

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041576**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.11.09

(21) Номер заявки
201892189

(22) Дата подачи заявки
2017.03.28

(51) Int. Cl. *A61K 31/592* (2006.01)
A61K 31/593 (2006.01)
A61P 3/02 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

(54) **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ВИТАМИНОМ D**

(31) **62/314,359**

(32) **2016.03.28**

(33) **US**

(43) **2019.03.29**

(86) **PCT/EP2017/057282**

(87) **WO 2017/182237 2017.10.26**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ОПКО АЙЭЛЭНД ГЛОБАЛ
ХОЛДИНГЗ, ЛИМИТЕД (КУ)**

(72) Изобретатель:
**Мелник Джоэл З., Бишоп Чарльз У.
(US), Петкович П. Мартин (CA),
Страгнелл Стефен А. (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **WO-A1-2008134512
WO-A1-2011123476
WO-A1-2014143941**

(57) В изобретении описаны способы лечения недостаточности витамина D и вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек (СКД), включающие введение повторных доз 25-гидроксивитамина D. Способы включают введение 25-гидроксивитамина D в количестве, эффективном для безопасного повышения концентрации 25-гидроксивитамина D в сыворотке пациента до значения более 90 нг/мл и/или для регулирования отношения 25-гидроксивитамина D к 24,25-дигидроксивитамину D в сыворотке пациента до значения менее 20.

041576
B1

041576
B1

Перекрестная ссылка на родственную заявку

В изобретении в соответствии с Кодексом законов США, раздел 35, 119(e), испрашивается приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 62/314359, поданной 28 марта 2016 г., описание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

Уровень техники

Метаболиты витамина D, известные как 25-гидроксивитамин D₂ и 25-гидроксивитамин D₃ (вместе упоминаемые как "25-гидроксивитамин D"), представляют собой жирорастворимые стероидные прогормоны, которые способствуют сохранению надлежащих уровней гормонов витамина D, кальция и фосфора в кровотоке. Прогормон 25-гидроксивитамин D₂ вырабатывается из витамина D₂ (эргокальциферола), а 25-гидроксивитамин D₃ (кальцифедиол) вырабатывается из витамина D₃ (холекальциферола), главным образом, одним или более ферментами, локализованными в печени. Указанные два прогормона также могут вырабатываться за пределами печени из витамина D₂ и витамина D₃ (вместе упоминаемых как "витамин D") в некоторых клетках, таких как энтероциты, которые содержат ферменты, идентичные или подобные тем, которые встречаются в печени.

Затем прогормоны витамина D метаболизируются в почках под действием фермента 1 α -гидроксилазы CYP27B1 с образованием сильнодействующих гормонов. Прогормон 25-гидроксивитамин D₂ метаболизируется в гормон, известный как 1 α ,25-дигидроксивитамин D₂ (эркальцитриол); таким же образом, 25-гидроксивитамин D₃ метаболизируется в 1 α ,25-дигидроксивитамин D₃ (кальцитриол). Выработка указанных гормонов из прогормонов также может происходить за пределами почек в клетках, содержащих необходимый фермент(ы). Быстрое повышение или избыточные внеклеточные концентрации гормонов витамина D стимулируют экспрессию фермента 24-гидроксилазы CYP24A1 в клетках, которые содержат рецептор витамина D (VDR). CYP24A1 катаболизирует 25-гидроксивитамин D с образованием 24,25-дигидроксивитамина D в качестве основного катаболита.

Гормоны витамина D необходимы для здоровья человека, выполняя функции, опосредованные внутриклеточными рецепторами витамина D (VDR). Гормоны витамина D участвуют в регулировании клеточной дифференцировки и роста, секреции парашитовидными железами гормона парашитовидной железы (PTH) и нормальном остеогенезе и метаболизме. В частности, гормоны витамина D регулируют содержание кальция в крови, контролируя всасывание пищевого кальция и фосфора тонким кишечником и обратное всасывание кальция почками. В нормальных условиях действие витамина D на стимуляцию всасывания кальция в тонком кишечнике является преобладающим, так что пищевой кальций является главным источником кальция в сыворотке. Однако если пищевого кальция или витамина D недостаточно, то парашитовидная железа увеличивает выработку PTH для усиления мобилизации кальция из костей для поддержания уровня кальция в сыворотке. Избыточное содержание гормона витамина D, временное или продолжительное, может приводить к побочным эффектам, включая патологически повышенное содержание кальция в моче (гиперкальциурия), кальция в крови (гиперкальцемиа), фосфора в крови (гиперфосфатемия) и адинамическую болезнь кости. Гормоны витамина D также необходимы для нормального функционирования костно-мышечной, иммунной и ренин-ангиотензиновой систем. Постулированы и исследованы многие другие функции гормонов витамина D, основанные на документально подтвержденном присутствии внутриклеточных VDR почти во всех тканях человека.

В отсутствие лечения, недостаточное обеспечение витамином D может вызывать тяжелые костные расстройства, включая рахит и остеомаляцию, и может способствовать развитию многих других расстройств, включая остеопороз, нетравматические трещины в позвоночнике и бедренных костях, ожирение, диабет, мышечную слабость, иммунодефицит, гипертензию, псориаз и различные виды рака.

Медицинский институт (ИОМ) Национальной академии наук сделал заключение, что адекватное усвоение (AI) витамина D для здорового индивидуума составляет от 200 до 600 МЕ в сутки, в зависимости от возраста и пола индивидуума (Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Dietary reference intakes: calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Вашингтон, округ Колумбия: National Academy Press (1997), включен посредством ссылки). AI витамина D определяли, главным образом, на основании концентрации 25-гидроксивитамина D в сыворотке, достаточной для предупреждения рахита или остеомаляции, вызванной дефицитом витамина D (или более чем, или ровно 11 нг/мл). ИОМ также установил уровень максимально переносимого потребления (UL) для витамина D, 2000 МЕ в сутки, на основании данных о том, что более высокие дозы связаны с повышенным риском гиперкальциурии, гиперкальцемии и родственных последствий, включая сердечную аритмию, судороги и генерализованную кальцификацию сосудов и других мягких тканей. Допустимый верхний предел содержания 25-гидроксивитамина D в сыворотке здоровых субъектов составляет примерно 100 нг/мл или 250 нмоль/л (см., например, Jones, G, Am. J. Clin. Nutr. 88(suppl): 582S-6S, 2008; Holick, MF, Ann. Epidemiol. 19(2): 73-78, 2009).

Однако определение недостаточности витамина D (VDI) в целом и, в частности, у субъектов, страдающих от хронической болезни почек (СКД), является неоднозначным. ИОМ определяет VDI как содержание общего 25-гидроксивитамина D менее 20 нг/мл, тогда как Инициатива качества лечения заболеваний почек (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, KDOQI), программа "Болезни почек: улучшение

ние мировых результатов лечения" (Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO) и рекомендации по клинической практике в эндокринологии определяют VDI как содержание 25-гидроксивитамина D менее 30 нг/мл (National Kidney Foundation KDOQI Guidelines, 2003; National Kidney Foundation KDIGO Guidelines, 2009; Holick et al., J Clin Endocrinol Metab 96(7):1911-30, 2011). Появление катаболита 25-гидроксивитамина D (25(OH)D₃), 24,25-дигидроксивитамина D (24,25(OH)₂D), может быть подходящей мерой достаточности, если VDI, определяемая отношением 25(OH)D₃:24, 25(OH)₂D₃, составляет более 20 (Kaufmann et al., J Clin Endocrinol Metab 99(7):2567-2574, 2014). Уровни 25-гидроксивитамина D и 24,25-дигидроксивитамина D в сыворотке тесно коррелируют, с усилением катаболизма 25-гидроксивитамина D до 24,25-дигидроксивитамина D при повышении уровня 25-гидроксивитамина D в нормальных (т.е. не-СКД) группах (Berg et al., Clin Chem 61(6):877-884, 2015; Wagner et al., J Ster Biochem Mol Bio 126:72-22, 2011). Несмотря на то что CYP24 обычно снижается у нормальных субъектов с VDI, у субъектов с СКД наблюдают повышенные уровни CYP24 (Helvig et al., Kidney Int 78(5):463-72, 2010; международная заявка на патент № PCT/US2009/39355).

Независимо от способа определения VDI, традиционные добавки витамина D для перорального введения далеки от идеала для достижения и поддержания оптимальных уровней 25-гидроксивитамина D в крови. Указанные препараты обычно содержат от 400 до 5000 МЕ витамина D₃ или 50000 МЕ витамина D₂, и составлены для быстрого или немедленного высвобождения в желудочно-кишечном тракте. При постоянном введении в высоких дозах, что зачастую необходимо для насыщения витамином D при СКД, указанные продукты имеют существенные, и зачастую серьезные ограничения. Кроме того, предшествующее использование составов кальцифедиола с немедленным высвобождением не показало свою эффективность для подавления повышенных уровней PTH в клинических исследованиях, проведенных среди пациентов с СКД 3 или 4 стадии.

Составы для перорального введения с контролируемым высвобождением и постепенно вводимые (например, для медленного внутривенного струйного введения) составы 25-гидроксивитамина D₂ и/или 25-гидроксивитамина D₃ для парентерального введения можно вводить для лечения недостаточности и дефицита 25-гидроксивитамина D без сверхфизиологических колебаний внутрипросветных, внутриклеточных и кровяных уровней 25-гидроксивитамина D и их последствий; без существенного усиления катаболизма введенного 25-гидроксивитамина D; и без тяжелых побочных эффектов, связанных с восполняющим введением витамина D. Составы с контролируемым высвобождением для постепенного введения эффективно снижают уровни PTH без нежелательного повышения уровней кальция и фосфора в сыворотке и, таким образом, подходят для лечения вторичного гиперпаратиреоза, например, у пациентов с СКД; см. международные патентные заявки № PCT/US2007/061521, PCT/US2008/061579, PCT/US2014/028132 и PCT/EP2015/068219, включенные в настоящий документ посредством ссылки.

Композиции с контролируемым высвобождением обеспечивают существенно улучшенное всасывание 25-гидроксивитамина D посредством переноса на белке, связывающем витамин D (DBP) и сниженное всасывание посредством транспорта в хиломикронах. Указанные композиции также обеспечивают сохранение по существу постоянных концентраций 25-гидроксивитамина D в крови в течение 24-часового периода после введения дозы. Обеспечивая постепенное, замедленное и прямое высвобождение 25-гидроксивитамина D₂/25-гидроксивитамина D₃ и абсорбцию преимущественно в циркулирующий DBP (а не в хиломикроны), кровяная, внутрипросветная и внутриклеточная концентрация 25-гидроксивитамина D резко возрастает, т.е. можно устранить или исключить сверхфизиологические уровни и соответствующий нежелательный катаболизм. Кроме того, обеспечивая постепенное и замедленное высвобождение, можно увеличивать и сохранять концентрации 25-гидроксивитамина D в сыворотке более предсказуемым образом, чем при введении составов с немедленным высвобождением, что обеспечивает возможность введения подходящей дозы и уменьшения или исключения необходимости в частом наблюдении пациента.

Сущность изобретения

Настоящее описание относится к способам лечения заболеваний, восприимчивых к витамину D, посредством повышения уровней 25-гидроксивитамина D (например, общего 25-гидроксивитамина D или кальцифедиола в сыворотке) до высоких значений и одновременного повышения уровней 1,25-дигидроксивитамина D (например, общего 1,25-дигидроксивитамина D или кальцитриола в сыворотке) до высоких значений, без возникновения гиперкальцемии.

Настоящее описание также относится к способам лечения недостаточности витамина D и вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек (СКД). В одном аспекте способ лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациента с СКД включает введение указанному пациенту повторных доз 25-гидроксивитамина D, эффективных для повышения уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке пациента до значения более 90 нг/мл. В другом аспекте способ лечения недостаточности витамина D у пациента с СКД включает введение указанному пациенту повторных доз 25-гидроксивитамина D, эффективных для контроля отношения 25-гидроксивитамина D к 24,25-дигидроксивитамину D в сыворотке пациента до значения менее 20. В другом аспекте способ лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациента с СКД включает введение указанному пациенту повторных доз 25-гидроксивитамина D, эффективных для повышения уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке пациента до значения более 90

нг/мл для контролирования отношения 25-гидроксивитамина D к 24,25-дигидроксивитамину D в сыворотке пациента до значения менее 20.

Настоящее описание также относится к способам введения лекарственной формы 25-гидроксивитамина D с пролонгированным высвобождением, необязательно содержащей воскообразный агент с контролируемым высвобождением, эмульгатор, усилитель абсорбции, маслянистый носитель и стабилизирующий агент; пациенту, нуждающемуся в этом, включающим введение субъекту повторных доз лекарственной формы для перорального введения с пролонгированным высвобождением, эффективных для достижения одного или более из следующих: (1) S_{max} 25-гидроксивитамина D₃ с поправкой на исходное значение от примерно 5 до примерно 150 нг/мл; (2) T_{max} 25-гидроксивитамина D₃ с поправкой на исходное значение от примерно 5 дней до примерно 60 дней; (3) $AUC_{0-6 \text{ недель}}$ 25-гидроксивитамина D₃ с поправкой на исходное значение от примерно 100 до примерно 3300 нг·д/мл; (4) S_{max} 1,25-дигидроксивитамина D с поправкой на исходное значение от примерно 0,1 пг/мл до примерно 50 мг/мл; (5) T_{max} 1,25-дигидроксивитамина D с поправкой на исходное значение от примерно 1 дня до примерно 44 дней; (6) $AUC_{0-6 \text{ недель}}$ 1,25-дигидроксивитамина D с поправкой на исходное значение от примерно 1 до примерно 1300 г·д/мл; (7) увеличение среднего содержания 25-гидроксивитамина D в сыворотке от примерно 1 до 7 нг/мл/неделя; (8) увеличение среднего содержания 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке от примерно 1 до примерно 10 пг/мл/неделя; (9) средний постоянный уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке от примерно 50 до примерно 55 нг/мл; (10) уменьшение интактного PTH в плазме от примерно 30 до примерно 80 пг/мл от исходного значения; (12) постоянный уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке от более чем примерно 50 до примерно 100 нг/мл; (13) увеличение 1,25-дигидроксивитамина D в плазме по меньшей мере примерно 10 пг/мл от исходного значения; (14) увеличение кальция в сыворотке от 0 до примерно 0,3 мг/дл от исходного значения; (15) увеличение фосфора в сыворотке от 0 до примерно 0,3 мг/дл от исходного значения; (16) уменьшение BSAP в сыворотке по меньшей мере примерно 10 Е/л от исходного значения; (17) уменьшение СТХ-1 в сыворотке по меньшей мере примерно 100 пг/мл от исходного значения; (18) уменьшение P1NP в сыворотке по меньшей мере примерно 30 нг/мл от исходного значения; и (19) уменьшение iPTH в плазме от примерно 15 до примерно 40% от исходного значения.

В любом из способов, описанных в данном документе, пациент необязательно имеет СКД 1, 2, 3, 4 или 5 стадии. В различных вариантах реализации указанный способ включает введение повторных доз 25-гидроксивитамина D в количестве, эффективном для повышения уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке пациента до более 100, более 125, более 150, более 175 или более 200 нг/мл, без возникновение гиперкальцемии, гиперфосфатемии и/или гиперкальциурии. Указанный способ может включать введение повторных доз для достижения уровня 25-D в сыворотке от примерно 120 до примерно 200 нг/мл, или от примерно 120 до примерно 160 нг/мл, или от примерно 150 до примерно 200 нг/мл, например, пациентам с СКД 5 стадии на диализе. Необязательно, способ согласно настоящему описанию включает введение повторных доз 25-гидроксивитамина D в количестве, эффективном для контролирования отношения 25-гидроксивитамина D к 24,25-дигидроксивитамину D в сыворотке пациента до значения менее 20, менее 19, менее 18, менее 17, менее 16, менее 15, менее 14, менее 13, менее 12, менее 11 или менее 10.

Для способов, описанных в настоящем документе, предусмотрено, что необязательные признаки, включая, но не ограничиваясь этим, компоненты, диапазоны их содержания, заместители, условия и стадии, можно выбирать из различных аспектов, вариантов реализации и примеров, приведенных в настоящем документе. Дополнительные аспекты и преимущества станут понятны специалистам в данной области техники при прочтении следующего подробного описания, рассматриваемого вместе с чертежами. Несмотря на то что в отношении указанных способов можно применять различные формы вариантов реализации, следующее описание включает конкретные варианты реализации с пониманием того, что данное описание является иллюстративным и не предназначено для ограничения настоящего изобретения до конкретных вариантов реализации, описанных в настоящем документе.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1А представлено среднее ($\pm CO$) изменение iPTH от исходного значения в плазме субъектов, которым вводили плацебо (не закрашенные круги) или лекарственную форму 25-гидроксивитамина D₃ с пролонгированным высвобождением (закрашенные круги) в течение 26 недель. На фиг. 1В представлено среднее ($\pm CO$) изменение iPTH от исходного значения в плазме субъектов с СКД 3 стадии, которым вводили плацебо (не закрашенные круги), субъектов с СКД 3 стадии, которым вводили лекарственную форму 25-гидроксивитамина D₃ с пролонгированным высвобождением (не закрашенные квадраты), субъектов с СКД 4 стадии, которым вводили плацебо (закрашенные круги), и субъектов с СКД 4 стадии, которым вводили лекарственную форму 25-гидроксивитамина D₃ с пролонгированным высвобождением (закрашенные квадраты) в течение 62 недель. На фиг. 1С представлен средний ($\pm CO$) уровень iPTH в плазме (пг/мл) по сравнению с уровнем общего 25-гидроксивитамина D в сыворотке (нг/мл) субъектов с СКД 3 или 4 стадии (верхняя диаграмма), с СКД 3 стадии (средняя диаграмма) или с СКД 4 стадии (нижняя диаграмма). Звездочки означают статистическую значимость относительно группы с содержанием общего 25-гидроксивитамина D в сыворотке 0-20 нг/мл.

На фиг. 2А представлено среднее (\pm CO) содержание кальцифедиола (нг/мл) в сыворотке субъектов, которым вводили плацебо (квадраты) или лекарственную форму 25-гидроксивитамина D₃ с пролонгированным высвобождением (ромбы) в течение 26 недель. Тройные звездочки (***) означают достоверное различие относительно плацебо, $p < 0,0001$. На фиг. 2В представлен средний (\pm CO) уровень общего 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке (пг/мл) по сравнению с уровнем общего 25-гидроксивитамина D в сыворотке (нг/мл) субъектов с СКД 3 или 4 стадии (верхняя диаграмма), с СКД 3 стадии (средняя диаграмма) или с СКД 4 стадии (нижняя диаграмма). Звездочки означают статистическую значимость относительно группы с содержанием общего 25-гидроксивитамина D в сыворотке 0-20 нг/мл.

На фиг. 3А представлено среднее (\pm CO) содержание 24,25-дигидроксивитамина D₃ (нг/мл) в сыворотке субъектов, которым вводили плацебо (квадраты) или лекарственную форму 25-гидроксивитамина D₃ с пролонгированным высвобождением (ромбы) в течение 26 недель. Тройные звездочки (***) означают достоверное различие относительно плацебо, $p < 0,0001$. На фиг. 3В представлено отношение кальцифедиола (25-гидроксивитамина D₃) в сыворотке к 24,25-дигидроксивитамину D₃ в сыворотке субъектов, которым вводили плацебо (квадраты) или лекарственную форму 25-гидроксивитамина D₃ с пролонгированным высвобождением (ромбы) в течение 26 недель. Звездочки означают достоверное различие относительно плацебо (*= $p < 0,05$, **= $p < 0,001$, ***= $p < 0,0001$). На фиг. 3С и 3D представлено отношение кальцифедиола к 24,25-дигидроксивитамину D₃ по сравнению с кальцифедиолом в сыворотке в исходном состоянии (фиг. 3С) и в конце периода оценки эффективности (ЕАР) (фиг. 3D) для пациентов с СКД 3 и 4 стадий, которым вводили плацебо в течение 26 недель. На фиг. 3Е и 3F представлено отношение кальцифедиола к 24,25-дигидроксивитамину D₃ по сравнению с кальцифедиолом в сыворотке в исходном состоянии (фиг. 3Е) и в конце периода оценки эффективности (ЕАР) (фиг. 3F) для пациентов с СКД 3 и 4 стадий, которым вводили лекарственную форму 25-гидроксивитамина D₃ с пролонгированным высвобождением в течение 26 недель.

На фиг. 4А-4С представлено отношение кальцифедиола к 24,25-дигидроксивитамину D₃ по сравнению с уровнем кальцифедиола в сыворотке при 6 визите/на 57 день (фиг. 4А), при 10 визите/на 141 день (фиг. 4В) и при 13 визите/на 183 день (фиг. 4С) для пациентов с СКД 3 стадии, которым вводили лекарственную форму 25-гидроксивитамина D₃ с пролонгированным высвобождением в течение 26 недель.

На фиг. 5А-5С представлено отношение кальцифедиола к 24,25-дигидроксивитамину D₃ по сравнению с уровнем кальцифедиола в сыворотке при 6 визите/на 57 день (фиг. 5А), при 10 визите/на 141 день (фиг. 5В) и при 13 визите/на 183 день (фиг. 5С) для пациентов с СКД 4 стадии, которым вводили лекарственную форму 25-гидроксивитамина D₃ с пролонгированным высвобождением в течение 26 недель.

На фиг. 6А представлено среднее (\pm CO) содержание кальция (требуемое значение $< 9,8$ мг/дл) в сыворотке и фосфора (требуемое значение $< 5,5$ мг/дл) в сыворотке субъектов, которым вводили плацебо (квадраты) или лекарственную форму 25-гидроксивитамина D₃ с пролонгированным высвобождением (ромбы) в течение 26 недель. На фиг. 6В представлено среднее (\pm CO) содержание кальция в сыворотке (мг/дл), а на фиг. 6С представлено среднее (\pm CO) содержание фосфора в сыворотке по сравнению с уровнем общего 25-гидроксивитамина D в сыворотке. На фиг. 6D представлено среднее (\pm CO) отношение кальций/креатинин в моче (Ca/Cr), а на фиг. 6Е представлена средняя канальцевая реабсорбция фосфата (TRP) в моче по сравнению с уровнем общего 25-гидроксивитамина D в сыворотке пациентов с СКД 3 и 4 стадий, которым вводили лекарственную форму 25-гидроксивитамина D₃ с пролонгированным высвобождением в течение 26 недель.

На фиг. 7А представлен средний (\pm CO) уровень костно-специфической щелочной фосфатазы (BSAP) в сыворотке (Е/л) по сравнению с уровнем общего 25-гидроксивитамина D в сыворотке (нг/мл) субъектов с СКД 3 или 4 стадии (верхняя диаграмма), с СКД 3 стадии (средняя диаграмма) или с СКД 4 стадии (нижняя диаграмма). На фиг. 7В представлен средний (\pm CO) уровень перекрестно-связанного С-телопептида коллагена 1 типа (CTX-1) в сыворотке (пг/мл) (верхняя диаграмма), а на фиг. 7С представлен средний (\pm CO) уровень N-концевого проколлагена 1 типа (PINP) в сыворотке (нг/мл) (нижняя диаграмма) по сравнению с уровнем общего 25-гидроксивитамина D в сыворотке (нг/мл) субъектов с СКД 3 или 4 стадии. Звездочки означают статистическую значимость относительно группы с содержанием общего 25-гидроксивитамина D в сыворотке 0-20 нг/мл.

На фиг. 8 и 9 представлены уровни кальцифедиола в сыворотке, кальцитриола в сыворотке, кальция в сыворотке, фосфора в сыворотке и 24,25-дигидроксивитамина D₃ в сыворотке, полученные в результате введения субъектам увеличивающихся доз кальцифедиола для перорального введения с пролонгированным высвобождением в течение периода до одного года.

Подробное описание

Настоящее описание относится к способам введения соединений витамина D и к способам лечения заболеваний, восприимчивых к витамину D.

Настоящее описание также относится к способам лечения недостаточности витамина D и вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек (СКД). В различных вариантах реализации указанные способы используют для лечения пациентов с СКД 1 стадии, 2 стадии, 3 стадии, 4 стадии или 5 стадии, или смешанной группы пациентов с комбинацией любых вышеуказанных стадий. В одном

аспекте способ согласно настоящему описанию используют для лечения пациента с СКД 3 или 4 стадии. В другом аспекте способ согласно настоящему описанию используют для лечения пациента с СКД 5 стадии, например пациента на гемодиализе. Необязательно, пациент с СКД имеет концентрацию общего 25-гидроксивитамина D в сыворотке менее 30 нг/мл.

Следующие определения могут быть полезными для облегчения понимания настоящего описания опытными практикующими специалистами. Если в данном контексте не дано иное определение, то научные и технические термины, использованные в настоящем описании, имеют значения, обычно понимаемые специалистами в данной области техники.

В данном контексте термин "содержащий" означает возможное включение других агентов, элементов, стадий или признаков, помимо специально указанных.

В данном контексте термин "25-гидроксивитамин D" относится к одному или более из 25-гидроксивитамина D₂, 25-гидроксивитамина D₃ (также известного как кальцифедиол, кальцидиол и 25-гидроксиголекальциферол), 25-гидроксивитамина D₄, 25-гидроксивитамина D₅, 25-гидроксивитамина D₇, аналогов вышеуказанных соединений и их комбинаций. В частности, предусмотрено, что в любом варианте реализации, описанном в настоящем документе, 25-гидроксивитамин D может включать 25-гидроксивитамин D₃, 25-гидроксивитамин D₂ или комбинацию 25-гидроксивитамина D₃ и 25-гидроксивитамина D₂. Например, предусмотрено, в частности, что в любом варианте реализации, описанном в настоящем документе, 25-гидроксивитамин D может включать 25-гидроксивитамин D₃. Содержание 25-гидроксивитамина D в сыворотке и содержание общего 25-гидроксивитамина D в сыворотке относится к общему содержанию 25-гидроксивитамина D₂ и 25-гидроксивитамина D₃, измеренному в сыворотке лабораторным анализом, если не сделана специальная ссылка на конкретную форму 25-гидроксивитамина D, например 25-гидроксивитамин D₃.

В данном контексте 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, аналогов вышеуказанных соединений 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. Содержание 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке и содержание общего 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке следует понимать как общее содержание 1,25-дигидроксивитамина D₂ и 1,25-дигидроксивитамина D₃, измеренное в сыворотке лабораторным анализом, если не сделана специальная ссылка на конкретную форму 1,25-дигидроксивитамина D.

В данном контексте термин "насыщающая витамином D терапия" относится к введению пациенту одного или более прегормонов витамина D (например, холекальциферола или эргокальциферола) или их аналогов, или прогормона витамина D (например, 25-гидроксивитамина D₂ или 25-гидроксивитамина D₃) или их аналогов. Примеры соединений, подходящих для применения в насыщающей витамином D терапии, включают эргокальциферол, холекальциферол, 25-гидроксивитамин D₂ и 25-гидроксивитамин D₃.

В данном контексте термин "заместительная гормональная терапия витамина D" относится к введению пациенту эффективного количества одного или более из активных гормонов витамина D, которые включают активные метаболиты гормона витамина D, и активных аналогов гормона витамина D, включая 1 α -гидроксилированные соединения витамина D. Примеры соединений, подходящих для применения в заместительной гормональной терапии витамина D включают гормоны витамина D 1,25-дигидроксивитамин D₂, 1,25-дигидроксивитамин D₃, 1,25-дигидроксивитамин D₄ и их аналоги, включая доксеркальциферол и парикальцитол.

В данном контексте "совместное введение" относится к введению двух или более соединений, например более одного соединения для насыщающей витамином D терапии, или соединения для насыщающей витамином D терапии и соединения для заместительной гормональной терапии витамина D, одному и тому же пациенту. Например, совместное введение включает (а) одновременное введение первого и второго соединения и (б) введение первого соединения с последующим введением второго соединения. Например, первое и второе соединения можно вводить в пределах 24, 8, 4, 2 или 1 ч относительно друг друга. В других вариантах реализации можно использовать другие временные интервалы между введением первого и второго соединений.

В данном контексте термины "контролируемое высвобождение", "модифицированное высвобождение", "замедленное высвобождение" и "продолженное высвобождение" относятся к высвобождению введенного соединения 25-гидроксивитамина D из композиции отличным от немедленного высвобождения образом. Например, лекарственная форма для перорального введения с продолженным высвобождением обеспечивает доступность 25-гидроксивитамина D в течение продолжительного периода времени после проглатывания благодаря дизайну лекарственной формы с продолженным высвобождением (см. USP 24 <1151>).

Вышеуказанные термины необязательно включают характеристики отсроченного высвобождения, когда высвобождение 25-гидроксивитамина D из лекарственной формы для перорального введения происходит только после прохождения капсулы через желудок (см. USP 24 <1151>).

В данном контексте термин "гиперкальцемия" относится к патологическому состоянию пациента,

при котором два последовательных замера содержания кальция в сыворотке пациента в течение курса лечения (например, в течение одного месяца или с интервалом в две недели) имеют значения более чем примерно 10,3 мг/дл.

В данном контексте термин "гиперфосфатемия" относится к патологическому состоянию пациента, при котором два последовательных замера содержания фосфора в сыворотке в течение курса лечения (например, в течение одного месяца или с интервалом в две недели) имеют значения более чем примерно 5,5 мг/дл.

В данном контексте термин "гиперкальциурия" относится к патологическому состоянию, при котором отношение содержания кальция в моче к содержанию креатинина в моче (Ca/Cr) пациента составляет $> 0,2$.

В данном контексте термин "биоэквивалент" относится к лекарственной форме, которая *in vivo* биологически эквивалентна лекарственной форме, описанной в настоящем документе, если 90% доверительные интервалы (90% CI) отношений C_{max} и $AUC_{(0-inf)}$ между биоэквивалентной лекарственной формой и эталонной лекарственной формой находятся в диапазоне от 80 до 125% (0,8-1,25) при испытании в эквивалентных способах (включая эквивалентные дозы и условия натощак).

В частности, следует понимать, что любое числовое значение, указанное в настоящем документе, включает все значения от нижнего значения до верхнего значения, т.е. все возможные комбинации числовых значений между наименьшим указанным значением и наибольшим указанным значением следует понимать как указанные в данной заявке в явном виде. Например, если диапазон концентраций или диапазон преимущественного эффекта указан как составляющий от 1 до 50%, то предусмотрено, что в настоящем описании в явном виде перечислены такие значения как от 2 до 40%, от 10 до 30% или от 1 до 3% и т.д. В другом примере указанная концентрация, составляющая примерно 20%, включает значения от 19,5 до 20,5%. Это лишь некоторые примеры того, что специально предусмотрено.

В юрисдикции, запрещающей патентование способов, практикуемых на организме человека, значение "введения" композиции человеку ограничено назначением контролируемого вещества, которое человек будет принимать самостоятельно каким-либо способом (например, перорально, посредством ингаляции, местного нанесения, инъекции, вставки и т.д.), а также производством лекарственного средства для применения в способах, описанных в настоящем документе. Предусмотрена наиболее широкая разумная интерпретация, которая согласуется с законами или нормативными актами, определяющими патентоспособный объект изобретения. В юрисдикции, не запрещающей патентование способов, практикуемых на организме человека, "введение" композиций включает способы, практикуемые на организме человека, а также вышеуказанные действия.

Композиции и способы согласно настоящему изобретению подходят для профилактического или терапевтического лечения заболеваний, восприимчивых к витамину D, т.е. заболеваний, в которых витамин D, 25-гидроксивитамин D или активный витамин D (например, 1,25-дигидроксивитамин D) предотвращает возникновение или развитие заболевания, или уменьшает признаки или симптомы заболевания. Такие заболевания, восприимчивые к витамину D, включают рак (например, молочной железы, легких, кожи, меланому, рак толстой кишки, толстой и прямой кишки, предстательной железы и рак кости). Установлено, что 1,25-дигидроксивитамин D вызывает клеточную дифференцировку и/или подавляет клеточную пролиферацию *in vitro* для многих клеток. Заболевания, восприимчивые к витамину D, включают также 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, хроническую обструктивную болезнь легких, поликистозную болезнь почек, синдром поликистозных яичников, панкреатит, нефрит, гепатит и/или инфекции. Описано, что заболевания, восприимчивые к витамину D, включают также гипертензию и сердечно-сосудистые заболевания. Таким образом, в настоящем изобретении предусмотрено профилактическое или терапевтическое лечение субъектов, имеющих риск возникновения или страдающих от сердечно-сосудистых заболеваний, например субъектов с атеросклерозом, артериосклерозом, болезнью коронарной артерии, цереброваскулярным заболеванием, болезнью периферических сосудов, инфарктом миокарда, ишемией миокарда, церебральной ишемией, инсультом, застойной сердечной недостаточностью, кардиомиопатией, ожирением или другими нарушениями массы, липидными расстройствами (например, гиперлипидемией, дислипидемией, включая ассоциированную диабетическую дислипидемию и смешанную дислипидемию, гипо-альфа-липопротеинемией, гипертриглицеридемией, гиперхолестеринемией и низким уровнем ЛВП (липопротеина высокой плотности)), метаболическими нарушениями (например, метаболическим синдромом, сахарным диабетом II типа, сахарным диабетом I типа, гиперинсулинемией, нарушением переносимости глюкозы, инсулинорезистентностью, диабетическими осложнениями, включая невропатию, нефропатию, ретинопатию, язву, обусловленную синдромом диабетической стопы, и катаракты) и/или тромбозом.

Заболевания, при которых модулирование уровней соединений витамина D может иметь преимущество, включают, но не ограничиваются этим: (i) в паращитовидной железе гипопаратиреоз, псевдогипопаратиреоз, вторичный гиперпаратиреоз; (ii) в поджелудочной железе - диабет; (iii) в щитовидной железе - медуллярная карцинома; (iv) в коже псориаз; заживление ран; (v) в легких - саркоидоз и туберкулез; (vi) в почках - хроническая болезнь почек, гипофосфатемический рахит, резистентный к витамину D (VDRR), витамин D-зависимый рахит; (vii) в костях - противосудорожное лечение, несовершенный костный фиброгенез, фиброзная генерализованная остеоидистрофия, остеомаляция, остеопороз, остеопения, остеосклероз, почечная остеоидистрофия, рахит; (viii) в кишечнике - глюкокортикоидный антагонизм, идиопатическая гиперкальцемия, синдром мальабсорбции, стеаторея, тропическая спру; и (ix) аутоиммунные расстройства.

В различных вариантах реализации настоящего изобретения заболевания, при которых модулирование уровней соединений витамина D может иметь преимущество, выбраны из рака, дерматологических расстройств (например, псориаза), расстройств паращитовидной железы (например, гиперпаратиреоз и вторичный гиперпаратиреоз), костных расстройств (например, остеопороза) и аутоиммунных расстройств.

В одном типе вариантов реализации пациент страдает от остеопороза. Пациент может страдать от постменопаузального остеопороза. Пациент может страдать от старческого остеопороза.

В одном типе вариантов реализации пациентом является пациент, уже прошедший лечение бисфосфонатом. Например, бисфосфонат может представлять собой этидронат, памидронат, алендронат, ризедронат, золендронат или ибандронат. Бисфосфонат может представлять собой бисфосфонат, имеющий продолжительный период полувыведения из костей, например, по меньшей мере 3 года или по меньшей мере 5 лет.

В одном аспекте настоящего описания предложен способ лечения заболевания, восприимчивого к витамину D, посредством повышения уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке пациента, как описано в настоящем документе, и одновременного повышения уровня 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке пациента до высокого значения, описанного в настоящем документе, без гиперкальцемии. Например, уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке пациента можно повышать с применением лекарственной формы для перорального введения с пролонгированным высвобождением, содержащей 25-гидроксивитамин D₃, 25-гидроксивитамин D₂ или комбинацию 25-гидроксивитамина D₃ и 25-гидроксивитамина D₂.

Повторные дозы 25-гидроксивитамина D можно вводить, например, ежедневно, через день, два или три раза в неделю, каждую неделю, через неделю или один раз в месяц. Необязательно, повторные дозы 25-гидроксивитамина D вводят в течение продолжительного периода, например, в течение по меньшей мере одной недели, по меньшей мере двух недель, по меньшей мере трех недель, одного месяца, по меньшей мере двух месяцев, по меньшей мере трех месяцев, по меньшей мере четырех месяцев, по меньшей мере пяти месяцев, по меньшей мере шести месяцев, по меньшей мере семи месяцев, по меньшей мере восьми месяцев, по меньшей мере девяти месяцев, по меньшей мере десяти месяцев, по меньшей мере одиннадцати месяцев, по меньшей мере одного года или более. Предусмотрено, что можно применять схему увеличивающихся доз, в которой повторные дозы вводят по первой схеме в течение первого периода времени, а затем в более высокой дозе по той же схеме в течение второго периода времени. Например, доза может быть первоначальной дозой, которую ежедневно вводят в течение одного месяца, затем повышенной дозой, которую ежедневно вводят в течение второго месяца, затем еще более повышенной дозой, которую ежедневно вводят в течение третьего месяца. В другом варианте реализации доза может представлять собой первоначальную дозу, которую вводят 3 раза в неделю в течение одного месяца, затем повышенной дозой, которую вводят 3 раза в неделю в течение второго месяца, и затем еще более повышенной дозой, которую вводят 3 раза в неделю в течение трех месяцев.

В одном типе вариантов реализации 25-гидроксивитамин D (например, кальцифедиол) можно вводить в состоянии натошак. В одном типе вариантов реализации 25-гидроксивитамин D (например, кальцифедиол) можно вводить перед сном.

В одном аспекте 25-гидроксивитамин D можно вводить, контролируя суточное потребление пациентом пищевого кальция (в совокупности из пищевых источников и из добавок) на уровне 1000, или менее 1000, или менее 900, или менее 800, или менее 700, или менее 600, или менее 500 мг/сутки, например 400-1000, или 400-900, или 400-800, или 400-700, или 400-600, или 500-700 мг/сутки.

Способы согласно настоящему описанию эффективны для повышения уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке пациента до значений, ранее считавшихся небезопасными, но без возникновения одного или более побочных эффектов, связанных с токсичностью витамина D. Полученные недавно данные позволяют предположить, что целевое содержание 25-гидроксивитамина D в сыворотке при лечении пациентов с СКД составляет от 40 до 50 нг/мл для понижения уровней РТН (Ennis et al., J Nephrol 29(1):63-70, 2015). Несмотря на то что содержание 25-гидроксивитамина D в сыворотке в концентрации 100 нг/мл считают допустимым верхним пределом нормы, способы согласно настоящему описанию можно использовать для повышения содержания 25-гидроксивитамина D в сыворотке до значительно более высоких значений, без возникновения, например, одного или более из гиперкальцемии, гиперфосфатемии, гипер-

кальцинурии и динамической болезни кости. В одном аспекте указанный способ эффективен для повышения концентрации 25-гидроксивитамина D в сыворотке пациента до значения более чем примерно 100 нг/мл, например более чем примерно 110, более чем примерно 120, более чем примерно 130, более чем примерно 140, более чем примерно 150, более чем примерно 160, более чем примерно 170, более чем примерно 180, более чем примерно 190, более чем примерно 200, более чем примерно 210, более чем примерно 220, более чем примерно 230, более чем примерно 240, более чем примерно 250, более чем примерно 300 или более чем примерно 250 нг/мл. В другом аспекте указанный способ эффективен для повышения уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке пациента до 500, до 450, до 400, до 350, до 300, до 250 нг/мл или, например, до 240, или до 230, или до 220, или до 210, или до 200, или до 190, или до 180 нг/мл. Необязательно, концентрацию 25-гидроксивитамина D в сыворотке пациента повышают до значения от примерно 90 до примерно 120 нг/мл, или от примерно 100 до примерно 150 нг/мл, или от примерно 120 до примерно 160 нг/мл, или от примерно 140 до примерно 180 нг/мл, или от примерно 150 до примерно 200 нг/мл, или от примерно 180 до примерно 200 нг/мл, или от примерно 190 до примерно 220 нг/мл, или от примерно 150 до примерно 250 нг/мл, или от примерно 200 до примерно 300 нг/мл, или от примерно 250 до примерно 300 нг/мл, или от примерно 150 до примерно 300 нг/мл.

Прогормоны витамина D 25-гидроксивитамин D₃ и 25-гидроксивитамин D₂ метаболизируются преимущественно в почках ферментом 1 α -гидроксилазой CYP27B1 до сильнодействующих, активных гормонов (25-гидроксивитамин D₂ метаболизируется в 1 α ,25-дигидроксивитамин D₂ и 25-гидроксивитамин D₃ метаболизируется в 1 α ,25-дигидроксиитамин D₃). Установлено, что при введении повторных доз 25-гидроксивитамина D₃ для перорального введения с пролонгированным высвобождением пациентам с СКД 3 и 4 стадий, доза 30 мкг/сутки обеспечивает повышение 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке, но доза 60 мкг/сутки обеспечивает содержание 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке, которое приблизительно равно его содержанию при дозе 30 мкг/сутки; кроме того, доза 90 мкг/сутки не приводит к дальнейшему увеличению содержания 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке. Полагают, что в более низкой дозе 1,25-дигидроксивитамин D образуется, главным образом, благодаря почечной 1-гидроксилазе, но при повышении уровней 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке происходит подавление почечной 1-гидроксилазы. Полагают, что при увеличении дозы 25-гидроксивитамина D₃ для перорального введения с пролонгированным высвобождением (например, 90 мкг/сутки) внепочечная выработка 1,25-дигидроксивитамина D более существенно способствует повышению уровней 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке.

Также наблюдали, что при введении увеличивающихся повторных доз 25-гидроксивитамина D₃ для перорального введения с пролонгированным высвобождением, уровни 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке можно повышать до очень высоких значений, без возникновения гиперкальцемии. Полагают, что постепенное повышение 25-гидроксивитамина D в сыворотке и постепенное повышение 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке обеспечивают возможность физиологической адаптации, при которой всасывание кальция в кишечнике не происходит или происходит в значительно меньшей степени, по сравнению со способами, в которых содержание 25-гидроксивитамина D в сыворотке и/или 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке повышают более быстро.

В другом аспекте настоящего описания предложен способ лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациента с СКД, включающий введение указанному пациенту повторных доз 25-гидроксивитамина D, эффективных для повышения уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке пациента до значения более 90 нг/мл. В другом аспекте настоящего описания предложен способ лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациента с СКД, включающий введение указанному пациенту повторных доз 25-гидроксивитамина D, эффективных для повышения уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке пациента до значения более 90 нг/мл и для регулирования отношения 25-гидроксивитамина D к 24,25-дигидроксивитамину D в сыворотке пациента до значения менее 20 или менее 15.

В другом аспекте способ согласно настоящему описанию включает введение повторных доз соединения для насыщающей витамином D терапии, например, 25-гидроксивитамина D и/или эргокальциферола или холекальциферола, в количестве, эффективном для контроля отношения 25-гидроксивитамина D к 24,25-дигидроксивитамину D в сыворотке пациента до значения менее 20, или менее 18, или менее 16, или менее 15, или менее 14, или менее 12, или менее 10. Например, в одном аспекте настоящего описания предложен способ лечения недостаточности витамина D у пациента с СКД, включающий введение указанному пациенту повторных доз 25-гидроксивитамина D, эффективных для контроля отношения 25-гидроксивитамина D к 24,25-дигидроксивитамину D в сыворотке пациента до значения менее 20. В другом аспекте настоящего описания предложен способ лечения недостаточности витамина D у пациента с СКД, включающий введение указанному пациенту повторных доз соединения для насыщающей витамином D терапии, например, 25-гидроксивитамина D и/или эргокальциферола или холекальциферола, в количестве, эффективном для повышения уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке пациента до значения более чем примерно 100 нг/мл, и для контроля отношения 25-гидроксивитамина D к 24,25-дигидроксивитамину D в сыворотке пациента до значения менее 20. У здоровых субъектов график зависимости отношения 25-гидроксивитамина D к

24,25-дигидроксивитамину D ($25(\text{OH})\text{D}_3:24,25(\text{OH})2\text{D}_3$) в сыворотке от содержания 25-гидроксивитамина D ($25(\text{OH})\text{D}_3$) в сыворотке достигает плато, если $25(\text{OH})\text{D}_3:24,25(\text{OH})2\text{D}_3$ составляет менее 20, что указывает на достаточность витамина D (Kaufmann et al., supra). У пациентов с СКД отношение $25(\text{OH})\text{D}_3:24,25(\text{OH})2\text{D}_3$ менее 25 не было достигнуто, даже если содержание 25-гидроксивитамина D в сыворотке приближалось и превышало 100 нг/мл (фиг. 3F), что свидетельствует о том, что отношение $25(\text{OH})\text{D}_3:24,25(\text{OH})2\text{D}_3$, соответствующее достаточности витамина D, у пациентов с СКД, будет достигнуто при гораздо более высокой концентрации 25-гидроксивитамина D в сыворотке, поскольку определение достаточности витамина D у пациентов с СКД может быть гораздо ниже 20. Не обязательно, отношение 25-гидроксивитамина D к 24,25-дигидроксивитамину D в сыворотке пациента понижали или поддерживали на уровне менее 20, менее 15 или менее 10, например, отношение 25-гидроксивитамина D к 24,25-дигидроксивитамину D составляет примерно 25, примерно 24, примерно 23, примерно 22, примерно 21, примерно 20, примерно 19, примерно 18, примерно 17, примерно 16, примерно 15, примерно 14, примерно 13, примерно 12, примерно 11, примерно 10, примерно 9, примерно 8, примерно 7, примерно 6 или примерно 5. Количественное определение 25-гидроксивитамина D и 24,25-дигидроксивитамина D можно проводить с помощью подходящего анализа. Подходящие анализы известны в данной области техники, например, радиоиммуноанализ, масс-спектрометрия, ВЭЖХ и ЖХ-МС/МС, например, как описано в публикациях Kaufmann et al., supra, Wagner et al., supra и Berg et al., supra.

Введение отдельно соединения для заместительной гормональной терапии витамина D может снижать содержание 25-гидроксивитамина D в сыворотке и одновременно усиливать катаболизм под действием СУР24А, что приводит к увеличению содержания 24,25-дигидроксивитамина D в сыворотке и уменьшению отношения 25-гидроксивитамина D к 24,25-дигидроксивитамину D в сыворотке, но без достижения достаточности витамина D. Возможно, что введение отдельно соединения для заместительной гормональной терапии витамина D может приводить к достижению отношения 25-гидроксивитамина D к 24,25-дигидроксивитамину D в сыворотке, равного 20 или менее. Соответственно, предусмотрено, что в одной категории вариантов реализации способов, описанных в настоящем документе, пациенты подлежат лечению и будут проходить лечение для контролирования отношения 25-гидроксивитамина D к 24,25-дигидроксивитамину D у пациента на уровне менее 20, и одновременно для достижения уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке по меньшей мере 30 нг/мл. В другой категории вариантов реализации способов, описанных в настоящем документе, пациенты подлежат лечению для контролирования отношения 25-гидроксивитамина D к 24,25-дигидроксивитамину D у пациента до уровня менее 20, и указанные пациенты будут проходить насыщающую витамином D терапию. Не обязательно, пациентов можно лечить без введения соединения для заместительной гормональной терапии витамина D. В одном типе вариантов реализации способ лечения вторичного гиперпаратиреоза и недостаточности витамина D у пациента с хронической болезнью почек включает введение указанному пациенту повторных доз соединения для насыщающей витамином D терапии, эффективных для повышения уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке пациента до значений более 90 нг/мл и для контролирования отношения 25-гидроксивитамина D к 24,25-дигидроксивитамину D в сыворотке субъекта до значений менее 20, причем указанный пациент не принимает заместительную гормональную терапию витамина D. В другом типе вариантов реализации способ лечения вторичного гиперпаратиреоза и недостаточности витамина D у пациента с хронической болезнью почек включает совместное введение указанному пациенту повторных доз соединения для насыщающей витамином D терапии и соединения для заместительной гормональной терапии витамина D, эффективных для повышения уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке пациента до значений более 30 нг/мл и для контролирования отношения 25-гидроксивитамина D к 24,25-дигидроксивитамину D в сыворотке субъекта до значений менее 20.

В другом аспекте настоящего описания предложен способ лечения недостаточности витамина D у пациента с СКД, включающий введение указанному пациенту повторных доз 25-гидроксивитамина D, эффективных для повышения уровня 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке субъекта до значений более чем примерно 40 пг/мл, необязательно также для контролирования отношения 25-гидроксивитамина D к 24,25-дигидроксивитамину D в сыворотке пациента до значений менее 20. Необязательно, концентрацию 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке пациента повышают до уровня более чем примерно 40, более 45, более 50, более 55, более 60, более 65, более 70, более 75, более 80, более 90, более 100, более 110, более 120, более 130, более 140, более 150, более 160, более 170, более 180, более 190, более 200, более 210, более 220, более 230, более 240, более 250, более 260, более 270, более 280, более 290 или более 300 пг/мл. Необязательно, уровень 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке пациента повышают, например, до значения от 150 до 350, или от 150 до 300 пг/мл или от 200 до 300 пг/мл. Необязательно, концентрацию 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке пациента повышают относительно исходного значения по меньшей мере на 25, по меньшей мере 50, по меньшей мере 75, по меньшей мере 100, по меньшей мере 125, по меньшей мере 150, по меньшей мере 175 или по меньшей мере 200 пг/мл.

В любом из способов настоящего изобретения повторные дозы 25-гидроксивитамина D необязательно вводят субъекту в количестве, эффективном для оказания одного или более эффектов, включая (a) уменьшение РТН, (b) повышение 25-гидроксивитамина D в сыворотке, (c) повышение 1,25-

дигидроксивитамина D в сыворотке или (d) контролирование отношения 25-гидроксивитамина D к 24,25-дигидроксивитамину D, как описано в настоящем документе. Введение доз также можно осуществлять во избежание одного или более негативных эффектов, включая (a) отсутствие повышения кальция в сыворотке, (b) отсутствие повышения фосфора в сыворотке, (c) отсутствие повышения маркера обновления костной ткани, (d) отсутствие возникновения гиперкальцемии или (e) отсутствие возникновения гиперфосфатемии. В одном аспекте повторные дозы 25-гидроксивитамина D необязательно вводят субъекту в количестве, эффективном для снижения уровня РТН в крови пациента (например, интактного РТН в плазме) по меньшей мере на примерно 15%, например по меньшей мере примерно 15, по меньшей мере примерно 20, по меньшей мере примерно 25, по меньшей мере примерно 30, по меньшей мере примерно 35, по меньшей мере примерно 40, по меньшей мере примерно 45 или по меньшей мере примерно 50% по сравнению с его уровнем до лечения. В другом аспекте повторные дозы 25-гидроксивитамина D необязательно вводят группе пациентов в количестве, эффективном для снижения среднего уровня интактного РТН в плазме группы пациентов по меньшей мере на примерно 15%, например по меньшей мере примерно 15, по меньшей мере примерно 20, по меньшей мере примерно 25, по меньшей мере примерно 30, по меньшей мере примерно 35, по меньшей мере примерно 40, по меньшей мере примерно 45 или по меньшей мере примерно 50% по сравнению с его уровнем до лечения.

В одном аспекте повторные дозы 25-гидроксивитамина D вводят в количестве, эффективном для поддержания кальция в сыворотке в концентрации от примерно 9,0 до примерно 10,0 мг/дл, например от примерно 9,0 до примерно 9,5 мг/дл, от примерно 9,2 до примерно 9,6 мг/дл или от примерно 9,3 до примерно 9,8 мг/дл. В другом аспекте повторные дозы 25-гидроксивитамина D вводят в количестве, эффективном для повышения уровня кальция в сыворотке на значение от 0 до примерно 0,3 мг/дл. В одном аспекте повторные дозы 25-гидроксивитамина D вводят в количестве, эффективном для поддержания фосфора в сыворотке на уровне от примерно 3,5 до примерно 4,5 мг/дл, например от примерно 3,5 до примерно 4,0 мг/дл, от примерно 3,6 до примерно 4,2 мг/дл, или от примерно 3,7 до примерно 4,1 мг/дл. В другом аспекте повторные дозы 25-гидроксивитамина D вводят в количестве, эффективном для повышения уровня фосфора в сыворотке на значение от 0 до примерно 0,3 мг/дл. В одном аспекте повторные дозы 25-гидроксивитамина D вводят в количестве, эффективном для поддержания или уменьшения содержания маркера обновления костной ткани, выбранного из Ca/Cr в моче, TRP в моче, BSAP в сыворотке, СТХ-1 в сыворотке, PINP в сыворотке и их комбинаций.

В любых способах согласно настоящему описанию 25-гидроксивитамин D необязательно вводят в композиции с модифицированным высвобождением, например, в лекарственной форме для перорального введения с пролонгированным высвобождением, содержащей 25-гидроксивитамин D₃. В одном типе вариантов реализации указанные композиции с модифицированным высвобождением, предназначенные для перорального введения согласно настоящему изобретению, рассчитаны на содержание концентрации 25-гидроксивитамина D (например, 25-гидроксивитамина D₃ или комбинации 25-гидроксивитамина D₂ и 25-гидроксивитамина D₃) от 1 до 1000, или от 1 до 500, или от 1 до 100, или от 1 до 50, или от 10 до 40 мкг на одну дозу, например 30, 60, 90, 150, 300, 450, 600, 750 или 900 мкг на дозу, и составлены таким образом, чтобы обеспечивать контролируемое или по существу постоянное высвобождение 25-гидроксивитамина D в желудочно-кишечный тракт субъекта в течение продолжительного периода времени. В одном варианте реализации 25-гидроксивитамин D представляет собой 25-гидроксивитамин D₃. В другом варианте реализации 25-гидроксивитамин D представляет собой комбинацию 25-гидроксивитамина D₃ и 25-гидроксивитамина D₂ и подходит для поддержания эндокринных систем витамина D₃ и витамина D₂. Существующие в настоящее время добавки витамина D для перорального введения поддерживают только одну или другую из указанных систем. В одном типе вариантов реализации высвобождение может происходить в подвздошной кишке или позже, например, в толстой кишке. В другом типе вариантов реализации композиция может обеспечивать существенно улучшенное всасывание 25-гидроксивитамина D посредством переноса на DBP и сниженное всасывание посредством транспорта в хиломикронах. Примеры композиций 25-гидроксивитамина D с модифицированным высвобождением описаны в патентах США № 8207149; 8361488; 8426391; 8778373 и 8906410; а также в заявке на патент США № 14/213285, содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

В одном типе вариантов реализации 25-гидроксивитамин D вводят перорально. Например, 25-гидроксивитамин D можно вводить в составе для перорального введения с модифицированным высвобождением. Альтернативно, 25-гидроксивитамин D можно вводить в составе для перорального введения с немедленным высвобождением в виде нескольких суточных доз для достижения фармакокинетического профиля 25-гидроксивитамина D в сыворотке, аналогичного профилю, достигаемому при введении состава для перорального введения с модифицированным или замедленным высвобождением.

Получение лекарственной формы 25-гидроксивитамина D с модифицированным высвобождением, подходящей для перорального введения, можно осуществлять многими различными способами. Например, одно или более соединений 25-гидроксивитамина D можно диспергировать в матрице, т.е. в смеси компонентов и вспомогательных веществ, регулирующих скорость, в тщательно подобранных соотношениях в матрице, и необязательно покрывать заключать в оболочку из материала покрытия. В другом

альтернативном варианте можно использовать различные технологии нанесения покрытия для регулирования скорости и/или места высвобождения 25-гидроксивитамина D из фармацевтической лекарственной формы. Например, растворение покрытия может инициироваться под действием pH окружающей среды, и последующее постепенное растворение покрытия с течением времени обнажает матрицу, открывая ее для воздействия жидкости из локального окружения. В одном типе вариантов реализации, после того как покрытие станет проницаемым, 25-гидроксивитамин D диффундирует из внешней поверхности матрицы. Когда указанная поверхность становится истощенной или обедненной 25-гидроксивитамином D, нижележащие запасы начинают расходоваться посредством диффузии через разлагающуюся матрицу во внешний раствор. В другом типе вариантов реализации высвобождение 25-гидроксивитамина D обусловлено постепенным разрушением или эрозией матрицы, например, вследствие растворимости одного или более компонентов матрицы и/или в результате утраты физической целостности.

В одном аспекте лекарственная форма согласно настоящему описанию обеспечивает одно или более соединений 25-гидроксивитамина D в матрице, которая связывает ингредиенты для пролонгированного высвобождения с возможностью последующего разделения, например, под действием содержимого подвздошной кишки и/или толстой кишки.

Необязательно, лекарственная форма или матрица, содержащая 25-гидроксивитамин D, может иметь покрытие, устойчивое к разрушению в желудочном соке. Затем лекарственную форму 25-гидроксивитамина D с модифицированным высвобождением, содержащую покрытие, перорально вводят субъекта, например, пациентам-животным или людям. По мере прохождения лекарственной формы через проксимальную часть тонкого кишечника, энтеросолюбильное покрытие постепенно становится все более проницаемым, но в соответствующем варианте реализации оно обеспечивает остаточный структурный каркас вокруг матрицы, содержащей 25-гидроксивитамин D. Матрица, содержащая 25-гидроксивитамин D, становится существенно более подверженной действию кишечных жидкостей в подвздошной кишке через проницаемое внешнее покрытие, и затем 25-гидроксивитамин D постепенно высвобождается посредством простой диффузии и/или медленного разрушения матрицы.

После высвобождения в полость подвздошной кишки, 25-гидроксивитамин D всасывается в лимфатическую систему или в порталный кровоток, где он связывается с DBP и транспортируется им. В варианте реализации с отсроченным высвобождением 25-гидроксивитамин D всасывается, главным образом, в положении за двенадцатиперстной кишкой и тощей кишкой. Указанные проксимальные части тонкого кишечника могут реагировать на высокие внутрипросветные концентрации 25-гидроксивитамина D и при этом могут катаболизировать существенные количества 25-гидроксивитамина D. Существенно задерживая высвобождение 25-гидроксивитамина D до подвздошной кишки и/или толстой кишки, фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, может практически исключать указанный возможный эффект первого прохождения в проксимальном кишечнике и уменьшать нежелательный катаболизм. Существенный катаболизм введенного 25-гидроксивитамина D до его всасывания в кровоток существенно снижает его биодоступность. Исключение эффекта первого прохождения снижает риск токсичности витамина D. Существенно отсроченное высвобождение 25-гидроксивитамина D (т.е. за двенадцатиперстной кишкой и тощей кишкой) заметно снижает количество 25-гидроксивитамина D, попадающего и всасывающегося из тонкого кишечника через хиломикроны (поскольку образование и абсорбция хиломикронов происходит, главным образом, в тощей кишке), и, соответственно, увеличивает количество 25-гидроксивитамина D, всасывающегося напрямую через стенку кишечника и на DBP, циркулирующий в лимфе или порталном кровотоке.

В одном варианте реализации изобретения лекарственную форму 25-гидроксивитамина D для перорального введения с контролируемым высвобождением получают, в целом, в соответствии со следующим способом. Достаточное количество 25-гидроксивитамина D полностью растворяют в минимальном объеме абсолютного этанола марки фармацевтической чистоты (по Фармакопее США) (или в другом подходящем растворителе) и смешивают с соответствующими количествами и типами вспомогательных веществ фармацевтической марки с получением матрицы, которая является твердой или полутвердой при комнатной температуре и при нормальной температуре человеческого тела. Такая матрица полностью или почти полностью устойчива к расщеплению в желудке и верхнем тонком кишечнике, и постепенно разрушается в нижнем тонком кишечнике и/или в толстой кишке.

В подходящей лекарственной форме матрица связывает соединение(ия) 25-гидроксивитамина D и обеспечивает возможность медленного, относительно устойчивого, например, по существу постоянного высвобождения 25-гидроксивитамина D в течение от 4 до 8 ч или более, посредством простой диффузии и/или постепенного распада в содержимое полости нижнего тонкого кишечника и/или толстой кишки. Лекарственная форма необязательно дополнительно содержит энтеросолюбильное покрытие, которое частично растворяется в водных растворах при pH примерно 7,0-8,0, или просто достаточно медленно растворяется, так что существенное высвобождение 25-гидроксивитамина D происходит позже, после прохождения лекарственной формы через двенадцатиперстную кишку и тощую кишку.

Средства для обеспечения контролируемого высвобождения 25-гидроксивитамина D могут быть выбраны из любой подходящей системы доставки с контролируемым высвобождением, включая любые известные системы доставки с контролируемым высвобождением активного ингредиента, включая вос-

ковую матричную систему и систему EUDRAGIT RS/RL (Rohm Pharma, GmbH, Вайтерштадт, Германия).

Восковая матричная система обеспечивает липофильную матрицу. В восковой матричной системе можно использовать, например, природные или синтетические воски, усвояемые или неусвояемые воски, например, пчелиный воск, белый воск, воск кашалотов или подобные композиции, или смеси восков. В одном типе вариантов реализации воск представляет собой неусвояемый воск. Активные ингредиент(ы) диспергируют в восковом связующем, которое медленно разрушается в кишечных жидкостях, постепенно высвобождая активный ингредиент(ы). Восковое связующее, пропитанное 25-гидроксивитамином D, можно помещать в капсулы, например, мягкие желатиновые капсулы. Мягкая желатиновая капсула может содержать один или более гелеобразующих агентов, например, желатин, крахмал, каррагенан и/или другие фармацевтически приемлемые полимеры. В одном варианте реализации используют мягкие капсулы из частично сшитого желатина. В другом варианте можно использовать капсулы на растительной основе. Восковая матричная система обеспечивает диспергирование активного ингредиента(ов) в восковом связующем, которое размягчается при температуре тела и медленно распадается в кишечных жидкостях, постепенно высвобождая активный ингредиент(ы). В частности, система может содержать смесь восков с необязательным добавлением масел для достижения температуры плавления выше температуры тела, но ниже температуры плавления выбранных композиций, используемых для получения оболочки мягкой или твердой капсулы, или оболочки капсулы на растительной основе, или другой композиции, используемой для получения оболочки капсулы или иного покрытия.

В одном типе вариантов реализации восковая матрица содержит агент с контролируемым высвобождением, эмульгатор и усилитель абсорбции. Примеры агентов с контролируемым высвобождением, подходящих для применения, включают, но не ограничиваются этим, воски, включая синтетические воски, микрокристаллический воск, парафиновый воск, карнаубский воск и пчелиный воск; производные полиэтоксильированного касторового масла, гидрированные растительные масла, глицерилмоно-, ди- или трибегенаты; длинноцепочечные спирты, такие как стеариловый спирт, цетиловый спирт и полиэтиленгликоль; и смеси любых вышеперечисленных соединений. В частности, предусмотрены неусвояемые восковые вещества, например, твердый парафиновый воск. Агент с контролируемым высвобождением может присутствовать в количестве по меньшей мере 5 или более чем примерно 5 мас.% лекарственной формы. Например, в зависимости от используемого агента с контролируемым высвобождением, агент с контролируемым высвобождением может составлять по меньшей мере 5, или по меньшей мере 10, или по меньшей мере 15, или по меньшей мере 20, или по меньшей мере 25, или более 5, или более 10, или более 15, или более 20, и/или более 25 мас.% лекарственной формы. Агент с контролируемым высвобождением может присутствовать в количестве 50, 40, 35, или 30 мас.% или менее. Подходящие диапазоны включают от 5 до 40 мас.%, от 10 до 30 мас.% и от 15 до 25 мас.%. Примеры включают примерно 15, примерно 16, примерно 17, примерно 18, примерно 19, примерно 20, примерно 21, примерно 22, примерно 23, примерно 24 и примерно 25 мас. %.

Примеры эмульгаторов, подходящих для применения в лекарственной форме, включают, но не ограничиваются следующими, липофильные агенты, имеющие ГЛБ менее 7, такие как смешанные моноглицериды жирных кислот, смешанные диглицериды жирных кислот; смеси моно- и диглицеридов жирных кислот; липофильные сложные эфиры полиглицерина; сложные эфиры глицерина, включая глицерилмоноолеат, глицерилдиолеат, глицерилмоностеарат, глицерилдистеарат, глицерилмонопальмитат и глицерилдипальмитат; глицерил-лактоэфиры жирных кислот; сложные эфиры пропиленгликоля, включая монопальмитат пропиленгликоля, моностеарат пропиленгликоля и моноолеат пропиленгликоля; сложные эфиры сорбита, включая сорбитанмоностеарат, сорбитансесквиолеат; жирные кислоты и их мыла, включая стеариновую кислоту, пальмитиновую кислоту и олеиновую кислоту, и их смеси; глицерилмоноолеат, глицерилдиолеат, глицерилмоностеарат, глицерилдистеарат, глицерилмонопальмитат и глицерилдипальмитат; глицерил-лактоэфиры жирных кислот; сложные эфиры пропиленгликоля, включая монопальмитат пропиленгликоля, моностеарат пропиленгликоля и моноолеат пропиленгликоля; сложные эфиры сорбита, включая сорбитанмоностеарат, сорбитансесквиолеат; жирные кислоты и их мыла, включая стеариновую кислоту, пальмитиновую кислоту и олеиновую кислоту; и их смеси.

Один тип липофильных агентов выбран из глицеридов и их производных. Глицериды выбраны из группы, состоящей, например, из среднецепочечных или длинноцепочечных глицеридов, каприлокапроил-макроголглицеридов и их смесей. Среднецепочечные глицериды могут включать, но не ограничиваются этим, среднецепочечные моноглицериды, среднецепочечные диглицериды, каприловый/каприновый триглицерид, глицерилмонолаурат, глицерилмоностеарат, каприловый/каприновый глицериды, глицерилмонокаприлат, глицерилмонодикаприлат, каприловый/каприновый/линолевый триглицерид, и каприловый/каприновый/янтарный триглицерид. В частности, для получения лекарственных форм предусмотрены моноглицериды с низкой температурой плавления. Моноглицериды могут включать, но не ограничиваются этим, глицерилмоностеарат, глицерилмонопальмитат, глицерилмоноолеат, глицерилмонокаприлат, глицерилмонокаприлат, глицерилмонолаурат и т.д. В частности, предусмотрен моностеарат глицерина (GMS). GMS представляет собой природный эмульгирующий агент. Он растворим в масле, но слабо растворим в воде. GMS имеет значение ГБЛ 3,8. Липофильный эмульгатор может присутствовать в количестве от примерно 10 до примерно 40 мас.% или, например, от примерно 20 до

примерно 25 мас.%. Другие примеры включают примерно 20, примерно 21, примерно 22, примерно 23, примерно 24 и примерно 25 мас.%.
Примеры подходящих усилителей абсорбции включают, но не ограничиваются этим, каприлокапроил-макроголтриглицериды, такие как полиэтилен-гликозилированные глицериды, также известные как полиглицозилированные глицериды или ПЭГилированные глицериды. ПЭГилированные глицериды, которые можно использовать в предложенной композиции, включают, но не ограничиваются этим, смеси моноглицеридов, диглицеридов и триглицеридов и сложных моноэфиров и диэфиров полиэтиленгликоля, полиэтилен-гликозилированные глицериды миндаля, полиэтилен-гликозилированные глицериды кукурузы и полиэтилен-гликозилированные каприловые/каприновые триглицериды. Усилитель абсорбции может иметь значение ГЛБ от 13 до 18 или от 13 до 15. Один из классов усилителя абсорбции известен под торговым названием GELUCIRE (Gattefosse Corporation, Парамус, штат Нью-Джерси, США). GELUCIRE является широко известным вспомогательным веществом, которое представляет собой семейство сложных эфиров жирных кислот с глицерином и сложными эфирами ПЭГ, также известных как полиглицозилированные глицериды. GELUCIRE используют в различных областях, включая получение фармацевтических композиций с замедленным высвобождением. Соединения GELUCIRE представляют собой инертные, полутвердые воскообразные вещества, которые являются амфифильными, и доступны с различными физическими свойствами, такими как температура плавления, ГЛБ и растворимость в различных растворителях. Они являются поверхностно-активными по своей природе и диспергируются или солюбилизируются в водной среде с образованием мицелл, микроскопических глобул или везикул. Их различают по температуре плавления/значению ГЛБ. Температуру плавления выражают в градусах Цельсия. Можно выбрать одно или смесь вспомогательных веществ GELUCIRE различных марок для достижения требуемых характеристик температуры плавления и/или значения ГЛБ. В частности, предусмотрен GELUCIRE 44/14 (лауроил-макроголтглицериды/лауроил-полиоксилглицериды), который имеет температуру плавления 44°C и ГЛБ 14. Усилитель абсорбции может присутствовать в количестве от примерно 5 до примерно 20 мас.% или, например, от примерно 8 до примерно 15 мас.%. Другие примеры включают примерно 8, примерно 9, примерно 10, примерно 11, примерно 12, примерно 13, примерно 14 и примерно 15 мас.%.

Примеры других липидных матриц, подходящих для применения в способах согласно настоящему изобретению, включают один или более из глицеридов, жирных кислот и спиртов, а также сложных эфиров жирных кислот.

В одном варианте реализации лекарственная форма может содержать маслянистый носитель для соединения 25-гидроксивитамина D. Можно использовать любое фармацевтически приемлемое масло. Примеры включают животные (например, рыбы), растительные (например, соевые) и минеральные масла. Масло может быть выбрано так, чтобы легко растворять используемое соединение 25-гидроксивитамина D. Масляные носители могут включать неусвояемые масла, такие как минеральные масла, в частности жидкие парафины, и сквален. Отношение между восковой матрицей и масляным носителем можно оптимизировать для достижения требуемой скорости высвобождения соединения 25-гидроксивитамина D. Так, при использовании более тяжелого масляного компонента, можно использовать относительно меньшее количество восковой матрицы, а при использовании более легкого масляного компонента, можно использовать относительно большее количество восковой матрицы. В одном варианте реализации конкретный выбор масляного носителя обеспечивает контролируемое высвобождение, так что всасывание 25-гидроксивитамина D происходит позже, когда лекарственная форма достигает тощей кишки и/или толстой кишки.

В одном варианте реализации лекарственная форма может содержать стабилизирующий агент, такой как соединение целлюлозы. Примеры соединений целлюлозы и стабилизирующих агентов включают, но не ограничиваются этим, уроновую кислоту целлюлозы, карбоксиметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу (гипромеллозу), метилцеллюлозу, полианионную целлюлозу и их комбинации. Также предусмотрен один или более поллоксамеров (например, поллоксамер 407), полимеры поли(этиленоксида) (например, полимеры POLYOX компании Dow), повидоны и пирогенный диоксид кремния (например, AEROSIL 200, Evonik Industries AG, Эссен, Германия). Стабилизирующий агент, например целлюлозное соединение, может присутствовать, например, в количестве по меньшей мере примерно 5% лекарственной формы относительно общей массы лекарственной формы за исключением любых дополнительных покрытий или оболочек (мас.%). Например, целлюлозное соединение может присутствовать в количестве по меньшей мере 5, или по меньшей мере 10 или по меньшей мере 15 мас.% лекарственной формы, или более 5, или более 10, или более 15 мас.% лекарственной формы. Подходящие диапазоны включают от 5 до 30 мас.%, от 10 до 20 мас.%, от 10 до 15 мас.%, от 5 до 15 мас.% и от 7,5 до 12,5 мас.%. Примеры включают примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9, примерно 10, примерно 11, примерно 12, примерно 13, примерно 14 и примерно 15 мас.%. Следует понимать, что стабилизирующий агент, упомянутый в данном контексте, представляет собой агент, который стабилизирует профиль высвобождения при растворении (и, следовательно, также *in vivo* профиль высвобождения) против существенного изменения с течением времени в условиях хранения, например в обычных условиях хранения на складе. Другие агенты,

которые известны в данной области техники как консерванты для предотвращения разложения самого активного агента, не входят в значение терминов "стабилизирующий агент" и "стабилизатор", хотя такие консерванты также предусмотрены для применения в лекарственных формах согласно настоящему описанию.

В частности, в одном подходящем типе вариантов реализации воски, выбранные для матрицы, плавят и тщательно смешивают, необязательно при температуре примерно 80°C. Затем добавляют требуемое количество масла (масел), лауроил-полиоксилглицеридов, моно- и диглицеридов, бутилгидрокситолуола и гипромеллозы, с последующим достаточным перемешиванием для гомогенизации. Затем восковую смесь постепенно охлаждают до температуры чуть выше ее температуры плавления, необязательно до температуры от примерно 50 до примерно 62°C. Стадии смешивания необязательно осуществляют под вакуумом. Требуемое количество 25-гидроксивитамина D, растворенного в этаноле, равномерно распределяют в расплавленной матрице, необязательно под вакуумом и/или при температуре от примерно 59 до примерно 62°C. Матрицу загружают в капсулы, например в капсулы на растительной основе или на основе желатина, необязательно под вакуумом и/или при температуре от примерно 63 до примерно 70°C.

Наполненные капсулы необязательно обрабатывают в течение подходящего периода времени раствором, содержащим альдегид, такой как ацетальдегид, для частичного сшивания полимера, например желатина, в оболочке капсулы, в случае его использования. В течение нескольких недель степень сшивания оболочки капсулы увеличивается и, таким образом, она становится более устойчивой к растворению в содержимом желудка и верхнего кишечника. При правильном составлении, такая желатиновая оболочка постепенно растворяется после перорального введения и становится достаточно пористой (без полного разложения) к тому времени, как она достигает тощей кишки, обеспечивая возможность медленной диффузии 25-гидроксивитамина D из восковой матрицы в содержимое нижнего тонкого кишечника и/или толстой кишки.

Другой подходящей системой доставки лекарственного средства для перорального введения с контролируемым высвобождением является система EUDRAGIT RL/RS, в которой активный ингредиент 25-гидроксивитамина D сформован в гранулы размером 25/30 меш. Затем на гранулы равномерно наносят тонкое покрытие из полимерного лака, который не растворим в воде, но в который медленно проникает вода. Гранулы с покрытием можно смешивать с необязательными добавками, включая один или более из антиоксидантов, стабилизаторов, связующих агентов, смазывающих веществ, технологических добавок и т.п. Полученную смесь можно прессовать в таблетку, которая перед применением является твердой и сухой, и на нее можно дополнительно наносить покрытие, или ее можно заключать в капсулу. После проглатывания таблетки или капсулы и ее приведения в контакт с водными кишечными жидкостями, тонкий слой лака начинает набухать и обеспечивает медленное проникновение кишечных жидкостей. По мере медленного проникновения кишечной жидкости в лаковое покрытие происходит медленное высвобождение 25-гидроксивитамина D. К тому времени, когда таблетка или капсула прошла через тонкий кишечник, примерно через 4-8 ч или более, происходит медленное, но полное высвобождение 25-гидроксивитамина D. Соответственно, проглоченная таблетка высвобождает поток 25-гидроксивитамина D, а также любого другого активного ингредиента.

Система EUDRAGIT состоит из высокопроницаемых лаков (RL) и низкопроницаемых лаков (RS). RS представляет собой не растворимый в воде пленкообразователь на основе нейтральных, способных к набуханию сложных эфиров метакриловых кислот, с небольшим содержанием хлоридов триметиламмониоэтилметакрилата; молярное отношение четвертичных аммониевых групп к нейтральной сложноэфирной группе составляет примерно 1:40. RL также представляет собой не растворимый в воде, способный к набуханию пленкообразователь на основе нейтральных сложных эфиров метакриловых кислот с небольшим содержанием хлорида триметиламмониоэтилметакрилата, молярное отношение четвертичных аммониевых групп к нейтральным сложноэфирным группам составляет примерно 1:20. Проницаемость покрытия и, следовательно, продолжительность высвобождения лекарства можно подбирать, изменяя отношение RS к RL в материале покрытия. Дополнительные подробности, касающиеся системы Eudragit RL/RS, представлены в технических публикациях компании Rohm Tech, Inc. 195 Canal Street, Молден, штат Массачусетс, 02146, и Lehmann et al., *Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr.* 2(r), 31-43, 1981, содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

Другие примеры нерастворимых полимеров включают сложные поливиниловые эфиры, поливинилацетаты, сложные эфиры полиакриловых кислот, бутадиен-стирольные сополимеры и т.п.

В одном варианте реализации, после формования гранул с покрытием в таблетку или их заключения в капсулу, на таблетку или капсулу наносят покрытие из энтеросолюбильного материала, который растворяется при pH от 7,0 до 8,0. Одним из таких pH-зависимых энтеросолюбильных материалов покрытия является EUDRAGIT L/S, который растворяется в кишечной жидкости, но не в желудочном соке. Можно использовать другие энтеросолюбильные материалы покрытий, такие как ацетат-фталат целлюлозы (CAP), который устойчив к растворению под действием желудочного сока, но легко распадается вследствие гидролитического эффекта кишечных эстеров.

В одном варианте реализации конкретный выбор энтеросолюбильного материала покрытия и материала покрытия с контролируемым высвобождением обеспечивает контролируемое и по существу по-

стоянное высвобождение в течение 4-8 ч или более, так что существенное высвобождение происходит позже, когда лекарственная форма достигает тощей кишки. Необязательно, композиция с контролируемым высвобождением согласно настоящему описанию, введенная один раз в сутки, может, в частности, обеспечивать по существу постоянные внутрипросветные, внутриклеточные и кровяные уровни 25-гидроксивитамина D, по сравнению с равной дозой композиции 25-гидроксивитамина D с немедленным высвобождением, введенной один раз в сутки.

Лекарственные формы также могут содержать адъюванты, такие как консервирующие адъюванты. Лекарственные формы согласно настоящему изобретению также могут содержать другие терапевтически важные вещества, или могут содержать более одного соединения, указанного в данном документе и в формуле изобретения, в виде смеси.

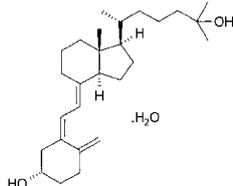
В качестве альтернативы 25-гидроксивитамину D для перорального введения, предусмотрено также внутривенное введение 25-гидроксивитамина D. В одном варианте реализации 25-гидроксивитамина D вводят в виде стерильной внутривенной инъекции, необязательно болюсной инъекции композиции, которая обеспечивает профиль замедленного высвобождения. В другом варианте реализации 25-гидроксивитамина D вводят посредством постепенной инъекции/инфузии, например, в течение от 1 до 5 ч, для обеспечения контролируемого или по существу постоянного высвобождения 25-гидроксивитамина D непосредственно в DBP в крови пациента. Например, композицию можно вводить посредством инъекции или инфузии в течение по меньшей мере примерно 1, по меньшей мере примерно 2, по меньшей мере примерно 3, по меньшей мере примерно 4, по меньшей мере примерно 5 ч или, например, по меньшей мере примерно 6 и до 24 ч. В одном варианте реализации композиция, предназначенная для внутривенного введения согласно настоящему описанию, рассчитана на содержание концентрации соединения(ий) 25-гидроксивитамина D от 1 до 100 мкг на одну дозу. Стерильные, изотонические лекарственные формы 25-гидроксивитамина D можно получать посредством растворения 25-гидроксивитамина D в абсолютном этаноле, пропиленгликоле или другом подходящем растворителе и объединения полученного раствора с одним или более поверхностно-активными веществами, солями и консервантами в соответствующих объемах воды для инъекций. Такие лекарственные формы можно медленно вводить из шприцов, например, через гепариновые замки, или посредством добавления к стерильным растворам (например, к солевому раствору) большего объема, при устойчивом вливании в течение определенного времени.

Конкретная лекарственная форма 25-гидроксивитамина D₃ для применения в способах согласно настоящему описанию представляет собой лекарственную форму для перорального введения с пролонгированным высвобождением, содержащую 25-гидроксивитамина D (например, примерно 30, примерно 60, примерно 90, примерно 150, примерно 300, примерно 450, примерно 600, примерно 750 или примерно 900 мкг 25-гидроксивитамина D₃), примерно 2 мас.% (например, 2,32 мас.%) безводного/обезвоженного этанола, примерно 10 мас.% (например, 9,75 мас.%) лауроил-полиоксилглицеридов (например, GELUCIRE 44/14), примерно 20 мас.% (например, 20,00 мас.%) твердого парафина, примерно 23 мас.% (например, 22,56 мас.%) моно- и диглицеридов (например, GMS), примерно 35 мас.% (например, 35,34 мас.%) жидкого парафина или минерального масла, примерно 10 мас.% гипромеллозы и необязательно небольшое количество консерванта (например, 0,02 мас.% ВНТ). Лекарственную форму необязательно включают в мягкую оболочку капсулы, например в оболочку капсулы, содержащую модифицированный крахмал, каррагенан (например, йота и/или каппа), двухосновной фосфат натрия, раствор сорбитана сорбита, краситель (например, краситель синий № 1 для пищевых продуктов, фармацевтических препаратов и косметики), диоксид титана и очищенную воду. В одном аспекте 90% доверительный интервал (90% CI) отношения средней C_{max} между экспериментальной лекарственной формой и лекарственной формой согласно настоящему описанию составляет от 80 до 125% (0,8-1,25). В другом аспекте 90% доверительный интервал (90% CI) отношения средней AUC_(0-inf) между экспериментальной лекарственной формой и лекарственной формой согласно настоящему описанию составляет от 80 до 125% (0,8-1,25). Необязательно, 90% доверительный интервал (90% CI) отношения T_{max} между экспериментальной лекарственной формой и лекарственной формой согласно настоящему описанию составляет от 80 до 125% (0,8-1,25). Лекарственная форма, которая является биоэквивалентом лекарственной формы, описанной в настоящем документе, также специально предусмотрена для применения в способах согласно настоящему описанию.

В одном аспекте настоящего описания предложен способ лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациента с хронической болезнью почек 3 или 4 стадии и с содержанием общего 25-гидроксивитамина D в сыворотке менее 30 нг/мл, включающий введение лекарственной формы кальцифедиола для перорального введения с пролонгированным высвобождением. Необязательно, уровень кальция в сыворотке пациента составляет менее 9,8 мг/дл, и/или уровень фосфора в сыворотке пациента составляет менее 5,5 мг/дл. Необязательно, указанный способ включает введение лекарственной формы 25-гидроксивитамина D₃ для перорального введения с пролонгированным высвобождением, содержащей 30 мкг кальцифедиола, один раз в сутки, например, перед сном. В одном варианте реализации указанный способ включает введение 60 мкг кальцифедиола для повышения содержания общего 25-гидроксивитамина D в сыворотке до диапазона от 30 до 100 нг/мл и для понижения содержания интактного гормона паращитовидной железы (iPTH) в плазме до значения iPTH, являющегося целью лечения, при условии, что содержание каль-

ция в сыворотке находится в пределах нормального референсного диапазона. В различных вариантах реализации указанный способ включает введение от примерно 30 до примерно 60 мкг кальцифедиола в сутки. В некоторых вариантах реализации указанный способ включает введение 25-гидроксивитамина D в количестве от примерно 300 до примерно 900 мкг в неделю, например 600 мкг в неделю, необязательно в виде доз, разделенных на две или три дозы в неделю, например три раза в неделю при диализном лечении.

В одном варианте реализации кальцифедиол синтетически получают в форме моногидрата кальцифедиола. Моногидрат кальцифедиола представляет собой белый кристаллический порошок с расчетной молекулярной массой 418,65, растворимый в спирте и жирных маслах, но практически не растворимый в воде. С химической точки зрения, моногидрат кальцифедиола представляет собой (3 β ,5Z,7E)-9,10-секохолеста-5,7,10(19)-триен-3,25-диола моногидрат и имеет следующую структурную формулу:



Далее настоящее изобретение пояснено в следующих примерах, которые никоим образом не следует толковать как ограничение объема настоящего изобретения.

Пример 1. Клинические испытания III фазы 25-гидроксивитамина D₃ с пролонгированным высвобождением у пациентов с СКД 3 или 4 стадии.

Эффективность и безопасность лекарственной формы 25-гидроксивитамина D₃ с пролонгированным высвобождением (RAYALDEE, Opko Ireland Global Holdings Ltd.) оценивали в двух идентичных многоцентровых, рандомизированных, плацебо-контролируемых, двойных слепых исследованиях с участием пациентов с вторичным гиперпаратиреозом (iPTH >85 пг/мл), 3 или 4 стадией хронической болезни почек и ассоциированными уровнями общего 25-гидроксивитамина D в сыворотке ≥ 10 и ≤ 30 нг/мл. Субъектов разделяли по стадиям заболевания и рандомизировали в отношении 2:1 для однократного суточного приема 30 мкг дозы RAYALDEE для перорального введения (или соответствующего плацебо) перед сном в течение 12 недель, после чего следовали еще 14 недель лечения с однократным суточным приемом дозы 30 или 60 мкг RAYALDEE для перорального введения (или плацебо) перед сном. Каждая капсула содержала следующие вспомогательные вещества: минеральное масло, моноглицериды и диглицериды, парафин, гипромеллоза, лауроил-полиоксилглицериды, обезвоженный спирт и бутилгидрокситолуол. Оболочки капсул содержали модифицированный крахмал, каррагенан, двухосновной фосфат натрия, раствор сорбитана сорбита, краситель синий № 1 для пищевых продуктов, фармацевтических препаратов и косметики, диоксид титана и очищенную воду. В качестве смазывающего вещества в процессе производства использовали среднецепочечный триглицерид (фракционированное кокосовое масло), и в готовой лекарственной форме могут присутствовать его следовые количества.

В целом, для одного исследования рандомизировали 213 субъектов (72 принимали плацебо, и 141 принимал RAYALDEE), и для другого исследования рандомизировали 216 субъектов (72 принимали плацебо, и 144 принимали RAYALDEE). Средний возраст субъектов составлял 66 лет (от 25 до 85 лет), 50% были мужчинами, 65% были белой расы, 32% - афроамериканцами или черной расы и 3% - иной расы. На момент включения в исследование у субъектов был диагностирован вторичный гиперпаратиреоз, СКД 3 стадии (52%) или 4 стадии (48%) без макроальбинурии и содержание общего 25-гидроксивитамина D в сыворотке составляло менее 30 нг/мл. Наиболее распространенной причиной СКД был диабет и гипертензия, и средняя ожидаемая расчетная скорость клубочковой фильтрации (GFR) в исходном состоянии составляла 31 мл/мин./1,73 м². На момент включения в исследование среднее содержание интактного PTH в сыворотке составляло 148 пг/мл, среднее содержание кальция в сыворотке составляло 9,2 мг/дл, среднее содержание фосфора в сыворотке составляло 3,7 мг/дл, и среднее содержание 25-гидроксивитамина D в сыворотке составляло 20 нг/мл. Среднее исходное содержание iPTH составляло 130 пг/мл для субъектов с заболеванием 3 стадии (n=122) и 166 пг/мл для субъектов с заболеванием 4 стадии (n=207). Из 429 субъектов 354 (83%) завершили исследование и 298 (69%) были выбраны для продолжения лечения в течение еще 6 месяцев с применением RAYALDEE в процессе открытого дополнительного исследования. Все субъекты начинали с дозы 30 мкг, которую принимали один раз в сутки перед сном, и большинство (210, 74%) повышали дозу до 60 мкг через 12 недель, если содержание интактного PTH в плазме составляло более 70 пг/мл, содержание 25-гидроксивитамина D в сыворотке составляло менее 65 нг/мл, и содержание кальция в сыворотке составляло менее 9,8 мг/дл.

В первичном анализе определяли часть индивидуумов, у которых к концу исследования (среднее для 20, 22, 24 и 26 недели) наблюдали по меньшей мере 30% снижение интактного PTH в плазме относительно исходного значения. В обоих испытаниях большее количество пациентов, рандомизированных в группу RAYALDEE, демонстрировали по меньшей мере 3 0% уменьшение интактного PTH в плазме относительно исходного значения, по сравнению с группой плацебо (33% против 8% в первом испытании

($P < 0,001$) и 34% против 7% во втором испытании ($P < 0,001$)).

Среднее содержание iPTH в плазме постепенно снижалось до почти нормальных уровней в течение 1 года лечения с применением RAYALDEE, независимо от стадии СКД, но повышалось в группе лечения с применением плацебо. По окончании 26 недель лечения, среднее содержание iPTH в пулированной плазме снижалось на $22 \pm 32\%$ при лечении с применением RAYALDEE, но повышалось на $9 \pm 36\%$ при лечении с применением плацебо (фиг. 1A), с сопоставимой эффективностью у пациентов с СКД 3 и 4 стадий (фиг. 1B). Подавление iPTH было прямо пропорционально повышению общего 25-гидроксивитамина D в сыворотке (фиг. 1C) и было постоянным в течение 6-месячного дополнительного исследования.

Содержание общего 25-гидроксивитамина D в сыворотке постепенно увеличивалось до ≥ 30 нг/мл у 80 и 83% субъектов, которым вводили RAYALDEE, по сравнению с 3 и 7% субъектов, которым вводили плацебо ($p < 0,001$) в указанных двух исследованиях. Средние стационарные уровни составляли 50 ± 20 и 56 ± 19 нг/мл для субъектов, принимающих 30 мкг в сутки, и 69 ± 22 и 67 ± 21 нг/мл для субъектов, принимающих 60 мкг в сутки, в первом и втором исследованиях соответственно (фиг. 2A). Содержание 25-гидроксивитамина D в сыворотке, составляющее даже примерно 185 нг/мл, было достигнуто без каких-либо неблагоприятных реакций. Полученные результаты были сопоставимы с предыдущим клиническим исследованием повторных доз, в котором 30 мкг суточные дозы RAYALDEE обеспечивали постепенное увеличение среднего содержания 25-гидроксивитамина D в сыворотке до общего значения $5,8 \pm 1,2$ (CO) нг/мл/неделя, а соответствующее увеличение среднего содержания 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке составляло, в общем, $6,7 \pm 3,1$ пг/мл/неделя. В течение первых двух недель лечения с применением RAYALDEE наблюдали уменьшение циркулирующего интактного PTH в плазме.

Частота ответа в отношении содержания iPTH в плазме и общего 25-гидроксивитамина D в сыворотке была аналогичной у пациентов с СКД 3 и 4 стадий, как и увеличение общего 25-гидроксивитамина D и 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке. Среднее содержание общего 1,25D в сыворотке существенно увеличивалось по окончании периода лечения, независимо от стадии СКД (фиг. 2B).

Из 285 субъектов, которых лечили с применением RAYALDEE, 179 демонстрировали уровни $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в исходном состоянии, которые были выше нижнего предела количественного обнаружения (LOQ) ($< 0,51$ нг/мл). В течение 26 недель лечения с применением RAYALDEE, среднее содержание $25(\text{OH})\text{D}_3$ и $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ существенно увеличивалось ($p < 0,0001$ по сравнению с плацебо) относительно исходного значения, с 29 до 87 нг/мл и с 1,0 до 4,1 нг/мл (фиг. 3A) соответственно; среднее содержание iPTH существенно снижалось ($p < 0,0001$) с 147 до 111 пг/мл, по сравнению со средним увеличением у субъектов с плацебо. Отношения $25(\text{OH})\text{D}_3:24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ были переменными (OCO ~30%), но уменьшались при лечении с применением RAYALDEE со среднего значения 30 до 25 (фиг. 3B), и через 26 недель были существенно ниже, чем в группе с плацебо ($p < 0,0001$). Полученные результаты демонстрируют, что отношение $25(\text{OH})\text{D}_3:24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ можно использовать для диагностики недостаточности витамина D (VDI) у пациентов с СКД. Полученные данные дополнительно свидетельствуют о том, что для уменьшения указанного отношения до < 20 необходимо, чтобы уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ составлял более 85 нг/мл, и целевое значение $25(\text{OH})\text{D}$ у пациентов с СКД выше, чем можно ожидать для здоровых субъектов.

Между группами лечения не наблюдали никаких различий по содержанию кальция или фосфора в моче. Средние уровни Ca и P в сыворотке субъектов, которых лечили кальцифедиолом с пролонгированным высвобождением, были, в целом, аналогичны показателям субъектов в группе лечения с плацебо (фиг. 6A); в некоторые моменты времени отмечали небольшие повышения. Среднее \pm CO содержание кальция в сыворотке с поправкой на альбумин увеличивалось в обобщенных данных относительно исходного значения, составляющего $9,2 \pm 0,3$ мг/дл, на $0,2 \pm 0,3$ мг/дл в группе с RAYALDEE, по сравнению с $0,1 \pm 0,3$ мг/дл при лечении с применением плацебо. Содержание фосфора в сыворотке при введении RAYALDEE увеличивалось на $0,2 \pm 0,5$ мг/дл относительно исходного значения, составляющего $3,7 \pm 0,6$ мг/дл, в группе лечения с RAYALDEE, по сравнению с $0,1 \pm 0,4$ мг/дл относительно исходного значения, составляющего $3,8 \pm 0,5$, при лечении с применением плацебо. Не наблюдали взаимосвязи между лечением и реакцией в отношении содержания кальция в сыворотке (фиг. 6D) или фосфора в сыворотке (фиг. 6C), отнесенных к количеству введенного 25-гидроксивитамина D₃. В целом, для 6 субъектов (2%) в группе лечения с применением RAYALDEE потребовалось уменьшение дозы по достижении утвержденного в протоколе критерия по гиперкальцемии с поправкой на альбумин (два последовательно измеренных значения содержания кальция в сыворотке $> 10,3$ мг/дл), по сравнению с отсутствием таких субъектов в группе с плацебо. У пяти из указанных субъектов в истории болезни отсутствие кальция в сыворотке составляло $\geq 9,8$ мг/дл до начала лечения, а шестой субъект одновременно проходил тиазидное лечение. В целом, у 4,2% субъектов, принимающих RAYALDEE, и у 2,1% субъектов, принимающих плацебо, наблюдали ≥ 1 повышение содержания кальция в сыворотке свыше верхнего предела нормы (10,5 мг/дл). Неблагоприятные явления "повышения кальция в крови" или "гиперкальцемию" отмечали у 0,7% субъектов в группе лечения с RAYALDEE и у 1,4% субъектов в группе лечения с плацебо. У одного субъекта (0,4%) в группе лечения с применением RAYALDEE был достигнут утвержденный протоколом

критерий гиперфосфатемии (два последовательно измеренных значения содержания фосфора в сыворотке $>5,5$ мг/дл, предположительно в связи с введением экспериментального препарата), и для него потребовалось уменьшение дозы, по сравнению с отсутствием таких субъектов в группе с плацебо. В целом, у 45,6% субъектов, принимающих RAYALDEE, и у 44,4% субъектов, принимающих плацебо, наблюдали ≥ 1 повышение содержания фосфора в сыворотке выше верхнего предела нормы (4,4 мг/дл). Неблагоприятные явления "повышения фосфора в крови" или "гиперфосфатемии" отмечали у 1,8% субъектов в группе лечения с RAYALDEE и у 2,8% субъектов в группе лечения с плацебо.

Содержание маркеров обновления костной ткани снижалось при лечении с применением RAYALDEE. Отношение кальция/креатинин в моче (Ca/Cr) и канальцевая реабсорбция фосфата (TRP) оставались без изменений (фиг. 6D и 6E). Содержание общей щелочной фосфатазы в сыворотке уменьшалось с 93 до 87 Е/л, содержание костно-специфической щелочной фосфатазы (BSAP) в сыворотке снижалось с 38 до 27 Е/л (фиг. 7A), содержание С-концевого телопептида-1 (CTX-1) в сыворотке уменьшалось с 734 до 612 пг/мл (фиг. 7B), и содержание аминоконцевого пропептида проколлагена-1 (P1NP) в сыворотке снижалось с 99 до 89 нг/мл (фиг. 7C). При введении плацебо указанные костные маркеры либо увеличивались, либо оставались относительно неизменными.

Исследование влияния пищи со сверхтерапевтической дозой 450 мкг, проведенное на здоровых субъектах, показало приблизительно 5-кратное увеличение максимальной концентрации кальцифедиола в сыворотке (C_{max}) и 3,5-кратное увеличение AUC_{0-1} при введении RAYALDEE с высококалорийной пищей с высоким содержанием жиров, по сравнению с его введением натощак.

Исследование однократной сверхтерапевтической дозы 900 мкг, проведенное на здоровых субъектах, демонстрировало максимальные концентрации кальцифедиола в крови в интервале от 21 до 32 ч после введения дозы в состоянии натощак.

Пример 2. Фармакокинетические исследования.

Фармакокинетику RAYALDEE исследовали у здоровых субъектов и у субъектов с СКД 3 или 4 стадии. Воздействие кальцифедиола пропорционально увеличивалось в диапазоне доз от 30 до 90 мкг после повторного ежедневного введения RAYALDEE перед сном субъектам с вторичным гиперпаратиреозом, хронической болезнью почек и недостаточностью витамина D. Стационарные уровни общего 25-гидроксивитамина D в сыворотке были достигнуты примерно через 3 месяца. После многократного введения доз RAYALDEE средние стационарные концентрации общего 25-гидроксивитамина D в сыворотке составляли 53 и 68 нг/мл в группах с дозами 30 и 60 мкг соответственно. В отношении распределения, кальцифедиол активно связывался с белками плазмы ($>98\%$). Средний кажущийся объем распределения составлял 8,8 л у здоровых субъектов после однократной дозы RAYALDEE для перорального введения, и 30,1 л у субъектов с хронической болезнью почек 3 или 4 стадии после введения повторных доз. В отношении выведения, среднее время полувыведения кальцифедиола составляло примерно 11 дней у здоровых индивидуумов после введения однократной дозы RAYALDEE, и примерно 25 дней у пациентов с хронической болезнью почек 3 или 4 стадии после повторного введения доз один раз в сутки. В отношении метаболизма, образование кальцитриола из кальцифедиола катализируется ферментом 1 α -гидроксилазой, CYP27B1, которая находится в почках, параситовидной железе и других тканях. CYP24A1, которая находится во всех тканях, чувствительных к витамину D, катаболизирует кальцифедиол и кальцитриол до неактивных метаболитов. Кальцитриол подавляет CYP27B1 и активирует CYP24A1. Экскреция кальцифедиола происходит, главным образом, через желчевыводящие пути и с калом. Не наблюдали зависимости стационарных концентраций кальцифедиола от стадии СКД после ежедневного введения RAYALDEE, по результатам анализа фармакокинетики в группе субъектов с СКД 3 или 4 стадии. В табл. 1 представлены обобщенные фармакокинетические параметры кальцифедиола с поправкой на исходное значение по группам лечения.

Таблица 1

	Плацебо	30 мкг	60 мкг	90 мкг
Исходное значение (нг/мл)				
Среднее (СО)	16,4 (8,2)	16,2 (7,3)	19,8 (8,7)	18,4 (9,8)
Медиана	12,9	17,2	21,2	16,7
Минимум, максимум	4,4, 30,4	5,0, 25,8	5,8, 32,5	6,7, 38,9

C_{max} (нг/мл)				
Среднее (СО)	4,1 (3,5)	27,8 (8,2)	60,3 (19,0)	85,7 (26,9)
Медиана	3,1	28,1	60,8	76,0
Минимум, максимум	0,6, 13,8	10,8, 43,4	30,3, 89,5	55,4, 146,4
AUC₀₋₆ неделя (нг·д/мл)				
Среднее (СО)	45,9 (60,0)	709,2 (246,3)	1531,4 (374,8)	2134,3 (584,3)
Медиана	32,1	6843,0	1573,0	1963,8
Минимум, максимум	-60,1, 222,3	307,8, 1249,0	712,7, 2221,8	1377,5, 3207,3
t_{max} (д)				
Среднее (СО)	НД	37,8 (10,4)	41,1 (5,2)	42,6 (5,3)
Медиана	НД	42,50	43,0	43,0
Минимум, максимум	НД	8,0, 44,0	29,0, 45,0	35,0, 57,0
t_{1/2} (д)				
Среднее (СО)	НД	25,8 (16,3)	33,1 (9,3)	50,1 (51,0)
Медиана	НД	24,1	31,6	37,7
Минимум, максимум	НД	5,2, 52,6	17,4, 52,3	23,2, 224,0

В табл. 2 представлены обобщенные фармакокинетические параметры 1,25-дигидроксивитамина D с поправкой на исходное значение по группам лечения.

Таблица 2

	Плацебо N=23	30 мкг N=12	60 мкг N=16	90 мкг N=14
Исходное значение (пг/мл)				
Среднее (СО)	20,8 (10,11)	18,3 (7,53)	20,6 (7,62)	20,6 (7,29)
Медиана	17,0	17,0	18,0	21,0
Минимум, максимум	7,0, 41,4	5,1, 30,7	8,2, 33,6	9,3, 34,5
C_{max} (пг/мл)				
Среднее (СО)	7,6 (5,71)	6,4 (7,66)	18,4 (6,24)	19,9 (14,30)
Медиана	4,9	5,0	18,4	18,9
Минимум, максимум	1,9, 22,6	-6,3, 21,0	7,3, 29,9	-11,6, 48,3
AUC₀₋₆ неделя (г·д/мл)				
Среднее (СО)	11,5 (112,97)	100,6 (185,38)	249,9 (198,83)	371,1 (290,81)
Медиана	16,2	23,0	298,7	352,2
Минимум, максимум	-267,1, 219,8	-145,4, 452,3	-191,7, 563,6	-5,8, 1235,8
t_{max} (д)				
Среднее (СО)	24,4 (15,55)	16,8 (16,09)	26,4 (11,52)	25,5 (13,88)
Медиана	23,0	12,0	23,0	23,00
Минимум, максимум	2,0, 45,0	1,0, 44,0	8,0, 44,0	1,0, 44,0

Пример 3. Клиническое испытание 25-гидроксивитамина D₃ с пролонгированным высвобождением у пациентов с СКД 5 стадии.

Проводили многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование для оценки безопасности и эффективности трех недельных доз лекарственной формы 25-гидроксивитамина D₃ с пролонгированным высвобождением по сравнению с плацебо, для снижения содержания интактного гормона паращитовидной железы (iPTH) в сыворотке по меньшей мере на 30% от исходного значения до начала лечения у субъектов с вторичным гиперпаратиреозом, недостаточностью витамина D и СКД 5 стадии, проходящих процедуру гемодиализа три раза в неделю. Лекарственную форму 25-гидроксивитамина D₃ с пролонгированным высвобождением обеспечивали в виде капсулы, имеющей такой же состав, как RAYALDEE, но содержащей 150 мкг 25-гидроксивитамина D₃. Проверляли примерно 600 субъектов для рандомизации примерно 280 субъектов, подходящих для участия в исследовании, сбалансированных по тяжести вторичного гиперпаратиреоза (SHPT) в соотношении 1:1:1:1 на четыре параллельные группы, принимающие следующее лечение в течение 52 недель: (а) лекарственная форма 25-гидроксивитамина D₃ с пролонгированным высвобождением в дозе 300 мкг в неделю, (b) лекарственная форма 25-гидроксивитамина D₃ с пролонгированным высвобождением в дозе 600 мкг в неделю, (c) лекарственная форма 25-гидроксивитамина D₃ с пролонгированным высвобождением в дозе 900 мкг в неделю, или (d) соответствующее плацебо.

Для участия в исследовании возраст субъектов должен составлять по меньшей мере 18 лет, и у субъектов должна быть диагностирована 5 стадия СКД с необходимостью гемодиализа в стационаре три раза в неделю в течение предшествующих 9 месяцев, что подтверждается историей болезни. Во время скринингового визита субъект должен демонстрировать уровень iPTH в сыворотке ≥ 150 и < 600 пг/мл, если он принимает кальцитриол или активный аналог витамина D, или уровень iPTH в сыворотке ≥ 400 и < 900 пг/мл, если он не принимает кальцитриол или активный аналог витамина D. Субъекты, принимающие препараты цинакальцет, этелкальцетид, кальцитриол или другие 1-гидроксилированные аналоги витамина D или добавки витамина D в количестве примерно 1000 МЕ/сутки, должны отказаться от дальнейшего приема указанных агентов в течение курса исследования и завершить 4-недельный период отмывки перед началом 52-недельного периода лечения для достижения уровня iPTH в сыворотке ≥ 400 и < 900 пг/мл, уровня кальция в сыворотке $< 9,8$ мг/дл и уровня общего 25-гидроксивитамина D в сыворотке

<30 нг/мл.

Для оценки безопасности и эффективности у всех субъектов брали образцы крови в начале сеанса диализа в середине недели с интервалами в одну неделю или один раз в две недели в течение периода отмывки перед началом лечения, в течение 52-недельного периода лечения и в течение 6-недельного периода наблюдения после лечения. Субъекты, включенные в исследование в группу с 600 или 900 мкг, принимали одну или две капсулы, содержащие 150 мкг 25-гидроксивитамина D₃ или плацебо, три раза в неделю (например, в понедельник, среду и пятницу или во вторник, четверг и субботу) в течение 52 недель. Субъекты в группе с 300 мкг принимали одну капсулу, содержащую 150 мкг 25-гидроксивитамина D₃, два раза в неделю (например, в понедельник/вторник и в пятницу/субботу). Капсулы вводили в диализном центре по окончании регламентного гемодиализа для достижения совокупной кумулятивной недельной дозы. В течение исследования субъекты проходили процедуру гемодиализа с концентрацией кальция в диализате ≤ 2,5 мэкв./л. В подгруппе субъектов каждой экспериментальной группы собирали дополнительные образцы крови в течение периода наблюдения после лечения для определения фармакокинетического профиля 25-гидроксивитамина D₃ в сыворотке после последней введенной дозы.

Субъекты удовлетворяли критериям изменения дозы в начале 26 недели, если (a) содержание iPTH не уменьшилось по меньшей мере на 40% относительно исходного значения до лечения и сохраняется на уровне >300 пг/мл, (b) содержание кальция в сыворотке составляло <9,8 мг/дл, (c) содержание фосфора в сыворотке составляло <6,0 мг/дл, и (d) доза, назначенная в данном исследовании, составляла менее 900 мкг в неделю. Изменение дозы осуществляли с приращениями в 300 мкг в неделю, если не было необходимости в приращениях меньшего размера для предотвращения превышения максимальной дозы 900 мкг в неделю. У субъектов уменьшали дозу на 150 мкг в неделю, если было установлено, что уровень iPTH составляет <150 пг/мл, если было установлено, что содержание кальция в сыворотке составляет >10,3 мг/дл, или если было установлено, что содержание фосфора в сыворотке составляет >6,5 мг/дл, при условии, что исследователь связывал повышенное содержание фосфора в сыворотке с введением экспериментального препарата и предпринимал соответствующие и постоянные действия для регулирования содержания фосфора в сыворотке, начиная или изменяя лечение фосфат-связывающими препаратами. Дозу для пациента оставляли без изменений, если было установлено, что уровень iPTH составляет <100 пг/мл, или было установлено, что содержание кальция в сыворотке составляет >11,0 мг/дл, и возвращали первоначальную дозу, если содержание iPTH составляло ≥150 пг/мл, и содержание кальция в сыворотке составляло ≤9,8 мг/дл в той дозе, которую уменьшили на 150 мкг в неделю. Тем субъектам, у которых наблюдали увеличение уровня iPTH более чем на 100% относительно исходного значения до лечения, или у которых уровень iPTH составлял более 1200 пг/мл при двух последовательных визитах (с интервалом по меньшей мере в 2 недели), прекращали введение доз экспериментальных препаратов и исключали из дальнейшего участия в периоде лечения, сразу включая их в период наблюдения после лечения.

Основные параметры, которые в ходе исследования контролировали с постоянными интервалами, включают iPTH, кальций в сыворотке, фосфор в сыворотке, общий 25-гидроксивитамин D в сыворотке, общий 1,25-дигидроксивитамин D в сыворотке, 25-гидроксивитамин D₃ в сыворотке, 1,25-дигидроксивитамин D₃ в сыворотке, 24,25-дигидроксивитамин D₃ в сыворотке, показатели жизненных функций (VS) и неблагоприятные явления (AE). Электрокардиограммы записывали в исходном состоянии и в течение последнего месяца лечения. Контролировали также дополнительные диагностические параметры, включая содержание фактора роста фибробластов 23 (FGF-23), содержание костно-специфической щелочной фосфатазы в сыворотке (BAP), содержание C-концевого телопептида коллагена I типа в сыворотке (CTx), содержание N-концевого пропептида проколлагена I типа в сыворотке (PINP), показатель предрасположенности к кальцификации T50, другие костные маркеры и иммунную функцию.

Большинство субъектов демонстрировали среднее уменьшение содержания iPTH в сыворотке от 30 до 50% относительно исходного значения до лечения, в течение последних 6 недель лечения (47-52 недели). Через 12 недель лечения были почти достигнуты стационарные состояния (медиана времени до достижения стационарного состояния составляла приблизительно 16 недель), причем субъекты, которые принимали лекарственную форму 25-гидроксивитамина D₃ с пролонгированным высвобождением, демонстрировали концентрацию 25-гидроксивитамина D₃ в сыворотке от примерно 50 до примерно 90 нг/мл для группы, принимающей 300 мкг в неделю, от примерно 120 до примерно 160 нг/мл для группы, принимающей 600 мкг в неделю, и от примерно 150 до примерно 200 нг/мл для группы, принимающей 900 мкг в неделю.

Пример 4. Безопасное повышение 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке до сверхфизиологических уровней.

На фиг. 8 и 9 представлены предварительные результаты, полученные для двух субъектов в ходе испытания, включающего введение субъектам кальцифедиола для перорального введения с пролонгированным высвобождением в течение периода времени до одного года.

Использовали следующий протокол. Субъекты принимали капсулы кальцифедиола для перорального введения с пролонгированным высвобождением в первоначальной суточной дозе 30 мкг, в течение

четырёх недель, перед сном. После первоначальной дозы суточную дозу повышали с приращениями по 30 мкг с интервалами в четыре недели, до максимальной дозы 300 мкг в сутки. Во время повышения дозы, если содержание кальция в сыворотке составляло более 10,3 мг/дл для двух последовательных визитов, то введение доз приостанавливали до содержания кальция в сыворотке 10,0 мг/дл или менее, и в это время возобновляли введение пациенту доз на 30 мкг меньше предыдущей дозы, и сохраняли указанный уровень доз в течение двенадцати недель. Введение доз прекращали, если содержание кальция в сыворотке превышало 10,3 мг/дл в третий раз.

Субъекты, принявшие участие в исследовании, имели диагноз распространенной карциномы молочной железы или предстательной железы с метастазами в кость, и проходили текущее лечение с деносумабом или золедроновой кислотой. Исходное содержание кальция в сыворотке субъектов составляло менее 9,8 мг/дл, а уровень iPTH в плазме составлял более 70 пг/мл.

На фиг. 8 и 9 показано, что уровни кальцифедиола в сыворотке указанных субъектов повышались до примерно 300 нг/мл или более, а содержание кальцитриола в сыворотке повышалось до уровня более 250 пг/мл. Графики концентрации кальция в сыворотке и фосфата в сыворотке были относительно равными. Отношение 25-гидроксивитамина D₃ к 24,25-дигидроксивитамину D₃ в сыворотке указанных пациентов составляло менее 20, и обычно составляло примерно 10:1 или менее.

Изложенное выше описание представлено лишь для ясности понимания, и в нем не предусмотрены никакие излишние ограничения, поскольку специалистам в данной области техники могут быть понятны модификации, входящие в объем настоящего изобретения. В тексте настоящего описания и следующей формулы изобретения, если из контекста не следует иное, выражение "содержат" и его варианты, такие как "содержит" и "содержащий", следует понимать как подразумевающие включение указанного элемента или стадии, или группы элементов или стадий, но не исключение любого другого элемента или стадии, или группы элементов или стадий.

В тексте настоящего описания, если композиции описаны как содержание компоненты или материалы, предусмотрено, что указанные композиции также могут состоять по существу или состоять из любой комбинации перечисленных компонентов или материалов, если не указано иное. Таким же образом, если способы описаны как включающие определенные стадии, предусмотрено, что указанные способы также могут состоять по существу или состоять из любой комбинации перечисленных стадий, если не указано иное. Изобретение, иллюстративно описанное в настоящем документе, может быть осуществлено на практике в отсутствие любого элемента или стадии, которые специально не описаны в данном документе.

Практическое осуществление способа, описанного в настоящем документе, и его отдельных стадий можно проводить вручную и/или с помощью электронного оборудования. Несмотря на то что способы описаны со ссылкой на конкретные варианты реализации, специалистам в данной области техники понятно, что можно использовать другие варианты осуществления действий, связанных с указанными способами. Например, порядок выполнения различных стадий можно изменять без отступления от объема или сущности указанного способа, если не указано иное. Кроме того, некоторые из отдельных стадий можно объединять, опускать или дополнительно подразделять на дополнительные стадии.

Все патенты, публикации и ссылочные материалы, цитированные в данном документе, в полном объеме включены в настоящее описание посредством ссылки. В случае противоречий между настоящим описанием и включенными патентами, публикациями и ссылочными материалами, следует руководствоваться настоящим описанием.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациента с хронической болезнью почек 3 или 4 стадии, где отношение 25-гидроксивитамина D в сыворотке к 24,25-дигидроксивитамину D в сыворотке составляет более 20, а уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке составляет по меньшей мере 30 нг/мл, включающий введение указанному пациенту повторных доз 25-гидроксивитамина D, эффективных для повышения концентрации 25-гидроксивитамина D в сыворотке пациента до значения более 90 нг/мл и для регулирования отношения 25-гидроксивитамина D к 24,25-дигидроксивитамину D в сыворотке пациента до значения менее 20.

2. Способ по п.1, в котором повторные дозы вводят в течение продолжительного периода времени, составляющего по меньшей мере один месяц.

3. Способ по п.1 или 2, в котором повторные дозы вводят в течение по меньшей мере 3 месяцев.

4. Способ по любому из пп.1-3, в котором повторные дозы эффективны для повышения концентрации 25-гидроксивитамина D в сыворотке пациента до значения более 100 нг/мл.

5. Способ по любому из пп.1-4, в котором указанное количество эффективно для регулирования отношения 25-гидроксивитамина D к 24,25-дигидроксивитамину D в сыворотке пациента до значения менее 15.

6. Способ по любому из пп.1-5, в котором указанные дозы 25-гидроксивитамина D вводят в виде лекарственных форм для перорального введения с контролируемым высвобождением.

7. Способ по любому из предыдущих пунктов, включающий введение лекарственной формы для

перорального введения кальцифедиола с пролонгированным высвобождением.

8. Способ по любому из предыдущих пунктов, включающий введение лекарственной формы 25-гидроксивитамина D с пролонгированным высвобождением, содержащей примерно 30 мкг 25-гидроксивитамина D₃, воскообразный агент с контролируемым высвобождением, эмульгатор, усилитель абсорбции, маслянистый носитель и стабилизирующий агент, причем указанная лекарственная форма при введении пациенту с СКД 3 или 4 стадии после введения повторных доз характеризуется одним или более из следующих фармакокинетических параметров с поправкой на исходное значение: (А) 25-гидроксивитамина D₃ после введения повторных доз: (1) C_{max} от примерно 10 до примерно 45 нг/мл и (2) AUC_{0-6 недель} от примерно 300 до примерно 1300 нг·д/мл; и дополнительно необязательно T_{max} от примерно 8 до примерно 45 дней, или (Б) 1,25-дигидроксивитамина D после введения повторных доз: (1) C_{max} от примерно 1 до примерно 21 пг/мл и (2) AUC_{0-6 недель} от примерно 1 до примерно 460 г·д/мл, дополнительно необязательно T_{max} от примерно 1 до примерно 44 дней.

9. Способ по любому из предыдущих пунктов, включающий введение лекарственной формы 25-гидроксивитамина D с пролонгированным высвобождением, содержащей примерно 60 мкг 25-гидроксивитамина D₃, воскообразный агент с контролируемым высвобождением, эмульгатор, усилитель абсорбции, маслянистый носитель и стабилизирующий агент, причем указанная лекарственная форма, при введении пациенту с СКД 3 или 4 стадии после введения повторных доз характеризуется одним или более из следующих фармакокинетических параметров с поправкой на исходное значение: (А) 25-гидроксивитамина D₃ после введения повторных доз: (1) C_{max} от примерно 30 до примерно 90 нг/мл и (2) AUC_{0-6 недель} от примерно 700 до примерно 2300 нг·д/мл; и дополнительно необязательно T_{max} от примерно 29 до примерно 45 дней, или (Б) 1,25-дигидроксивитамина D после введения повторных доз: (1) C_{max} от примерно 7 до примерно 30 пг/мл и (2) AUC_{0-6 недель} от примерно 1 до примерно 570 г·д/мл, дополнительно необязательно T_{max} от примерно 8 до примерно 44 дней.

10. Способ по любому из предыдущих пунктов, включающий введение лекарственной формы 25-гидроксивитамина D с пролонгированным высвобождением, содержащей от примерно 10 до примерно 90 мкг 25-гидроксивитамина D₃, воскообразный агент с контролируемым высвобождением, эмульгатор, усилитель абсорбции, маслянистый носитель и стабилизирующий агент, пациенту с СКД 3 или 4 стадии, включающий введение пациенту повторных доз лекарственной формы для перорального введения с пролонгированным высвобождением, эффективных для достижения одного или более из следующих фармакокинетических параметров, с поправкой на исходное значение: (А) 25-гидроксивитамина D₃: (1) C_{max} от примерно 5 до примерно 150 нг/мл; (2) T_{max} от примерно 5 до примерно 60 дней; (3) AUC_{0-6 недель} от примерно 100 до примерно 3300 нг·д/мл, или (Б) 1,25-дигидроксивитамина D: (1) C_{max} от примерно 0,1 до примерно 50 пг/мл; (2) T_{max} от примерно 1 до примерно 44 дней; (3) AUC_{0-6 недель} от примерно 1 до примерно 1300 г·д/мл.

11. Способ по любому из предыдущих пунктов, включающий введение лекарственной формы 25-гидроксивитамина D с пролонгированным высвобождением, содержащей примерно 30 мкг 25-гидроксивитамина D₃, необязательно содержащей воскообразный агент с контролируемым высвобождением, эмульгатор, усилитель абсорбции, маслянистый носитель и стабилизирующий агент, пациенту, нуждающемуся в этом, включающий введение указанному субъекту повторных доз лекарственной формы для перорального введения с пролонгированным высвобождением, эффективных для достижения одного или более из следующих: (1) увеличение среднего содержания 25-гидроксивитамина D в сыворотке, составляющее от примерно 1 до примерно 7 нг/мл/неделя; (2) увеличение среднего содержания 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке, составляющее от примерно 1 до примерно 10 пг/мл/неделя.

12. Способ по любому из предыдущих пунктов, включающий введение лекарственной формы 25-гидроксивитамина D с пролонгированным высвобождением, содержащей от примерно 30 до примерно 60 мкг 25-гидроксивитамина D₃, необязательно содержащей воскообразный агент с контролируемым высвобождением, эмульгатор, усилитель абсорбции, маслянистый носитель и стабилизирующий агент, пациенту, нуждающемуся в этом, включающий введение указанному субъекту повторных доз лекарственной формы для перорального введения с пролонгированным высвобождением, эффективных для достижения одного или более из следующих: (1) уменьшение содержания интактного PTH в плазме относительно исходного значения, составляющее от примерно 30 до примерно 80 пг/мл; (2) увеличение содержания 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке относительно исходного значения, составляющее по меньшей мере примерно 10 пг/мл; (4) увеличение содержания кальция в сыворотке относительно исходного значения, составляющее от 0 до примерно 0,3 мг/дл; (5) увеличение содержания фосфора в сыворотке относительно исходного значения, составляющее от 0 до примерно 0,3 мг/дл; (6) уменьшение содержания BSAP в сыворотке относительно исходного значения, составляющее по меньшей мере примерно 10 Е/л; (7) уменьшение содержания СТХ-1 в сыворотке относительно исходного значения, составляющее по меньшей мере примерно 100 пг/мл; и (8) уменьшение содержания PINP в сыворотке относительно исходного значения, составляющее по меньшей мере примерно 30 нг/мл.

13. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором повторные дозы эффективны для понижения концентрации PTH в плазме пациента по меньшей мере на 15%, необязательно по меньшей мере на 30% относительно исходного значения.

14. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором повторные дозы вводят с периодически-

стью одна доза в сутки.

15. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором повторные дозы вводят в течение продолжительного периода времени, составляющего по меньшей мере шесть месяцев.

16. Способ по любому из предыдущих пунктов, включающий введение указанному пациенту повторных доз 25-гидроксивитамина D, эффективных для повышения концентрации 25-гидроксивитамина D в сыворотке пациента до диапазона от 100 до 500 нг/мл, и одновременно для повышения концентрации 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке пациента до диапазона от 50 до 350 пг/мл, без гиперкальцемии.

17. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором концентрация 25-гидроксивитамина D в сыворотке пациента является больше чем примерно 110 нг/мл, необязательно, без возникновения какого-либо из побочных эффектов.

18. Способ по п.17, в котором концентрация 25-гидроксивитамина D в сыворотке пациента является больше чем примерно 110 нг/мл, без возникновения гиперкальцемии, гиперфосфатемии, гиперкальциурии и адинамической болезни кости.

19. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором пациент не получает заместительную гормональную терапию витамином D.

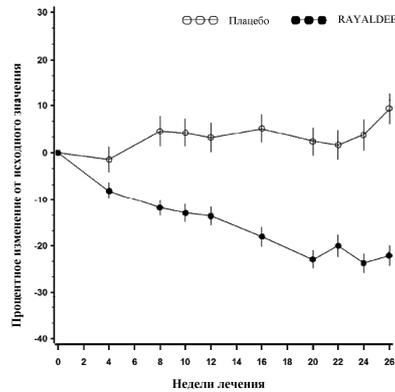
20. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором повторные дозы эффективны для повышения концентрации 25-дигидроксивитамина D в сыворотке пациента до значения более 125 нг/мл.

21. Способ по п.20, в котором повторные дозы эффективны для повышения концентрации 25-дигидроксивитамина D в сыворотке пациента до значения более 150 нг/мл.

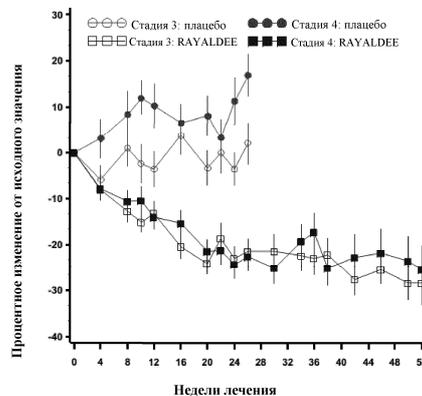
22. Способ по п.21, в котором повторные дозы эффективны для повышения концентрации 25-дигидроксивитамина D в сыворотке пациента до значения более 200 нг/мл.

23. Способ по любому из предыдущих пунктов, включающий введение указанному пациенту повторных доз 25-гидроксивитамина D в количестве, эффективном для контролирования отношения 25-гидроксивитамина D к 24,25-дигидроксивитамину D в сыворотке пациента до значения менее 19, менее 18, менее 17 или менее 16.

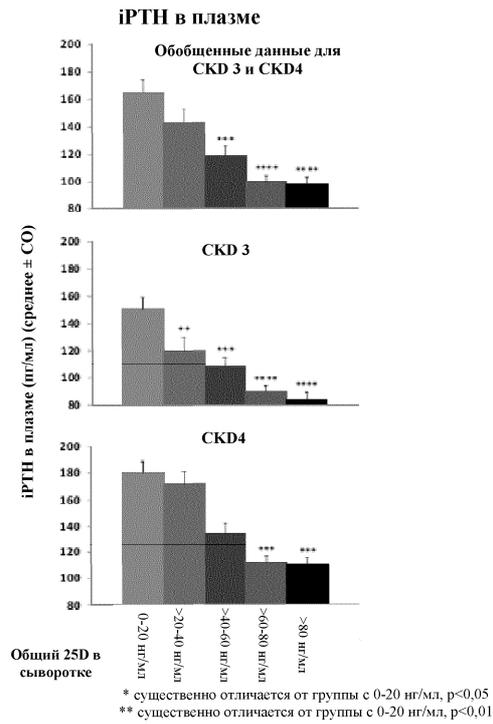
24. Способ по п.23, включающий введение указанному пациенту повторных доз 25-гидроксивитамина D в количестве, эффективном для контролирования отношения 25-гидроксивитамина D к 24,25-дигидроксивитамину D в сыворотке пациента до значения менее 15, менее 14, менее 13, менее 12, менее 11 или менее 10.



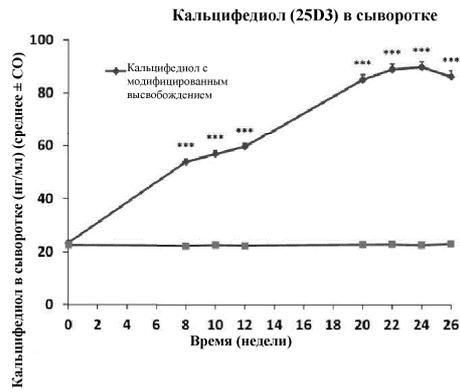
Фиг. 1А



Фиг. 1В

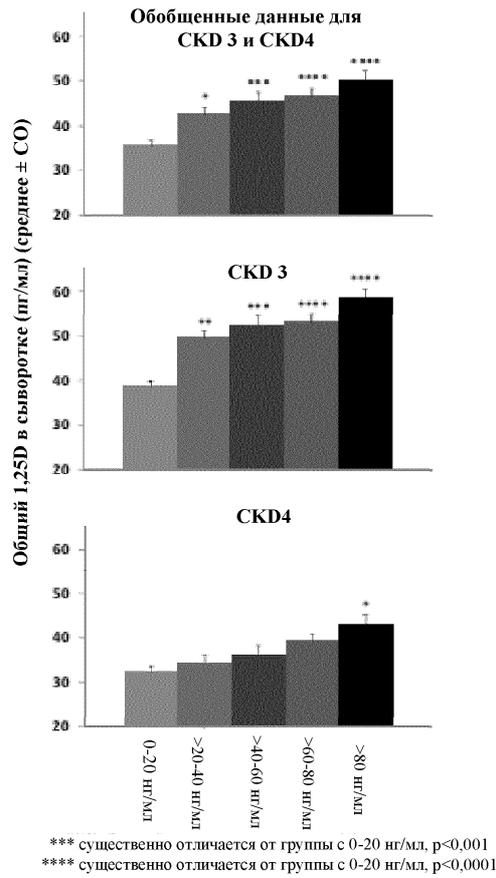


Фиг. 1С



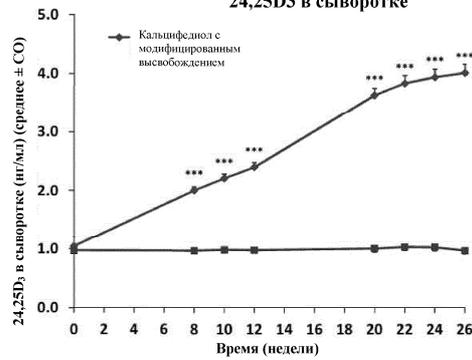
Фиг. 2А

Общий 1,25D в сыворотке



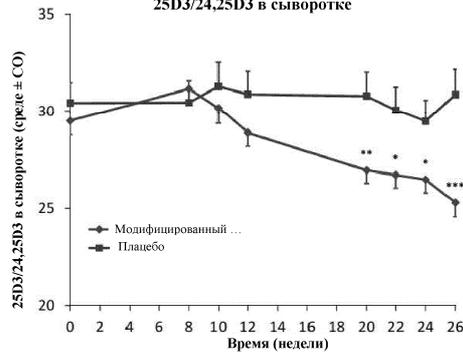
Фиг. 2В

24,25D3 в сыворотке

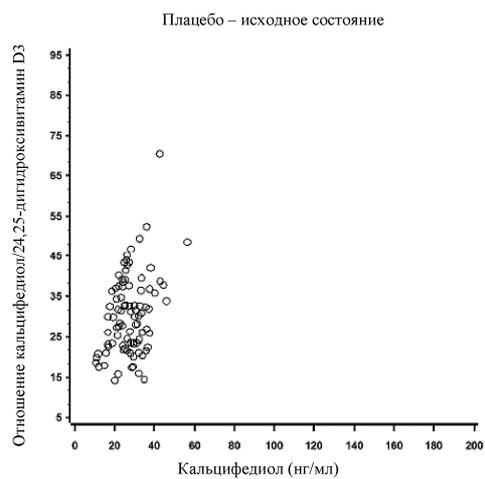


Фиг. 3А

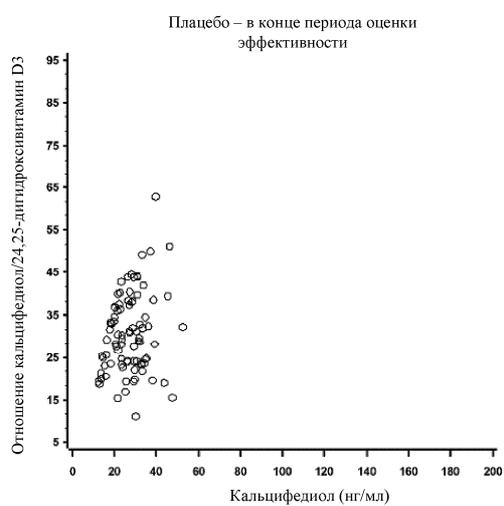
25D3/24,25D3 в сыворотке



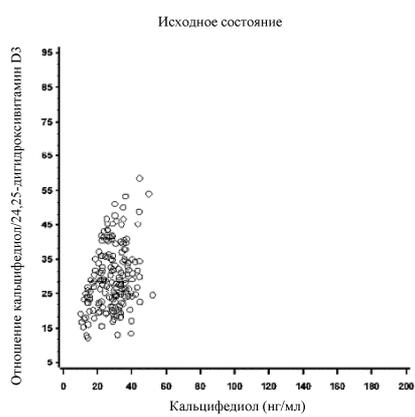
Фиг. 3В



Фиг. 3С

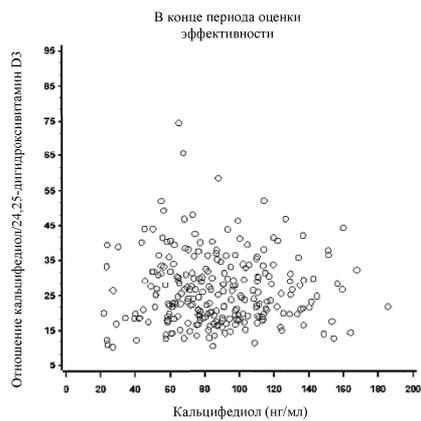


Фиг. 3D

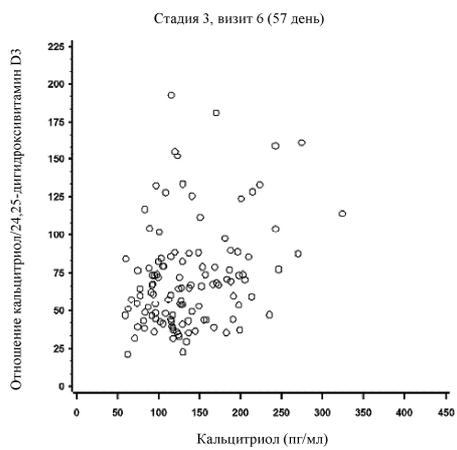


Фиг. 3Е

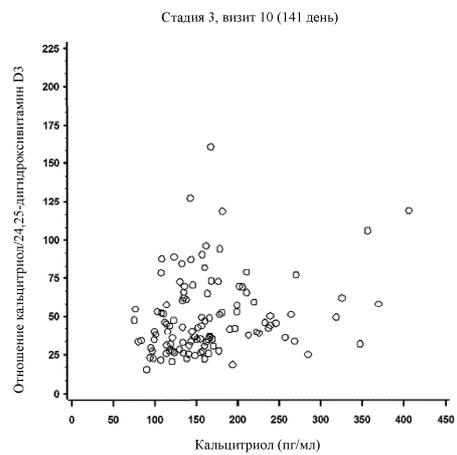
041576



Фиг. 3Г



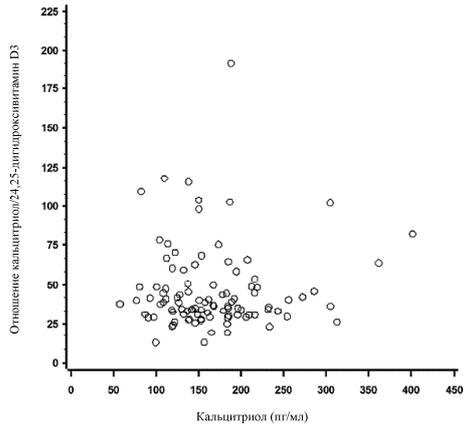
Фиг. 4А



Фиг. 4В

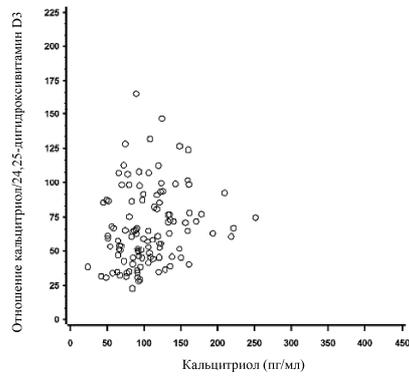
041576

Стадия 3, визит 13 (183 день)



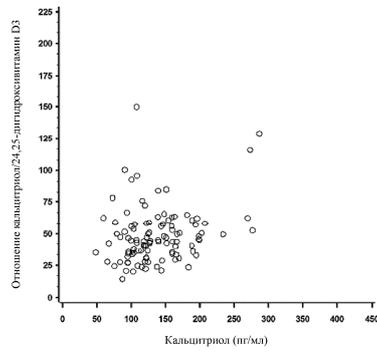
Фиг. 4С

Стадия 4, визит 6 (57 день)



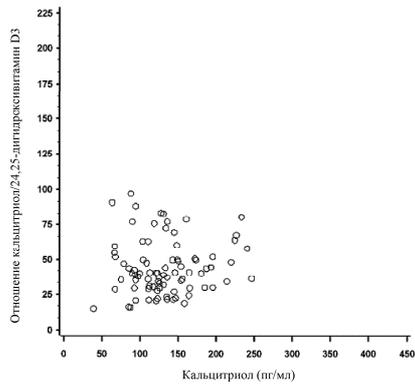
Фиг. 5А

Стадия 4, визит 10 (141 день)

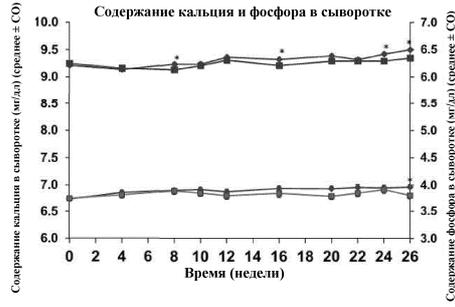


Фиг. 5В

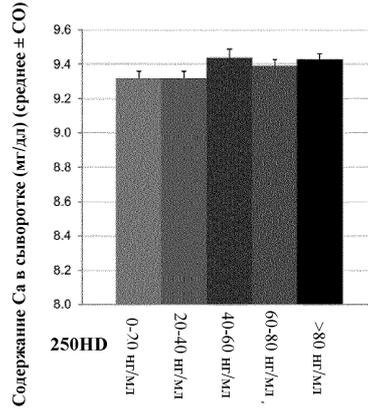
Стадия 4, визит 13 (183 день)



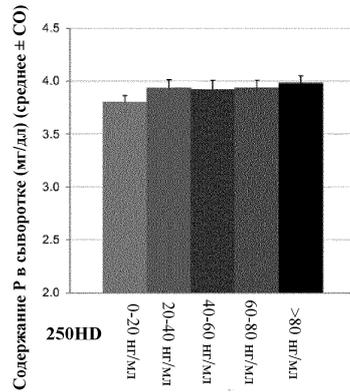
Фиг. 5С



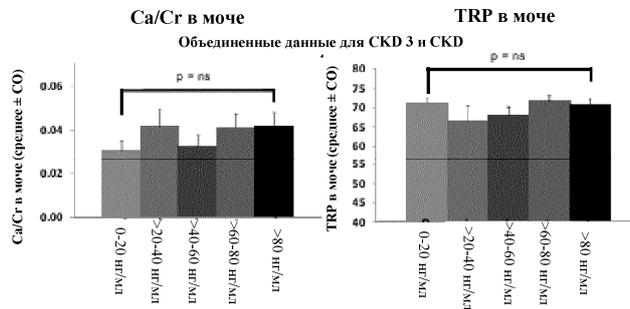
Фиг. 6А



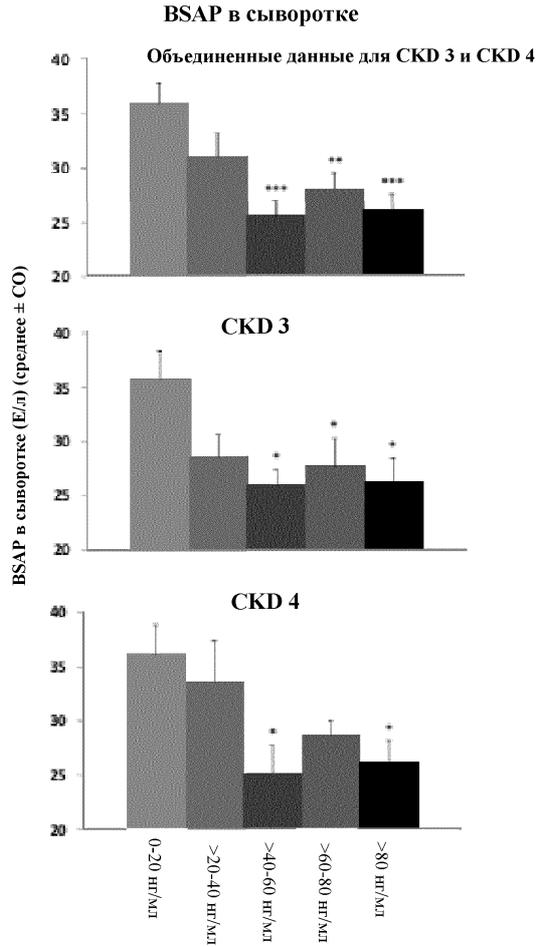
Фиг. 6В



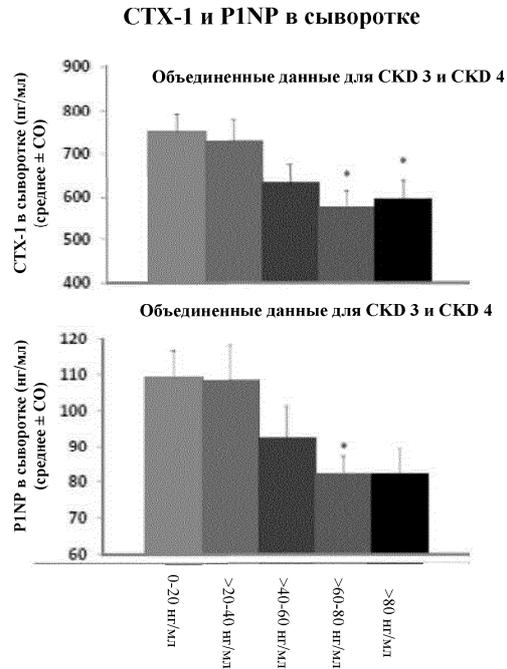
Фиг. 6С



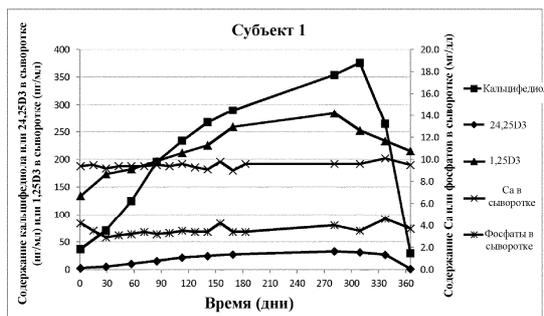
Фиг. 6D, E



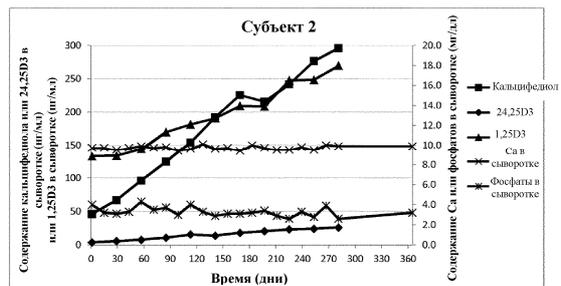
Фиг. 7А



Фиг. 7В, С



Фиг. 8



Фиг. 9

