УКРАЇНА

(19) UA **(11) 131323** **(13) C2**

(51) МПК
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/592 (2006.01)
A61K 31/593 (2006.01)
A61P 3/02 (2006.01)
A61P 5/20 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ "УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **a 2021 01617**

(22) Дата подання заявки: **30.08.2019**

(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **22.10.2026**

(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **62/725,940**

(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **31.08.2018**

(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US**

(41) Публікація відомостей про заявку: **05.05.2021, Бюл.№ 18**

(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **21.10.2026, Бюл.№ 42**

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору PCT: **PCT/IB2019/057360, 30.08.2019**

(72) Винахідник(и):
Дешпанде Прафул Балавант (IE),
Квінлен Стефен Джеймс (IE),
Ґолек Марта (IE),
О'Брайан Джон Джерард (IE),
МакДоналд Джеймс Джозеф (IE),
Елсіддіґ Реєм Єламеін (IE),
О'Ши Кен (IE)

(73) Володілець (володільці):
ОПКО АЙЕЛЕНД ГЛОБАЛ ХОЛДІНГЗ, ЛТД.,
10 Market St., #721 Camana Bay, Grand Cayman, KY1-9006, Cayman Islands (KY)

(74) Представник:
Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
US 5614513 A, 25.03.1997
US 5487900 A, 30.01.1996
US 2016/008377 A1, 14.01.2016
US 4729895 A, 08.03.1988
US 8207149 B2, 26.06.2012
US 9861644 B2, 09.01.2018
US 9907758 B2, 06.03.2018
WO 2012/047098 A1, 12.04.2012
WO 03/059358 A1, 24.07.2003

(54) ПЕДІАТРИЧНІ ФОРМИ ДОЗУВАННЯ ВІТАМІНУ D, СПОСОБИ ОДЕРЖАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

Винахід стосується фармацевтичних складів вітаміну D у вигляді сферонізованих гранул із пролонгованим вивільненням для перорального застосування.

UA 131323 C2

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Перехресне посилання на споріднені заявки

Даним заявлений пріоритет відповідно до § 119(e) Розділу 35 Зводу законів США на підставі попередньої заявки на патент США № 62/725940, яка була подана 31 серпня 2018 року, зміст якої включений у дану заявку за допомогою посилання.

Область техніки

Винахід відноситься в цілому до лікарських форм сполук на основі вітаміну D, наприклад, кальцифедіолу, включаючи форми, що підходять для застосування у педіатрії, та до способів їх одержання та застосування.

Короткий опис спорідненої технології

Сполуки на основі вітаміну D традиційно вводять у складах з негайним вивільненням. Недавно були описані декілька лікарських форм сполук на основі вітаміну D з модифікованим вивільненням, наприклад, у формі воскової матриці. Даний винахід відноситься до препаратів вітаміну D, включаючи препарати з пролонгованим вивільненням і препарати, що підходять для застосування у популяціях пацієнтів дитячого віку. Були описані склади для доставки активного вітаміну D, його аналогів і прогормонів, включаючи декілька лікарських форм із пролонгованим вивільненням. Один із таких складів реалізується в США під торговельною маркою RAYALDEE® (кальцифедіол) й являє собою продукт, схвалений для лікування вторинного гіперпаратиреозу у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) 3 і 4 стадії. Інструкції із застосування зазначеного лікарського засобу зазначено, що склад з уповільненим вивільненням RAYALDEE® являє собою склад 25-гідроксивітаміну D3 на восковій основі з пролонгованим вивільненням.

КОРОТКИЙ ОПИС

Один із аспектів винаходу, описаного у даному документі, являє собою склад вітаміну D, який містить сполуку на основі вітаміну D, необов'язково 25-гідроксивітамін D або кальцифедіол, диспергована у полімерній композиції. У деяких варіантах реалізації склад може являти собою склад із пролонгованим вивільненням, наприклад, для перорального застосування.

Інший аспект винаходу, описаного у даному документі, являє собою склад вітаміну D, який містить сполуку на основі вітаміну D, необов'язково 25-гідроксивітамін D або кальцифедіол, розміщений всередині полімерної сітки. Полімер може бути нерозчинним у воді та необов'язково може набухати в ній. У деяких варіантах реалізації склад може являти собою склад із пролонгованим вивільненням, наприклад, для перорального застосування.

Інший аспект винаходу, описаного у даному документі, являє собою склад у вигляді сферонізованих гранул, що містить сполуку на основі вітаміну D, необов'язково 25-гідроксивітамін D або кальцифедіол, і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. У деяких варіантах реалізації склад може являти собою склад із пролонгованим вивільненням, наприклад, для перорального застосування.

Інший аспект винаходу, описаного у даному документі, являє собою склад вітаміну D, що містить сполуку на основі вітаміну D, необов'язково 25-гідроксивітамін D або кальцифедіол, диспергована в суміші гліцеридів жирних кислот. У деяких варіантах реалізації склад може являти собою склад із пролонгованим вивільненням, наприклад, для перорального застосування.

Інший аспект винаходу, описаного у даному документі, являє собою склад у вигляді нано/мікрочастинок, що містить сполуку на основі вітаміну D, необов'язково 25-гідроксивітамін D або кальцифедіол, і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. У деяких варіантах реалізації склад у вигляді нано/мікрочастинок може забезпечувати пролонговане вивільнення сполуки на основі вітаміну D, наприклад, завдяки застосуванню полімеру, що забезпечує пролонговане вивільнення, в якості допоміжної речовини.

Інший аспект винаходу, описаного у даному документі, являє собою склад у вигляді ліпідних мікрочастинок, що містить сполуку на основі вітаміну D, необов'язково 25-гідроксивітамін D або кальцифедіол, і фармацевтично прийнятний ліпід. У деяких варіантах реалізації склад може являти собою склад із пролонгованим вивільненням, наприклад, для перорального застосування.

Інший аспект винаходу, описаного у даному документі, являє собою склад у вигляді гранул нонпарель, що містить сполуку на основі вітаміну D, необов'язково 25-гідроксивітамін D або кальцифедіол, і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. У деяких варіантах реалізації склад може являти собою склад із пролонгованим вивільненням, наприклад, для перорального застосування. У деяких варіантах реалізації допоміжна речовина може включати покриття полімеру, що забезпечує пролонговане вивільнення.

Інший аспект винаходу, описаного у даному документі, являє собою фармацевтичну

композицію, що містить сполуку на основі вітаміну D, необов'язково 25-гідроксивітамін D або кальцифедіол, і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, вибрану з однієї або більше допоміжних речовин з групи підсилювачів всмоктування, добавок для сферонізації, не розчинного у воді полімеру та зв'язуючої речовини. У деяких варіантах реалізації склад може являти собою склад із пролонгованим вивільненням, наприклад, для перорального застосування.

Інший аспект винаходу, описаного у даному документі, являє собою ліпідний склад вітаміну D, отриманий розпилювальною кристалізацією, що містить сполуку на основі вітаміну D, необов'язково 25-гідроксивітамін D або кальцифедіол, агент, що забезпечує пролонговане вивільнення, та поверхнево-активну речовину. У деяких варіантах реалізації склад може являти собою склад із пролонгованим вивільненням, наприклад, для перорального застосування.

Інший аспект винаходу, описаного у даному документі, являє собою фармацевтичну партію лікарських форм, що містять склад згідно з винаходом, описаним у даному документі, й яка додатково характеризується незначними відмінностями профілів вивільнення в результаті розчинення in vitro для різних лікарських форм. У деяких варіантах реалізації лікарські форми можуть являти собою лікарські форми з пролонгованим вивільненням, наприклад, для перорального застосування.

Інший аспект винаходу, описаного у даному документі, являє собою фармацевтичні партії лікарських форм, що містять склад згідно з винаходом, описаним у даному документі, й яка додатково характеризується незначними відмінностями профілів вивільнення в результаті розчинення in vitro у різних партіях. У деяких варіантах реалізації лікарські форми можуть являти собою лікарські форми з пролонгованим вивільненням, наприклад, для перорального застосування.

Інший аспект винаходу, описаного у даному документі, являє собою способи одержання фармацевтичних складів і лікарських форм. У деяких варіантах реалізації спосіб може являти собою спосіб одержання фармацевтичного складу з пролонгованим вивільненням, який включає змішування сполуки на основі вітаміну D з не розчинним у воді полімером і необов'язково додаткове змішування щонайменше з однією фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною, вибраною з одного або більше розчинників, підсилювачів всмоктування та зв'язуючих речовин.

Інший аспект винаходу, описаного у даному документі, являє собою спосіб підвищення однорідності профілів вивільнення in vitro у різних партіях складу сполуки на основі вітаміну D з пролонгованим вивільненням, який включає змішування сполуки на основі вітаміну D з не розчинним у воді полімерним матеріалом і необов'язково з однією або більше додатковими допоміжними речовинами.

Інший аспект винаходу, описаного у даному документі, являє собою спосіб лікування захворювання або стану, сприйнятливого до вітаміну D, який включає введення складу або лікарської форми згідно з винаходом, описаним у даному документі, пацієнту, що має в цьому потребу.

Передбачається, що для композицій та способів, описаних у даному документі, необов'язкові відмітні ознаки, включаючи, але не обмежуючись зазначеними, компоненти, діапазони їх вмісту в композиції, замісники, умови та стадії, вибрані з різних аспектів, варіантів реалізації та прикладів, запропонованих у даному документі.

Додаткові аспекти та переваги будуть зрозумілі фахівцям звичайної кваліфікації в даній області техніки після вивчення наступного докладного опису, а також креслень. Незважаючи на те, що композиції та способи допускають можливість їх реалізації у різних формах, в наступний опис включені конкретні варіанти реалізації, і передбачається, що опис є ілюстративним і не призначений для обмеження винаходу конкретними варіантами реалізації, описаними у даному документі.

КОРОТКИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

Для полегшення розуміння даного винаходу додаються чотири фігури з графічними матеріалами.

На Фіг. 1 показані профілі вивільнення в результаті розчинення округлих гранул, що містять кальцифедіол, на основі Eudragit згідно з винаходом, описаним у даному документі, які порівнюють з профілями вивільнення в результаті розчинення складу у вигляді м'яких капсул на основі воскової матриці.

На Фіг. 2 показані профілі вивільнення в результаті розчинення округлих гранул, що містять кальцифедіол, на основі етилцелюлози (ЕЦ) згідно з винаходом, описаним у даному документі, які порівнюють з профілями вивільнення в результаті розчинення складу у вигляді м'яких капсул на основі воскової матриці.

На Фіг. 3 показаний профіль вивільнення в результаті розчинення складу, що містить кальцифедіол, у вигляді нано/мікрочастинок, висушених розпиленням, згідно з винаходом, описаним у даному документі, який порівнюють з профілями вивільнення в результаті розчинення складу у вигляді м'яких капсул на основі воскової матриці.

На Фіг. 4 показані профілі вивільнення в результаті розчинення складів на ліпідній основі, що містять кальцифедіол, отриманих розпилювальною кристалізацією, згідно з винаходом, описаним у даному документі, які порівнюють з профілями вивільнення в результаті розчинення сполуки у вигляді м'яких капсул на основі воскової матриці.

На Фіг. 5 показані профілі вивільнення в результаті розчинення складів кальцифедіолу у вигляді м'яких капсул на восковій основі та складів у вигляді нано/мікрочастинок, таких як описані у прикладі 3.

На кожній з Фіг. 6-8 показані профілі вивільнення схожих партій складів у вигляді округлих гранул на основі Eudragit згідно з винаходом, описаним у даному документі, для яких продемонстрована однорідність показників у різних партіях.

На Фіг. 9 показані профілі залежності середньої концентрації кальцифедіолу в сироватці від часу з поправкою на вихідний рівень та дозу, що вводиться, для складів із пролонгованим вивільненням, які випробовували на мініпігах згідно з прикладами 1, 2 і 7.

На Фіг. 10 показані профілі залежності концентрації кальцифедіолу в сироватці від часу з поправкою на вихідний рівень для складів із пролонгованим вивільненням, які випробовували на людях згідно з прикладом 9.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС

Існує потреба у поліпшеному складі для більше безпечної доставки сполук на основі вітаміну D, включаючи кальцифедіол, включаючи склади з пролонгованим вивільненням, а також у поліпшених складах, що підходять для доставки пацієнтам дитячого віку. Варіанти реалізації даного винаходу можуть задовольняти зазначені потреби та забезпечувати широкий спектр лікарських форм із пролонгованим вивільненням, а також удосконалені способи одержання зазначених складів і лікарських форм. Можна одержувати склади, які можуть бути біоеквівалентними комерційно схваленій системі на основі воску, але які також можуть забезпечувати відмітні профілі пролонгованого вивільнення в результаті розчинення in vitro та біодоступності in vivo. Можна одержувати склади, що підходять як для популяцій пацієнтів дитячого віку, так і для популяцій дорослих пацієнтів, і застосовувати їх, наприклад, для підвищення рівня 25-гідроксивітаміну D в сироватці, та лікування таким чином дефіциту вітаміну D й інших порушень, включаючи захворювання та хворобливі стани нирок.

Необхідність розробки складу 25-гідроксивітаміну D для застосування у педіатрії дала імпульс проведенню дослідницьких розробок, у яких вивчали декілька різних стратегій для забезпечення біодоступної пероральної лікарської форми з пролонгованим вивільненням і привабливим смаком, яку можна легко проковтувати. Зазначені стратегії включали одержання округлих гранул із застосуванням технології екструзійної сферонізації з використанням покриттів і без них, технології нанесення покриття на інертні затравні гранули, такі як гранули нонпарель, із застосуванням псевдозрідженого шару (Wurster), технології нано/мікродисперсних частинок і технології одержання ліпідних мікрочастинок шляхом розпилювальної кристалізації/заморожування розпиленням/охолодження розпиленням.

Спроби одержання пероральних сполук із пролонгованим вивільненням для різних вікових груп призвели до деяких дивних і несподіваних результатів. Наприклад, незважаючи на те, що у декількох дослідженнях із застосуванням розпилювальної кристалізації суміші на восковій основі були забезпечені профілі пролонгованого вивільнення в результаті розчинення, жоден із них не відповідав у достатньому ступені профілю вивільнення в результаті розчинення матричних складів на восковій основі, відомих з рівня техніки; напроти, склади у вигляді полімерних округлих гранул на водній основі, для одержання яких застосовували технологію екструзії та сферонізації, забезпечували поліпшені склади 25-гідроксивітаміну D з пролонгованим вивільненням. Зазначені склади задовольняли всім критеріям, передбаченим для застосування у педіатрії, а крім цього підходили також для застосування в дорослих з урахуванням даних розчинення in vitro. У деяких варіантах реалізації склади у вигляді полімерних округлих гранул на водній основі можуть усувати потребу в нанесенні покриттів для одержання біоеквівалентного продукту та забезпечувати однорідні та відтворювані властивості й однорідні та відтворювані профілі вивільнення in vitro для різних лікарських форм й у різних партіях.

У даному документі розкриті й описані склади вітаміну D з пролонгованим вивільненням, включаючи склади, які підходять для доставки пацієнтам дитячого віку, що мають потребу у зазначеному лікуванні. Зазначені склади також можуть підходити для лікування дорослих, що

мають потребу у зазначеному лікуванні, наприклад, з дефіцитом вітаміну D та з вторинним гіперпаратиреозом при ХХН, і з іншими захворюваннями та хворобливими станами, пов'язаними з вітаміном D. Склади та стратегії одержання складів, що описані у даному документі, можна застосовувати для забезпечення складів, біоеквівалентних комерційно схваленому складу кальцифедіолу з пролонгованим вивільненням, але які мають форму, що може бути доставлена пацієнтам дитячого віку. Зазначені форми включають традиційні капсули, капсули, "що легко розкриваються", або саше, які можна вводити, висипаючи весь вміст у малу кількість рідини або на малу кількість м'яких продуктів харчування. Окрім розробки декількох складів, що підходять для пацієнтів дитячого віку, даний винахід також призвів до розробки способу зниження відмінностей профілів розчинення для різних стандартних доз й у різних партіях, і до того, що зазначені поліпшені склади мають більше однорідні профілі вивільнення в результаті розчинення in vitro й in vivo.

Згідно з одним із аспектів склади з пролонгованим вивільненням містять сполуку на основі вітаміну D і компонент, що забезпечує пролонговане вивільнення. Згідно з іншим аспектом зазначені склади з пролонгованим вивільненням мають форму сферонізованих гранул або препарату з множини дисперсних частинок. Згідно з одним із аспектів склади містять сферонізовані гранули, які містять компонент, що забезпечує пролонговане вивільнення, вибраний з полімерного та/або ліпідного компонента. Полімер вибраний з не розчинного у воді полімеру та може необов'язково включати водорозчинний полімер. Активна речовина, така як кальцифедіол, може бути розміщена всередині полімерної сітки для пролонгованого вивільнення in vivo. Згідно з іншим аспектом склад може являти собою склад у вигляді нано/мікрочастинок, наприклад, отриманий емульгуванням з наступним сушінням розпиленням/ліофілізацією, наприклад, способом емульгування-дифундування-розпилення/ліофілізації, описаним у даному документі. Згідно з іншим аспектом склади можуть являти собою порошкові склади, наприклад, отримані шляхом розпилювальної кристалізації. Згідно з іншим аспектом склад може являти собою затравочну гранулу з покриттям, що забезпечує пролонговане вивільнення. Згідно з іншим аспектом склад може являти собою гранулу, що містить активну речовину.

Склад і/або лікарська форма згідно з винаходом, описаним у даному документі, може не містити воски. У деяких варіантах реалізації склад і/або лікарська форма може не містити вуглеводні воски. У деяких варіантах реалізації склад і/або лікарська форма може не містити парафін. Склад і/або лікарська форма згідно з винаходом, описаним у даному документі, може не містити вуглеводні олії. У деяких варіантах реалізації склад і/або лікарська форма може не містити мінеральну олію. Згідно з іншим аспектом лікарська форма може не містити оболонку капсули. У деяких варіантах реалізації лікарська форма може не містити м'яку оболонку капсули. Наприклад, склад і/або лікарська форма згідно з винаходом, описаним у даному документі, може не містити вуглеводні воски та вуглеводні олії.

Як описано у патентах США № 8207149 і 8361488, відомі з рівня техніки склади на восковій основі забезпечували твердий або напівтвердий воскоподібний фармацевтичний склад, який зв'язується зі шлунково-кишковим трактом (ШКТ) з можливістю вивільнення та вивільняє кальцифедіол контрольованим чином. Склад включає воскоподібний агент-носій, що забезпечує контрольоване вивільнення, ліпоїдний агент, масляний наповнювач і сполуку на основі кальцифедіолу, яка забезпечує склад, який є твердим або напівтвердим при кімнатній температурі та напівтвердим або рідким при температурі тіла. У патенті США № 9861644 описаний склад на восковій основі, який є підходящим терапевтичним засобом і має тривалий строк зберігання. У патентах описано, що ліпоїдний агент вивільняє кальцифедіол у ШКТ суб'єкта, і, не бажаючи бути зв'язаними яким-небудь конкретним теоретичним механізмом дії, вважають, що ліпоїдний агент може виконувати одну або більше переважних функцій, таких як створення мікроемульсії масляного наповнювача в ШКТ; забезпечення пролонгованого втримання в шлунку, наприклад, завдяки біоадгезивним властивостям, в результаті чого склад взаємодіє зі слизуватим шаром шлунка та/або кишечнику; і/або посилення всмоктування сполуки на основі кальцифедіолу.

Твердий парафіновий віск діє в якості агента, що забезпечує контрольоване вивільнення, який забезпечує утворення твердої або напівтвердої ліпідної системи при температурі тіла й отримання складу, який поступово вивільняє активний інгредієнт у процесі ерозії. Зазначений віск діє як агент, що контролює швидкість, та відповідає, головним чином, за механізм механічної ерозії. Середовище, що присутнє в ШКТ, проникає у віск і згодом сприяє повільному вивільненню кальцифедіолу. Мінеральна олія являє собою суміш очищених рідких насичених аліфатичних і циклічних вуглеводнів, отриману з нафти. Мінеральна олія застосовується в якості наповнювача в складах, відомих з рівня техніки, і також може впливати на всмоктування

кальцифедіолу. Гіпромелоза в складах, відомих з рівня техніки, діє в якості стабілізатора вивільнення, який сприяє стабілізації вивільнення кальцифедіолу в стаціонарних/стабільних умовах. Гіпромелоза стабілізує властивості вивільнення воскового складу, відомого з рівня техніки, протягом передбачуваного строку зберігання продукту. Гліцерину моностеарат 40•55 (тип I) являє собою амфіфільну поверхнево-активну речовину, яка утворює змішані міцели з лауроїлмакрогол-32 гліцеридами (Gelucire 44/14). Гелуцири утворюються в результаті реакції етерифікації між полярним поліетиленгліколем (ПЕГ) й аполярними рослинними оліями або жирними кислотами. Основними жирними кислотами, що входять до складу гелуцирів, є стеаринова, пальмітинова та лауринова кислота в залежності від їх класів. Вони являють собою неіоногенні розчинні або дисперговані у воді чисті поверхнево-активні речовини, які підвищують розчинність та пероральну біодоступність гідрофобних АФІ, таких як сполуки на основі вітаміну D (наприклад, кальцифедіол). Гелуцири мають унікальні характеристики поверхнево-активної речовини, які підвищують розчинність та змочуваність АФІ (наприклад, кальцифедіолу) як in vitro, так й in vivo. Поліпшена розчинність лікарського засобу in vivo сприяє всмоктуванню та, таким чином, біодоступності. Гелуцири діють як емульгатори/агенти, що підвищують розчинність, які сприяють розчиненню нерозчинного кальцифедіолу за допомогою механізмів емульгації та солюбілізації, і тим самим, підвищують біодоступність кальцифедіолу. Зазначені ліпоїдні агенти також виконують одну або більше функцій, таких як створення мікроемульсії масляного наповнювача в ШКТ; забезпечення пролонгованого втримання у шлунку, наприклад, завдяки біоадгезивним властивостям, в результаті чого склад взаємодіє зі слизуватим шаром шлунка та/або кишечнику; і/або посилення всмоктування сполуки на основі кальцифедіолу. Вивільнення з воскового складу відбувається поступово завдяки механічній ерозії та/або поступовому руйнуванню воскової композиції. Віск, а також емульгатори, може сприяти всмоктуванню та, крім того, може забезпечувати властивості біодоступності кальцифедіолу. Це може підвищувати втримання кальцифедіолу в ШКТ і більше тривале та системне всмоктування, що поліпшує його біофармацевтичні параметри.

Склади на основі нерозчинних полімерів, що описані у даному документі (включаючи форми у вигляді округлих гранул), вивільняють активну речовину за допомогою механізмів дифузії й/або ерозії. Активний(-і) агент(-и), такий(-і) як кальцифедіол, може(можуть) бути розміщений(-і) всередині полімерної сітки. На поверхні складу (наприклад, округлих гранул) утворюються капіляри, через які проникає середовище з ШКТ, що сприяє повільному вивільненню активної речовини в результаті дифузії через полімерну сітку в округлій(-их) гранулі(-ах) або лікарських формах інших типів. У зазначених складах середньоланцюгові тригліцериди (наприклад, мігліол) діють в якості агента, що підвищує розчинність, наприклад, кальцифедіолу. Під час відсутності спеціально підібраних додаткових інгредієнтів механізми мікроемульгування та біоадгезії не запускаються, як у випадку відомих з рівня техніки складів на восковій основі. Ступінь та динаміка розпаду воску та полімеру також можуть бути різними у двох зазначених різних складах.

Передбачається, що склади та лікарські форми, і відповідні способи їх одержання та застосування, включають варіанти реалізації, які включають будь-які комбінації одного або більше додаткових необов'язкових елементів, відмітних ознак і стадій, що додатково описані нижче (включаючи і ті, що показані на фігурах), якщо не стверджується інше.

На юрисдикційних територіях, на яких заборонено патентування способів, які передбачають реалізацію в організмі людини, значення терміна "введення" композиції суб'єкту-людині повинно бути обмежене призначенням контрольованої речовини, яку суб'єкт-людина буде вводити самостійно яким-небудь способом (наприклад, перорально, шляхом інгаляції, за допомогою місцевого нанесення, ін'єкції, введення та т.д.). Передбачається максимально широке обґрунтоване тлумачення, яке відповідає законам або постановам, що визначають патентоздатний об'єкт. На юрисдикційних територіях, на яких не заборонене патентування способів, які передбачають реалізацію в організмі людини, "введення" композицій включає як способи, реалізовані в організмі людини, так і вищезгадані дії.

У даному документі термін "що містить" вказує на можливе включення інших агентів, елементів, стадій або відмітних ознак крім тих, що зазначені конкретним чином.

У даному документі термін "мас. %» відноситься до частин за масою у перерахунку на загальну масу описаного об'єкта, наприклад, у перерахунку на загальну масу частини, що містить вітамін D, за замовчуванням, або у перерахунку на загальну масу складу, якщо це допускається за контекстом або описане явним чином.

У даному документі терміни "контрольоване вивільнення" та "модифіковане вивільнення" використовуються взаємозамінно та відносяться до вивільнення сполуки на основі вітаміну D, способом, відмінним від негайного вивільнення. У даному документі терміни "пролонговане

вивільнення", "уповільнене вивільнення" та "тривале вивільнення" використовуються взаємозамінно та відносяться до вивільнення сполуки на основі вітаміну D протягом більше тривалого періоду часу у порівнянні з порівняним складом з негайним вивільненням.

У даному документі термін "25-гідроксивітамін D" відноситься до одного або більше з 25-гідроксивітаміну D2, 25-гідроксивітаміну D3, 25-гідроксивітаміну D4, 25-гідроксивітаміну D5, 25-гідроксивітаміну D7 й їх комбінацій. Зокрема, передбачається, що у будь-якому варіанті реалізації, описаному у даному документі, 25-гідроксивітамін D може складатися з 25-гідроксивітаміну D3, 25-гідроксивітаміну D2 або комбінації 25-гідроксивітаміну D3 і 25-гідроксивітаміну D2 або включати їх. Наприклад, зокрема, передбачається, що у будь-якому варіанті реалізації, описаному у даному документі, 25-гідроксивітамін D може складатися з 25-гідроксивітаміну D3 або включати його. Загальний рівень 25-гідроксивітаміну D в сироватці відноситься до загального рівня всіх зазначених форм 25-гідроксивітаміну D, виміряного в дослідженні, якщо не зазначена конкретна форма 25-гідроксивітаміну D.

У даному документі термін "1,25-дигідроксивітамін D" відноситься до одного або більше з 1,25-дигідроксивітаміну D2, 1,25-дигідроксивітаміну D3, 1,25-гідроксивітаміну D4, 1,25-дигідроксивітаміну D5, 1,25-дигідроксивітаміну D7 й їх комбінацій. Наприклад, 1,25-дигідроксивітамін D може включати 1,25-дигідроксивітамін D2, 1,25-дигідроксивітамін D3 або комбінацію 1,25-дигідроксивітаміну D2 і 1,25-дигідроксивітаміну D3. Зокрема, передбачається, що у будь-якому варіанті реалізації, описаному у даному документі, 1,25-дигідроксивітамін D може складатися з 1,25-дигідроксивітаміну D3, 1,25-дигідроксивітаміну D2 або комбінації 1,25-дигідроксивітаміну D3 і 1,25-дигідроксивітаміну D2 або включати їх. Наприклад, зокрема, передбачається, що у будь-якому варіанті реалізації, описаному у даному документі, 1,25-дигідроксивітамін D може складатися з 1,25-дигідроксивітаміну D2 або включати його. Слід розуміти, що загальний рівень 1,25-дигідроксивітаміну D в сироватці відноситься до загального рівня всіх зазначених форм 1,25-дигідроксивітаміну D, виміряного в дослідженні, якщо не зазначена конкретна форма 1,25-дигідроксивітаміну D.

Сполука на основі вітаміну D може включати одну або більше з будь-яких бажаних сполук на основі вітаміну D, які можуть бути як натуральними, так і синтетичними. В одному з типових варіантів реалізації сполука на основі вітаміну D включає сполуку на основі 25-гідроксивітаміну D, наприклад, одну або більше з 25-гідроксивітаміну D3, 25-гідроксивітаміну D3 або 25-гідроксивітаміну D4. В інших варіантах реалізації сполука на основі вітаміну D може включати активну(-і) сполуку або аналог вітаміну D, наприклад, 1,25-дигідроксивітамін D2, 1,25-дигідроксивітамін D3, 1α-гідроксивітамін D2 (доксеркальциферол), парикальцитол, 22-оксакальцитріол, дигідротахістерол або 26,26,26,27,27,27-гексафторкальцитріол (фалекальцитріол).

Сполуку на основі вітаміну D змішують (наприклад, шляхом розчинення, змішування, емульгування або будь-якої їх комбінації) з однією або більше допоміжними речовинами для одержання складу вітаміну D, як описано нижче.

Концентрація сполуки на основі вітаміну D в складі згідно з винаходом може являти собою будь-яку підходящу кількість. Наприклад, в одному з варіантів реалізації складу згідно з винаходом (наприклад, складу, який включає не розчинний у воді полімер в якості резервуара, що забезпечує пролонговане вивільнення) концентрація кальцифедіолу становить від приблизно 0,01 мас. % до приблизно 1 мас. % або від приблизно 0,01 мас. % до приблизно 0,6 мас. %, або від приблизно 0,01 мас. % до приблизно 0,3 мас. %, або від приблизно 0,03 мас. % до приблизно 0,09 мас. %, наприклад, 0,03 мас. % або 0,06 мас. %, або приблизно 0,09 мас. %.

Згідно з одним із аспектів полі(мет)акрилатні полімери, включаючи полімери Eudragit, розглядають в якості не розчинного у воді полімерного компонента, що набухає. Зазначені полімери діють в якості допоміжних речовин, що забезпечують пролонговане вивільнення, які створюють профіль пролонгованого вивільнення. Вивільнення лікарського засобу із застосуванням полімеру Eudragit може відбуватися за двома основними механізмами: вивільнення лікарського засобу може відбуватися в результаті ерозії або дифузії. Полімери Eudragit являють собою співполімери, отримані зі складних ефірів акрилової та метакрилової кислоти, на фізико-хімічні властивості яких необов'язково можна впливати функціональними групами. Вони часто доступні у різних фізичних формах, таких як водні дисперсії, органічні розчини, гранули та порошки. Eudragit RL й Eudragit RS (CAS № 33434-24-1) являють собою катіонні співполімери етилакрилату, метилметакрилату з низьким вмістом складного ефіру метакрилової кислоти з четвертинними амонійними групами. Співполімери нерозчинні у воді, але включають амонійні групи, що присутні у вигляді солей, що робить полімери проникними для води. Eudragit RS має відносно більше низьке число амонійних груп і більше низьку проникність (полі(етилакрилат, метилметакрилат, триметиламонійетилметакрилату хлорид)

1:2:0,1), при цьому Eudragit RL має відносно більше високе число амонійних груп і більше високу проникність (полі(етилакрилат, метилметакрилат, триметиламонійетилметакрилату хлорид) 1:2:0,2). Eudragit RS і RL мають властивість pH-незалежного набрякання у воді. Відношення Eudragit RS до RL в складі можна регулювати для забезпечення бажаного профілю вивільнення. Можна застосовувати порошкові форми Eudragit RS і RL, і, в якості альтернативи, доступні гранульовані форми, водні дисперсії й органічні розчини (наприклад, в ацетоні та/або спиртах). Інші підходящі полі(мет)акрилатні полімери включають Eudragit NE й Eudragit NM (CAS № 9010-88-2), які являють собою нейтральні складноефірні співполімери на основі етилакрилату та метилметакрилату (полі(етилакрилат, метилметакрилат) 2:1). Eudragit NE й Eudragit NM також проникні для води та мають властивість pH-незалежного набрякання у воді. У типовому варіанті реалізації складу, отриманого способом екструзії-сферонізації, згідно з винаходом кількість Eudragit RL PO становить від приблизно 20 мас. % до приблизно 80 мас. % або щонайменше 70 мас. %, наприклад. В одному з варіантів реалізації відносний масовий вміст Eudragit RL PO в складі становить від 40 мас. % до 60 мас. %. Зазначені компоненти переважно застосовують у вигляді водної вологої екструдованої маси, що утворює гранулят, який згодом піддають сферонізації для одержання округлих гранул.

Згідно з іншим аспектом полімерну ЕЦ розглядають в якості не розчинного у воді полімерного матеріалу, що не набухає. Зазначені компоненти також діють в якості компонентів, що забезпечують пролонговане вивільнення, які сповільнюють вивільнення або сприяють відтворенню бажаного профілю пролонгованого вивільнення або створенню унікального профілю пролонгованого вивільнення. Вивільнення лікарського засобу із застосуванням полімерної ЕЦ може відбуватися за двома основними механізмами: за допомогою дифузії (яка залежить від концентрації) й ерозії. ЕЦ являє собою похідну целюлози, в якій деякі гідроксильні групи у повторюваних ланках ангідроглюкози модифіковані з утворенням груп простого етилового ефіру. На фізичні властивості та властивості вивільнення лікарського засобу ЕЦ можуть впливати її молекулярна маса (наприклад, яка побічно визначається її в'язкістю), ступінь заміщення (вміст етоксилів) і розмір частинок. Наприклад, ЕЦ залежно від вмісту етоксилів комерційно доступні у вигляді трьох класів, які називають типами K, N і T, які містять від 44 % до 47,9 %, від 48 % до 49,5 % і від 49,6 % до 51,0 % етоксилів, відповідно. В якості альтернативи, вони також доступні в якості так званого "середнього" класу, в якому вміст етоксилів становить від 45,0 % до 47,0 %. В одному з типових варіантів реалізації ЕЦ містить етоксили в кількості в діапазоні від приблизно 48 % до приблизно 49,5 %. В'язкість ЕЦ вимірюють для 5 % розчину при 25 °C у розчиннику, що складається з 80 % толуолу й 20 % етанолу. В'язкість ЕЦ для застосування в композиції, що описана у даному документі, може становити від приблизно 3 сП до приблизно 50 сП або від приблизно 3 сП до приблизно 22 сП, або від приблизно 3 сП до приблизно 15,4 сП, або від приблизно 6 сП до приблизно 15,4 сП, або від приблизно 6 сП до приблизно 11 сП, або від приблизно 9 сП до приблизно 15,4 сП, або від приблизно 9 сП до приблизно 11 сП, наприклад. В інших варіантах реалізації в'язкість ЕЦ для застосування в композиції, що описана у даному документі, може становити від приблизно 18 сП до приблизно 110 сП або від 18 сП до 22 сП, або від 41 сП до 49 сП, або від 90 сП до 110 сП, або від 18 сП до 49 сП, або від 41 сП до 110 сП, наприклад. В цілому, більше дрібні частинки можуть зліпатися більш ефективно та забезпечувати більше повільну швидкість вивільнення, при цьому модифікатор пористості може нівелювати цей ефект. Незважаючи на те, що розмір частинок не обмежений яким-небудь конкретним чином, в одному з типових варіантів реалізації розглядається застосування частинок із середнім розміром більше 40 мікронів або в діапазоні від приблизно 40 мікронів до приблизно 500 мікронів або від приблизно 250 до 500 мікронів, або від приблизно 100 мікронів до приблизно 400 мікронів, або від приблизно 200 мікронів до приблизно 300 мікронів. Необов'язково, частинки можуть включати частинки з розміром більше 100 мікронів або більше 140 мікронів, або більше 150 мікронів. Наприклад, ЕЦ може бути охарактеризована в'язкістю в діапазоні 9-11 сП, вмістом етоксилів від приблизно 48 % до 49,5 % і розміром частинок в діапазоні від приблизно 250 до приблизно 500 мікронів. Підходяща ЕЦ комерційно доступна під торговельною маркою Ethocel Standard 10 Premium. В інших варіантах реалізації етилцелюлоза може мати розмір частинок, що характеризується максимальним значенням 150 мікронів або 140 мікронів, або 100 мікронів; необов'язково, мінімальний розмір частинок може становити 3 мікрона або 5 мікронів, або 30 мікронів. У додаткових варіантах реалізації етилцелюлоза може бути охарактеризована середнім розміром частинок в діапазоні від 5 до 15 мікронів або від 3 до 5 мікронів, або від 30 до 60 мікронів. Продукти на основі етилцелюлози доступні в Dow Chemical під загальною назвою Ethocel, класи якого позначають як 4 Premium, 7 Premium, 7 FP Premium, 10 Premium, 10 FP Premium, 20 Premium, 45 Premium, 100 Premium і 100 FP Premium, наприклад. В одному з варіантів реалізації згідно з винаходом

кількість ЕЦ становить від приблизно 5 мас. % до приблизно 60 мас. %, наприклад. У типовому варіанті реалізації складу, отриманого способом екструзії-сферонізації, згідно з винаходом кількість ЕЦ становить від приблизно 5 мас. % до приблизно 60 мас. %, наприклад. Інші розглянуті діапазони включають від приблизно 1 мас. % до приблизно 20 мас. % або від приблизно 1 мас. % до приблизно 10 мас. %, або від приблизно 2 мас. % до приблизно 10 мас. %. Зазначені або інші склади на основі ЕЦ можуть включати моногідрат лактози при відносному масовому вмісті від приблизно 20 мас. % до 50 мас. %. Зазначені компоненти можна застосовувати у вигляді водної вологої екструдованої маси, що утворює гранулят, який згодом піддають сферонізації для одержання округлих гранул.

Згідно з іншим аспектом полімерну низькозаміщену гідроксипропілцелюлозу (Н-ГПЦ) розглядають в якості не розчинного у воді полімерного матеріалу. Н-ГПЦ являє собою низькозаміщений простий гідроксипропіловий ефір целюлози, в якому невелика частина гідроксильних груп у глюкозній ланці заміщена на гідроксипропільні групи. У той час, як гідроксипропілцелюлоза (в якій ступінь молярного заміщення становить приблизно 3) розчинна як у воді, так і в спирті, Н-ГПЦ (у якій молярне заміщення становить приблизно 0,2-0,4) тільки лише набухає у воді, але не розчиняється. Ступінь заміщення, в якості альтернативи, може бути охарактеризована вмістом гідроксипропілів у полімері. Наприклад, вміст гідроксипропілів може становити від приблизно 5 % до приблизно 15 % або від приблизно 8 % до приблизно 14 %, або від приблизно 10 % до 12 %, або 11 %. За аналогією з ЕЦ, розмір частинок не обмежений яким-небудь конкретним чином, і наприклад, розглядаються частинки з середнім розміром від 10 мікронів до 60 мікронів або від 10 мікронів до 45 мікронів, або від 10 мікронів до 30 мікронів, або від 15 мікронів до 25 мікронів, або 20 мікронів. Згідно з іншим аспектом розмір частинок D90 може становити від приблизно 50 мікронів до приблизно 200 мікронів або від приблизно 50 мікронів до приблизно 135 мікронів, або від приблизно 50 мікронів до приблизно 125 мікронів, або від приблизно 50 мікронів до приблизно 100 мікронів, або від приблизно 60 мікронів до приблизно 80 мікронів, або приблизно 70 мікронів, або менше 100 мікронів. Наприклад, Н-ГПЦ може мати вміст гідроксипропілів приблизно 11 %, середній розмір частинок приблизно 20 мікронів і розмір частинок D90 приблизно 70 мікронів. Підходяща Н-ГПЦ комерційно доступна під торговельною маркою L-HPC LH-31.

Згідно з іншим аспектом полівінілацетатний полімер (ПВА, CAS №9003-20-7) розглядають в якості не розчинного у воді полімерного матеріалу. Зазначений полімер також розглядають в якості компонента, що забезпечує пролонговане вивільнення, у водній вологій екструдованій масі, що утворює гранулят і може використовуватися для одержання сферонізованих гранул. В одному з типових варіантів реалізації нерозчинний полівінілацетат змішаний з полівінілпіролідоном (ПВП, CAS №9003-39-8), наприклад, зазначена суміш комерційно доступна під торговельною маркою Kollidon SR. Наприклад, при використанні водорозчинного ПВП він вимивається з композиції, в результаті чого залишається пористий компонент ПВА. Наприклад, ПВП може бути охарактеризований в'язкістю 1 % розчину при 25 °С в діапазоні від приблизно 20 сП до приблизно 40 сП або від приблизно 25 сП до приблизно 35 сП. В якості альтернативи, ПВП може мати середньомасову молекулярну масу (наприклад, виміряну способом світлорозсіювання) в діапазоні від приблизно 7000 до приблизно 100000 або від приблизно 25000 до приблизно 60000, або від приблизно 40000 до приблизно 55000. Можна регулювати відношення ПВА до ПВП для впливу на властивості вивільнення. Наприклад, відношення ПВА до ПВП може становити від приблизно 10:1 до приблизно 1:10 або від приблизно 10:1 до приблизно 1:1, або від приблизно 10:1 до приблизно 2:1, або від приблизно 8:1 до приблизно 2:1, або від приблизно 6:1 до приблизно 2:1, або від приблизно 5:1 до приблизно 3:1, наприклад, приблизно 4:1. Незважаючи на те, що розмір частинок не обмежений яким-небудь конкретним чином, середній розмір частинок в діапазоні від приблизно 50 мікронів до приблизно 250 мікронів розглядають в якості одного з типових варіантів реалізації. Необов'язково, суміш ПВА/ПВП може включати невеликі кількості лаурилсульфату натрію (ЛСН, наприклад, 0,8 % за масою) та колоїдного діоксиду кремнію (наприклад, 0,2 % за масою) в якості стабілізаторів, наприклад, у вигляді KOLLIDON SR.

Вивільнення лікарського засобу зі складу на основі нерозчинного полімеру контролюється механізмами як ерозії, так і дифузії, що залежить від концентрації (що підкоряється та не підкоряється законам Фіка), через канали або капіляри у полімерному складі, поміщеному в розчинювальне середовище (наприклад, разом з агентом, що утворює канали/пори (наприклад, лактоза разом з ЕЦ і гідрофільна ГПМЦ разом з полімером Eudragit)). У рамках механізму вивільнення задіяні різні процеси: змочування полімерного складу середовищем; проникнення середовища до полімерного складу; фазові переходи допоміжних речовин; розчинення лікарського засобу та допоміжної речовини; і дифузія лікарського засобу та/або допоміжних

речовин з лікарської форми. У деяких ідеальних випадках склади, що містять зазначені нерозчинні полімери, не перетерплюють змін у процесі вивільнення лікарського засобу. Проте, середовище проникає в округлі гранули, таким чином, молекули активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) можуть дифундувати з полімерної сітки. Розміри полімерного складу також збільшуються в міру розчинення у випадку полімерів, що набухають, але у випадку полімерів, що не набухають, загалом, залишаються незмінними. Розміри лікарської форми полімерного складу, розподіл лікарського засобу у полімерному складі та вміст і властивості (такі як змочуваність та розчинність) полімерного складу є ключовими параметрами, які впливають на процеси, що регулюють вивільнення лікарського засобу. Мало- і помірно-розчинні активні інгредієнти (наприклад, кальцифедіол) призводять до вповільненого вивільнення внаслідок низької швидкості розчинення.

Згідно з ще одним аспектом в якості агента, що забезпечує пролонговане вивільнення, можна застосовувати добавки, такі як гліцерилбегенат. Зазначені сполуки застосовуються в якості згущувачів або гелеутворюючих агентів і підходять в якості агентів, що забезпечують пролонговане вивільнення, і включають, наприклад, гліцерилбегенат (наприклад, Compritol 888 ATO). Його можна додавати при відносному масовому вмісті від 5 мас. % до 25 мас. % або від 5 мас. % до 40 мас. % у водну суміш для вологого гранулювання. Наприклад, більше високі концентрації розглядаються як особливо переважні, якщо гліцерилбегенат є основним або єдиним агентом, що забезпечує пролонговане вивільнення.

Автори даного винаходу показали, що сполуки з округлих гранул на полімерній основі, отримані із застосуванням технології екструзії та сферонізації, забезпечують поліпшені склади 25-гідроксивітаміну D з пролонгованим вивільненням. Зазначені склади задовольняли всім критеріям, передбаченим для застосування у педіатрії, а крім цього підходили також для застосування в дорослих з урахуванням даних розчинення in vitro. Варіанти реалізації способу екструзії-сферонізації можуть забезпечувати одну або більше переваг у порівнянні з іншими способами, включаючи (1) підвищену економічну ефективність у порівнянні з одержанням гранул або округлих гранул з покриттям; (2) можливість забезпечення складу, біоеквівалентного схваленим капсулам кальцифедіолу з пролонгованим вивільненням, без необхідності проведення стадії нанесення покриття; (3) забезпечення складу, що має однорідні та відтворювані властивості для різних стандартних доз; і (4) забезпечення складу, що має однорідні та відтворювані профілі вивільнення in vitro для різних стандартних доз й/або у різних партіях (наприклад, BCB для різних лікарських форм, при вимірюванні шляхом аналізу вибірки з шести зразків для часових точок розчинення 2, 4, 6, 10 і 12 годин, становить менше ніж приблизно 16 або приблизно 10 або менше, або приблизно 8 або менше, або приблизно 7 або менше, або приблизно 6 або менше, або приблизно 5 або менше).

Наприклад, склад може бути біоеквівалентним схваленому кальцифедіолу з пролонгованим вивільненням (наприклад, Rayaldee®) за рахунок забезпечення середньої AUC0-неск після перорального введення людині натще, яка становить від 80 % до 125 % від середньої AUC0-неск після перорального введення натще схваленого продукту кальцифедіолу з пролонгованим вивільненням. В іншому варіанті реалізації склад може бути біоеквівалентним схваленому кальцифедіолу з пролонгованим вивільненням за рахунок забезпечення середньої AUC0-неск після перорального введення людині натще, яка становить від 80 % до 120 % від середньої AUC0-неск після перорального введення натще схваленого продукту кальцифедіолу з пролонгованим вивільненням. Згідно з іншим аспектом склад може бути біоеквівалентним схваленому кальцифедіолу з пролонгованим вивільненням за рахунок забезпечення середньої Cmax після перорального введення людині натще, яка становить від 80 % до 125 % від Cmax після перорального введення натще схваленого продукту кальцифедіолу з пролонгованим вивільненням. В іншому варіанті реалізації склад може бути біоеквівалентним схваленому кальцифедіолу з пролонгованим вивільненням за рахунок забезпечення середньої Cmax після перорального введення людині натще, яка становить від 80 % до 120 % від Cmax після перорального введення натще схваленого продукту кальцифедіолу з пролонгованим вивільненням. Згідно з одним із аспектів стан натще може бути визначений як відсутність прийому їжі протягом щонайменше 10 годин.

Наприклад, склад згідно з винаходом, описаним у даному документі, може бути отриманий з можливістю забезпечення середнього, скоректованого за вихідним рівнем, значення, яке становить від 80 % до 125 % або від 80 % до 120 % від одного або більше значень, описаних нижче в таблиці 1, при введенні однієї 900 мкг дози здоровій дорослій людині натще при вимірюванні протягом 650-годинного періоду.

Таблиця 1

Параметр	Значення
25-гідроксивітамін D_3 в сироватці, $AUC_{0\text{-неск}}$ (год.*нг/мл)	8879,83
25-гідроксивітамін D_3 в сироватці, $AUC_{0\text{-650год}}$ (год.*нг/мл)	6395,80
25-гідроксивітамін D_3 в сироватці, Cmax (нг/мл)	22,79
$T_{1/2\ ел}$ (год.)	325,74
T_{max} (год.)	24,78

Згідно з іншим аспектом склад згідно з винаходом, описаним у даному документі, може бути отриманий з можливістю забезпечення середнього, скоригованого за вихідним рівнем, значення, яке становить від 80 % до 125 % або від 80 % до 120 % від одного або більше значень, описаних нижче в таблиці 2, при введенні 30 мкг дози здоровій дорослій людині натще при вимірюванні протягом 650-годинного періоду.

Таблиця 2

Параметр	Значення
25-гідроксивітамін D_3 в сироватці, $AUC_{0\text{-неск}}$ (год.*нг/мл)	295,99
25-гідроксивітамін D_3 в сироватці, $AUC_{0\text{-650год}}$ (год.*нг/мл)	213,19
25-гідроксивітамін D_3 в сироватці, Cmax (нг/мл)	0,76
$T_{1/2\ ел}$ (год.)	325,74
T_{max} (год.)	24,78

Згідно з іншим аспектом склад згідно з винаходом, описаним у даному документі, може бути отриманий з можливістю забезпечення середнього, скоректованого за вихідним рівнем, значення, яке становить від 80 % до 125 % або від 80 % до 120 % від одного або більше значень, описаних нижче в таблиці 3, при введенні людині з ХХН 3 стадії або 4 стадії натще згідно зі схемою введення, яка описана в таблиці, при вимірюванні по закінченні шеститижневого періоду після початку введення.

Таблиця 3

Параметр	Значення для дози 30 мкг на день	Значення для дози 60 мкг на день	Значення для дози 90 мкг на день
25-гідроксивітамін D_3 в сироватці, $AUC_{0\text{-t}}$ (год.*нг/мл)	689,15	1447,80	2060,95
25-гідроксивітамін D_3 в сироватці, Cmax (нг/мл)	27,75	60,33	85,69
25-гідроксивітамін D_3 в сироватці, tmax (дні)	37,75	41,13	42,50
25-гідроксивітамін D_3 в сироватці $t_{1/2}$ (дні)	25,32	32,67	49,62

Суміші для гранулювання для одержання зазначених сферонізованих гранул способами вологого гранулювання з використанням водних розчинів, описаними у даному документі, також можуть містити інші компоненти, включаючи підсилювачі всмоктування, розчинники та добавки для сферонізації, пороутворюючі агенти, зв'язуючі речовини, додаткові агенти, що забезпечують пролонговане вивільнення, зв'язуючі добавки, наповнювачі та воду.

В іншому типовому варіанті реалізації в якості не розчинного у воді матеріалу розглядаються один або більше гліцеридів жирних кислот, наприклад, гліцерилбегенат. Гліцерилбегенат являє собою суміш гліцеридів жирних кислот, головним чином, бегенової кислоти (наприклад, щонайменше 50 % або щонайменше 80 % бегенової кислоти). В одному з типових варіантів реалізації вміст 1-моногліцеридів може бути обмежений діапазоном 12,0–18,0 %. В іншому типовому варіанті реалізації гліцерид може бути описаний як гідрофобна суміш моно- (від 12 до 18 % (мас./мас.)), ди- (від 45 до 54 % (мас./мас.)) і три- (від 28 до 32 % (мас./мас.)) бегенатів гліцерину, що має температуру плавлення в діапазоні від 69 до 74 °С і гідрофільно-ліпофільний баланс (ГЛБ) приблизно 2. В іншому варіанті реалізації гліцерид може бути описаний як суміш діацилгліцеринів (від 40 до 60 % (мас./мас.)), моноацилгліцеринів (від

13 до 21 % (мас./мас.)) і триацилгліцеринів (від 21 до 35 % (мас./мас.)). Підходящий гліцерилбегенат комерційно доступний під торговельною маркою Compritol 888 ATO.

Згідно з іншим аспектом не розчинний у воді склад може являти собою склад на основі одного або більше не розчинних у воді полімерних матеріалів і необов'язково включати більше низьку кількість гліцериду жирної кислоти. Згідно з іншим аспектом не розчинний у воді склад може являти собою склад на основі гліцериду жирної кислоти та включати більше низьку кількість одного або більше не розчинних у воді полімерних матеріалів.

В одному з типових варіантів реалізації не розчинний у воді полімерний матеріал являє собою основний матеріал у складі, наприклад, присутній в кількості щонайменше 40 мас. % або щонайменше 50 мас. %, або в діапазоні від 40 мас. % до 90 мас. % або від приблизно 40 мас. % до приблизно 80 мас. %, або від приблизно 40 мас. % до приблизно 70 мас. %, або від приблизно 40 мас. % до приблизно 60 мас. %, або від приблизно 40 мас. % до приблизно 50 мас. %. Наприклад, полімерний склад одного виду може включати від приблизно 50 мас. % до приблизно 60 мас. % або приблизно 55 мас. % полі(етилакрилату, метилметакрилату, триметиламонійетилметакрилату хлориду) 1:2:0,2 (наприклад, Eudragit RL). В якості іншого прикладу склад може включати суміш, що включає від приблизно 40 мас. % до приблизно 50 мас. % полімеру Eudragit RL в комбінації з невеликою кількістю (наприклад, від 1 мас. % до приблизно 10 мас. %) одного або більше інших не розчинних у воді полімерних матеріалів, наприклад, Н-ГПЦ, такий як описаний у даному документі, або ЕЦ, такий як описаний у даному документі, або з їх комбінацією.

В іншому типовому варіанті реалізації не розчинний у воді полімерний матеріал не є основним матеріалом в композиції, наприклад, якщо не розчинний у воді полімер має відносно низьку проникність. Наприклад, не розчинний у воді полімерний матеріал може бути включений в кількості від 1 мас. % до приблизно 40 мас. % або від приблизно 1 мас. % до приблизно 30 мас. %, або від 1 мас. % до приблизно 20 мас. %, або від приблизно 1 мас. % до приблизно 10 мас. %, або від приблизно 2 мас. % до приблизно 10 мас. %, або від приблизно 3 мас. % до приблизно 8 мас. %, або приблизно 5 мас. %. Композиція може додатково включати модифікатор вивільнення, наприклад, пороутворюючий агент.

Склад може необов'язково включати одну або більше додаткових функціональних добавок, включаючи, але не обмежуючись зазначеними, модифікатори вивільнення (включаючи пороутворюючі агенти), підсилювачі всмоктування, наповнювачі (також називані розріджувачі), зв'язуючі речовини (включаючи сухі зв'язуючі речовини), добавки для сферонізації, смакоароматичні добавки та змащувальні речовини.

Наприклад, допоміжні речовини, що підходять для сферонізованих гранул, таких як описано у даному документі, включають підсилювачі всмоктування, такі як Мігліол 812N; розріджувачі та добавки для сферонізації, такі як МКЦ (Avicel PH 101); розріджувачі та пороутворюючі агенти, такі як лактози моногідрат або ГПМЦ; ущільнюючі/гелеутворюючі/агенти, що забезпечують пролонговане вивільнення, такі як гліцерилбегенат (Compritol 888 ATO, що має температуру плавлення від 65 °С до 77 °С і ГЛБ 2); агенти, що утворюють матрицю з пролонгованим вивільненням/добавки для екструзії та сферонізації, такі як низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза (L-HPC LH-31); зв'язуючі добавки, такі як Methocel K3 Premium LV; змащувальні речовини, такі як порошковий тальк або гліцерилбегенат; смакоароматичні добавки, такі як ароматизатор карамель; й очищену воду в якості технологічного розріджувача (наприклад, для розчинення зв'язуючої речовини). Розріджувачі та/або добавки для сферонізації можуть бути присутніми в концентрації від приблизно 30 мас. % до приблизно 90 мас. %. Підсилювач всмоктування може бути присутнім в концентрації від приблизно 3 мас. % до приблизно 10 мас. %. Зв'язуючі добавки, такі як Methocel K3, можуть бути присутніми в концентрації від приблизно 5 мас. % до приблизно 10 мас. %. Змащувальні речовини, такі як тальк, можуть бути присутніми в масовій концентрації від приблизно 1 мас. % до приблизно 2 мас. %. Концентрація агентів, що утворюють матрицю з пролонгованим вивільненням/добавок для екструзії та сферонізації, таких як L-HPC LH-31, може становити від приблизно 5 мас. % до 25 мас. %.

Модифікатори вивільнення можуть включати гідроколоїди, пороутворюючі агенти та розпушувачі. Пороутворюючі агенти включають цукри (наприклад, лактозу, сахарозу), цукрові спирти (наприклад, маніт), водорозчинні солі (хлорид натрію) та водорозчинні полімери (поліетиленгліколь, ПВП, гіпромелозу, метилцелюлозу), наприклад. В одному з типових варіантів реалізації ЕЦ можна застосовувати в якості не розчинного у воді полімеру (наприклад, від 1 до 10 мас. % або 5 мас. %), пороутворюючий агент, наприклад, лактози моногідрат, можна застосовувати у відносно більше високій кількості (наприклад, від 20 мас. % до 40 мас. %). Інші приклади включають вміст приблизно 25 мас. %, приблизно 30 мас. % і приблизно 35 мас. %.

Композиція необов'язково може включати підсилювач всмоктування. Приклади підходящих підсилювачів всмоктування включають, але не обмежуються зазначеними, каприлокапроїл-макроголгліцериди, такі як поліетиленгліколізильовані гліцериди, що також звуться полігліколізованими гліцеридами або ПЕГільованими гліцеридами. ПЕГільовані гліцериди, які можна застосовувати в композиції, включають, але не обмежуються зазначеними, суміші моногліцеридів, дигліцеридів і тригліцеридів, і складних моноефірів і складних діефірів поліетиленгліколю, поліетиленгліколізильованих гліцеридів мигдалю, поліетиленгліколізильованих гліцеридів кукурудзи та поліетиленгліколізильованого тригліцериду каприлової/капринової кислоти. Підсилювач всмоктування може мати значення ГЛБ від 11 до 18 або від 13 до 18, або від 13 до 16, або від 13 до 15, або 11-12.

Один із переважних підсилювачів всмоктування відомий під торговельною маркою GELUCIRE (Gattefossé Corporation, Paramus, New Jersey, USA). GELUCIRE являє собою добре відому допоміжну речовину, яка належить до сімейства складних ефірів жирних кислот і гліцерину та складних ефірів ПЕГ, що також називається полігліколізованими гліцеридами. GELUCIRE використовують для різних застосувань, включаючи одержання фармацевтичних композицій з пролонгованим вивільненням. Сполуки на основі GELUCIRE являють собою інертні напівтверді воскоподібні речовини, які є амфіфільними та доступні з різноманітними фізичними характеристиками, такими як температура плавлення, ГЛБ і розчинність у різних розчинниках. За своєю природою вони є поверхнево-активними та диспергують або підвищують розчинність у водному середовищі, утворюючи тим самим міцели, мікроскопічні глобули або пухирці. Їх розрізняють за температурою плавлення/значенню ГЛБ. Температуру плавлення виражають у градусах Цельсія. Для забезпечення бажаних характеристик температури плавлення та/або ГЛБ можна вибирати один GELUCIRE в якості допоміжної речовини або суміш різних класів GELUCIRE. Одна з композицій GELUCIRE являє собою GELUCIRE 44/14, суміш лауроїл-макроголгліцеридів і лауроїл-поліоксилгліцеридів, яка має температуру плавлення 44 °C і ГЛБ 11. Інша композиція GELUCIRE являє собою GELUCIRE 48/16, тобто ПЕГ-32-стеарат, або складні ПЕГ-32- моно- і діефіри стеаринової кислоти та пальмітинової кислоти, що має номінальну температуру плавлення 48 °C (в діапазоні від 46 °C до 50 °C) і ГЛБ 12. Інший підсилювач всмоктування на основі полігліколізованого гліцериду являє собою каприлокапроїл-макрогол-8-гліцерид (CAS №85536-07-8 і 84963-88-2). Він являє собою суміш складних моно-, ди- і триефірів гліцерину та ПЕГ 400 зі середньоланцюговими жирними кислотами (C8-C10), яка реалізується на ринку, наприклад, компанією Gattefossé Corporation, Paramus, New Jersey, USA, під торговельною маркою LABRASOL. LABRASOL має значення ГЛБ 14 і наступний масовий склад: приблизно 4 % C8-C10 моногліцеридів; приблизно 17 % C8-C10 дигліцеридів; приблизно 6 % C8-C10 тригліцеридів; приблизно 14 % C8-C10 складних моноефірів ПЕГ 400; приблизно 36 % складних C8-C10 діефірів ПЕГ 400; приблизно 20 % вільного ПЕГ 400; приблизно 3 % вільного гліцерину. Іншим типом підсилювачів всмоктування є тригліцериди, наприклад, середньоланцюгові тригліцериди. Наприклад, можна застосовувати суміш C8-C10 тригліцеридів. В одному з типових варіантів реалізації C8-C10 тригліцериди можуть включати від приблизно 50 до 65 мас. % тригліцериду каприлової кислоти та від приблизно 30 до 45 мас. % тригліцериду капринової кислоти. Підходящий тригліцерид комерційно доступний під торговельною маркою Мігліол 812N. Підсилювач всмоктування може бути присутнім у будь-якій підходящій кількості, наприклад, від приблизно 1 мас. % до приблизно 20 мас. % або від приблизно 1 мас. % до приблизно 15 мас. %, або від приблизно 1 мас. % до приблизно 10 мас. %, або від приблизно 3 мас. % до приблизно 10 мас. %, або від приблизно 5 мас. % до приблизно 10 мас. %, або від приблизно 3 мас. % до приблизно 5 мас. %. Інші приклади включають вміст приблизно 3 мас. %, приблизно 5 мас. % і приблизно 10 мас. %. Необов'язково, якщо склад включає гідрофільну допоміжну речовину, наприклад, добавку для вивільнення, що має ГЛБ більше 10, наприклад, в діапазоні від 11 до 18 або від 13 до 18, то він також включає і ліпофільну допоміжну речовину, наприклад, що має ГЛБ менше 10, наприклад, від 1 до 6 або від 1 до 3, або від 3 до 6.

Склад також може включати один або більше наповнювачів, що також називаються розріджувачами. Наповнювачі включають, але не обмежуються зазначеними, лактозу, сахарозу, глюкозу, крохмаль, мікрокристалічну целюлозу (МКЦ), тонкодисперсну целюлозу, маніт, сорбіт, гідрофосфат кальцію, силікат алюмінію, аморфний діоксид кремнію, хлорид натрію, крохмаль та дигідрат двохосновного фосфату кальцію, наприклад. В одному з типових варіантів реалізації наповнювач не розчиняється у воді, хоча він може абсорбувати воду. Як було описано вище, при змішуванні з іншими компонентами (наприклад, з не розчинним у воді полімером) наповнювач може діяти в якості пороутворюючого агента. В одному з типових варіантів реалізації наповнювач являє собою добавку для сферонізації. Добавки для сферонізації можуть

включати одну або більше з кросповідону, карагінану, хітозану, пектинової кислоти, гліцеридів, β-ЦД, похідних целюлози, МКЦ, порошкової целюлози, кросповідону поліпласдону та поліетиленоксиду, наприклад. В одному з варіантів реалізації наповнювач або добавка для сферонізації включає МКЦ. МКЦ може мати будь-який підходящий розмір частинок, наприклад, середній розмір частинок в діапазоні від приблизно 10 мікронів до приблизно 200 мікронів або від приблизно 20 мікронів до приблизно 100 мікронів, або приблизно 20 мікронів, або приблизно 50 мікронів, або приблизно 100 мікронів, наприклад. МКЦ може бути охарактеризована ступенем кристалічності в діапазоні від приблизно 60 % до приблизно 80 %, наприклад. Підходящі комерційно доступні МКЦ доступні під торговельною маркою AVICEL і мають класи PH 101, 102, 104, 105, 112, 113, 200, 200 LM, 301 і 302, наприклад. В одному з варіантів реалізації МКЦ являє собою AVICEL PH 101; в іншому варіанті реалізації МКЦ являє собою AVICEL PH 201.

Кількість наповнювача не обмежена яким-небудь конкретним чином і, наприклад, може являти собою кількість щонайменше приблизно 1 мас. % або 5 мас. %, або 10 мас. %, або 20 мас. %, або 30 мас. %, або 40 мас. %, або 50 мас. %, або 60 мас. %, або 70 мас. %, або 80 мас. % й аж до приблизно 95 мас. % або приблизно 90 мас. %, або приблизно 80 мас. %, або приблизно 70 мас. %, або приблизно 60 мас. %, або приблизно 50 мас. %, або приблизно 40 мас. %, або приблизно 30 мас. %, або в діапазоні, утвореному будь-якими з наведених вище значень. Наприклад, наповнювач може бути присутнім в кількості в діапазоні від приблизно 1 мас. % до приблизно 95 мас. % або від приблизно 30 мас. % до приблизно 85 мас. %, або від приблизно 70 мас. % до приблизно 90 мас. %, наприклад. Добавка для сферонізації може бути включена в кількості, що становить або перебуває в діапазоні від приблизно 35 мас. % до приблизно 60 мас. % або від приблизно 35 мас. % до приблизно 40 мас. %, або від приблизно 40 мас. % до приблизно 60 мас. %, наприклад.

Склад може включати одну або більше зв'язуючих речовин, включаючи сухі зв'язуючі речовини. Зв'язуючі речовини включають прості гідрофільні ефіри целюлози з відносно низькою в'язкістю та ПВП, наприклад. В інших варіантах реалізації зв'язуючі речовини можуть включати карбоксиметилцелюлозу, крохмаль, прежелатинізований крохмаль, аравійську камедь, трагакант, желатин, альгінат натрію, низькозаміщену гідроксипропілцелюлозу та гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ), вибрану з класів із найнижчою в'язкістю. Наприклад, зв'язуюча речовина може бути вибрана з гіпромелози з низькою в'язкістю, наприклад, що має в'язкість 2 % водного розчину при 20ºС в діапазоні від приблизно 2 до приблизно 6 сП або від приблизно 2 до приблизно 4 сП, або від приблизно 2,4 до приблизно 3,6 сП. Підходяща гідроксипропілметилцелюлоза з низькою в'язкістю комерційно доступна під торговельною маркою Methocel K3 Premium LV. Наприклад, гіпромелоза може мати вміст метоксилів у % в діапазоні від приблизно 19 до приблизно 30 або від приблизно 19 до приблизно 24, або від приблизно 25 до приблизно 35, або від приблизно 28 до 30. Наприклад, гіпромелоза може мати вміст гідроксипропілів у % від приблизно 5 до приблизно 15 або від приблизно 7 до приблизно 12.

Фармацевтично прийнятні змащувальні речовини відомі в даній області та можуть включати, але не обмежуються зазначеними, стеаринову кислоту, стеарат магнію, стеарат кальцію, стеарат алюмінію, тальк і силіконізований тальк. В одному з типових варіантів реалізації змащувальна речовина являє собою тальк. Змащувальні речовини часто можна застосовувати в невеликих кількостях, наприклад, в діапазоні від приблизно 0,1 мас. % до приблизно 5 мас. % або від приблизно 0,5 мас. % до приблизно 3 мас. %, наприклад, 0,5 мас. %, 0,7 мас. %, 1 мас. %, 1,5 мас. % або 2 мас. %.

Склад може необов'язково включати верхнє покриття або зовнішнє покриття для регулювання профілю вивільнення. Наприклад, верхнє покриття можна застосовувати для затримки або вповільнення вивільнення у перші години після введення, наприклад, для недопущення початкового "вибухового" вивільнення або вповільнення іншим способом початкового вивільнення, якщо воно відбувається швидше, чим це потрібно. Підходящі матеріали для верхнього покриття включають, наприклад, плівкоутворювальні полімери. Матеріал верхнього покриття може бути водорозчинним, наприклад, являє собою водорозчинний полімер, описаний у даному документі (наприклад, гіпромелозу, ПВП), або полімер, що набухає у воді, який додатково включає пороутворюючий агент (наприклад, ЕЦ, таку як описана у даному документі, разом з пороутворюючим агентом, наприклад, з гіпромелозою). Верхнє покриття необов'язкове може включати змащувальну речовину, наприклад тальк. Підходящий матеріал верхнього покриття на основі ЕЦ комерційно доступний під торговельною маркою SURELEASE та реалізується у вигляді водної емульгованої дисперсії пластифікованої ЕЦ. Підходяща гіпромелоза в якості пороутворюючого агента може мати

в'язкість 2 % розчину при 20 °С приблизно 3 сП, вміст метоксилів у % в діапазоні від приблизно 19 до приблизно 30 або від приблизно 19 до приблизно 24, або від приблизно 25 до приблизно 35, або від приблизно 28 до 30, і вміст гідроксипропілів у % від приблизно 5 до приблизно 15 або від приблизно 7 до приблизно 12. Наприклад, гіпромелоза може бути комерційно доступна як PHARMACOAT 603. Відношення матеріалу верхнього покриття, наприклад, ЕЦ, до пороутворюючого агента, наприклад, до гіпромелози, може бути відрегульоване для досягнення бажаного профілю вивільнення, та, наприклад, може становити від 80:20 до 20:80, наприклад, від 70:30 до 30:70 або від 60:40 до 40:60, наприклад, 65:45 або 60:40, або 55:45, або 50:50. Аналогічно, для досягнення бажаного профілю вивільнення можна регулювати кількість верхнього покриття. Кількість нанесеного матеріалу верхнього покриття може бути виміряна за збільшенням маси частинок складу, наприклад, після розпилення верхнього покриття на частинки. Наприклад, кількість верхнього покриття на частинках складу може становити від приблизно 1 мас. % до приблизно 40 мас. % або від 1 мас. % до приблизно 30 мас. %, або від приблизно 5 мас. % до приблизно 25 мас. %, наприклад, 10 мас. % або 15 мас. %, 20 мас. %, або 25 мас. %. Альтернативні матеріали покриття для забезпечення відстроченого вивільнення включають кишковорозчинні матеріали, наприклад, які забезпечують вивільнення з урахуванням pH середовища в ШКТ. Приклади зазначених матеріалів включають шелак (складні ефіри алевритинової кислоти), целюлози ацетат-фталат, полі(метакрилова кислота-метилметакрилат), целюлози ацетат-тримелітат (CAT), полі(вінілацетат-фталат) (PVAP) і гідроксипропілметилцелюлози фталат (ГПМЦФ).

Альтернативний спосіб одержання складів для застосування у педіатрії згідно з винаходом включає одержання та застосування нано/мікрочастинок. Нано/мікрочастинки являють собою колоїдні носії, які, як показано, мають більший потенціал для перорального введення лікарських засобів. У зазначеному типовому варіанті реалізації сполука на основі вітаміну D (наприклад, кальцифедіол) може бути інкапсульована в рідке маслянисте ядро, оточене твердою оболонкою полімерного матеріалу, що забезпечує пролонговане вивільнення.

Нано/мікрочастинки, що забезпечують пролонговане вивільнення, можуть бути отримані способом емульгування-дифундування-сушіння розпиленням/ліофілізації. У випадку погано розчинного у воді АФІ (наприклад, кальцифедіолу) більше переважним є спосіб одинарної емульсії.

Спосіб ліофілізації або сушіння розпиленням можна застосовувати для перетворення емульсії до порошкового складу. Суміші розчинників для гомогенізації та створення емульсії можуть включати розчинники дисперсної фази, такі як етилацетат, і розчинники безперервного середовища, такі як вода. Кінцевий склад частинок із пролонгованим вивільненням може являти собою водну суспензію, неводну суспензію (наприклад, в якій використовують тригліцериди, такі як тригліцериди жирних кислот) або може бути забезпечений у сипучій формі в саше.

Можна застосовувати Eudragit RL PO в якості полімеру, що забезпечує пролонговане вивільнення, та полі(віниловий спирт) в якості стабілізатора емульсії, наприклад. Наприклад, відношення кількостей Eudragit до стабілізатора за масою може становити від приблизно 80:1 до приблизно 5:1 або від приблизно 50:1 до приблизно 5:1, або від приблизно 40:1 до 10:1, або від приблизно 30:1 до 20:1, або 25:1, наприклад. Вміст у відсотках за масою полімеру, що забезпечує пролонговане вивільнення, може змінюватися в широких межах від 0,5 мас. % до 98 мас. %, й у деяких варіантах реалізації може становити від 75 мас. % до приблизно 98 мас. %, наприклад. Масове відношення кількостей полімерів (наприклад, Eudragit і полі(вінілового спирту)) до АФІ може становити від приблизно 80:1 до приблизно 5:1 або від приблизно 50:1 до приблизно 5:1, або від приблизно 40:1 до 10:1, або від приблизно 30:1 до 20:1, або 25:1, наприклад. В якості альтернативи, ЕЦ або інші полімери, що забезпечують пролонговане вивільнення, описані у даному документі, можна застосовувати в якості матеріалу твердої оболонки. Профіль вивільнення можна модифікувати, змінюючи тип полімеру, що забезпечує пролонговане вивільнення, та відношення полімерів, наприклад, для забезпечення профілю вповільненого вивільнення, порівнянного з бажаним профілем, наприклад, із профілем для системи кальцифедіолу на восковій основі, відомої з рівня техніки. Приклади різних підходів для одержання складів показані нижче в таблиці 4.

Таблиця 4

Компонент	Варіант реалізації	Відношення (відн. АФІ)					
		Тип A	Тип B	Тип C	Тип D	Тип E	Тип F
АФІ	Кальцифедіол	1	1	1			
Полімер, що забезпечує ПВ	Eudragit RL PO	Від 25 до 75					
	Етилцелюлоза		Від 5 до 25				
	Хітозан			Від 5 до 25			
	Полі(молочна-гліколева кислота) (PLGA)				Від 0,5 до 5		
	Полі(епсилон-капролактон) (PCL)					Від 0,5 до 10	
	Простий метилвініловий ефір малеїнової кислоти (Gantrez®)						Від 5 до 50
Стабілізатор	Полі(віниловий спирт)	Від 1 до 5					
	Полоксамер 188 або 407						
	Плюронік F-68 або F127						
	Твін 20 або Твін 80						
	Холат натрію						
Кріопротектор/добавка для ліофілізації	Сахароза	Від 1 до 10					
	Фруктоза						
	Декстроза						
	Маніт						
	Трегалоза						
Розчинники/наповнювачі	Ацетон	Q. S.					
	Етилацетат						
	Метанол						
	Вода						
	Дихлорметан						
	Етилметилкетон						

Послідовний опис способу одержання описаний нижче в таблиці 5. Фахівцю повинно бути зрозуміло, що зазначена послідовність наведена в якості прикладу та не є обмежуючою.

Таблиця 5

Стадія	Опис
1	Одержання маткового розчину АФІ: Дотримуючись методики, одержують матковий розчин кальцифедіолу в розчиннику, наприклад, в етанолі.
2	Одержання розчину полімеру: Поміщають 1000 мл скляну лабораторну склянку в гомогенізатор і додають 150 мл етилацетату. Повільно додають зважену кількість полімеру, що забезпечує пролонговане вивільнення (наприклад, Eudragit RL PO), у зазначену лабораторну склянку та гомогенізують при 10000 об./хв протягом 30 хвилин в умовах охолодження.
3	Одержання розчину полімеру й АФІ (попередньої емульсії): Зважують необхідну кількість АФІ з маткового розчину, отриманого на стадії 1, і додають в 5 мл розчинника/наповнювача (наприклад, етилацетату) й обережно перемішують на магнітній мішалці. Обережно додають отриманий розчин АФІ у розчин полімеру, отриманий на стадії 2, та гомогенізують ще 30 хвилин при 10000 об./хв.
4	Одержання водного стабілізатора: Розчиняють зазначену кількість стабілізатора (наприклад, полі(вінілового спирту)) в 25 мл очищеної води.
5	Емульгування: Додають попередню емульсію, отриману на стадії 3, у водний розчин стабілізатора, отриманий на стадії 4, і потім гомогенізують при 15000 об./хв протягом 20 хвилин. В результаті утворюється емульсія масло-у-воді (м/в).
6	Стадія сушіння розпиленням: Сушать розпиленням емульсію, отриману на стадії 5, із застосуванням розпилювальної сушарки (наприклад, Buchi Mini Spray-Dryer B-191) з використанням відповідних технологічних параметрів, наприклад: температура на вході від 55 до 65 °С, температура на виході від 45 до 50 °С, аспіратор від 90 до 100 °С, насос (%) від 5 до 15 об./хв, витрата від 200 до 600 літрів/годину.
7	Наповнення капсул: Наповнюють капсули 4 розміру (наприклад, капсули з ГПМЦ або желатину) порошком, висушеним розпиленням на стадії 6, обчислюючи кількість АФІ з урахуванням його теоретичної маси.

Для забезпечення прийнятного виходу продукту технологічні параметри та параметри продукту можуть бути змінені та включають температуру на вході, рівень аспірації у відсотках, витрату повітря в колоні, розміри циклонів, швидкість й умови гомогенізації, концентрацію полімеру в розчиннику, відношення дисперсної фази до безперервної фази.

Крім вологого гранулювання/утворення округлих гранул і сушіння розпиленням емульсій альтернативним технологічним підходом для одержання складів згідно з винаходом, описаним у даному документі, включаючи склади з пролонгованим вивільненням сполук на основі вітаміну D, таких як кальцифедіол, є розпилювальна кристалізація. При бажанні спосіб можна проводити без використання розчинників. Обробка гарячого розплаву може включати охолодження/кристалізацію розпиленням, наприклад, для одержання частинок невеликих розмірів. Охолодження розпиленням, що також називається розпилювальною кристалізацією або заморожуванням розпиленням, являє собою процес, в результаті якого відбувається перетворення розплаву в чітко обмежені, наприклад, сферичні частинки. У зазначеному способі використовується технологія сушіння розпиленням і процес швидкого заморожування. Він може забезпечувати вільно сипучі мікрочастинки ліпідів із розміром в діапазоні від приблизно 10 мікронів до 1000 мікронів, наприклад. Наприклад, холодний газоподібний азот можна проганяти через колону або іншу посудину, і в цей же час гарячу розплавлену суміш ліпіду, АФІ (наприклад, кальцифедіолу) та необов'язково поверхнево-активної речовини розпорошують в колоні для одержання дрібнодисперсного аерозолю частинок. На частинки необов'язково можна наносити верхнє покриття полімеру, що забезпечує пролонговане вивільнення, та пороутворюючого агента.

В якості добавки, що забезпечує пролонговане вивільнення, можна застосовувати ліпід, який є твердим або напівтвердим при кімнатній температурі, та поверхнево-активну речовину можна застосовувати для поліпшення розчинності та повного вивільнення АФІ. Такі ліпіди включають, але не обмежуються зазначеними, один або більше парафінів, гліцерилмоностеарат (Geleol 40-55), Gelucire (наприклад, класів 44/14, 43/01 (CAS № 157710-38-8)), гліцерил-дистеарат/пальмітостеарат (наприклад, Precirol ATO 5, що має температуру плавлення в діапазоні від 50 ˚С до 60 ˚С і ГЛБ 2) і гліцерилдибегенат (наприклад, Compritol 888 ATO). Gelucire 43/01 являє собою гідрофобний ліпід, що має значення ГЛБ 1 і температуру плавлення 43˚С. Він являє собою суміш насичених тригліцеридів різних жирних кислот: С8-3 %, С10-2 %, С12-29 %, С14-2 %, С16-17 % і С18-36 %. Gelucire 43/01 також можна застосовувати в комбінації з іншими класами Gelucire для модифікації вивільнення лікарського засобу при пероральній доставці. Інші ліпіди можуть бути вибрані з сумішей моно-, ди- і три- ацилгліцерилів жирних кислот, вибраних із пальмітинової кислоти, кислоти талової олії, стеаринової кислоти,

олеїнової кислоти, лінолевої кислоти, ліноленової кислоти, арахідинової кислоти, бегенової кислоти, ерукової кислоти й їх комбінацій, наприклад, з пальмітинової та стеаринової кислоти. Поверхнево-активні речовини включають, але не обмежуються зазначеними, один або більше ПЕГ (наприклад, ПЕГ 6000) і Tween (наприклад, Tween 80).

Розпилені кристалізати можуть бути отримані з використанням підходящого блоку розпилювальної кристалізації в замкненому петлевому контурі (наприклад, який поставляється Büchi, Flawil, Switzerland, GEA Group, Düsseldorf, Germany, або ProCept N.V., Zelzate, Belgium). Для охолодження газу в колоні можна використовувати охолоджувальну установку. Газоподібний азот можна проганяти через систему для досягнення температури в системі нижче 0 °C. Температуру розплаву можна підтримувати на мінімально можливому рівні. Розплав можна розпорошувати із застосуванням нагрітої двопотокової форсунки. Кількість продукту можна регулювати, використовуючи посудину під тиском. Приклади технологічних параметрів описані нижче в таблиці 6.

Таблиця 6

Форсунка нагрівальної бані (°C)	Від 70 до 90
Температура продукту (°C)	Від 60 до 90
Температура охолоджувальної установки (°C)	-30
Температура на вході (°C)	-20
Температура на виході з камери (°C)	Від 0 до -2,5
Температура до входу в циклон (°C)	Від 0 до -2,5
Зниження тиску в циклоні (мбар)	Від 10 до 13
Витрата повітря на вході (м³/хв)	0,7
Двопотокова форсунка (мм)	1
Форсунка для повітря (л/хв)	4
Тиск на корпус (бар)	Від 0,4 до 1
Швидкість введення (г/хв)	Від 20 до 70
Розмір застосовуваного циклону	Великий

Склад, що містить активну речовину, може бути отриманий у будь-якій підходящій формі. Склад, що містить лікарський засіб, може становити лікарську форму в цілому або може перебувати в якій-небудь ділянці лікарської форми, наприклад, в ядрі або в оболонці (наприклад, в інертному ядрі гранули, такої як нонпарель). В одному з типових варіантів реалізації склад має дисперсну форму та необов'язково містить верхнє покриття. Частинки можуть мати будь-який розмір або форму, наприклад, округлих гранул або мінітаблеток. В іншому типовому варіанті реалізації частинки, що містять активну речовину, одержують, а потім пресують, наприклад, для одержання пігулок, таблеток або драже. В іншому типовому варіанті реалізації частинками, що містять активну речовину (необов'язково утримуючими покриття), наповнюють оболонку капсули, пакетик або саше, в результаті чого одержують лікарську форму, що складається з множини дисперсних частинок. Множина дисперсних частинок (лікарські форми, отримані з множини дисперсних частинок, наприклад, округлі гранули або мінітаблетки) забезпечують збільшену площу поверхні на відміну від монолітних матричних таблеток, що дозволяє одержувати поліпшені профілі вивільнення та біодоступності. На відміну від монолітних матричних таблеток форми з множини дискретних частинок рівномірно розподіляються за ШКТ. Форми з множини дисперсних частинок меншою мірою піддані ефекту скидання дози, й їх терапевтична дія є більше передбачуваною та відтворюваною у порівнянні зі складами за типом монолітного резервуара (матриці). Округлі гранули знижують імовірність ефекту "вибухового" вивільнення у порівнянні з матричними таблетками та мінімізують між- і внутрішньоіндивідуальну варіабельність дії в ШКТ. Форми з множини дисперсних частинок також знижують ризик місцевого роздратування завдяки тому, що вони переносять незначну кількість лікарського засобу у порівнянні з матричними таблетками з єдиною загальною дозою. У випадку монолітних матричних таблеток швидкість проходження через ШКТ у значній мірі залежить від швидкості спорожнювання шлунка та перистальтики ШКТ, але форми з множини дисперсних частинок (наприклад, округлі гранули) завдяки відносно більше дрібному розміру забезпечують добре відтворену швидкість проходження через ШКТ, і, таким чином, між- і внутрішньоіндивідуальна варіабельність мінімізується у порівнянні зі складами, що містять єдину загальну дозу. Інші переваги форм із множини частинок, таких як округлі гранули, у порівнянні з монолітними матричними таблетками включають: забезпечення чудових властивостей плинності, високу щільність упакування, низьку стиранність, велику можливість

для об'єднання різних лікарських речовин, для яких потрібні різні профілі вивільнення, в одній лікарській формі, та широку можливість для модуляції дози завдяки використанню більше високого або низького числа гранул, на відміну від монолітних матричних таблеток.

Оболонка капсули необов'язково може являти собою оболонку з ГПМЦ або тверду желатинову оболонку. В іншому типовому варіанті реалізації гранули, отримані способом вологого гранулювання з використанням водних розчинів, можна прямо пресувати в таблетки або мікро- або мінітаблетки, на які можна наносити або не наносити покриття.

В одній з типових дисперсних форм розмір частинок (діаметр) становить від приблизно 0,2 мм до приблизно 2,8 мм або від приблизно 0,2 мм до приблизно 2,5 мм, або від приблизно 0,2 мм до приблизно 2,0 мм, або від приблизно 0,7 мм до приблизно 2,5 мм, або від приблизно 0,7 мм до приблизно 2,8 мм, або від приблизно 0,5 мм до приблизно 2,8 мм, або від приблизно 0,8 мм до приблизно 1,7 мм, або від приблизно 0,5 мм до приблизно 1,2 мм, або від приблизно 0,5 мм до приблизно 1,0 мм. Наприклад, цільовий розмір частинок може становити аж до 2,5 мм при похибці не більше 10 відсотків понад зазначений розмір, і максимальний розмір становить 2,8 мм. Частинки можна розділяти за цільовими діапазонами розмірів, просіваючи їх відомими способами. Склад також може бути охарактеризований середнім розміром частинок у кожному з наведених вище діапазонів або кількостей. Якщо розмір частинок стає занадто великим, то частинки стають дуже великими, щоб їх можна було застосовувати у лікарських продуктах, які призначені для введення шляхом розсипання на субстрат (наприклад, на яблучне пюре або інші м'які продукти харчування, такі як желе) і проковтування без розжовування або для введення через трубку для ентерального харчування. В іншій типовій лікарській формі та способі її введення форми з множини дисперсних частинок згідно з винаходом, описаним у даному документі, можуть бути диспергованої в суспендуючій основі та вводитися у вигляді порошку для перорального суспензії. Суспендуюча основа може включати очищену воду, наприклад, і необов'язково одну або більше допоміжних речовин. Суспендуюча основа може включати щонайменше 50 мас. % води, більше ніж приблизно 50 мас. % води, щонайменше приблизно 80 мас. % води, щонайменше приблизно 90 мас. % води, щонайменше приблизно 95 мас. % води, щонайменше приблизно 99 мас. % води або 100 мас. % води, наприклад. Суспендуюча основа може являти собою сироп на основі цукру, наприклад. Суспендуюча основа може необов'язково включати суспендуючий агент або згущувач. Підходящі суспендуючі агенти та згущувачі включають, наприклад, метилцелюлозу, крохмаль, ксантанову камедь та гліцерин. В іншому варіанті реалізації суспендуюча основа є безводною, наприклад, містить тригліцериди або складається з них.

У випадку розсипчастих лікарських форм вузький розподіл частинок за розмірами при розмірі менше 1,0 мм, необов'язково менше 0,5 мм є бажаним і дозволяє уникати утворення піщаної текстури та неприємного відчуття в роті в дітей. Цукрові сфери є більше переважними у порівнянні зі сферами з МКЦ, тому що цукор, завдяки солодкому смаку, також може виступати в якості добавки, що маскує смак.

В якості іншої альтернативи розглядається шаруватий склад. Зазначений тип складу включає затравні гранули (наприклад, гранули нонпарель), що містять шар сполуки на основі вітаміну D, який містить додаткове ущільнююче покриття (наприклад, гіпромелози з низькою в'язкістю) для згладжування поверхні затравних гранул після нанесення шару АФІ покриття, а також для досягнення однорідності нанесення покриття(-ів) на наступних стадіях. Поверх ущільнюючого покриття розташоване покриття полімеру, що забезпечує пролонговане вивільнення (наприклад, не розчинного у воді полімеру, такого як описано у даному документі, разом з пороутворюючим агентом). Зазначений варіант реалізації може додатково включати необов'язкове покриття, що маскує смак, і додаткове необов'язкове ущільнююче покриття, розташоване поверх покриття полімеру, що забезпечує пролонговане вивільнення, і під покриттям, що маскують смак, при бажанні.

В одному з типових підходів, наприклад, затравні гранули (або округлі гранули, або сфероїдні частинки) можуть бути отримані одним або більше способами, включаючи екструзію спільно зі сферонізацією, обробку в обертовому псевдозрідженому шарі та розпилювальну кристалізацію. Затравні гранули необов'язково можуть містити АФІ безпосередньо всередині самих себе в кількості в діапазоні від 0,01 % до 10 % від маси гранули, наприклад. На зазначені затравні гранули наносять один або більше шарів покриття, наприклад, шляхом обробки у псевдозрідженому шарі із застосуванням технології нанесення покриття Wurster. Наприклад, затравні гранули можуть мати перше ущільнююче покриття в кількості в діапазоні від 1 мас. % до 5 мас. % у перерахунку на масу затравних гранул і функціональне покриття, що забезпечує вивільнення, в кількості в діапазоні від 3 мас. % до 50 мас. % у перерахунку на масу затравних гранул. Може бути присутнім необов'язкове друге ущільнююче покриття, наприклад, в кількості

в діапазоні від 1 мас. % до 5 мас. %, у перерахунку на масу затравних гранул і друге функціональне покриття, що забезпечує вивільнення, наприклад, в кількості в діапазоні від 3 мас. % до 50 мас. %, у перерахунку на масу затравних гранул. Після нанесення необов'язкового другого функціонального покриття, що забезпечує вивільнення, можна наносити третє необов'язкове ущільнююче покриття, наприклад, в кількості в діапазоні від 1 мас. % до 5 мас. %, у перерахунку на масу затравних гранул. Склад також може включати естетичне (нефункціональне) покриття, наприклад, в кількості в діапазоні від 1 мас. % до 5 мас. %, у перерахунку на масу затравних гранул.

В іншому типовому підході можна застосовувати інертні затравні гранули нонпарель та наносити різні шари покриттів для забезпечення бажаного профілю вивільнення, наприклад, шляхом обробки у псевдозрідженому шарі із застосуванням технології нанесення покриття Wurster. У зазначеному підході можна вибирати інертні затравні гранули нонпарель з конкретним середнім розміром або діапазоном розмірів, наприклад, від 150 мкм до 1000 мкм. Поверх затравних гранул одержують шар, що містить лікарський засіб, наприклад, при вмісті від 0,01 % до 10 % від маси затравних гранул. На зазначені затравні гранули наносять один або більше шарів покриття, наприклад, шляхом обробки у псевдозрідженому шарі із застосуванням технології нанесення покриття Wurster. Наприклад, затравні гранули з покриттям лікарського засобу можуть мати перше ущільнююче покриття в кількості в діапазоні від 1 мас. % до 5 мас. % у перерахунку на масу затравних гранул і функціональне покриття, що забезпечує вивільнення, в кількості в діапазоні від 3 мас. % до 50 мас. % у перерахунку на масу затравних гранул. Може бути присутнім необов'язкове друге ущільнююче покриття, наприклад, в кількості в діапазоні від 1 мас. % до 5 мас. %, у перерахунку на масу затравних гранул і друге функціональне покриття, що забезпечує вивільнення, наприклад, в кількості в діапазоні від 3 мас. % до 50 мас. %, у перерахунку на масу затравних гранул. Після нанесення необов'язкового другого функціонального покриття, що забезпечує вивільнення, можна наносити третє необов'язкове ущільнююче покриття, наприклад, в кількості в діапазоні від 1 мас. % до 5 мас. %, у перерахунку на масу затравних гранул. Склад також може включати естетичне (нефункціональне) покриття, наприклад, в кількості в діапазоні від 1 мас. % до 5 мас. %, у перерахунку на масу затравних гранул.

Допоміжні речовини для затравних гранул і матеріалів покриття можуть бути вибрані з тих, що відомі в даній області техніки, включаючи ті, що описані у даному документі. Наприклад, матеріали для затравних гранул нонпарель можуть бути вибрані з мікрокристалічної целюлози, діоксиду кремнію, маніту, інших цукрів й їх комбінацій. Допоміжні речовини для функціонального покриття можуть бути вибрані з целюлозних матеріалів, ГПМЦ, етилцелюлози, восків, гліцерилмоностеарату, акрилових полімерів (включаючи Eudragit) й їх комбінацій. Допоміжні речовини для ущільнюючого покриття можуть бути вибрані з целюлозних матеріалів, наприклад, ГПМЦ. Пороутворюючі агенти можуть бути вибрані з целюлозних матеріалів, ГПМЦ і лактози. Пластифікатори можуть застосовуватися в ущільнюючих, функціональних й естетичних покриттях і можуть бути вибрані з дибутилсебакату, триетилцитрату та ПЕГ, наприклад. Матеріали для естетичного покриття можуть бути вибрані з гіпромелози, полівінілового спирту та комерційних продуктів для покриттів, таких як покриття Opadry®. Покриття можна наносити у вигляді водних або безводних розчинів.

Кінцева лікарська форма може містити будь-яку бажану кількість сполуки на основі вітаміну D в стандартній дозі. Наприклад, оболонка капсули може бути наповнена достатнім матеріалом складу, таким як гранули, частинки або округлі гранули, для одержання лікарської форми, що містить кальцифедіол в кількості від приблизно 1 мкг до приблизно 1 г або від приблизно 10 мкг до приблизно 600 мкг, або від приблизно 10 мкг до приблизно 300 мкг, або від приблизно 10 мкг до приблизно 100 мкг, або від приблизно 30 мкг до приблизно 90 мкг, наприклад, 30 мкг або приблизно 60 мкг, або приблизно 90 мкг. Лікарські форми, відмінні від капсул, наприклад саше, пігулки або таблетки, можуть мати таке саме або схоже дозування. Лікарські форми, включаючи гранули, округлі гранули, саше, капсули та т.д., можна зберігати разом з осушувачем.

Як буде описано нижче в розділі прикладів, для різних запропонованих лікарських форм (наприклад, для складів на основі ЕЦ) були показані характеристики експозиції in vivo, відмінні від схваленого у даний час продукту у вигляді капсул кальцифедіолу з пролонгованим вивільненням Rayaldee®. Передбачається, що кількість зазначених продуктів, що вводяться, можна регулювати з урахуванням характеристик експозиції in vivo (наприклад, з урахуванням показника AUC(0-неск) у порівнянні з капсулами з пролонгованим вивільненням Rayaldee®, або з урахуванням показника AUC(0-t) у порівнянні з капсулами з пролонгованим вивільненням Rayaldee®). Наприклад, округлі гранули згідно з прикладом 9 можуть містити 60 мкг дозу кальцифедіолу замість 30 мкг капсул із пролонгованим вивільненням Rayaldee®.

У принципі, склади, описані у даному документі, можуть бути охарактеризовані будь-яким профілем пролонгованого вивільнення.

В одному з типових варіантів реалізації цільовий профіль розчинення складу згідно з даним винаходом може перебувати в межах специфікації для профілю(-ей) розчинення in vitro для капсули 25-гідроксивітаміну D з пролонгованим вивільненням (30 мг) в складі на основі матриці ліпофільного воску (таблиця 7), наприклад, Rayaldee®. Межі специфікації можна застосовувати відносно розчинення кожної окремої стандартної дози. Наприклад, ≤30 % від кількості, зазначеного на етикетці, розчиняється за 2 години; 53-78 % від кількості, заявленої на етикетці, розчиняється за 6 годин, і ≥80 % від кількості, заявленої на етикетці, розчиняється за 12 годин. Рівень розчинення може бути виміряний наступним способом розчинення, наприклад.

Апарат USP	II (лопатева мішалка)
Об./хв	75
Середовище	0,5 % ДСН в 5 мМ моногідраті дигідрофосфату натрію, pH 6,8, 37±0,5 °C
Об'єм (мл)	500

На Фіг. 1 показані порівняльні профілі вивільнення в результаті розчинення in vitro для зазначених 30 мкг лікарських форм на прикладі 52 комерційних партій. Результати згруповані як профілі з відносно "повільним", "середнім" і "швидким" вивільненням. Відносне стандартне відхилення оцінювали для всіх профілів вивільнення в результаті розчинення.

Таблиця 7

Час розчинення (години)	A ("повільне")	ВСВ (%)	B ("середнє")	ВСВ (%)	C ("швидке")	ВСВ (%)
2	14,58	17,31	18,00	17,92	17,90	24,56
4	36,53	7,00	44,44	13,21	47,61	18,69
6	56,90	5,69	68,67	11,34	72,26	11,99
8	74,48	3,61	87,17	9,30	87,90	7,52
10	89,26	2,13	99,84	5,51	96,79	3,56
12	97,34	1,33	107,14	2,60	99,91	2,39

Дельта (Δ) між A і C у даний момент часу становила приблизно 3 % через 2 години; 11 % через 4 години; 15 % через 6 годин; 13 % через 8 годин; 8 % через 10 годин і 3 % через 12 годин. Склади згідно з винаходом можуть бути розроблені таким чином, щоб по суті задовольняти будь-якому одному з складів A, B або C або їх комбінаціям (наприклад, середньому для будь-яких двох або середньому для всіх трьох A, B і C). Наприклад, склад може бути охарактеризований значеннями вивільнення в результаті розчинення in vitro: від приблизно 14 % до приблизно 18 % через 2 години; або від приблизно 36 % до приблизно 48 % через 4 години; або від приблизно 56 % до приблизно 73 % через 6 годин; або від приблизно 74 % до приблизно 88 % через 8 годин; або від приблизно 89 % до приблизно 100 % через 10 годин; або від приблизно 97 % до щонайменше 100 % через 12 годин або будь-якою їх комбінацією, наприклад, профілем вивільнення в результаті розчинення, що характеризуються комбінацією значень для всіх зазначених часових точок. В іншому варіанті реалізації склад охарактеризований профілем вивільнення в результаті розчинення in vitro, де менше 20 % активної речовини вивільняється через 2 години; від 35 % до 45 % через чотири години; від 55 % до 80 % через шість годин; від 65 % до 85 % через вісім годин; від 85 % до щонайменше 100 % через десять годин і 90 % або більше (наприклад, від 90 % до 110 %) через 12 годин. В іншому варіанті реалізації склад охарактеризований профілем вивільнення в результаті розчинення in vitro, де від 14 до 18 % вивільняється через дві години; від 36 % до 45 % через чотири години; від 55 % до 69 % через шість годин; від 74 % до 88 % через вісім годин; від 89 % до щонайменше 100 % через 10 годин; і 97 % або більше (наприклад, від 97 % до 110 %) через 12 годин.

В якості альтернативи, склад згідно з винаходом, описаним у даному документі, може бути отриманий з можливістю створення унікального або заданого профілю пролонгованого вивільнення в результаті розчинення. Також може бути отриманий склад згідно з винаходом, описаним у даному документі, що має однорідний профіль, розчинення in vitro для різних стандартних доз із обмеженою внутрішньосерійною та міжсерійною варіабельністю. Наприклад, профіль розчинення може бути вимірюваний за допомогою апарата II USP (лопатева мішалка)

при 75 об./хв у середовищі 0,5 % ДСН у 5 мМ моногідраті дигідрофосфату натрію, pH 6,8, 37±0,5 °С, при об'ємі 500 мл. В одному з варіантів реалізації варіабельність може бути виражена як ВСВ (%) для будь-якого періоду розчинення, що становить 2 години або більше, при вимірюванні для шести лікарських форм. Наприклад, ВСВ може бути зазначене для періодів розчинення 2, 4, 6, 8, 10 і 12 годин. В іншому варіанті реалізації ВСВ може бути зазначене для періодів розчинення 4, 6, 8, 10 і 12 годин. В іншому варіанті реалізації ВСВ може бути зазначене для періодів розчинення 2, 6 і 12 годин. Наприклад, як продемонстровано нижче у прикладах, зазначені значення ВСВ можуть становити менше 16 % або 10 % або менше, або 8 % або менше, або 6 % або менше, або 5 % або менше.

Також розглядаються способи одержання складу та кінцевої лікарської форми згідно з винаходом, описаним у даному документі. Склад, що включає сполуку на основі вітаміну D, може бути отриманий будь-яким підходящим способом, включаючи, але не обмежуючись зазначеними, пряме пресування, гранулювання, екструзію, нанесення покриття у псевдозрідженому шарі або будь-яку їх комбінацію.

Зазначені способи включають екструзію водних розчинів/сферонізацію для одержання гранул/округлих гранул, які підходять для складів із пролонгованим вивільненням, що містять сполуку на основі вітаміну D (наприклад, 25-гідроксивітамін D або кальцифедіол), способи нанесення покриття для нанесення покриття на затравні гранули або гранули, що містять активну речовину, та способи одержання складів вітаміну D з пролонгованим вивільненням з нано- або мікрочастинок. Один із варіантів реалізації способу одержання підходящих складів вітаміну D для застосування у педіатрії, де активна речовина являє собою 25-гідроксивітамін D або кальцифедіол, включає екструзію водних розчинів/сферонізацію для одержання множини дисперсних гранул/округлих гранул, які можуть не містити або можуть містити покриття. Полімери, що забезпечують контрольоване вивільнення, які підходять для застосування для одержання зазначених гранул, можуть бути вибрані, наприклад, з Eudragit RL PO, Eudragit RS PO, ЕЦ, Н-ГПЦ, LH-31, Compritol 888 ATO і Kollidon SR. В одному з варіантів реалізації в гранульованому складі, отриманому шляхом екструзії водних розчинів, можна застосовувати інші допоміжні речовини, включаючи зв'язуючі речовини та/або підсилювачі всмоктування, ліпідні агенти, розріджувачі, добавки для сферонізації, смакоароматичні добавки та пороутворюючі агенти. В одному з типових варіантів реалізації округлі гранули легко одержують з екструдованого складу на водній основі без необхідності нанесення додаткового(-их) покриття(-ів) для забезпечення бажаного профілю пролонгованого вивільнення in vitro й in vivo. Зазначений спосіб може включати (1) одержання екструдованої маси на водній основі, що включає активну речовину та неактивні допоміжні речовини; (2) екструзію зазначеної маси для одержання гранул, що містять активну речовину; (3) сферонізацію гранул для одержання округлих гранул, і (4) сушіння округлих гранул. Висушені округлі гранули необов'язково можуть містити покриття змащувальної речовини та/або смакоароматичної добавки, наприклад, тальку та смакоароматичної добавки. Більше конкретно, спосіб може включати зволоження порошкової суміші АФІ та допоміжних речовин, одержання екструдатів шляхом екструзії, руйнування й округлення екструдатів для одержання округлих гранул шляхом сферонізації та сушіння кінцевих округлих гранул. Округлі гранули можуть мати розмір в діапазоні від 200 мкм до 2 мм в діаметрі, наприклад. Склад на водній основі, застосовуваний для одержання вологої екструдованої маси, може включати значну відносну кількість води (мас./мас.). Відносний вміст води може перебувати в діапазоні від 10 мас. % до 90 мас. % або щонайменше 50 мас. %. Гранули, отримані зазначеним способом (з використанням водних і безводних розчинів), мають необхідну міцність та цілісність для забезпечення екструдованих і функціональних сферонізованих гранул, що піддаються обробці. Округлі гранули також можуть бути названі сферичними та сфероїдними частинками. Поліпшені властивості можуть включати одну або більше властивостей, включаючи оптимальні характеристики плинності; відтворюване включення в капсули або інші наповнювачі для доставки лікарської речовини; оптимальні властивості щільності/твердості для обробки та, при бажанні, нанесення покриття; поліпшену твердість та стиранність (наприклад, не більше 1,0 відсотка); і більше однорідні профілі доставки лікарських засобів і вивільнення in vitro й in vivo у різних партіях. Округлі гранули можуть забезпечувати одну або більше переваг, включаючи: більше вільний розподіл у ШКТ, що, таким чином, поліпшує всмоктування лікарського засобу, мінімізує ефект скидання дози, знижує коливання максимальної концентрації у плазмі та мінімізує побічні ефекти; відсутність високих локальних концентрацій АФІ в ШКТ; скорочення числа стадій обробки, наприклад, завдяки відмові від використання покриття; поліпшення характеристик плинності, наприклад, при наповненні капсул або саше; забезпечення вузького розподілу частинок за розмірами; і забезпечення однорідних характеристик упакування.

В одному з варіантів реалізації склад одержують шляхом гранулювання суміші сполуки на основі вітаміну D з матеріалом (наприклад, з не розчинним у воді полімером) й однією або більше іншими необов'язковими допоміжними речовинами та необов'язково шляхом регулювання способу одержання складу для забезпечення бажаного діапазону розмірів частинок, наприклад, налаштовуючи параметри екструзії, та/або необов'язково в комбінації з однією або більше стадіями включаючи просіювання, фракційне просіювання та подрібнювання. В іншому варіанті реалізації склад може бути отриманий шляхом екструзії та сферонізації суміші сполуки на основі вітаміну D з матеріалом, таким як описаний у даному документі (наприклад, з нерозчинним у воді полімером), й однією або більше іншими необов'язковими допоміжними речовинами. Наприклад, екструдер може бути обладнаний сіткою екструдера з гніздом бажаного розміру, наприклад, від 0,1 мм до 5 мм або від 0,5 мм до 2 мм. На додаток або в якості альтернативи, сферонізуюче обладнання може бути обладнане пластиною з бажаними розмірами та конфігурацією, наприклад, 0,1 5 мм пластиною з поперечним рифленням або 0,5-2 мм пластиною з поперечним рифленням. Способи гранулювання можуть включати гранулювання у псевдозрідженому шарі, вологе гранулювання, гранулювання гарячого розплаву та розпилювальну кристалізацію, наприклад. Інші способи включають ударне ущільнення та вальцювання. В даній області техніки, в цілому, відомо, що суміші, які потрібно гранулювати, спочатку слід змішувати в сухих умовах. Використовувані для змішування в сухих умовах сухі інгредієнти можна змішувати з водою перед екструзією.

Наприклад, в одному з варіантів реалізації способу одержання сферонізованих гранул поєднують сухі інгредієнти, змішують та перемішують разом з водою в кількості від приблизно 50 мас. % до 80 мас. % і проводять вологе гранулювання для одержання вологої екструдованої маси. Змішують екструдовану масу, що містить об'єднані інгредієнти при масових відношеннях, вибраних відповідно до застосовуваного(-их) полімеру(-ів), що забезпечує(-ють) пролонговане вивільнення, і допоміжними речовинами, екструдують, сферонізують та сушать для одержання цільових округлих гранул, які застосовують в складі(-ах) для застосування у педіатрії або в дорослих суб'єктів. Наприклад, у попередньо перемішану суміш сухих допоміжних речовин можна додавати суміш кальцифедіолу та тригліцеридів, а потім можна додавати розчин зв'язуючої речовини для одержання вологої маси для екструзії. Сушіння можна проводити шляхом сушіння в лотках, вакуумного сушіння або сушіння у псевдозрідженому шарі, наприклад.

Послідовний опис способу одержання описаний нижче в таблиці 8. Фахівцю повинно бути зрозуміло, що зазначена послідовність наведена в якості прикладу та не є обмежуючою.

Таблиця 8

Стадія	Опис
1	Одержання розчину зв'язуючої речовини: Наливають очищену воду у посудину. Поміщають зазначену посудину на магнітну мішалку та перемішують на вортексі з використанням вкладиша магнітної мішалки при температурі 80 °C. Повільно додають відміряну кількість зв'язуючої речовини (наприклад, Methocel K3 Premium LV) на верхню кромку створеного виру теплої очищеної води. Після підтвердження повного розчинення зв'язуючої речовини залишають зазначену посудину для осідання піни, що утворилася під час перемішування.
2	Одержання маткового розчину АФІ: Одержують матковий розчин АФІ (наприклад, кальцифедіолу) у розчиннику (наприклад, в етанолі). Наливають необхідну кількість АФІ з отриманого маткового розчину в скляний контейнер.
3	Одержання суміші АФІ та Мігліолу: Окремо відміряють підсилювач всмоктування (наприклад, Мігліол 812N) та додають його у використовуваний на стадії 2 скляний контейнер, що містить АФІ, наприклад, за допомогою піпетки Пастера. Поміщають його на магнітну мішалку та перемішують його при малій швидкості протягом 15 хвилин.
4	Змішування в сухих умовах: Пропускають розріджувач, добавку для сферонізації (наприклад, Avicel PH 101) і полімер, що забезпечує пролонговане вивільнення (наприклад, Eudragit RL PO й/або Ethocel Standard 10 Premium), через сито з гніздом 1000 мікронів (за методикою "Sandwich") і переносять просіяні матеріали в гранулятор (наприклад, у гранулятор з високим зсувним зусиллям GMX) і перемішували протягом 15 хвилин при швидкості робочого колеса 200 об./хв.
5	Додавання суміші АФІ та Мігліолу в суху суміш: Повільно додають суміш, отриману на стадії 3, у суху суміш, отриману на стадії 4, і перемішують протягом 30 хвилин при

	швидкості робочого колеса 200 об./хв.
6	Одержання вологої маси для екструзії: Встановлюють у грануляторі (наприклад, у грануляторі з високим зсувним зусиллям GMX) швидкість робочого колеса 200 об./хв на 5 хвилин і вручну додають розчин зв'язуючої речовини, отриманий на стадії 1, у суміш, отриману вище на стадії 5 (переконавшись, що подрібнювач відключений). При необхідності можна додавати додаткову кількість очищеної води та додатково перемішувати для забезпечення підходящої екструдованої вологої маси.
7	Спосіб екструзії: Поступово подають вологу масу, отриману на стадії 6, в камеру екструдера (наприклад, екструдера Caleva Screen Extruder, обладнаного сіткою з гніздом 1,0 мм). Регулюють швидкість екструдера (наприклад, до максимального значення або приблизно до 30-35 об./хв при використанні Caleva Screen Extruder) для одержання однорідних екструдатів.
8	Спосіб сферонізації: Негайно переносять екструдати, отримані на стадії 7, в камеру сферонізатора, обладнану 1,0 мм пластиною з поперечним рифленням і проводять сферонізацію при 1500 об./хв до одержання цільових сфероїдних частинок. Вивантажують округлі гранули через вихідний отвір сферонізатора, знижуючи для цього швидкість до 750 об./хв. (Орієнтиром для завершення сферонізації є момент, коли дрібнодисперсні частинки починають прилипати до стінок сферонізатора або коли на пластині сферонізатора утворюються подвійні/потрійні злиплі частинки).
9	Сушіння округлих гранул: Сушать сфероїдні частинки/округлі гранули, отримані на стадії 8, при 60 °C-65 °C до досягнення втрат при сушінні (LOD) 4-6 %.
10	Фракціонування округлих гранул: Просівають округлі гранули через набір сит (1,40 мм, 1,00 мм, 850 мкм, 500 мкм і 250 мкм і піддон). Збирають набір сит і поміщають на струшувач сит (наприклад, електромагнітний струшувач сит Electropharma Electromagnetic). Додають висушені округлі гранули, отримані на стадії 9, у верхнє сито, тобто з гніздом 1,4 мм, і включають струшувач сит на 10 хвилин при низькій (наприклад, 5 %) потужності у безперервному режимі. Вибирають бажаний розмір утримуваних округлих гранул для введення змащувального агента.
11	Додавання смакоароматичної добавки та змащувальної речовини тальку: Зважують округлі гранули, що залишилися на ситі з бажаним розміром гнізд, що отримані на стадії 10. З урахуванням зазначеної кількості обчислюють кількості смакоароматичної добавки та тальку і додають до гранул. Окремо пропускають ароматизатор карамель та тальк через 250 мкм сито та перемішують гранули з двома зазначеними матеріалами протягом 5 хвилин.
12	Наповнення капсул: Наповнюють капсули 4 розміру (наприклад, з ГПМЦ або желатину) округлими гранулами, отриманими на стадії 11, при наповнюваній масі 50 мг.

Було виявлено, що екструзія та сферонізація суміші сполуки на основі вітаміну D з компонентом, що забезпечує пролонговане вивільнення, таким як описаний у даному документі (наприклад, з полімером, не розчинним у воді), може забезпечувати цільові полімерні частинки, що містять вітамін D (наприклад, що містять кальцифедіол), що мають властивості вивільнення в результаті розчинення, схожі або еквівалентні комерційно доступному складу кальцифедіолу з пролонгованим вивільненням на основі воскової матриці, наприклад, Rayaldee®. Розглядається застосування кальцифедіолу в якості сполуки на основі вітаміну D в складі, отриманому типовим способом екструзії-сферонізації. В складі типу Rayaldee® м'які оболонки з рослинного полісахариду OptiShell® можна наповнювати наступною композицією: кальцифедіол, 0,02 % від наповнюваного вмісту капсули за масою, парафін, 20,0 % від наповнюваного вмісту капсули за масою, мінеральна олія, 35,34 % від наповнюваного вмісту капсули за масою, гіпромелоза, 10,0 % від наповнюваного вмісту капсули за масою, моно- і дигліцериди, 22,56 % від наповнюваного вмісту капсули за масою, лауроїл-поліоксигліцериди, 9,75 % від наповнюваного вмісту капсули за масою, дегідратований спирт, 2,32 % від наповнюваного вмісту капсули за масою, і BHT, 0,02 % від наповнюваного вмісту капсули за масою.

Склад, описаний у даному документі, можна обробляти безпосередньо в якості кінцевої лікарської форми, або ж його можна додатково обробляти для одержання кінцевої лікарської форми. Наприклад, на склад можна наносити верхнє покриття. Покриття можна наносити способом у псевдозрідженому шарі, наприклад, у режимі верхнього, тангенціального або нижнього розпилення. В якості іншого прикладу склад можна пресувати, наприклад, для одержання пігулки або таблетки. В іншому типовому варіанті реалізації частинкам складу, описаного у даному документі, (які необов'язково містять покриття) наповнюють оболонку

капсули, або ж вони можуть бути забезпечені у вигляді саше або спільно суспензією, представленою у вигляді наповнювача, в якому зазначені округлі гранули суспендують перед уведенням.

Для партій екструдованих/сферонізованих гранул кальцифедіолу, описаних нижче у прикладах, у яких використовують Compritol 888 ATO, було показано погіршення профілів розчинення у випробуванні стабільності в умовах прискореного зістарювання. Ліпідвмісний склад, описаний у даному документі (наприклад такий, що містить компонент Gelucire або Compritol), може затвердівати нагріванням для стабілізації складу та запобігання структурних змін при довгостроковому зберіганні. При відсутності термічного затвердівання ліпідний компонент згодом може переміщатися при зберіганні, блокуючи гідрофільні ділянки або пори, що, таким чином, змінює характеристики вивільнення в результаті розчинення у порівнянні зі складом в момент часу нуль. Крім того, необов'язково, склад, описаний у даному документі, що містить ліпід з більше високою температурою плавлення, можна поєднувати з ліпідом з більше низькою температурою плавлення, в результаті чого склад може затвердівати нагріванням при більше низькій температурі. Наприклад, гліцерилбегенат (наприклад, Compritol 888 ATO, що має температуру плавлення в діапазоні від 65 °C до 77 °C і ГЛБ 2), що міститься в складі, можна поєднувати з або частково заміняти на гліцерилдистеарат/пальмітостеарат (наприклад, Precirol ATO 5), що має температуру плавлення в діапазоні від 50 °C до 60 °C, наприклад, 54 °C і ГЛБ 2, таким чином, термічне затвердівання можна проводити при температурі порядку 60 °C і нижче 65 °C (як у випадку гліцерилбегенату), що, таким чином, запобігає руйнуванню кальцифедіолу. Необов'язково, термічне затвердівання можна проводити протягом періоду часу в діапазоні від декількох хвилин до декількох тижнів, наприклад, від 1 години до одного тижня або від 1 до 24 годин, наприклад, 2 години, 3 години, 4 години, 6 годин, 12 годин або 24 години, або 48 годин, або 72 години, або 96 годин, або один тиждень, наприклад.

Введення лікарської форми згідно з винаходом можна проводити з урахуванням маси активного інгредієнта в складі. Наприклад, склад, що містить кальцифедіол, можна вводити при кількості кальцифедіолу від 1 мкг до приблизно 1 г. Лікарську форму можна вводити перорально пацієнту, що страждає від стану, при якому показана сполука на основі вітаміну D, включаючи, але не обмежуючись зазначеними, дефіцит вітаміну D, недостатність вітаміну D, вторинний гіперпаратиреоз, пов'язаний із ЗПП (наприклад, з будь-якою зі стадій ХХН від 1 до 5, включаючи 3 стадію, 4 стадію, 5 стадію або 3-5 стадії, або 3-3 стадії). Для будь-якого способу або застосування, описаного у даному документі, передбачається лікування людини. Для будь-якого способу або застосування, описаного у даному документі, передбачається лікування ссавця. Для кожного(-ої) складу, лікарської форми, застосування та способу, описаного(-ої) у даному документі, передбачаються пероральні склади та пероральне введення. Композиції згідно з винаходом можна застосовувати в комбінації з іншими способами терапії, що підходять для зазначених захворювань та порушень.

На додаток або в якості альтернативи, склад, описаний у даному документі, можна застосовувати для одержання лікарського засобу для застосування для лікування стану або захворювання, сприйнятливого до вітаміну D.

Композиції та способи, описані у даному документі, підходять для профілактичного або терапевтичного лікування захворювань, сприйнятливих до вітаміну D, тобто захворювань, при яких 25-гідроксивітамін D або активний вітамін D (наприклад, 1,25-дигідроксивітамін D) запобігає появі або прогресуванню захворювання або послабляє ознаки або симптоми захворювання. Зазначені захворювання, сприйнятливі до вітаміну D, включають гіперпаратиреоз, вторинний гіперпаратиреоз, викликаний ХХН (наприклад, на кожній конкретній зі стадій 1, 2, 3, 4 або 5 або в діапазоні між будь-якими зазначеними стадіями), вторинний гіперпаратиреоз, викликаний ХХН, у пацієнтів, яким проводять гемодіаліз, або третинний гіперпаратиреоз. Зазначені захворювання, сприйнятливі до вітаміну D, включають рак (наприклад, рак молочної залози, легені, шкіри, меланому, рак товстої кишки, колоректальний рак, рак прямої кишки, передміхурової залози та рак кістки). Було виявлено, що активний вітамін D (наприклад, кальцитріол) індукує диференціювання клітин й/або інгібує проліферацію in vitro різноманітних клітин. Захворювання, сприйнятливі до вітаміну D, також включають аутоімунні захворювання, наприклад, діабет I типу, розсіяний склероз, ревматоїдний артрит, поліміозит, дерматоміозит, склеродермію, фіброз, хворобу Грейвса, хворобу Хашимото, гостре або хронічне відторгнення трансплантату, гостру або хронічну хворобу "трансплантат-проти-хазяїна", запальну хворобу кишечнику, хворобу Крона, системну червону вовчанку, синдром Шегрена, екзему та псоріаз, дерматит, включаючи атопічний дерматит, контактний дерматит, алергійний дерматит і/або хронічний дерматит. Захворювання, сприйнятливі до вітаміну D, також включають інші запальні захворювання, наприклад, астму, аутизм (розлад аутичного спектра), хронічну обструктивну

хворобу легенів, хворобу Паркінсона, полікістозну хворобу нирок (ПХН), синдром полікістозних яєчників, панкреатит, нефрит, гепатит й/або інфекцію. Також повідомлялося, що захворювання, сприйнятливі до вітаміну D, включають гіпертензію та серцево-судинні захворювання. Таким чином, способи припускають профілактичне або терапевтичне лікування суб'єктів, схильних до ризику або страждаючих від серцево-судинних захворювань, наприклад, суб'єктів з атеросклерозом, артеріосклерозом, ішемічною хворобою серця, цереброваскулярною хворобою, хворобою периферичних судин, інфарктом міокарда, ішемією міокарда, ішемією головного мозку, інсультом, застійною серцевою недостатністю, кардіоміопатією, ожирінням або іншими порушеннями, пов'язаними з масою тіла, ліпідними порушеннями (наприклад, гіперліпідемією, дисліпідемією, включаючи пов'язану з діабетом дисліпідемію та змішану дисліпідемію, гіпо-альфа-ліпопротеїнемію, гіпертригліцеридемію, гіперхолестеринемію та низький рівень ЛПВЩ (ліпопротеїни високої щільності)), метаболічними порушеннями (наприклад, метаболічним синдромом, цукровим діабетом II типу, цукровим діабетом I типу, гіперінсулінемією, порушенням толерантності до глюкози, інсулінорезистентністю, ускладненнями при діабеті, включаючи нейропатію, нефропатію, ретинопатію, діабетичну виразку стопи та катаракту) і/або тромбозом. Передбачається застосування будь-якого складу, описаного у даному документі, включаючи капсули Rayaldee® з пролонгованим вивільненням, для лікування або запобігання зазначених захворювань, наприклад, для запобігання появи або прогресування захворювання або ослаблення ознак або симптомів захворювання.

Пацієнти, що мають потребу у введенні добавок вітаміну D, включають здорових суб'єктів і суб'єктів, схильних до ризику появи недостатності або дефіциту вітаміну D, наприклад, суб'єктів із ХХН 1, 2, 3, 4 або 5 стадії; дітей, дітей та дорослих, які не вживають молоко, збагачене вітаміном D (наприклад, суб'єктів з нестерпністю лактози, суб'єктів з алергією на молоко, вегетаріанців, які не вживають молоко, та грудних дітей); суб'єктів з рахітом; суб'єктів з темною шкірою (наприклад, у США дефіцит вітаміну D є в 42 % афроамериканок віком від 15 до 49 років, і тільки в 4 % білих жінок); людей похилого віку (в яких знижена здатність синтезу вітаміну D у шкірі під час впливу сонячного світла й які рідше виходять на вулицю); дорослих, поміщених у лікувальні установи (які рідко виходять на вулицю, включаючи суб'єктів із хворобою Альцгеймера або психічними захворюваннями); суб'єктів, які приховують всі відкриті ділянки шкіри під одягом (таких як представники певних релігійних вчень або культур); суб'єктів, які завжди використовують сонцезахисні засоби (наприклад, нанесення сонцезахисного крему із сонцезахисним фактором (SPF) 8 знижує вироблення вітаміну D на 95 %, а при більше високих значеннях SPF вироблення вітаміну D може бути ще більше низьким); суб'єктів з порушенням всмоктування жиру (включаючи, але не обмежуючись зазначеними, кістозний фіброз, холестатичне захворювання печінки, інші захворювання печінки, захворювання жовчного міхура, дефіцит ферментів підшлункової залози, хворобу Крона, запальну хворобу кишечнику, спру або целіакію або хірургічне видалення та/або шунтування частини або всього шлунка та/або кишечнику); суб'єктів із запальною хворобою кишечнику; суб'єктів із хворобою Крона; суб'єктів після резекції тонкого кишечнику; суб'єктів з пародонтитом; суб'єктів, що приймають лікарські засоби, які підвищують катаболізм вітаміну D, включаючи фенітоїн, фосфенітоїн, фенобарбітал, карбамазепін і рифампін; суб'єктів, що приймають лікарські засоби, які знижують всмоктування вітаміну D, включаючи холестирамін, колестипол, орлістат, мінеральну олію та замінники жиру; суб'єктів, що приймають лікарські засоби, які інгібують активацію вітаміну D, включаючи кетоконазол; суб'єктів, що приймають лікарські засоби, які знижують всмоктування кальцію, включаючи кортикостероїди; суб'єктів з ожирінням (вітамін D, що зберігається в жирових відкладеннях, має знижену біодоступність); суб'єктів з остеопорозом і/або жінок у період постменопаузи. Згідно зі звітом Інституту медицини про рекомендовану добову норму споживання вітаміну D, дані вживання їжі дозволяють припустити, що середнє споживання вітаміну D як у молодих, так і в жінок похилого віку, нижче існуючих рекомендованих норм; дані дозволяють припустити, що більше ніж 50 % молодих і жінок похилого віку не споживають вітамін D у рекомендованих кількостях. Зі способів необов'язково виключені терапевтичні способи лікування суб'єктів, що страждають від ниркової остеодистрофії (включаючи остеомаляцію та фіброзну остеодистрофію). Розглядається введення будь-якого складу, описаного у даному документі, включаючи капсули Rayaldee® з пролонгованим вивільненням, зазначеним суб'єктам.

Склад, описаний у даному документі, що має граничний розмір частинок 2,8 мм або менше або 2,5 мм або менше, або 2,0 мм або менше, можна вводити розсипанням (наприклад, на яблучне пюре або інші м'які продукти харчування, такі як желе), в результаті чого їх можна проковтувати, не розжовуючи. В якості альтернативи, зазначені склади можна вводити через трубку для ентерального харчування. У зазначених варіантах реалізації перед розсипанням

можна відкривати капсулу, що містить частинки, або відкривати пакет або саше, що містить(-ять) частинки. Наприклад, тверді желатинові капсули, що легко розкриваються, доступні під торговельною маркою CONISNAP виробництва Capsugel.

Склад можна вводити дорослому пацієнту або пацієнту дитячого віку. У деяких варіантах реалізації пацієнт дитячого віку може мати вік від 8 до 17 років, від 12 до 17 років, від 8 до 11 років, від 1 місяця до 7 років, від 6 місяців до 8 років або 6 років або молодше, або 4 роки або молодше, або 2 року або молодше, наприклад.

Склад, що має граничний розмір частинок 2,8 мм або менше, може бути впакований разом з інструкціями з розсипання частинок на м'які продукти харчування (наприклад, на яблучне пюре) та необов'язково також з проковтування частинок і продукту харчування без розжовування.

Склад, що має граничний розмір частинок 2,8 мм або менше, може бути впакований разом з інструкціями з введення через трубку для ентерального харчування.

Склад можна застосовувати в рамках режиму введення, який включає зниження дози в якості одного з аспектів. Наприклад, доза може бути скорочена на одну стандартну дозу (наприклад, одну 30 мкг стандартну дозу) на тиждень, при необхідності, не частіше ніж раз у два тижні, якщо задовольняється будь-який один із наступних критеріїв: підтверджений рівень iПТГ у плазмі становить <35 пг/мл (у суб'єктів із ХХН 3 стадії) або <70 пг/мл (у суб'єктів із ХХН 4 стадії), підтверджений рівень кальцію в сироватці (скоректований) становить >10,3 мг/дл, підтверджений загальний рівень 25-гідроксивітаміну D в сироватці становить >100 нг/мл, або підтверджений рівень фосфору в сироватці становить >5,5 мг/дл (у суб'єктів віком від 12 до <18 років) або >6,0 мг/дл (у суб'єктів віком від 8 до <12 років), за умови, що підвищений рівень фосфору в сироватці пов'язаний з введенням кальцифедіолу, і приймаються належні та постійні заходи для контролювання рівня фосфору в сироватці за допомогою початку проведення або регулювання якого-небудь способу терапії фосфат-зв'язуючими препаратами.

Зниження дози може бути забезпечене шляхом постійного пропуску дози у конкретний день тижня, наприклад, у такий спосіб:

- Перше зниження дози: пропускаються дози в один із днів тижня, наприклад, в усі понеділки (Пн);
- Друге зниження дози: пропускаються дози у два дні тижня, що не слідують один за одним, наприклад, в усі Пн і середи (Ср);
- Третє зниження дози: пропускаються дози у три дні тижня, що не слідують один за одним, наприклад, в усі Пн, Ср і п'ятниці (Пт);
- Четверте зниження дози: пропускаються дози чотири дні на тиждень, щонайменше два або 3 з яких не слідують один за одним, наприклад, в усі Пн, Ср, Пт і неділі (Нд);
- А будь-який суб'єкт, якому потрібне подальше зниження дози, припиняє приймання.

Як було описано вище, дні тижня, що не слідують один за одним, можуть складатися або включати дні тижня через день, наприклад, Пн, Ср, Пт.

ПРИКЛАДИ

Наступні приклади наведені для ілюстрації та не призначені для обмеження обсягу винаходу.

Приклад 1 - Склад на основі полімеру Eudragit

Згідно з прикладами 1.1-1.4 округлі гранули на основі полімеру Eudragit одержували шляхом екструзії-сферонізації з використанням допоміжних речовин, зазначених нижче в таблиці 9. Розчиняли кальцифедіол в етанолі. Одержували, екструдували та сферонізували вологу екструдовану масу. Спосіб екструзії/сферонізації проводили згідно із загальною послідовністю, описаною вище в таблиці 8. Екструдер являв собою настільний Extruder 20 із сіткою виробництва Caleva з розміром гнізда сітки 1 мм, який експлуатували при швидкості порядку 30-35 об./хв. Сферонізатор являв собою Caleva MultiBowl Spheronizer/mbs 250, який експлуатували приблизно при 1000-2500 об./хв. Для фракціонування використовували сита з гніздами 1,4 мм, 1,0 мм, 850 мкм, 500 мкм і 250 мкм. У різні партії відбирали наступні кінцеві округлі гранули: 500 мкм, 850 мкм і 1,0 мм). Округлі гранули складу 1.2 мали середній діаметр приблизно 500 мкм, а округлі гранули складів 1.1, 1.3 і 1.4 мали середній діаметр приблизно 1,0 мм. Всі округлі гранули за результатами аналізу містили щонайменше 94 % від очікуваної кількості АФІ та мали задовільні властивості сипкості, стиранності та прийнятний рівень родинних домішок. Округлі гранули містили від приблизно 4 до 6 мас. % води або менше за результатами титрування за Карлом Фішером.

Таблиця 9

Композиція	Функція	1,1	1,2	1,3	1,4
Кальцифедіол	АФІ	0,03	0,03	0,03	0,03
Мігліол 812N	Підсилювач всмоктування	3,00	3,00	3,00	3,00
МКЦ (Avicel PH 101)	Розріджувач і добавка для сферонізації	35,47	40,47	40,47	40,47
Eudragit RL PO	Полімер, що забезпечує ПВ	55,00	45,00	45,00	45,00
Ethocel Standard 10 Premium	Полімер, що забезпечує ПВ	×	5,00	5,00	×
Н-ГПЦ LH-31	Суха зв'язуюча речовина/матрицеутворююча речовина	×	×	×	5,00
Methocel K3 Premium LV	Зв'язуюча добавка	5,00	5,00	5,00	5,00
Ароматизатор карамель	Смакоароматична добавка	0,50	0,50	0,50	0,50
Тальк	Змащувальна речовина	1,00	1,00	1,00	1,00
Очищена вода	Розріджувач для зв'язуючої речовини	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.

Вимірювали властивості вивільнення в результаті розчинення округлих гранул і порівнювали з вивільненням в результаті розчинення типової партії м'яких капсул кальцифедіолу з пролонгованим вивільненням на основі воскової матриці. Наповнювали тверді оболонки капсул 50 мг округлих гранул і досліджували вивільнення в результаті розчинення за допомогою апарата II USP (лопатева мішалка) при 75 об./хв у середовищі 0,5 % ДСН у 5 мМ моногідраті дигідрофосфату натрію, pH 6,8, 37±0,5 °C, при об'ємі 500 мл. Результати для прикладів 1.1-1.4 показані на Фіг. 1 і наведені нижче в таблиці 10. Середнє значення часу розчинення та відносне стандартне відхилення (ВСВ) були отримані на основі дослідження розчинення шести капсул.

Таблиця 10

Час (год.)	1,1		1,2		1,3		1,4	
	Середнє вивільн., %	ВСВ (%)	Середнє вивільн., %	ВСВ (%)	Середнє вивільн., %	ВСВ (%)	Середнє вивільн., %	ВСВ (%)
1	10,33	6,85	8,62	9,7	7,35	9,56	11,45	9,35
2	19,97	4,45	18,22	6,23	15,22	6,03	24,02	8,43
3	29,70	5,85	29,17	5,66	24,46	4,35	34,66	8,05
4	40,42	3,92	38,20	4,94	32,12	2,92	44,49	7,48
5	49,39	4,22	47,00	6,99	39,51	2,69	54,50	8,51
6	59,61	3,6	55,76	7,47	46,67	3,51	64,73	7,38
8	75,72	4,18	73,01	6,48	61,64	3,23	82,58	7,33
10	92,09	4,53	84,41	5,74	75,74	2,18	91,98	7,01
12	99,72	2,4	88,20	5,46	84,63	2,07	96,06	6,74

Приклад 2 - Склад на основі полімеру ЕЦ

Згідно з прикладами 2.1-2.4 округлі гранули на основі полімеру ЕЦ одержували шляхом екструзії-сферонізації з використанням допоміжних речовин, зазначених нижче в таблиці 11. Одержували, екструдували та сферонізували вологу екструдовану масу. Спосіб екструзії/сферонізації проводили згідно із загальною послідовністю, описаною вище в таблиці 8. Екструдер являв собою настільний Extruder 20 із сіткою виробництва Caleva з розміром гнізда сітки 1 мм, який експлуатували при швидкості порядку 30-35 об./хв. Сферонізатор являв собою Caleva MultiBowl Spheronizer/mbs 250, який експлуатували приблизно при 1000-2500 об./хв. Округлі гранули складів 2.1 і 2.2 мали середній діаметр приблизно 500 мкм. Округлі гранули складу 2.3 мали середній діаметр приблизно 850 мкм. Округлі гранули складу 2.4 мали середній діаметр приблизно 850 мкм до нанесення покриття. Приклад 2.4 включав верхнє покриття, що містить суміш полімеру Surelease, що забезпечує пролонговане вивільнення, і пороутворюючого

агента Pharmacoat 603 при масовому відношенні 60:40, яке наносили в кількості, що забезпечує збільшення маси на 25 %, з використанням очищеної води в якості диспергуючого наповнювача, який згодом видаляли сушінням. Всі округлі гранули за результатами аналізу містили щонайменше 93 % від очікуваної кількості АФІ та мали задовільні властивості сипкості, стиранності та прийнятний рівень родинних домішок. Округлі гранули містили приблизно 5,5 мас. % води або менше за результатами титрування за Карлом Фішером.

Таблиця 11

Композиція	Функція	2,1	2,2	2,3	2,4
Кальцифедіол	АФІ	0,03	0,03	0,03	0,03
Мігліол 812N	Підсилювач всмоктування	3,00	10,00	5,00	5,00
МКЦ (Avicel PH 101)	Розріджувач і добавка для сферонізації	59,68	52,68	43,47	43,47
Лактоза, моногідрат	Розріджувач і пороутворюючий агент	25,79	25,79	35,00	35,00
Ethocel Standard 10 Premium	Полімер, що забезпечує ПВ	5,00	5,00	5,00	5,00
Methocel K3 Premium LV	Суха зв'язуюча речовина	×	×	5,00	5,00
Methocel K3 Premium LV	Зв'язуюча добавка	5,00	5,00	5,00	5,00
Ароматизатор карамель	Смакоароматична добавка	0,50	0,50	0,50	0,50
Тальк	Змащувальна речовина	1,00	1,00	1,00	1,00
Очищена вода	Розріджувач для зв'язуючої речовини	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.

Вимірювали властивості вивільнення в результаті розчинення округлих гранул і порівнювали з вивільненням в результаті розчинення типової партії м'яких капсул кальцифедіолу з пролонгованим вивільненням на основі воскової матриці. Наповнювали тверді оболонки капсул 50 мг округлих гранул і досліджували вивільнення в результаті розчинення за допомогою апарата II USP (лопатева мішалка) при 75 об./хв у середовищі 0,5 % ДСН у 5 мМ моногідраті дигідрофосфату натрію, pH 6,8, 37±0,5 °C, при об'ємі 500 мл. Результати для прикладів 2.1-2.4 показані на Фіг. 2 і наведені нижче в таблиці 12. Середнє значення часу розчинення та відносне стандартне відхилення (ВСВ) були отримані на основі дослідження розчинення шести капсул.

Таблиця 12

Час (год.)	2,1		2,2		2,3		2,4	
	Середнє вивільн., %	ВСВ (%)	Середнє вивільн., %	ВСВ (%)	Середнє вивільн., %		Середнє вивільн., %	ВСВ (%)
1	24,54	4,4	24,05	4,85	21,49	12,39	9,69	22,99
2	34,89	2,35	36,38	7,6	36,35	8,56	24,25	15,75
3	43,52	3,36	43,67	8,08	44,98	7,49	34,62	13,26
4	48,81	1,79	49,24	8,01	50,68	7,81	42,97	9,97
5	52,59	2,46	53,31	7,74	55,72	7,30	49,96	9,19
6	55,96	1,93	57,62	7,36	60,28	6,27	56,21	8,5
8	60,81	1,64	63,24	7,75	65,40	6,27	65,68	7,47
10	64,75	1,53	68,27	7,33	69,85	5,82	71,57	6,79
12	68,19	1,42	72,87	7,73	73,78	5,55	76,82	5,81

Приклад 3 - Склади у вигляді нано/мікрочастинок

Одержували склади з нано/мікрочастинок, що містять 1 частину за масою кальцифедіолу, 25 частин за масою Eudragit RL PO і 1 частину за масою полі(вінілового спирту), способом емульгування-дифундування-сушіння розпиленням. Одержували емульсію АФІ та допоміжних речовин з використанням етилацетату в якості розчинника дисперсної фази і води в якості розчинника безперервної фази. Гомогенізували емульсію та сушили розпиленням на циклоні з

використанням розпилювальної сушарки Buchi Mini Spray Dryer B-191, де загальний спосіб і параметри описані вище в таблиці 5. Порошковий продукт, який одержували із задовільним виходом, мав частинки з розміром в діапазоні від приблизно 900 нм до приблизно 10 мікронів, включаючи частинки сферичної форми або форми пончика.

Нижче в таблиці 13 описаний склад, для якого аналізували розчинення.

Таблиця 13

Композиція	Відношення (відн. АФІ) АФІ)
Кальцифедіол	1,00
Eudragit RL PO	25,00
Полівініловий спирт	1,00

З партії, отриманої із зазначеної вище композиції, був отриманий тонкодисперсний висушений розпиленням порошок з виходом продукту 53 %. На Фіг. 3 наведене попереднє порівняння складу, висушеного розпиленням, наведеного в таблиці 13, з різними капсулами 25-гідроксивітаміну D3 на восковій основі з повільним, середнім і швидким вивільненням.

Одержували додаткові партії складів у вигляді нано/мікрочастинок таким самим способом, де до складу вносять зміни відповідно до наведеної нижче таблиці 14, для наближення до профілів вивільнення складів на восковій основі у вигляді м'яких капсул з повільним і середнім вивільненням, таких як описано вище. Профілі вивільнення такі, як показано на Фіг. 5.

Таблиця 14

Композиція	Відношення (відн. АФІ)	
	Нано/мікрочастинки для відповідності повільному вивільненню	Нано/мікрочастинки для відповідності середньому вивільненню
Кальцифедіол	1,00	1,00
Етилцелюлоза	25,00	15,00
Полівініловий спирт	1,00	1,00

Приклад 4 - Розпилювальна кристалізація

Одержували партії 4.1-4.13 ліпідних частинок, що містять кальцифедіол разом з одним або більше ліпідами та необов'язковими поверхнево-активними речовинами, такими як показано нижче в таблицях 15 і 16, шляхом розпилювальної кристалізації. Одержували розпилені кристалізати з використанням блоку розпилювальної кристалізації ProCepT у замкненому петлевому контурі. Для охолодження газу в колоні застосовували охолоджувальну установку. Проганяли газоподібний азот через систему для досягнення температури в системі нижче 0 °C. Підтримували температуру розплаву на мінімально можливому рівні. Розпорошували розплав із застосуванням нагрітої двопотокової форсунки. Регулювали кількість продукту, використовуючи посудину під тиском. Використовувані технологічні параметри описані вище в таблиці 6.

Отриманий продукт був вільно сипучим і мав розмір в діапазоні (d50) від 100 до 700 мкм. Аналізували вміст кальцифедіолу та родинних домішок для прикладів 4.1-4.9, отримана кількість кальцифедіолу відповідала щонайменше 86 % від очікуваної кількості. Також аналізували вміст води за Карлом Фішером для прикладів 4.1-4.9, була показана наявність 0,3 мас. % води або менше.

Таблиця 15

Композиція	Функція	4,1	4,2	4,3	4,4	4,5	4,6	4,7
Кальцифедіол	АФІ	0,0150	0,0150	0,0150	0,0150	0,0150	0,0150	0,0150
Парафін	Агент, що забезпечує ПВ	41,67	40,65	×	×	×	×	21,10
Гліцерил-моностеарат 40-55 (Geleol)	Агент, що забезпечує ПВ	17,13	16,59	×	×	×	×	×
Gelucire 44/14	Агент, що забезпечує ПВ	×	4,26	×	×	×	×	×
Gelucire 43/01	Агент, що забезпечує ПВ	×	×	43,35	42,37	×	×	×
Precirol ATO 5	Агент, що забезпечує ПВ	×	×	43,35	×	42,37	21,12	×

Compritol 888 ATO	Агент, що забезпечує ПВ	25,18	23,31	×	42,37	42,37	63,20	63,20
ПЕГ 6000	Поверхнево-активна речовина	×	×	×	×	×	×	×
Tween 80	Поверхнево-активна речовина	×	×	×	×	×	×	×

Таблиця 16

Композиція	Функція	4,8	4,9	4,10	4,11	4,12	4,13
Кальцифедіол	АФІ	0,0150	0,0150	0,0150	0,0150	0,0150	0,0150
Парафін	Агент, що забезпечує ПВ	×	×	×	×	×	×
Гліцерил-моностеарат 40-55 (Geleol)	Агент, що забезпечує ПВ	×	×	×	×	×	×
Gelucire 44/14	Агент, що забезпечує ПВ	×	×	×	×	×	×
Gelucire 43/01	Агент, що забезпечує ПВ	×	×	×	×	×	×
Precirol ATO 5	Агент, що забезпечує ПВ	×	83,13	8,33	4,21	×	12,50
Compritol 888 ATO	Агент, що забезпечує ПВ	87,24	83,02	66,65	75,83	74,98	66,65
ПЕГ 6000	Поверхнево-активна речовина	×	×	8,33	4,21	8,33	×
Tween 80	Поверхнево-активна речовина	×	×	×	×	×	4,17

На Фіг. 4 показані профілі вивільнення для декількох досліджуваних складів у порівнянні з партіями Soft Cap, що містять 25-гідроксивітамін D3, з повільним, середнім і швидким вивільненням. Зазначені варіанти реалізації забезпечували цілий спектр характеристик вивільнення та мали профілі розчинення, такі як показані на Фіг. 4, тим самим проілюстровано, що конкретні склади, що застосовуються в способі, можна змінювати для забезпечення бажаного профілю вивільнення в результаті розчинення.

Приклад 5 - Відтворюваність у різних партіях

Одержували дві партії, що відповідають складам згідно з прикладами 1.1, 1.2 і 1.4, наведеними вище. Партії були однаковими з тим виключенням, що у кожній партії порівняння не використовували смакоароматичну добавку (0,5 мас. %) і компенсували її кількість, підвищуючи вміст ЕЦ на еквівалентну величину. Визначали властивості розчинення за допомогою апарата II USP (лопатева мішалка) при 75 об./хв у середовищі 0,5 % ДСН у 5 мМ моногідраті дигідрофосфату натрію, pH 6,8, 37±0,5 °C, при об'ємі 500 мл. Порівняльні профілі вивільнення в результаті розчинення показані на Фіг. 6-8, де партії без смакоароматичної добавки позначені як 1.1a, 1.2a і 1.4a. Результати показують, що для складів була продемонстрована гарна однорідність характеристик у різних партіях.

Приклад 6 - Випробування стиранності

Зважували по 10 грамів очищених від пилу округлих гранул згідно з кожним із прикладів 1.1 і 2.1 і відзначали цю кількість як масу До випробування (Дмас). Поміщали зазначені округлі гранули разом з 200 твердими скляними 3 мм дробинками у пристрій для визначення стиранності. Обертали округлі гранули та дріб протягом 10 хвилин при 25 об./хв. Збирали округлі гранули з пристрою для визначення стиранності та видаляли пил, обережно просіваючи через 250 мкм сито. Масу фракції округлих гранул, що утримувалася на 250 мкм ситі, відзначали як масу Після випробування ($П_{мас}$). Стиранність у % обчислювали за формулою $((Д_{мас}-П_{мас})/Д_{мас})*100$. Результати показані нижче в таблиці 17 (у трьох повторностях) і демонструють гарні характеристики стиранності сполук згідно з винаходом, описаним у даному документі.

Таблиця 17

Партія округлих гранул (№ прикладу)	Дослідження	Стиранність (%)
1,1	1	0,451
	2	0,400
	3	0,212
		Середнє=0,354
2,1	1	0,384
	2	0,365
	3	0,527
		Середнє=0,426

Приклад 7 - Фармакокінетика в мініпігів in vivo

Склади згідно з прикладами 1.1-1.4 і 2.1-2.4 застосовували в дослідженні фармакокінетики однієї пероральної дози, яке проводили на самцях юкатанских мініпігів, які раніше не використовувалися в дослідженнях, з масою тіла від приблизно 8 до 12 кг у 1 день. В якості контролю у двох групах вводили м'які капсули на основі воскової матриці (склад типу Rayaldee®) і пероральний продукт із негайним вивільненням. Тварин залишали для акліматизації щонайменше на 21 день при циклі 12 годин світло/12 годин темрява для стабілізації рівня кальцифедіолу в крові на вихідному рівні. Всіх тварин утримували на стандартизованому кормі від початку акліматизації до завершення дослідження. Розмір вибірки за 5 тваринами на кожний склад був визнаний достатнім для рішення завдань дослідження. Тваринам припиняли доступ до їжі протягом ночі щонайменше за 10 годин і не годували до введення дози та щонайменше протягом 4 годин після введення дози. Тваринам також припиняли доступ до води на годину після введення дози. Збирали декілька проб крові на вихідному рівні та після введення дози аж до періоду 120 годин після введення досліджуваних препаратів. Досліджували концентрацію 25-гідроксивітаміну D3 (кальцифедіолу) у сироватці схваленим способом. Обчислювали наступні параметри фармакокінетики кальцифедіолу стандартними способами некомпартментного аналізу: AUC0-t: площа під кривою залежності концентрації від часу від моменту часу нуль до останньої ненульової виміряної концентрації; Cmax: максимальна спостережувана концентрація; Tmax: час, у який спостерігається Cmax.

Було проведене дослідження для оцінки фази всмоктування у профілях фармакокінетики (PK) різних складів кальцифедіолу у вигляді капсул, що містять множину дисперсних частинок з модифікованим вивільненням, після введення однієї пероральної 270 мкг дози у порівнянні з м'якими капсулами на основі воскової матриці з модифікованим вивільненням і продуктами кальцифедіолу з негайним вивільненням, що вводяться у вигляді 270 мкг і 266 мкг пероральної дози, відповідно.

У дослідженні PK була продемонстрована перспективність концепції складу округлих гранул для пролонгованого вивільнення кальцифедіолу in vivo. Ступінь всмоктування (AUC0-t), спостережувана для складів, що містять етилцелюлозу (ЕЦ), зокрема, 2.1, 2.2 і 2.3, була вище у порівнянні зі складами, що містять Eudragit (1.1-1.4). Середній час досягнення максимальної концентрації (Tmax) становив від 8 до 16 годин після введення дози для всіх складів з множини дисперсних частинок, при цьому середнє спостережуване значення Tmax становило приблизно 24 години та години 4 для 270 мкг м'яких капсул на основі воскової матриці з модифікованим вивільненням і для 266 мг складу кальцифедіолу з негайним вивільненням, відповідно. Див. Фіг. 9 і таблицю 18.

Таблиця 18

Параметри PK рівня кальцифедіолу в сироватці, скоректованого за вихідним рівнем (BP) у самців юкатанских мініпігів

Речовина, що аналізується	Параметри	1.1 (МВ 270 мкг)			1.2 (МВ 270 мкг)			1.3 (МВ 270 мкг)		
		Середнє	СКО	CV	Середнє	СКО	CV	Середнє	СКО	CV
Кальцифедіол	AUC_{0-t} (год.*нг/мл)	2464,24	485,22	19,69	2481,85	153,86	6,20	2463,68	74,61	3,03
	C_{max} (нг/мл)	28,80	7,18	24,94	26,36	2,22	8,44	29,82	1,16	3,88
	T_{max} (год.)	12,01	6,00	15,96	12,05	9,92	24,48	12,14	8,07	16,07

Речовина, що	Параметри	1.4 (МВ 270 мкг)	2.1 (МВ 270 мкг)	2.2 (МВ 270 мкг)

аналізується		Середнє	СКО	CV	Середнє	СКО	CV	Середнє	СКО	CV
Кальцифедіол	AUC_{0-t} (год.*нг/мл)	2684,83	435,41	16,22	5437,46	821,61	15,11	6191,60	1133,96	18,31
	C_{max} (нг/мл)	34,88	5,65	16,19	68,01	12,90	18,97	99,79	35,73	35,80
	T_{max} (год.)	12,03	8,20	16,08	12,01	8,24	24,42	11,98	8,18	24,40

Речовина, що аналізується	Параметри	2.3 (МВ 270 мкг)			2.4 (МВ 270 мкг)			М'які капсули типу Rayaldee® (МВ 270 мкг)		
		Середнє	СКО	CV	Середнє	СКО	CV	Середнє	СКО	CV
Кальцифедіол	AUC_{0-t} (год.*нг/мл)	6082,46	621,67	10,22	3409,08	622,19	18,25	9388,81	1898,42	20,22
	C_{max} (нг/мл)	96,96	24,01	24,76	43,41	12,64	29,13	136,89	40,72	29,75
	T_{max} (год.)	8,13	5,96	24,55	15,98	7,92	47,99	24,07	7,91	48,06

Речовина, що аналізується	Параметри	Негайне вивільнення (НВ 266 мкг)		
		Середнє	СКО	CV
Кальцифедіол	AUC_{0-t} (год.*нг/мл)	11072,18	2704,85	24,43
	C_{max} (нг / мл)	230,95	46,75	20,24
	T_{max} (год.)	4,01	4,00	5,98

НВ = негайне вивільнення
МВ = модифіковане вивільнення

Склади, що містять Eudragit, забезпечували пролонговане вивільнення кальцифедіолу in vivo (Tmax), проте, для зазначених конкретних складів була показана відносно більше низька швидкість та ступінь всмоктування у порівнянні зі складами, що не містять Eudragit. Для складів 2.2 і 2.3, в цілому, були показані профілі підвищеного всмоктування, і з цих двох 2.2 мав більше високе значення Tmax у порівнянні з 2.3. Не бажаючи бути зв'язаними якою-небудь конкретною теорією, вважають, що підвищене всмоктування згідно з профілями для складів на основі етилцелюлози 2.1-2.4 у порівнянні зі складами 1.1-1.4, що містять Eudragit, може бути пов'язане з використанням допоміжних речовин, що підвищують всмоктування, таких як мігліол, і розчинних допоміжних речовин, таких як лактоза та ГПМЦ.

На прикладі зазначених складів продемонстрована лікарська форма з округлих гранул/множини дисперсних частинок для пролонгованого вивільнення кальцифедіолу in vivo.

Приклад 8 - Додаткові склади на основі полімерів ЕЦ

Після досліджень, описаних у прикладі 7, була проведена ще одна фаза робот з розробки складу для вивчення характеристик розчинення та фармакокінетики в людини округлих гранул на полімерній основі, отриманих шляхом екструзії-сферонізації. Для цього був вибраний склад 2.2, який мав найкращі характеристики, і випробування, спрямовані на подальше поліпшення, проводили на прикладі зазначеної композиції.

При вивченні даних PK у свиней, отриманих у прикладі 7, спостерігали, що склади з Eudragit мали відносно більше низьку швидкість та ступінь всмоктування. Не бажаючи бути зв'язаними якою-небудь конкретною теорією, вважають, що, імовірно, це було пов'язане з більше низькою концентрацією мігліолу, а також з більше високою концентрацією гідрофобного полімеру Eudragit. Матриця Eudragit, що утворюється, була гідрофобною, і це могло запобігати вивільненню гідрофобного кальцифедіолу. Проте, гідрофобна матриця сприяла пролонгуванню вивільнення кальцифедіолу та, таким чином, збільшенню Tmax in vivo.

На противагу цьому, для складів на основі ЕЦ були показані більше високі швидкість та ступінь всмоктування. Не бажаючи бути зв'язаними якою-небудь конкретною теорією, вважають, що більше високі швидкість та ступінь всмоктування складів на основі ЕЦ можуть бути пов'язані з наявністю допоміжних речовин, що підвищують розчинність, таких як мігліол, лактоза та ГПМЦ, у більше високій концентрації, та наявність зазначених розчинних допоміжних речовин робить матрицю більше гідрофільною, і з цієї причини кальцифедіол може краще всмоктуватися поруч із зазначеною матрицею.

З урахуванням отриманих результатів розробка була спрямована на включення в матрицю розчинних допоміжних речовин для поліпшення розчинності/всмоктування/біодоступності кальцифедіолу та запобігання при цьому занадто швидкого вивільнення солюбілізованого кальцифедіолу в результаті використання матрицеутворюючих агентів, що забезпечують пролонговане вивільнення. Крім того, було зроблене припущення про те, що так як

кальцифедіол являє собою сполуку IV класу за БКС, то належний гідрофільно-ліпофільний баланс (ГЛБ) може сприятливо впливати на склад зазначеного типу, та, таким чином, були початі спроби для включення підходящих ліпідних агентів, що задовольняють зазначеній гіпотезі.

Для врівноважування ГЛБ і запобігання утворення гідрофобної матриці в якості гідрофільного агента з ГЛБ від 11 до 12 використовували Gelucire, і в якості ліпофільного агента з ГЛБ 2 використовували гліцерилбегенат (Compritol 888 ATO). Також оцінювали й інші гідрофільні агенти, що забезпечують пролонговане вивільнення, такі як Methocel E50 Premium LV і Methocel K4M Premium CR, з урахуванням того, що вони утворювали гідрофільну матрицю з пролонгованим вивільненням, що містить кальцифедіол. Gelucire також застосовували в якості підсилювача біодоступності. Gelucire класу 48/16 (ПЕГ-32-Стеарат, або ПЕГ-32-складні моно- і діефіри стеаринової та пальмітинової кислоти, що має ГЛБ 12 і ККМ 153±31 мг/л, який сприяє підвищенню розчинності гідрофобних і ліпофобних молекул, є твердим при температурі навколишнього середовища та має температуру плавлення 48 °C) був вибраний з урахуванням його фізичних властивостей та придатності для способу екструзії та сферонізації. Compritol 888 ATO використовували в якості ліпідного матрицеутворюючого агента, що забезпечує пролонговане вивільнення, що має подвійну функцію, по-перше, для врівноважування ліпофільної частини ГЛБ, тобто він мав ГЛБ 2, і, по-друге, для забезпечення пролонгованого вивільнення з негідрофобної матриці, тому що Compritol, як такий, являє собою агент, що забезпечує пролонговане вивільнення.

Приклади 8.1-8.28 одержували шляхом екструзії-сферонізації з використанням допоміжних речовин, зазначених нижче в таблиці 19. Одержували, екструдували та сферонізували вологу екструдовану масу. Спосіб екструзії/сферонізації проводили згідно із загальною послідовністю, описаною вище в таблиці 8, вносячи підходящі модифікації для включення Compritol 888 ATO у суху суміш і Gelucire у розчин зв'язуючої речовини. Екструдер являв собою настільний Extruder 20 із сіткою виробництва Caleva з розміром гнізда сітки 1 мм, який експлуатували при швидкості порядку 30-35 об./хв. Сферонізатор являв собою Caleva MultiBowl Spheronizer/mbs 250, який експлуатували приблизно при 1000-2500 об./хв. Округлі гранули мали середній діаметр приблизно 500 мкм. Всі округлі гранули мали задовільні властивості сипкості, стиранності та прийнятний рівень родинних домішок. Округлі гранули містили приблизно 5,5 мас. % води або менше за результатами титрування за Карлом Фішером. Нижче в таблиці 19 також наведені результати початкового дослідження вмісту кальцифедіолу, якщо вони були отримані.

Таблиця 19

Композиція	Функція	8,1	8,2	8,3	8,4	8,5	8,6	8,7	8,8
Кальцифедіол	АФІ	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
Мігліол 812N	Підсилювач всмоктування	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	8,00	10,00	10,00
ВЧУ	Антиоксидант	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
МКЦ (Avicel PH 101)	Розріджувач і добавка для сферонізації	42,65	47,65	42,65	42,65	42,65	30,44	37,65	42,65
Лактоза, моногідрат	Розріджувач і пороутворюючий агент	25,79	25,79	25,79	25,79	25,79	×	25,79	25,79
Eudragit RL PO	Полімер, що забезпечує ПВ	×	×	×	×	×	45,00	×	×
Ethocel Standard 10 Premium	Полімер, що забезпечує ПВ	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	×	×	5,00
Н-ГПЦ LH-31	Суха зв'язуюча речовина/добавка для сферонізації	×	×	×	×	×	×	×	×
Methocel E50 Premium LV	Полімер, що забезпечує ПВ	5,00	×	×	×	×	×	×	10,00
Methocel K4M Premium CR	Полімер, що забезпечує ПВ	×	×	5,00	×	×	×	×	×
Compritol 888 ATO	Полімер, що забезпечує ПВ	×	×	×	5,00	×	5,00	15,00	×

Kollidon SR	Полімер, що забезпечує ПВ	×	×	×	×	5,00	×	×	×
Gelucire 50/13	Підсилювач БД/Агент, що забезпечує ПВ	5,00	5,00	5,00	×	×	×	×	×
Gelucire 48/16	Підсилювач БД/Агент, що забезпечує ПВ	×	×	×	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Methocel K3 Premium LV	Зв'язуюча добавка	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	×
Ароматизатор карамель	Смакоароматична добавка	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Тальк	Змащувальна речовина	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Очищена вода	Розріджувач для зв'язуючої речовини	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.
Вміст у дослідженні			106,08		97,07	104,14	105,18	103,49	102,33

Таблиця 19 (продовження)

Композиція	8,9	8,10	8,11	8,12	8,13	8,14	8,15	8,16	8,17	8,18
Кальцифедіол	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,06	0,03	0,03
Мігліол 812N	10,00	10,00	8,00	10,00	5,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
ВЧУ	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	×	×	0,03	0,03
МКЦ (Avicel PH 101)	37,65	42,65	35,44	58,440	35,94	37,65	52,68	52,65	37,65	37,65
Лактоза, моногідрат	25,79	25,79	×	5,00	×	25,79	25,79	25,79	10,79	15,79
Eudragit RL PO	×	×	30,00	×	45,00	×	×	×	×	×
Ethocel Standard 10 Premium	10,00	5,00	15,00	10,00	×	15,00	5,00	5,00	15,00	20,00
Н-ГПЦ LH-31	×	×	×	×	5,00	×	×	×	×	×
Methocel E50 Premium LV	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
Methocel K4M Premium CR	×	5,00	×	×	×	×	×	×	×	×
Compritol 888 ATO	5,00	×	×	5,00	×	2,50	×	×	15,00	5,00
Kollidon SR	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
Gelucire 50/13	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
Gelucire 48/16	5,00	5,00	5,00	5,00	2,50	2,50	×	×	5,00	5,00
Methocel K3 Premium LV	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Ароматизатор карамель	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Тальк	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Очищена вода	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.
Вміст кальцифедіолу	105,70	99,49	107,51	107,15	99,53	101,92	92,13	104,23		106,34

Таблиця 19 (продовження)

Композиція	8,19	8,20	8,21	8,22	8,23	8,24	8,25	8,26	8,27	8,28
Кальцифедіол	0,03	0,03	0,03	0,03	0,030	0,030	0,030	0,03	0,03	0,03
Мігліол 812N	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
ВЧУ	0,03	0,03	0,03	×	0,030	0,030	0,030	0,03	×	0,03
МКЦ (Avicel PH 101)	37,65	37,65	38,44	52,68	38,44	38,44	38,44	38,44	52,68	38,44
Лактоза, моногідрат	5,79	10,79	0,00	25,79	15,00	15,00	15,00	×	25,79	×
Eudragit RL PO	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
Ethocel Standard 10 Premium	20,00	15,00	20,00	5,00	5,00	5,00	5,00	20,00	5,00	20,00

Н-ГПЦ LH-31	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
Methocel E50 Premium LV	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
Methocel K4M Premium CR	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
Compritol 888 ATO	15,00	5,00	20,00	×	20,00	20,00	20,00	20,00	×	20,00
Kollidon SR	×	10,00	×	×	×	×	×	×	×	×
Gelucire 50/13	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
Gelucire 48/16	5,00	5,00	5,00	×	5,00	5,00	5,00	5,00	×	5,00
Methocel K3 Premium LV	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Ароматизатор карамель	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Тальк	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Очищена вода	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.
Вміст кальцифедіолу	107,43	100,25	95,54	95,44	53,38	106,78	102,89*	92,04	98,1	102,5

*після зберігання при кімнатній температурі протягом п'яти місяців

У загальному випадку, наповнювали тверді оболонки капсул 100 мг округлих гранул і досліджували вивільнення в результаті розчинення за допомогою апарата II USP (лопатева мішалка) при 75 об./хв. у середовищі 0,5 % ДСН у 5 мМ моногідраті дигідрофосфату натрію, pH 6,8, 37±0,5 °C, при об'ємі 500 мл. У прикладі 8.16 використовували кальцифедіол у більше високій концентрації, і наповнювана маса становила 50 мг. Результати розчинення, якщо вони були доступні, наведені нижче в таблиці 20. Середні значення часу розчинення були отримані на основі дослідження розчинення шести капсул; для порівняння наведені м'які капсули Rayaldee®.

Таблиця 20

	Rayaldee®	8,2	8,4	8,5	8,6	8,7	8,8	8,9
Час (год.)	Середнє вивільн., %	Середнє вивільн., %	Середнє вивільн., %	Середнє вивільн., %	Середнє вивільн., %	Середнє вивільн., %	Середнє вивільн., %	Середнє вивільн., %
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	1,85	46,43	42,83	44,25	39,67	59,38	64,17	55,14
2	10,06	60,48	56,77	57,26	84,50	77,69	85,65	72,28
3	21,98	67,88	64,53	64,72	103,62	86,38	93,59	81,79
4	34,39	72,91	69,63	70,44	107,45	92,90	98,42	87,41
5	45,99	77,57	74,17	74,91	107,98	96,21	100,40	92,49
6	55,34	80,34	77,43	78,58	108,94	99,67	102,12	95,60
8	69,28	86,65	82,80	84,36	109,15	102,46	104,16	101,03
10	78,11	90,09	86,84	88,56	109,57	104,13	104,13	105,05
12	82,3	92,88	90,34	92,18	110,48	105,17	105,02	106,65

Таблиця 20 (продовження)

	8,10	8,11	8,12	8,13	8,14	8,15	8,16	8,18	8,19
Час (год.)	Середн. вивільн., %	Середн. вивільн., %	Середн. вивільн., %	Середн. вивільн., %	Середн. вивільн., %	Середн. вивільн., %	Середн. вивільн., %	Середн. вивільн., %	Середн. вивільн., %
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	63,94	35,17	39,17	20,09	28,05	23,65	27,89	35,46	29,32
2	86,20	71,52	52,90	35,41	38,83	33,65	39,44	48,88	40,93
3	97,14	92,99	60,76	49,36	44,74	40,09	46,96	57,33	47,66
4	100,23	101,25	65,95	64,21	50,02	45,27	52,72	63,02	53,28
5	101,76	104,23	71,48	79,83	54,26	48,77	57,58	68,18	58,04
6	102,88	105,92	75,47	91,93	58,07	51,95	61,77	72,73	61,54
8	103,76	108,13	82,26	102,10	63,78	57,33	68,68	79,03	68,19
10	104,69	109,56	86,42	104,77	68,91	62,05	73,71	83,88	73,98
12	104,44	110,79	91,50	106,35	72,27	65,74	77,75	88,26	78,96

Таблиця 20 (продовження)

	8,20	8,21	8,22	8,23	8,24	8,25*	8,26	8,27	8,28
Час (год.)	Середн. вивільн., %	Середн. вивільн., %	Середн. вивільн., %	Середн. вивільн., %	Середн. вивільн., %	Середн. вивільн., %	Середн. вивільн., %	Середн. вивільн., %	Середн. вивільн., %
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	30,66	25,84	21,90	19,31	41,97	40,50	23,12	27,20	26,70
2	42,52	35,59	31,00	28,02	57,47	52,50	32,35	37,90	36,20
3	49,68	41,83	37,20	32,66	66,27	60,90	38,10	44,70	43,00
4	55,32	47,06	41,60	35,55	72,94	66,80	42,72	50,60	48,00
5	60,53	50,16	45,80	38,05	77,87	71,20	46,18	56,30	52,40
6	63,96	53,50	48,90	39,57	82,21	75,10	49,25	60,60	56,00
8	71,12	58,80	54,20	42,75	88,03	80,50	54,43	66,90	62,20
10	76,13	63,67	58,60	45,30	92,99	74,50	58,28	72,20	67,40
12	80,44	67,55	61,80	46,69	96,72	87,70	61,41	76,10	71,80

*після зберігання при кімнатній температурі протягом п'яти місяців

Початково, на відміну від складів згідно з прикладами 1 і 2, у розчин зв'язуючої речовини додавали Gelucire 48/16, а Methocel K3 Premium LV, який раніше використовували в розчині зв'язуючої речовини, замість цього додавали у суху суміш у вигляді сухої зв'язуючої речовини (приклади 8.1-8.12). Розробки, що стосуються зазначеного способу, забезпечили більше виражений ефект "вибухового" вивільнення, яке склало 53 % - 86 % кальцифедіолу за 2 години. У зазначених випробуваннях з використанням Gelucire 48/16 була показана висока розчинність та швидке вивільнення кальцифедіолу, незважаючи на повну втрату можливості повноцінного контролювання бажаного профілю вивільнення. Отримані результати підкреслили можливість використання Gelucire в якості підсилювача біодоступності. Було виявлено, що зазначені округлі гранули були відносно м'якими і, не бажаючи бути зв'язаними якою-небудь конкретною теорією, вважають, що м'якість округлих гранул може лежати в основі "вибухового" характеру вивільнення.

З урахуванням отриманих вище результатів у наступних випробуваннях (приклади 8.13-8.28) у розчин зв'язуючої речовини додавали Methocel K3 Premium LV і при цьому видаляли його з сухої суміші. Згідно з результатами подальшої розробки Gelucire 48/16 разом з Methocel K3 у розчині зв'язуючої речовини добре підходили для способу, а також ефективно знижували "вибухове" вивільнення до <40 % за 2 години. Також було виявлено, що округлі гранули були більше твердими у порівнянні з гранулами, при одержанні яких у суху суміш додавали ГПМЦ.

Для компенсації підвищеної розчинності, що забезпечується Gelucire, були проведені додаткові випробування, в яких використовували Compritol й ЕЦ, в якості агента, що забезпечує пролонговане вивільнення, для ефективного контролювання профілю вивільнення та надання властивостей пролонгованого вивільнення кальцифедіолу. Деякі випробування також проводили при більше низькому рівні лактози та без лактози, що забезпечувало більше повільне вивільнення. Для зазначених досліджуваних матричних складів була виявлена загальна тенденція, яка полягала в тому, що зниження початкового вивільнення також знижувало і рівень вивільнення, в цілому. Таким чином, основні аспекти оптимізації складу включали використання 20 % ЕЦ і 20 % Compritol в якості агента, що забезпечує пролонговане

вивільнення, і Gelucire 48/16 у 5 % концентрації в якості підсилювача біодоступності.

Поряд із зазначеними розробками, спрямованими на характеристики вивільнення, у склади також додавали антиоксидант BHT для надання стабільності АФІ в складі, що призводило до значного зниження рівня родинних домішок, як показано в таблиці 21.

У кінці 2ї фази розробки склад 8.21 був вибраний в якості другого складу-прототипу для клінічного дослідження на людях (приклад 9, нижче). У дослідженні PK використовували всього два склади-прототипи, один склад був заснований на консервативному підході - тобто вибраний на підставі даних, отриманих для свиней (такий самий склад, що й у прикладі 2.2; нове позначення приклад 8.27), а інший являв собою модифікований склад згідно з прикладом 2.2, партії якого відповідали прикладам 8.21 і 8.28.

Таблиця 21

Вплив BHT на склади на основі етилцелюлози

ВЧУ (відносний час утримання) зазначеної домішки	ВЧУ № прикладу:	Ні 2,2	Так 8,2	Так 8,4	Ні 8,27*
транс-CAL		0,354	0,160	0,120	x
0,35		×	<RT	×	x
0,40		×	0,070	0,050	x
0,42		0,080	×	×	x
0,47		0,233	×	<RT	x
0,48		0,096	×	×	0,10
1,14		0,100	<RT	<RT	x
Найбільша одинична неідентифікована домішка		0,233	0,070	0,050	-
Σ домішок		0,863	0,230	0,170	0,32

* Склади згідно з прикладами 2.2, 8.2 і 8.4 одержували й аналізували в схожих умовах і в схожих масштабах, що, таким чином, допускає порівняння результатів. Склад згідно з прикладом 8.27 одержували й аналізували в інших умовах, таким чином, як вважають, результати вмісту родинних домішок не можна порівнювати з прикладами 2.2, 8.2 і 8.4.

Приклад 9: Дослідження фармакокінетики однієї пероральної дози при введенні двох 30 мкг складів кальцифедіолу у вигляді округлих гранул здоровим дорослим суб'єктам-людям натще

Завданням даного дослідження була оцінка фармакокінетики двох 30 мкг складів кальцифедіолу у вигляді округлих гранул після введення однієї пероральної дози людині натще. Зазначене дослідження введення однієї дози було розроблено відповідно до нормативних рекомендацій EMA та FDA для визначення характеристик біодоступності та PK кальцифедіолу у двох нових складах у здорових суб'єктів. В якості основних кінцевих критеріїв оцінювали параметри PK Cmax і AUC_{0-t} кальцифедіолу, скоректовані за вихідним рівнем. Завданням даного дослідження було кількісне визначення швидкості та ступеня всмоктування зі складів.

Після введення однієї пероральної дози натще скоректовані за вихідним рівнем середня максимальна концентрація кальцифедіолу та ступінь експозиції були трохи вище для складу згідно з прикладом 8.27 у порівнянні з прикладом 8.28. Для складів згідно з прикладом 8.27 і прикладом 8.28 середні значення Cmax становили 25,65 нг/мл і 22,01 нг/мл, відповідно, і рівень всмоктування ($AUC_{0-т}$) становив 2390,05 нг·год./мл і 2059,61 нг·год./мл, відповідно. Час до досягнення максимальної концентрації (Tmax) був схожим для двох складів, і медіанні значення Tmax становили 6,00 і 6,05 години для складів відповідно до прикладу 8.27 і прикладу 8.28, відповідно. Для кальцифедіолу без коригування спостерігалися такі самі тенденції для середньої максимальної концентрації та рівня експозиції, проте, величина відмінностей була менше у порівнянні з результатами для кальциферолу, скоригованими з вихідного рівня. В цілому, досліджувані склади були безпечними та добре переносилися суб'єктами, включеними у зазначене дослідження (див. Фіг. 10 і таблицю 22).

Таблиця 22

Опис параметрів фармакокінетики, скоригованих за вихідним рівнем

Параметр (одиниці вимірювання)	Приклад 8.27 (n=16)[b]		Приклад 8.28 (n=15)[c, d]		Склад порівняння типу Rayaldee®	
	Середнє	(C.V. %)	Середнє	(C.V. %)	Середнє	(C.V. %)
C_{max} (нг/мл)	25,65	(58,2)	22,01	(37,0)	42,29	(63,2)
T_{max} (годин)[a]	6,00	(3.00-10.00)	6,05	(3.00-11.00)	9,51	(4-96)
AUC_{0-T} (нг·год./мл)	2390,05	(57,0)	2059,61	(36,4)	4534,25	(55,0)
$AUC_{0-\infty_FDA}$ (нг·год./мл)	6165,71	(63,0)	4136,67	(56,5)	9334,46	(61,1)
$AUC_{0-T/\infty}$ (%)	54,94	(17,8)	63,06	(30,8)	53,17	(10,3)
$AUC_{0-\infty_EMA}$ (нг·год./мл)	6158,19	(63,4)	4062,91	(55,9)	9243,68	(60,5)
Залишкова площа (%)	45,16	(21,1)	36,37	(51,2)	46,37	(11,9)

[a] Медіанне (діапазон)
[b] n=8 для AUC $_{0-\infty_FDA}$, $AUC_{0-T/\infty}$, $AUC_{0-\infty_EMA}$ і залишкової площі
[c] n=14 для AUC_{0-T}
[d] n=7 для $AUC_{0-\infty_FDA}$, $AUC_{0-T/\infty}$, $AUC_{0-\infty_EMA}$ і залишкової площі

Приклад 10: Затверділі нагріванням склади для визначення стабільності при зберіганні

Для використовуваних раніше у прикладі 8 партій, що містять Compritol в якості матрицеутворюючого агента, було показане погіршення профілів розчинення у випробуванні "прискореного" зістарювання при 40 ºС і 75 % відн. вол. протягом 3 місяців. Не бажаючи бути зв'язаними якою-небудь конкретною теорією, вважають, що зміна (зниження) вивільнення лікарського засобу, спостережуване після зберігання в умовах "прискореного" зістарювання може бути викликане зміною розподілу ліпідного компонента в матричній структурі; ліпід може переміщатися всередину матричної структури та підвищувати гідрофобність матриці в округлій гранулі без належної його стабілізації. Гідрофобність матриці, у свою чергу, знижує швидкість дифузії води в матрицю та дифузії лікарського засобу з матриці. Це може призводити до вповільнення кінетики вивільнення за рахунок збереження стабільності. Для зниження погіршення розчинення в зазначених умовах можна застосовувати стадію затвердівання/випалу. Зазначена додаткова стадія дозволяє стабілізувати ліпід у матриці на початковій стадії одержання складу.

Проте, для ліпідів з високою температурою плавлення (наприклад, для гліцерилбегенату, Compritol 888 ATO, що має температуру плавлення в діапазоні 65-77 °C) потрібне затвердівання при підвищеній температурі, та, таким чином, затвердівання понад зазначеної температури може призводити до руйнування АФІ (наприклад, кальцифедіолу). Таким чином, компоненти з відносно більше низькою температурою плавлення зі схожими функціональними характеристиками можна застосовувати на додаток або в якості часткової або повної заміни компонентів з відносно високою температурою плавлення. Наприклад, гліцерилдистеарат / пальмітостеарат (наприклад, Precirol ATO 5) являє собою ліпід, функціонально схожий на гліцерилбегенат, але, що має при цьому більше низьку температуру плавлення 54 °C. Затвердівання при 60 °C може призводити до плавлення Precirol у матриці та забезпечувати схожу на цемент сітку, яка сприяє зміцненню та стабілізації сітки Compritol для запобігання подальших змін при зберіганні, наприклад, при випробуванні стабільності в умовах "прискореного" зістарювання.

Склад згідно з прикладом 8.28, описаний вище, змінювали, додаючи гліцерилдистеарат/пальмітостеарат і компенсуючи цю зміну за рахунок інших інгредієнтів складу, для одержання складів згідно з прикладами 10.1-10.5, таких як описано нижче в таблиці 23. Одержували округлі гранули, як, в цілому, описано вище у прикладі 8. Для обробки у суху суміш додавали компонент Precirol.

Таблиця 23

Композиція	Функція	8,28	10,1	10,2	10,3	10,4	10,5
Кальцифедіол	АФІ	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
Мігліол 812N	Підсилювач всмоктування	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
ВЧУ	Антиоксидант	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
МКЦ (Avicel PH 101)	Розріджувач і добавка для сферонізації	38,44	38,44	38,44	38,44	33,44	38,44
Ethocel Standard 10 Premium	Полімер, що забезпечує ПВ	20,00	10,00	12,50	×	17,50	20,00
Ethocel Standard 100 Premium	Полімер, що забезпечує ПВ	x	×	×	12,50	×	×
Compritol 888 ATO	Агент, що забезпечує ПВ	20,00	20,00	22,50	22,50	22,50	15,00
Precirol ATO 5	Добавка для ПВ/Агент, що зміцнює матрицю	X	10,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Gelucire 48/16	Підсилювач БД/Агент, що забезпечує ПВ	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Methocel K3 Premium LV	Зв'язуюча добавка	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Ароматизатор карамель	Смакоароматична добавка	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Тальк	Змащувальна речовина	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Очищена вода	Розріджувач для зв'язуючої речовини	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.

Досліджували профілі розчинення отриманих гранул згідно з прикладами 10.1 і 10.2, як описано вище у прикладі 8, або в незатверділому стані, або після затвердівання при 60 °C протягом заданих періодів часу, як зазначено нижче в таблиці 24 разом з початковими результатами розчинення.

Таблиця 24

	8,28 (незатв.)	10.1 (незатв.)	10,1 (затверд. 1 год.)	10,2 (незатв.)	10,2 (затверд. 1 год.)	10,2 (затверд. 2 години)	10,2 (затверд. 3 години)
Час (год.)	Середнє вивільн., %	Середнє вивільн., %	Середнє вивільн., %	Середнє вивільн., %	Середнє вивільн., %	Середнє вивільн., %	Середнє вивільн., %
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	26,70	50,20	49,10	34,80	34,30	28,80	23,80
2	36,20	64,20	63,20	46,80	47,90	48,20	45,30
3	43,00	73,10	72,10	55,30	56,90	57,10	54,30
4	48,00	79,40	78,00	61,70	63,30	63,40	60,30
5	52,40	83,50	82,30	66,70	68,30	68,30	65,00
6	56,00	86,90	85,40	70,70	72,30	72,30	68,80
8	62,20	90,70	89,20	76,70	78,40	78,10	74,40
10	67,40	93,30	91,80	81,70	83,10	82,80	79,00
12	71,8	95,00	93,50	85,50	86,80	86,20	82,60

Як показано в таблиці 24, незважаючи на те, що затвердівання і призводило до невеликого зниження вивільнення, воно не змінювало в значному ступені профілі початкового вивільнення складів.

Після зберігання в умовах "прискореного" зістарювання, тобто при 40 ºС і 75 % відн. вол.,

для затверділих складів можуть бути показані профілі вивільнення, які дуже схожі на початкові профілі вивільнення, при цьому для не затверділих складів може спостерігатися тенденція до погіршення профілів вивільнення через наявність нестабілізованих ліпідів у сполуках.

Приклад 11: Дослідження в дітей

Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження 3 фази проводиться, головним чином, або винятково в Сполучених Штатах Америки (США). У дослідження включені приблизно 108 задовольняючих критеріям суб'єктів при приблизно однаковому відношенні статей та стадій ХХН, віком від 8 до <18 років, що страждають від вторинного гіперпаратиреозу (ВГПТ), ХХН 3 або 4 стадії та недостатності вітаміну D (НВД). Початково були відібрані 72 суб'єкта віком від 12 до <18 років (когорта 1), і ще відібрані приблизно 36 суб'єктів віком від 8 до <12 років (когорта 2). Суб'єкти в обох когортах випадковим чином розподілені у відношенні 2:1 на дві групи лікування, які перед сном одержують дозування (a) складу кальцифедіолу з пролонгованим вивільненням, описаного у даному документі, або (b) відповідного плацебо протягом 26 тижнів. Суб'єкти з когорти 1, яким призначено введення сполуки кальцифедіолу, починають з дози 30 мкг/день, а по завершенню 12-тижневого періоду лікування переходять на збільшену дозу 60 мкг на день за умови, що (a) рівень iПТГ у плазмі не знизився щонайменше на 30 % відносно показника на вихідному рівні до лікування, (b) рівень кальцію в сироватці (скоректований за альбуміном) становить <9,8 мг/дл, (c) рівень фосфору в сироватці становить ≤5,5 мг/дл, і (d) загальний рівень 25-гідроксивітаміну D в сироватці становить ≤65 нг/мл. Початкове дозування в когорті 2 визначають на підставі проміжного аналізу даних, отриманих у когорті 1, як описано нижче. Ефективність складу кальцифедіолу при лікуванні ВГПТ оцінюють за декількома результатам рівня iПТГ у плазмі та 25-гідроксивітаміну D в сироватці, отриманим у період оцінки ефективності (ПОЕ), визначений як останні 6 тижнів 26-тижневого періоду лікування.

Інтерактивна система відповіді (ІСВ) забезпечує розподіл за групами лікування в дослідженні (з використанням згенерованого комп'ютером рандомізаційного коду, надаваного розробником ІСВ) та регулювання доз. Вибирається незалежна розсліплена Рада з моніторингу за даними безпеки (РМДБ) для контролювання IRS і підтвердження правильності всіх регульованих доз, а також для відстеження безпеки суб'єктів й ефективності складу кальцифедіолу з регулярними інтервалами.

Члени РМДБ також періодично перевіряють процедуру проведення дослідження для підтвердження того, що фіксуються всі необхідні дані в досить високій кількості (>95 %) та в зазначений строк (як правило, протягом 5 днів), і для своєчасної пропозиції відповідних заходів, спрямованих на виправлення будь-яких відзначених недоліків, для мінімізації пропуску даних. Конкретні обов'язки та види діяльності РМДБ визначені в статуті, затвердженому на організаційних зборах до початку дослідження. Зазначені обов'язки включають проведення проміжного аналізу даних, отриманих у когорті 1, для обґрунтування початкової дози для когорти 2, і проміжного аналізу даних, отриманих у когорті 2, для обґрунтування початкової дози для окремого дослідження 2 фази у суб'єктів віком від 1 місяця до <8 років.

Суб'єкти, що одержували лікування кальцитріолом або іншим 1α-гідроксильованим аналогом вітаміну D перед включенням у дослідження, або кальциміметиками перед включенням у дослідження, продовжують одержувати зазначені агенти протягом дослідження та проходять 8-тижневий період вимивання перед оцінкою на вихідному рівні.

Суб'єкти, які одержують добавку вітаміну D в кількості більше 1700 МО/день або 50000 МО (1250 мкг) на місяць перед включенням у дослідження, знижують дозу до ≤1,700 МО/день протягом дослідження та проходять 8-тижневий період вимивання перед оцінкою на вихідному рівні, якщо загальний рівень 25-гідроксивітаміну D в сироватці становить ≥30 нг/мл. Період вимивання є необов'язковим, якщо загальний рівень 25-гідроксивітаміну D в сироватці становить <30 нг/мл. Суб'єкти проходять 6-тижневий період наступного спостереження (ПНС) після завершення 26-тижневого періоду лікування або після дострокового завершення дослідження (ДЗД).

Проби крові збирають раз на тиждень, раз на два тижні або раз на місяць протягом 10-тижневого періоду скринінгу/визначення вихідного рівня перед лікуванням, 26-тижневого періоду лікування та 6-тижневого періоду ПНС після лікування. Декілька зразків для визначення РК збирають у всіх суб'єктів на 83 день через 0 (до введення дози), 6, 12, 24 годин (до введення дози на 84 день) і 48 годин (до введення дози на 85 день). Додаткові проби крові для РК збирають як в когорті 1, так і в когорті 2 у підгрупах з 10 суб'єктів, яким вводили склад кальцифедіолу, і з 5 суб'єктів, яким вводили плацебо протягом останніх 3 днів лікування на 12-й тиждень (до збільшення дози). Додаткові зразки для РК збирають у наступні моменти: 83 день: -2, 2, 4 і 8 годин. Проби крові для аналізу РК наприкінці дослідження збирають в інших підгрупах

із приблизно 20 суб'єктів (по 20 суб'єктів з кожної когорти) під час періоду ПНС після лікування. У кожній когорті пробують збирати зразки для РК у 10 суб'єктів, яким на ніч вводять кожне з дозувань (30 або 60 мкг) складу кальцифедіолу, для визначення кінцевого елімінаційного періоду напіввиведення (t1/2) 25-гідроксивітаміну D3 для кожної із зазначених доз.

Всі суб'єкти, дослідницький персонал і спонсор засліплені щодо проведеного лікування та даних про рівень іПТГ у плазмі, загального рівня 25-гідроксивітаміну D в сироватці та 25-гідроксивітаміну D3 в сироватці до завершення 26-тижневого лікування останнім суб'єктом. Розсліплені дані надаються в усі центри проведення дослідження в кінцевому звіті про клінічне дослідження.

РМДБ проводить проміжний аналіз даних, отриманих у 15 суб'єктів з когорти 1, які беруть участь в інтенсивному вибірковому контролі РК в останні три дні лікування на 12 тижні, для визначення відповідної початкової дози для когорти 2. РМДБ проводить другий проміжний аналіз даних, отриманих у 15 суб'єктів з когорти 2, які беруть участь в інтенсивному вибірковому контролі РК в останні три дні лікування на 12 тижні, для визначення відповідної початкової дози для окремого дослідження 2 фази у суб'єктів віком від 1 місяця до <8 років.

Кожний суб'єкт бере участь у дослідженні протягом не більше ніж приблизно 42 тижнів (2-тижневий період скринінгу/визначення вихідного рівня, 8-тижневий період вимивання, при необхідності, 26-тижневий період лікування складом кальцифедіолу або відповідним плацебо та 6-тижневий період оцінки ПНС).

Ключові параметри, що відслідковуються з регулярними інтервалами протягом дослідження, включають: рівень іПТГ у плазмі, рівень кальцію в сироватці (скоректований за сироватковим альбуміном), рівень фосфору в сироватці, рівень продукту CaxP в сироватці, загальний рівень 25-гідроксивітаміну D в сироватці, рівень 25-гідроксивітаміну D3 в сироватці та відношення кальцій:креатинін у сечі. Під час кожного візиту для дослідження відслідковували основні показники життєдіяльності (VS) та небажані явища (НЯ). Інші параметри, які відслідковувалися рідше, включали швидкий медичний огляд (МО), клінічні лабораторні показники (гематологію та клінічну біохімію, та біохімію сечі), а також відмічувані пацієнтом смакову привабливість та прийнятність. Електрокардіограми (ЕКГ) у дванадцятьох відведеннях одержували на вихідному рівні та після завершення дослідження або ДЗІ. Додаткові досліджувані параметри, включаючи рівень 1,25-дигідроксивітаміну D3 в сироватці, 24,25-дигідроксивітаміну D3 в сироватці, FGF23 у плазмі та кісткових маркерів у сироватці (кістково-специфічна лужна фосфатаза (КЛФ), С-кінцевий тілопептид колагену 1 типу (CTx), N-кінцевий пропептид проколагену 1 типу (P1NP) і тартрат-резистентна кисла фосфатаза 5b (TRAP 5b)), відслідковують із зазначеними інтервалами.

Суб'єкти з когорти 1 одержують дві стандартні дози (наприклад, капсули) та/або відповідні стандартні дози плацебо щодня перед сном для забезпечення початкової денної дози 30 мкг кальцифедіолу (один склад кальцифедіолу й один склад плацебо) або 0 мкг кальцифедіолу (дві стандартні дози плацебо). Відзначається будь-яке приймання їжі в межах 60 хвилин щодо введення лікарського засобу. Після завершення 12-тижневого лікування суб'єкти, яким призначено лікування активною речовиною, переходять на збільшену дозу 60 мкг на день (дві стандартні дози кальцифедіолу) за умови, що (a) рівень іПТГ у плазмі не знизився щонайменше на 30 % щодо показника на вихідному рівні до лікування, (b) скоректований рівень кальцію в сироватці становить <9,8 мг/дл, (c) рівень фосфору в сироватці становить ≤5,5 мг/дл, і (d) загальний рівень 25-гідроксивітаміну D в сироватці становить ≤65 нг/мл. Суб'єкти в когорті 2 одержують початкову денну дозу перед сном, визначену на підставі попереднього аналізу даних, отриманих в когорті 1, і переходять на нову збільшену дозу, яка у два рази вище початкової дози, після завершення 12-тижневого лікування за умови, що (a) рівень іПТГ у плазмі не знизився щонайменше на 30 % щодо показника на вихідному рівні до лікування, (b) скоректований рівень кальцію в сироватці становить <9,8 мг/дл, (c) рівень фосфору в сироватці становить >6,0 мг/дл, і (d) загальний рівень 25-гідроксивітаміну D в сироватці становить ≤65 нг/мл.

У суб'єктів з обох когорт скорочують дозу на одну капсулу на тиждень, при необхідності, не частіше ніж раз на два тижні, якщо задовольняється будь-який один із наступних критеріїв: підтверджений рівень іПТГ у плазмі становить <35 пг/мл (у суб'єктів із ХХН 3 стадії) або <70 пг/мл (у суб'єктів із ХХН 4 стадії), підтверджений рівень кальцію в сироватці (скоректований) становить >10,3 мг/дл, підтверджений загальний рівень 25-гідроксивітаміну D в сироватці становить >100 нг/мл, або підтверджений рівень фосфору в сироватці становить >5,5 мг/дл (у суб'єктів віком від 12 до <18 років) або >6,0 мг/дл (у суб'єктів віком від 8 до <12 років), за умови, що дослідник вирішив, що підвищений рівень фосфору в сироватці пов'язаний з введенням досліджуваного лікарського засобу, і прийняв належні та постійні заходи для контролювання

рівня фосфору в сироватці за допомогою початку проведення або регулювання якого-небудь способу терапії фосфат-зв'язуючими препаратами.

Зниження дози забезпечують шляхом постійного пропуску дози в конкретний день тижня у такий спосіб:

- Перше зниження дози: пропускаються дози в усі понеділки (Пн).
- Друге зниження дози: пропускаються дози в усі Пн і середи (Ср)
- Третє зниження дози: пропускаються дози в усі Пн, Ср і п'ятниці (Пт)
- Четверте зниження дози: пропускаються дози в усі Пн, Ср, Пт і неділі (Нд)

Будь-який суб'єкт, якому потрібне подальше зниження дози, припиняє приймання досліджуваних лікарських засобів і негайно переходить до 6-тижневого періоду ПНС.

Суб'єкти після зниження дози можуть проводити незапланований візит для оцінки безпеки, якщо дослідник вважатиме це доречним, для відбору проб у період ПНС протягом 48 годин після будь-якого зниження дози.

Загальний опис початкової та зниженої тижневої дози, в одиницях мкг, після кожного з чотирьох можливих знижень дози наведений нижче в таблиці 23:

Таблиця 23

	Щотижнева доза (мкг)				
Щодня (мкг)	Щотижня (мкг)	1е зниження	2е зниження	3е зниження	4е зниження
60	420	360	300	240	180
30	210	180	150	120	90
0	0	0	00	0	0

Суб'єкти припиняють лікування, якщо рівень іПТГ у плазмі перебуває на стійкому рівні <30 пг/мл (під час трьох візитів підряд), або підтверджений рівень кальцію в сироватці (скоректований) становить >11,0 мг/дл, і відновлюють приймання, коли рівень іПТГ ≥35 пг/мл, і рівень кальцію в сироватці <9,8 мг/дл, при наступному більше низькому рівні дозування.

Основним оцінюваним показником є зниження середньої концентрації іПТГ у плазмі щонайменше на 30 % щодо вихідного рівня перед лікуванням. Основним критерієм оцінки ефективності є частка суб'єктів у популяції, яка має намір одержувати лікування (ITT) (віком від 8 до <18 років), в яких досягнуто середнє зниження рівня іПТГ у плазмі щонайменше на 30 % щодо вихідного рівня перед лікуванням у порівнянні з плацебо у період ПОЕ.

Безпеку та переносимість оцінюють у популяції для визначення безпеки на підставі показників НЯ, МО, VS, гематології та клінічної біохімії, й ЕКГ.

Для проміжного аналізу показники РК при багаторазовому введенні дози (у стаціонарному стані) визначають у підгрупах пацієнтів як з когорти 1, так і з когорти 2, шляхом аналізу залежності концентрації 25-гідроксивітаміну D3 в сироватці від часу, отриманої при введенні складу кальцифедіолу (n=10) або плацебо (n=5) в останні три дні на 12ому тижні лікування.

Для кінцевого аналізу показники РК при багаторазовому введенні дози (у стаціонарному стані) визначають як в когорті 1, так і в когорті 2, шляхом аналізу залежності концентрації 25-гідроксивітаміну D3 в сироватці від часу, отриманої (a) при введенні кальцифедіолу або плацебо в останні три дні на 12ому тижні лікування та (b) після введення останньої дози в кожній групі, в якій вводять активну речовину.

Наступні параметри РК обчислюють за спостережуваними та скоректованими за вихідним рівнем значеннями концентрації 25-гідроксивітаміну D3: (a) площа під кривою залежності концентрації від часу (AUC), максимальну концентрацію, (Cmax), час досягнення максимальної концентрації (tmax) та концентрацію в стаціонарному стані (Css); і (b) t½, кліренс (CL/F) й об'єм розподілу (Vd/F), якщо це можливо. Вивчають відносну експозицію та пропорційність дозі.

Вторинні критерії оцінки ефективності включають частку суб'єктів з популяції, що виконала вимоги протоколу (PP), в яких було досягнуто середнє зниження рівня іПТГ у плазмі щонайменше на 30 % щодо вихідного рівня перед лікуванням у період ПОЕ, і частку суб'єктів з популяцій ITT і PP, в яких було досягнутий середній загальний рівень 25-гідроксивітаміну D в сироватці щонайменше 30 нг/мл, у сукупності та залежно від середньої щотижневої досліджуваної дози у період ПОЕ. Додаткові вторинні критерії оцінки включають час до досягнення середньої абсолютної зміни рівня 25-гідроксивітаміну D в сироватці та іПТГ у плазмі щодо вихідного рівня перед лікуванням; вплив PD на середній рівень кальцію в сироватці (скоректований), рівень фосфору в сироватці, рівень продукту CaxP в сироватці та відношення кальцій:креатинін у сечі; частку суб'єктів з кожної групи лікування з гіперкальціурією (>200 мг кальцію/г креатиніну), гіперкальціємією (якщо 2 візити підряд рівень кальцію в сироватці

становить >10,3 мг/дл) або гіперфосфатемією (якщо 2 візити підряд рівень фосфору в сироватці становить >5,5 мг/дл (для віку від 12 до <18 років) або >6,0 мг/дл (для віку від 8 до <12 років), що, приблизно, пов'язано з досліджуваним лікарським засобом); і частку суб'єктів, у яких 2 рази підряд значення iПТГ у плазмі становило ≤70 пг/мл.

Кінцеві критерії оцінки дослідження включають пов'язані з лікуванням зміни рівня FGF23 в сироватці, BAP в сироватці, CTx в сироватці, P1NP в сироватці, 1,25-дигідроксивітаміну D3 в сироватці, 24,25-дигідроксивітаміну D в сироватці та TRAP 5b в сироватці.

Представлений вище опис наведений винятково для ясності розуміння та не повинен вносити які-небудь зайві обмеження, тому що модифікації в рамках обсягу винаходу можуть бути очевидні для фахівців звичайної кваліфікації в даній області техніки.

Слід розуміти, що в даному описі та наступній формулі винаходу, якщо за контекстом не потрібно інше, слово "містити" і його форми, такі як "містить" і "що містить", мають на увазі включення зазначеного числового значення або стадії або групи числових значень або стадій, але не виключає якого(-ої) або іншого(-ої) числового значення або стадії або групи числових значень або стадій.

Передбачається, що якщо в описі композиції описані як такі, що включають компоненти або матеріали, то зазначені композиції також можуть складатися по суті з або складатися з будь-якої комбінації зазначених компонентів або матеріалів, якщо не описано інше. Аналогічно, передбачається, що якщо способи описані як такі, що включають конкретні стадії, то зазначені способи також можуть складатися по суті з або складатися з будь-якої комбінації зазначених стадій, якщо не описано інше. Винахід, ілюстративно описаний у даному документі, може бути підходящим чином реалізований під час відсутності якого(-ої) або елемента або стадії, який(-а) конкретним чином не описаний(-а) у даному документі.

Спосіб, описаний у даному документі, і його окремі стадії, можуть бути реалізовані на практиці вручну та/або в частково або повністю автоматизованому режимі, що забезпечується електронним обладнанням. Незважаючи на те, що способи були описані з посиланнями на конкретні варіанти реалізації, фахівцю звичайної кваліфікації в даній області техніки буде очевидно, що можна застосовувати інші способи виконання дій, пов'язаних зі способами. Наприклад, можна змінювати порядок різних стадій, не виходячи за рамки обсягу або сутності способу, якщо не описано інше. Крім того, деякі з окремих стадій можна поєднувати, пропускати або розділяти на додаткові стадії.

Зміст усіх патентів, публікацій та довідкових матеріалів, цитованих у даному документі, повністю включений у даний документ за допомогою посилання. У випадку протиріч між даним описом і включеними в нього патентами, публікаціями та довідковими матеріалами, перевагу слід віддавати даному опису.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтичний склад вітаміну D у вигляді сферонізованих гранул із пролонгованим вивільненням для перорального застосування, що містить від 0,01 до 1 мас. % сполуки вітаміну D, яка являє собою 25-гідроксивітамін D і/або кальцифедіол, диспергованої в полімерній композиції, яка є нерозчинною у воді та є водопроникною, яка містить від 1 до 20 мас. % етилцелюлози, від 30 до 50 мас. % добавки для сферонізації, що містить мікрокристалічну целюлозу, від 1 до 20 мас. % підсилювача всмоктування, що містить C8-C10-тригліцериди, і від 1 до 15 мас. % зв'язувальної речовини, що являє собою простий ефір целюлози, який включає гідроксипропілметилцелюлозу з низькою в'язкістю, що має в'язкість 2 % водного середовища за 20 °C від 2 до 6 сП, де гранула має розмір частинок у діапазоні від 500 мкм до 2,8 мм.

2. Склад за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполука на основі вітаміну D являє собою кальцифедіол.

3. Склад за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що гранули мають розмір частинок у діапазоні від 250 мкм до 2,8 мм.

4. Склад за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що гранули мають розмір частинок в діапазоні від 250 мкм до 2 мм.

5. Фармацевтичний склад у вигляді сферонізованих гранул із пролонгованим вивільненням, що містить 25-гідроксивітамін D у кількості від 0,01 до 1 мас. %, диспергований в етилцелюлозі, що міститься в кількості від 1 до 10 мас. %, і що додатково містить середньоланцюгові тригліцериди в кількості від 1 до 15 мас. %, добавку для сферонізації у кількості від 40 до 60 мас. %, що являє собою мікрокристалічну целюлозу, і зв'язувальну речовину в кількості від 1 до 15 мас. %, що являє собою гідрофільний простий ефір целюлози з низькою в'язкістю, що має в'язкість 2 % водного середовища при 20 °C від 2 сП до 6 сП.

6. Склад за п. 5, який **відрізняється** тим, що додатково містить один або більше моно-, ді- і триацилгліцеридів бегенової кислоти.

7. Склад за п. 5 або 6, який **відрізняється** тим, що гранули мають розмір частинок у діапазоні від 250 мкм до 2,8 мм.

8. Склад за будь-яким із пп. 5-7, який **відрізняється** тим, що гранули мають розмір частинок в діапазоні від 250 мкм до 2 мм.

9. Пероральна лікарська форма, яка містить склад за будь-яким із пп. 1-4.

10. Пероральна лікарська форма з п. 9, яка **відрізняється** тим, що склад розміщений в оболонці капсули.

11. Пероральна лікарська форма за п. 9, яка **відрізняється** тим, що склад розміщений у саше.

12. Пероральна лікарська форма, яка містить склад за будь-яким із пп. 5-8.

13. Пероральна лікарська форма за п. 12, яка **відрізняється** тим, що склад розміщений у саше.

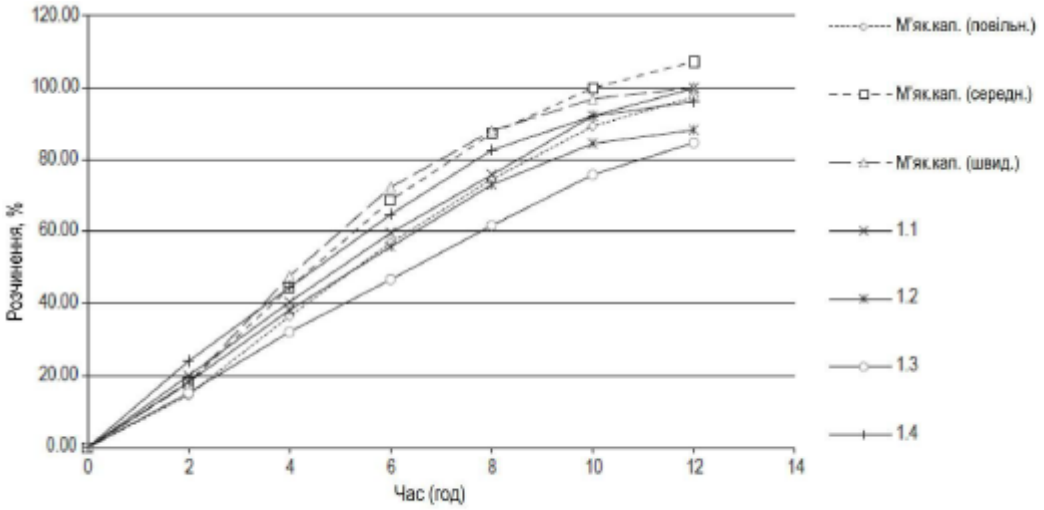
14. Застосування складу за будь-яким із пп. 1-8 для одержання лікарського засобу для лікування захворювання або стану, сприйнятливого до вітаміну D.

15. Застосування за п. 14, яке **відрізняється** тим, що лікарський засіб призначений для лікування пацієнта дитячого віку або пацієнта літнього віку.

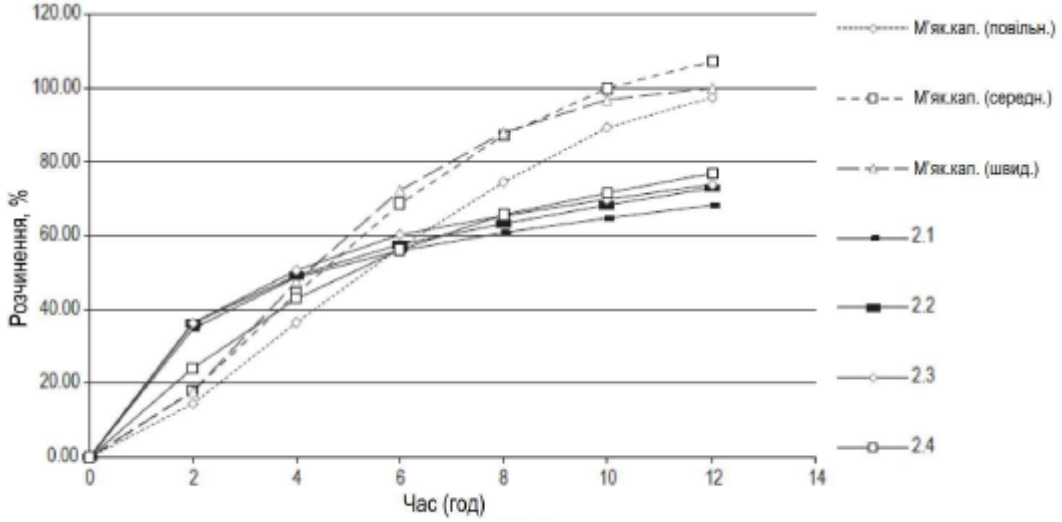
16. Застосування за п. 14, яке **відрізняється** тим, що лікарський засіб призначений для введення способом, який включає розсипання складу на субстрат перед пероральним прийманням усередину складу та субстрату.

17. Застосування за п. 14, яке **відрізняється** тим, що лікарський засіб призначений для введення способом, який включає диспергування складу в суспендуючій основі перед пероральним прийманням усередину складу та суспендуючої основи.

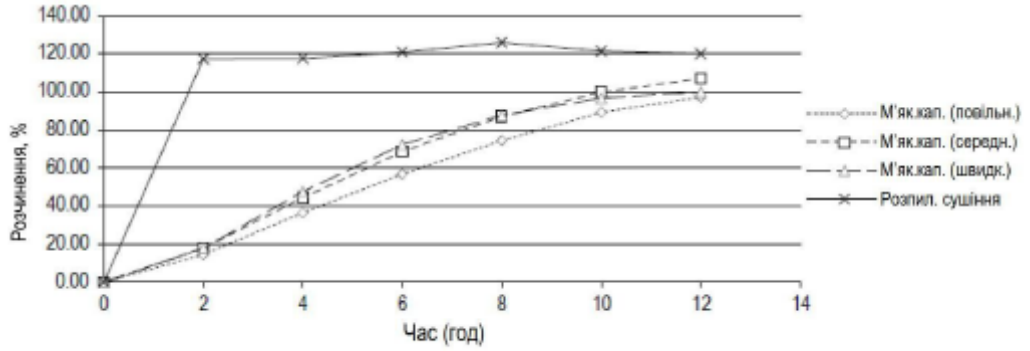
18. Застосування за будь-яким із пп. 14-17, яке **відрізняється** тим, що лікарський засіб лікує пацієнта, що страждає на гіперпаратиреоз, викликаний хронічною хворобою нирок.



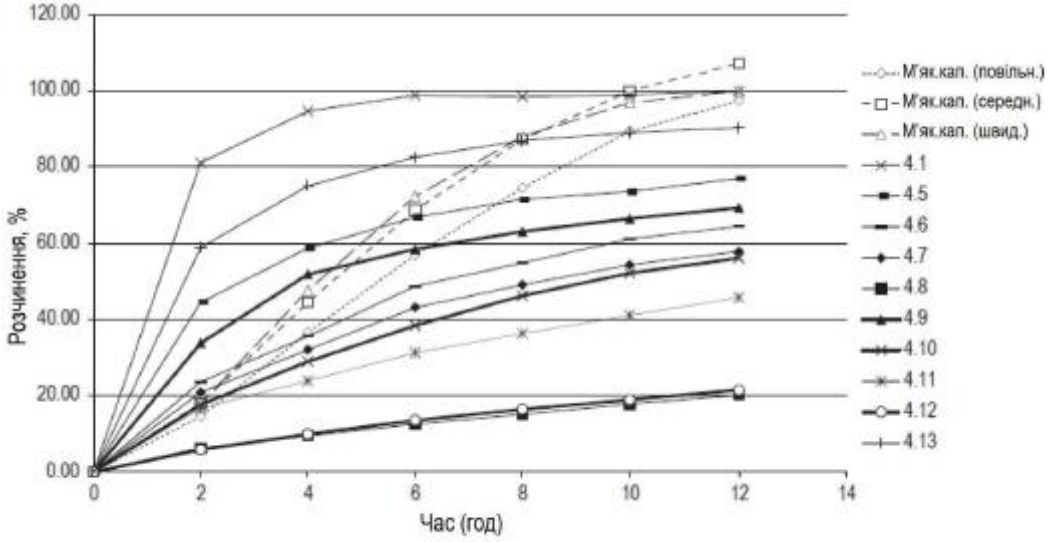
Фіг. 1



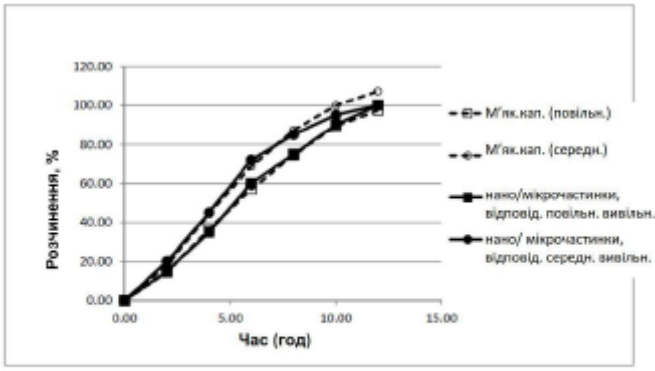
Фіг. 2



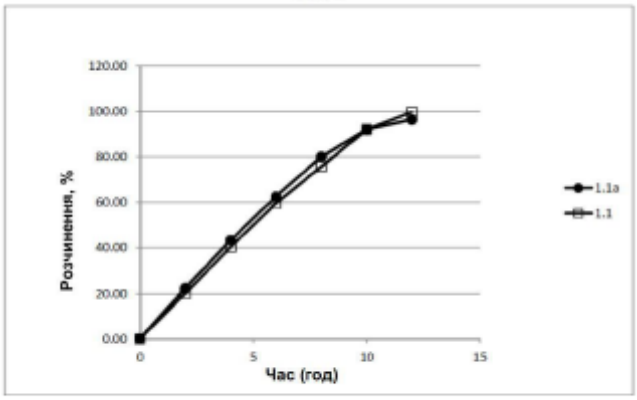
Фіг. 3



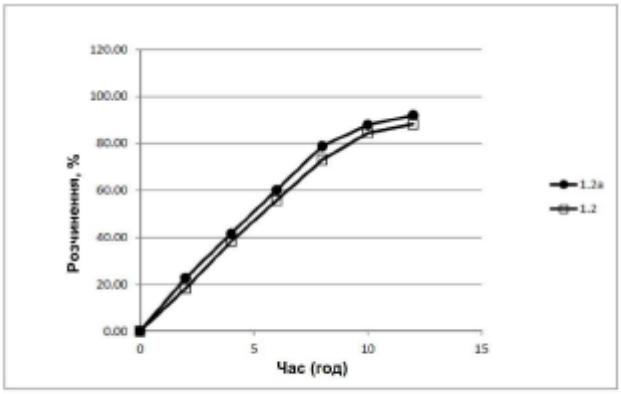
Фіг. 4



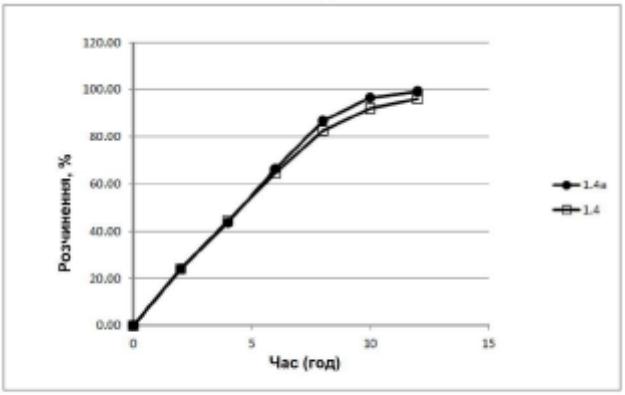
Фіг. 5



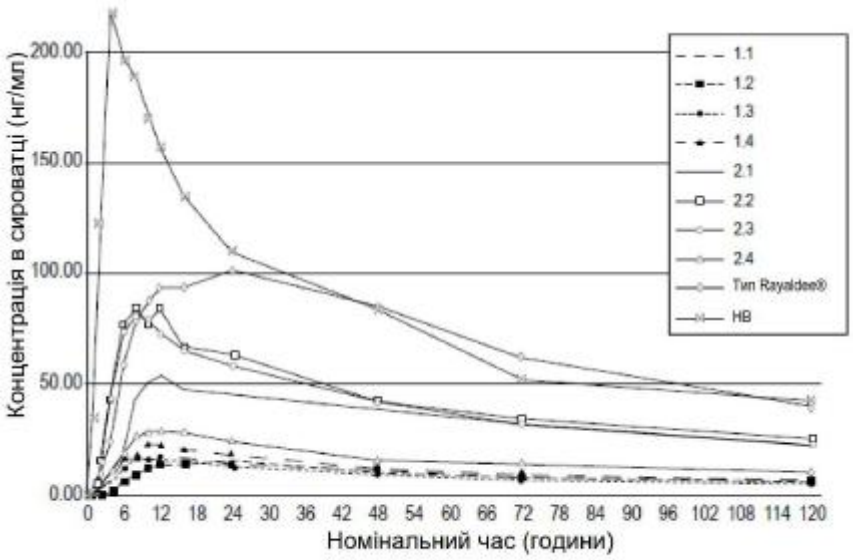
Фіг. 6



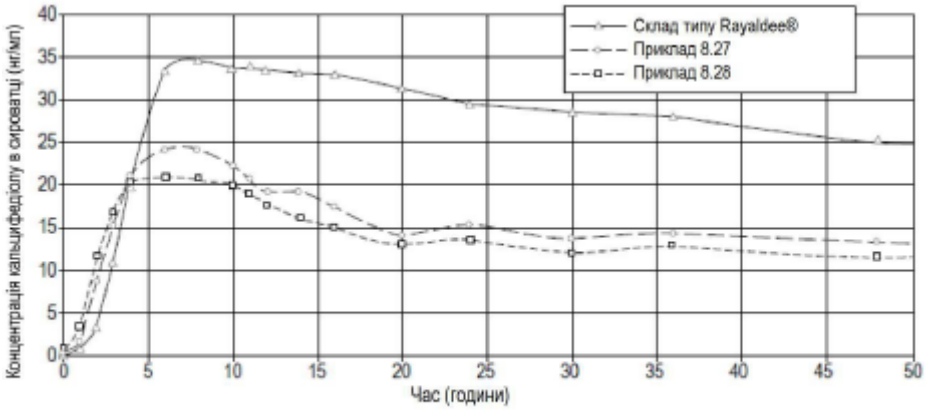
Фіг. 7



Фіг. 8



Фіг. 9



Фіг. 10

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

ДО "Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій", вул. Дмитра Годзенка, 1, м. Київ – 42, 01601