

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202190633** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2021.07.12

(22) Дата подачи заявки
2019.08.30

(51) Int. Cl. *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)

(54) **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ПЕДИАТРИИ, СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) 62/725,940

(32) 2018.08.31

(33) US

(86) PCT/IB2019/057360

(87) WO 2020/044314 2020.03.05

(71) Заявитель:

**ОПКО АЙЭЛЭНД ГЛОБАЛ
ХОЛДИНГЗ, ЛТД. (КУ)**

(72) Изобретатель:

**Дешпанде Прафул Балавант, Квинлэн
Стефен Джеймс, Голек Марта,
О'Брайан Джон Джерард, Макдоналд
Джеймс Джозеф, Элсиддиг Реем
Эламеин, О'Ши Кен (IE)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Описаны лекарственные формы соединения на основе витамина D для применения в педиатрии и формы с модифицированным высвобождением и способы их получения и применения.

A1

202190633

202190633

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-567332EA/045

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ПЕДИАТРИИ, СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

Уровень техники

Перекрестная ссылка на родственные заявки

[1] Настоящим заявлен приоритет в соответствии с §119(e) Раздела 35 Свода законов США на основании предварительной заявки на патент США №62/725940, поданной 31 августа 2018 года, содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Область техники

[2] Изобретение относится в целом к лекарственным формам соединений на основе витамина D, например, кальцифедиола, включая формы, подходящие для применения в педиатрии, и к способам их получения и применения.

Краткое описание родственной технологии

[3] Соединения на основе витамина D традиционно вводят в составах с немедленным высвобождением. Недавно были описаны несколько лекарственных форм соединений на основе витамина D с модифицированным высвобождением, например, в форме восковой матрицы. Настоящее изобретение относится к препаратам витамина D, включая препараты с пролонгированным высвобождением и препараты, подходящие для применения в популяциях пациентов детского возраста. Были описаны составы для доставки активного витамина D, его аналогов и прогормонов, включая несколько лекарственных форм с пролонгированным высвобождением. Один из таких составов реализуется в США под торговой маркой RAYALDEE® (кальцифедиол) и представляет собой продукт, одобренный для лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 3 и 4 стадии. В инструкции по применению указанного лекарственного средства указано, что состав с замедленным высвобождением RAYALDEE® представляет собой состав 25-гидроксивитамина D₃ на восковой основе с пролонгированным высвобождением.

Краткое описание

[4] Один из аспектов изобретения, описанного в настоящем документе, представляет собой состав витамина D, содержащий соединение на основе витамина D, необязательно 25-гидроксивитамин D или кальцифедиол, диспергированное в полимерной композиции. В некоторых вариантах реализации состав может представлять собой состав с пролонгированным высвобождением, например, для перорального применения.

[5] Другой аспект изобретения, описанного в настоящем документе, представляет собой состав витамина D, содержащий соединение на основе витамина D, необязательно 25-гидроксивитамин D или кальцифедиол, заключенное внутри полимерной сетки. Полимер может быть нерастворимым в воде и необязательно может набухать в ней. В некоторых вариантах реализации состав может представлять собой состав с пролонгированным высвобождением, например, для перорального применения.

[6] Другой аспект изобретения, описанного в настоящем документе, представляет

собой состав в виде сферонизированных гранул, содержащий соединение на основе витамина D, необязательно 25-гидроксивитамин D или кальцифедиол, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах реализации состав может представлять собой состав с пролонгированным высвобождением, например, для перорального применения.

[7] Другой аспект изобретения, описанного в настоящем документе, представляет собой состав витамина D, содержащий соединение на основе витамина D, необязательно 25-гидроксивитамин D или кальцифедиол, диспергированное в смеси глицеридов жирных кислот. В некоторых вариантах реализации состав может представлять собой состав с пролонгированным высвобождением, например, для перорального применения.

[8] Другой аспект изобретения, описанного в настоящем документе, представляет собой состав в виде нано/микрочастиц, содержащий соединение на основе витамина D, необязательно 25-гидроксивитамин D или кальцифедиол, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах реализации состав в виде нано/микрочастиц может обеспечивать пролонгированное высвобождение соединения на основе витамина D, например, благодаря применению полимера, обеспечивающего пролонгированное высвобождение, в качестве вспомогательного вещества.

[9] Другой аспект изобретения, описанного в настоящем документе, представляет собой состав в виде липидных микрочастиц, содержащий соединение на основе витамина D, необязательно 25-гидроксивитамин D или кальцифедиол, и фармацевтически приемлемый липид. В некоторых вариантах реализации состав может представлять собой состав с пролонгированным высвобождением, например, для перорального применения.

[10] Другой аспект изобретения, описанного в настоящем документе, представляет собой состав в виде гранул непарель, содержащий соединение на основе витамина D, необязательно 25-гидроксивитамин D или кальцифедиол, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах реализации состав может представлять собой состав с пролонгированным высвобождением, например, для перорального применения. В некоторых вариантах реализации вспомогательное вещество может включать покрытие полимера, обеспечивающего пролонгированное высвобождение.

[11] Другой аспект изобретения, описанного в настоящем документе, представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую соединение на основе витамина D, необязательно 25-гидроксивитамин D или кальцифедиол, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, выбранное из одного или более вспомогательных веществ из группы усилителей всасывания, добавок для сферонизации, не растворимого в воде полимера и связывающего вещества. В некоторых вариантах реализации состав может представлять собой состав с пролонгированным высвобождением, например, для перорального применения.

[12] Другой аспект изобретения, описанного в настоящем документе, представляет собой липидный состав витамина D, полученный распылительной кристаллизацией, содержащий соединение на основе витамина D, необязательно 25-гидроксивитамин D или

кальцифедиол, агент, обеспечивающий пролонгированное высвобождение, и поверхностно-активное вещество. В некоторых вариантах реализации состав может представлять собой состав с пролонгированным высвобождением, например, для перорального применения.

[13] Другой аспект изобретения, описанного в настоящем документе, представляет собой фармацевтическую партию лекарственных форм, содержащих состав согласно изобретению, описанному в настоящем документе, и дополнительно характеризующуюся незначительными различиями профилей высвобождения в результате растворения *in vitro* для разных лекарственных форм. В некоторых вариантах реализации лекарственные формы могут представлять собой лекарственные формы с пролонгированным высвобождением, например, для перорального применения.

[14] Другой аспект изобретения, описанного в настоящем документе, представляет собой фармацевтические партии лекарственных форм, содержащих состав согласно изобретению, описанному в настоящем документе, и дополнительно характеризующуюся незначительными различиями профилей высвобождения в результате растворения *in vitro* в разных партиях. В некоторых вариантах реализации лекарственные формы могут представлять собой лекарственные формы с пролонгированным высвобождением, например, для перорального применения.

[15] Другой аспект изобретения, описанного в настоящем документе, представляет собой способы получения фармацевтических составов и лекарственных форм. В некоторых вариантах реализации способ может представлять собой способ получения фармацевтического состава с пролонгированным высвобождением, включающий смешение соединения на основе витамина D с не растворимым в воде полимером и необязательно дополнительное смешение по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, выбранным из одного или более разбавителей, усилителей всасывания и связывающих веществ.

[16] Другой аспект изобретения, описанного в настоящем документе, представляет собой способ повышения однородности профилей высвобождения *in vitro* в разных партиях состава соединения на основе витамина D с пролонгированным высвобождением, включающий смешение соединения на основе витамина D с не растворимым в воде полимерным материалом и необязательно с одним или более дополнительными вспомогательными веществами.

[17] Другой аспект изобретения, описанного в настоящем документе, представляет собой способ лечения заболевания или состояния, восприимчивого к витамину D, включающий введение состава или лекарственной формы согласно изобретению, описанному в настоящем документе, пациенту, нуждающемуся в этом.

[18] Предполагается, что для композиций и способов, описанных в настоящем документе, необязательные отличительные признаки, включая, но не ограничиваясь указанными, компоненты, диапазоны их содержания в композиции, заместители, условия и стадии, выбраны из разных аспектов, вариантов реализации и примеров, предложенных в

настоящем документе.

[19] Дополнительные аспекты и преимущества будут понятны специалистам обычной квалификации в данной области техники после изучения последующего подробного описания, а также чертежей. Несмотря на то, что композиции и способы допускают возможность их реализации в разных формах, в последующее описание включены конкретные варианты реализации, и предполагается, что описание является иллюстративным и не предназначено для ограничения изобретения конкретными вариантами реализации, описанными в настоящем документе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[20] Для облегчения понимания настоящего изобретения прилагаются четыре фигуры с графическими материалами.

[21] На ФИГ. 1 показаны профили высвобождения в результате растворения содержащих кальцифедиол округлых гранул на основе Eudragit согласно изобретению, описанному в настоящем документе, которые сравнивают с профилями высвобождения в результате растворения состава в виде мягких капсул на основе восковой матрицы.

[22] На ФИГ. 2 показаны профили высвобождения в результате растворения содержащих кальцифедиол округлых гранул на основе этилцеллюлозы (ЭЦ) согласно изобретению, описанному в настоящем документе, которые сравнивают с профилями высвобождения в результате растворения состава в виде мягких капсул на основе восковой матрицы.

[23] На ФИГ. 3 показан профиль высвобождения в результате растворения состава, содержащего кальцифедиол, в виде нано/микрочастиц, высушенных распылением, согласно изобретению, описанному в настоящем документе, который сравнивают с профилями высвобождения в результате растворения состава в виде мягких капсул на основе восковой матрицы.

[24] На ФИГ. 4 показаны профили высвобождения в результате растворения составов на липидной основе, содержащих кальцифедиол, полученных распылительной кристаллизацией, согласно изобретению, описанному в настоящем документе, который сравнивают с профилями высвобождения в результате растворения состава в виде мягких капсул на основе восковой матрицы.

[25] На ФИГ. 5 показаны профили высвобождения в результате растворения составов кальцифедиола в виде мягких капсул на восковой основе и составов в виде нано/микрочастиц, таких как описано в примере 3.

[26] На каждой из ФИГ. 6-8 показаны профили высвобождения схожих партий составов в виде округлых гранул на основе Eudragit согласно изобретению, описанному в настоящем документе, для которых продемонстрирована однородность показателей в разных партиях.

[27] На ФИГ. 9 показаны профили зависимости средней концентрации кальцифедиола в сыворотке от времени с поправкой на исходный уровень и вводимую дозу для составов с пролонгированным высвобождением, которые испытывали на минипигах

согласно примерам 1, 2 и 7.

[28] На ФИГ. 10 показаны профили зависимости концентрации кальцифедиола в сыворотке от времени с поправкой на исходный уровень для составов с пролонгированным высвобождением, которые испытывали на людях согласно примеру 9.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[29] Существует потребность в улучшенном составе для более безопасной доставки соединений на основе витамина D, включая кальцифедиол, включая составы с пролонгированным высвобождением, а также в улучшенных составах, подходящих для доставки пациентам детского возраста. Варианты реализации настоящего изобретения могут удовлетворять указанные потребности и обеспечивать широкий спектр лекарственных форм с пролонгированным высвобождением, а также усовершенствованные способы получения указанных составов и лекарственных форм. Можно получать составы, которые могут быть биоэквивалентными коммерчески одобренной системе на основе воска, но которые также могут обеспечивать отличительные профили пролонгированного высвобождения в результате растворения *in vitro* и биодоступности *in vivo*. Можно получать составы, подходящие как для популяций пациентов детского возраста, так и для популяций взрослых пациентов, и применять их, например, для повышения уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке, и лечения таким образом дефицита витамина D и других нарушений, включая заболевания и болезненные состояния почек.

[30] Необходимость разработки состава 25-гидроксивитамина D для применения в педиатрии дала импульс проведению опытных разработок, в которых изучали несколько разных стратегий для обеспечения биодоступной пероральной лекарственной формы с пролонгированным высвобождением и привлекательным вкусом, которую можно легко проглатывать. Указанные стратегии включали получение округлых гранул с применением технологии экструзионной сферонизации с использованием покрытий и без них, технологии нанесения покрытия на инертные затравочные гранулы, такие как гранулы нонпарель, с применением псевдооживленного слоя (Wurster), технологии нано/микродисперсных частиц и технологии получения липидных микрочастиц путем распылительной кристаллизации/замораживания распылением/охлаждения распылением.

[31] Попытки получения пероральных составов с пролонгированным высвобождением для разных возрастных групп привели к некоторым удивительным и неожиданным результатам. Например, несмотря на то, что в нескольких опытах с применением распылительной кристаллизации смеси на восковой основе были обеспечены профили пролонгированного высвобождения в результате растворения, ни один из них не соответствовал в достаточной степени профилю высвобождения в результате растворения матричных составов на восковой основе, известных из уровня техники; напротив, составы в виде полимерных округлых гранул на водной основе, для получения которых применяли технологию экструзии и сферонизации, обеспечивали улучшенные составы 25-гидроксивитамина D с пролонгированным высвобождением. Указанные составы удовлетворяли всем критериям, предусмотренным для применения в педиатрии, а помимо

этого подходили также для применения у взрослых с учетом данных растворения *in vitro*. В некоторых вариантах реализации составы в виде полимерных округлых гранул на водной основе могут устранять потребность в нанесении покрытий для получения биоэквивалентного продукта и обеспечивать однородные и воспроизводимые свойства и однородные и воспроизводимые профили высвобождения *in vitro* для разных лекарственных форм и в разных партиях.

[32] В настоящем документе раскрыты и описаны составы витамина D с пролонгированным высвобождением, включая составы, подходящие для доставки пациентам детского возраста, нуждающимся в указанном лечении. Указанные составы также могут подходить для лечения взрослых, нуждающихся в указанном лечении, например, с дефицитом витамина D и с вторичным гиперпаратиреозом, и с другими заболеваниями и болезненными состояниями, связанными с витамином D. Составы и стратегии получения составов, описанные в настоящем документе, можно применять для обеспечения составов, биоэквивалентных коммерчески одобренному составу кальцифедиола с пролонгированным высвобождением, но имеющих форму, которая может быть доставлена пациентам детского возраста. Указанные формы включают традиционные капсулы, «легко вскрываемые» капсулы или саше, которые можно вводить, высыпая все содержимое в малое количество жидкости или на малое количество мягких продуктов питания. Помимо разработки нескольких составов, подходящих для пациентов детского возраста, настоящее изобретение также привело к разработке способа снижения различий профилей растворения для разных стандартных доз и в разных партиях, и к тому, что указанные улучшенные составы имеют более однородные профили высвобождения в результате растворения *in vitro* и *in vivo*.

[33] Согласно одному из аспектов составы с пролонгированным высвобождением содержат соединение на основе витамина D и компонент, обеспечивающий пролонгированное высвобождение. Согласно другому аспекту указанные составы с пролонгированным высвобождением имеют форму сферонизированных гранул или препарата из множества дисперсных частиц. Согласно одному из аспектов составы содержат сферонизированные гранулы, содержащие компонент, обеспечивающий пролонгированное высвобождение, выбранный из полимерного и/или липидного компонента. Полимер выбран из не растворимого в воде полимера и может необязательно включать водорастворимый полимер. Активное вещество, такое как кальцифедиол, может быть заключено внутри полимерной сетки для пролонгированного высвобождения *in vivo*. Согласно другому аспекту состав может представлять собой состав в виде нано/микрочастиц, например, полученный эмульгированием с последующей сушкой распылением/лиофилизацией, например, способом эмульгирования-диффундирования-распыления/лиофилизации, описанным в настоящем документе. Согласно другому аспекту составы могут представлять собой порошковые составы, например, полученные путем распылительной кристаллизации. Согласно другому аспекту состав может представлять собой затравочную гранулу с покрытием, обеспечивающим пролонгированное

высвобождение. Согласно другому аспекту состав может представлять собой гранулу, содержащую активное вещество.

[34] Состав и/или лекарственная форма согласно изобретению, описанному в настоящем документе, может не содержать воски. В некоторых вариантах реализации состав и/или лекарственная форма может не содержать углеводородные воски. В некоторых вариантах реализации состав и/или лекарственная форма может не содержать парафин. Состав и/или лекарственная форма согласно изобретению, описанному в настоящем документе, может не содержать углеводородные масла. В некоторых вариантах реализации состав и/или лекарственная форма может не содержать минеральное масло. Согласно другому аспекту лекарственная форма может не содержать оболочку капсулы. В некоторых вариантах реализации лекарственная форма может не содержать мягкую оболочку капсулы. Например, состав и/или лекарственная форма согласно изобретению, описанному в настоящем документе, может не содержать углеводородные воски и углеводородные масла.

[35] Как описано в патентах США № 8207149 и 8361488, известные из уровня техники составы на восковой основе обеспечивали твердый или полутвердый воскообразный фармацевтический состав, который связывается с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) с возможностью высвобождения и высвобождает кальцифедиол контролируемым образом. Состав включает воскообразный агент-носитель, обеспечивающий контролируемое высвобождение, липоидный агент, масляный наполнитель и соединение на основе кальцифедиола, которое обеспечивает состав, который является твердым или полутвердым при комнатной температуре и полутвердым или жидким при температуре тела. В патенте США №9861644 описан состав на восковой основе, который является подходящим терапевтическим средством и имеет продолжительный срок хранения. В патентах описано, что липоидный агент высвобождает кальцифедиол в ЖКТ субъекта, и, не желая быть связанными каким-либо конкретным теоретическим механизмом действия, полагают, что липоидный агент может выполнять одну или более предпочтительных функций, таких как создание микроэмульсии масляного наполнителя в ЖКТ; обеспечение пролонгированного удерживания в желудке, например, благодаря биоадгезивным свойствам, в результате чего состав взаимодействует со слизистым слоем желудка и/или кишечника; и/или усиление всасывания соединения на основе кальцифедиола.

[36] Твердый парафиновый воск действует в качестве агента, обеспечивающего контролируемое высвобождение, который обеспечивает образование твердой или полутвердой липидной системы при температуре тела и получение состава, который постепенно высвобождает активный ингредиент в процессе эрозии. Указанный воск действует как агент, контролирующей скорость, и отвечает, главным образом, за механизм механической эрозии. Среда, присутствующая в ЖКТ, проникает в воск и впоследствии способствует медленному высвобождению кальцифедиола. Минеральное масло представляет собой смесь очищенных жидких насыщенных алифатических и циклических углеводов, полученную из нефти. Минеральное масло применяется в качестве

наполнителя в составах, известных из уровня техники, и также может влиять на всасывание кальцифедиола. Гипромеллоза в составах, известных из уровня техники, действует в качестве стабилизатора высвобождения, который способствует стабилизации высвобождения кальцифедиола в стационарных/стабильных условиях. Гипромеллоза стабилизирует свойства высвобождения воскового состава, известного из уровня техники, в течение предполагаемого срока хранения продукта. Глицерина моностеарат 40•55 (тип I) представляет собой амфифильное поверхностно-активное вещество, которое образует смешанные мицеллы с лауроилмакрогол-32-глицеридами (Gelucire 44/14). Гелуциры образуются в результате реакции этерификации между полярным полиэтиленгликолем (ПЭГ) и аполярными растительными маслами или жирными кислотами. Основными жирными кислотами, входящими в состав гелуциров, являются стеариновая, пальмитиновая и лауриновая кислота в зависимости от их классов. Они представляют собой неионогенные растворимые или диспергируемые в воде чистые поверхностно-активные вещества, которые повышают растворимость и пероральную биодоступность гидрофобных АФИ, таких как соединения на основе витамина D (например, кальцифедиол). Гелуциры обладают уникальными характеристиками поверхностно-активного вещества, которые повышают растворимость и смачиваемость АФИ (например, кальцифедиола) как *in vitro*, так и *in vivo*. Улучшенная растворимость лекарственного средства *in vivo* способствует всасыванию и, таким образом, биодоступности. Гелуциры действуют как эмульгаторы/агенты, повышающие растворимость, которые способствуют растворению нерастворимого кальцифедиола посредством механизмов эмульгации и солюбилизации и тем самым повышают биодоступность кальцифедиола. Указанные липоидные агенты также выполняют одну или более функций, таких как создание микроэмульсии масляного наполнителя в ЖКТ; обеспечение пролонгированного удерживания в желудке, например, благодаря биоадгезивным свойствам, в результате чего состав взаимодействует со слизистым слоем желудка и/или кишечника; и/или усиление всасывания соединения на основе кальцифедиола. Высвобождение из воскового состава происходит постепенно благодаря механической эрозии и/или постепенному разрушению восковой композиции. Воск, а также эмульгаторы, может способствовать всасыванию и, кроме того, может обеспечивать свойства биодоступности кальцифедиола. Это может повышать удерживание кальцифедиола в ЖКТ и более длительное и системное всасывание, что улучшает его биофармацевтические параметры.

[37] Составы на основе нерастворимых полимеров, описанные в настоящем документе (включая формы в виде округлых гранул), высвобождают активное вещество посредством механизмов диффузии и/или эрозии. Активный(-ые) агент(-ы), такой(-ие) как кальцифедиол, может(могут) быть заключен(-ы) внутри полимерной сетки. На поверхности состава (например, округлых гранул) образуются капилляры, через которые проникает среда из ЖКТ, что способствует медленному высвобождению активного вещества в результате диффузии через полимерную сетку в округлой(-ых) грануле(-ах) или лекарственных формах других типов. В указанных составах среднепочечные

триглицериды (например, миглиол) действуют в качестве агента, повышающего растворимость, который повышает растворимость, например, кальцифедиола. В отсутствие специально подобранных дополнительных ингредиентов механизмы микроэмульгирования и биоадгезии не запускаются, как в случае известных из уровня техники составов на восковой основе. Степень и динамика распада воска и полимера также могут быть разными в двух указанных разных составах.

[38] Предполагается, что составы и лекарственные формы, и соответствующие способы их получения и применения, включают варианты реализации, включающие любые комбинации одного или более дополнительных необязательных элементов, отличительных признаков и стадий, которые дополнительно описаны ниже (включая и те, что показаны на фигурах), если не утверждается иное.

[39] На юрисдикционных территориях, на которых запрещено патентование способов, которые предусматривают реализацию в организме человека, значение термина «введение» композиции субъекту-человеку должно быть ограничено назначением контролируемого вещества, которое субъект-человек будет вводить самостоятельно каким-либо способом (например, перорально, путем ингаляции, посредством местного нанесения, инъекции, введения и т.д.). Предполагается максимально широкое обоснованное толкование, которое соответствует законам или постановлениям, определяющим патентоспособный объект. На юрисдикционных территориях, на которых не запрещено патентование способов, которые предусматривают реализацию в организме человека, «введение» композиций включает как способы, реализуемые в организме человека, так и вышеупомянутые действия.

[40] В настоящем документе термин «содержащий» указывает на возможное включение других агентов, элементов, стадий или отличительных признаков помимо тех, что указаны конкретным образом.

[41] В настоящем документе термин «масс.%» относится к частям по массе в пересчете на общую массу описанного объекта, например, в пересчете на общую массу части, содержащей витамин D, по умолчанию, или в пересчете на общую массу состава, если это допускается по контексту или описано явным образом.

[42] В настоящем документе термины «контролируемое высвобождение» и «модифицированное высвобождение» используются взаимозаменяемо и относятся к высвобождению соединения на основе витамина D, способом, отличным от немедленного высвобождения. В настоящем документе термины «продолжительное высвобождение», «замедленное высвобождение» и «продолжительное высвобождение» используются взаимозаменяемо и относятся к высвобождению соединения на основе витамина D в течение более продолжительного периода времени по сравнению со сравнимым составом с немедленным высвобождением.

[43] В настоящем документе термин «25-гидроксивитамин D» относится к одному или более из 25-гидроксивитамина D₂, 25-гидроксивитамина D₃, 25-гидроксивитамина D₄, 25-гидроксивитамина D₅, 25-гидроксивитамина D₇ и их комбинаций. В частности,

предполагается, что в любом варианте реализации, описанном в настоящем документе, 25-гидроксивитамин D может состоять из 25-гидроксивитамина D3, 25-гидроксивитамина D2 или комбинации 25-гидроксивитамина D3 и 25-гидроксивитамина D2 или включать их. Например, в частности, предполагается, что в любом варианте реализации, описанном в настоящем документе, 25-гидроксивитамин D может состоять из 25-гидроксивитамина D3 или включать его. Общий уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке относится общему уровню всех указанных форм 25-гидроксивитамина D, измеренному в исследовании, если не указана конкретная форма 25-гидроксивитамина D.

[44] В настоящем документе термин «1,25-дигидроксивитамин D» относится к одному или более из 1,25-дигидроксивитамина D2, 1,25-дигидроксивитамина D3, 1,25-дигидроксивитамина D4, 1,25-дигидроксивитамина D5, 1,25-дигидроксивитамина D7 и их комбинаций. Например, 1,25-дигидроксивитамин D может включать 1,25-дигидроксивитамин D2, 1,25-дигидроксивитамин D3 или комбинацию 1,25-дигидроксивитамина D2 и 1,25-дигидроксивитамина D3. В частности, предполагается, что в любом варианте реализации, описанном в настоящем документе, 1,25-дигидроксивитамин D может состоять из 1,25-дигидроксивитамина D3, 1,25-дигидроксивитамина D2 или комбинации 1,25-дигидроксивитамина D3 и 1,25-дигидроксивитамина D2 или включать их. Например, в частности, предполагается, что в любом варианте реализации, описанном в настоящем документе, 1,25-дигидроксивитамин D может состоять из 1,25-дигидроксивитамина D2 или включать его. Следует понимать, что общий уровень 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке относится к общему уровню всех указанных форм 1,25-дигидроксивитамина D, измеренных в исследовании, если не указана конкретная форма 1,25-дигидроксивитамина D.

[45] Соединение на основе витамина D может включать одно или более из любых желательных соединений на основе витамина D, которые могут быть как натуральными, так и синтетическими. В одном из типовых вариантов реализации соединение на основе витамина D включает соединение на основе 25-гидроксивитамина D, например, одно или более из 25-гидроксивитамина D3, 25-гидроксивитамина D3 или 25-гидроксивитамина D4. В других вариантах реализации соединение на основе витамина D может включать активное(-ый) соединение или аналог витамина D, например, 1,25-дигидроксивитамин D2, 1,25-дигидроксивитамин D3, 1 α -гидроксивитамин D2 (доксеркальциферол), парикальцитол, 22-оксакальцитриол, дигидротахистерол или 26,26,26,27,27,27-гексафторкальцитриол (фалекальцитриол).

[46] Соединение на основе витамина D смешивают (например, путем растворения, смешения, эмульгирования или любой их комбинации) с одним или более вспомогательными веществами для получения состава витамина D, как описано ниже.

[47] Концентрация соединения на основе витамина D в составе согласно изобретению может представлять собой любое подходящее количество. Например, в одном из вариантов реализации состава согласно изобретению (например, состава, включающего не растворимый в воде полимер в качестве резервуара, обеспечивающего

продолгованное высвобождение) концентрация кальцифедиола составляет от примерно 0,01 масс.% до примерно 1 масс.% или от примерно 0,01 масс.% до примерно 0,6 масс.%, или от примерно 0,01 масс.% до примерно 0,3 масс.%, или от примерно 0,03 масс.% до примерно 0,09 масс.%, например, 0,03 масс.% или 0,06 масс.%, или примерно 0,09 масс.%.

[48] Согласно одному из аспектов поли(мет)акрилатные полимеры, включая полимеры Eudragit, рассматривают в качестве не растворимого в воде набухающего полимерного компонента. Указанные полимеры действуют в качестве вспомогательных веществ, обеспечивающих продолгованное высвобождение, которые создают профиль продолгованного высвобождения. Высвобождение лекарственного средства с применением полимера Eudragit может происходить по двум основным механизмам: высвобождение лекарственного средства может происходить в результате эрозии или диффузии. Полимеры Eudragit представляют собой сополимеры, полученные из сложных эфиров акриловой и метакриловой кислоты, на физико-химические свойства которых необязательно можно влиять функциональными группами. Они часто доступны в разных физических формах, таких как водные дисперсии, органические растворы, гранулы и порошки. Eudragit RL и Eudragit RS (CAS №33434-24-1) представляют собой катионные сополимеры этилакрилата, метилметакрилата с низким содержанием сложного эфира метакриловой кислоты с четвертичными аммонийными группами. Сополимеры нерастворимы в воде, но включают аммонийные группы, присутствующие в виде солей, что делает полимеры проницаемыми для воды. Eudragit RS имеет относительно более низкое число аммонийных групп и более низкую проницаемость (поли(этилакрилат, метилметакрилат, триметиламмонийэтилметакрилата хлорид) 1:2:0,1), при этом Eudragit RL имеет относительно более высокое число аммонийных групп и более высокую проницаемость (поли(этилакрилат, метилметакрилат, триметиламмонийэтилметакрилата хлорид) 1:2:0,2). Eudragit RS и RL обладают свойством pH-независимого набухания в воде. Отношение Eudragit RS к RL в составе можно регулировать для обеспечения желаемого профиля высвобождения. Можно применять порошковые формы Eudragit RS и RL, и, в качестве альтернативы, доступны гранулированные формы, водные дисперсии и органические растворы (например, в ацетоне и/или спиртах). Другие подходящие поли(мет)акрилатные полимеры включают Eudragit NE и Eudragit NM (CAS №9010-88-2), которые представляют собой нейтральные сложноэфирные сополимеры на основе этилакрилата и метилметакрилата (поли(этилакрилат, метилметакрилат) 2:1). Eudragit NE и Eudragit NM также проницаемы для воды и обладают свойством pH-независимого набухания в воде. В типовом варианте реализации состава, полученного способом экструзии-сферонизации, согласно изобретению количество Eudragit RL PO составляет от примерно 20 масс.% до примерно 80 масс.% или по меньшей мере 70 масс.%, например. В одном из вариантов реализации относительное массовое содержание Eudragit RL PO в составе составляет от 40 масс.% до 60 масс.%. Указанные компоненты предпочтительно применяют в виде водной влажной экструдированной массы, которая образует гранулы, который впоследствии подвергают сферонизации для получения округлых гранул.

[49] Согласно другому аспекту полимерную ЭЦ рассматривают в качестве не набухающего не растворимого в воде полимерного материала. Указанные компоненты также действуют в качестве компонентов, обеспечивающих пролонгированное высвобождение, которые замедляют высвобождение или способствуют воспроизведению желаемого профиля пролонгированного высвобождения или созданию уникального профиля пролонгированного высвобождения. Высвобождение лекарственного средства с применением полимерной ЭЦ может происходить по двум основным механизмам: посредством диффузии (которая зависит от концентрации) и эрозии. ЭЦ представляет собой производное целлюлозы, в котором некоторые гидроксильные группы в повторяющихся звеньях ангидроглюкозы модифицированы с образованием групп простого этилового эфира. На физические свойства и свойства высвобождения лекарственного средства ЭЦ могут влиять ее молекулярная масса (например, которая косвенно определяется ее вязкостью), степень замещения (содержание этоксилов) и размер частиц. Например, ЭЦ в зависимости от содержания этоксилов коммерчески доступны в виде трех классов, которые называют типами К, N и Т, которые содержат от 44% до 47,9%, от 48% до 49,5% и от 49,6% до 51,0% этоксилов, соответственно. В качестве альтернативы, они также доступны в качестве так называемого «среднего» класса, в котором содержание этоксилов составляет от 45,0% до 47,0%. В одном из типовых вариантов реализации ЭЦ содержит этоксила в количестве в диапазоне от примерно 48% до примерно 49,5%. Вязкость ЭЦ измеряют для 5% раствора при 25°C в растворителе, состоящем из 80% толуола и 20% этанола. Вязкость ЭЦ для применения в композиции, описанной в настоящем документе, может составлять от примерно 3 сП до примерно 50 сП или от примерно 3 сП до примерно 22 сП, или от примерно 3 сП до примерно 15,4 сП, или от примерно 6 сП до примерно 15,4 сП, или от примерно 6 сП до примерно 11 сП, или от примерно 9 сП до примерно 15,4 сП, или от примерно 9 сП до примерно 11 сП, например. В других вариантах реализации вязкость ЭЦ для применения в композиции, описанной в настоящем документе, может составлять от примерно 18 сП до примерно 110 сП или от 18 сП до 22 сП, или от 41 сП до 49 сП, или от 90 сП до 110 сП, или от 18 сП до 49 сП, или от 41 сП до 110 сП, например. В целом, более мелкие частицы могут слипаться более эффективно и обеспечивать более медленную скорость высвобождения, при этом модификатор пористости может нивелировать этот эффект. Несмотря на то, что размер частиц не ограничен каким-либо конкретным образом, в одном из типовых вариантов реализации рассматривается применение частиц со средним размером более 40 микрон или в диапазоне от примерно 40 микрон до примерно 500 микрон или от примерно 250 до 500 микрон, или от примерно 100 микрон до примерно 400 микрон, или от примерно 200 микрон до примерно 300 микрон. Необязательно, частицы могут включать частицы с размером более 100 микрон или более 140 микрон, или более 150 микрон. Например, ЭЦ может быть охарактеризована вязкостью в диапазоне 9-11 сП, содержанием этоксилов от примерно 48% до 49,5% и размером частиц в диапазоне от примерно 250 до примерно 500 микрон. Подходящая ЭЦ коммерчески доступна под торговой маркой Ethocel Standard 10 Premium. В других вариантах реализации

этилцеллюлоза может иметь размер частиц, характеризующийся максимальным значением 150 микрон или 140 микрон, или 100 микрон; необязательно, минимальный размер частиц может составлять 3 микрон или 5 микрон, или 30 микрон. В дополнительных вариантах реализации этилцеллюлоза может быть охарактеризована средним размером частиц в диапазоне от 5 до 15 микрон или от 3 до 5 микрон, или от 30 до 60 микрон. Продукты на основе этилцеллюлозы доступны в Dow Chemical под общим названием Ethocel, классы которого обозначают как 4 Premium, 7 Premium, 7 FP Premium, 10 Premium, 10 FP Premium, 20 Premium, 45 Premium, 100 Premium и 100 FP premium, например. В одном из вариантов реализации согласно изобретению количество ЭЦ составляет от примерно 5 масс.% до примерно 60 масс.%, например. В типовом варианте реализации состава, полученного способом экструзии-сферонизации, согласно изобретению количество ЭЦ составляет от примерно 5 масс.% до примерно 60 масс.%, например. Другие рассматриваемые диапазоны включают от примерно 1 масс.% до примерно 20 масс.% или от примерно 1 масс.% до примерно 10 масс.%, или от примерно 2 масс.% до примерно 10 масс.%. Указанные или другие составы на основе ЭЦ могут включать моногидрат лактозы при относительном массовом содержании от примерно 20 масс.% до 50 масс.%. Указанные компоненты можно применять в виде водной влажной экструдированной массы, которая образует гранулы, который впоследствии подвергают сферонизации для получения округлых гранул.

[50] Согласно другому аспекту полимерную низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу (Н-ГПЦ) рассматривают в качестве не растворимого в воде полимерного материала. Н-ГПЦ представляет собой низкозамещенный простой гидроксипропиловый эфир целлюлозы, в котором небольшая часть гидроксильных групп в глюкозном звене замещена на гидроксипропильные группы. В то время, как гидроксипропилцеллюлоза (в которой степень молярного замещения составляет примерно 3) растворима как в воде, так и в спирте, Н-ГПЦ (в которое молярное замещение составляет примерно 0,2-0,4) только лишь набухает в воде, но не растворяется. Степень замещения, в качестве альтернативы, может быть охарактеризована содержанием гидроксипропилов в полимере. Например, содержание гидроксипропилов может составлять от примерно 5% до примерно 15% или от примерно 8% до примерно 14%, или от примерно 10% до 12%, или 11%. По аналогии с ЭЦ, размер частиц не ограничен каким-либо конкретным образом, и например, рассматриваются частицы со средним размером от 10 микрон до 60 микрон или от 10 микрон до 45 микрон, или от 10 микрон до 30 микрон, или от 15 микрон до 25 микрон, или 20 микрон. Согласно другому аспекту размер частиц D90 может составлять от примерно 50 микрон до примерно 200 микрон или от примерно 50 микрон до примерно 135 микрон, или от примерно 50 микрон до примерно 125 микрон, или от примерно 50 микрон до примерно 100 микрон, или от примерно 60 микрон до примерно 80 микрон, или примерно 70 микрон, или менее 100 микрон. Например, Н-ГПЦ может иметь содержание гидроксипропилов примерно 11%, средний размер частиц примерно 20 микрон и размер частиц D90 примерно 70 микрон. Подходящая Н-ГПЦ коммерчески доступна под торговой маркой L-НРС LH-31.

[51] Согласно другому аспекту поливинилацетатный полимер (ПВА, CAS №9003-20-7) рассматривают в качестве не растворимого в воде полимерного материала. Указанный полимер также рассматривают в качестве компонента, обеспечивающего пролонгированное высвобождение, в водной влажной экструдированной массе, которая образует гранулы и может использоваться для получения сферонизированных гранул. В одном из типовых вариантов реализации нерастворимый поливинилацетат смешан с поливинилпирролидоном (ПВП, CAS №9003-39-8), например, указанная смесь коммерчески доступна под торговой маркой Kollidon SR. Например, при использовании водорастворимого ПВП он вымывается из композиции, в результате чего остается пористый компонент ПВА. Например, ПВП может быть охарактеризован вязкостью 1% раствора при 25°C в диапазоне от примерно 20 сП до примерно 40 сП или от примерно 25 сП до примерно 35 сП. В качестве альтернативы, ПВП может иметь среднюю молекулярную массу (например, измеренную способом светорассеяния) в диапазоне от примерно 7000 до примерно 100000 или от примерно 25000 до примерно 60000, или от примерно 40000 до примерно 55000. Можно регулировать отношение ПВА к ПВП для воздействия на свойства высвобождения. Например, отношение ПВА к ПВП может составлять от примерно 10:1 до примерно 1:10 или от примерно 10:1 до примерно 1:1, или от примерно 10:1 до примерно 2:1, или от примерно 8:1 до примерно 2:1, или от примерно 6:1 до примерно 2:1, или от примерно 5:1 до примерно 3:1, например, примерно 4:1. Несмотря на то, что размер частиц не ограничен каким-либо конкретным образом, средний размер частиц в диапазоне от примерно 50 микрон до примерно 250 микрон рассматривают в качестве одного из типовых вариантов реализации. Необязательно, смесь ПВА/ПВП может включать небольшие количества лаурилсульфата натрия (ЛСН, например, 0,8% по массе) и коллоидного диоксида кремния (например, 0,2% по массе) в качестве стабилизаторов, например, в виде KOLLIDON SR.

[52] Высвобождение лекарственного средства из составов на основе нерастворимого полимера контролируется механизмами как эрозии, так и зависящей от концентрации диффузии (подчиняющейся и не подчиняющейся законам Фика) через каналы или капилляры в полимерном составе, помещенном в растворяющую среду (например, совместно с агентом, образующим каналы/поры (например, лактоза совместно с ЭЦ и гидрофильная ГПМЦ совместно с полимером Eudragit)). В рамках механизма высвобождения задействованы разные процессы: смачивание полимерного состава средой; проникновение среды в полимерный состав; фазовые переходы вспомогательных веществ; растворение лекарственного средства и вспомогательного вещества; и диффузия лекарственного средства и/или вспомогательных веществ из лекарственной формы. В некоторых идеальных случаях составы, содержащие указанные нерастворимые полимеры, не претерпевают изменений в процессе высвобождения лекарственного средства. Тем не менее, среда проникает в округлые гранулы, таким образом, молекулы активного фармацевтического ингредиента (АФИ) могут диффундировать из полимерной сетки. Размеры полимерного состава также увеличиваются по мере растворения в случае

набухающих полимеров, но в случае ненабухающих полимеров, в целом, остаются неизменными. Размеры лекарственной формы полимерного состава, распределение лекарственного средства в полимерном составе и содержание и свойства (такие как смачиваемость и растворимость) полимерного состава являются ключевыми параметрами, которые влияют на процессы, регулирующие высвобождение лекарственного средства. Мало- и умеренно-растворимые активные ингредиенты (например, кальцифедиол) приводят к замедленному высвобождению вследствие низкой скорости растворения.

[53] Согласно еще одному аспекту в качестве агента, обеспечивающего пролонгированное высвобождение, можно применять добавки, такие как глицерилбегенат. Указанные соединения применяются в качестве загустителей или гелеобразующих агентов и подходят в качестве агентов, обеспечивающих пролонгированное высвобождение, и включают, например, глицерилбегенат (например, Compritol 888 АТО). Его можно добавлять при относительном массовом содержании от 5 масс.% до 25 масс.% или от 5 масс.% до 40 масс.% в водную смесь для влажного гранулирования. Например, более высокие концентрации рассматриваются как особенно предпочтительные, если глицерилбегенат является основным или единственным агентом, обеспечивающим пролонгированное высвобождение.

[54] Авторы настоящего изобретения показали, что составы из округлых гранул на полимерной основе, полученные с применением технологии экструзии и сферонизации, обеспечивают улучшенные составы 25-гидроксивитамина D с пролонгированным высвобождением. Указанные составы удовлетворяли всем критериям, предусмотренным для применения в педиатрии, а помимо этого подходили также для применения у взрослых с учетом данных растворения *in vitro*. Варианты реализации способа экструзии-сферонизации могут обеспечивать одно или более преимуществ по сравнению с другими способами, включая (1) повышенную экономическую эффективность по сравнению с получением гранул или округлых гранул с покрытием; (2) возможность обеспечения состава, биоэквивалентного одобренным капсулам кальцифедиола с пролонгированным высвобождением, без необходимости проведения стадии нанесения покрытия; (3) обеспечение состава, который обладает однородными и воспроизводимыми свойствами для разных стандартных доз; и (4) обеспечение состава, который обладает однородными и воспроизводимыми профилями высвобождения *in vitro* для разных стандартных доз и/или в разных партиях (например, ОСО для разных лекарственных форм, при измерении путем анализа выборки из шести образцов для временных точек растворения 2, 4, 6, 10 и 12 часов, составляет менее чем примерно 16 или примерно 10 или менее, или примерно 8 или менее, или примерно 7 или менее, или примерно 6 или менее, или примерно 5 или менее).

[55] Например, состав может быть биоэквивалентным одобренному кальцифедиолу с пролонгированным высвобождением (например, Rayaldee®) за счет обеспечения средней $AUC_{0-беск}$ после перорального введения человеку натошак, которая составляет от 80% до 125% от средней $AUC_{0-беск}$ после перорального введения натошак одобренного продукта кальцифедиола с пролонгированным высвобождением. В другом варианте реализации

состав может быть биоэквивалентным одобренному кальцифедиолу с пролонгированным высвобождением за счет обеспечения средней $AUC_{0-беск}$ после перорального введения человеку натошак, которая составляет от 80% до 120% от средней $AUC_{0-беск}$ после перорального введения натошак одобренного продукта кальцифедиола с пролонгированным высвобождением. Согласно другому аспекту состав может быть биоэквивалентным одобренному кальцифедиолу с пролонгированным высвобождением за счет обеспечения средней C_{max} после перорального введения человеку натошак, которая составляет от 80% до 125% от C_{max} после перорального введения натошак одобренного продукта кальцифедиола с пролонгированным высвобождением. В другом варианте реализации состав может быть биоэквивалентным одобренному кальцифедиолу с пролонгированным высвобождением за счет обеспечения средней C_{max} после перорального введения человеку натошак, которая составляет от 80% до 120% от C_{max} после перорального введения натошак одобренного продукта кальцифедиола с пролонгированным высвобождением. Согласно одному из аспектов состояние натошак может быть определено как отсутствие приема пищи в течение по меньшей мере 10 часов.

[56] Например, состав согласно изобретению, описанному в настоящем документе, может быть получен с возможностью обеспечения среднего, скорректированного по исходному уровню, значения, которое составляет от 80% до 125% или от 80% до 120% от одного или более значений, описанных ниже в таблице 1, при введении одной 900 мкг дозы здоровому взрослому человеку натошак при измерении в течение 650-часового периода.

Таблица 1

Параметр	Значение
25-гидроксивитамин D ₃ в сыворотке, $AUC_{0-беск}$ (ч*нг/мл)	8879,83
25-гидроксивитамин D ₃ в сыворотке, $AUC_{0-650ч}$ (ч*нг/мл)	6395,80
25-гидроксивитамин D ₃ в сыворотке, C_{max} (нг/мл)	22,79
$T_{1/2 эл}$ (ч)	325,74
T_{max} (ч)	24,78

[57] Согласно другому аспекту состав согласно изобретению, описанному в настоящем документе, может быть получен с возможностью обеспечения среднего, скорректированного по исходному уровню, значения, которое составляет от 80% до 125% или от 80% до 120% от одного или более значений, описанных ниже в таблице 2, при введении 30 мкг дозы здоровому взрослому человеку натошак при измерении в течение 650-часового периода.

Таблица 2

Параметр	Значение
25-гидроксивитамин D ₃ в сыворотке, $AUC_{0-беск}$ (ч*нг/мл)	295,99
25-гидроксивитамин D ₃ в сыворотке, $AUC_{0-650ч}$ (ч*нг/мл)	213,19
25-гидроксивитамин D ₃ в сыворотке, C_{max} (нг/мл)	0,76
$T_{1/2 эл}$ (ч)	325,74
T_{max} (ч)	24,78

[58] Согласно другому аспекту состав согласно изобретению, описанному в

настоящем документе, может быть получен с возможностью обеспечения среднего, скорректированного по исходному уровню, значения, которое составляет от 80% до 125% или от 80% до 120% от одного или более значений, описанных ниже в таблице 3, при введении человеку с ХБП 3 стадии или 4 стадии натошак согласно схеме введения, описанной в таблице, при измерении по прошествии шестинедельного периода после начала введения.

Таблица 3

Параметр	Значение для дозы 30 мкг в день	Значение для дозы 60 мкг в день	Значение для дозы 90 мкг в день
25-гидроксивитамин D ₃ в сыворотке, AUC _{0-t} (ч*нг/мл)	689,15	1447,80	2060,95
25-гидроксивитамин D ₃ в сыворотке, C _{max} (нг/мл)	27,75	60,33	85,69
25-гидроксивитамин D ₃ в сыворотке, t _{max} (дни)	37,75	41,13	42,50
25-гидроксивитамин D ₃ в сыворотке, t _{1/2} (дни)	25,32	32,67	49,62

[59] Смеси для гранулирования для получения указанных сферонизированных гранул способами влажного гранулирования с использованием водных растворов, описанными в настоящем документе, также могут содержать другие компоненты, включая усилители всасывания, разбавители и добавки для сферонизации, порообразующие агенты, связывающие вещества, дополнительные агенты, обеспечивающие пролонгированное высвобождение, связывающие добавки, наполнители и воду.

[60] В другом типовом варианте реализации в качестве не растворимого в воде материала рассматриваются один или более глицеридов жирных кислот, например, глицерилбегенат. Глицерилбегенат представляет собой смесь глицеридов жирных кислот, главным образом, бегеновой кислоты (например, по меньшей мере 50% или по меньшей мере 80% бегеновой кислоты). В одном из типовых вариантов реализации содержание 1-моноглицеридов может быть ограничено диапазоном 12,0-18,0%. В другом типовом варианте реализации глицерид может быть описан как гидрофобная смесь моно- (от 12 до 18% (масс./масс.)), ди- (от 45 до 54% (масс./масс.)) и три- (от 28 до 32% (масс./масс.)) бегенатов глицерина, имеющая температуру плавления в диапазоне от 69 до 74°C и гидрофильно-липофильный баланс (ГЛБ) примерно 2. В другом варианте реализации глицерид может быть описан как смесь диацилглицеринов (от 40 до 60% (масс./масс.)), моноацилглицеринов (от 13 до 21% (масс./масс.)) и триацилглицеринов (от 21 до 35% (масс./масс.)). Подходящий глицерилбегенат коммерчески доступен под торговой маркой Compritol 888 АТО.

[61] Согласно другому аспекту не растворимый в воде состав может представлять собой состав на основе одного или более не растворимых в воде полимерных материалов и необязательно включать более низкое количество глицерида жирной кислоты. Согласно

другому аспекту не растворимый в воде состав может представлять собой состав на основе глицерида жирной кислоты и включать более низкое количество одного или более не растворимых в воде полимерных материалов.

[62] В одном из типовых вариантов реализации не растворимый в воде полимерный материал представляет собой основной материал в составе, например, присутствует в количестве по меньшей мере 40 масс.% или по меньшей мере 50 масс.%, или в диапазоне от 40 масс.% до 90 масс.% или от примерно 40 масс.% до примерно 80 масс.%, или от примерно 40 масс.% до примерно 70 масс.%, или от примерно 40 масс.% до примерно 60 масс.%, или от примерно 40 масс.% до примерно 50 масс.%. Например, полимерный состав одного вида может включать от примерно 50 масс.% до примерно 60 масс.% или примерно 55 масс.% поли(этилакрилата, метилметакрилата, триметиламмонийэтилметакрилата хлорида) 1:2:0,2 (например, Eudragit RL). В качестве другого примера состав может включать смесь, включающую от примерно 40 масс.% до примерно 50 масс.% полимера Eudragit RL в комбинации с небольшим количеством (например, от 1 масс.% до примерно 10 масс.%) одного или более других не растворимых в воде полимерных материалов, например, Н-ГПЦ, такой как описано в настоящем документе, или ЭЦ, такой как описано в настоящем документе, или с их комбинацией.

[63] В другом типовом варианте реализации не растворимый в воде полимерный материал не является основным материалом в композиции, например, если не растворимый в воде полимер имеет относительно низкую проницаемость. Например, не растворимый в воде полимерный материал может быть включен в количестве от 1 масс.% до примерно 40 масс.% или от примерно 1 масс.% до примерно 30 масс.%, или от 1 масс.% до примерно 20 масс.%, или от примерно 1 масс.% до примерно 10 масс.%, или от примерно 2 масс.% до примерно 10 масс.%, или от примерно 3 масс.% до примерно 8 масс.%, или примерно 5 масс.%. Композиция может дополнительно включать модификатор высвобождения, например, порообразующий агент.

[64] Состав может необязательно включать одну или более дополнительных функциональных добавок, включая, но не ограничиваясь указанными, модификаторы высвобождения (включая порообразующие агенты), усилители всасывания, наполнители (также называемые разбавителями), связывающие вещества (включая сухие связывающие вещества), добавки для сферонизации, вкусоароматические добавки и смазывающие вещества.

[65] Например, вспомогательные вещества, подходящие для сферонизированных гранул, таких как описано в настоящем документе, включают усилители всасывания, такие как Миглиол 812N; разбавители и добавки для сферонизации, такие как МКЦ (Avicel PH 101); разбавители и порообразующие агенты, такие как лактозы моногидрат или ГПМЦ; уплотняющие/гелеобразующие/обеспечивающие пролонгированное высвобождение агенты, такие как глицерилбегенат (Compritol 888 АТО, имеющий температуру плавления от 65°C до 77°C и ГЛБ 2); агенты, образующие матрицу с пролонгированным высвобождением/добавки для экструзии и сферонизации, такие как низкозамещенная

гидроксипропилцеллюлоза (L-НПС LH-31); связывающие добавки, такие как Methocel K3 Premium LV; смазывающие вещества, такие как порошковый тальк или глицерилбегенат; вкусоароматические добавки, такие как ароматизатор карамель; и очищенную воду в качестве технологического разбавителя (например, для растворения связывающего вещества). Разбавители и/или добавки для сферонизации могут присутствовать в концентрации от примерно 30 масс.% до примерно 90 масс.%. Усилитель всасывания может присутствовать в концентрации от примерно 3 масс.% до примерно 10 масс.%. Связывающие добавки, такие как Methocel K3, могут присутствовать в концентрации от примерно 5 масс.% до примерно 10 масс.%. Смазывающие вещества, такие как тальк, могут присутствовать в массовой концентрации от примерно 1 масс.% до примерно 2 масс.%. Концентрация агентов, образующих матрицу с пролонгированным высвобождением/добавок для экструзии и сферонизации, таких как L-НПС LH-31, может составлять от примерно 5 масс.% до 25 масс.%.

[66] Модификаторы высвобождения могут включать гидроколлоиды, порообразующие агенты и разрыхлители. Порообразующие агенты включают сахара (например, лактозу, сахарозу), сахарные спирты (например, маннит), водорастворимые соли (хлорид натрия) и водорастворимые полимеры (полиэтиленгликоль, ПВП, гипромеллозу, метилцеллюлозу), например. В одном из типовых вариантов реализации ЭЦ можно применять в качестве не растворимого в воде полимера (например, от 1 до 10 масс.% или 5 масс.%), порообразующий агент, например, лактозы моногидрат, можно применять в относительно более высоком количестве (например, от 20 масс.% до 40 масс.%). Другие примеры включают содержание примерно 25 масс.%, примерно 30 масс.% и примерно 35 масс.%.

[67] Композиция необязательно может включать усилитель всасывания. Примеры подходящих усилителей всасывания включают, но не ограничиваются указанными, каприлокапроил-макроголглицериды, такие как полиэтиленгликозилированные глицериды, также называемые полигликолизованными глицеридами или ПЭГилированными глицеридами. ПЭГилированные глицериды, которые можно применять в композиции, включают, но не ограничиваются указанными, смеси моноглицеридов, диглицеридов и триглицеридов, и сложных моноэфиров и сложных диэфиров полиэтиленгликоля, полиэтиленгликозилированных глицеридов миндаля, полиэтиленгликозилированных глицеридов кукурузу и полиэтиленгликозилированного триглицерида каприловой/каприновой кислоты. Усилитель всасывания может иметь значение ГЛБ от 11 до 18 или от 13 до 18, или от 13 до 16, или от 13 до 15, или 11-12.

[68] Один из предпочтительных усилителей всасывания известен под торговой маркой GELUCIRE (Gattefossé Corporation, Paramus, New Jersey, USA). GELUCIRE представляет собой хорошо известное вспомогательное вещество, которое принадлежит к семейству сложных эфиров жирных кислот и глицерина и сложных эфиров ПЭГ, также называемому полигликолизованными глицеридами. GELUCIRE используют для разных применений, включая получение фармацевтических композиций с пролонгированным

высвобождением. Соединения на основе GELUCIRE представляют собой инертные полутвердые воскообразные вещества, которые являются амфифильными и доступны с разнообразными физическими характеристиками, такими как температура плавления, ГЛБ и растворимость в разных растворителях. По своей природе они являются поверхностно-активными и диспергируют или повышают растворимость в водной среде, образуя тем самым мицеллы, микроскопические глобулы или пузырьки. Их различают по температуре плавления/значению ГЛБ. Температуру плавления выражают в градусах Цельсия. Для обеспечения желаемых характеристик температуры плавления и/или ГЛБ можно выбирать один GELUCIRE в качестве вспомогательного вещества или смесь разных классов GELUCIRE. Одна из композиций GELUCIRE представляет собой GELUCIRE 44/14, смесь лауроил-макроголлглицеридов и лауроил-полиоксилглицеридов, которая имеет температуру плавления 44°C и ГЛБ 11. Другая композиция GELUCIRE представляет собой GELUCIRE 48/16, т.е. ПЭГ-32-стеарат, или сложные ПЭГ-32-моно- и диэферы стеариновой кислоты и пальмитиновой кислоты, который имеет номинальную температуру плавления 48°C (в диапазоне от 46°C до 50°C) и ГЛБ 12. Другой усилитель всасывания на основе полиглицолизированного глицерида представляет собой каприлокапроил-макрогол-8-глицерид (CAS №85536-07-8 и 84963-88-2). Он представляет собой смесь сложных моно-, ди- и триэфиров глицерина и ПЭГ 400 со среднецепочечными жирными кислотами (C8-C10), которая реализуется на рынке, например, компанией Gattefossé Corporation, Paramus, New Jersey, USA, под торговой маркой LABRASOL. LABRASOL имеет значение ГЛБ 14 и следующий массовый состав: примерно 4% C8-C10 моноглицеридов; примерно 17% C8-C10 диглицеридов; примерно 6% C8-C10 триглицеридов; примерно 14% C8-C10 сложных моноэфиров ПЭГ 400; примерно 36% сложных C8-C10 диэфиров ПЭГ 400; примерно 20% свободного ПЭГ 400; примерно 3% свободного глицерина. Другим типом усилителей всасывания являются триглицериды, например, среднецепочечные триглицериды. Например, можно применять смесь C8 - C10 триглицеридов. В одном из типовых вариантов реализации C8-C10 триглицериды могут включать от примерно 50 до 65 масс.% триглицерида каприловой кислоты и от примерно 30 до 45 масс.% триглицерида каприновой кислоты. Подходящий триглицерид коммерчески доступен под торговой маркой Миглиол 812N. Усилитель всасывания может присутствовать в любом подходящем количестве, например, от примерно 1 масс.% до примерно 20 масс.% или от примерно 1 масс.% до примерно 15 масс.%, или от примерно 1 масс.% до примерно 10 масс.%, или от примерно 3 масс.% до примерно 10 масс.%, или от примерно 5 масс.% до примерно 10 масс.%, или от примерно 3 масс.% до примерно 5 масс.%. Другие примеры включают содержание примерно 3 масс.%, примерно 5 масс.% и примерно 10 масс.%. Необязательно, если состав включает гидрофильное вспомогательное вещество, например, добавку для высвобождения, имеющее ГЛБ более 10, например, в диапазоне от 11 до 18 или от 13 до 18, то он также включает и липофильное вспомогательное вещество, например, имеющее ГЛБ менее 10, например, от 1 до 6 или от 1 до 3, или от 3 до 6.

[69] Состав также может включать один или более наполнителей, также называемых

разбавителями. Наполнители включают, но не ограничиваются указанными, лактозу, сахарозу, глюкозу, крахмал, микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ), тонкодисперсную целлюлозу, маннит, сорбит, гидрофосфат кальция, силикат алюминия, аморфный диоксид кремния, хлорид натрия, крахмал и дигидрат двухосновного фосфата кальция, например. В одном из типовых вариантов реализации наполнитель не растворяется в воде, хотя он может абсорбировать воду. Как было описано выше, при смешении с другими компонентами (например, с не растворимым в воде полимером) наполнитель может действовать в качестве порообразующего агента. В одном из типовых вариантов реализации наполнитель представляет собой добавку для сферонизации. Добавки для сферонизации могут включать одно или более из кросповидона, каррагинана, хитозана, пектиновой кислоты, глицеридов, β -ЦД, производных целлюлозы, МКЦ, порошковой целлюлозы, кросповидона полипласдона и полиэтиленоксида, например. В одном из вариантов реализации наполнитель или добавка для сферонизации включает МКЦ. МКЦ может иметь любой подходящий размер частиц, например, средний размер частиц в диапазоне от примерно 10 микрон до примерно 200 микрон или от примерно 20 микрон до примерно 100 микрон, или примерно 20 микрон, или примерно 50 микрон, или примерно 100 микрон, например. МКЦ может быть охарактеризована степенью кристалличности в диапазоне от примерно 60% до примерно 80%, например. Подходящие коммерчески доступные МКЦ доступны под торговой маркой AVICEL и имеют классы PH 101, 102, 104, 105, 112, 113, 200, 200 LM, 301 и 302, например. В одном из вариантов реализации МКЦ представляет собой AVICEL PH 101; в другом варианте реализации МКЦ представляет собой AVICEL PH 201.

[70] Количество наполнителя не ограничено каким-либо конкретным образом и, например, может представлять собой количество по меньшей мере примерно 1 масс.% или 5 масс.%, или 10 масс.%, или 20 масс.%, или 30 масс.%, или 40 масс.%, или 50 масс.%, или 60 масс.%, или 70 масс.%, или 80 масс.% и вплоть до примерно 95 масс.% или примерно 90 масс.%, или примерно 80 масс.%, или примерно 70 масс.%, или примерно 60 масс.%, или примерно 50 масс.%, или примерно 40 масс.%, или примерно 30 масс.%, или в диапазоне, образованном любыми из приведенных выше значений. Например, наполнитель может присутствовать в количестве в диапазоне от примерно 1 масс.% до примерно 95 масс.% или от примерно 30 масс.% до примерно 85 масс.%, или от примерно 70 масс.% до примерно 90 масс.%, например. Добавка для сферонизации может быть включена в количестве, составляющем или находящемся в диапазоне от примерно 35 масс.% до примерно 60 масс.% или от примерно 35 масс.% до примерно 40 масс.%, или от примерно 40 масс.% до примерно 60 масс.%, например.

[71] Состав может включать одно или более связывающих веществ, включая сухие связывающие вещества. Связывающие вещества включают простые гидрофильные эфиры целлюлозы с относительно низкой вязкостью и ПВП, например. В других вариантах реализации связывающие вещества могут включать карбоксиметилцеллюлозу, крахмал, прежелатинизированный крахмал, аравийскую камедь, трагакант, желатин, альгинат натрия, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу

(ГПМЦ), выбранную из классов с самой низкой вязкостью. Например, связывающее вещество может быть выбрано из гипромеллозы с низкой вязкостью, например, имеющей вязкость 2% водного раствора при 20°C в диапазоне от примерно 2 до примерно 6 сП или от примерно 2 до примерно 4 сП, или от примерно 2,4 до примерно 3,6 сП. Подходящая гидроксипропилметилцеллюлоза с низкой вязкостью коммерчески доступна под торговой маркой Methocel K3 Premium LV. Например, гипромеллоза может иметь содержание метоксильных групп в % в диапазоне от примерно 19 до примерно 30 или от примерно 19 до примерно 24, или от примерно 25 до примерно 35, или от примерно 28 до 30. Например, гипромеллоза может иметь содержание гидроксипропилов в % от примерно 5 до примерно 15 или от примерно 7 до примерно 12.

[72] Фармацевтически приемлемые смазывающие вещества известны в данной области и могут включать, но не ограничиваются указанными, стеариновую кислоту, стеарат магния, стеарат кальция, стеарат алюминия, тальк и силиконизированный тальк. В одном из типовых вариантов реализации смазывающее вещество представляет собой тальк. Смазывающие вещества часто можно применять в небольших количествах, например, в диапазоне от примерно 0,1 масс.% до примерно 5 масс.% или от примерно 0,5 масс.% до примерно 3 масс.%, например, 0,5 масс.%, 0,7 масс.%, 1 масс.%, 1,5 масс.% или 2 масс.%.

[73] Состав может необязательно включать верхнее покрытие или наружное покрытие для регулирования профиля высвобождения. Например, верхнее покрытие можно применять для задержки или замедления высвобождения в первые часы после введения, например, для недопущения начального «взрывного» высвобождения или замедления иным образом начального высвобождения, если оно происходит быстрее, чем это требуется. Подходящие материалы для верхнего покрытия включают, например, пленкообразующие полимеры. Материал верхнего покрытия может быть водорастворимым, например, представляет собой водорастворимый полимер, описанный в настоящем документе (например, гипромеллозу, ПВП), или набухающий в воде полимер, который дополнительно включает порообразующий агент (например, ЭЦ, такую как описано в настоящем документе, совместно с порообразующим агентом, например, с гипромеллозой). Верхнее покрытие необязательно может включать смазывающее вещество, например тальк. Подходящий материал верхнего покрытия на основе ЭЦ коммерчески доступен под торговой маркой SURELEASE и реализуется в виде водной эмульгированной дисперсии пластифицированной ЭЦ. Подходящая гипромеллоза в качестве порообразующего агента может иметь вязкость 2% раствора при 20°C примерно 3 сП, содержание метоксильных групп в % в диапазоне от примерно 19 до примерно 30 или от примерно 19 до примерно 24, или от примерно 25 до примерно 35, или от примерно 28 до 30, и содержание гидроксипропилов в % от примерно 5 до примерно 15 или от примерно 7 до примерно 12. Например, гипромеллоза может быть коммерчески доступна как PHARMACOAT 603. Отношение материала верхнего покрытия, например, ЭЦ, к порообразующему агенту, например, к гипромеллозе, может быть отрегулировано для достижения желаемого профиля высвобождения, и, например, может составлять от 80:20 до 20:80, например, от 70:30 до

30:70 или от 60:40 до 40:60, например, 65:45 или 60:40, или 55:45, или 50:50. Аналогично, для достижения желаемого профиля высвобождения можно регулировать количество верхнего покрытия. Количество нанесенного материала верхнего покрытия может быть измерено по увеличению массы частиц состава, например, после распыления верхнего покрытия на частицы. Например, количество верхнего покрытия на частицах состава может составлять от примерно 1 масс.% до примерно 40 масс.% или от 1 масс.% до примерно 30 масс.%, или от примерно 5 масс.% до примерно 25 масс.%, например, 10 масс.% или 15 масс.%, 20 масс.%, или 25 масс.%. Альтернативные материалы покрытия для обеспечения отсроченного высвобождения включают кишечнорастворимые материалы, например, которые обеспечивают высвобождение с учетом pH среды в ЖКТ. Примеры указанных материалов включают шеллак (сложные эфиры алевритиновой кислоты), целлюлозы ацетат-фталат, поли(метакриловая кислота-метилметакрилат), целлюлозы ацетат-тримеллитат (САТ), поли(винилацетат-фталат) (PVAP) и гидроксипропилметилцеллюлозы фталат (ГПМЦФ).

[74] Альтернативный способ получения составов для применения в педиатрии согласно изобретению включает получение и применение нано/микрочастиц. Нано/микрочастицы представляют собой коллоидные носители, которые, как показано, обладают большим потенциалом для перорального введения лекарственных средств. В указанном типовом варианте реализации соединение на основе витамина D (например, кальцифедиол) может быть инкапсулировано в жидкое маслянистое ядро, окруженное твердой оболочкой полимерного материала, обеспечивающего пролонгированное высвобождение.

[75] Нано/микрочастицы, обеспечивающие пролонгированное высвобождение, могут быть получены способом эмульгирования-диффундирования-сушки распылением/лиофилизации. В случае плохо растворимого в воде АФИ (например, кальцифедиола) более предпочтительным является способ одинарной эмульсии.

[76] Способ лиофилизации или сушки распылением можно применять для превращения эмульсии в порошковый состав. Смеси растворителей для гомогенизации и создания эмульсии могут включать растворители дисперсной фазы, такие как этилацетат, и растворители непрерывной среды, такие как вода. Конечный состав частиц с пролонгированным высвобождением может представлять собой водную суспензию, неводную суспензию (например, в которой используют триглицериды, такие как триглицериды жирных кислот) или может быть обеспечен в сыпучей форме в саше.

[77] Можно применять Eudragit RL PO в качестве полимера, обеспечивающего пролонгированное высвобождение, и поли(виниловый спирт) в качестве стабилизатора эмульсии, например. Например, отношение количеств Eudragit к стабилизатору по массе может составлять от примерно 80:1 до примерно 5:1 или от примерно 50:1 до примерно 5:1, или от примерно 40:1 до 10:1, или от примерно 30:1 до 20:1, или 25:1, например. Содержание в процентах по массе полимера, обеспечивающего пролонгированное высвобождение, может изменяться в широких пределах от 0,5 масс.% до 98 масс.%, и в

некоторых вариантах реализации может составлять от 75 масс.% до примерно 98 масс.%, например. Массовое отношение количеств полимеров (например, Eudragit и поли(винилового спирта)) к АФИ может составлять от примерно 80:1 до примерно 5:1 или от примерно 50:1 до примерно 5:1, или от примерно 40:1 до 10:1, или от примерно 30:1 до 20:1, или 25:1, например. В качестве альтернативы, ЭЦ или другие полимеры, обеспечивающие пролонгированное высвобождение, описанные в настоящем документе, можно применять в качестве материала твердой оболочки. Профиль высвобождения можно модифицировать, изменяя тип полимера, обеспечивающего пролонгированное высвобождение, и отношение полимеров, например, для обеспечения профиля замедленного высвобождения, сравнимого с желаемым профилем, например, с профилем для системы кальцифедиола на восковой основе, известной из уровня техники. Примеры разных подходов для получения составов показаны ниже в таблице 4.

Таблица 4

Компонент	Вариант реализации	Отношение (отн. АФИ)					
		Тип А	Тип В	Тип С	Тип D	Тип E	Тип F
АФИ	Кальцифедиол	1	1	1			
Полимер, обеспечивающий ПВ	Eudragit RL PO	От 25 до 75					
	Этилцеллюлоза		От 5 до 25				
	Хитозан			От 5 до 25			
	Поли(молочная-гликолевая кислота) (PLGA)				От 0,5 до 5		
	Поли(эпсилон-капролактон) (PCL)					От 0,5 до 10	
	Простой метилвиниловый эфир малеиновой кислоты (Gantrez®)						От 5 до 50
Стабилизатор	Поли(виниловый спирт)	От 1 до 5					

	Полоксамер 188 или 407	
	Плюроник F-68 или F127	
	Tween 20 или Tween 80	
	Холат натрия	
Криопротектор / добавка для лиофилизации	Сахароза	От 1 до 10
	Фруктоза	
	Декстроза	
	Маннит	
	Трегалоза	
Растворители/ наполнители	Ацетон	Q. S.
	Этилацетат	
	Метанол	
	Вода	
	Дихлорметан	
	Этилметилкетон	

[78] Последовательное описание способа получения описано ниже в таблице 5. Специалисту должно быть понятно, что указанная последовательность приведена в качестве примера и не является ограничивающей.

Таблица 5

Стадия	Описание
1	Получение маточного раствора АФИ: Соблюдая методику, получают маточный раствор кальцифедиола в растворителе, например, в этаноле.
2	Получение раствора полимера: Помещают 1000 мл стеклянный лабораторный стакан в гомогенизатор и добавляют 150 мл этилацетата. Медленно добавляют взвешенное количество полимера, обеспечивающего пролонгированное высвобождение (например, Eudragit RL PO), в указанный лабораторный стакан и гомогенизируют при 10000 об./мин в течение 30 минут в условиях охлаждения.
3	Получение раствора полимера и АФИ (предварительной эмульсии): Взвешивают требуемое количество АФИ из маточного раствора, полученного на стадии 1, и добавляют в 5 мл растворителя/наполнителя (например, этилацетата) и осторожно перемешивают на магнитной мешалке. Осторожно

	добавляют полученный раствор АФИ в раствор полимера, полученный на стадии 2, и гомогенизируют еще 30 минут при 10000 об./мин.
4	Получение водного стабилизатора: Растворяют указанное количество стабилизатора (например, поли(винилового спирта)) в 25 мл очищенной воды.
5	Эмульгирование: Добавляют предварительную эмульсию, полученную на стадии 3, в водный раствор стабилизатора, полученный на стадии 4, и затем гомогенизируют при 15000 об./мин в течение 20 минут. В результате образуется эмульсия масло-в-воде(м/в).
6	Стадия сушки распылением: Сушат распылением эмульсию, полученную на стадии 5, с применением распылительной сушилки (например, Buchi Mini Spray-Dryer B-191) с использованием соответствующих технологических параметров, например: температура на входе от 55 до 65°C, температура на выходе от 45 до 50°C, аспиратор от 90 до 100 °C, насос (%) от 5 до 15 об./мин, расход от 200 до 600 литров/час.
7	Наполнение капсул: Наполняют капсулы 4 размера (например, капсулы из ГПМЦ или желатина) порошком, высушенным распылением на стадии 6, вычисляя количество АФИ с учетом его теоретической массы.

[79] Для обеспечения приемлемого выхода продукта технологические параметры и параметры продукта могут быть изменены и включают температуру на входе, уровень аспирации в процентах, расход воздуха в колонне, размеры циклонов, скорость и условия гомогенизации, концентрацию полимера в растворителе, отношение дисперсной фазы к непрерывной фазе.

[80] Помимо влажного гранулирования/образования округлых гранул и сушки распылением эмульсий альтернативным технологическим подходом для получения составов согласно изобретению, описанному в настоящем документе, включая составы с пролонгированным высвобождением соединений на основе витамина D, таких как кальцифедиол, является распылительная кристаллизация. При желании способ можно проводить без использования растворителей. Обработка горячего расплава может включать охлаждение/кристаллизацию распылением, например, для получения частиц небольших размеров. Охлаждение распылением, также называемое распылительной кристаллизацией или замораживанием распылением, представляет собой процесс, в результате которого происходит превращение расплава в четко ограниченные, например, сферические, частицы. В указанном способе используется технология сушки распылением и процесс быстрого замораживания. Он может обеспечивать свободно сыпучие микрочастицы липидов с размером в диапазоне от примерно 10 микрон до 1000 микрон, например. Например, холодный газообразный азот можно прогонять через колонну или другой сосуд, и в это же время горячую расплавленную смесь липида, АФИ (например, кальцифедиола) и необязательно поверхностно-активного вещества распыляют в колонне для получения мелкодисперсного аэрозоля частиц. На частицы необязательно можно наносить верхнее покрытие полимера, обеспечивающего пролонгированное высвобождение, и

порообразующего агента.

[81] В качестве добавки, обеспечивающей пролонгированное высвобождение, можно применять липид, который является твердым или полутвердым при комнатной температуре, и поверхностно-активное вещество можно применять для улучшения растворимости и полного высвобождения АФИ. Такие липиды включают, но не ограничиваются указанными, один или более парафинов, глицерилмоностеарат (Geleol 40-55), Gelucire (например, классов 44/14, 43/01 (CAS №157710-38-8)), глицерилдистеарат/пальмитостеарат (например, Precirol ATO 5, имеющий температуру плавления в диапазоне от 50°C до 60°C и ГЛБ 2) и глицерилдигегенат (например, Compritol 888 ATO). Gelucire 43/01 представляет собой гидрофобный липид, имеющий значение ГЛБ 1 и температуру плавления 43°C. Он представляет собой смесь насыщенных триглицеридов разных жирных кислот: C8-3%, C10-2%, C12-29%, C14-2%, C16-17% и C18-36%. Gelucire 43/01 также можно применять в комбинации с другими классами Gelucire для модификации высвобождения лекарственного средства при пероральной доставке. Другие липиды могут быть выбраны из смесей моно-, ди- и три-ацилглицеридов жирных кислот, выбранных из пальмитиновой кислоты, кислоты таллового масла, стеариновой кислоты, олеиновой кислоты, линолевой кислоты, линоленовой кислоты, арахидиновой кислоты, бегеновой кислоты, эруковой кислоты и их комбинаций, например, из пальмитиновой и стеариновой кислоты. Поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются указанными, один или более ПЭГ (например, ПЭГ 6000) и Tween (например, Tween 80).

[82] Распыленные кристаллизаты могут быть получены с использованием подходящего блока распылительной кристаллизации в замкнутом петлевом контуре (например, который поставляется Büchi, Flawil, Switzerland, GEA Group, Düsseldorf, Germany, или ProCepT N.V., Zelzate, Belgium). Для охлаждения газа в колонне можно использовать охлаждающую установку. Газообразный азот можно прогонять через систему для достижения температуры в системе ниже 0°C. Температуру расплава можно поддерживать на минимально возможном уровне. Расплав можно распылять с применением нагретой двухпоточной форсунки. Количество продукта можно регулировать, используя сосуд под давлением. Примеры технологических параметров описаны ниже в таблице 6.

Таблица 6

Форсунка нагревательной бани (°C)	От 70 до 90
Температура продукта (°C)	От 60 до 90
Температура охлаждающей установки (°C)	-30
Температура на входе (°C)	-20
Температура на выходе из камеры (°C)	От 0 до -2,5
Температура до входа в циклон (°C)	От 0 до -2,5
Снижение давления в циклоне (мбар (кПа))	От 10 до 13 (от 1,0 до 1,3)
Расход воздуха на входе (м ³ /мин)	0,7
Двухпоточная форсунка (мм)	1

Форсунка для воздуха (л/мин)	4
Давление на корпус (бар (кПа))	От 0,4 до 1 (от 40 до 100)
Скорость введения (г/мин)	От 20 до 70
Размер применяемого циклона	Крупный

[83] Состав, содержащий активное вещество, может быть получен в любой подходящей форме. Состав, содержащий лекарственное средство, может составлять лекарственную форму в целом или может находиться в каком-либо участке лекарственной формы, например, в ядре или в оболочке (например, в инертном ядре гранулы, такой как нонпарель). В одном из типовых вариантов реализации состав имеет дисперсную форму и необязательно содержит верхнее покрытие. Частицы могут иметь любой размер или форму, например, округлых гранул или минитаблеток. В другом типовом варианте реализации частицы, содержащие активное вещество, получают, а затем прессуют, например, для получения пилюль, таблеток или драже. В другом типовом варианте реализации частицами, содержащими активное вещество (необязательно содержащими покрытие), наполняют оболочку капсулы, пакетик или саше, в результате чего получают лекарственную форму, состоящую из множества дисперсных частиц. Множество дисперсных частиц (лекарственные формы, полученные из множества дисперсных частиц, например, округлые гранулы или минитаблетки) обеспечивают увеличенную площадь поверхности в отличие от монолитных матричных таблеток, что позволяет получать улучшенные профили высвобождения и биодоступности. В отличие от монолитных матричных таблеток формы из множества дискретных частиц равномерно распределяются по ЖКТ. Формы из множества дисперсных частиц в меньшей степени подвержены эффекту сброса дозы, и их терапевтическое действие является более предсказуемым и воспроизводимым по сравнению с составами по типу монолитного резервуара (матрицы). Округлые гранулы снижают вероятность эффекта «взрывного» высвобождения по сравнению с матричными таблетками и минимизируют меж- и внутрииндивидуальную вариабельность действия в ЖКТ. Формы из множества дисперсных частиц также снижают риск местного раздражения благодаря тому, что они переносят незначительное количество лекарственного средства по сравнению с матричными таблетками с единой общей дозой. В случае монолитных матричных таблеток скорость прохождения через ЖКТ в значительной степени зависит от скорости опорожнения желудка и перистальтики ЖКТ, но формы из множества дисперсных частиц (например, округлые гранулы) благодаря относительно более мелкому размеру обеспечивают хорошо воспроизводимую скорость прохождения через ЖКТ, и, таким образом, меж- и внутрииндивидуальная вариабельность минимизируется по сравнению с составами, содержащими единую общую дозу. Другие преимущества форм из множества частиц, таких как округлые гранулы, по сравнению с монолитными матричными таблетками включают: обеспечение превосходных свойств текучести, высокую плотность упаковки, низкую истираемость, широкую возможность для объединения разных лекарственных веществ, для которых требуются разные профили высвобождения, в одной

лекарственной форме, и широкую возможность для модуляции дозы благодаря использованию более высокого или низкого числа гранул, в отличие от монолитных матричных таблеток.

[84] Оболочка капсулы необязательно может представлять собой оболочку из ГПМЦ или твердую желатиновую оболочку. В другом типовом варианте реализации гранулы, полученные способом влажного гранулирования с использованием водных растворов, можно напрямую прессовать в таблетки или микро- или минитаблетки, на которые можно наносить или не наносить покрытие.

[85] В одной из типовых дисперсных форм размер частиц (диаметр) составляет от примерно 0,2 мм до примерно 2,8 мм или от примерно 0,2 мм до примерно 2,5 мм, или от примерно 0,2 мм до примерно 2,0 мм, или от примерно 0,7 мм до примерно 2,5 мм, или от примерно 0,7 мм до примерно 2,8 мм, или от примерно 0,5 мм до примерно 2,8 мм, или от примерно 0,8 мм до примерно 1,7 мм, или от примерно 0,5 мм до примерно 1,2 мм, или от примерно 0,5 мм до примерно 1,0 мм. Например, целевой размер частиц может составлять вплоть до 2,5 мм при погрешности не более 10 процентов сверх указанного размера, и максимальный размер составляет 2,8 мм. Частицы можно разделять по целевым диапазонам размеров, просеивая их известными способами. Состав также может быть охарактеризован средним размером частиц в любом из приведенных выше диапазонов или количеств. Если размер частиц становится слишком большим, то частицы становятся очень крупными, чтобы их можно было применять в лекарственных продуктах, которые предназначены для введения путем рассыпания на субстрат (например, на яблочное пюре или другие мягкие продукты питания, такие как желе) и проглатывания без разжевывания или для введения через трубку для энтерального питания. В другой типовой лекарственной форме и способе ее введения формы из множества дисперсных частиц согласно изобретению, описанному в настоящем документе, могут быть диспергированы в суспендирующей основе и вводиться в виде порошка для пероральной суспензии. Суспендирующая основа может включать очищенную воду, например, и необязательно одно или более вспомогательных веществ. Суспендирующая основа может включать по меньшей мере 50 масс.% воды, более чем примерно 50 масс.% воды, по меньшей мере примерно 80 масс.% воды, по меньшей мере примерно 90 масс.% воды, по меньшей мере примерно 95 масс.% воды, по меньшей мере примерно 99 масс.% воды или 100 масс.% воды, например. Суспендирующая основа может представлять собой сироп на основе сахара, например. Суспендирующая основа может необязательно включать суспендирующий агент или загуститель. Подходящие суспендирующие агенты и загустители включают, например, метилцеллюлозу, крахмал, ксантановую камедь и глицерин. В другом варианте реализации суспендирующая основа является безводной, например, содержит триглицериды или состоит из них.

[86] В случае рассыпчатых лекарственных форм узкое распределение частиц по размерам при размере менее 1,0 мм, необязательно меньше 0,5 мм является желательным и позволяет избегать образования песчаной текстуры и неприятного ощущения во рту у младенцев. Сахарные сферы являются более предпочтительными по сравнению со сферами

из МКЦ, так как сахар, благодаря сладкому вкусу, также может выступать в качестве добавки, маскирующей вкус.

[87] В качестве другой альтернативы рассматривается слоистый состав. Указанный тип состава включает затравочные гранулы (например, гранулы нонпарель), содержащие слой соединения на основе витамина D, который содержит дополнительное уплотняющее покрытие (например, гипромеллозы с низкой вязкостью) для сглаживания поверхности затравочных гранул после нанесения слоя АФИ/покрытия и также для достижения однородности нанесения покрытия(-ий) на последующих стадиях. Поверх уплотняющего покрытия расположено покрытие полимера, обеспечивающего пролонгированное высвобождение (например, не растворимого в воде полимера, такого как описано в настоящем документе, совместно с порообразующим агентом). Указанный вариант реализации может дополнительно включать необязательное покрытие, маскирующее вкус, и дополнительное необязательное уплотняющее покрытие, расположенное поверх покрытия полимера, обеспечивающего пролонгированное высвобождение, и под покрытием, маскирующим вкус, при желании.

[88] В одном из типовых подходов, например, затравочные гранулы (или округлые гранулы, или сфероидные частицы) могут быть получены одним или более способами, включая экструзию совместно со сферонизацией, обработку во вращающемся псевдооживленном слое и распылительную кристаллизацию. Затравочные гранулы необязательно могут содержать АФИ непосредственно внутри самих себя в количестве в диапазоне от 0,01% до 10% от массы гранулы, например. На указанные затравочные гранулы наносят один или более слоев покрытия, например, путем обработки в псевдооживленном слое с применением технологии нанесения покрытия Wurster. Например, затравочные гранулы могут иметь первое уплотняющее покрытие в количестве в диапазоне от 1 масс.% до 5 масс.% в пересчете на массу затравочных гранул и функциональное покрытие, обеспечивающее высвобождение, в количестве в диапазоне от 3 масс.% до 50 масс.% в пересчете на массу затравочных гранул. Может присутствовать необязательное второе уплотняющее покрытие, например, в количестве в диапазоне от 1 масс.% до 5 масс.%, в пересчете на массу затравочных гранул и второе функциональное покрытие, обеспечивающее высвобождение, например, в количестве в диапазоне от 3 масс.% до 50 масс.%, в пересчете на массу затравочных гранул. После нанесения необязательного второго функционального покрытия, обеспечивающего высвобождение, можно наносить третье необязательное уплотняющее покрытие, например, в количестве в диапазоне от 1 масс.% до 5 масс.%, в пересчете на массу затравочных гранул. Состав также может включать эстетическое (нефункциональное) покрытие, например, в количестве в диапазоне от 1 масс.% до 5 масс.%, в пересчете на массу затравочных гранул.

[89] В другом типовом подходе можно применять инертные затравочные гранулы нонпарель и наносить разные слои покрытий для обеспечения желаемого профиля высвобождения, например, путем обработки в псевдооживленном слое с применением технологии нанесения покрытия Wurster. В указанном подходе можно выбирать инертные

затравочные гранулы непарель с конкретным средним размером или диапазоном размеров, например, от 150 мкм до 1000 мкм. Поверх затравочных гранул получают слой, содержащий лекарственное средство, например, при содержании от 0,01% до 10% от массы затравочных гранул. На указанные затравочные гранулы наносят один или более слоев покрытия, например, путем обработки в псевдооживленном слое с применением технологии нанесения покрытия Wurster. Например, затравочные гранулы с покрытием лекарственного средства могут иметь первое уплотняющее покрытие в количестве в диапазоне от 1 масс.% до 5 масс.% в пересчете на массу затравочных гранул и функциональное покрытие, обеспечивающее высвобождение, в количестве в диапазоне от 3 масс.% до 50 масс.% в пересчете на массу затравочных гранул. Может присутствовать необязательное второе уплотняющее покрытие, например, в количестве в диапазоне от 1 масс.% до 5 масс.% в пересчете на массу затравочных гранул и второе функциональное покрытие, обеспечивающее высвобождение, например, в количестве в диапазоне от 3 масс.% до 50 масс.%, в пересчете на массу затравочных гранул. После нанесения необязательного второго функционального покрытия, обеспечивающего высвобождение, можно наносить третье необязательное уплотняющее покрытие, например, в количестве в диапазоне от 1 масс.% до 5 масс.%, в пересчете на массу затравочных гранул. Состав также может включать эстетическое (нефункциональное) покрытие, например, в количестве в диапазоне от 1 масс.% до 5 масс.%, в пересчете на массу затравочных гранул.

[90] Вспомогательные вещества для затравочных гранул и материалов покрытия могут быть выбраны из тех, что известны в данной области техники, включая те, что описаны в настоящем документе. Например, материалы для затравочных гранул непарель могут быть выбраны из микрокристаллической целлюлозы, диоксида кремния, маннита, других сахаров и их комбинаций. Вспомогательные вещества для функционального покрытия могут быть выбраны из целлюлозных материалов, ГПМЦ, этилцеллюлозы, восков, глицерилмоностеарата, акриловых полимеров (включая Eudragit) и их комбинаций. Вспомогательные вещества для уплотняющего покрытия могут быть выбраны из целлюлозных материалов, например, ГПМЦ. Порообразующие агенты могут быть выбраны из целлюлозных материалов, ГПМЦ и лактозы. Пластификаторы могут применяться в уплотняющих, функциональных и эстетических покрытиях и могут быть выбраны из дибутилсебаката, триэтилцитрата и ПЭГ, например. Материалы для эстетического покрытия могут быть выбраны из гипромеллозы, поливинилового спирта и коммерческих продуктов для покрытий, таких как покрытие Opadry®. Покрытия можно наносить в виде водных или безводных растворов.

[91] Конечная лекарственная форма может содержать любое желаемое количество соединения на основе витамина D в стандартной дозе. Например, оболочка капсулы может быть наполнена достаточным материалом состава, таким как гранулы, частицы или округлые гранулы, для получения лекарственной формы, содержащей кальцифедиол в количестве от примерно 1 мкг до примерно 1 г или от примерно 10 мкг до примерно 600 мкг, или от примерно 10 мкг до примерно 300 мкг, или от примерно 10 мкг до примерно

100 мкг, или от примерно 30 мкг до примерно 90 мкг, например, 30 мкг или примерно 60 мкг, или примерно 90 мкг. Лекарственные формы, отличные от капсул, например саше, пилюли или таблетки, могут иметь такую же или схожую дозировку. Лекарственные формы, включая гранулы, округлые гранулы, саше, капсулы и т.д., можно хранить совместно с осушителем.

[92] Как будет описано ниже в разделе примеров, для разных предложенных лекарственных форм (например, для составов на основе ЭЦ) были показаны характеристики экспозиции *in vivo*, отличные от одобренного в настоящее время продукта в виде капсул кальцифедиола с пролонгированным высвобождением *Royaldee*®. Предполагается, что количество вводимых указанных продуктов можно регулировать с учетом характеристик экспозиции *in vivo* (например, с учетом показателя AUC(0-беск) по сравнению с капсулами с пролонгированным высвобождением *Royaldee*®, или с учетом показателя AUC(0-t) по сравнению с капсулами с пролонгированным высвобождением *Royaldee*®). Например, округлые гранулы согласно примеру 9 могут содержать 60 мкг дозу кальцифедиола вместо 30 мкг капсул с пролонгированным высвобождением *Royaldee*®.

[93] В принципе, составы, описанные в настоящем документе, могут быть охарактеризованы любым профилем пролонгированного высвобождения.

[94] В одном из типовых вариантов реализации целевой профиль растворения состава согласно настоящему изобретению может находиться в пределах спецификации для профиля(-ей) растворения *in vitro* для капсулы 25-гидроксивитамина D с пролонгированным высвобождением (30 мг) в составе на основе матрицы липофильного воска (таблица 7), например, *Royaldee*®. Пределы спецификации можно применять в отношении растворения каждой отдельной стандартной дозы. Например, $\leq 30\%$ от количества, указанного на этикетке, растворяется за 2 часа; 53 -78% от количества, заявленного на этикетке, растворяется за 6 часов, и $\geq 80\%$ от количества, заявленного на этикетке, растворяется за 12 часов. Уровень растворения может быть измерен следующим способом растворения, например.

Аппарат USP	II (лопастная мешалка)
Об./мин	75
Среда	0,5% ДСН в 5 мМ моногидрате дигидрофосфата натрия, рН 6,8, $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$
Объем (мл)	500

[95] На ФИГ. 1 показаны сравнительные профили высвобождения в результате растворения *in vitro* для указанных 30 мкг лекарственных форм на примере 52 коммерческих партий. Результаты сгруппированы как профили с относительно «медленным», «средним» и «быстрым» высвобождением. Относительное стандартное отклонение оценивали для всех профилей высвобождения в результате растворения.

Таблица 7

Время растворения (часы)	A («медленное»)	ОСО (%)	B («среднее»)	ОСО (%)	C («быстрое»)	ОСО (%)
--------------------------	-----------------	---------	---------------	---------	---------------	---------

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

[96] Дельта (Δ) между А и С в данный момент времени составляла примерно 3% через 2 часа; 11% через 4 часа; 15% через 6 часов; 13% через 8 часов; 8% через 10 часов и 3% через 12 часов. Составы согласно изобретению могут быть разработаны таким образом, чтобы по существу удовлетворять любому одному из составов А, В или С или их комбинациям (например, среднему для любых двух или среднему для всех трех А, В и С). Например, состав может быть охарактеризован значениями высвобождения в результате растворения *in vitro*: от примерно 14% до примерно 18% через 2 часа; или от примерно 36% до примерно 48% через 4 часа; или от примерно 56% до примерно 73% через 6 часов; или от примерно 74% до примерно 88% через 8 часов; или от примерно 89% до примерно 100% через 10 часов; или от примерно 97% до по меньшей мере 100% через 12 часов или любой их комбинацией, например, профилем высвобождения в результате растворения, характеризующимся комбинацией значений для всех указанных временных точек. В другом варианте реализации состав охарактеризован профилем высвобождения в результате растворения *in vitro*, где менее 20% активного вещества высвобождается через 2 часа; от 35% до 45% через четыре часа; от 55% до 80% через шесть часов; от 65% до 85% через восемь часов; от 85% до по меньшей мере 100% через десять часов и 90% или более (например, от 90% до 110%) через 12 часов. В другом варианте реализации состав охарактеризован профилем высвобождения в результате растворения *in vitro*, где от 14 до 18% высвобождается через два часа; от 36% до 45% через четыре часа; от 55% до 69% через шесть часов; от 74% до 88% через восемь часов; от 89% до по меньшей мере 100% через 10 часов; и 97% или более (например, от 97% до 110%) через 12 часов.

[97] В качестве альтернативы, состав согласно изобретению, описанному в настоящем документе, может быть получен с возможностью создания уникального или заданного профиля пролонгированного высвобождения в результате растворения. Также может быть получен состав согласно изобретению, описанному в настоящем документе, имеющий однородный профиль растворения *in vitro* для разных стандартных доз с ограниченной внутрисерийной и межсерийной вариабельностью. Например, профиль растворения может быть измерен при помощи аппарата II USP (лопастная мешалка) при 75 об./мин в среде 0,5% ДСН в 5 мМ моногидрате дигидрофосфата натрия, рН 6,8, $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, при объеме 500 мл. В одном из вариантов реализации вариабельность может быть выражена как ОСО (%) для любого периода растворения, составляющего 2 часа или более, при измерении для шести лекарственных форм. Например, ОСО может быть указано для периодов растворения 2, 4, 6, 8, 10 и 12 часов. В другом варианте реализации ОСО может быть указано для периодов растворения 4, 6, 8, 10 и 12 часов. В другом варианте реализации

ОСО может быть указано для периодов растворения 2, 6 и 12 часов. Например, как продемонстрировано ниже в примерах, указанные значения ОСО могут составлять менее 16% или 10% или менее, или 8% или менее, или 6% или менее, или 5% или менее.

[98] Также рассматриваются способы получения состава и конечной лекарственной формы согласно изобретению, описанному в настоящем документе. Состав, включающий соединение на основе витамина D, может быть получен любым подходящим способом, включая, но не ограничиваясь указанными, прямое прессование, гранулирование, экструзию, нанесение покрытия в псевдооживленном слое или любую их комбинацию.

[99] Указанные способы включают экструзию водных растворов/сферонизацию для получения гранул/округлых гранул, подходящих для составов с пролонгированным высвобождением, содержащих соединение на основе витамина D (например, 25-гидроксивитамин D или кальцифедиол), способы нанесения покрытия для нанесения покрытия на затравочные гранулы или гранулы, содержащие активное вещество, и способы получения составов витамина D с пролонгированным высвобождением из нано- или микрочастиц. Один из вариантов реализации способа получения подходящих составов витамина D для применения в педиатрии, где активное вещество представляет собой 25-гидроксивитамин D или кальцифедиол, включает экструзию водных растворов/сферонизацию для получения множества дисперсных гранул/округлых гранул, которые могут не содержать или могут содержать покрытие. Полимеры, обеспечивающие контролируемое высвобождение, подходящие для применения для получения указанных гранул, могут быть выбраны, например, из Eudragit RL PO, Eudragit RS PO, ЭЦ, Н-ГПЦ, LH-31, Compritol 888 АТО и Kollidon SR. В одном из вариантов реализации в гранулированном составе, полученном путем экструзии водных растворов, можно применять другие вспомогательные вещества, включая связывающие вещества и/или усилители всасывания, липидные агенты, разбавители, добавки для сферонизации, вкусоароматические добавки и порообразующие агенты. В одном из типовых вариантов реализации округлые гранулы легко получают из экструдированного состава на водной основе без необходимости нанесения дополнительного(-ых) покрытия(-ий) для обеспечения желаемого профиля пролонгированного высвобождения *in vitro* и *in vivo*. Указанный способ может включать (1) получение экструдированной массы на водной основе, включающей активное вещество и неактивные вспомогательные вещества; (2) экструзию указанной массы для получения гранул, содержащих активное вещество; (3) сферонизацию гранул для получения округлых гранул, и (4) сушку округлых гранул. Высушенные округлые гранулы необязательно могут содержать покрытие смазывающего вещества и/или вкусоароматической добавки, например, талька и вкусоароматической добавки. Более конкретно, способ может включать увлажнение порошковой смеси АФИ и вспомогательных веществ, получение экструдатов путем экструзии, разрушение и округление экструдатов для получения округлых гранул путем сферонизации и сушку конечных округлых гранул. Округлые гранулы могут иметь размер в диапазоне от 200 мкм до 2 мм в диаметре, например. Состав на водной основе, применяемый для получения влажной экструдированной массы, может включать

значительное относительное количество воды (масс./масс.). Относительное содержание воды может находиться в диапазоне от 10 масс.% до 90 масс.% или по меньшей мере 50 масс.%. Гранулы, полученные указанным способом (с использованием водных и безводных растворов), имеют необходимую прочность и целостность для обеспечения поддающихся обработке экструдированных и функциональных сферонизированных гранул. Округлые гранулы также могут быть названы сферическими и сфероидными частицами. Улучшенные свойства могут включать одно или более свойств, включая оптимальные характеристики текучести; воспроизводимое включение в капсулы или другие наполнители для доставки лекарственного вещества; оптимальные свойства плотности/твердости для обработки и, при желании, нанесения покрытия; улучшенную твердость и истираемость (например, не более 1,0 процента); и более однородные профили доставки лекарственных средств и высвобождения *in vitro* и *in vivo* в разных партиях. Округлые гранулы могут обеспечивать одно или более преимуществ, включая: более свободное распределение в ЖКТ, что, таким образом, улучшает всасывание лекарственного средства, минимизирует эффект сброса дозы, снижает колебания максимальной концентрации в плазме и минимизирует побочные эффекты; отсутствие высоких локальных концентраций АФИ в ЖКТ; сокращение числа стадий обработки, например, благодаря отказу от использования покрытия; улучшение характеристик текучести, например, при наполнении капсул или саше; обеспечение узкого распределения частиц по размерам; и обеспечения однородных характеристик упаковки.

[100] В одном из вариантов реализации состав получают путем гранулирования смеси соединения на основе витамина D с материалом (например, с не растворимым в воде полимером) и одним или более другими необязательными вспомогательными веществами и необязательно путем регулирования способа получения состава для обеспечения желаемого диапазона размеров частиц, например, настраивая параметры экструзии, и/или необязательно в комбинации с одной или более стадиями включая просеивание, фракционное просеивание и измельчение. В другом варианте реализации состав может быть получен путем экструзии и сферонизации смеси соединения на основе витамина D с материалом, таким как описано в настоящем документе (например, с нерастворимым в воде полимером), и одним или более другими необязательными вспомогательными веществами. Например, экструдер может быть оборудован сеткой экструдера с ячейкой желаемого размера, например, от 0,1 мм до 5 мм или от 0,5 мм до 2 мм. В дополнение или в качестве альтернативы, сферонизирующее устройство может быть оборудовано пластиной с желаемыми размерами и конфигурацией, например, 0,1-5 мм пластиной с поперечным рифлением или 0,5-2 мм пластиной с поперечным рифлением. Способы гранулирования могут включать гранулирование в псевдооживленном слое, влажное гранулирование, гранулирование горячего расплава и распылительную кристаллизацию, например. Другие способы включают ударное уплотнение и вальцевание. В данной области техники, в целом, известно, что смеси, которые требуется гранулировать, сначала следует смешивать в сухих условиях. Используемые для смешения в сухих условиях сухие ингредиенты можно смешивать с водой перед экструзией.

[101] Например, в одном из вариантов реализации способа получения сферонизированных гранул объединяют сухие ингредиенты, смешивают и перемешивают совместно с водой в количестве от примерно 50 масс.% до 80 масс.% и проводят влажное гранулирование для получения влажной экструдированной массы. Смешивают экструдированную массу, содержащую объединенные ингредиенты при массовых отношениях, выбранных в соответствии с применяемым(-и) полимером(-ами), обеспечивающим(-и) пролонгированное высвобождение, и вспомогательными веществами, экструдировать, сферонизируют и сушат для получения целевых округлых гранул, которые применяют в составе(-ах) для применения в педиатрии или у взрослых субъектов. Например, в предварительно перемешанную смесь сухих вспомогательных веществ можно добавлять смесь кальцифедиола и триглицеридов, а затем можно добавлять раствор связывающего вещества для получения влажной массы для экструзии. Сушку можно проводить путем сушки в лотках, вакуумной сушки или сушки в псевдооживленном слое, например.

[102] Последовательное описание способа получения описано ниже в таблице 8. Специалисту должно быть понятно, что указанная последовательность приведена в качестве примера и не является ограничивающей.

Таблица 8

Стадия	Описание
1	Получение раствора связывающего вещества: Наливают очищенную воду в сосуд. Помещают указанный сосуд на магнитную мешалку и перемешивают на вортексе с использованием вкладыша магнитной мешалки при температуре 80°C. Медленно добавляют отмеренное количество связывающего вещества (например, Methocel K3 Premium LV) на верхнюю кромку созданного водоворота теплой очищенной воды. После подтверждения полного растворения связывающего вещества оставляют указанный сосуд для оседания пены, образовавшейся во время перемешивания.
2	Получение маточного раствора АФИ: Получают маточный раствор АФИ (например, кальцифедиола) в растворителе (например, в этаноле). Наливают требуемое количество АФИ из полученного маточного раствора в стеклянный контейнер.
3	Получение смеси АФИ и Миглиола: Отдельно отмеряют усилитель всасывания (например, Миглиол 812N) и добавляют его в используемый на стадии 2 стеклянный контейнер, содержащий АФИ, например, при помощи пипетки Пастера. Помещают его на магнитную мешалку и перемешивают его при малой скорости в течение 15 минут.
4	Смешение в сухих условиях: Пропускают разбавитель, добавку для сферонизации (например, Avicel PH 101) и полимер, обеспечивающий пролонгированное высвобождение (например, Eudragit RL PO и/или Ethocel Standard 10 Premium), через сито с ячейкой 1000 микрон (по методике «Sandwich») и переносят просеянные материалы в гранулятор (например, в гранулятор с высоким сдвиговым усилием GMX) и перемешивали в течение 15 минут при скорости рабочего колеса 200 об./мин.

5	Добавление смеси АФИ и Миглиола в сухую смесь: Медленно добавляют смесь, полученную на стадии 3, в сухую смесь, полученную на стадии 4, и перемешивают в течение 30 минут при скорости рабочего колеса 200 об./мин.
6	Получение влажной массы для экструзии: Устанавливают в грануляторе (например, в грануляторе с высоким сдвиговым усилием GMX) скорость рабочего колеса 200 об./мин на 5 минут и вручную добавляют раствор связывающего вещества, полученный на стадии 1, в смесь, полученную выше на стадии 5 (убедившись, что измельчитель отключен). При необходимости можно добавлять дополнительное количество очищенной воды и дополнительно перемешивать для обеспечения подходящей экструдированной влажной массы.
7	Способ экструзии: Постепенно подают влажную массу, полученную на стадии 6, в камеру экструдера (например, экструдера Caleva Screen Extruder, оборудованного сеткой с ячейкой 1,0 мм). Регулируют скорость экструдера (например, до максимального значения или примерно до 30-35 об./мин при использовании Caleva Screen Extruder) для получения однородных экструдатов.
8	Способ сферонизации: Немедленно переносят экструдаты, полученные на стадии 7, в камеру сферонизатора, оборудованную 1,0 мм пластиной с поперечным рифлением и проводят сферонизацию при 1500 об./мин до получения целевых сфероидных частиц. Выгружают округлые гранулы через выходное отверстие сферонизатора, понижая для этого скорость до 750 об./мин. (Ориентиром для завершения сферонизации является момент, когда мелкодисперсные частицы начинают прилипать к стенкам сферонизатора или когда на пластине сферонизатора образуются двойные/тройные слипшиеся частицы).
9	Сушка округлых гранул: Сушат сфероидные частицы/округлые гранулы, полученные на стадии 8, при 60°C-65°C до достижения потерь при сушке (LOD) 4-6%.
10	Фракционирование округлых гранул: Просеивают округлые гранулы через набор сит (1,40 мм, 1,00 мм, 850 мкм, 500 мкм и 250 мкм и поддон). Собирают набор сит и помещают на встряхиватель сит (например, электромагнитный встряхиватель сит Electropharma Electromagnetic). Добавляют высушенные округлые гранулы, полученные на стадии 9, в верхнее сито, т.е. с ячейкой 1,4 мм, и включают встряхиватель сит на 10 минут при низкой (например, 5%) мощности в непрерывном режиме. Выбирают желаемый размер удерживаемых округлых гранул для введения смазывающего агента.
11	Добавление вкусоароматической добавки и смазывающего вещества талька: Взвешивают округлые гранулы, оставшиеся на сите с желаемым размером ячеек, полученные на стадии 10. С учетом указанного количества вычисляют количества вкусоароматической добавки и талька и добавляют к гранулам. Отдельно пропускают ароматизатор карамель и тальк через 250 мкм сито и перемешивают гранулы с двумя указанными материалами в течение 5 минут.

12	Наполнение капсул: Наполняют капсулы 4 размера (например, из ГПМЦ или желатина) округлыми гранулами, полученными на стадии 11, при наполняемой массе 50 мг.
----	--

[103] Было обнаружено, что экструзия и сферонизация смеси соединения на основе витамина D с компонентом, обеспечивающим пролонгированное высвобождение, таким как описано в настоящем документе (например, с не растворимым в воде полимером), может обеспечивать целевые полимерные частицы, содержащие витамин D (например, содержащие кальцифедиол), обладающие свойствами высвобождения в результате растворения, схожими или эквивалентными коммерчески доступному составу кальцифедиола с пролонгированным высвобождением на основе восковой матрицы, например, Rayaldee®. Рассматривается применение кальцифедиола в качестве соединения на основе витамина D в составе, полученном типовым способом экструзии-сферонизации. В составе типа Rayaldee® мягкие оболочки из растительного полисахарида OptiShell® можно наполнять следующей композицией: кальцифедиол, 0,02% от наполняемого содержимого капсулы по массе, парафин, 20,0% от наполняемого содержимого капсулы по массе, минеральное масло, 35,34% от наполняемого содержимого капсулы по массе, гипромеллоза, 10,0% от наполняемого содержимого капсулы по массе, моно- и диглицериды, 22,56% от наполняемого содержимого капсулы по массе, лауроил-полиоксиглицериды, 9,75% от наполняемого содержимого капсулы по массе, дегидратированный спирт, 2,32% от наполняемого содержимого капсулы по массе, и ВНТ, 0,02% от наполняемого содержимого капсулы по массе.

[104] Состав, описанный в настоящем документе, можно обрабатывать непосредственно в качестве конечной лекарственной формы, или же его можно дополнительно обрабатывать для получения конечной лекарственной формы. Например, на состав можно наносить верхнее покрытие. Покрытие можно наносить способом в псевдооживленном слое, например, в режиме верхнего, тангенциального или нижнего распыления. В качестве другого примера состав можно прессовать, например, для получения пилюли или таблетки. В другом типовом варианте реализации частицам состава, описанного в настоящем документе, (необязательно содержащими покрытие) наполняют оболочку капсулы, или же они могут быть обеспечены в виде саше или совместно суспензией, представленной в виде наполнителя, в котором указанные округлые гранулы суспендируют перед введением.

[105] Для партий экструдированных/сферонизированных гранул кальцифедиола, описанных ниже в примерах, в которых используют Compritol 888 АТО, было показано ухудшение профилей растворения в испытании стабильности в условиях ускоренного состаривания. Липидсодержащий состав, описанный в настоящем документе (например, содержащий компонент Gelucire или Compritol), можно отверждать нагреванием для стабилизации состава и предотвращения структурных изменений при долгосрочном хранении. В отсутствие термического отверждения липидный компонент со временем может перемещаться при хранении, блокируя гидрофильные участки или поры, что, таким

образом, изменяет характеристики высвобождения в результате растворения по сравнению с составом в момент времени ноль. Кроме того, необязательно, состав, описанный в настоящем документе, содержащий липид с более высокой температурой плавления, можно объединять с липидом с более низкой температурой плавления, в результате чего состав можно отверждать нагреванием при более низкой температуре. Например, глицерилбегенат (например, Compritol 888 АТО, имеющий температуру плавления в диапазоне от 65°C до 77°C и ГЛБ 2), содержащийся в составе, можно объединять с или частично заменять на глицерилдистеарат/пальмитостеарат (например, Precirol АТО 5), имеющий температуру плавления в диапазоне от 50°C до 60°C, например, 54°C и ГЛБ 2, таким образом, термическое отверждение можно проводить при температуре порядка 60°C и ниже 65°C (как в случае глицерилбегената), что, таким образом, предотвращает разрушение кальцифедиола. Необязательно, термическое отверждение можно проводить в течение периода времени в диапазоне от нескольких минут до нескольких недель, например, от 1 часа до одной недели или от 1 до 24 часов, например, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов или 24 часа, или 48 часов, или 72 часа, или 96 часов, или одну неделю, например.

[106] Введение лекарственной формы согласно изобретению можно проводить с учетом массы активного ингредиента в составе. Например, состав, содержащий кальцифедиол, можно вводить при количестве кальцифедиола от 1 мкг до примерно 1 г. Лекарственную форму можно вводить перорально пациенту, страдающему от состояния, при котором показано соединение на основе витамина D, включая, но не ограничиваясь указанными, дефицит витамина D, недостаточность витамина D, вторичный гиперпаратиреоз, связанный с ХБП (например, с любой из стадий ХБП от 1 до 5, включая 3 стадию, 4 стадию, 5 стадию или 3-5 стадии, или 3-3 стадии). Для любого способа или применения, описанного в настоящем документе, предполагается лечение человека. Для любого способа или применения, описанного в настоящем документе, предполагается лечение млекопитающего. Для любого(-ой) состава, лекарственной формы, применения и способа, описанного(-ой) в настоящем документе, предполагаются пероральные составы и пероральное введение. Композиции согласно изобретению можно применять в комбинации с другими способами терапии, подходящими для указанных заболеваний и нарушений.

[107] В дополнение или в качестве альтернативы, состав, описанный в настоящем документе, можно применять для получения лекарственного средства для применения для лечения состояния или заболевания, восприимчивого к витамину D.

[108] Композиции и способы, описанные в настоящем документе, подходят для профилактического или терапевтического лечения заболеваний, восприимчивых к витамину D, т.е. заболеваний, при которых 25-гидроксивитамин D или активный витамин D (например, 1,25-дигидроксивитамин D) предотвращает появление или прогрессирование заболевания или ослабляет признаки или симптомы заболевания. Указанные заболевания, восприимчивые к витамину D, включают гиперпаратиреоз, вторичный гиперпаратиреоз, вызванный ХБП (например, на каждой конкретной из стадий 1, 2, 3, 4 или 5 или в диапазоне между любыми указанными стадиями), вторичный гиперпаратиреоз, вызванный ХБП, у

пациентов, которым проводят гемодиализ, или третичный гиперпаратиреоз. Указанные заболевания, восприимчивые к витамину D, включают рак (например, рак молочной железы, легкого, кожи, меланому, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак прямой кишки, предстательной железы и рак кости). Было обнаружено, что активный витамин D (например, кальцитриол) индуцирует дифференцировку клеток и/или ингибирует пролиферацию *in vitro* разнообразных клеток. Заболевания, восприимчивые к витамину D, также включают аутоиммунные заболевания, например, диабет I типа, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, полимиозит, дерматомиозит, склеродермию, фиброз, болезнь Грейвса, болезнь Хашимото, острое или хроническое отторжение трансплантата, острую или хроническую болезнь «трансплантат-против-хозяина», воспалительную болезнь кишечника, болезнь Крона, системную красную волчанку, синдром Шегрена, экзему и псориаз, дерматит, включая атопический дерматит, контактный дерматит, аллергический дерматит и/или хронический дерматит. Заболевания, восприимчивые к витамину D, также включают другие воспалительные заболевания, например, астму, аутизм (расстройство аутистического спектра), хроническую обструктивную болезнь легких, болезнь Паркинсона, поликистозную болезнь почек (ПБП), синдром поликистозных яичников, панкреатит, нефрит, гепатит и/или инфекцию. Также сообщалось, что заболевания, восприимчивые к витамину D, включают гипертензию и сердечно-сосудистые заболевания. Таким образом, способы предполагают профилактическое или терапевтическое лечение субъектов, подверженных риску или страдающих от сердечно-сосудистых заболеваний, например, субъектов с атеросклерозом, артериосклерозом, ишемической болезнью сердца, цереброваскулярной болезнью, болезнью периферических сосудов, инфарктом миокарда, ишемией миокарда, ишемией головного мозга, инсультом, застойной сердечной недостаточностью, кардиомиопатией, ожирением или другими нарушениями, связанными с массой тела, липидными нарушениями (например, гиперлипидемией, дислипидемией, включая связанную с диабетом дислипидемию и смешанную дислипидемию, гипо-альфа-липопротеинемию, гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию и низкий уровень ЛПВП (липопротеины высокой плотности)), метаболическими нарушениями (например, метаболическим синдромом, сахарным диабетом II типа, сахарным диабетом I типа, гиперинсулинемией, нарушением толерантности к глюкозе, инсулинорезистентностью, осложнениями при диабете, включая нейропатию, нефропатию, ретинопатию, диабетическую язву стопы и катаракту) и/или тромбозом. Предполагается применение любого состава, описанного в настоящем документе, включая капсулы *Royaldee*® с пролонгированным высвобождением, для лечения или предотвращения указанных заболеваний, например, для предотвращения появления или прогрессирования заболевания или ослабления признаков или симптомов заболевания.

[109] Пациенты, нуждающиеся во введении добавок витамина D, включают здоровых субъектов и субъектов, подверженных риску появления недостаточности или дефицита витамина D, например, субъектов с ХБП 1, 2, 3, 4 или 5 стадии; младенцев, детей и взрослых, которые не употребляют молоко, обогащенное витамином D (например,

субъектов с непереносимостью лактозы, субъектов с аллергией на молоко, вегетарианцев, которые не употребляют молоко, и грудных младенцев); субъектов с рахитом; субъектов с темной кожей (например, в США дефицит витамина D имеется у 42% афроамериканок возрастом от 15 до 49 лет, и только у 4% белых женщин); пожилых людей (у которых понижена способность синтеза витамина D в коже во время воздействия солнечного света и которые реже выходят на улицу); взрослых, помещенных в лечебные учреждения (которые редко выходят на улицу, включая субъектов с болезнью Альцгеймера или психическими заболеваниями); субъектов, которые скрывают все открытые участки кожи под одеждой (таких как представители определенных религиозных учений или культур); субъектов, которые всегда используют солнцезащитные средства (например, нанесение солнцезащитного крема с солнцезащитным фактором (SPF) 8 снижает выработку витамина D на 95%, а при более высоких значениях SPF выработка витамина D может быть еще более низкой); субъектов с нарушением всасывания жира (включая, но не ограничиваясь указанными, кистозный фиброз, холестатическое заболевание печени, другие заболевания печени, заболевания желчного пузыря, дефицит ферментов поджелудочной железы, болезнь Крона, воспалительную болезнь кишечника, спру или целиакию или хирургическое удаление и/или шунтирование части или всего желудка и/или кишечника); субъектов с воспалительной болезнью кишечника; субъектов с болезнью Крона; субъектов после резекции тонкого кишечника; субъектов с пародонтитом; субъектов, принимающих лекарственные средства, которые повышают катаболизм витамина D, включая фенитоин, фосфенитоин, фенобарбитал, карбамазепин и рифампин; субъектов, принимающих лекарственные средства, которые снижают всасывание витамина D, включая холестирамин, колестипол, орлистат, минеральное масло и заменители жира; субъектов, принимающих лекарственные средства, которые ингибируют активацию витамина D, включая кетоконазол; субъектов, принимающих лекарственные средства, которые снижают всасывание кальция, включая кортикостероиды; субъектов с ожирением (витамин D, хранящийся в жировых отложениях, имеет пониженную биодоступность); субъектов с остеопорозом и/или женщин в период постменопаузы. Согласно отчету Института медицины о рекомендуемой суточной норме потребления витамина D, данные употребления пищи позволяют предположить, что среднее потребление витамина D как у молодых, так и у пожилых женщин, ниже существующих рекомендованных норм; данные позволяют предположить, что более чем 50% молодых и пожилых женщин не потребляют витамин D в рекомендованных количествах. Из способов необязательно исключены терапевтические способы лечения субъектов, страдающих от почечной остеодистрофии (включая остеомаляцию и фиброзную остеодистрофию). Рассматривается введение любого состава, описанного в настоящем документе, включая капсулы **Royaldee®** с пролонгированным высвобождением, указанным субъектам.

[110] Состав, описанный в настоящем документе и имеющий предельный размер частиц 2,8 мм или менее или 2,5 мм или менее, или 2,0 мм или менее, можно вводить рассыпанием (например, на яблочное пюре или другие мягкие продукты питания, такие как

желе), в результате чего их можно проглатывать, не разжевывая. В качестве альтернативы, указанные составы можно вводить через трубку для энтерального питания. В указанных вариантах реализации перед рассыпанием можно открывать капсулу, содержащую частицы, или открывать пакет или саше, содержащий(-ее) частицы. Например, легко вскрываемые твердые желатиновые капсулы доступны под торговой маркой CONISNAP производства Capsugel.

[111] Состав можно вводить взрослому пациенту или пациенту детского возраста. В некоторых вариантах реализации пациент детского возраста может иметь возраст от 8 до 17 лет, от 12 до 17 лет, от 8 до 11 лет, от 1 месяца до 7 лет, от 6 месяцев до 8 лет или 6 лет или младше, или 4 года или младше, или 2 года или младше, например.

[112] Состав, имеющий предельный размер частиц 2,8 мм или менее, может быть упакован совместно с инструкциями по рассыпанию частиц на мягкие продукты питания (например, на яблочное пюре) и необязательно также по проглатыванию частиц и продукта питания без разжевывания.

[113] Состав, имеющий предельный размер частиц 2,8 мм или менее, может быть упакован совместно с инструкциями по введению через трубку для энтерального питания.

[114] Состав можно применять в рамках режима введения, который включает снижение дозы в качестве одного из аспектов. Например, доза может быть сокращена на одну стандартную дозу (например, одну 30 мкг стандартную дозу) в неделю, при необходимости, не чаще чем раз в две недели, если удовлетворяется любой один из следующих критериев: подтвержденный уровень иПТГ в плазме составляет <35 пг/мл (у субъектов с ХБП 3 стадии) или <70 пг/мл (у субъектов с ХБП 4 стадии), подтвержденный уровень кальция в сыворотке (скорректированный) составляет $>10,3$ мг/дл, подтвержденный общий уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке составляет >100 нг/мл, или подтвержденный уровень фосфора в сыворотке составляет $>5,5$ мг/дл (у субъектов возрастом от 12 до <18 лет) или $>6,0$ мг/дл (у субъектов возрастом от 8 до <12 лет), при условии, что повышенный уровень фосфора в сыворотке связан с введением кальцифедиола, и принимаются надлежащие и постоянные меры для контролирования уровня фосфора в сыворотке посредством начала проведения или регулирования какого-либо способа терапии фосфат-связывающими препаратами.

[115] Снижение дозы может быть обеспечено путем постоянного пропуска дозы в конкретный день недели, например, следующим образом:

Первое снижение дозы: пропускаются дозы в один из дней недели, например, во все понедельники (Пн);

Второе снижение дозы: пропускаются дозы в два не следующие друг за другом дня недели, например, во все Пн и среды (Ср);

Третье снижение дозы: пропускаются дозы в три не следующие друг за другом дня недели, например, во все Пн, Ср и пятницы (Пт);

Четвертое снижение дозы: пропускаются дозы четыре дня в неделю, по меньшей мере два или 3 из которых не следуют друг за другом, например, во все Пн, Ср, Пт и

воскресенья (Вс);

Любой субъект, которому требуется дальнейшее снижение дозы, прекращает прием.

[116] Как было описано выше, не следующие друг за другом дни недели могут состоять или включать дни недели через день, например, Пн, Ср, Пт.

ПРИМЕРЫ

[117] Последующие примеры приведены для иллюстрации и не предназначены для ограничения объема изобретения.

Пример 1 - Состав на основе полимера Eudragit

[118] Согласно примерам 1.1-1.4 округлые гранулы на основе полимера Eudragit получали путем экструзии-сферонизации с использованием вспомогательных веществ, указанных ниже в таблице 9. Растворяли кальцифедиол в этаноле. Получали, экструдировали и сферонизировали влажную экструдированную массу. Способ экструзии/сферонизации проводили согласно общей последовательности, описанной выше в таблице 8. Экструдер представлял собой настольный Extruder 20 с сеткой производства Caleva с размером ячейки сетки 1 мм, который эксплуатировали при скорости порядка 30-35 об./мин. Сферонизатор представлял собой Caleva MultiBowl Spheronizer/mbs 250, который эксплуатировали примерно при 1000-2500 об./мин. Для фракционирования использовали сита с ячейками 1,4 мм, 1,0 мм, 850 мкм, 500 мкм и 250 мкм. В разные партии отбирали следующие конечные округлые гранулы: 500 мкм, 850 мкм и 1,0 мм). Округлые гранулы состава 1.2 имели средний диаметр примерно 500 мкм, а округлые гранулы составов 1.1, 1.3 и 1.4 имели средний диаметр примерно 1,0 мм. Все округлые гранулы по результатам анализа содержали по меньшей мере 94% от ожидаемого количества АФИ и обладали удовлетворительными свойствами сыпучести, истираемости и приемлемым уровнем родственных примесей. Округлые гранулы содержали от примерно 4 до 6 масс.% воды или менее по результатам титрования по Карлу Фишеру.

Таблица 9

Композиция	Функция	1.1	1.2	1.3	1.4
Кальцифедиол	АФИ	0,03	0,03	0,03	0,03
Миглиол 812N	Усилитель всасывания	3,00	3,00	3,00	3,00
МКЦ (Avicel PH 101)	Разбавитель и добавка для сферонизации	35,47	40,47	40,47	40,47
Eudragit RL PO	Полимер, обеспечивающий ПВ	55,00	45,00	45,00	45,00
Ethocel Standard 10 Premium	Полимер, обеспечивающий ПВ	×	5,00	5,00	×

Н-ГПЦ LH-31	Сухое связывающее вещество/матрицеобразующее вещество	×	×	×	5,00
Methocel K3 Premium LV	Связывающая добавка	5,00	5,00	5,00	5,00
Ароматизатор карамель	Вкусоароматическая добавка	0,50	0,50	0,50	0,50
Тальк	Смазывающее вещество	1,00	1,00	1,00	1,00
Очищенная вода	Разбавитель для связывающего вещества	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.

[119] Измеряли свойства высвобождения в результате растворения округлых гранул и сравнивали с высвобождением в результате растворения типовой партии мягких капсул кальцифедиола с пролонгированным высвобождением на основе восковой матрицы. Наполняли твердые оболочки капсул 50 мг округлых гранул и исследовали высвобождение в результате растворения при помощи аппарата II USP (лопастная мешалка) при 75 об./мин в среде 0,5% ДСН в 5 мМ моногидрате дигидрофосфата натрия, pH 6,8, $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, при объеме 500 мл. Результаты для примеров 1.1-1.4 показаны на ФИГ. 1 и приведены ниже в таблице 10. Среднее значение времени растворения и относительное стандартное отклонение (ОСО) были получены на основе исследования растворения шести капсул.

Таблица 10

Время (ч)	1.1		1.2		1.3		1.4	
	Среднее высвобожд., %	ОСО (%)						
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

Пример 2 - Состав на основе полимера ЭЦ

[120] Согласно примерам 2.1-2.4 округлые гранулы на основе полимера ЭЦ получали путем экструзии-сферонизации с использованием вспомогательных веществ, указанных ниже в таблице 11. Получали, экструдировали и сферонизировали влажную

экструдруемую массу. Способ экструзии/сферонизации проводили согласно общей последовательности, описанной выше в таблице 8. Экструдер представлял собой настольный Extruder 20 с сеткой производства Caleva с размером ячейки сетки 1 мм, который эксплуатировали при скорости порядка 30-35 об./мин. Сферонизатор представлял собой Caleva MultiBowl Spheronizer/mbs 250, который эксплуатировали примерно при 1000-2500 об./мин. Округлые гранулы составов 2.1 и 2.2 имели средний диаметр примерно 500 мкм. Округлые гранулы состава 2.3 имели средний диаметр примерно 850 мкм. Округлые гранулы состава 2.4 имели средний диаметр примерно 850 мкм до нанесения покрытия. Пример 2.4 включал верхнее покрытие, содержащее смесь полимера Surelease, обеспечивающего пролонгированное высвобождение, и порообразующего агента Pharmacoat 603 при массовом отношении 60:40, которое наносили в количестве, обеспечивающем увеличение массы на 25%, с использованием очищенной воды в качестве диспергирующего наполнителя, который впоследствии удаляли сушкой. Все округлые гранулы по результатам анализа содержали по меньшей мере 93% от ожидаемого количества АФИ и обладали удовлетворительными свойствами сыпучести, истираемости и приемлемым уровнем родственных примесей. Округлые гранулы содержали примерно 5,5 масс.% воды или менее по результатам титрования по Карлу Фишеру.

Таблица 11

Композиция	Функция	2.1	2.2	2.3	2.4
Кальцифедиол	АФИ	0,03	0,03	0,03	0,03
Миглиол 812N	Усилитель всасывания	3,00	10,00	5,00	5,00
МКЦ (Avicel PH 101)	Разбавитель и добавка для сферонизации	59,68	52,68	43,47	43,47
Лактоза, моногидрат	Разбавитель и порообразующий агент	25,79	25,79	35,00	35,00
Ethocel Standard 10 Premium	Полимер, обеспечивающий ПВ	5,00	5,00	5,00	5,00
Methocel K3 Premium LV	Сухое связывающее вещество	×	×	5,00	5,00
Methocel K3 Premium LV	Связывающая добавка	5,00	5,00	5,00	5,00
Ароматизатор карамель	Вкусоароматическая добавка	0,50	0,50	0,50	0,50
Тальк	Смазывающее вещество	1,00	1,00	1,00	1,00
Очищенная вода	Разбавитель для связывающего вещества	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.

[121] Измеряли свойства высвобождения в результате растворения округлых гранул и сравнивали с высвобождением в результате растворения типовой партии мягких капсул кальцифедиола с пролонгированным высвобождением на основе восковой матрицы.

Наполняли твердые оболочки капсул 50 мг округлых гранул и исследовали высвобождение в результате растворения при помощи аппарата II USP (лопастная мешалка) при 75 об./мин в среде 0,5% ДСН в 5 мМ моногидрате дигидрофосфата натрия, рН 6,8, $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, при объеме 500 мл. Результаты для примеров 2.1-2.4 показаны на ФИГ. 2 и приведены ниже в таблице 12. Среднее значение времени растворения и относительное стандартное отклонение (ОСО) были получены на основе исследования растворения шести капсул.

Таблица 12

Время (ч)	2.1		2.2		2.3		2.4	
	Среднее высвобод., %	ОС О (%)	Среднее высвобод., %	ОС О (%)	Среднее высвобод., %		Среднее высвобод., %	ОСО (%)
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

Пример 3 - Составы в виде нано/микрочастиц

[122] Получали составы из нано/микрочастиц, содержащие 1 часть по массе кальцифедиола, 25 частей по массе Eudragit RL PO и 1 часть по массе поли(винилового спирта), способом эмульгирования-диффундирования-сушки распылением. Получали эмульсию АФИ и вспомогательных веществ с использованием этилацетата в качестве растворителя дисперсной фазы и воды в качестве растворителя непрерывной фазы. Гомогенизировали эмульсию и сушили распылением на циклоне с использованием распылительной сушилки Buchi Mini Spray Dryer B-191, где общий способ и параметры описаны выше в таблице 5. Порошковый продукт, который получали с удовлетворительным выходом, имел частицы с размером в диапазоне от примерно 900 нм до примерно 10 микрон, включая частицы сферической формы или формы пончика.

[123] Ниже в таблице 13 описан состав, для которого анализировали растворение.

Таблица 13

Композиция	Отношение (отн. АФИ)
Кальцифедиол	1,00
Eudragit RL PO	25,00
Поливиниловый спирт	1,00

[124] Из партии, полученной из указанной выше композиции, был получен тонкодисперсный высушенный распылением порошок с выходом продукта 53%. На ФИГ. 3 приведено предварительное сравнение состава, высушенного распылением, приведенного в таблице 13, с разными капсулами 25-гидроксивитамина D₃ на восковой основе с

медленным, средним и быстрым высвобождением.

[125] Получали дополнительные партии составов в виде нано/микрочастиц таким же способом, где в состав вносят изменения согласно приведенной ниже таблице 14, для приближения к профилям высвобождения составов на восковой основе в виде мягких капсул с медленным и средним высвобождением, таких как описано выше. Профили высвобождения такие, как показано на ФИГ. 5.

Таблица 14

Композиция	Отношение (отн. АФИ)	
	Нано/микрочастицы для соответствия медленному высвобождению	Нано/микрочастицы для соответствия среднему высвобождению
Кальцифедиол	1,00	1,00
Этилцеллюлоза	25,00	15,00
Поливиниловый спирт	1,00	1,00

Пример 4 - Распылительная кристаллизация

[126] Получали партии 4.1-4.13 липидных частиц, содержащих кальцифедиол совместно с одним или более липидами и необязательными поверхностно-активными веществами, такими как показано ниже в таблицах 15 и 16, путем распылительной кристаллизации. Получали распыленные кристаллизаты с использованием блока распылительной кристаллизации ProCepT в замкнутом петлевом контуре. Для охлаждения газа в колонне применяли охлаждающую установку. Прогоняли газообразный азот через систему для достижения температуры в системе ниже 0°C. Поддерживали температуру расплава на минимально возможном уровне. Распыляли расплав с применением нагретой двухпоточной форсунки. Регулировали количество продукта, используя сосуд под давлением. Используемые технологические параметры описаны выше в таблице 6.

[127] Полученный продукт был свободно сыпучим и имел размер в диапазоне (d_{50}) от 100 до 700 мкм. Анализировали содержание кальцифедиола и родственных примесей для примеров 4.1 - 4.9, полученное количество кальцифедиола соответствовало по меньшей мере 86% от ожидаемого количества. Также анализировали содержание воды по Карлу Фишеру для примеров 4.1-4.9, было показано наличие 0,3 масс.% воды или менее.

Таблица 15

Композиция	Функция	4.1	4.2	4.3	4.4	4.5	4.6	4.7
Кальцифедиол	АФИ	0,0150	0,0150	0,0150	0,0150	0,0150	0,0150	0,0150
Парафин	Агент, обеспечивающий ПВ	41,67	40,65	×	×	×	×	21,10

Глицерил- моностеарат 40-55 (Geleol)	Агент, обеспечивающий ПВ	17,13	16,59	×	×	×	×	×
Gelucire 44/14	Агент, обеспечивающий ПВ	×	4,26	×	×	×	×	×
Gelucire 43/01	Агент, обеспечивающий ПВ	×	×	43,35	42,37	×	×	×
Precirol АТО 5	Агент, обеспечивающий ПВ	×	×	43,35	×	42,37	21,12	×
Compritol 888 АТО	Агент, обеспечивающий ПВ	25,18	23,31	×	42,37	42,37	63,20	63,20
ПЭГ 6000	Поверхностно- активное вещество	×	×	×	×	×	×	×
Tween 80	Поверхностно- активное вещество	×	×	×	×	×	×	×

Таблица 16

Композиция	Функция	4.8	4.9	4.10	4.11	4.12	4.13
Кальци- федиол	АФИ	0,0150	0,0150	0,0150	0,0150	0,0150	0,0150
Парафин	Агент, обеспечивающий ПВ	×	×	×	×	×	×
Глицерил- моностеарат 40-55 (Geleol)	Агент, обеспечивающий ПВ	×	×	×	×	×	×
Gelucire 44/14	Агент, обеспечивающий ПВ	×	×	×	×	×	×

Gelucire 43/01	Агент, обеспечивающий ПВ	×	×	×	×	×	×
Precirol АТО 5	Агент, обеспечивающий ПВ	×	83,13	8,33	4,21	×	12,50
Compritol 888 АТО	Агент, обеспечивающий ПВ	87,24	83,02	66,65	75,83	74,98	66,65
ПЭГ 6000	Поверхностно- активное вещество	×	×	8,33	4,21	8,33	×
Tween 80	Поверхностно- активное вещество	×	×	×	×	×	4,17

[128] На ФИГ. 4 показаны профили высвобождения для нескольких исследуемых составов по сравнению с партиями Soft Cap, содержащими 25-гидроксивитамин D₃, с медленным, средним и быстрым высвобождением. Указанные варианты реализации обеспечивали целый спектр характеристик высвобождения и имели профили растворения, такие как показано на ФИГ. 4, тем самым проиллюстрировано, что конкретные составы, применяемые в способе, можно изменять для обеспечения желаемого профиля высвобождения в результате растворения.

Пример 5 - Воспроизводимость в разных партиях

[129] Получали две партии, соответствующие составам согласно примерам 1.1, 1.2 и 1.4, приведенным выше. Партии были одинаковыми с тем исключением, что в каждой партии сравнения не использовали вкусоароматическую добавку (0,5 масс.%) и компенсировали ее количество, повышая содержание ЭЦ на эквивалентную величину. Определяли свойства растворения при помощи аппарата II USP (лопастная мешалка) при 75 об./мин в среде 0,5% ДСН в 5 мМ моногидрате дигидрофосфата натрия, рН 6,8, 37 ± 0,5°C, при объеме 500 мл. Сравнительные профили высвобождения в результате растворения показаны на ФИГ. 6-8, где партии без вкусоароматической добавки обозначены как 1.1a, 1.2a и 1.4a. Результаты показывают, что для составов была продемонстрирована хорошая однородность характеристик в разных партиях.

Пример 6 - Испытание истираемости

[130] Взвешивали по 10 граммов очищенных от пыли округлых гранул согласно каждому из примеров 1.1 и 2.1 и отмечали это количество как массу До испытания ($D_{\text{масс}}$). Помещали указанные округлые гранулы совместно с 200 твердыми стеклянными 3 мм дробинками в устройство для определения истираемости. Вращали округлые гранулы и дробь в течение 10 минут при 25 об./мин. Собирали округлые гранулы из устройства для определения истираемости и удаляли пыль, осторожно просеивая через 250 мкм сито.

Массу фракции округлых гранул, удерживаемой на 250 мкм сите, отмечали как массу После испытания ($P_{\text{масс}}$). Истираемость в % вычисляли по формуле $((D_{\text{масс}} - P_{\text{масс}}) / D_{\text{масс}}) * 100$. Результаты показаны ниже в таблице 17 (в трех повторностях) и демонстрируют хорошие характеристики истираемости составов согласно изобретению, описанному в настоящем документе.

Таблица 17

Партия округлых гранул (№ примера)	Опыт	Истираемость (%)
1.1	1	0,451
	2	0,400
	3	0,212
		Среднее=0,354
2.1	1	0,384
	2	0,365
	3	0,527
		Среднее=0,426

Пример 7 - Фармакокинетика у минипигов in vivo

[131] Составы согласно примерам 1.1-1.4 и 2.1-2.4 применяли в исследовании фармакокинетики одной пероральной дозы, которое проводили на самцах юкатанских минипигов, которые ранее не использовались в исследованиях, с массой тела от примерно 8 до 12 кг в 1 день. В качестве контроля в двух группах вводили мягкие капсулы на основе восковой матрицы (состав типа *Royaldee*®) и пероральный продукт с немедленным высвобождением. Животных оставляли для акклиматизации по меньшей мере на 21 день при цикле 12 часов свет/12 часов темнота для стабилизации уровня кальцифедиола в крови на исходном уровне. Всех животных содержали на стандартизированном корме от начала акклиматизации до завершения исследования. Размер выборки по 5 животных на каждый состав был признан достаточным для решения задач исследования. Животным прекращали доступ к пище в течение ночи по меньшей мере за 10 часов и не кормили до введения дозы и по меньшей мере в течение 4 часов после введения дозы. Животным также прекращали доступ к воде на час после введения дозы. Собирали несколько проб крови на исходном уровне и после введения дозы вплоть до периода 120 часов после введения исследуемых препаратов. Исследовали концентрацию 25-гидроксивитамина D_3 (кальцифедиола) в сыворотке одобренным способом. Вычисляли следующие параметры фармакокинетики кальцифедиола стандартными способами некомпартментного анализа: AUC_{0-t} : площадь под кривой зависимости концентрации от времени от момента времени ноль до последней ненулевой измеренной концентрации; C_{max} : максимальная наблюдаемая концентрация; T_{max} : время, в которое наблюдается C_{max} .

[132] Было проведено исследование для оценки фазы всасывания в профилях

фармакокинетики (PK) разных составов кальцифедиола в виде капсул, содержащих множество дисперсных частиц с модифицированным высвобождением, после введения одной пероральной 270 мкг дозы по сравнению с мягкими капсулами на основе восковой матрицы с модифицированным высвобождением и продуктами кальцифедиола с немедленным высвобождением, вводимых в виде 270 мкг и 266 мкг пероральной дозы, соответственно.

[133] В исследовании PK была продемонстрирована перспективность концепции состава округлых гранул для пролонгирования высвобождения кальцифедиола *in vivo*. Степень всасывания (AUC_{0-t}), наблюдаемая для составов, содержащих этилцеллюлозу (ЭЦ), в частности, 2.1, 2.2 и 2.3, была выше по сравнению с составами, содержащими Eudragit (1.1-1.4). Среднее время достижения максимальной концентрации (T_{max}) составляло от 8 до 16 часов после введения дозы для всех составов из множества дисперсных частиц, при этом среднее наблюдаемое значение T_{max} составляло примерно 24 часа и часа 4 для 270 мкг мягких капсул на основе восковой матрицы с модифицированным высвобождением и для 266 мг состава кальцифедиола с немедленным высвобождением, соответственно. См. ФИГ. 9 и таблицу 18.

Таблица 18: Параметры РК уровня кальцифедиола в сыворотке, скорректированного по исходному уровню (ИУ) у самцов юкатанских минипигов, которые ранее не использовались в исследованиях

Анализируемое вещество	Параметры	1.1 (МВ 270 мкг)			1.2 (МВ 270 мкг)			1.3 (МВ 270 мкг)		
		Среднее	СКО	CV	Среднее	СКО	CV	Среднее	СКО	CV
Кальцифедиол	AUC _{0-t} (ч*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} (ч)	12,01	6,00	15,96	12,05	9,92	24,48	12,14	8,07	16,07
Анализируемое вещество	Параметры	1.4 (МВ 270 мкг)			2.1 (МВ 270 мкг)			2.2 (МВ 270 мкг)		
		Среднее	СКО	CV	Среднее	СКО	CV	Среднее	СКО	CV
Кальцифедиол	AUC _{0-t} (ч*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} (ч)	12,03	8,20	16,08	12,01	8,24	24,42	11,98	8,18	24,40
Анализируемое вещество	Параметры	2.3 (МВ 270 мкг)			2.4 (МВ 270 мкг)			Мягкие капсулы типа Rayaldee® (МВ 270 мкг)		
		Среднее	СКО	CV	Среднее	СКО	CV	Среднее	СКО	CV
Кальцифедиол	AUC _{0-t} (ч*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} (ч)	8,13	5,96	24,55	15,98	7,92	47,99	24,07	7,91	48,06
Анализируемое вещество	Параметры	Немедленное высвобождение (НВ 266 мкг)			НВ=немедленное высвобождение МВ=модифицированное высвобождение					
		Среднее	СКО	CV						
Кальцифедиол	AUC _{0-t} (ч*нг/мл)	11072,18			2704,85			24,43		
	C _{max} (нг/мл)	230,95			46,75			20,24		
	T _{max} (ч)	4,01			4,00			5,98		

[134] Составы, содержащие Eudragit, обеспечивали пролонгированное высвобождение кальцифедиола *in vivo* (T_{max}), тем не менее, для указанных конкретных составов была показана относительно более низкая скорость и степень всасывания по сравнению с составами, не содержащими Eudragit. Для составов 2.2 и 2.3, в целом, были показаны профили повышенного всасывания, и из этих двух 2.2 имел более высокое значение T_{max} по сравнению с 2.3. Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, полагают, что повышенное всасывание согласно профилям для составов на основе этилцеллюлозы 2.1-2.4 по сравнению с составами 1.1-1.4, содержащими Eudragit, может быть связано с использованием вспомогательных веществ, повышающих всасывание, таких как миглиол, и растворимых вспомогательных веществ, таких как лактоза и ГПМЦ.

[135] На примере указанных составов продемонстрирована лекарственная форма из округлых гранул/множества дисперсных частиц для пролонгирования высвобождения кальцифедиола *in vivo*.

Пример 8 - Дополнительные составы на основе полимеров ЭЦ

[136] После исследований, описанных в примере 7, была проведена еще одна фаза работ по разработке состава для изучения характеристик растворения и фармакокинетики у человека округлых гранул на полимерной основе, полученных путем экструзии-сферонизации. Для этого был выбран состав 2.2, который обладал наилучшими характеристиками, и испытания, направленные на дальнейшее улучшение, проводили на примере указанной композиции.

[137] При изучении данных РК у свиней, полученных в примере 7, наблюдали, что составы с Eudragit имели относительно более низкую скорость и степень всасывания. Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, полагают, что, вероятно, это было связано с более низкой концентрацией миглиола, а также с более высокой концентрацией гидрофобного полимера Eudragit. Образующаяся матрица Eudragit была гидрофобной, и это могло предотвращать высвобождение гидрофобного кальцифедиола. Тем не менее, гидрофобная матрица способствовала пролонгированию высвобождения кальцифедиола и, таким образом, увеличению T_{max} *in vivo*.

[138] В противоположность этому, для составов на основе ЭЦ были показаны более высокие скорость и степень всасывания. Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, полагают, что более высокие скорость и степень всасывания составов на основе ЭЦ могут быть связаны с наличием повышающих растворимость вспомогательных веществ, таких как миглиол, лактоза и ГПМЦ, в более высокой концентрации, и наличие указанных растворимых вспомогательных веществ делает матрицу более гидрофильной, и по этой причине кальцифедиол может лучше всасываться рядом с указанной матрицей.

[139] С учетом полученных результатов разработка была направлена на включение в матрицу растворимых вспомогательных веществ для улучшения растворимости/всасывания/биодоступности кальцифедиола и предотвращения при этом слишком быстрого высвобождения солубилизованного кальцифедиола в результате использования матрицеобразующих агентов, обеспечивающих пролонгированное

высвобождение. Кроме того, было сделано предположение о том, что так как кальцифедиол представляет собой соединение IV класса по БКС, то надлежащий гидрофильно-липофильный баланс (ГЛБ) может благоприятно влиять на состав указанного типа, и, таким образом, были предприняты попытки для включения подходящих липидных агентов, удовлетворяющих указанной гипотезе.

[140] Для уравнивания ГЛБ и предотвращения образования гидрофобной матрицы в качестве гидрофильного агента с ГЛБ от 11 до 12 использовали Gelucire, и в качестве липофильного агента с ГЛБ 2 использовали глицерилбегенат (Compritol 888 АТО). Также оценивали и другие гидрофильные агенты, обеспечивающие пролонгированное высвобождение, такие как Methocel E50 Premium LV и Methocel K4M Premium CR, с учетом того, что они образовывали гидрофильную матрицу с пролонгированным высвобождением, содержащую кальцифедиол. Gelucire также применяли в качестве усилителя биодоступности. Gelucire класса 48/16 (ПЭГ-32-стеарат, или ПЭГ-32-сложные моно- и диэфиры стеариновой и пальмитиновой кислоты, имеющий ГЛБ 12 и ККМ 153 ± 31 мг/л, который способствует повышению растворимости гидрофобных и липофобных молекул, является твердым при температуре окружающей среды и имеет температуру плавления 48°C) был выбран с учетом его физических свойств и пригодности для способа экструзии и сферонизации. Compritol 888 АТО использовали в качестве липидного матрицеобразующего агента, обеспечивающего пролонгированное высвобождение, обладающего двойной функцией, во-первых, для уравнивания липофильной части ГЛБ, т.е. он имел ГЛБ 2, и, во-вторых, для обеспечения пролонгированного высвобождения из негидрофобной матрицы, так как Compritol, как таковой, представляет собой агент, обеспечивающий пролонгированное высвобождение.

[141] Примеры 8.1-8.28 получали путем экструзии-сферонизации с использованием вспомогательных веществ, указанных ниже в таблице 19. Получали, экструдировали и сферонизировали влажную экструдированную массу. Способ экструзии/сферонизации проводили согласно общей последовательности, описанной выше в таблице 8, внося подходящие модификации для включения Compritol 888 АТО в сухую смесь и Gelucire в раствор связывающего вещества. Экструдер представлял собой настольный Extruder 20 с сеткой производства Caleva с размером ячейки сетки 1 мм, который эксплуатировали при скорости порядка 30-35 об./мин. Сферонизатор представлял собой Caleva MultiBowl Spheronizer/mbs 250, который эксплуатировали примерно при 1000-2500 об./мин. Округлые гранулы имели средний диаметр примерно 500 мкм. Все округлые гранулы обладали удовлетворительными свойствами сыпучести, истираемости и приемлемым уровнем родственных примесей. Округлые гранулы содержали примерно 5,5 масс.% воды или менее по результатам титрования по Карлу Фишеру. Ниже в таблице 19 также приведены результаты начального исследования содержания кальцифедиола, если они были получены.

Таблица 19

Композиция	Функция	8.1	8.2	8.3	8.4	8.5	8.6	8.7	8.8
Кальцифед иол	АФИ	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
Миглиол 812N	Усилитель всасывания	10,0 0	10,00	10,0 0	10,0 0	10,00	8,00	10,00	10,00
ВНТ	Антиоксидант	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
МКЦ (Avicel PH 101)	Разбавитель и добавка для сферонизации	42,6 5	47,65	42,6 5	42,6 5	42,65	30,44	37,65	42,65
Лактоза, моногидрат	Разбавитель и порообразующий агент	25,7 9	25,79	25,7 9	25,7 9	25,79	×	25,79	25,79
Eudragit RL PO	Полимер, обеспечивающий ПВ	×	×	×	×	×	45,00	×	×
Ethocel Standard 10 Premium	Полимер, обеспечивающий ПВ	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	×	×	5,00
Н-ГПЦЛН- 31	Сухое связывающее вещество/добавка для сферонизации	×	×	×	×	×	×	×	×
Methocel E50 Premium LV	Полимер, обеспечивающий ПВ	5,00	×	×	×	×	×	×	10,00
Methocel K4M Premium CR	Полимер, обеспечивающий ПВ	×	×	5,00	×	×	×	×	×

Compritol 888 АТО	Агент, обеспечивающий ПВ	×	×	×	5,00	×	5,00	15,00	×
Kollidon SR	Агент, обеспечивающий ПВ	×	×	×	×	5,00	×	×	×
Gelucire 50/13	Усилитель БД/Агент, обеспечивающий ПВ	5,00	5,00	5,00	×	×	×	×	×
Gelucire 48/16	Усилитель БД/Агент, обеспечивающий ПВ	×	×	×	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Methocel K3 Premium LV	Связывающая добавка	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	×
Ароматизат ор карамель	Вкусоароматичес кая добавка	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Тальк	Смазывающее вещество	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Очищенная вода	Разбавитель для связывающего вещества	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.
Содержани е в исследован ии			106,0 8		97,0 7	104,1 4	105,1 8	103,4 9	102,3 3

Таблица 19 (продолжение)

Композиция	8.9	8.10	8.11	8.12	8.13	8.14	8.15	8.16	8.17	8.18
Кальцифедол	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,06	0,03	0,03

Миглиол 812N	10,00	10,00	8,00	10,00	5,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
ВНТ	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, моногидрат	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 АТО	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
Очищенная вода	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.
Содержание кальцифедола	105,70	99,49	107,51	107,15	99,53	101,92	92,13	104,23		106,34

Таблица 19 (продолжение)

Композиция	8.19	8.20	8.21	8.22	8.23	8.24	8.25	8.26	8.27	8.28
Кальцифедо л	0,03	0,03	0,03	0,03	0,030	0,030	0,030	0,03	0,03	0,03
Миглиол 812N	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
ВНТ	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, моногидрат	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
Ароматизато р 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
Очищенная вода	Q.S.									
Содержание кальцифедо ла	107,43	100,25	95,54	95,44	53,38	106,78	102,89*	92,04	98,1	102,5

*после хранения при комнатной температуре в течение пяти месяцев

[142] В общем случае, наполняли твердые оболочки капсул 100 мг округлых гранул

(ч)	,%	,%	,%	,%	,%	,%	,%	,%	,%
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

*после хранения при комнатной температуре в течение пяти месяцев

[143] Изначально, в отличие от составов согласно примерам 1 и 2, в раствор связывающего вещества добавляли Gelucire 48/16, а Methocel K3 Premium LV, который ранее использовали в растворе связывающего вещества, вместо этого добавляли в сухую смесь в виде сухого связывающего вещества (примеры 8.1-8.12). Разработки, касающиеся указанного способа, обеспечили более выраженный эффект «взрывного» высвобождения, которое составило 53% - 86% кальцифедиола за 2 часа. В указанных испытаниях с использованием Gelucire 48/16 была показана высокая растворимость и быстрое высвобождение кальцифедиола, несмотря на полную утрату возможности полноценного контролирования желаемого профиля высвобождения. Полученные результаты подчеркнули возможность использования Gelucire в качестве усилителя биодоступности. Было обнаружено, что указанные округлые гранулы были относительно мягкими и, не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, полагают, что мягкость округлых гранул может лежать в основе «взрывного» характера высвобождения.

[144] С учетом полученных выше результатов в последующих испытаниях (примеры 8.13-8.28) в раствор связывающего вещества добавляли Methocel K3 Premium LV и при этом удаляли его из сухой смеси. Согласно результатам дальнейшей разработки Gelucire 48/16 совместно с Methocel K3 в растворе связывающего вещества хорошо подходили для способа, а также эффективно снижали «взрывное» высвобождение до < 40% за 2 часа. Также было обнаружено, что округлые гранулы были более твердыми по сравнению с гранулами, при получении которых в сухую смесь добавляли ГПМЦ.

[145] Для компенсации повышенной растворимости, обеспечиваемой Gelucire, были проведены дополнительные испытания, в которых использовали Compritol и ЭЦ, в качестве агента, обеспечивающего пролонгированное высвобождение, для эффективного контролирования профиля высвобождения и придания свойств пролонгированного высвобождения кальцифедиолу. Некоторые испытания также проводили при более низком уровне лактозы и без лактозы, что обеспечивало более медленное высвобождение. Для

указанных исследуемых матричных составов была обнаружена общая тенденция, заключающаяся в том, что снижение начального высвобождения также понижало и уровень высвобождения, в целом. Таким образом, основные аспекты оптимизации состава включали использование 20% ЭЦ и 20% Compritol в качестве агента, обеспечивающего пролонгированное высвобождение, и Gelucire 48/16 в 5% концентрации в качестве усилителя биодоступности.

[146] Наряду с указанными разработками, направленными на характеристики высвобождения, в составы также добавляли антиоксидант ВНТ для придания стабильности АФИ в составе, что приводило к значительному снижению уровня родственных примесей. как показано в таблице 21.

[147] В заключении 2^й фазы разработки состав 8.21 был выбран в качестве второго состава-прототипа для клинического исследования на людях (пример 9, ниже). В исследовании РК использовали всего два состава-прототипа, один состав был основан на консервативном подходе - т.е. выбранный на основании данных, полученных для свиней (такой же состав, что и в примере 2.2; новое обозначение пример 8.27), а другой представлял собой модифицированный состав согласно примеру 2.2, партии которого соответствовали примерам 8.21 и 8.28.

Таблица 21: Влияние ВНТ на составы на основе этилцеллюлозы

RRT (относительное время удерживания) указанной примеси	ВНТ?	Нет	Да	Да	Нет
	№ примера:	2.2	8.2	8.4	8.27*
транс-CAL		0,354	0,160	0,120	x
0,35		x	< RT	x	x
0,40		x	0,070	0,050	x
0,42		0,080	x	x	x
0,47		0,233	x	< RT	x
0,48		0,096	x	x	0,10
1,14		0,100	< RT	< RT	x
Наибольшая единичная неидентифицированная примесь		0,233	0,070	0,050	-
Σ примесей		0,863	0,230	0,170	0,32

* Составы согласно примерам 2.2, 8.2 и 8.4 получали и анализировали в схожих условиях и в схожих масштабах, что, таким образом, допускает сравнение результатов. Состав согласно примеру 8.27 получали и анализировали в других условиях, таким образом, как полагают, результаты содержания родственных примесей нельзя сравнивать с примерами 2.2, 8.2 и 8.4.

Пример 9: Исследование фармакокинетики одной пероральной дозы при введении двух 30 мкг составов кальцифедиола в виде округлых гранул здоровым взрослым субъектам-людям натошак

[148] Задачей настоящего исследования являлась оценка фармакокинетики двух 30

мкг составов кальцифедиола в виде округлых гранул после введения одной пероральной дозы человеку натошак. Указанное исследование введения одной дозы было разработано в соответствии с нормативными рекомендациями EMA и FDA для определения характеристик биодоступности и РК кальцифедиола в двух новых составах у здоровых субъектов. В качестве основных конечных критериев оценивали параметры РК C_{max} и AUC_{0-T} кальцифедиола, скорректированные по исходному уровню. Задачей настоящего исследования являлось количественное определение скорости и степени всасывания из составов.

[149] После введения одной пероральной дозы натошак скорректированные по исходному уровню средняя максимальная концентрация кальцифедиола и степень экспозиции были незначительно выше для состава согласно примеру 8.27 по сравнению с примером 8.28. Для составов согласно примеру 8.27 и примеру 8.28 средние значения C_{max} составляли 25,65 нг/мл и 22,01 нг/мл, соответственно, и уровень всасывания (AUC_{0-T}) составлял 2390,05 нг·ч/мл и 2059,61 нг·ч/мл, соответственно. Время до достижения максимальной концентрации (T_{max}) было схожим для двух составов, и медианные значения T_{max} составляли 6,00 и 6,05 часа для составов согласно примеру 8.27 и примеру 8.28, соответственно. Для кальцифедиола без корректировки наблюдались такие же тенденции для средней максимальной концентрации и уровня экспозиции, тем не менее, величина различий была меньше по сравнению с результатами для кальциферола, скорректированными по исходному уровню. В целом, исследуемые составы были безопасными и хорошо переносились субъектами, включенными в указанное исследование (см. ФИГ. 10 и таблицу 22).

Таблица 22: Описание параметров фармакокинетики, скорректированных по исходному уровню

Параметр (единицы измерения)	Пример 8.27 (n= 16) ^b		Пример 8.28 (n= 15) ^{c, d}		Состав сравнения типа Royaldee®	
	Средне е	(C.V. %)	Средне е	(C.V. %)	Средне е	(C.V. %)
C_{max} (нг/мл)	25,65	(58,2)	22,01	(37,0)	42,29	(63,2)
T_{max} (часы) ^a	6,00	(3,00-10,00)	6,05	(3,00-11,00)	9,51	(4-96)
AUC_{0-T} (нг·ч/мл)	2390,05	(57,0)	2059,61	(36,4)	4534,25	(55,0)
$AUC_{0-\infty_FDA}$ (нг·ч/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·ч/мл)	6158,19	(63,4)	4062,91	(55,9)	9243,68	(60,5)
Остаточная площадь (%)	45,16	(21,1)	36,37	(51,2)	46,37	(11,9)

^a Медианное (диапазон)

^b n= 8 для $AUC_{0-\infty_FDA}$, $AUC_{0-T/\infty}$, $AUC_{0-\infty_EMA}$ и остаточной площади

Миглиол 812N	Усилитель всасывания	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
ВНТ	Антиоксидант	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
МКЦ (Avicel PH 101)	Разбавитель и добавка для сферонизации	38,44	38,44	38,44	38,44	33,44	38,44
Ethocel Standard 10 Premium	Полимер, обеспечивающий ПВ	20,00	10,00	12,50	×	17,50	20,00
Ethocel Standard 100 Premium	Полимер, обеспечивающий ПВ	х	×	×	12,50	×	×
Compritrol 888 АТО	Агент, обеспечивающий ПВ	20,00	20,00	22,50	22,50	22,50	15,00
Precirol АТО 5	Добавка для ПВ/Агент, укрепляющий матрицу	Х	10,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Gelucire 48/16	Усилитель БД/Агент, обеспечивающий ПВ	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Methocel К3 Premium LV	Связывающая добавка	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Ароматизатор карамель	Вкусоароматическая добавка	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Тальк	Смазывающее вещество	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Очищенная вода	Разбавитель для связывающего вещества	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.

[153] Исследовали профили растворения полученных гранул согласно примерам 10.1 и 10.2, как описано выше в примере 8, либо в неотвержденном состоянии, либо после отверждения при 60°C в течение заданных периодов времени, как указано ниже в таблице 24 совместно с начальными результатами растворения.

Таблица 24

	8.28 (неотв.)	10.1 (неотв.)	10.1 (отвержд. , 1ч)	10.2 (неотв.)	10.2 (отвержд. , 1ч)	10.2 (отвержд. , 2ч)	10.2 (отвержд. , 3ч)
Время (ч)	Среднее высвоб., %	Среднее высвоб., %	Среднее высвоб., %	Среднее высвоб., %	Среднее высвоб., %	Среднее высвоб., %	Среднее высвоб., %
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

[154] Как показано в таблице 24, несмотря на то, что отверждение и приводило к небольшому снижению высвобождения, оно не изменяло в значительной степени профили начального высвобождения составов.

[155] После хранения в условиях «ускоренного» состаривания, т.е. при 40°C и 75% отн.вл., для отвержденных составов могут быть показаны профили высвобождения, которые очень похожи на начальные профили высвобождения, при этом для неотвержденных составов может наблюдаться тенденция к ухудшению профилей высвобождения из-за наличия нестабилизированных липидов в составах.

Пример 11: Исследование у детей

[156] Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 3 фазы проводится, главным образом, или исключительно в Соединенных Штатах Америки (США). В исследование включены примерно 108 удовлетворяющих критериям субъектов при примерно одинаковом отношении полов и стадий ХБП, возрастом от 8 до <18 лет, страдающих от вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ), ХБП 3 или 4 стадии и недостаточности витамина D (VDI). Изначально были отобраны 72 субъекта возрастом от 12 до <18 лет (когорты 1), и еще отобраны примерно 36 субъектов возрастом от 8 до <12 лет (когорты 2). Субъекты в обеих когортах случайным образом распределены в отношении 2:1 на две группы лечения, которые перед сном получают дозировку (а) состава кальцифедиола с пролонгированным высвобождением, описанного в настоящем документе, или (б) соответствующего плацебо в течение 26 недель. Субъекты из когорты 1, которым назначено введение состава кальцифедиола, начинают с дозы 30 мкг/день, а по завершении 12-недельного периода лечения переходят на увеличенную дозу 60 мкг в день при условии, что (а) уровень иПТГ в плазме не снизился по меньшей мере на 30% относительно показателя на исходном уровне до лечения, (б) уровень кальция в сыворотке (скорректированный по альбумину) составляет <9,8 мг/дл, (с) уровень фосфора в сыворотке составляет $\leq 5,5$ мг/дл, и (д) общий уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке составляет ≤ 65 нг/мл. Начальную дозировку в когорте 2 определяют на основании промежуточного анализа данных, полученных в когорте 1, как описано ниже. Эффективность состава кальцифедиола при лечении ВГПТ оценивают по нескольким результатам уровня иПТГ в плазме и 25-гидроксивитамина D в сыворотке, полученным в период оценки эффективности (ПОЭ), определенный как последние 6 недель 26-недельного периода лечения.

[157] Интерактивная система ответа (IRS) обеспечивает распределение по группам лечения в исследовании (с использованием сгенерированного компьютером рандомизационного кода, предоставляемого разработчиком IRS) и регулирование доз. Выбирается независимый расслепленный совет по мониторингу за данными безопасности

(DSMB) для контролирования IRS и подтверждения правильности всех регулируемых доз, а также для отслеживания безопасности субъектов и эффективности состава кальцифедиола с регулярными интервалами.

[158] Члены DSMB также периодически проверяют процедуру проведения исследования для подтверждения того, что фиксируются все требуемые данные в достаточно высоком количестве ($>95\%$) и в указанные сроки (как правило, в течение 5 дней), и для своевременного предложения соответствующих мер, направленных на исправление любых отмеченных недостатков, для минимизации пропуска данных. Конкретные обязанности и виды деятельности DSMB определены в уставе, утвержденном на организационном собрании до начала исследования. Указанные обязанности включают проведение промежуточного анализа данных, полученных в когорте 1, для обоснования начальной дозы для когорты 2, и промежуточного анализа данных, полученных в когорте 2, для обоснования начальной дозы для отдельного исследования 2 фазы у субъектов возрастом от 1 месяца до <8 лет.

[159] Субъекты, получавшие лечение кальцитриолом или другим 1α -гидроксилированным аналогом витамина D перед включением в исследование, или кальцимитетиками перед включением в исследование, продолжают получать указанные агенты на протяжении исследования и проходят 8-недельный период вымывания перед оценкой на исходном уровне.

[160] Субъекты, которые получают добавку витамина D в количестве более 1700 МЕ/день или 50000 МЕ (1250 мкг) в месяц перед включением в исследование, понижают дозу до ≤ 1700 МЕ/день на протяжении исследования и проходят 8-недельный период вымывания перед оценкой на исходном уровне, если общий уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке составляет ≥ 30 нг/мл. Период вымывания является необязательным, если общий уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке составляет <30 нг/мл. Субъекты проходят 6-недельный период последующего наблюдения (ППН) после завершения 26-недельного периода лечения или после досрочного завершения исследования (ДЗИ).

[161] Пробы крови собирают раз в неделю, раз в две недели или раз в месяц в течение 10-недельного периода скрининга/определения исходного уровня перед лечением, 26-недельного периода лечения и 6-недельного периода ППН после лечения. Несколько образцов для определения РК собирают у всех субъектов на 83 день через 0 (до введения дозы), 6, 12, 24 часа (до введения дозы на 84 день) и 48 часов (до введения дозы на 85 день). Дополнительные пробы крови для РК собирают как в когорте 1, так и в когорте 2 в подгруппах из 10 субъектов, которым вводили состав кальцифедиола, и из 5 субъектов, которым вводили плацебо в течение последних 3 дней лечения на 12-й неделе (до увеличения дозы). Дополнительные образцы для РК собирают в следующие моменты: 83 день: -2, 2, 4 и 8 часов. Пробы крови для анализа РК в конце исследования собирают в других подгруппах из примерно 20 субъектов (по 20 субъектов из каждой когорты) во время периода ППН после лечения. В каждой когорте пробуют собирать образцы для РК у 10 субъектов, которым на ночь вводят каждую из дозировок (30 или 60 мкг) состава

кальцифедиола, для определения конечного элиминационного периода полувыведения ($t_{1/2}$) 25-гидроксивитамина D₃ для каждой из указанных доз.

[162] Все субъекты, исследовательский персонал и спонсор заслеплены относительно проводимого лечения и данных об уровне иПТГ в плазме, общего уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке и 25-гидроксивитамина D₃ в сыворотке до завершения 26-недельного лечения последним субъектом. Расслепленные данные предоставляются во все центры проведения исследования в конечном отчете о клиническом исследовании.

[163] DSMB проводит промежуточный анализ данных, полученных у 15 субъектов из когорты 1, которые участвуют в интенсивном выборочном контроле РК в последние три дня лечения на 12 неделе, для определения соответствующей начальной дозы для когорты 2. DSMB проводит второй промежуточный анализ данных, полученных у 15 субъектов из когорты 2, которые участвуют в интенсивном выборочном контроле РК в последние три дня лечения на 12 неделе, для определения соответствующей начальной дозы для отдельного исследования 2 фазы у субъектов возрастом от 1 месяца до <8 лет.

[164] Каждый субъект участвует в исследовании в течение не более чем примерно 42 недель (2-недельный период скрининга/определения исходного уровня, 8-недельный период вымывания, при необходимости, 26-недельный период лечения составом кальцифедиола или соответствующим плацебо и 6-недельный период оценки ППН).

[165] Ключевые параметры, отслеживаемые с регулярными интервалами в течение исследования, включают: уровень иПТГ в плазме, уровень кальция в сыворотке (скорректированный по сывороточному альбумину), уровень фосфора в сыворотке, уровень продукта СахР в сыворотке, общий уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке, уровень 25-гидроксивитамина D₃ в сыворотке и отношение кальций:креатинин в моче. Во время каждого визита для исследования отслеживали основные показатели жизнедеятельности (VS) и нежелательные явления (НЯ). Другие параметры, которые отслеживались реже, включали беглый медицинский осмотр (МО), клинические лабораторные показатели (гематологию и клиническую биохимию, и биохимию мочи), а также отмечаемые пациентом вкусовую привлекательность и приемлемость. Электрокардиограммы (ЭКГ) в двенадцати отведениях получали на исходном уровне и после завершения исследования или ДЗИ. Дополнительные исследуемые параметры, включая уровень 1,25-дигидроксивитамина D₃ в сыворотке, 24,25-дигидроксивитамина D₃ в сыворотке, FGF23 в плазме и костных маркеров в сыворотке (костно-специфическая щелочная фосфатаза (BAP), C-концевой телопептид коллагена 1 типа (СТх), N-концевой пропептид проколлагена 1 типа (P1NP) и тартрат-резистентная кислая фосфатаза 5b (TRAP 5b)), отслеживают с указанными интервалами.

[166] Субъекты из когорты 1 получают две стандартные дозы (например, капсулы) и/или соответствующие стандартные дозы плацебо каждый день перед сном для обеспечения начальной дневной дозы 30 мкг кальцифедиола (один состав кальцифедиола и один состав плацебо) или 0 мкг кальцифедиола (две стандартные дозы плацебо). Отмечается любой прием пищи в пределах 60 минут относительно введения

лекарственного средства. После завершения 12-недельного лечения субъекты, которым назначено лечение активным веществом, переходят на увеличенную дозу 60 мкг в день (две стандартные дозы кальцифедиола) при условии, что (а) уровень иПТГ в плазме не снизился по меньшей мере на 30% относительно показателя на исходном уровне до лечения, (b) скорректированный уровень кальция в сыворотке составляет $<9,8$ мг/дл, (с) уровень фосфора в сыворотке составляет $\leq 5,5$ мг/дл, и (d) общий уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке составляет ≤ 65 нг/мл. Субъекты в когорте 2 получают начальную дневную дозу перед сном, определенную на основании предварительного анализа данных, полученных в когорте 1, и переходят на новую увеличенную дозу, которая в два раза выше начальной дозы, после завершения 12-недельного лечения при условии, что (а) уровень иПТГ в плазме не снизился по меньшей мере на 30% относительно показателя на исходном уровне до лечения, (b) скорректированный уровень кальция в сыворотке составляет $<9,8$ мг/дл, (с) уровень фосфора в сыворотке составляет $>6,0$ мг/дл, и (d) общий уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке составляет ≤ 65 нг/мл.

[167] У субъектов из обеих когорт сокращают дозу на одну капсулу в неделю, при необходимости, не чаще чем раз в две недели, если удовлетворяется любой один из следующих критериев: подтвержденный уровень иПТГ в плазме составляет <35 пг/мл (у субъектов с ХБП 3 стадии) или <70 пг/мл (у субъектов с ХБП 4 стадии), подтвержденный уровень кальция в сыворотке (скорректированный) составляет $>10,3$ мг/дл, подтвержденный общий уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке составляет >100 нг/мл, или подтвержденный уровень фосфора в сыворотке составляет $>5,5$ мг/дл (у субъектов возрастом от 12 до <18 лет) или $>6,0$ мг/дл (у субъектов возрастом от 8 до <12 лет), при условии, что исследователь решил, что повышенный уровень фосфора в сыворотке связан с введением исследуемого лекарственного средства, и принял надлежащие и постоянные меры для контролирования уровня фосфора в сыворотке посредством начала проведения или регулирования какого-либо способа терапии фосфат-связывающими препаратами.

[168] Снижение дозы обеспечивают путем постоянного пропуска дозы в конкретный день недели следующим образом:

Первое снижение дозы: пропускаются дозы во все понедельники (Пн).

Второе снижение дозы: пропускаются дозы во все Пн и среды (Ср)

Третье снижение дозы: пропускаются дозы во все Пн, Ср и пятницы (Пт)

Четвертое снижение дозы: пропускаются дозы во все Пн, Ср, Пт и воскресенья (Вс)

[169] Любой субъект, которому требуется дальнейшее снижение дозы, прекращает прием исследуемых лекарственных средств и немедленно переходит к 6-недельному периоду ППН.

[170] Субъекты после снижения дозы могут проводить незапланированный визит для оценки безопасности, если исследователь посчитает это уместным, для отбора проб в период ППН в течение 48 часов после любого снижения дозы.

[171] Общее описание начальной и пониженной недельной дозы, в единицах мкг,

после каждого из четырех возможных снижений дозы приведено ниже в таблице 23:

Таблица 23

Ежедневно (мкг)	Еженедельная доза (мкг)				
	Еженедельно (мкг)	1 ^е снижение	2 ^е снижение	3 ^е снижение	4 ^е снижение
60	420	360	300	240	180
30	210	180	150	120	90
0	0	0	00	0	0

[172] Субъекты прекращают лечение, если уровень иПТГ в плазме находится на устойчивом уровне <30 пг/мл (во время трех визитов подряд), или подтвержденный уровень кальция в сыворотке (скорректированный) составляет $>11,0$ мг/дл, и возобновляют прием, когда уровень иПТГ ≥ 35 пг/мл, и уровень кальция в сыворотке $<9,8$ мг/дл, при следующем более низком уровне дозирования.

[173] Основным оцениваемым показателем является снижение средней концентрации иПТГ в плазме по меньшей мере на 30% относительно исходного уровня перед лечением. Основным критерием оценки эффективности является доля субъектов в популяции, намеренной получать лечение (ИТТ) (возрастом от 8 до <18 лет), у которых достигнуто среднее снижение уровня иПТГ в плазме по меньшей мере на 30% относительно исходного уровня перед лечением по сравнению с плацебо в период ПОЭ.

[174] Безопасность и переносимость оценивают в популяции для определения безопасности на основании показателей НЯ, МО, VS, гематологии и клинической биохимии, и ЭКГ.

[175] Для промежуточного анализа показатели РК при многократном введении дозы (в стационарном состоянии) определяют в подгруппах пациентов как из когорты 1, так и из когорты 2, путем анализа зависимости концентрации 25-гидроксивитамина D3 в сыворотке от времени, полученной при введении состава кальцифедиола ($n=10$) или плацебо ($n=5$) в последние три дня на 12й неделе лечения.

[176] Для конечного анализа показатели РК при многократном введении дозы (в стационарном состоянии) определяют как в когорте 1, так и в когорте 2, путем анализа зависимости концентрации 25-гидроксивитамина D3 в сыворотке от времени, полученной (а) при введении кальцифедиола или плацебо в последние три дня на 12й неделе лечения и (б) после введения последней дозы в каждой группе, в которой вводят активное вещество.

[177] Следующие параметры РК вычисляют по наблюдаемым и скорректированным по исходному уровню значениям концентрации 25-гидроксивитамина D3: (а) площадь под кривой зависимости концентрации от времени (AUC), максимальную концентрацию, (C_{max}), время достижения максимальной концентрации (t_{max}) и концентрацию в стационарном состоянии (C_{ss}); и (б) $t_{1/2}$, клиренс (CL/F) и объем распределения (Vd/F), если это возможно. Изучают относительную экспозицию и пропорциональность дозе.

[178] Вторичные критерии оценки эффективности включают долю субъектов из популяции, выполнившей требования протокола (PP), у которых было достигнуто среднее

снижение уровня иПТГ в плазме по меньшей мере на 30% относительно исходного уровня перед лечением в период ПОЭ, и долю субъектов из популяций ИТТ и РР, у которых было достигнут средний общий уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке по меньшей мере 30 нг/мл, в совокупности и в зависимости от средней еженедельной исследуемой дозы в период ПОЭ. Дополнительные вторичные критерии оценки включают время до достижения среднего абсолютного изменения уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке и иПТГ в плазме относительно исходного уровня перед лечением; влияние PD на средний уровень кальция в сыворотке (скорректированный), уровень фосфора в сыворотке, уровень продукта СахР в сыворотке и отношение кальций:креатинин в моче; долю субъектов из каждой группы лечения с гиперкальциурией (>200 мг кальция/г креатинина), гиперкальциемией (если 2 визита подряд уровень кальция в сыворотке составляет >10,3 мг/дл) или гиперфосфатемией (если 2 визита подряд уровень фосфора в сыворотке составляет >5,5 мг/дл (для возраста от 12 до <18 лет) или >6,0 мг/дл (для возраста от 8 до <12 лет), что, предположительно, связано с исследуемым лекарственным средством); и долю субъектов, у которых 2 раза подряд значение иПТГ в плазме составляло ≤ 70 пг/мл.

[179] Конечные критерии оценки исследования включают связанные с лечением изменения уровня FGF23 в сыворотке, ВАР в сыворотке, СТх в сыворотке, P1NP в сыворотке, 1,25-дигидроксивитамина D3 в сыворотке, 24,25-дигидроксивитамина D в сыворотке и TRAP 5b в сыворотке.

[180] Представленное выше описание приведено исключительно для ясности понимания и не должно вносить какие-либо излишние ограничения, так как модификации в рамках объема изобретения могут быть очевидны для специалистов обычной квалификации в данной области техники.

[181] Следует понимать, что в настоящем описании и последующей формуле изобретения, если по контексту не требуется иное, слово «содержать» и его формы, такие как «содержит» и «содержащий», подразумевают включение указанного числового значения или стадии или группы числовых значений или стадий, но не исключает какого(-ой)-либо другого(-ой) числового значения или стадии или группы числовых значений или стадий.

[182] Предполагается, что если в описании композиции описаны как включающие компоненты или материалы, то указанные композиции также могут состоять по существу из или состоять из любой комбинации указанных компонентов или материалов, если не описано иное. Аналогично, предполагается, что если способы описаны как включающие конкретные стадии, то указанные способы также могут состоять по существу из или состоять из любой комбинации указанных стадий, если не описано иное. Изобретение, иллюстративно описанное в настоящем документе, может быть подходящим образом реализовано в отсутствие какого(-ой)-либо элемента или стадии, который(-ая) конкретным образом не описан(-а) в настоящем документе.

[183] Способ, описанный в настоящем документе, и его отдельные стадии, могут быть реализованы на практике вручную и/или в частично или полностью

автоматизированном режиме, обеспечиваемом электронным оборудованием. Несмотря на то, что способы были описаны со ссылками на конкретные варианты реализации, специалисту обычной квалификации в данной области техники будет очевидно, что можно применять другие способы выполнения действий, связанных со способами. Например, можно изменять порядок разных стадий, не выходя за рамки объема или сущности способа, если не описано иное. Кроме того, некоторые из отдельных стадий можно объединять, пропускать или разделять на дополнительные стадии.

[184] Содержание всех патентов, публикаций и справочных материалов, цитируемых в настоящем документе, полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. В случае противоречий между настоящим описанием и включенными в него патентами, публикациями и справочными материалами, предпочтение следует отдавать настоящему описанию.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Состав витамина D с пролонгированным высвобождением, содержащий соединение на основе витамина D, необязательно 25-гидроксивитамин D или кальцифедиол, диспергированное в полимерной композиции.
2. Состав по п.1, отличающийся тем, что указанная полимерная композиция содержит полимер, который не растворим в воде и является водонепроницаемым.
3. Состав по п.2, отличающийся тем, что указанный полимер содержит полимер на основе метакриловой кислоты.
4. Состав по п.3, отличающийся тем, что указанный полимер содержит поли(этилакрилат, метилметакрилат).
5. Состав по п.2, отличающийся тем, что указанный полимер содержит этилцеллюлозу.
6. Состав по п.2, отличающийся тем, что указанный полимер содержит полимер на основе низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы.
7. Состав по п.2, отличающийся тем, что указанный полимер содержит поливинилацетатный полимер.
8. Состав по п.1, отличающийся тем, что указанная композиция, содержащая соединение на основе витамина D, содержит мембрану, контролирующую высвобождение.
9. Состав по п.8, отличающийся тем, что указанная мембрана контролирующая высвобождение, содержит водорастворимый полимер.
10. Состав по п.8, отличающийся тем, что указанная мембрана контролирующая высвобождение, содержит смесь не растворимого в воде полимера и порообразующего агента.
11. Состав по п.10, отличающийся тем, что указанный не растворимый в воде полимер присутствует в количестве, превышающем количество порообразующего агента.
12. Состав по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанная композиция имеет форму сферонизированной гранулы.
13. Состав по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанное соединение на основе витамина D представляет собой 25-гидроксивитамин D и/или 25-гидроксивитамин D₃.
14. Состав по п.13, отличающийся тем, что указанное соединение на основе витамина D представляет собой 25-гидроксивитамин D₃.
15. Состав в виде сферонизированных гранул, содержащий 25-гидроксивитамин D и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
16. Состав по п.15, отличающийся тем, что указанное фармацевтически приемлемое вещество содержит полимер, обеспечивающий пролонгированное высвобождение.
17. Состав по п.16, отличающийся тем, что указанный полимер, обеспечивающий пролонгированное высвобождение, представляет собой один или более материалов, выбранных из группы Eudragit RL PO, Eudragit RS PO, этилцеллюлозы и Kollidon SR.
18. Состав по любому из пп. 16-17, дополнительно содержащий по меньшей мере

одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, выбранное из одного или более материалов из группы разбавителей, усилителей всасывания и связывающих веществ.

19. Состав по п.18, отличающийся тем, что указанный разбавитель выбран из одного или более материалов из группы лактозы, сахарозы, глюкозы, крахмала, микрокристаллической целлюлозы, тонкодисперсной целлюлозы, маннита, сорбита, гидрофосфата кальция, силиката алюминия, аморфного диоксида кремния и хлорида натрия, крахмала и дигидрата двухосновного фосфата кальция.

20. Состав по п.19, отличающийся тем, что указанный разбавитель представляет собой порообразующий агент.

21. Состав по пп. 18 или 19, отличающийся тем, что указанный усилитель всасывания выбран из одного более материалов из группы триглицеридов, среднецепочечных триглицеридов, каприлокапроил-макроголглицеридов и полиглицолилизированных глицеридов.

22. Состав по любому из пп. 18-21, отличающийся тем, что указанное связывающее вещество выбрано из одного или более материалов из группы гидрофильных простых эфиров целлюлозы с низкой вязкостью, ПВП, карбоксиметилцеллюлозы, крахмала, прежелатинизированного крахмала, аравийской камеди, трагаканта, желатина, альгината натрия и низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы.

23. Состав по любому из пп. 18-22, отличающийся тем, что указанный разбавитель представляет собой добавку для сферонизации, необязательно МКЦ.

24. Состав по любому из пп. 18-22, отличающийся тем, что указанное связывающее вещество представляет собой добавку для сферонизации, необязательно низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу.

25. Состав по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что частица, гранула или сферонизированная гранула характеризуется истираемостью, которая составляет не более 1,0% или менее 1,0%.

26. Состав по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный 25-гидроксивитамин D представляет собой 25-гидроксивитамин D₃.

27. Состав витамина D с пролонгированным высвобождением, содержащий соединение на основе витамина D, диспергированное в смеси глицеридов жирных кислот.

28. Состав по п.27, отличающийся тем, что указанная смесь глицеридов жирных кислот содержит глицерилбегенат.

29. Состав в виде нано/микрочастиц, содержащий 25-гидроксивитамин D и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

30. Состав в виде нано/микрочастиц по п.29, отличающийся тем, что указанное фармацевтически приемлемое вещество представляет собой полимер, обеспечивающий пролонгированное высвобождение.

31. Состав в виде нано/микрочастиц по п.29, отличающийся тем, что указанное вспомогательное вещество содержит нерастворимый полимер и стабилизатор.

32. Состав в виде нано/микрочастиц по п.31, отличающийся тем, что указанный

нерастворимый полимер выбран из метакрилатного полимера.

33. Состав в виде нано/микрочастиц по пп.31 или 32, отличающийся тем, что указанный стабилизатор содержит поливиниловый спирт.

34. Состав в виде нано/микрочастиц по любому из пп. 29-33, характеризующийся средним размером частиц в диапазоне от 100 нм до 10 микрон или от 900 нм до 10 микрон.

35. Состав по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанное соединение на основе витамина D представляет собой 25-гидроксивитамин D и/или 25-гидроксивитамин D₃.

36. Состав по п.35, отличающийся тем, что указанное соединение на основе витамина D представляет собой 25-гидроксивитамин D₃.

37. Состав в виде липидных микрочастиц, содержащий 25-гидроксивитамин D, необязательно кальцифедиол, и фармацевтически приемлемый липид.

38. Состав в виде липидных микрочастиц по п.37, отличающийся тем, что указанное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой липид, который является твердым или полутвердым при комнатной температуре.

39. Состав в виде гранул нонпарель, содержащий 25-гидроксивитамин D и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

40. Состав по п.39, отличающийся тем, что указанное фармацевтически приемлемое вещество содержит покрытие полимера, обеспечивающего пролонгированное высвобождение.

41. Лекарственная форма с пролонгированным высвобождением, содержащая гранулу, частицу или округлую гранулу без покрытия, причем указанная гранула, частица или округлая гранула без покрытия содержит соединение на основе витамина D и агент, обеспечивающий пролонгированное высвобождение.

42. Лекарственная форма с пролонгированным высвобождением по п.41, отличающаяся тем, что указанное соединение на основе витамина D выбрано из 25-гидроксивитамина D.

43. Лекарственная форма с пролонгированным высвобождением по пп. 41 или 42, отличающаяся тем, что указанный агент, обеспечивающий пролонгированное высвобождение, выбран из группы, состоящей из не растворимого в воде полимерного компонента.

44. Лекарственная форма с пролонгированным высвобождением по п.43, отличающаяся тем, что указанный не растворимый в воде полимерный компонент обладает свойством набухания, не зависящего от pH, и является проницаемым и/или дисперсным.

45. Лекарственная форма с пролонгированным высвобождением по п.43, отличающаяся тем, что указанный полимерный компонент выбран из сополимера аммонийалкил-метакрилата.

46. Лекарственная форма с пролонгированным высвобождением по любому из пп.43-45, отличающаяся тем, что указанный полимерный компонент содержит этилцеллюлозу.

47. Лекарственная форма с пролонгированным высвобождением по любому из пп.43-46, отличающаяся тем, что указанный полимерный компонент содержит смесь ПВА и ПВП.

48. Лекарственная форма с пролонгированным высвобождением по любому из пп.43-47, дополнительно включающая липофильное соединение.

49. Лекарственная форма с пролонгированным высвобождением по любому из пп.41-48 в виде сферонизированных гранул.

50. Лекарственная форма с пролонгированным высвобождением по любому из пп. 42-49, отличающаяся тем, что указанный 25-гидроксивитамин D представляет собой 25-гидроксивитамин D₃.

51. Фармацевтическая композиция, содержащая 25-гидроксивитамин D, необязательно кальцифедиол, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, выбранное из одного или более вспомогательных веществ из группы усилителей всасывания, добавок для сферонизации, не растворимых в воде полимеров и связывающих веществ.

52. Фармацевтическая композиция по п.51, отличающаяся тем, что указанный усилитель всасывания выбран из одного более материалов из группы триглицеридов, среднецепочечных триглицеридов, каприлокапроил-макроголглицеридов и полиглицолилизированных глицеридов.

53. Фармацевтическая композиция по пп. 51 или 52, отличающаяся тем, что указанная добавка для сферонизации выбрана из одного или более материалов из группы кросповидона, каррагинана, хитозана, пектиновой кислоты, глицеридов, β-ЦД, производных целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, порошковой целлюлозы, кросповидона полипласдона и полиэтиленоксида.

54. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 51-53, отличающаяся тем, что указанный не растворимый в воде полимер выбран из одного или более материалов из группы метакрилатных полимеров, поли(этилакрилата, метилметакрилата, хлорида триметиламмонийэтил-метакрилата), поли(этилакрилата, метилметакрилата), целлюлозных полимеров, этилцеллюлозы, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, поливинилацетата, поливинилпирролидона и поливинилацетата в смеси с поливинилпирролидоном.

55. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 51-54, дополнительно содержащая липидный модификатор высвобождения, необязательно один или более моно-, ди- и три-ацилглицеридов жирных кислот, выбранных из одной или более кислот из пальмитиновой кислоты, кислоты таллового масла, стеариновой кислоты, олеиновой кислоты, линолевой кислоты, линоленовой кислоты, арахидиновой кислоты, бегеновой кислоты и их комбинаций.

56. Фармацевтическая композиция по п.55, отличающаяся тем, что указанный липидный модификатор высвобождения выбран из одного или более моно-, ди- и три-ацилглицеридов жирных кислот, выбранных из одной или более кислот из пальмитиновой

кислоты, стеариновой кислоты и бегеновой кислоты.

57. Фармацевтическая композиция по пп. 55 или 56, отличающаяся тем, что указанный липидный модификатор высвобождения имеет ГЛБ в диапазоне от 2 до 6.

58. Полученный распылительной кристаллизацией липидный состав витамина D, содержащий 25-гидроксивитамин D, агент, обеспечивающий пролонгированное высвобождение, и поверхностно-активное вещество.

59. Состав по п.58, отличающийся тем, что указанный агент, обеспечивающий пролонгированное высвобождение, выбран из одного или более материалов из группы парафина, глицерилмоностеарата, сложных эфиров глицерина и жирных кислот, сложных эфиров ПЭГ и жирных кислот, смесей сложных эфиров глицерина и жирных кислот и сложных эфиров ПЭГ и жирных кислот, лауроил-макроголглицеридов, лауроил-полиоксилглицеридов, смесей лауроил-макроголглицеридов и лауроил-полиоксилглицеридов, Gelucire, каприлокапроил-макрогол-8-глицерида, глицерилдистеарата, Precirol, глицерилдибегената и Compritol 888.

60. Состав по пп. 58 или 59, отличающийся тем, что указанное поверхностно-активное вещество выбрано из одного или более материалов из группы ПЭГ, ПЭГ 4000, Tween и Tween 80.

61. Состав по любому из пп. 58-60, имеющий содержание воды (KF) менее 0,30 масс. %.

62. Экструдированный сферонизированный состав витамина D с пролонгированным высвобождением, содержащий смесь от примерно 0,01 до примерно 0,1 масс. % кальцифедиола, от примерно 40 масс. % до примерно 60 масс. % поли(этилакрилата, метилметакрилата, хлорида триметиламмонийэтил-метакрилата) 1:2:0,2 полимера, обеспечивающего пролонгированное высвобождение, от примерно 1 масс. % до примерно 5 масс. % триглицеридов, от примерно 30 масс. % до примерно 50 масс. % микрокристаллической целлюлозы в качестве добавки для сферонизации, необязательно дополнительно содержащий от примерно 1 масс. % до примерно 20 масс. % этилцеллюлозы и необязательно дополнительно содержащий от примерно 1 масс. % до примерно 10 масс. % дополнительного связывающего вещества, необязательно низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы или метилцеллюлозы, причем состав не содержит углеводородные воски и углеводородные масла.

63. Экструдированный сферонизированный состав витамина D с пролонгированным высвобождением, содержащий смесь от примерно 0,01 до примерно 0,1 масс. % кальцифедиола, от примерно 1 масс. % до примерно 10 масс. % этилцеллюлозы в качестве полимера, обеспечивающего пролонгированное высвобождение, от примерно 20 масс. % до примерно 40 масс. % наполнителя, необязательно лактозы, от примерно 40 масс. % до примерно 60 масс. % микрокристаллической целлюлозы в качестве добавки для сферонизации, от примерно 1 масс. % до примерно 15 масс. % триглицеридов, необязательно дополнительно содержащий от примерно 1 масс. % до примерно 10 масс. % этилцеллюлозы и необязательно дополнительно содержащий от примерно 1 масс. % до примерно 15 масс. %

дополнительного связывающего вещества, необязательно метилцеллюлозу или низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, причем состав не содержит углеводородные воски и углеводородные масла.

64. Состав по любому из предшествующих пунктов, имеющий размер частиц в диапазоне от примерно 500 нм до примерно 2,8 мкм.

65. Состав по п.64, имеющий размер частиц в диапазоне от примерно 250 мкм до примерно 2,8 мкм.

66. Состав по п.65, имеющий размер частиц в диапазоне от примерно 250 мкм до примерно 2 мкм.

67. Состав по любому из предшествующих пунктов, характеризующийся профилем высвобождения в результате растворения *in vitro* (аппарат II USP (лопастная мешалка) при 75 об./мин, с использованием среды 0,5% ДСН в 5 мМ моногидрате дигидрофосфата натрия, pH 6,8, $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, при объеме 500 мл):

менее 20% за 2 часа;

от 35% до 45% за 4 часа;

от 55% до 80% за 6 часов;

от 65% до 85% за 8 часов;

от 85% до по меньшей мере 100% за 10 часов; и

от 90% до по меньшей мере 100% за 12 часов.

68. Состав по любому из предшествующих пунктов, характеризующийся профилем высвобождения в результате растворения *in vitro* (аппарат II USP (лопастная мешалка) при 75 об./мин, с использованием среды 0,5% ДСН в 5 мМ моногидрате дигидрофосфата натрия, pH 6,8, $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, при объеме 500 мл):

от 14% до 18% за 2 часа;

от 36% до 45% за 4 часа;

от 55% до 69% за 6 часов;

от 74% до 88% за 8 часов;

от 89% до по меньшей мере 100% за 10 часов; и

от 97% до по меньшей мере 100% за 12 часов.

69. Состав по любому из предшествующих пунктов или лекарственная форма, содержащая состав по любому из предшествующих пунктов, отличающийся(-ая) тем, что указанный(-ая) состав или лекарственная форма не содержит углеводородные воски, включая парафин.

70. Состав по любому из предшествующих пунктов или лекарственная форма, содержащая состав по любому из предшествующих пунктов, отличающийся(-ая) тем, что указанный(-ая) состав или лекарственная форма не содержит углеводородные масла, включая минеральное масло.

71. Фармацевтическая партия лекарственных форм, содержащих состав по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся погрешностью высвобождения в результате растворения *in vitro* для разных лекарственных форм (аппарат II USP (лопастная

мешалка) при 75 об./мин, с использованием среды 0,5% ДСН в 5 мМ моногидрате дигидрофосфата натрия, рН 6,8, $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, при объеме 500 мл) в моменты времени 2, 4, 6, 8, 10 и 12 часов, составляющей менее 15% ОСО или менее 10% ОСО, при измерении для шести лекарственных форм.

72. Фармацевтические партии лекарственных форм, содержащих состав по любому из предшествующих пунктов, характеризующиеся погрешностью высвобождения в результате растворения *in vitro* в разных партиях (аппарат II USP (лопастная мешалка) при 75 об./мин, с использованием среды 0,5% ДСН в 5 мМ моногидрате дигидрофосфата натрия, рН 6,8, $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, при объеме 500 мл) в моменты времени 2, 4, 6, 8, 10 и 12 часов, составляющей менее 15% ОСО или менее 10% ОСО, при измерении для типовых лекарственных форм из шести партий.

73. Пероральная лекарственная форма, содержащая состав по любому из предшествующих пунктов.

74. Пероральная лекарственная форма по п.73, содержащая состав по любому из предшествующих пунктов, размещенная в оболочке капсулы, необязательно в оболочке из ГПМЦ или в твердой желатиновой оболочке.

75. Пероральная лекарственная форма по п.73, содержащая состав по любому из предшествующих пунктов, размещенная в саше.

76. Применение состава или лекарственной формы по любому из пп. 1-75 для получения лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, восприимчивого к витамину D.

77. Применение по п.76, отличающееся тем, что указанное лекарственное средство предназначено для лечения пациента детского возраста.

78. Применение по п.76, отличающееся тем, что указанное лекарственное средство предназначено для лечения пациента пожилого возраста.

79. Применение по любому из пп. 76-78, отличающееся тем, что указанное лекарственное средство предназначено для введения способом, включающим рассыпание состава на субстрат перед пероральным приемом внутрь состава и субстрата.

80. Применение по любому из пп. 76-78, отличающееся тем, что указанное лекарственное средство предназначено для введения способом, включающим диспергирование состава в суспендирующей основе перед пероральным приемом внутрь состава и суспендирующей основы.

81. Применение по любому из пп. 76-80, отличающееся тем, что указанное лекарственное средство лечит пациента, страдающего от гиперпаратиреоза, вызванного хронической болезнью почек.

82. Способ повышения однородности профилей высвобождения *in vitro* в разных партиях состава соединения на основе витамина D с пролонгированным высвобождением, включающий смешение соединения на основе витамина D с не растворимым в воде полимерным материалом и необязательно с одним или более дополнительными вспомогательными веществами.

83. Способ по п.82, отличающийся тем, что указанное смешение включает влажное гранулирование.

84. Способ по п.83, отличающийся тем, что указанное смешение включает экструзию-сферонизацию.

85. Способ по любому из пп. 82-84, отличающийся тем, что указанный не растворимый в воде полимер содержит один или более полимеров, выбранных из группы полимера на основе метакриловой кислоты и этилцеллюлозы.

86. Способ по любому из пп. 82-85, отличающийся тем, что указанные одно или более дополнительных вспомогательных веществ содержат один или более материалов, выбранных из группы разбавителя, усилителя всасывания и связывающего вещества.

87. Способ получения фармацевтического состава с пролонгированным высвобождением, необязательно состава по любому из предшествующих пунктов формулы изобретения, касающихся состава, включающий смешение соединения на основе витамина D с не растворимым в воде полимером и необязательно дополнительное смешение по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, выбранным из одного или более разбавителей, усилителей всасывания и связывающих веществ.

88. Способ по п.87, отличающийся тем, что указанный не растворимый в воде полимерный материал содержит один или более полимеров, выбранных из группы полимера на основе метакриловой кислоты и этилцеллюлозы.

89. Способ по любому из пп. 87-88, включающий смешение соединения на основе витамина D и не растворимого в воде полимера с разбавителем, который выбран из одного или более материалов из группы лактозы, сахарозы, глюкозы, крахмала, микрокристаллической целлюлозы, тонкодисперсной целлюлозы, маннита, сорбита, гидрофосфата кальция, силиката алюминия, аморфного диоксида кремния и хлорида натрия, крахмала и дигидрата двухосновного фосфата кальция.

90. Способ по любому из пп. 87-89, включающий смешение соединения на основе витамина D и не растворимого в воде полимера с разбавителем, который представляет собой порообразующий агент.

91. Способ по любому из пп. 87-90, включающий смешение соединения на основе витамина D и не растворимого в воде полимера с усилителем всасывания, который выбран из одного или более материалов из группы триглицеридов, среднецепочечных триглицеридов, каприлокапроил-макроглицеридов и полиглицеридов.

92. Способ по любому из пп. 87-91, включающий смешение соединения на основе витамина D и не растворимого в воде полимера совместно со связывающим веществом, которое выбрано из одного или более материалов из группы гидрофильных простых эфиров целлюлозы с низкой вязкостью, ПВП, карбоксиметилцеллюлозы, крахмала, прежелатинизированного крахмала, аравийской камеди, трагаканта, желатина, альгината натрия, микрокристаллической целлюлозы и низкозамещенной

гидроксипропилцеллюлозы.

93. Способ по п.92, отличающийся тем, что указанное связывающее вещество представляет собой добавку для сферонизации, необязательно МКЦ.

94. Способ по любому из пп. 85-93, отличающийся тем, что указанное смешение включает влажное гранулирование.

95. Способ по любому из пп. 85-94, отличающийся тем, что указанное смешение включает экструзию и сферонизацию.

96. Способ по любому из пп. 82-95, дополнительно включающий исключение углеводородных восков, необязательно парафина, из состава.

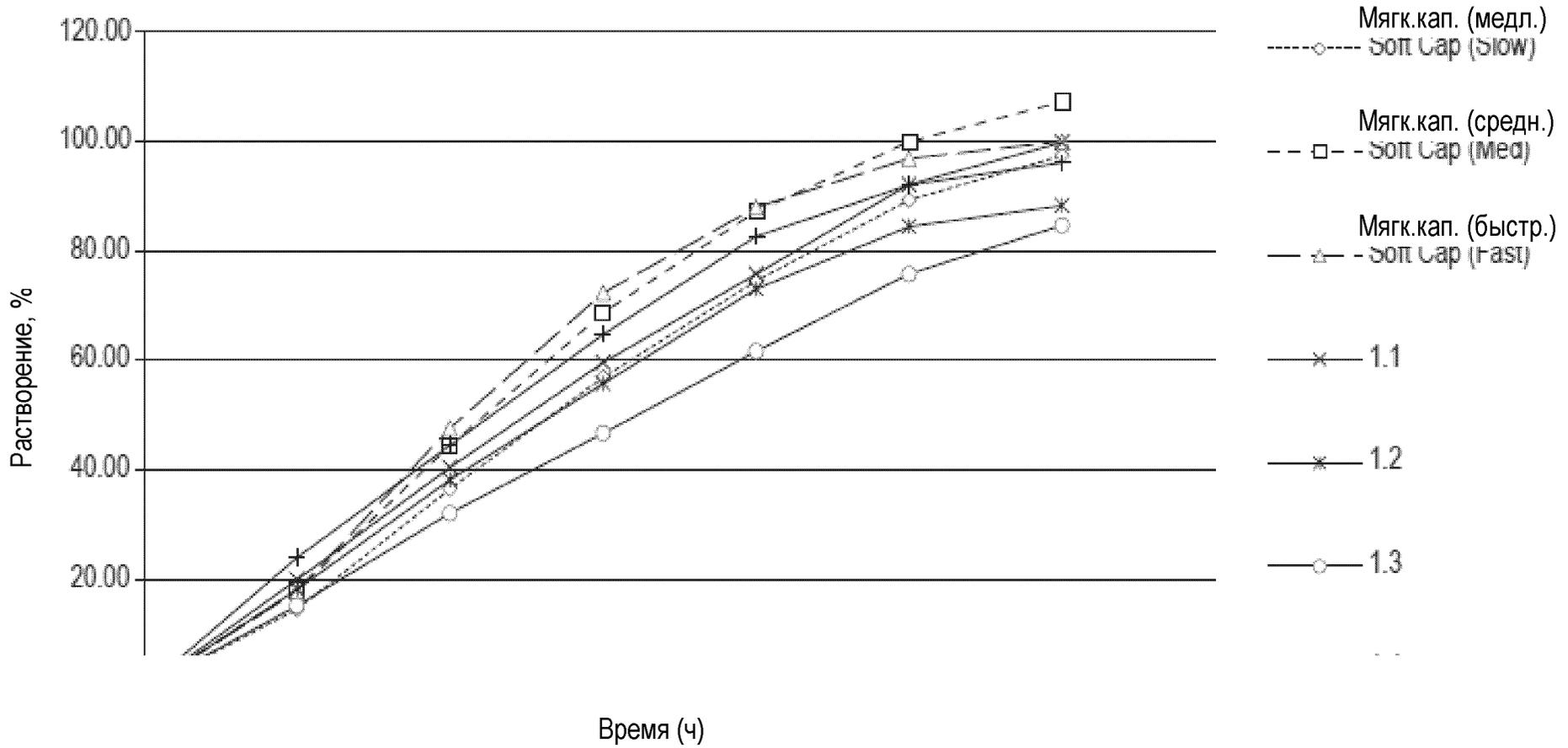
97. Способ по любому из пп. 82-96, дополнительно включающий исключение углеводородных масел, необязательно минерального масла, из состава.

98. Способ по любому из пп. 85-97, отличающийся тем, что указанная сферонизированная гранула представляет собой сферонизированную матричную гранулу.

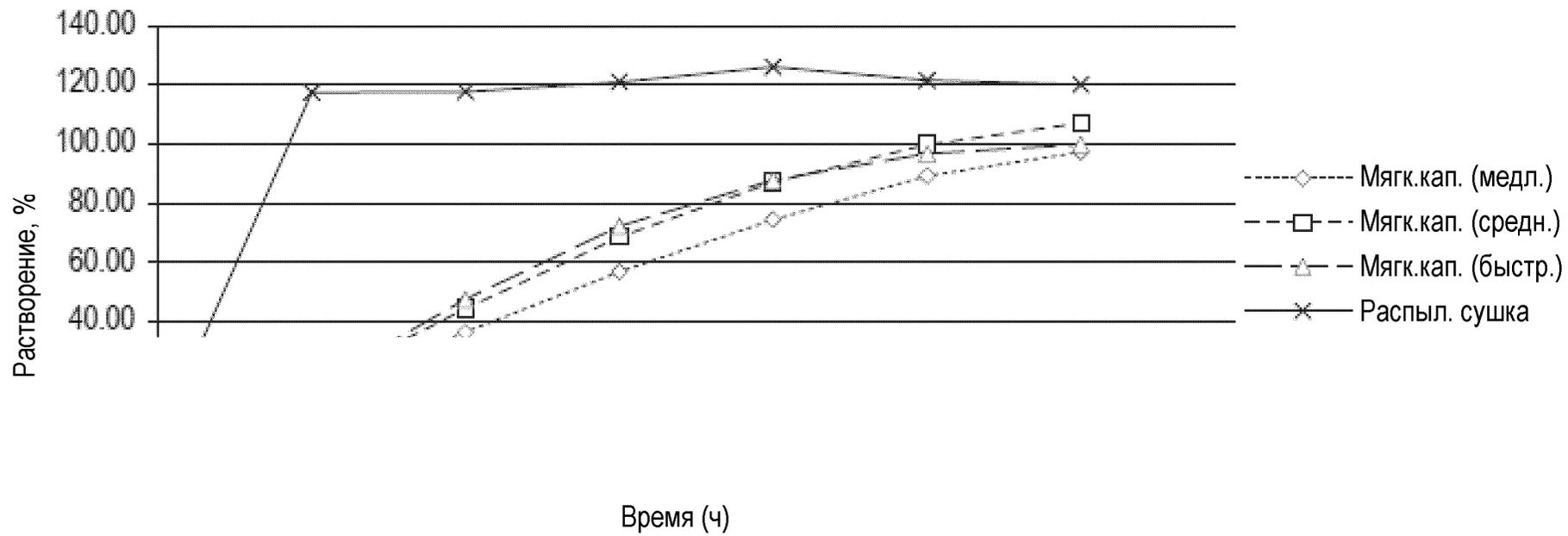
99. Способ по любому из пп. 83-98, включающий получение жидкой смеси соединения на основе витамина D, солюбилизированного связывающего вещества и усилителя всасывания и нанесение жидкой смеси на сухую композицию, содержащую не растворимый в воде полимерный материал, при перемешивании.

100. Состав, лекарственная форма или способ, такие как по существу описано в настоящем документе.

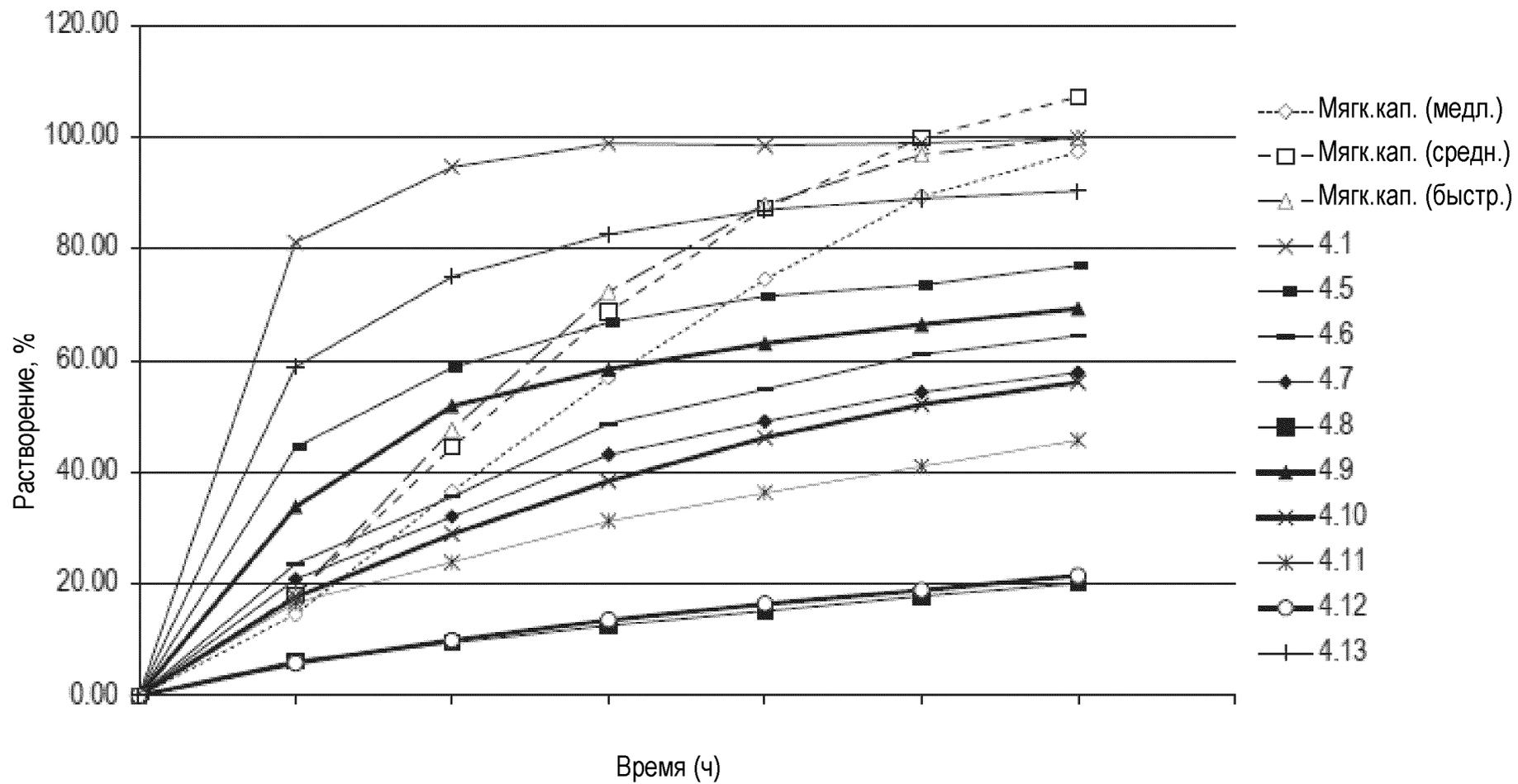
По доверенности



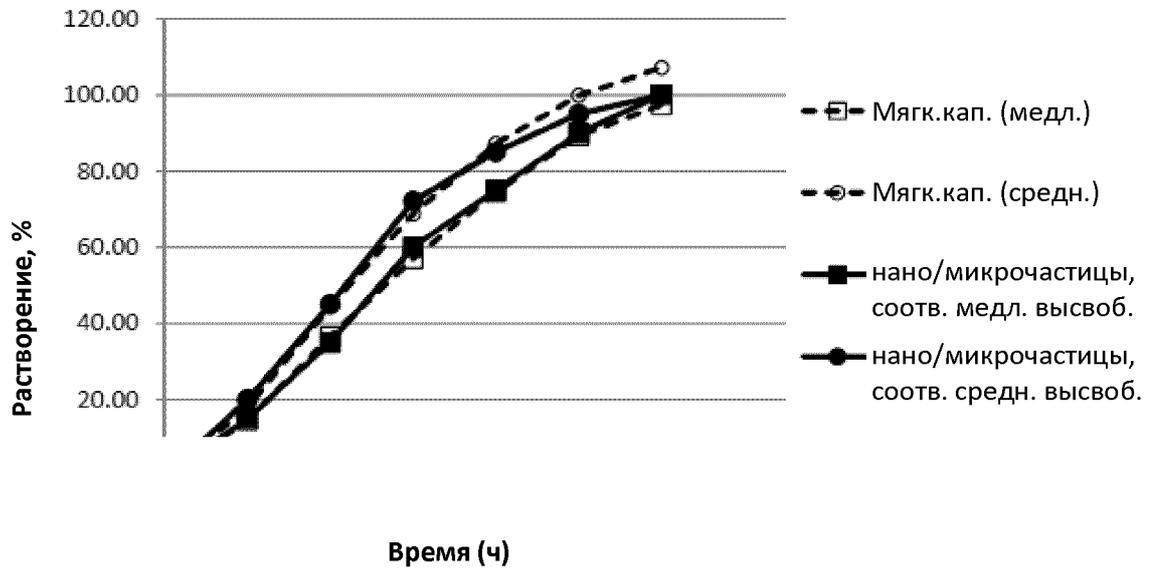
ФИГ. 1



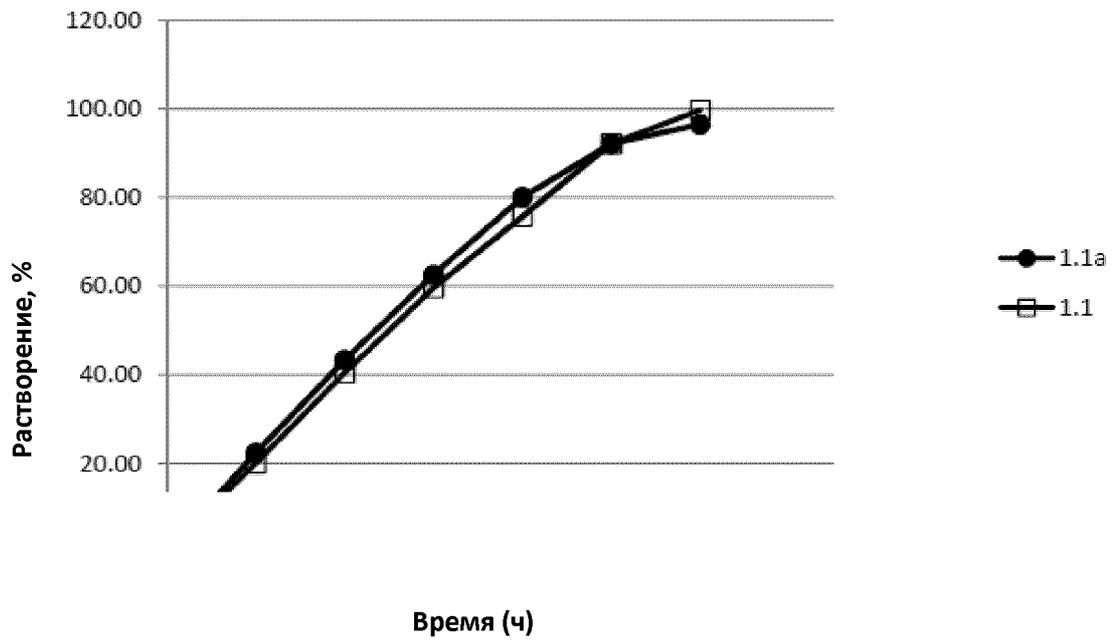
ФИГ. 3



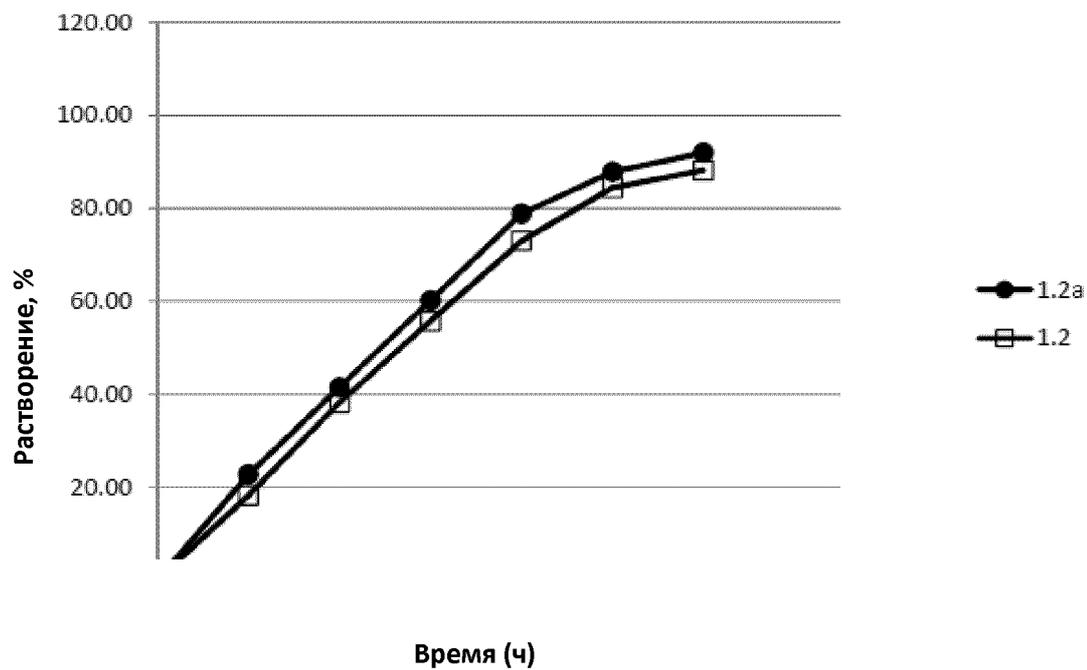
ФИГ. 4



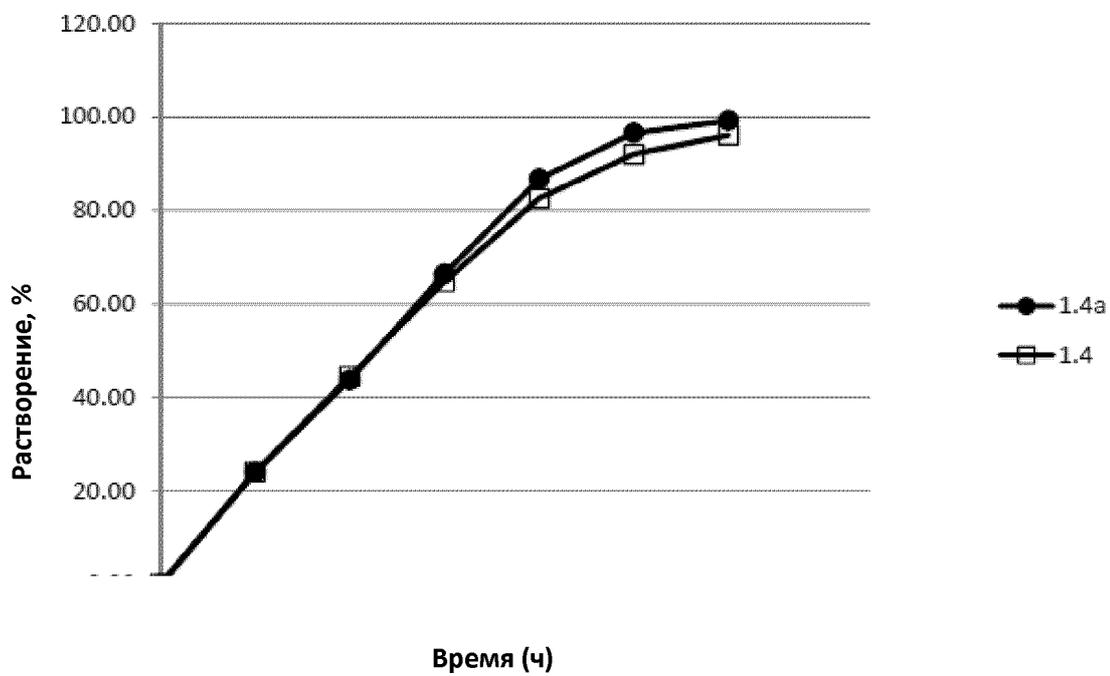
ФИГ. 5



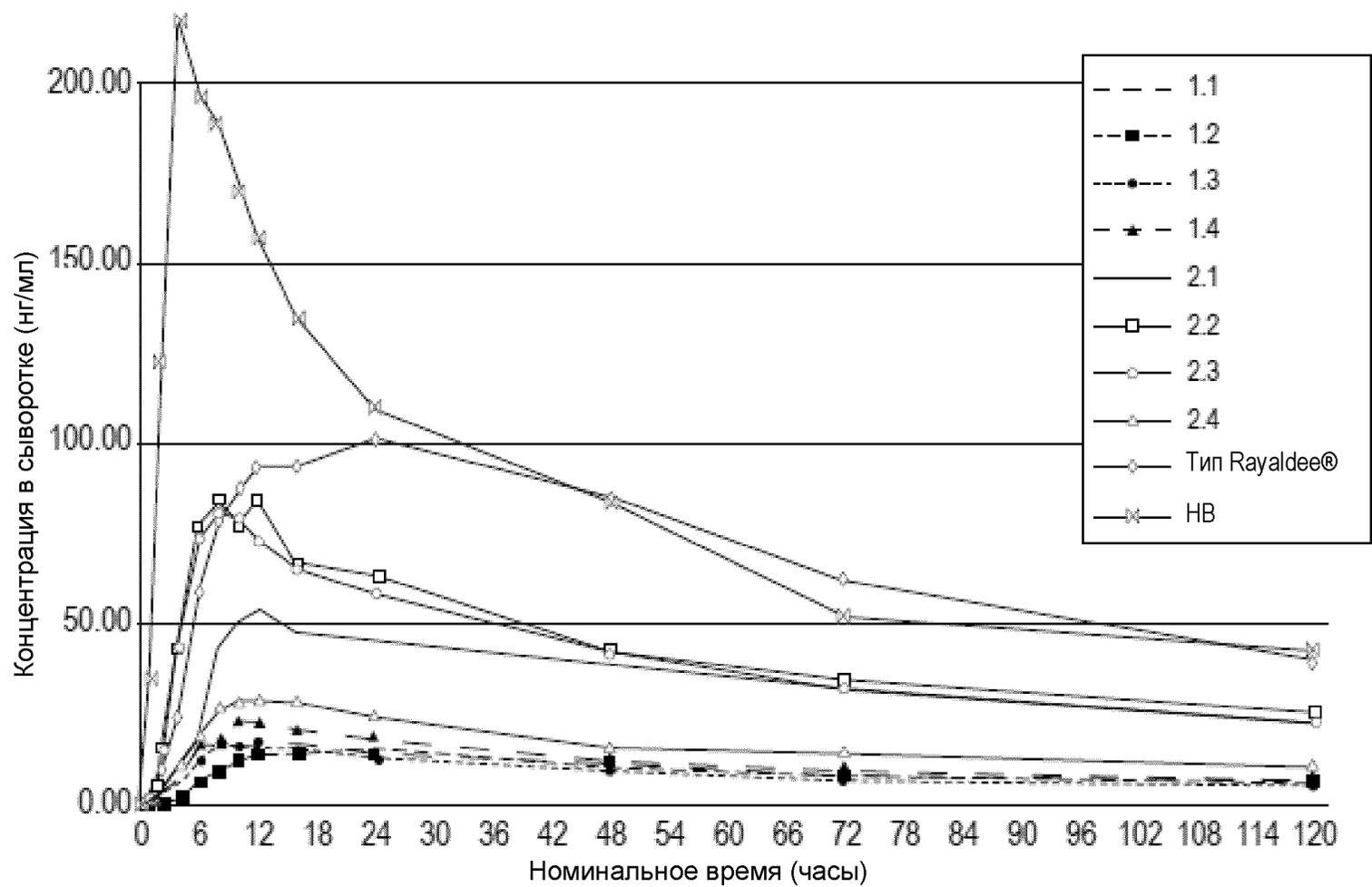
ФИГ. 6



ФИГ. 7

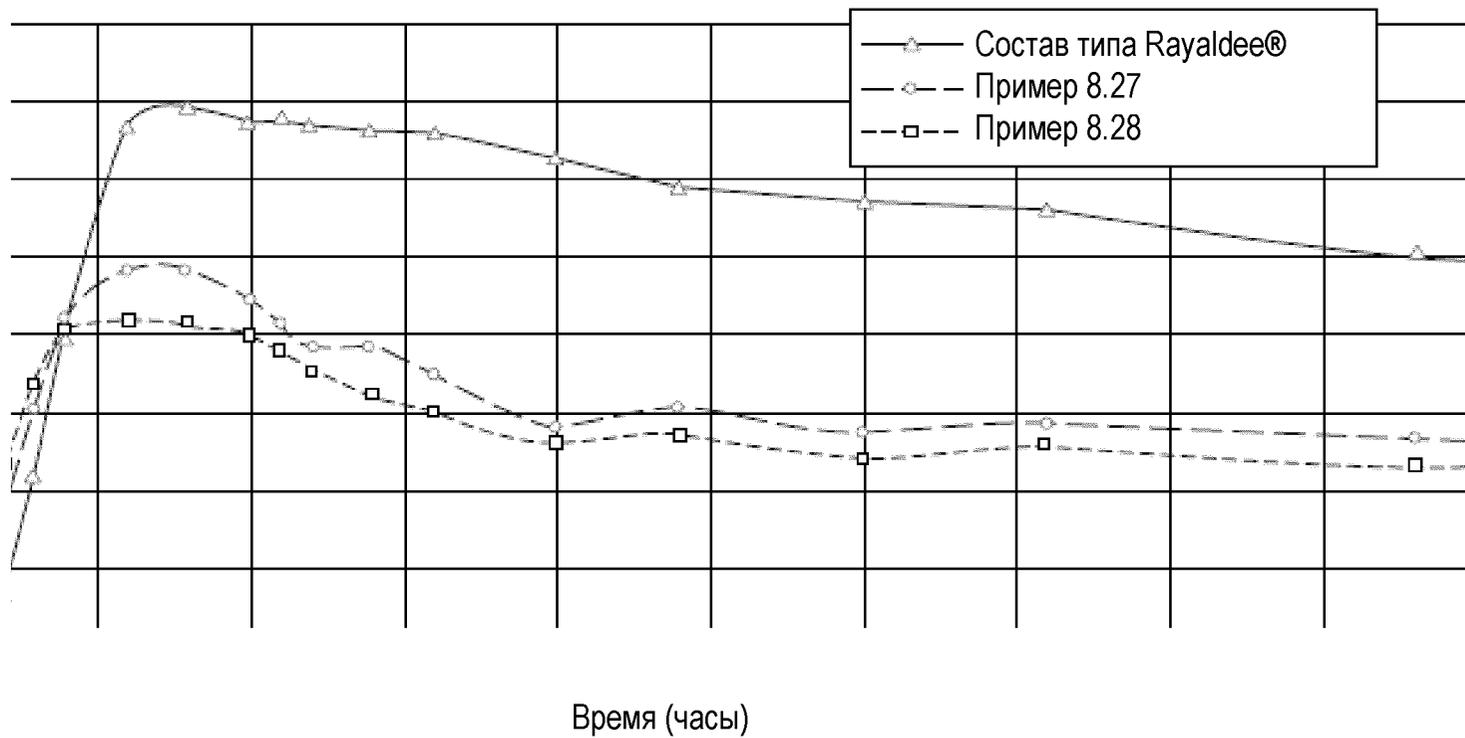


ФИГ. 8



ФИГ. 9

Концентрация кальцифедиола в сыворотке (нг/мл)



ФИГ. 10