг*г)	6	4,588 (7,525) 2,119 0,101, 19,692	6	0,141 (0,080) 0,1200 0,0668, 0,2860	9	0,036 (0,014) 0,037 0,011, 0,059
F	Не застосовно	0,064 (не застосовно) Не застосовно Не застосовно	Не застосовно	0,109 (не застосовно) Не застосовно Не застосовно	Не застосовно	1,000 (не застосовно) Не застосовно Не застосовно

[00111] У дослідженні В 20 здорових суб'єктів із середнім вихідним рівнем 25-гідроксिवітаміну D у сироватці приблизно 24 нг/мл (діапазон від 11 нг/мл до 45 нг/мл) одержували одиничну пероральну дозу стабілізованої капсули з контрольованим вивільненням, що містить 900 мкг 25-гідроксिवітаміну D₃, 20,00 мас. % твердого парафіну, 10,00 мас. % НРМС, 22,55 мас. % GMS, 9,75 мас. % GELUCIRE 44/14, 2,32 мас. % безводного етанолу, 35,36 мас. % мінерального масла та 0,02 мас. % BHT (Приклад Складу F) або одиничну внутрішньовенну дозу 448 мкг 25-гідроксिवітаміну D₃ у розчині етанолу.

[00112] Поступове збільшення рівнів 25-гідроксिवітаміну D₃ показано більш довгим T_{max} після введення стабілізованого складу для перорального застосування у порівнянні з внутрішньовенною дозою. Фармакокінетичний профіль після введення стабілізованого складу для перорального застосування показав поступове збільшення концентрацій 25-гідроксिवітаміну D₃, із середнім значенням T_{max} 28 годин, при цьому не допускаючи швидкого збільшення рівнів у крові у більшості пацієнтів. Введення в/в дози призводило до швидкого збільшення концентрацій 25-гідроксिवітаміну D₃ у всіх суб'єктів. Недопущення швидкого збільшення рівнів 25-гідроксिवітаміну D₃ виявилось в значному розходженні в спостережуваних C_{max} між терапевтичними групами. Значення C_{max} після прийому пероральної дози становило 58 нг/мл у порівнянні із значенням C_{max} 153 нг/мл після прийому в/в дози.

[00113] Вплив 25-гідроксिवітаміну D₃ після введення капсули з контрольованим вивільненням був приблизно у два рази нижче, ніж після в/в дози, незважаючи на те, що пероральна доза була вдвічі вище, призводячи до біодоступності на рівні приблизно 25%. Виявилось, що $t_{1/2}$, кліренс(CL) і обсяг розподілу (Vd) аналогічні між терапевтичними групами. Значення $t_{1/2}$ і CL узгоджувались з відомим пролонгованим виведенням 25-гідроксिवітаміну D₃. Крім того, значення Vd припускали, що 25-гідроксивітамін D₃ зберігався в системному кровоотоці, можливо, будучи міцно пов'язаним з DBP. Спостережувані фармакокінетичні параметри для всіх терапевтичних груп узагальнені в таблиці нижче.

Параметр	900 мкг СТАР101 Капсули (N=10)	448 мкг СТАР101 Ін'єкції (N=10)
AUC _{0-t} (нг*г/мл) Середнє значення (CO) Медіана Мінімум, Максимум	21545,20 (7054,02) 19904,00 10176,40, 35885,02	25274,44 (7206,93) 25810,85 8434,02, 35382,55
AUC _{0-inf} (нг*г/мл) Середнє значення (CO) Медіана Мінімум, Максимум	77945,13 (55896,15) 58974,22 19504,43, 194796,33	55234,52 (27268,64) 51247,29 22979,18, 119865,38
C _{max} (нг/мл) Середнє значення (CO) Медіана Мінімум, Максимум	57,657 (39,3810) 37,925 24,43, 146,86	153,029 (20,8620) 152,890 125,94, 185,33

Параметр	900 мкг СТАР101 Капсули (N=10)	448 мкг СТАР101 Ін'єкції (N=10)
t_{max} (год)		
Середнє значення (CO)	28,100 (27,4000)	0,272 (0,2910)
Медіана	21,000	0,167
Мінімум, Максимум	4,00, 96,00	0,05, 1,00
$t_{1/2}$ (год)		
Середнє значення (CO)	1389,40 (1144,48)	660,23 (415,82)
Медіана	1042,60	607,65
Мінімум, Максимум	557,32, 4173,67	238,46, 1733,68
λ_2 (г^{-1})		
Середнє значення (CO)	0,00072 (0,00036)	0,00136 (0,00071)
Медіана	0,00067	0,00115
Мінімум, Максимум	0,00017, 0,00124	0,00040, 0,00291
CL (л/г)		
Середнє значення (CO)	0,0064 (0,0027)	0,0098 (0,0046)
Медіана	0,0066	0,0087
Мінімум, Максимум	0,0018, 0,0098	0,0037, 0,0195
V_d (л)		
Середнє значення (CO)	9,27 (0,97)	7,50 (1,19)
Медіана	9,39	7,24
Мінімум, Максимум	7,93, 10,49	6,02, 9,77
R^2		
Середнє значення (CO)	0,80 (0,24)	0,92 (0,075)
Медіана	0,88	0,94
Мінімум, Максимум	0,25, 0,99	0,74, 1,0
F		
Середнє значення (CO)	0,42 (0,14)	Не застосовно
Медіана	0,39	Не застосовно
Мінімум, Максимум	0,20, 0,71	Не застосовно

[00114] Фармакокінетичні параметри з поправкою на вихідні дані для всіх терапевтичних груп узагальнені в таблиці нижче.

Параметр	900 мкг СТАР101 Капсули (N=10)	448 мкг СТАР101 Ін'єкції (N=10)
AUC_{0-t} (нг*г/мл)		
Середнє значення (CO)	6891,81 (6678,97)	13583,95 (3908,42)
Медіана	4360,23	14853,46
Мінімум, Максимум	1017,88, 20340,68	5302,50, 17194,59
AUC_{0-inf} (нг*г/мл)		
Середнє значення (CO)	9418,00 (9410,58)	17735,09 (5249,38)
Медіана	5420,04	18229,25
Мінімум, Максимум	1179,07, 28031,64	9820,16, 25534,45
C_{max} (нг/мл)		
Середнє значення (CO)	35,867 (39,3886)	133,653 (20,7925)
Медіана	14,910	133,785
Мінімум, Максимум	6,50, 120,52	103,88, 166,34
t_{max} (год)		
Середнє значення (CO)	28,100 (27,4001)	0,272 (0,2914)
Медіана	21,000	0,167
Мінімум, Максимум	4,00, 96,00	0,05, 1,00
$t_{1/2}$ (год)		
Середнє значення (CO)	270,61 (215,00)	264,08 (82,23)
Медіана	194,00	269,57
Мінімум, Максимум	107,90, 832,70	132,46, 382,99
λ_2 (г^{-1})		
Середнє значення (CO)	0,00362 (0,00182)	0,00292 (0,00112)
Медіана	0,00363	0,00257
Мінімум, Максимум	0,00083, 0,00624	0,00181, 0,00523

Параметр	900 мкг СТАР101 Капсули (N=10)	448 мкг СТАР101 Ін'єкції (N=10)
CL (л/г)		
Середнє значення (CO)	0,027 (0,0063)	0,028 (0,0093)
Медіана	0,028	0,025
Мінімум, Максимум	0,012, 0,033	0,018, 0,046
V _d (л)		
Середнє значення (CO)	8,78 (3,08)	9,74 (2,02)
Медіана	8,08	9,47
Мінімум, Максимум	5,06, 14,17	6,54, 13,27
R ²		
Середнє значення (CO)	0,83 (0,22)	0,92 (0,072)
Медіана	0,88	0,94
Мінімум, Максимум	0,25, 1,0	0,74, 1,0
F*		
Середнє значення (CO)	0,25 (0,24)	Не застосовно
Медіана	0,16	Не застосовно
Мінімум, Максимум	0,037, 0,75	Не застосовно

- Середня біодоступність для окремих суб'єктів

[00115] Дослідження показало, що стабілізований склад із контрольованим вивільненням змінював швидкість всмоктування 25-гідроксिवітаміну D₃, призводячи до більш поступового збільшення рівнів 25-гідроксिवітаміну D₃ у сироватці, при цьому зберігаючи характеристики розподілу та виведення. Стабілізований склад демонструє поліпшені фармакокінетичні характеристики, наприклад, збільшені t_{max}, AUC і біодоступність у порівнянні з тією самою дозою нестабілізованого складу в дослідженні А.

[00116] У дослідженні С 78 суб'єктів із стадією 3 ХХН (eGFR 25-70 мл/хв/ 1,73 м²), SHPT (>70 пг/мл іPTH у плазмі) і недоліком вітаміну D (загальний вихідний рівень 25-гідроксिवітаміну D у сироватці від 10 нг/мл до 29 нг/мл) щодня одержували пероральні дози стабілізованих складів із контрольованим вивільненням, що містять 30 мкг, 60 мкг або 90 мкг 25-гідроксिवітаміну D₃, 20,00 мас. % твердого парафіну, 10,00 мас. % HPMC, 22,55 мас. % GMS, 9,75 мас. % GELUCIRE 44/14, 2,32 мас. % безводного етанолу, 35,36 мас. % мінерального масла та 0,02 мас. % BHT (Приклад Складів С, D і E із Прикладу 2) або плацебо протягом 6 тижнів.

[00117] Середні вихідні концентрації 25-гідроксिवітаміну D₃ у сироватці зіставлялись за терапевтичними групами та перебували в діапазоні приблизно від 16 до 20 нг/мл. Після лікування 25-гідроксивітаміном D₃ середні рівні 25-гідроксивітаміну D₃ у сироватці поступово зростали залежно від дози після повторного щоденного введення 25-гідроксивітаміну D₃ починали досягати рівноважного стану через 6 тижнів (Фігура 4). Середні значення з поправкою на вихідні дані C_{max} становили приблизно 28, 60 і 86 нг/мл для груп, що приймають 30 мкг, 60 мкг і 90 мкг 25-гідроксивітаміну D₃ відповідно. Середній вплив 25-гідроксивітаміну D₃, оцінений у вигляді AUC_{0-6 тижнів} із поправкою на фон, був пропорційний дозі серед груп, розподілених за дозою препарату. Після прийому останньої дози середні рівні 25-гідроксивітаміну D₃ у сироватці повільно знижувалися, але до моменту закінчення дослідження залишалися вище вихідного рівня для всіх терапевтичних груп. Визначили, що середнє значення t_{1/2} перебуває приблизно між 25 і 50 днями. Фармакокінетичні параметри з поправкою на вихідні дані для 25-гідроксивітаміну D₃ узагальнені в таблиці нижче.

	Плацебо	30 мкг	60 мкг	90 мкг
Вихідний рівень (нг/мл)				
Середнє значення (CO)	16,4 (8,2)	16,2 (7,3)	19,8 (8,7)	18,4 (9,8)
Медіана	12,9	17,2	21,2	16,7
Мінімум, Максимум	4,4, 30,4	5,0, 25,8	5,8, 32,5	6,7, 38,9
C _{max} (нг/мл)				
Середнє значення (CO)	4,1 (3,5)	27,8 (8,2)	60,3 (19,0)	85,7 (26,9)
Медіана	3,1	28,1	60,8	76,0
Мінімум, Максимум	0,6, 13,8	10,8, 43,4	30,3, 89,5	55,4, 146,4
AUC _{0-6 тижнів} (нг·дні/мл)				
Середнє значення (CO)	45,9 (60,0)	709,2 (246,3)	1531,4 (374,8)	2134,3 (584,3)

	Плацебо	30 мкг	60 мкг	90 мкг
Медіана	32,1	6843,0	1573,0	1963,8
Мінімум, Максимум	-60,1, 222,3	307,8, 1249,0	712,7, 2221,8	1377,5, 3207,3
t_{max} (дні)				
Середнє значення (CO)	Не застосовно	37,8 (10,4)	41,1 (5,2)	42,6 (5,3)
Медіана	Не застосовно	42,50	43,0	43,0
Мінімум, Максимум	Не застосовно	8,0, 44,0	29,0, 45,0	35,0, 57,0
$t_{1/2}$ (дні)				
Середнє значення (CO)	не застосовно	25,8 (16,3)	33,1 (9,3)	50,1 (51,0)
Медіана	не застосовно	24,1	31,6	37,7
Мінімум, Максимум	не застосовно	5,2, 52,6	17,4, 52,3	23,2, 224,0

[00118] Середнє вихідне значення концентрацій 1,25-дигідроксिवітаміну D у сироватці зіставлялись за терапевтичними групами та поступово збільшувались, аналогічно ефекту, спостережуваному для концентрацій 25-гідроксिवітаміну D₃ у сироватці. Середнє значення з поправкою на вихідні дані $C_{max} \pm CO$ були вище для груп, що приймають 60 мкг і 90 мкг ($18,4 \pm 6,24$ і $19,9 \pm 14,30$ нг/мл відповідно) у порівнянні з групами, що приймають і 30 мкг ($5,7 \pm 6,35$ і $6,4 \pm 7,66$ нг/мл відповідно). Середній вплив 1,25-дигідроксिवітаміну D, оцінений у вигляді AUC_{0-6 тижнів}, з поправкою на вихідні дані був пропорційний дозі серед груп, розподілених за дозою 25-гідроксिवітаміну D₃. Фармакокінетичні параметри з поправкою на вихідні дані 1,25-дигідроксिवітаміну D узагальнені в таблиці нижче.

	Плацебо N=23	30 мкг N=12	60 мкг N=16	90 мкг N=14
Вихідний рівень (пг/мл)				
Середнє значення (CO)	20,8 (10,11)	18,3 (7,53)	20,6 (7,62)	20,6 (7,29)
Медіана	17,0	17,0	18,0	21,0
Мінімум, Максимум	7,0, 41,4	5,1, 30,7	8,2, 33,6	9,3, 34,5
C_{max} (пг/мл)				
Середнє значення (CO)	7,6 (5,71)	6,4 (7,66)	18,4 (6,24)	19,9 (14,30)
Медіана	4,9	5,0	18,4	18,9
Мінімум, Максимум	1,9, 22,6	-6,3, 21,0	7,3, 29,9	-11,6, 48,3
AUC _{0-6 тижнів} (г·дні/мл)				
Середнє значення (CO)	11,5 (112,97)	100,6 (185,38)	249,9 (198,83)	371,1 (290,81)
Медіана	16,2	23,0	298,7	352,2
Мінімум, Максимум	-267,1, 219,8	-145,4, 452,3	-191,7, 563,6	-5,8, 1235,8
t_{max} (дні)				
Середнє значення (CO)	24,4 (15,55)	16,8 (16,09)	26,4 (11,52)	25,5 (13,88)
Медіана	23,0	12,0	23,0	23,00
Мінімум, Максимум	2,0, 45,0	1,0, 44,0	8,0, 44,0	1,0, 44,0

[00119] Стабілізовані склади з контрольованим вивільненням 25-гідроксिवітаміну D₃ збільшували загальні рівні 25-гідроксिवітаміну D у сироватці до ≥ 30 нг/мл у значно більшого числа пацієнтів у всіх експериментальних групах у порівнянні з плацебо. Аналогічно, стабілізовані склади значно знижували середнє значення іPTH у плазмі у порівнянні з вихідним рівнем у всіх групах з розподілом за дозою у порівнянні з плацебо.

[00120] Щоденне введення 25-гідроксिवітаміну D₃ у вигляді стабілізованого складу з контрольованим вивільненням збільшувало середнє значення загального 25-гідроксिवітаміну D у сироватці пропорційно дозі, яка вводиться. Найменша доза, яка вводиться (30 мкг) збільшувала загальний 25-гідроксивітамін D у сироватці до кінця лікування на $15,6 \pm 1,7$ (SE) нг/мл від вихідного (до лікування) рівня ($21,7 \pm 1,8$ нг/мл), а найбільша доза (90 мкг) збільшувала загальний 25-гідроксивітамін D у сироватці на $61,1 \pm 6,1$ нг/мл від вихідного $21,8 \pm 1,2$ нг/мл. З іншого боку, зменшення до кінця лікування на $1,2 \pm 0,7$ нг/мл спостерігали в об'єднаних групах, що приймають плацебо. Розходження між групами, що приймають лікування та плацебо, було значним для всіх трьох досліджених рівнів дози ($p < 0.0001$). Середнє значення рівня 25-гідроксивітаміну D у сироватці для групи, яка приймає 30 мкг, до кінця лікування становило $37,3 \pm 1,8$ нг/мл, (трохи більше, ніж зазначений в K/DOQI мінімальний адекватний рівень 30 нг/мл), що свідчить про те, що 30 мкг є мінімальною ефективною дозою.

[00121] Процент підданих лікуванню суб'єктів, загальний рівень 25-гідроксивітаміну D у сироватці в яких досяг ≥ 30 нг/мл до кінця лікування, склав 92,3%, 100,0% і 100,0% у групах, що

приймає дози 30 мкг, 60 мкг і 90 мкг у порівнянні з 0% у групі, що приймає плацебо. Зазначені розходження в ступені відповіді між групами активного лікування та приймаючими плацебо всі являлись значимими ($p < 0.001$).

[00122] Середнє значення іPTH у плазмі знижувалось до кінця лікування пропорційно дозі, яка вводиться, 25-гідроксिवітаміну D₃. Найменша доза, яка вводилась (30 мкг), знижувала іPTH на $20,2 \pm 5,8$ (SE) % від вихідного (до лікування) рівня, а найбільша доза (90 мкг) знижувала іPTH на $35,9 \pm 4,2\%$. Зниження на $17,2 \pm 7,8\%$ спостерігали до кінця лікування в об'єднаних групах, які одержували плацебо. Розходження між групами, які одержують 25-гідроксिवітамін D₃ і плацебо, були значимими для всіх трьох досліджених груп доз ($p < 0,005$) і вони добре порівнянні з розходженнями, спостережуваними у продовженому лікуванні з плацебо-контрольованими дослідженнями у випадку замісної терапії більш сильним і кальцимічним гормоном вітаміну D для перорального застосування (наприклад, доксекальциферолом, парикальцитолом і кальцитриолом).

[00123] Процент суб'єктів, які одержують 25-гідроксिवітамін D₃, які досягли підтвердженого зниження (тобто у двох послідовних вимірах) іPTH на щонайменше 20% або 30% від вихідного (до лікування) рівня при ЕОТ, збільшувався з прийомом дози порядку 60 мкг. Аналогічний ступінь відповіді спостерігали в терапевтичних групах, які приймають 60 і 90 мкг, що свідчить про те, що подальшого поліпшення в зниженні іPTH не спостерігалось у дослідженні для дози в 90 мкг. Ступінь відповіді для підтвердженого 20% зниження іPTH становив 38,5%, 70,6% і 76,5% для груп, що приймають дози 30 мкг, 60 мкг і 90 мкг, відповідно у порівнянні з 9,7% в об'єднаній групі, яка приймає плацебо. Розходження в спостережуваних ступенях відповіді для 20% зниження були значимими тільки для груп з дозами 60 мкг і 90 мкг ($p < 0,005$), а для 30% зниження були значимими у всіх трьох групах ($p < 0,05$). Дані підтверджують висновок про те, що 30 мкг на день 25-гідроксивітаміну D₃ у стабілізованому складі з контрольованим вивільненням є мінімальною ефективною дозою.

[00124] Стабілізовані складки 25-гідроксивітаміну D₃ не мали клінічно значимого ефекту на відкоректоване виведення кальцію в сироватці з виправленням на вміст альбуміну, фосфору в сироватці та кальцію в сечі. Не зафіксовано побічних ефектів на кальцій і фосфор у сироватці або кальцій у сечі у процесі 6-тижневого періоду лікування.

[00125] Фармакокінетичний аналіз виявив, що стабілізовані складки 25-гідроксивітаміну D₃ збільшують вплив 25-гідроксивітаміну D₃ понад 6 тижнів (AUC і C_{max}) пропорційно дозі серед трьох груп, розподілених за дозою, без прояву розходження в t_{1/2}. Після 6 тижнів введення три терапевтичні групи практично не досягли рівноважного стану. Однак моделювання рівноважного стану показало, що рівноважний стан досягався б на 7-9 тижні для всіх груп за дозами.

[00126] Результати даного дослідження ясно показують, що стабілізовані складки з контрольованим вивільненням 25-гідроксивітаміну D₃ були ефективні для збільшення загального 25-гідроксивітаміну D у сироватці до мінімального прийнятного рівня 30 нг/мл і зниженні іPTH у плазмі крові. Дослідження також показало, що стабілізовані складки 25-гідроксивітаміну D₃ не мали значимого впливу на кальцій або фосфор у сироватці при досліджуваних дозах.

[00127] Приклад 4: Фармакокінетичні та фармакодинамічні профілі Кальцифедіолу з модифікованим вивільненням у суб'єктів із ХХН із вторинним гіперпаратиреозом і недоліком Вітаміну D

[00128] Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження повторної дози, безпеки, ефективності та РК/PD стабілізованих капсул із уповільненим вивільненням 25-гідроксивітаміну D₃ (кальцифедіолу, 25D₃) проводили в 2 когортах суб'єктів. Суб'єкти чоловічої та жіночої статі у віці від 18 до 85 років із стадією 3 ХХН (eGFR of 25-70 мл/хв/ 1,73м²), недоліком вітаміну D (25-гідроксивітамін D у сироватці ≥ 10 і ≤ 29 нг/мл), SHPT (іPTH у плазмі > 70 пг/мл), що не потребують регулярного гемодіалізу, були відібрані для даного дослідження. Підходящі суб'єкти у першій когорті були випадковим чином розділені на 3 терапевтичні групи в співвідношенні 1:1:1: 2 групи одержували капсули з щоденними пероральними дозами 60 або 90 мг відповідно, а 1 група одержувала відповідну капсулу плацебо. Суб'єкти в когорті 2 були випадковим чином розділені на 2 терапевтичні групи в співвідношенні 1:1:1 група одержувала капсули 30 мг щодня, а інша одержувала плацебо. Суб'єкти в кожній когорті завершували 6-тижневе лікування та вводились в 6-тижневий після реєстраційний період, у процесі якого РК і PD збиралися щотижня. Кальцій у сироватці (Ca), фосфор у сироватці (P), 25D₃, загальний 1,25-дигідроксивітамін D (1,25D) і іPTH у плазмі контролювали щотижня у процесі 6 тижнів лікування та 6 тижнів наступного періоду. ANCOVA моделі вивчали взаємозв'язок впливу 25D₃ із зміною від вихідних даних для 1,25D та іPTH.

Включені в розгляд змінні являли собою вихідний eGFR, масу тіла та ріст, стать, вік, расу, діабетичний статус і вихідну концентрацію 1,25D або iPTH.

[00129] На Фігурі 4 наведені результуючі середні значення концентрацій кальцифедіолу з поправкою на вихідні дані для терапевтичної групи (PK розподіл). Середні значення рівнів сироваткового кальцифедіолу збільшувалися поступово, пропорційно дозі та починали досягати рівноважного стану на 6 тижні. Після 6 тижнів наступного періоду рівні зменшувалися, але залишалися вище вихідного у всіх активних терапевтичних групах.

[00130] На Фігурі 5 наведені узагальнені результати PK параметрів із поправкою на вихідні дані для концентрацій кальцифедіолу в терапевтичній групі (PK розподіл).

[00131] На Фігурі 6 наведені результуючі середні значення рівнів 1,25-дигідроксिवітаміну D у сироватці з поправкою на вихідні дані у процесі 6-тижневого лікування (PK розподіл). Середні значення рівнів загального 1,25-дигідроксिवітаміну D у сироватці з поправкою на вихідні дані збільшувалися згодом у суб'єктів, яким вводили капсули з активною речовиною, у порівнянні з тими суб'єктами, яким вводили плацебо.

[00132] На Фігурі 7 представлено узагальнення результуючих PK параметрів для повторної дози з поправкою на вихідні дані для 1,25-дигідроксिवітаміну D у сироватці для терапевтичної групи (PK розподіл).

[00133] На Фігурі 8 наведені отримані середні відсотки вихідних рівнів iPTH у плазмі у процесі 6-тижневого лікування (PK розподіл). Капсули з активною речовиною значно знижували середні значення iPTH у плазмі від вихідних на 21%, 33% і 39% у всіх групах з розподілом за дозами (30, 60 і 90 мкг відповідно) у порівнянні з 17%-вим збільшенням в об'єднаній групі, яка отримує плацебо.

[00134] На Фігурі 9 наведене узагальнення отриманих PK параметрів для повторних доз із поправкою на вихідні дані для iPTH у плазмі в терапевтичній групі (PK розподіл).

[00135] На Фігурах 10 і 11 наведені відсотки зміни від вихідних даних при ЕОТ для iPTH у плазмі, що відносяться до впливу кальцифедіолу та 1,25-дигідроксिवітаміну D з поправкою на вихідні дані ($AUC_{0-6 \text{ тижнів}}$) в PK розподілі. Зменшення відсотка iPTH у плазмі від вихідного до ЕОТ збільшується, оскільки збільшується вплив кальцифедіолу в сироватці та загального 1,25-дигідроксिवітаміну D у процесі лікування (виражено у вигляді $AUC_{0-6 \text{ тижнів}}$ з поправкою на вихідні дані).

[00136] Стабілізовані капсули з уповільненим вивільненням 25-гідроксिवітаміну D₃ нормалізують рівні 25D у більшості суб'єктів і значно знижують iPTH у всіх групах із розподілом за дозами (30, 60 і 90 мкг). Стабілізовані капсули з уповільненим вивільненням 25-гідроксिवітаміну D₃ поступово збільшують рівні 25D₃ у сироватці та 1,25D у сироватці залежно від підвищення дози протягом часу впливу. Вплив 25D₃ і загального 1,25D значно й обернено пропорційно пов'язаний із зміною від вихідних даних для iPTH у плазмі. Тільки eGFR було значимим змінною в обох моделях. Отримані результати показують, що стабілізовані капсули з уповільненим вивільненням 25-гідроксивітаміну D₃ вірогідно нормалізують рівні 25D, підвищують рівні 1,25D у сироватці та гальмують підвищення iPTH у плазмі без клінічно значимих впливів на сироваткові Ca і P при досліджуваних дозах.

[00137] Вищенаведений опис даний лише для полегшення розуміння та не повинен служити для обмеження обсягу заявлених домагань, оскільки модифікації даного винаходу будуть очевидні для середнього фахівця в даній області техніки.

[00138] За текстом опису та нижченаведеної формули винаходу, якщо контекст не вимагає іншого, вираження «містити» і його варіанти, такі як «містить» й «утримуючий», варто розуміти як припускаючи включення зазначеного цілого, або стадії, або групи цілих, але не виключення будь-якого іншого цілого, або стадії, або групи цілих або стадій.

[00139] За текстом опису, якщо композиції описані як такі, що включають компоненти, або матеріали, мається на увазі, що композиції можуть по суті складатися з або складатися з будь-якої комбінації зазначених компонентів або матеріалів, якщо не зазначено інше. Аналогічно, якщо способи описані як включаючі конкретні стадії, передбачається, що способи можуть також по суті складатися з або складатися з будь-якої комбінації зазначених стадій, якщо не зазначено інше. Винахід, ілюстративно описаний в даному документі, може бути здійснений підходящим чином під час відсутності будь-якого елемента або стадії, які не описані конкретно в даному документі.

[00140] Практичну реалізацію описаного в даному документі способу та його окремих стадій можна здійснити вручну та/або за допомогою електронного устаткування. Хоча способи описані з посиланням на конкретні варіанти реалізації, для середнього фахівця в даній області техніки буде очевидно, що можна використати інші шляхи здійснення дій, пов'язаних із

зазначеними способами. Наприклад, порядок різних стадій можна міняти без відхилення від обсягу та суті заявленого способу, якщо не зазначено інше. Крім того, деякі окремі стадії можна комбінувати, пропускати або далі ділити на додаткові стадії.

5 [00141] Всі патенти, статті та документи, перераховані в даному документі, повністю включені в його обсяг за допомогою посилання. У випадку невідповідності між даним описом і включеними патентами, статтями та документами повинен переважати даний опис.

[00142] Варіанти реалізації, передбачувані з погляду вищенаведеного опису, включають описані в наступних пронумерованих абзацах.

10 [00143] 1. Склад з контрольованим вивільненням сполуки вітаміну D, який включає один або обидва з 25-гідроксिवітаміну D₂ і 25-гідроксивітаміну D₃, причому зазначений склад містить основу, яка зв'язує з можливістю вивільнення та контрольовано вивільняє сполуку вітаміну D, при цьому зазначена основа містить похідну целюлози.

15 [00144] 2. Стабілізований склад для контрольованого вивільнення сполуки вітаміну D у шлунково-кишковому тракті суб'єкта, який приймає зазначений склад всередину, при цьому зазначений склад містить суміш:

одного або обох із 25-гідроксивітаміну D₂ і 25-гідроксивітаміну D₃;

20 і ефективної кількості стабілізуючого агента, що необов'язково являє собою сполуку целюлози, для підтримки різниці між кількістю сполуки вітаміну D, який вивільняється у будь-який заданий момент часу після чотирьох годин у процесі *in vitro* розчинення після двох місяців витримання в умовах зберігання при 25 °C та відносній вологості 60%, і кількістю, яку вивільняють у той самий момент часу розчинення у процесі *in vitro* розчинення, проведеного перед витриманням складу в зазначених умовах зберігання, на рівні менше 30%.

[00145] 3. Стабілізований склад для контрольованого вивільнення сполуки вітаміну D, при цьому зазначений склад містить суміш:

25 одного або обох із 25-гідроксивітаміну D₂ і 25-гідроксивітаміну D₃;

воскової основи; і

стабілізуючого агента, який необов'язково являє собою сполуку целюлози.

30 [00146] 4. Стабілізований склад для контрольованого вивільнення сполуки вітаміну D у шлунково-кишковому тракті суб'єкта, який приймає зазначений склад всередину, при цьому зазначений склад містить суміш:

одного або обох із 25-гідроксивітаміну D₂ і 25-гідроксивітаміну D₃;

воскової основи; і

стабілізуючого агента, який необов'язково являє собою целюлозний стабілізуючий агент.

35 [00147] 5. Стабілізований склад для контрольованого вивільнення вітаміну D, при цьому зазначений склад містить суміш:

одного або обох із 25-гідроксивітаміну D₂ і 25-гідроксивітаміну D₃;

воскової основи; і

40 ефективною кількістю стабілізуючого агента, необов'язково сполуки целюлози, для підтримки різниці між кількістю сполуки вітаміну D, яка вивільняється у будь-який заданий момент часу після чотирьох годин у процесі тесту *in vitro* розчинення після витримання протягом двох місяців в умовах зберігання при 25 °C та відносній вологості 60%, і кількістю, яку вивільняють у той самий момент часу розчинення у процесі *in vitro* розчинення, проведеного перед витриманням складу в зазначених умовах зберігання, на рівні менше 30 %.

45 [00148] 6. Стабілізований склад для контрольованого вивільнення сполуки вітаміну D у шлунково-кишковому тракті суб'єкта, який приймає зазначений склад всередину, при цьому зазначений склад містить суміш:

несучої активний агент воскової основи, яка містить один або обидва з 25-гідроксивітаміну D₂ і 25-гідроксивітаміну D₃; і

целюлозного стабілізуючого агента;

50 причому зазначений склад забезпечує вивільнення кількості 25-гідроксивітаміну D у процесі *in vitro* розчинення після двох місяців витримання в умовах зберігання при 25 °C та відносній вологості 60%, що у будь-який заданий момент часу розчинення відрізняється від кількості, яка вивільняється в той самий момент часу розчинення у процесі *in vitro* розчинення, проведеного перед витриманням складу в зазначених умовах зберігання, на 30% або менше під час відсутності целюлозного стабілізуючого агента.

[00149] 7. У складі для контрольованого вивільнення сполуки вітаміну D у шлунково-кишковому тракті суб'єкта, який приймає зазначений склад всередину, поліпшення полягає в додаванні целюлозного стабілізуючого агента в зазначений склад.

60 [00150] 8. У складі для контрольованого вивільнення сполуки вітаміну D у шлунково-кишковому тракті суб'єкта, який приймає зазначений склад всередину, поліпшення полягає в

ефективній кількості сполуки целюлози, доданої до складу для підтримки зміни між кількістю 25-гідроксिवітаміну D, який вивільняється у процесі *in vitro* розчинення після витримування в умовах зберігання протягом щонайменше одного місяця при 25 °C і відносній вологості 60% у будь-який заданий момент часу розчинення після чотирьох годин, і кількістю, яку вивільняють у той самий момент часу розчинення у процесі *in vitro* розчинення, проведеного перед витримуванням складу в зазначених умовах зберігання, на рівні менше 30%.

[00151] 9. Склад згідно з будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що сполука целюлози або целюлозний стабілізуючий агент містить ефір целюлози.

[00152] 10. Склад за п. 9, який відрізняється тим, що ефір целюлози вибраний з групи, яка складається з метилцелюлози, гідроксилпропілметилцелюлози, гідроксилетилметилцелюлози, гідроксилетилцелюлози та гідроксилпропілцелюлози.

[00153] 11. Склад за п. 9, який відрізняється тим, що сполука целюлози або целюлозний стабілізуючий агент являє собою гідроксилпропілметилцелюлозу.

[00154] 12. Склад за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що склад забезпечує вивільнення кількості 25-гідроксिवітаміну D у процесі *in vitro* розчинення після витримування в умовах зберігання протягом 2 місяців при 25 °C та відносній вологості 60%, що у будь-який заданий момент часу розчинення після чотирьох годин відрізняється від кількості, яка вивільняється в той самий момент часу розчинення у процесі *in vitro* розчинення, проведеного перед витримуванням складу в зазначених умовах зберігання, на 30% або менше.

[00155] 13. Склад за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що склад забезпечує вивільнення кількості 25-гідроксिवітаміну D у процесі *in vitro* розчинення після витримування в умовах зберігання протягом одного місяця при 40 °C та відносній вологості 75%, що у будь-який заданий момент часу розчинення після чотирьох годин відрізняється від кількості, яка вивільняється в той самий момент часу розчинення у процесі *in vitro* розчинення, проведеного перед витримуванням складу в зазначених умовах зберігання, на 30% або менше.

[00156] 14. Склад за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що основа містить воскову основу, яка містить агент контрольованого вивільнення, емульгатор і сприятливу всмоктуванню речовину.

[00157] 15. Склад за п. 14, який відрізняється тим, що агент контрольованого вивільнення містить парафін.

[00158] 16. Склад за п. 14 або п. 15, який відрізняється тим, що емульгатор має величину ГЛБ менше 7.

[00159] 17. Склад за п. 16, який відрізняється тим, що емульгатор містить гліцерину моностеарат.

[00160] 18. Склад за будь-яким із пунктів 14-17, який відрізняється тим, що сприятлива всмоктуванню речовина має величину ГЛБ у діапазоні від приблизно 13 до приблизно 18.

[00161] 19. Склад за п. 18, який відрізняється тим, що сприятлива всмоктуванню речовина являє собою суміш лауроїл макрогліцеридів і лауроїл поліоксигліцеридів.

[00162] 20. Склад за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що сполука вітаміну D включає 25-гідроксивітамін D₃.

[00163] 21. Склад за будь-яким із попередніх пунктів, що додатково містить масляний носій.

[00164] 22. Склад за п. 21, який відрізняється тим, що масляний носій містить мінеральне масло.

[00165] 23. Склад за п. 22, який відрізняється тим, що склад містить приблизно 20 мас. % парафіну, від приблизно 20 мас. % до приблизно 25 мас. % гліцерину моностеарату, приблизно 10 мас. % суміші лауроїл макрогліцеридів і лауроїл поліоксигліцеридів, від приблизно 30 мас. % до приблизно 35 мас. % мінерального масла та від приблизно 10 мас. % до приблизно 15 мас. % гідроксилпропілметилцелюлози.

[00166] 24. Склад за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що склад містить гліцерину моностеарат.

[00167] 25. Склад за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що склад містить один або більше полігліколізованих гліцеридів.

[00168] 26. Лікарська форма з уповільненим вивільненням у формі капсули, таблетки, саше, драже або супозиторія, яка містить склад за будь-яким із попередніх пунктів.

[00169] 27. Лікарська форма за п. 26, яка містить капсулу або таблетку.

[00170] 28. Лікарська форма за п. 27, яка містить капсулу.

[00171] 29. Лікарська форма за п. 26, яка містить капсулу, таблетку, саше, драже для перорального застосування.

- [00172] 30. Стабілізована лікарська форма за будь-яким із попередніх пунктів, яка характеризується профілем розчинення, що забезпечує вивільнення сполуки вітаміну D менше 30% через 2 години; більше 45% через 6 годин; і більше 80% через 12 годин.
- [00173] 31. Стабілізована лікарська форма за п. 26, яка відрізняється тим, що вивільнення сполуки вітаміну D через 6 годин становить менше 60%.
- [00174] 32. Стабілізована лікарська форма з уповільненим вивільненням для перорального застосування, яка містить сполуку вітаміну D, що характеризується *in vitro* профілем розчинення, що забезпечує вивільнення сполуки вітаміну D менше 30% через 100 - 140 хвилин; більше 45% через 5 - 7 годин; і більше 80% через 11 - 13 годин.
- [00175] 33. Лікарська форма за п. 32, яка відрізняється тим, що вивільнення сполуки вітаміну D становить менше 30% через 2 години; більше 45% через 6 годин; і більше 80% через 12 годин.
- [00176] 34. Лікарська форма за п. 32 або п. 33, яка відрізняється тим, що вивільнення сполуки вітаміну D через 5 - 7 годин становить менше 60%.
- [00177] 35. Лікарська форма за п. 34, яка відрізняється тим, що вивільнення сполуки вітаміну D через 6 годин становить менше 60%.
- [00178] 36. Стабілізована лікарська форма з уповільненим вивільненням для перорального застосування, яка містить сполуку вітаміну D, що характеризується *in vitro* профілем розчинення, яка забезпечує вивільнення сполуки вітаміну D від приблизно 20% до приблизно 40% через 2 години; щонайменше 35% через 6 годин; і щонайменше 70% через 12 годин.
- [00179] 37. Лікарська форма за п. 36, яка відрізняється тим, що вивільнення сполуки вітаміну D становить від приблизно 25% до приблизно 35% через 2 години; щонайменше 40% через 6 годин; і щонайменше 75% через 12 годин.
- [00180] 38. Лікарська форма за п. 36 або п. 37, яка відрізняється тим, що вивільнення сполуки вітаміну D становить 75% або менше через 6 годин.
- [00181] 39. Лікарська форма за п. 38, яка відрізняється тим, що вивільнення сполуки вітаміну D становить 65% або менше через 6 годин.
- [00182] 40. Лікарська форма за п. 39, яка відрізняється тим, що вивільнення сполуки вітаміну D становить 60% або менше через 6 годин.
- [00183] 41. Стабілізована лікарська форма з уповільненим вивільненням, яка містить сполуку вітаміну D, що характеризується величиною t_{max} після введення лікарської форми пацієнту-людині щонайменше 4 години.
- [00184] 42. Лікарська форма за п. 41, яка відрізняється тим, що t_{max} становить щонайменше 8 годин.
- [00185] 43. Лікарська форма за п. 42, яка відрізняється тим, що t_{max} становить щонайменше 12 годин.
- [00186] 44. Лікарська форма за п. 43, яка відрізняється тим, що t_{max} становить щонайменше 18 годин.
- [00187] 45. Лікарська форма за п. 44, яка відрізняється тим, що t_{max} становить щонайменше 20 годин.
- [00188] 46. Лікарська форма за п. 45, яка відрізняється тим, що t_{max} становить щонайменше 24 години.
- [00189] 47. Лікарська форма за п. 46, яка відрізняється тим, що t_{max} становить щонайменше 28 годин.
- [00190] 48. Лікарська форма за п. 41, яка відрізняється тим, що t_{max} перебуває в діапазоні від 4 до 96 годин.
- [00191] 49. Лікарська форма за п. 48, яка відрізняється тим, що t_{max} перебуває в діапазоні від 18 до 30 годин.
- [00192] 50. Лікарська форма за п. 49, яка відрізняється тим, що t_{max} перебуває в діапазоні від 13 до 28 годин.

[00193] 51. Лікарська форма за п. 50, яка відрізняється тим, що t_{max} становить приблизно 28 годин.

[00194] 52. Стабілізована лікарська форма з уповільненим вивільненням, яка містить сполуку 25-гідроксिवітамін D, при цьому лікарська форма характеризується забезпеченням C_{max} на мікрограм 25-гідроксिवітаміну D з поправкою на вихідні дані в діапазоні від приблизно 0,0133 нг/мл до приблизно 0,04 нг/мл при введенні дорослій людині.

[00195] 53. Спосіб введення стабілізованої лікарської форми з уповільненим вивільненням, яка містить сполуку 25-гідроксिवітаміну D, пацієнту-людині, який включає введення ефективної кількості лікарської форми пацієнту для забезпечення C_{max} з поправкою на вихідні дані щонайменше приблизно 0,2 нг/мл і менше 110 нг/мл.

[00196] 54. Спосіб за п. 53, який включає введення ефективної кількості лікарської форми для забезпечення C_{max} з поправкою на вихідні дані в діапазоні від приблизно 0,2 до приблизно 24 нг/мл.

[00197] 55. Спосіб введення стабілізованої лікарської форми з уповільненим вивільненням, яка містить сполуку 25-гідроксिवітаміну D, пацієнту-людині, який включає введення ефективної кількості лікарської форми пацієнту для забезпечення AUC_{0-inf} з поправкою на вихідні дані щонайменше 52 нг*г/мл і менше 34500 нг*г/мл.

[00198] 56. Спосіб за п. 55, який включає введення ефективної кількості лікарської форми пацієнту для забезпечення AUC_{0-inf} з поправкою на вихідні дані в діапазоні від приблизно 52 нг*г/мл до приблизно 12000 нг*г/мл.

[00199] 57. Спосіб доповнюючого введення вітаміну D, який включає введення суб'єкту, що потребує цього, складу або лікарської форми за будь-яким із попередніх пунктів.

[00200] 58. Спосіб лікування або профілактики в суб'єкта чутливого до вітаміну D захворювання, який включає введення суб'єкту складу або лікарської форми за будь-яким із попередніх пунктів.

[00201] 59. Спосіб за п. 58, який відрізняється тим, що захворювання вибране з раку (наприклад, раку грудей, легенів, шкіри, меланому, рак товстої кишки, колоректального, ректального раку, рак простати та кісткової тканини), аутоімунних захворювань, наприклад, діабету I типу, розсіяного склерозу, ревматоїдного артрити, поліміозиту, дерматоміозиту, склеродермії, фіброзу, хвороби Грейвса, хвороби Хашимото, гострого або хронічного відторгнення трансплантата, гострої або хронічної хвороби «трансплантат проти хазяїна», запальних захворювань кишечника, хвороби Крона, системної червоної вовчанки, синдрому Шегрена, екземи та псоріазу, дерматиту, включаючи атопічний дерматит, контактний дерматит, алергійний дерматит і/або хронічний дерматит, запальних захворювань, наприклад, астми, хронічної обструктивної хвороби легенів, полікістозної хвороби нирок, синдрому полікістозу яєчників, панкреатиту, нефриту, гепатиту й/або інфекційних захворювань, гіпертензії, захворювань серцево-судинної системи, наприклад, у суб'єктів з атеросклерозом, артеріосклерозом, хворобою коронарної артерії, цереброваскулярним захворюванням, захворюванням периферичних кровоносних судин, інфарктом міокарда, ішемією міокарда, ішемією головного мозку, інсультом, серцевою недостатністю із застійними явищами, кардіоміопатією, ожирінням або іншими порушеннями ваги, розладами ліпідного обміну (наприклад, гіперліпідемією, дисліпідемією, включаючи супутню діабетичну дисліпідемію та змішану дисліпідемію - гіпоальфаліпопротеїнемію, гіпертригліцеридемію, гіпохолестеринемію та низький рівень HDL (ліпопротеїн високої щільності)), порушеннями метаболізму (наприклад, метаболічний синдром, цукровий діабет II типу, цукровий діабет I типу, гіперінсулінемія, порушення перенесення глюкози, резистентність до інсуліну, ускладнення діабету, включаючи нейропатію, нефропатію, остеопороз, ретинопатію, виразки діабетичної стопи та катаракту) і/або тромбозом.

[00202] 60. Спосіб за п. 59, який відрізняється тим, що захворювання вибране з (i) у паращитоподібній залозі -- гіпаратиреозу, псевдогіпо-паратиреозу, вторинного гіперпаратиреозу; (ii) у підшлунковій залозі--діабету; (iii) у щитоподібній залозі--медулярного раку; (iv) на шкірі--псоріазу; загоєння ран; (v) у легенях--саркоїдозу та туберкульозу; (vi) у нирках--хронічної хвороби нирок, гіпофосфатемічного VDRR, вітамін D-залежного рахіту; (vii) у кістковій тканині-- протисудомного лікування, недосконалого кісткового фіброгенезу, генералізованої фіброзної остеодистрофії, розм'якшення кісток, остеопорозу, остеопенії, склерозу кісткової тканини, нефрогенної остеодистрофії, рахіту; (viii) у кишечнику-- глюкокортикоїдного антагонізму, ідіопатичної гіперкальціємії, синдрому мальабсорбції, стеатореї, тропічних афт; і (ix) аутоімунних розладів.

[00203] 61. Спосіб за п. 60, який відрізняється тим, що захворювання вибране з раку, дерматологічних розладів (наприклад, псоріазу), захворювань паращитоподібної залози

(наприклад, гіперпаратиреозу та вторинного гіперпаратиреозу), захворювань кісткової тканини (наприклад, остеопорозу) й аутоімунних розладів.

[00204] 62. Спосіб за п. 61, який відрізняється тим, що захворювання являє собою вторинний гіперпаратиреоз.

5 [00205] 63. Спосіб за п. 62, який відрізняється тим, що суб'єкт має хронічну хворобу нирок (ХХН).

[00206] 64. Спосіб за п. 63, який відрізняється тим, що ХХН являє собою стадію 3 або 4.

[00207] 65. Спосіб за п. 64, який відрізняється тим, що пацієнт має дефіцит вітаміну D.

10 [00208] 66. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що пацієнт є людиною.

[00209] 67. Спосіб за п. 66, який відрізняється тим, що людина є дорослою людиною.

[00210] 68. Композиція, по суті описана в даному документі.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

15 1. Стабілізований склад з контрольованим вивільненням сполуки вітаміну D для перорального застосування, де вказаний склад містить суміш:

одного або обох з 25-гідроксिवітаміну D₂ і 25-гідроксिवітаміну D₃;
воскової основи та ефіру целюлози.

20 2. Пероральний склад з контрольованим вивільненням сполуки вітаміну D за п. 1, де кількість сполуки вітаміну D, що вивільняється з перорального складу в будь-який заданий момент часу після чотирьох годин в процесі тесту in vitro розчинення після витримання протягом двох місяців умов зберігання при 25 °C і відносній вологості 60 %, відрізняється менше ніж на 30 % від кількості, що вивільняється в той самий момент часу розчинення в процесі in vitro розчинення, що проводиться до витримання складу за вказаних умов зберігання.

25 3. Склад за п. 1 або 2, де вказаний склад містить несучу активний агент воскову основу, що містить один або обидва з 25-гідроксिवітаміну D₂ і 25-гідроксивітаміну D₃; і ефір целюлози.

30 4. Склад за будь-яким з попередніх пунктів, де склад вивільняє кількість 25-гідроксивітаміну D в процесі in vitro розчинення після двох місяців витримання при зберіганні при 25 °C і відносній вологості 60 %, що змінюється в будь-який даний момент часу розчинення порівняно з кількістю, яка вивільняється в той самий момент часу розчинення в процесі in vitro розчинення, що проводиться до витримання складу за вказаних умов зберігання, на 30 % або менше за відсутності ефіру целюлози.

35 5. Склад за будь-яким з попередніх пунктів, де ефір целюлози вибраний з групи, яка складається з метилцелюлози, гідроксилпропілметилцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози, гідроксипропілцелюлози і гідроксилпропілцелюлози.

6. Склад за п. 5, де ефір целюлози являє собою гідроксилпропілметилцелюлозу.

40 7. Склад за будь-яким з попередніх пунктів, де ефір целюлози присутній в складі в кількості від приблизно 10 до приблизно 20 мас. %.

8. Склад за будь-яким з попередніх пунктів, де ефір целюлози присутній в складі в кількості від приблизно 5 до приблизно 15 мас. %.

9. Склад за будь-яким з попередніх пунктів, де ефір целюлози присутній в складі в кількості від приблизно 10 до приблизно 15 мас. %.

45 10. Склад за будь-яким з попередніх пунктів, де склад вивільняє кількість 25-гідроксивітаміну D в процесі in vitro розчинення після витримання протягом одного місяця в умовах зберігання при 40 °C і відносній вологості 75 %, яка в будь-який заданий момент часу розчинення після чотирьох годин відрізняється від кількості, що вивільняється в той самий момент часу розчинення в процесі in vitro розчинення, що проводиться перед витриманням складу у вказаних умовах зберігання, на 30 % або менше.

50 11. Склад за будь-яким з попередніх пунктів, де воскова основа додатково містить агент контрольованого вивільнення, емульгатор і речовину, яка сприяє всмоктуванню.

12. Склад за п. 11, де агент контрольованого вивільнення містить парафін або неперетравлювану воскову речовину.

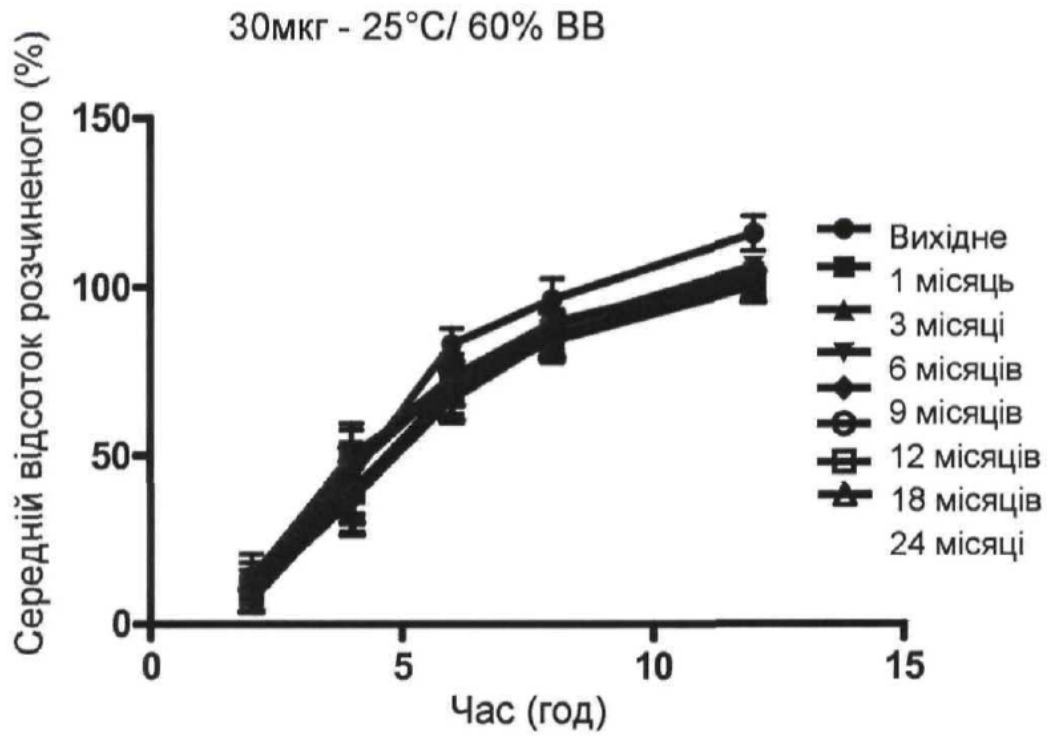
55 13. Склад за п. 11 або 12, де агент контрольованого вивільнення присутній в складі в кількості щонайменше 5 мас. % складу.

14. Склад за п. 13, де агент контрольованого вивільнення присутній в складі в кількості щонайменше 10 мас. % складу.

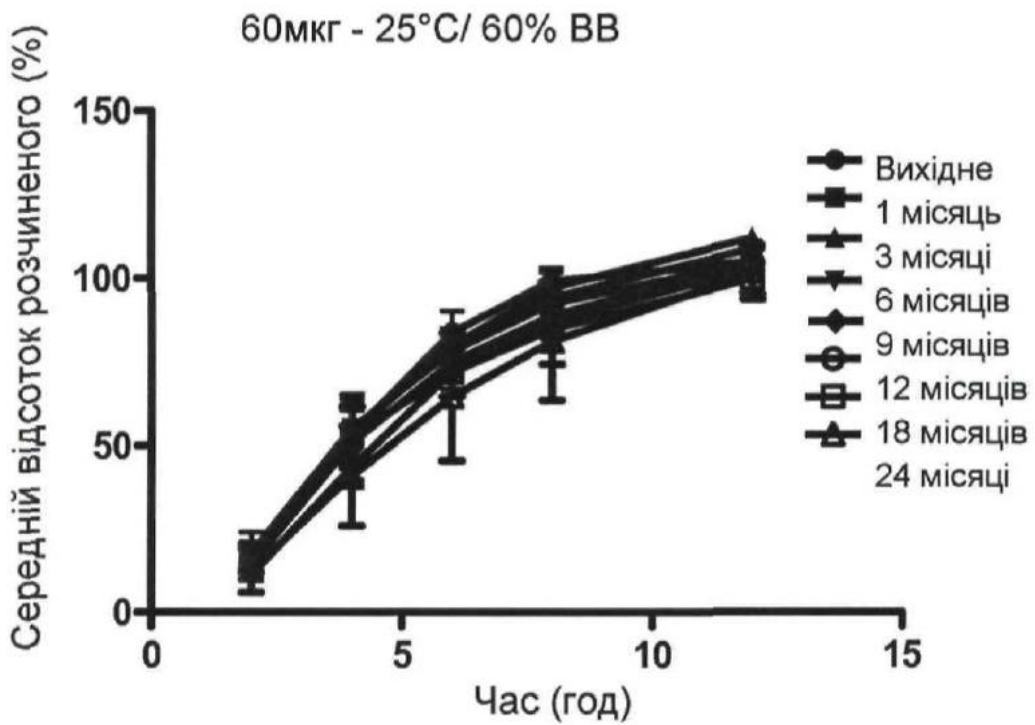
60 15. Склад за п. 14, де агент контрольованого вивільнення присутній в складі в кількості щонайменше 15 мас. % складу.

16. Склад за п. 15, де агент контрольованого вивільнення присутній в складі в кількості приблизно 20 мас. % складу.
17. Склад за будь-яким з пп. 11-16, де емульгатор має значення ГЛБ нижче 7.
18. Склад за п. 17, де емульгатор містить моностеарат гліцерину.
- 5 19. Склад за п. 18, де емульгатор присутній в складі в кількості від приблизно 10 до приблизно 40 мас. %.
20. Склад за п. 19, де емульгатор присутній в складі в кількості від приблизно 20 до приблизно 25 мас. %.
- 10 21. Склад за будь-яким з пп. 11-20, де речовина, яка сприяє всмоктуванню, має значення ГЛБ в інтервалі від приблизно 13 до приблизно 18.
22. Склад за п. 21, де речовина, яка сприяє всмоктуванню, являє собою суміш лауроїлмакроголігліцеридів і лауроїлполіоксилгліцеридів.
23. Склад за п. 22, де суміш лауроїлмакроголігліцеридів і лауроїлполіоксилгліцеридів присутня в складі в кількості від приблизно 5 до приблизно 20 мас. %.
- 15 24. Склад за п. 23, де суміш лауроїлмакроголігліцеридів і лауроїлполіоксилгліцеридів присутня в складі в кількості від приблизно 8 до приблизно 15 мас. %.
25. Склад за п. 24, де суміш лауроїлмакроголігліцеридів і лауроїлполіоксилгліцеридів присутня в складі в кількості приблизно 10 мас. %.
- 20 26. Склад за будь-яким з попередніх пунктів, який додатково містить масляний носій.
27. Склад за п. 26, де масляний носій містить мінеральне масло.
28. Склад за п. 26 або 27, де масляний носій присутній в складі в кількості від приблизно 10 до приблизно 50 мас. %.
29. Склад за п. 28, де масляний носій присутній в складі в кількості від приблизно 15 до приблизно 45 мас. %.
- 25 30. Склад за п. 29, де масляний носій присутній в складі в кількості від приблизно 20 до приблизно 40 мас. %.
31. Склад за п. 30, де масляний носій присутній в складі в кількості від приблизно 30 до приблизно 35 мас. %.
- 30 32. Склад за будь-яким з пп. 11-31, де склад містить приблизно 20 мас. % парафіну, від приблизно 20 до приблизно 25 мас. % моностеарату гліцерину, приблизно 10 мас. % суміші лауроїлмакроголігліцеридів і лауроїлполіоксилгліцеридів, від приблизно 30 до приблизно 35 мас. % мінерального масла і від приблизно 10 до приблизно 15 мас. % гідроксилпропілметилцелюлози.
33. Склад за будь-яким з пп. 11-32, де склад містить гліцерину моностеарат.
- 35 34. Склад за будь-яким з пп. 11-33, де склад містить один або декілька полігліколізованих гліцеридів.
35. Лікарська форма з уповільненим вивільненням у вигляді капсули, таблетки, саше, драже або супозиторію, що містить склад за будь-яким з попередніх пунктів.
36. Лікарська форма за п. 35, що містить капсулу або таблетку.
- 40 37. Лікарська форма за п. 36, що містить капсулу.
38. Лікарська форма за п. 35, що містить капсулу, таблетку, саше або драже для перорального застосування.
39. Склад за будь-яким з пп. 1-34 або лікарська форма за будь-яким з пп. 35-38, що характеризуються профілем розчинення, який забезпечує вивільнення сполуки вітаміну D менше 30 % через 2 години;
45 більше 45 % через 6 годин; і
більше 80 % через 12 годин.
40. Склад або стабілізована лікарська форма за п. 35, де вивільнення сполуки вітаміну D через 6 годин становить менше 60 %.
- 50 41. Склад за будь-яким з пп. 1-34 або стабілізована лікарська форма уповільненого вивільнення для перорального застосування за будь-яким з пп. 35-38, що характеризуються профілем *in vitro* розчинення, що забезпечує вивільнення сполуки вітаміну D менше 30 % через 100-140 хвилин; більше 45 % через 5-7 годин;
і більше 80 % через 11-13 годин.
- 55 42. Склад або лікарська форма за п. 41, де вивільнення сполуки вітаміну D становить менше 30 % через 2 години;
більше 45 % через 6 годин; і
більше 80 % через 12 годин.
- 60 43. Склад або лікарська форма за п. 41 або 42, де вивільнення сполуки вітаміну D через 5-7 годин становить менше 60 %.

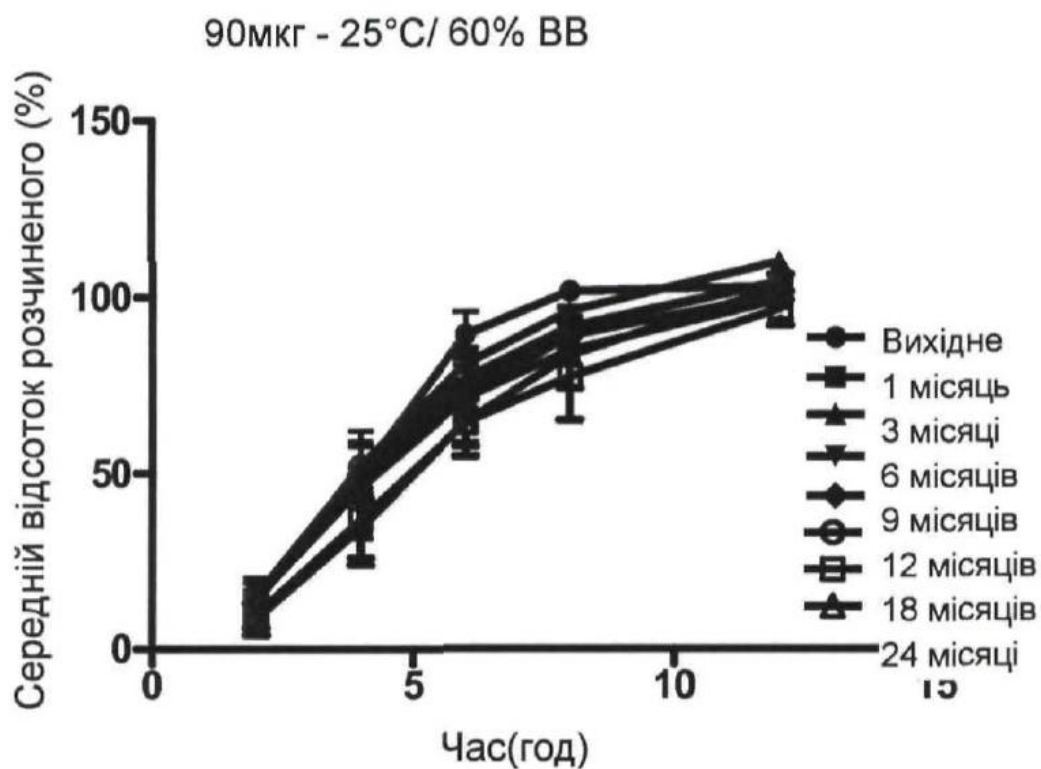
44. Склад або лікарська форма за п. 43, де вивільнення сполуки вітаміну D через 6 годин становить менше 60 %.
45. Склад за будь-яким з пп. 1-34 або стабілізована лікарська форма уповільненого вивільнення для перорального застосування за будь-яким з пп. 35-38, що характеризуються профілем *in vitro* розчинення, який забезпечує вивільнення сполуки вітаміну D від приблизно 20 до приблизно 40 % через 2 години;
5 щонайменше 35 % через 6 годин; і
щонайменше 70 % через 12 годин.
46. Склад або лікарська форма за п. 45, де вивільнення сполуки вітаміну D становить від
10 приблизно 25 до приблизно 35 % через 2 години;
щонайменше 40 % через 6 годин; і
щонайменше 75 % через 12 годин.
47. Склад або лікарська форма за п. 45 або 46, де вивільнення сполуки вітаміну D становить 75 % або менше через 6 годин.
- 15 48. Склад або лікарська форма за п. 47, де вивільнення сполуки вітаміну D становить 65 % або менше через 6 годин.
49. Склад або лікарська форма за п. 48, де вивільнення сполуки вітаміну D становить 60 % або менше через 6 годин.
50. Склад за будь-яким з пп. 1-34 і 39-49 або лікарська форма уповільненого вивільнення за
20 будь-яким з пп. 35-49, що характеризуються тим, що t_{max} після введення лікарської форми пацієнту, який являє собою людину, становить щонайменше 4 години.
51. Склад або лікарська форма за п. 50, де t_{max} становить щонайменше 8 годин.
52. Склад або лікарська форма за п. 51, де t_{max} становить щонайменше 12 годин.
53. Склад або лікарська форма за п. 52, де t_{max} становить щонайменше 18 годин.
- 25 54. Склад або лікарська форма за п. 53, де t_{max} становить щонайменше 20 годин.
55. Склад або лікарська форма за п. 54, де t_{max} становить щонайменше 24 години.
56. Склад або лікарська форма за п. 55, де t_{max} становить щонайменше 28 годин.
57. Склад або лікарська форма за п. 50, де t_{max} знаходиться в діапазоні від 4 до 96 годин.
58. Склад або лікарська форма за п. 57, де t_{max} знаходиться в діапазоні від 18 до 30 годин.
- 30 59. Склад або лікарська форма за п. 58, де t_{max} знаходиться в діапазоні від 13 до 28 годин.
60. Склад або лікарська форма за п. 59, де t_{max} становить приблизно 28 годин.
61. Склад за будь-яким з пп. 1-34 і 39-60 або лікарська форма за будь-яким з пп. 35-60, які містять сполуку 25-гідроксिवітаміну D, де склад або лікарська форма характеризуються забезпеченням C_{max} на мікрограм 25-гідроксिवітаміну D з поправкою на вихідні дані в діапазоні
35 від приблизно 0,0133 до приблизно 0,04 нг/мл при введенні дорослій людині.
62. Спосіб лікування або профілактики гіперпаратиреозу або хронічної хвороби нирок (ХХН) у суб'єкта, який включає введення суб'єкту складу або лікарської форми за будь-яким з попередніх пунктів.
63. Спосіб за п. 62, де захворювання являє собою вторинний гіперпаратиреоз.
- 40 64. Спосіб за п. 62, де ХХН являє собою стадію 3 або 4.
65. Спосіб за п. 63, де пацієнт має дефіцит вітаміну D.
66. Спосіб за будь-яким з пп. 62-65, де пацієнт є людиною.
67. Спосіб за п. 66, де людина є дорослою людиною.
68. Застосування складу за будь-яким з попередніх пунктів для лікування або профілактики
45 гіперпаратиреозу або хронічної хвороби нирок (ХХН) у пацієнта.
69. Застосування стабілізованої лікарської форми уповільненого вивільнення за будь-яким з попередніх пунктів для лікування або профілактики гіперпаратиреозу або хронічної хвороби нирок (ХХН) у пацієнта.
70. Застосування за п. 68 або 69, де захворювання являє собою вторинний гіперпаратиреоз.
- 50 71. Застосування за п. 68 або 69, де ХХН являє собою стадію 3 або 4.
72. Застосування за п. 70, де пацієнт має дефіцит вітаміну D.
73. Застосування за будь-яким з пп. 68-72, де пацієнт є людиною.
74. Застосування за п. 72, де людина є дорослою людиною.



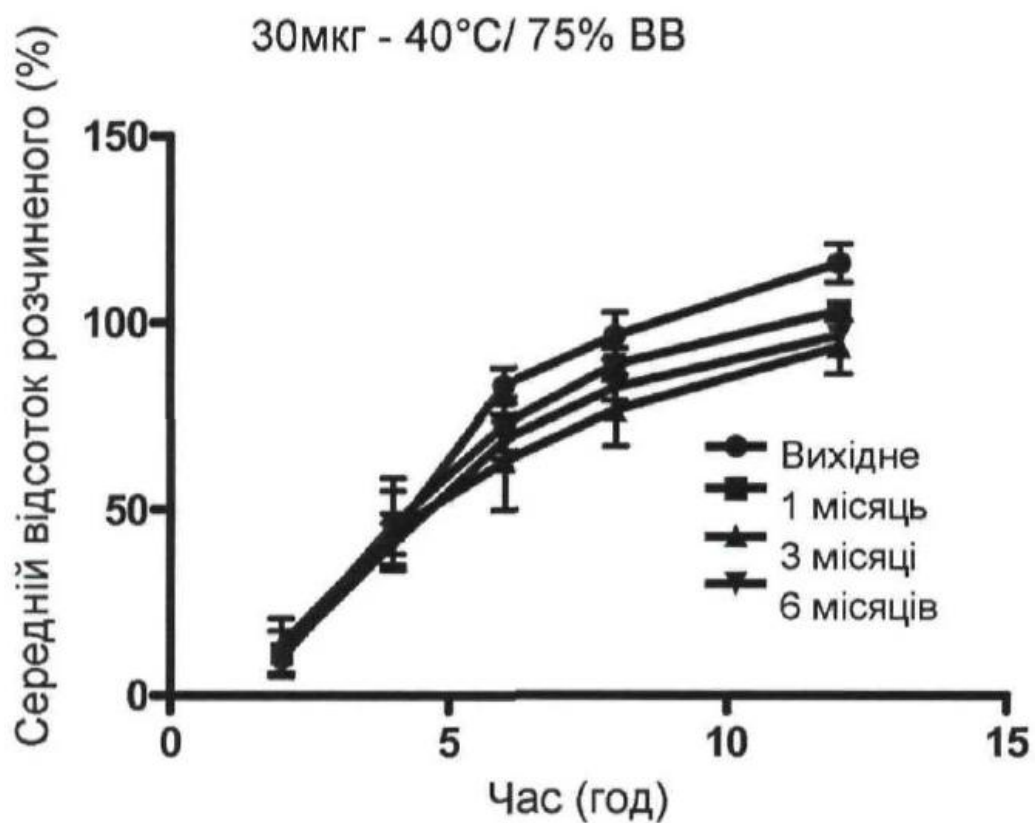
Фіг. 1А



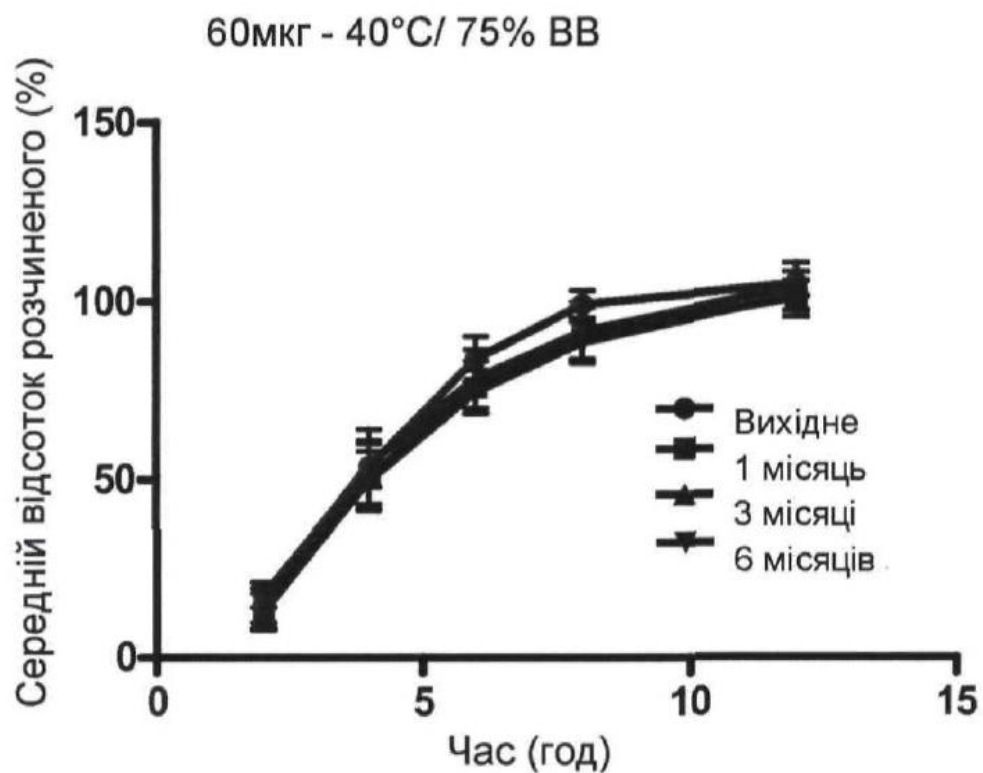
Фіг. 1В



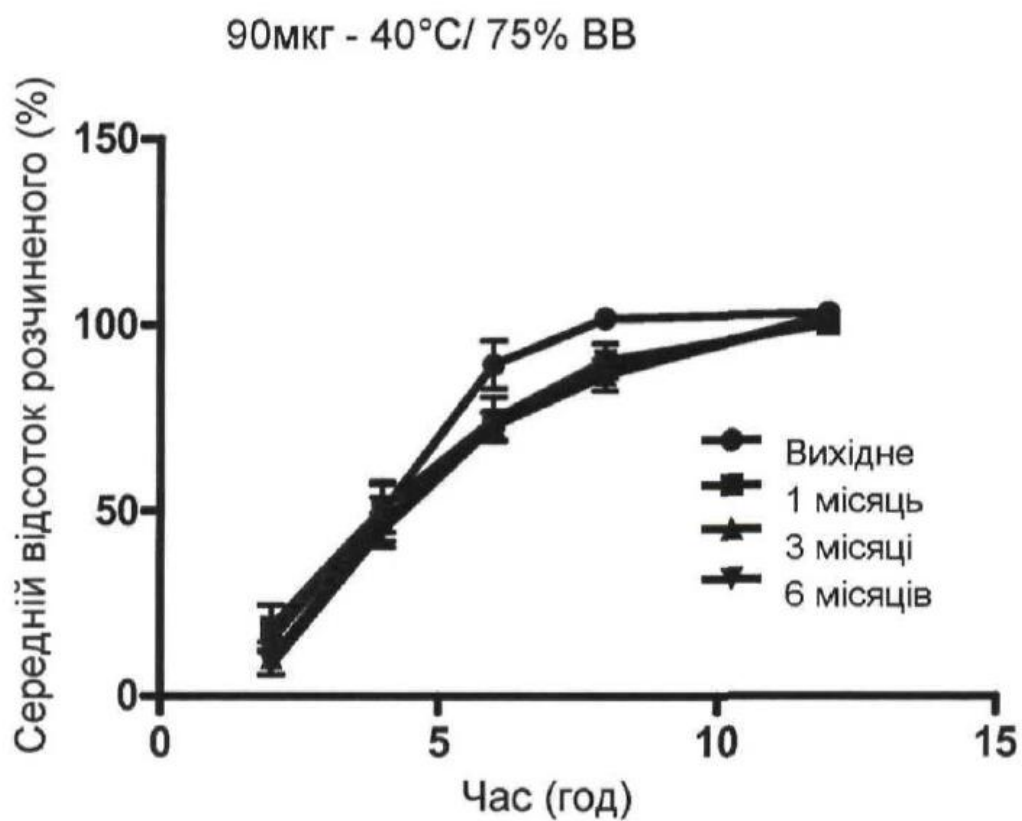
Фіг. 1С



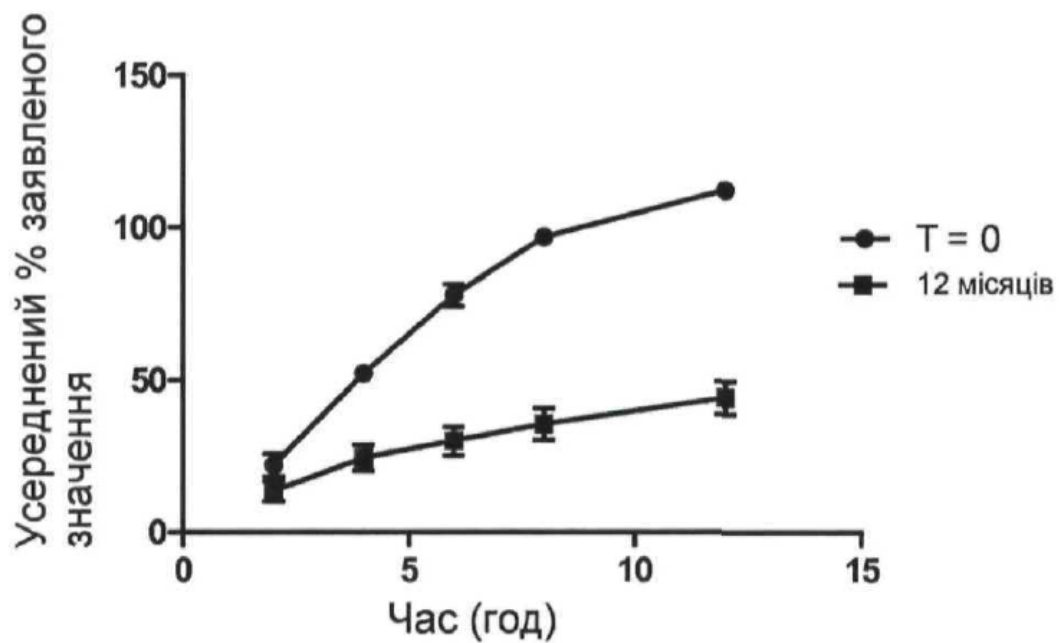
Фіг. 2А



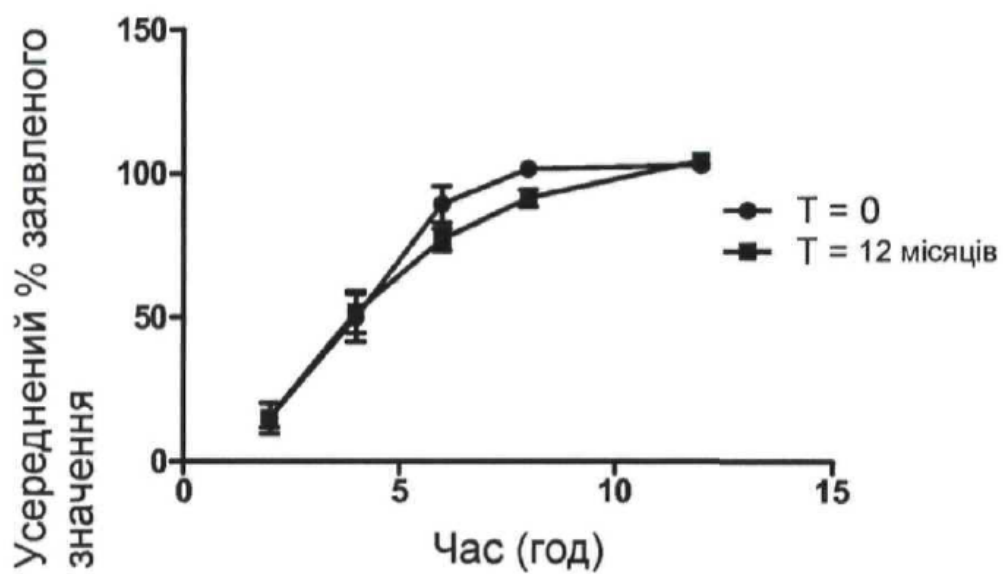
Фіг. 2В



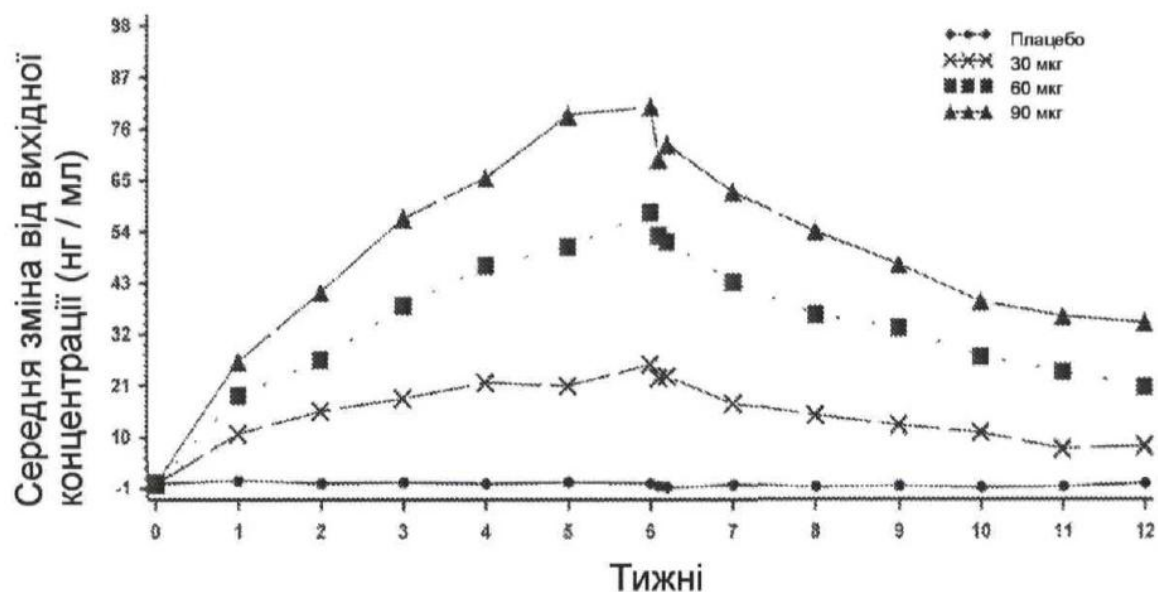
Фіг. 2С



Фіг. 3А



Фіг. 3В

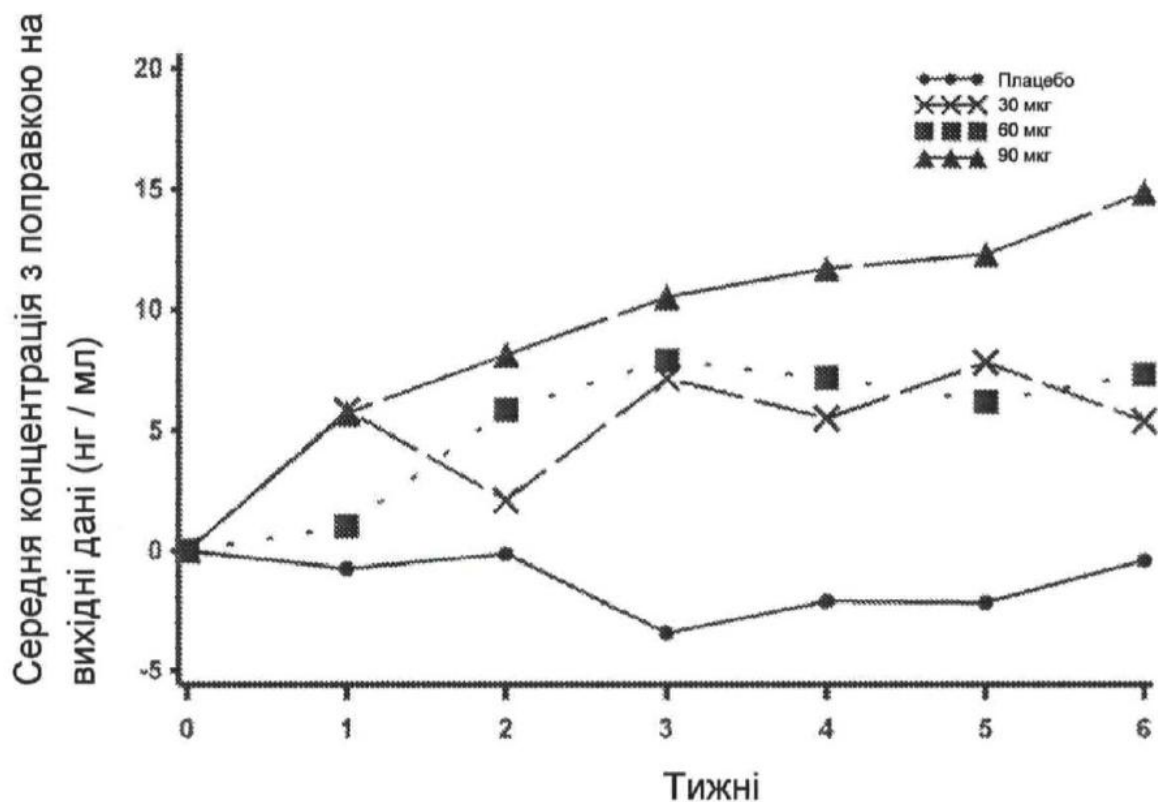


Фіг. 4

Характеристики	Платцебо N=29	30 мкг N=12	60 мкг N=16	90 мкг N=14
Вихідний рівень (нг / мл)				
Середнє значення (CO)	16,23 (8,29)	16,21 (7,34)	19,79 (8,69)	18,37 (9,77)
Медіана	12,87	17,24	21,21	16,65
Мінімум, Максимум	4,35, 30,43	5,02, 25,83	5,83, 32,45	6,67, 38,86
C_{max} (нг / мл)¹				
Середнє значення (CO)	3,58 (3,61)	27,75 (8,21)	60,33 (18,97)	85,69 (26,90)
Медіана	2,97	28,13	60,77	76,04
Мінімум, Максимум	-0,58, 13,83	10,75, 43,39	30,31, 89,54	55,44, 146,35
AUC_{0-6 тижнів} (нг · дні / мл)				
Середнє значення (CO)	9,19 (85,66)	689,15 (238,14)	1477,80 (360,22)	2060,95 (586,86)
Медіана	22,62	657,19	1472,18	1896,27
Мінімум, Максимум	-171,75, 214,62	303,97, 1208,29	685,75, 2141,08	1316,39, 3206,31
t_{max} (дні)¹				
Середнє значення (CO)	34,97 (30,79)	37,75 (10,41)	41,13 (5,24)	42,50 (5,06)
Медіана	23,00	42,50	43,00	43,00
Мінімум, Максимум	1,00, 87,00	8,00, 44,00	29,00, 45,00	35,00, 56,00
t_{1/2} (дні)¹				
Середнє значення (CO)	-(-)	25,32 (13,98)	32,67 (8,59)	49,62 (51,09)
Медіана	-	24,06	30,85	36,32
Мінімум, Максимум	-,-	5,16, 49,35	19,44, 48,11	23,15, 224,03

¹ Дані аж до EOS

Фіг. 5



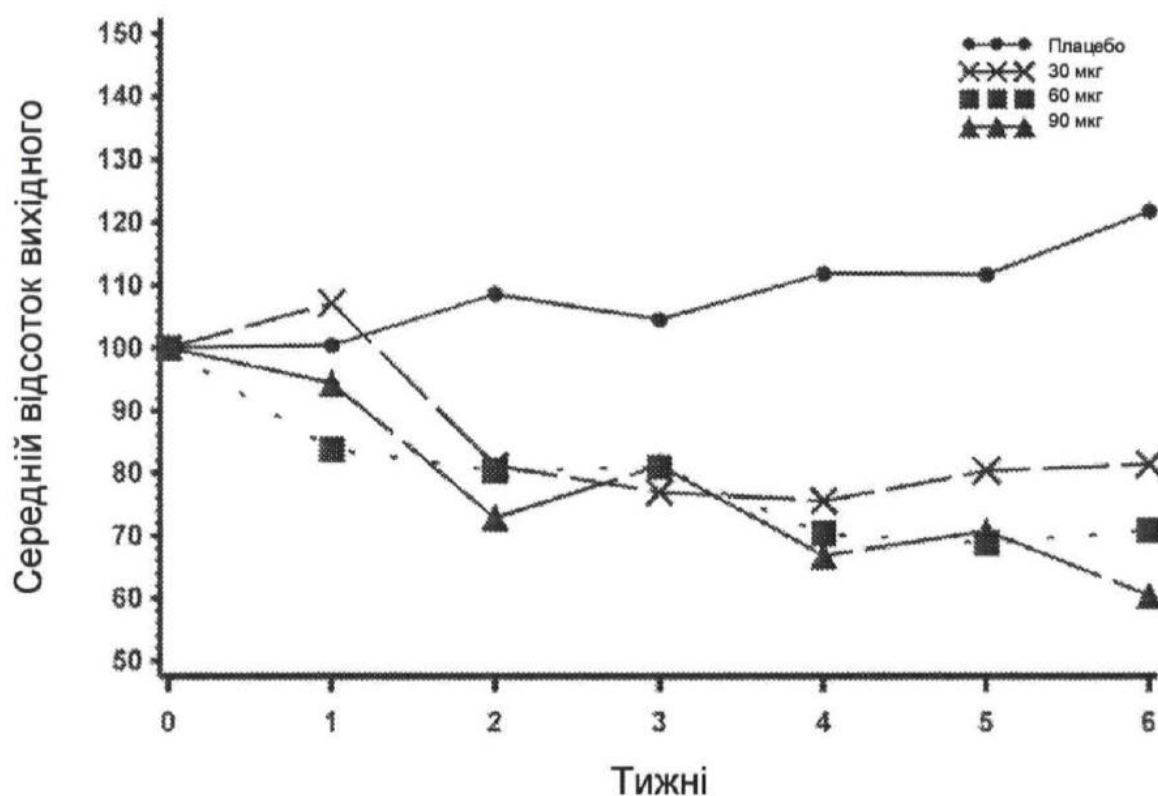
Фіг. 6

Характеристики	Плацебо N=29	30 мкг N=12	60 мкг N=16	90 мкг N=14
Вихідний рівень (нг / мл)	23,14 (12,51)	18,47 (7,97)	20,96 (6,56)	21,38 (7,70)
Середнє значення (СО)	18,57	15,52	18,73	21,02
Медіана	7,00, 52,07	5,07, 30,67	12,77, 33,63	10,70, 36,63
Мінімум, Максимум				
С _{max} (нг / мл) ¹	9,07 (7,99)	18,05 (20,24)	16,58 (9,30)	23,71 (13,63)
Середнє значення (СО)	7,30	9,95	17,35	20,92
Медіана	-1,57, 34,13	3,53, 78,37	-10,33, 29,90	5,50, 48,30
Мінімум, Максимум				
AUC _{0-6 тижнів} (нг · дні / мл)	-44,08(262,50)	252,70 (390,07)	198,86 (295,73)	396,03 (291,81)
Середнє значення (СО)	-12,17	165,83	290,33	393,36
Медіана	-726,25, 509,95	-112,18, 1295,40	-593,93, 553,00	72,05, 1188,60
Мінімум, Максимум				
t _{max} (дні) ¹	21,55(16,86)	30,67 (8,12)	25,19 (10,81)	26,64 (13,30)
Середнє значення (СО)	23,00	30,00	22,50	23,00
Медіана	1,00, 44,00	16,00, 42,00	8,00, 43,00	7,00, 44,00
Мінімум, Максимум				

1

Дані аж до EOS

Фіг. 7



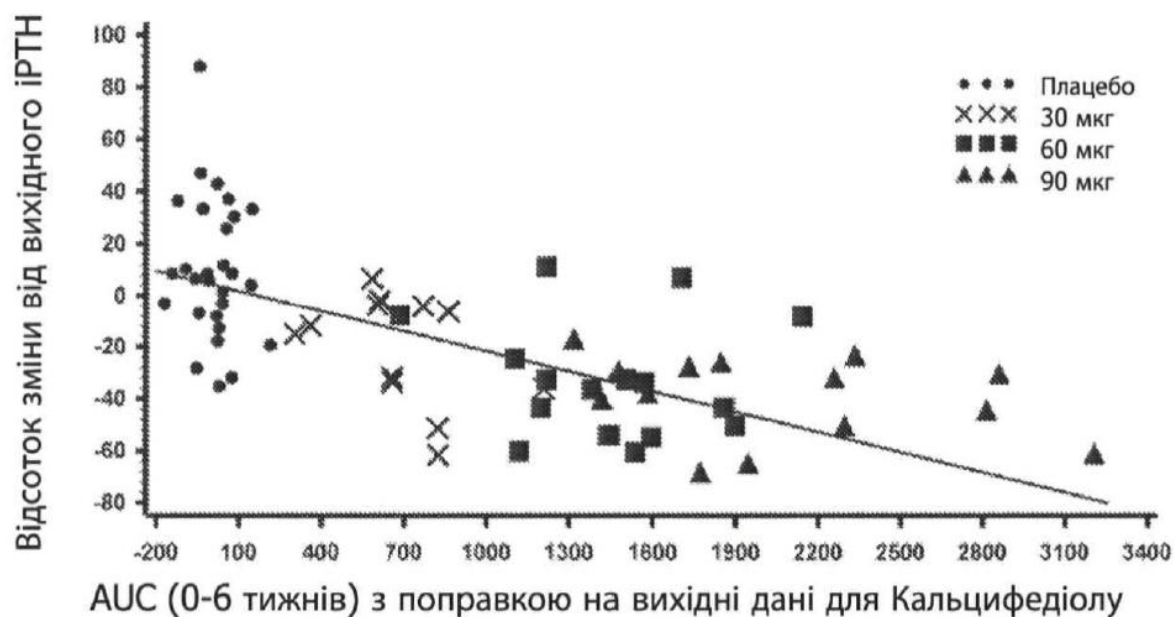
Фіг. 8

Характеристики	Плацебо N=29	30 мг N=12	60 мг N=16	90 мг N=14
Вихідний рівень ¹ (пг / мл)				
Середнє значення (CO)	144,62 (67,47)	156,28 (57,92)	118,46 (25,89)	155,88 (58,51)
Медіана	130,63	161,22	113,78	135,08
Мінімум, Максимум	64,10, 323,27	81,03, 253,97	82,23, 167,85	96,33, 291,25
C _{min} (пг / мл)				
Середнє значення (CO)	-38,80 (33,35)	-67,84 (36,71)	-63,09 (21,57)	-86,04 (37,39)
Медіана	-32,63	-62,48	-63,33	-80,51
Мінімум, Максимум	-133,03, -3,90	-140,27, -29,83	-104,77, -24,83	-184,10, -41,27
AUC _{0-6 годів} (пг • дні / мл)				
Середнє значення (CO)	176,02 (1575,81)	-896,76 (1215,80)	-1322,53 (723,32)	-1560,91 (820,99)
Медіана	180,95	-1029,50	-1325,92	-1303,40
Мінімум, Максимум	-3059,00, 4463,65	-2812,60, 1457,05	-2228,40, -177,45	-3743,70, -575,75
t _{min} (дні)				
Середнє значення (CO)	21,14 (14,21)	32,08 (8,53)	29,38 (10,39)	32,29 (12,61)
Медіана	21,00	32,50	32,00	37,00
Мінімум, Максимум	1,00, 44,00	15,00, 42,00	8,00, 43,00	8,00, 44,00

¹ Вихідні дані представляють середнє по числу візитів: 1 (або 2, якщо у період відмивання), 3 або 4

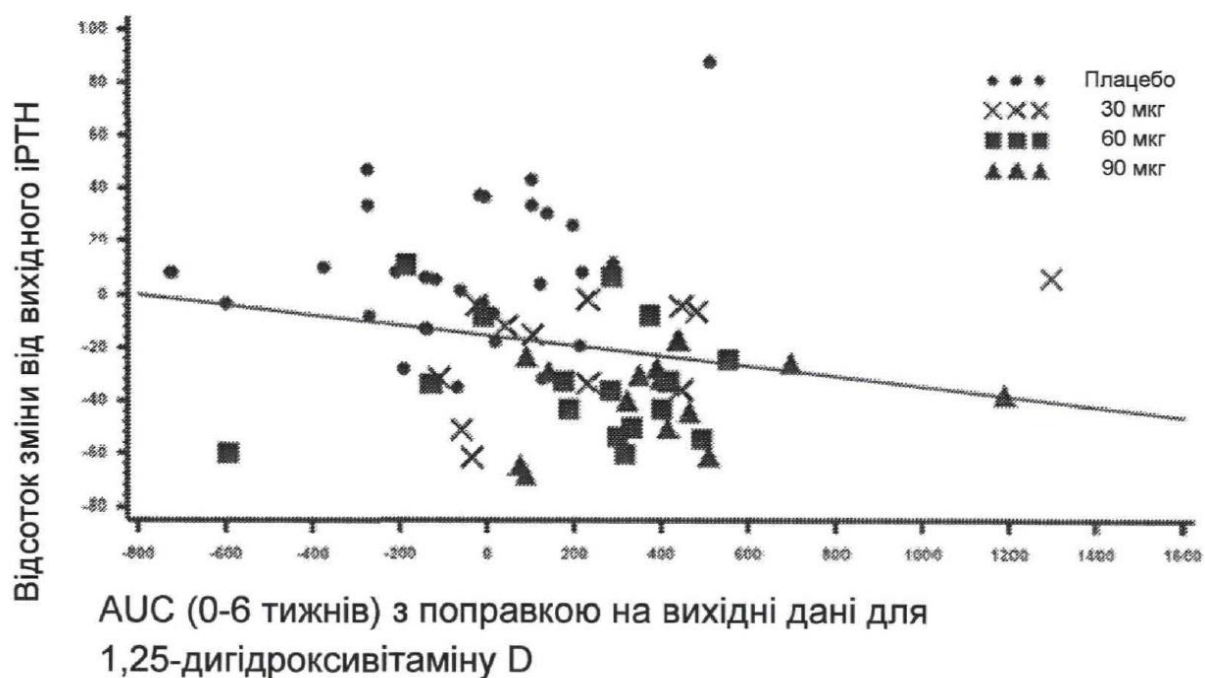
Фіг. 9

Кальцифедіол



Фіг. 10

1,25-дигідроксивітамін D



Фіг. 11