

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045627**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.12.12

(21) Номер заявки
201790332

(22) Дата подачи заявки
2015.08.06

(51) Int. Cl. *A61K 39/395* (2006.01)
A61K 31/592 (2006.01)
A61K 31/593 (2006.01)
A61K 31/663 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 3/02 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И НАБОР ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ГИПОКАЛЬЦИЕМИИ**

(31) **62/034,604**

(32) **2014.08.07**

(33) **US**

(43) **2017.06.30**

(86) **PCT/EP2015/068219**

(87) **WO 2016/020508 2016.02.11**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ОПКО АЙЭЛЭНД ГЛОБАЛ
ХОЛДИНГЗ ЛТД. (КУ)**

(72) Изобретатель:
**Петкович П. Мартин (СА), Мельник
Джоел З (US), Уайт Джей А, Табаш
Самир П. (СА), Бишоп Чарльз В. (US),
Пирс Съюзан Х. (СА), Страгнелл
Стивен А. (US)**

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

(56) JOSÉ M. OLMOS ET AL: "Effects of 25-Hydroxyvitamin D₃ Therapy on Bone Turnover Markers and PTH Levels in Postmenopausal Osteoporotic Women Treated with Alendronate", JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM, vol. 97, no. 12, 1 December 2012 (2012-12-01), pages 4491-4497, XP055219917, US ISSN: 0021-972X, DOI: 10.1210/jc.2012-2999 table 2 page 4492, right-hand column, paragraph 1 page 4493, right-hand column table 1

WO-A1-2008116133

KR-A-20120005228

AREKAT ET AL: "Dramatic Improvement of BMD Following Vitamin D Therapy in a Bone Marrow Transplant Recipient", JOURNAL OF CLINICAL DENSITOMETRY, HUMANA PRESS, TOTOWA, NJ, US, vol. 5, no. 3, 1 October 2002 (2002-10-01), pages 267-271, XP005563924, ISSN: 1094-6950, the whole document, page 267, left-hand column tables 1, 2, 3

(57) Изобретение относится к фармацевтической композиции и набору для лечения или предотвращения гипокальциемии у пациента, которого лечат средством, которое повышает риск гипокальциемии, содержащим (а) состав с контролируемым высвобождением, содержащий 25-гидроксивитамин D в восковой матрице, которая обратимо связывает и контролируемым образом высвобождает эффективное количество 25-гидроксивитамина D, и стабилизирующий адъювант, содержащий гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), и (b) средство, которое повышает риск развития гипокальциемии, где 25-гидроксивитамин D выбран из группы, состоящей из 25-гидроксивитамина D₂, 25-гидроксивитамина D₃, 25-гидроксивитамина D₄, 25-гидроксивитамина D₅, 25-гидроксивитамина D₇, а также их сочетаний. Изобретение эффективно для лечения и предотвращения ятрогенной гипокальциемии и/или вторичного гиперпаратиреоза, а также для замедления прогрессирования рака и увеличения времени до первого после лечения события, связанного со скелетом.

B1**045627****045627****B1**

Перекрестная ссылка на родственную заявку

В соответствии с 119 (е) раздела 35 Кодекса США (35 U.S.C.) по настоящей заявке испрашивается приоритет на основании предварительной патентной заявки США с порядковым номером 62/034604, поданной 7 августа 2014 г., содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

Предпосылки создания изобретения

Метаболиты витамина D, известные как 25-гидроксивитамин D₂ и 25-гидроксивитамин D₃ (общее название "25-гидроксивитамин D") представляют собой прогормоны витамина D, которые участвуют в поддержании адекватных уровней гормонов витамина D, кальция и фосфора в кровотоке. Прогормон 25-гидроксивитамин D₂ образуется из витамина D₂ (эргокальциферола), и 25-гидроксивитамин D₃ (кальцифедиол) образуется из витамина D₃ (хлоркальциферола), в основном за счет действия одного или более ферментов, находящихся в печени. Два прогормона также могут образовываться вне печени из витамина D₂ и витамина D₃ (общее название "витамин D") в некоторых клетках, таких как энтероциты, которые содержат ферменты, идентичные или аналогичные ферментам, находящимся в печени.

Прогормоны витамина D далее метаболизируются в почках под действием фермента 1 α -гидроксилазы CYP27B1 в сильные гормоны. Прогормон 25-гидроксивитамин D₂ метаболизируется в гормон, известный как 1 α ,25-дигидроксивитамин D₂ (эркальцитриол); аналогичным образом 25-гидроксивитамин D₃ метаболизируется в 1 α ,25-дигидроксивитамин D₃ (кальцитриол). Образование этих гормонов из прогормонов также может происходить вне почек в клетках, которые содержат необходимый фермент(ы).

Гормоны витамина D играют существенную роль в поддержании здоровья человека, которая опосредована внутриклеточными рецепторами витамина D (VDR). Гормоны витамина D участвуют в регуляции дифференциации и роста клеток, секреции паратиреоидного гормона (PTH) паращитовидными железами, а также нормальном образовании и метаболизме костей. В частности, гормоны витамина D регулируют уровни кальция в крови путем регулирования абсорбции кальция и фосфора из пищи в тонком кишечнике и реабсорбции кальция почками. В нормальных условиях действие витамина D на стимуляцию абсорбции кальция в кишечнике преобладает, так что пищевой кальций является основным источником сывороточного кальция. Однако в случае недостатка пищевого кальция или витамина D паращитовидная железа увеличивает секрецию PTH для увеличения мобилизации кальция из костей для поддержания сывороточных уровней кальция. Избыточные количества гормона, как временные, так и сохраняющиеся в течение длительного срока, могут приводить к аномально повышенным уровням кальция в моче (гиперкальциурия), кальция в крови (гиперкальциемия) и фосфора в крови (гиперфосфатемия). Недостаточные уровни гормонов могут приводить к развитию противоположного синдрома аномально низких уровней кальция в крови (гипокальциемия). Гормоны витамина D также необходимы для нормального функционирования опорно-двигательного аппарата, иммунной и ренин-ангиотензиновой систем. Многие другие роли гормонов витамина D постулированы и выяснены на основании документально подтвержденного присутствия внутриклеточного VDR почти в каждой ткани человека.

В отсутствие лечения недостаточное поступление в организм витамина D может вызывать серьезные заболевания костей, включая рахит и размягчение костей, и может играть роль в развитии многих других заболеваний, включая остеопороз, нетравматические переломы позвоночника и бедер, ожирение, диабет, мышечную слабость, иммунодефицитные состояния, гипертензию, псориаз и различные формы рака.

В Институте медицины (ИОМ) Национальной Академии наук был сделан вывод о том, что адекватное потребление (АП) витамина D для здорового человека находится в диапазоне 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. Washington, DC: National Academy Press (1997), включено посредством ссылки). Величина АП для витамина D была определена главным образом на основании сывороточного уровня 25-гидроксивитамина D, достаточного для предотвращения вызываемых недостатком витамина D рахита или размягчения костей (превышающего или равного 11 нг/мл). В ИОМ также был установлен верхний допустимый уровень потребления (ВДУП) для витамина D, составляющий 2000 МЕ в сутки, основанный на свидетельствах того, что более высокие дозы связаны с повышенным риском гиперкальциурии, гиперкальциемии и сопутствующих осложнений, включая аритмию сердца, судороги и генерализованное обморожение сосудов и других мягких тканей.

Доступные в настоящее время пероральные пищевые добавки витамина D далеки от идеала с точки зрения достижения и поддержания оптимальных уровней в крови 25-гидроксивитамина D. Эти препараты, как правило, содержат от 400 МЕ до 5000 МЕ витамина D₃ или 50000 МЕ витамина D₂ и сформулированы для быстрого или немедленного высвобождения в желудочно-кишечном тракте. При постоянном введении в высоких дозах, как это часто требуется для удовлетворения потребности организма в витамине D, такие препараты имеют существенные, и часто серьезные, недостатки.

Аномалии сигнализации и метаболизма витамина D имеют место в случае самых разных опухолей (Krishnan et al., (2012). *Rheum Dis Clin North Am* 38, 161-178) и, как считают, возникают вследствие по-

вышенной экспрессии CYP24 (Luo et al., (2013) *J Steroid Biochem Mol Biol* 136, 252-257). У онкологических пациентов, как правило, наблюдается недостаточность витамина D, вследствие этого, резорбция кальция из костных запасов кальция играет доминирующую роль в нормализации уровней кальция в крови. Независимо от вида рака, низкие сывороточные уровни 25-гидроксивитамина D и сниженная активация VDR связаны с повышенной степенью метастазирования. Смертность при раке, как правило, является последствием образования метастазов. При определенных формах рака, в частности, раке молочной железы и предстательной железы, основная часть опухолевой нагрузки в момент смерти приходится на кости. Воздействие метастазов на метаболизм костной ткани и последующую заболеваемость является значительным и, в зависимости от происхождения первичной опухоли, либо остеолитическим (например, рак молочной железы, миелома), либо остеобластическим (например, рак предстательной железы) по характеру. Однако, поскольку остеогенез и резорбция костей связаны, категоризация на "osteолитический" и "osteобластический" характер соответствует чистому балансу костного метаболизма, связанного с образованием метастазов. Различные факторы, высвобождающиеся из опухолей, могут оказывать влияние на чистый баланс костного метаболизма, в том числе родственный паратиреоидному гормону пептид (PTHrP), трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), инсулиноподобные факторы роста (IGF), костные морфогенетические факторы (BMP) и факторы роста тромбоцитов (PDGF).

PTHrP продуцируется раковыми клетками определенных типов, например, молочной железы, и может вызывать чистую резорбцию костной ткани за счет стимуляции продуцирования лиганда для рецептора активатора NF κ B (RANKL) (Rabbani, S.A. (2000). *Int J Oncol* 16, 197-206; Soyfoo et al. (2013). *Support Care Cancer* 21, 1415-1419). Подобно PTH, PTHrP может регулироваться путем активации сигнального пути витамина D (Bhatia et al. (2009). *Mol Cancer Ther* 8, 1787-1798; El Abdaimi et al. (1999). *Cancer Res* 59, 3325-3328). Вследствие этого, было предложено использование витамина D и родственных аналогов для содействия контролю чрезмерной гиперкальциемии, вызываемой избыточной экспрессией PTHrP при раке молочной железы и предстательной железы (Richard et al. (2005) *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 15, 115-132). Считается, что большинство случаев гиперкальциемии у онкологических пациентов связано с продуцированием PTHrP (Motellon et al. (2000) *Clin Chim Acta* 290, 189-197). В некоторых случаях гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях была ассоциирована с применением витамина D или кальцифедиола и связана с повышенной экспрессией PTHrP. Как и в случае PTH, экспрессия PTHrP может приводить к возрастанию экспрессии CYP27B1, фермента в почках, ответственного за активацию кальцифедиола. Таким образом, в организме онкологического пациента с недостаточностью витамина D и более высокими, чем нормальные, уровнями PTHrP потенциально могут экспрессироваться повышенные количества свободного CYP27B1; внезапное дополнительное поступление кальцифедиола может вызывать всплеск уровня 1,25-дигидроксивитамина D и потенциально приводить к эпизодам гиперкальциемии (Motellon et al., 2000, выше; Sato et al. (1993). *Intern Med* 32, 886-890) и дальнейшей повышающей регуляции CYP24. Эти гиперкальциемические эпизоды, в отличие от тех, которые вызваны стимуляцией PTHrP лиганда RANKL, являются следствием повышенной степени абсорбции Ca в кишечнике.

Взаимосвязь между прогрессированием опухолевых метастазов и катаболизмом костной ткани в значительной степени определяется микросредой опухоли в кости. При определенных формах рака, таких как рак предстательной железы, остеогенез может стимулироваться TGF- β , IGF, PDGF и BMP, и эти факторы играют важную роль в создании костной микросреды. Такие пациенты могут страдать гипокальциемией, которая представляет собой снижение уровня кальция в сыворотке крови. Тяжелую гипокальциемию иногда называют синдромом "голодных костей". Соответственно, состояние здоровья костей может быть важным фактором, определяющим прогрессирование метастатического процесса, включая инвазию опухолевых клеток в кость, ангиогенный ответ и пролиферацию опухолевых клеток, а также дифференциацию костных клеток-предшественников в остеобласты и остеокласты. Существуют доказательства того, что статус витамина D может оказывать влияние на каждый из этих параметров, на основании этого можно предположить, что адекватное содержание витамина D может быть ключевым фактором для минимизации прогрессирования костных метастазов. Хотя в многочисленных клинических исследованиях были предприняты попытки повышать уровни витамина D для лечения различных форм рака, известные в настоящее время методы лечения не способны безопасно повышать уровни 25-гидроксивитамина D достаточно сильно, чтобы установить влияние, которое 25-гидроксивитамин D оказывает на рост и метастазирование опухолей или ассоциированную заболеваемость.

Поскольку костная резорбция является общим патофизиологическим состоянием при костных метастазах независимо от типа первичной опухоли, пациентов, как правило, лечат антирезорбтивными препаратами, которые ингибируют костную резорбцию, воздействуя на костные остеокласты и снижая их остеолитическую активность. Антирезорбтивные терапевтические средства, также известные как защищающие кости средства, уменьшают последствия связанного с раком возрастания костной резорбции. Антирезорбтивные средства способны предотвращать или замедлять события, связанные со скелетом (ССС). СССР определяют, как патологические переломы, облучение или хирургию костей, а также сдавливание спинного мозга, и используют для оценки клинической эффективности антирезорбтивных средств, поскольку СССР ассоциированы с неблагоприятным прогнозом и плохим качеством жизни. По-

сколькo антирезорбтивные средства способны замедлять потерю костей, их также прописывают пациентам с остеопорозом и другими заболеваниями костей. Примеры антирезорбтивных средств включают бисфосфонаты, такие как золедроновая кислота, избирательные модуляторы рецепторов эстрогенов (SERM), кальцитонин, эстроген, а также моноклональные антитела, такие как деносуаб. Лечение антирезорбтивными средствами также приводит к снижению эффективности стимулированной РТН резорбции костей, таким образом, поддержание сывороточных уровней кальция у пациентов должно обеспечиваться абсорбцией кальция в кишечнике.

Одним из наиболее важных и немедленных побочных эффектов антирезорбтивных средств является гипокальциемия. Другие лекарственные средства, которые могут увеличивать риск гипокальциемии, включают противосудорожные средства, кортикостероиды, средства против гиперкальциемии, противомикробные препараты, а также их сочетание. Сывороточный кальций имеет решающее значение для нормального функционирования нервов и мышц в организме, и сывороточные уровни кальция у здоровых субъектов жестко регулируются в узких пределах. Гипокальциемия может в значительной степени являться причиной заболеваемости и смертности. Тяжелая гипокальциемия, при которой сывороточные уровни кальция снижаются за нижний предел нормы, может приводить к опасным для жизни последствиям, включая мышечные судороги и остановку сердца. Такая вызванная лечением, также известная как ятрогенная, гипокальциемия может быть серьезной, даже со смертельным исходом, и, следовательно, должна контролироваться.

Считается, что после введения антирезорбтивного средства деносуаба гипокальциемия возникает непосредственно в результате ингибирующих эффектов деносуаба на активность и количество резорбирующей костную ткань остеокластов. Клинические исследования показали снижение уровня кальция в крови всего лишь через день после начала лечения деносуабом. Аналогично, в недавнем исследовании с участием пациентов с костными метастазами, получавших лечение антирезорбтивным средством золедроновой кислотой, у 39% пациентов развилась гипокальциемия (Zuradelli et al., (2009) *Oncologist* 14, 548-556). Гипокальциемия является одним из наиболее распространенных побочных эффектов, приводящих к прекращению лечения золедроновой кислотой или деносуабом.

Вследствие этого, для пациентов, получающих лечение антирезорбтивными терапевтическими препаратами, рекомендуется дополнительный прием витамина D. В протоколах лечения опубликованных клинических исследований с введением повторных доз деносуаба пациентам, получающим лечение деносуабом, постоянно призывают ежедневно дополнительно принимать препараты кальция (0,5-1,0 г или более) и по меньшей мере 400-800 МЕ витамина D (хлоркальциферола и/или эргокальциферола) для предотвращения гипокальциемии. Рекомендации по поводу дополнительного приема кальция и витамина D для субъектов, получающих лечение деносуабом, были включены в одобренную FDA маркировку деносуаба. Однако доступные в настоящее время пероральные пищевые добавки витамина D не являются оптимальными для повышения и поддержания на должном уровне содержания в сыворотке как 25-гидроксивитамина D, так и 1,25-дигидроксивитамина D. Неспособность доступных в настоящее время пищевых добавок витамина D полностью подавлять гипокальциемию у получающих лечение деносуабом субъектов недавно была подчеркнута в информационном бюллетене агентства Health Canada, в котором отмечалось, что пострегистрационные случаи симптомов тяжелой гипокальциемии имели место у получавших лечение деносуабом субъектов с частотой, составляющей, по оценкам, 1-2%, включая несколько случаев со смертельным исходом.

Другим побочным эффектом антирезорбтивных средств и других средств, повышающих риск развития гипокальциемии, является вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ). Снижение сывороточных уровней кальция может приводить к увеличению продуцирования РТН. Повышенные уровни РТН являются обычными у пациентов, получающих лечение антирезорбтивными средствами, свидетельствуя о повышенной потребности в витамине D. Для регуляции уровня кальция в крови необходимо адекватное продуцирование кальцитриола, который стимулирует внутрикишечную абсорбцию пищевого кальция и реабсорбцию кальция почками. Кальцитриол, совместно с повышенным уровнем РТН, также вызывает мобилизацию кальция из костей. Для адекватного продуцирования кальцитриола необходимо достаточное количество предшественника, кальцифедиола, и первым признаком неадекватного продуцирования кальцитриола является повышение содержания РТН в плазме. РТН стимулирует экспрессию CYP27B1 в почках и, тем самым, увеличивает превращение кальцифедиола в кальцитриол. Когда содержание в сыворотке кальцитриола восстанавливается до адекватных уровней, секреция РТН снижается. Если сывороточные уровни кальцитриола не поддаются коррекции, как в случае недостаточного содержания кальцифедиола (то есть, недостаточности витамина D), количество РТН в плазме остается повышенным, вызывая постоянную мобилизацию кальция из костей. В недавнем исследовании (Berruti et al. (2012) *Oncologist* 17, 645-652) сообщалось, что у 82-90% субъектов, имеющих рак предстательной железы, метастазировавший в кости, и получающих золедроновую кислоту, имели место повышенные уровни РТН по сравнению с 17% пациентов, получающих плацебо. Повышенное содержание РТН имело отрицательную связь с выживаемостью. Распространенность и персистенция ВГПТ у пациентов, получающих антирезорбтивную терапию, даже дополнительно принимающих витамин D и кальций, указывает на то, что надлежащие схемы приема добавок не были четко определены для этой популяции пациентов и эффек-

тивность антирезорбтивных средств может быть ограничена даже умеренной гипокальциемией и/или ВГПТ.

Очевидно, что существует потребность в альтернативном подходе к принятому в настоящее время дополнительному снабжению витамином D пациентов, страдающих раком, и пациентов, получающих лечение средством, которое повышает риск развития гипокальциемии.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения или предотвращения гипокальциемии у пациента, которого лечат средством, которое повышает риск гипокальциемии, содержащей (а) состав с контролируемым высвобождением, содержащий 25-гидроксивитамин D в восковой матрице, которая обратимо связывает и контролируемым образом высвобождает эффективное количество 25-гидроксивитамина D, и стабилизирующий адъювант, содержащий гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), и (b) средство, которое повышает риск развития гипокальциемии, где 25-гидроксивитамин D выбран из группы, состоящей из 25-гидроксивитамина D₂, 25-гидроксивитамина D₃, 25-гидроксивитамина D₄, 25-гидроксивитамина D₅, 25-гидроксивитамина D₇, а также их сочетаний.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, пациент получает, получал ранее или будет получать лечение противораковым средством.

В указанной фармацевтической композиции, средство, которое повышает риск развития гипокальциемии, выбрано из группы, состоящей из антирезорбтивных средств, противосудорожных средств, кортикостероидов, средств против гиперкальциемии, противомикробных средств, а также их сочетаний.

Предпочтительно, средство против гиперкальциемии представляет собой цинакальцет.

Вышеприведенное антирезорбтивное средство в фармацевтической композиции может быть выбрано из группы, состоящей из бисфосфонатов, избирательных модуляторов рецепторов эстрогенов, кальцитонина, гормонов, моноклональных антител, а также их сочетаний.

В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения, антирезорбтивное средство содержит ингибитор RANKL.

Данный ингибитор RANKL может представлять собой деносуаб.

В соответствии с другим вариантом осуществления изобретения, антирезорбтивное средство содержит бисфосфонат.

Указанный бисфосфонат может представлять собой золедроновую кислоту.

Вышеприведенное противораковое средство может быть выбрано из группы, состоящей из азацитина, азатиоприна, бевацизумаба, блеомицина, капецитабина, карбоплатина, хлорамбуцила, цисплатина, циклофосамида, цитарабина, даунорубицина, доцетаксела, доксифлуридина, доксорубицина, эпирубицина, этопозиды, фторурацила, гемцитабина, герцептина, идарубицина, мехлорэтамидина, мелфалана, меркаптопурина, метотрексата, митоксантрона, оксалиплатина, паклитаксела, тафлупозида, тенипозиды, тиогуанина, ретиноевой кислоты, валрубицина, винбластин, винкристина, виндезина, винорелбина, ингибиторов рецепторов тирозинкиназы, а также их сочетаний.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, 25-гидроксивитамин D в фармацевтической композиции включает 25-гидроксивитамин D₃ и/или 25-гидроксивитамин D₂.

Состав с контролируемым высвобождением может быть выбран из группы, состоящей из состава с замедленным высвобождением, состава с отсроченным высвобождением и состава с отсроченным замедленным высвобождением.

Вышеприведенная фармацевтическая композиция может дополнительно содержать масляную среду.

В конкретных вариантах осуществления изобретения, состав с контролируемым высвобождением содержит от приблизительно 10 мас.% до приблизительно 15 мас.% HPMC.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, фармацевтическая композиция содержит от 1 мкг до 1000 мкг 25-гидроксивитамина D.

В частности, фармацевтическая композиция содержит от 1 мкг до 500 мкг 25-гидроксивитамина D.

Более конкретно фармацевтическая композиция содержит от 30 мкг до 300 мкг 25-гидроксивитамина D.

Согласно изобретению, 25-гидроксивитамин D₃ присутствует в количестве 30 мкг, 60 мкг, 90 мкг, 120 мкг, 150 мкг, 180 мкг, 210 мкг, 240 мкг, 270 мкг или 300 мкг.

В конкретном варианте осуществления изобретения, фармацевтическая композиция содержит золедроновую кислоту или деносуаб, и от 1 мкг до 1000 мкг 25-гидроксивитамина D₃ в капсулированном или таблетированном составе с замедленным высвобождением.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, данная фармацевтическая композиция содержит деносуаб в количестве 60 мг или 120 мг.

Вышеприведенные лечение или предотвращение гипокальциемии лечит или предотвращает ятрогенную гипокальциемию и вторичный гиперпаратиреоз у пациента.

Лечение или предотвращение гипокальциемии также увеличивает минеральную плотность костной ткани у пациента.

Более того, лечение или предотвращение гипокальциемии снижает уровень в крови маркера кост-

ной резорбции у пациента.

Дополнительно, лечение или предотвращение гипокальциемии лечит боли в костях у пациента.

Кроме того, лечение или предотвращение гипокальциемии увеличивает время до первого после лечения события, связанного со скелетом, у пациента.

В частности, лечение или предотвращение гипокальциемии эффективно восстанавливает уровни в крови 25-гидроксивитамина D до по меньшей мере 30 нг/мл и поддерживает содержание в крови 25-гидроксивитамина D на таких оптимальных уровнях.

Указанные уровни 25-гидроксивитамина D в крови восстанавливают и поддерживают без существенного увеличения сывороточного кальция, сывороточного фосфора, отношения сывороточного 24,25-гидроксивитамина D к сывороточному 25-гидроксивитамину D₃.

Данная фармацевтическая композиция может быть изготовлена таким образом, что 25-гидроксивитамин D вводится после введения средства против гиперкальциемии.

Согласно одному варианту осуществления изобретения, пациент имеет остеопороз.

Согласно другому варианту осуществления изобретения, пациент имеет рак.

Указанный рак может быть выбран из группы, состоящей из рака костей, рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака толстой кишки, рака эндометрия, рака почки, лейкоза, рака легкого, лимфомы, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака кожи, рака щитовидной железы, а также их метастатических форм.

В частности, данный пациент имеет метастатический рак костей, метастатический рак предстательной железы, метастатический рак легкого и/или метастатический рак молочной железы или имеет опухоль кости.

Согласно одному варианту осуществления изобретения, пациент имеет метастазы в кость от солидной опухоли.

Согласно другому варианту осуществления изобретения, пациент имеет нарушение функции почек.

В частности, пациент имеет нарушение функции почек, связанное с хронической почечной недостаточностью стадии 1, 2, 3, 4 или 5.

В конкретных вариантах осуществления изобретения, эффективное количество 25-гидроксивитамина в фармацевтической композиции является эффективным для (A) восстановления или поддержания у пациента сывороточного содержания кальция на уровне по меньшей мере примерно 8,0 мг/дл, (B) повышения у пациента сывороточного содержания 25-гидроксивитамина D до уровня по меньшей мере 30 нг/мл, (C) снижения у пациента сывороточного уровня паратиреоидного гормона, (D) снижения у пациента сывороточных уровней родственного паратиреоидному гормону пептида, (E) повышения у пациента сывороточного содержания 1,25-дигидроксивитамина D до уровня выше нормального диапазона, (F) достижения или поддержания безопасных сывороточных уровней фосфора и лечения или предотвращения гипофосфатемии, (G) оказания положительного эффекта на сывороточный уровень маркера остеогенеза у пациента в большей степени, чем это достигается при лечении только антирезорбтивным средством, и/или (H) для снижения у пациента сывороточного уровня маркера костной резорбции.

Маркер костной резорбции может быть выбран из группы, состоящей из PTHrP, FGF23, NTX, CTX, TRAC-5b, а также их сочетаний.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, эффективное количество 25-гидроксивитамина D является эффективным для (A) поддержания на прежнем уровне или уменьшения опухолевой нагрузки у пациента.

Маркер опухолевой нагрузки может быть выбран из группы, состоящей из CEA, CA 125, CA15-3, CA 27-29, специфического для предстательной железы антигена (PSA), а также их сочетаний.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, фармацевтическая композиция по изобретению представляет собой пероральный состав с замедленным высвобождением.

Согласно изобретению, эффективное количество 25-гидроксивитамина абсорбируется преимущественно в подвздошной кишке и/или толстой кишке пациента.

В конкретном варианте осуществления изобретения, пациент нуждается в дополнительной терапии для лечения или предотвращения гипокальциемии.

Указанный пациент может иметь (A) остеопороз или (B) рак, выбранный из группы, состоящей из рака костей, рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака толстой кишки, рака эндометрия, рака почки, лейкоза, рака легкого, лимфомы, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака кожи, рака щитовидной железы, а также их метастатических форм или (C) метастатический рак костей, метастатический рак предстательной железы, метастатический рак легкого и/или метастатический рак молочной железы, (D) опухоль кости или костные метастазы от солидной опухоли, или (E) нарушение функции почек или нарушение функции почек, связанное с хронической почечной недостаточностью стадии 1, 2, 3, 4 или 5.

Изобретение также относится к набору для лечения или предотвращения гипокальциемии у пациента, которого лечат средством, которое повышает риск гипокальциемии, содержащему (a) состав с контролируемым высвобождением, содержащий 25-гидроксивитамин D в восковой матрице, которая обра-

тимо связывает и контролируемым образом высвобождает эффективное количество 25-гидроксивитамина D, и стабилизирующий адъювант, содержащий гидроксипропилметилцеллюлозу (НРМС), и (b) средство, которое повышает риск развития гипокальциемии, где 25-гидроксивитамин D выбран из группы, состоящей из 25-гидроксивитамина D₂, 25-гидроксивитамина D₃, 25-гидроксивитамина D₄, 25-гидроксивитамина D₅, 25-гидроксивитамина D₇, а также их сочетаний.

Вышеупомянутый пациент получает, получал ранее или будет получать лечение противораковым средством.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, 25-гидроксивитамин D находится в форме капсулы.

Более конкретно, состав с контролируемым высвобождением представляет собой капсулированный или таблетированный состав с замедленным высвобождением.

Состав с контролируемым высвобождением в указанном наборе может содержать от 1 мкг до 500 мкг 25-гидроксивитамина D.

В конкретном варианте осуществления изобретения, набор содержит от 30 мкг до 500 мкг 25-гидроксивитамина D.

Для композиций, описанных в настоящем документе, предусмотрено, что дополнительные признаки, включая, но не ограничиваясь ими, компоненты, диапазон их содержания в композиции, заместители, условия и этапы выбирают из разных аспектов, вариантов осуществления и примеров, приведенных в настоящем документе.

Дополнительные аспекты и преимущества станут очевидными для специалиста в данной области при прочтении следующего далее подробного описания в сочетании с прилагаемыми чертежами. Хотя композиции допускают варианты осуществления в различных формах, приведенное далее описание включает конкретные варианты осуществления, однако следует понимать, что описание является иллюстративным и не должно ограничивать изобретение конкретными вариантами осуществления, описанными в настоящем документе.

Подробное описание

Настоящее изобретение относится к терапии 25-гидроксивитамином D в качестве дополнительной терапии и для лечения рака. В различных вариантах осуществления изобретение относится к способам введения субъекту, получающему лечение средством, которое повышает риск развития гипокальциемии, и/или противораковым средством, эффективного количества 25-гидроксивитамина D, необязательно, в форме перорального состава с модифицированным высвобождением или в форме состава для внутривенного введения. Введение пациенту 25-гидроксивитамина по настоящему изобретению эффективно приводит к достижению одного или более из: (а) лечения или предотвращения гипокальциемии, например, ятрогенной гипокальциемии; (2) лечения или предотвращения вторичного гиперпаратиреоза; (3) увеличения минеральной плотности костной ткани; (4) снижения уровня в крови маркера костной резорбции; (5) уменьшения боли в костях; (6) увеличения времени до первого после лечения события, связанного со скелетом; (6) безопасного восстановления содержания в крови 25-гидроксивитамина D до оптимальных уровней (определенных для субъектов-людей, как превышающие 30 нг/мл) и поддержания содержания в крови 25-гидроксивитамина D на таких оптимальных уровнях без вызывания гипокальциемии или гиперкальциемии; (7) снижения повышенных сывороточных уровней паратиреоидного гормона; (8) стабилизации сывороточных уровней кальция; (9) лечения синдрома "голодных костей"; (10) контроля ятрогенной гипокальциемии и вторичного гиперпаратиреоза у пациента с опухолью кости; (11) ослабления прогрессирования рака, то есть, путем ингибирования пролиферации и/или миграции раковых клеток; (12) восстановления или поддержания сывороточного содержания кальция на уровнях по меньшей мере 8,0 мг/дл, необязательно, по меньшей мере 8,3 мг/дл или 8,5 мг/дл, необязательно, вплоть до 11,6 мг/дл, например, в диапазоне от 8,3 мг/дл до 11,6 мг/дл, скорректированных на сывороточный альбумин; (13) безопасного повышения сывороточных уровней 1,25-дигидроксивитамина D, необязательно, до по меньшей мере 50 пг/мл; (14) достижения или поддержания безопасных сывороточных уровней фосфора и предотвращения или лечения гипофосфатемии; (15) оказания положительного эффекта на сывороточный уровень маркера остеогенеза; и/или (16) сохранения на прежнем уровне или уменьшения опухолевой нагрузки.

Настоящее изобретение также относится к применению 25-гидроксивитамина D в качестве дополнительной терапии для лечения гипокальциемии, а также композициям и наборам, включающим (а) 25-гидроксивитамин D и (b) средство, которое вызывает гипокальциемию, и/или противораковое средство.

Способы, композиции и наборы по настоящему изобретению предусмотрены для включения вариантов осуществления, включающих любое сочетание одного или более из дополнительных необязательных элементов, признаков и этапов, дополнительно описанных ниже, если не указано иначе.

В юрисдикциях, которые запрещают патентование способов, практикуемых на теле человека, значение термина "введение" композиций субъекту-человеку должно быть ограничено назначением контролируемого вещества, которое субъект-человек будет самостоятельно вводить любым способом (например, перорально, ингаляцией, топическим нанесением, инъекцией, имплантацией и так далее). Разумная интерпретация в самом широком смысле, которая согласуется с законами или положениями, опреде-

ляющими патентоспособный объект изобретения, также подразумевается. В юрисдикциях, которые не запрещают патентование способов, практикуемых на теле человека, термин "введение" композиций охватывает как способы, практикуемые на теле человека, так и вышеупомянутые действия.

Следующие определения, используемые в настоящем документе, могут быть полезны для облегчения квалифицированному специалисту понимания изобретения:

Используемый в настоящем документе термин "включая" указывает на потенциальное включение других средств, элементов, этапов или признаков, в дополнение к тем, которые указаны.

Используемый в настоящем документе термин "25-гидроксивитамин D" относится к одному или более из 25-гидроксивитамина D₂, 25-гидроксивитамина D₃, 25-гидроксивитамина D₄, 25-гидроксивитамина D₅, 25-гидроксивитамина D₇, аналогам вышеперечисленных, а также их сочетаниям. Специально предусмотрено, что в любом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, 25-гидроксивитамин D может включать 25-гидроксивитамин D₃, 25-гидроксивитамин D₂ или сочетание 25-гидроксивитамина D₃ и 25-гидроксивитамина D₂. Например, специально предусмотрено, что в любом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, 25-гидроксивитамин D может включать 25-гидроксивитамин D₃. Общее сывороточное содержание 25-гидроксивитамина D означает суммарно все такие формы 25-гидроксивитамина D, измеряемые в анализе, если только не указана конкретная форма 25-гидроксивитамина D.

Используемый в настоящем документе термин "1,25-дигидроксивитамин D" относится к одному или более из 1,25-дигидроксивитамина D₂, 1,25-дигидроксивитамина D₃, 1,25-дигидроксивитамина D₄, 1,25-дигидроксивитамина D₅, 1,25-дигидроксивитамина D₇, аналогам вышеперечисленных, а также их сочетаниям. Например, 1,25-дигидроксивитамин D может включать 1,25-дигидроксивитамин D₂, 1,25-дигидроксивитамин D₃ или сочетание 1,25-дигидроксивитамина D₂ и 1,25-дигидроксивитамина D₃. Следует понимать, что общее сывороточное содержание 1,25-дигидроксивитамина D означает суммарно все такие формы 1,25-дигидроксивитамина D, измеряемые в анализе, если только не указана конкретная форма 1,25-дигидроксивитамина D.

Используемый в настоящем документе термин "дополнительная терапия" означает введение 25-гидроксивитамина D пациенту, который (a) в настоящее время получает; (b) ранее получал; или (c) будет получать лечение лекарственным средством, которое не является 25-гидроксивитамин D. В одном аспекте дополнительная терапия означает введение 25-гидроксивитамина D пациенту до введения лекарственного средства, которое не является 25-гидроксивитамин D. В другом аспекте дополнительная терапия означает введение 25-гидроксивитамина D пациенту одновременно с введением лекарственного средства, которое не является 25-гидроксивитамин D. В другом аспекте дополнительная терапия означает введение 25-гидроксивитамина D пациенту после введения лекарственного средства, которое не является 25-гидроксивитамин D. Лекарственное средство, которое не является 25-гидроксивитамин D, необязательно, представляет собой средство, которое повышает риск развития гипокальциемии, или противораковое средство.

Используемый в настоящем документе термин "антирезорбтивное средство" означает соединение, которое ингибирует костную резорбцию, то есть, "защищающее кости" средство. Примеры антирезорбтивных средств включают, но не ограничиваются ими, бисфосфонаты (например, золедроновую кислоту, алендронат, ризедронат, ибандронат, этидронат и памидронат), избирательные модуляторы рецепторов эстрогенов (например, ралоксифен), кальцитонин, гормоны (например, эстроген), а также моноклональные антитела (например, деносумаб).

Используемый в настоящем документе термин "совместное введение" означает введение средства, которое повышает риск развития гипокальциемии, или противоракового средства и 25-гидроксивитамина D субъекту таким образом, что это позволяет средствам оказывать их соответствующие фармакологические эффекты в течение перекрывающихся периодов времени, и является формой дополнительной терапии. Совместно вводимое средство и 25-гидроксивитамин D можно вводить одним и тем же или разными путями введения, и в одной и той же или разных композициях. Совместно вводимое средство и 25-гидроксивитамин D можно вводить в одно и то же время, или в разные моменты времени на протяжении курса лечения (например, через день или в разные моменты времени одного дня). Например, предусмотрено, что совместное введение может включать введение антирезорбтивного средства и соединения 25-гидроксивитамина D с интервалом в пределах шести месяцев или менее между ними, или в пределах трех месяцев или менее между ними, или в пределах одного месяца или менее между ними, или в пределах двух недель или менее между ними, или в пределах одной недели или менее между ними, или в пределах двух дней или менее между ними, или в один и тот же день. Курс введения средства, которое повышает риск развития гипокальциемии, или противоракового средства может включать относительно более длинный интервал дозирования, например, каждые шесть месяцев, в то время как введение 25-гидроксивитамина D может происходить с более коротким интервалом, например, ежедневно.

Используемый в настоящем документе термин "практически постоянный" применительно к уровню 25-гидроксивитамина D в сыворотке или в крови означает, что профиль высвобождения любого состава, вводимого как подробно описано в настоящем документе, не должен иметь временного возрастания общих уровней в сыворотке или в крови 25-гидроксивитамина D₃ или 25-гидроксивитамина D₂, превы-

шающего примерно 3 нг/мл, после введения стандартной дозы.

Используемый в настоящем документе термин "модифицированное высвобождение" относится к любой модификации высвобождения относительно профиля немедленного высвобождения и может включать характеристики контролируемого или замедленного высвобождения и/или отсроченного высвобождения. В настоящем документе термины "контролируемое высвобождение" и "замедленное высвобождение" используются взаимозаменяемо и означают высвобождение вводимого 25-гидроксивитамина D из композиции в течение продолжительного периода времени, например, в течение 4-24 часов, или даже более длительного времени.

Используемый в настоящем документе термин токсичность витамина D" означает побочные эффекты, связанные с избыточным введением 25-гидроксивитамина D и избыточно повышенными уровнями 25-гидроксивитамина D в крови, включая, но без ограничения, тошноту, рвоту, полиурию, гиперкальциурию, гиперкальциемию и гиперфосфатемию.

Используемый в настоящем документе термин "гипокальциемия" означает состояние, при котором пациент имеет скорректированные сывороточные уровни кальция ниже примерно 8,3 мг/дл или ниже примерно 8,5 мг/дл. Тяжелая гипокальциемия означает состояние, при котором пациент имеет скорректированные сывороточные уровни кальция ниже примерно 7 мг/дл. Нормальные и безопасные скорректированные сывороточные уровни кальция для человека находятся в диапазоне от примерно 8,3 до примерно 11,6 мг/дл. Скорректированные сывороточные уровни кальция означают величины, скорректированные на сывороточный альбумин, менее 4,0 г/дл. Термин "ятрогенная гипокальциемия" означает гипокальциемию, которая возникает после лечения лекарственным средством, то есть, средством, которое повышает риск развития гипокальциемии. Примеры средств, которые повышают риск развития гипокальциемии, включают, но не ограничиваются ими, антирезорбтивные средства, противосудорожные средства, кортикостероиды, средства против гиперкальциемии, противомикробные средства, а также их сочетания.

Используемый в настоящем документе термин "гиперкальциемия" означает состояние пациента, при котором пациент имеет скорректированные сывороточные уровни кальция выше примерно 11,6 мг/дл.

Используемый в настоящем документе термин "гипофосфатемия" означает состояние, при котором пациент имеет сывороточные уровни фосфора ниже примерно 2,5 мг/дл. Нормальные и безопасные значения для сывороточного уровня фосфора у человека находятся в диапазоне от примерно 2,5 мг/дл до примерно 4,5 мг/дл.

Используемый в настоящем документе термин "гиперфосфатемия" означает состояние пациента, при котором пациент имеет сывороточные уровни фосфора выше примерно 4,5 мг/дл.

Используемый в настоящем документе термин "супрафизиологические" применительно к внутрипросветным, внутриклеточным концентрациям и/или концентрациям в крови 25-гидроксивитамина D означает общую концентрацию форм 25-гидроксивитамина D в течение 24-часового периода после дозирования, превышающую более чем на 5 нг/мл обычно стабильные уровни, наблюдаемые на протяжении предшествующего 24-часового периода, при измерении в лабораторном анализе. Термин "супрафизиологические" применительно к внутрипросветным, внутриклеточным концентрациям и/или концентрациям в крови 1,25-дигидроксивитамина D означает общую концентрацию форм 1,25-дигидроксивитамина D, превышающую более чем на 5 нг/мл обычно стабильные уровни, наблюдаемые на протяжении предшествующего 24-часового периода, при измерении в лабораторном анализе.

Используемый в настоящем документе термин "недостаточность и дефицит витамина D", как правило, означает наличие у человека сывороточного уровня 25-гидроксивитамина D ниже 30 нг/мл (National Kidney Foundation guidelines, NKF, Am. J. Kidney Dis. 42: S1-S202 (2003), включено в настоящий документ посредством ссылки).

Следует, в частности, понимать, что любое численное значение, указанное в настоящем документе, включает все значения от нижнего значения до верхнего значения, то есть, все возможные комбинации численных значений, перечисленных в настоящем документе, от наименьшего значения до наибольшего значения, должны считаться четко указанными в данной заявке. Например, если указано, что диапазон концентраций или диапазон благотворного эффекта составляет от 1% до 50%, подразумевают, что такие значения, как 2-40%, 10-30% или 1-3% и так далее, специально перечислены в данной спецификации. Эти значения являются всего лишь примерами того, что специально предусмотрено.

В одном аспекте изобретение относится к способам дополнительной терапии с использованием 25-гидроксивитамина D для пациентов, получающих лечение средством, которое повышает риск развития гипокальциемии, и/или противораковым средством. Раскрытые способы обеспечивают два неожиданных преимущества при продолжительном регулярном введении на протяжении длительного периода времени: непревзойденную эффективность в восстановлении содержания в крови 25-гидроксивитамина D до оптимальных уровней и непревзойденную безопасность по сравнению с доступными в настоящее время составами витамина D или 25-гидроксивитамина D. Способы по настоящему изобретению могут включать обеспечение постепенного, устойчивого и прямого высвобождения эффективного количества 25-гидроксивитамина D, предпочтительно к циркулирующим DBP (а не к хиломикронам), таким образом,

что всплески концентрации в крови, внутрипросветной и внутриклеточной концентрации 25-гидроксивитамина D и связанный с этим нежелательный катаболизм уменьшаются или устраняются. Введение 25-гидроксивитамина D по настоящему изобретению приводит к увеличению кишечной абсорбции кальция и уменьшению опосредованной PTH костной резорбции. Это уменьшает вероятность гипокальциемических событий и в то же время приводит к уменьшению экспрессии PTH, тем самым смягчая метастатическое воздействие на резорбцию костей. Повышение уровней 25-гидроксивитамина у пациентов, как описано в настоящем документе, может стабилизировать сывороточные уровни кальция и оказывать воздействие на микросреду костей, прогрессирование рака, а также события, связанные со скелетом.

Дополнительная терапия с использованием 25-гидроксивитамина D по настоящему изобретению увеличивает эффективность совместно введенного средства, которое повышает риск развития гипокальциемии (например, антирезорбтивного средства), по одному или более критериям. В одном варианте осуществления совместно введенное средство, которое повышает риск развития гипокальциемии, и эффективного количества 25-гидроксивитамина D эффективно для лечения или предотвращения ятрогенной гипокальциемии и ВГПТ. В другом варианте осуществления совместно введенное средство, которое повышает риск развития гипокальциемии, и эффективного количества 25-гидроксивитамина D эффективно для увеличения минеральной плотности костной ткани. В другом варианте осуществления совместно введенное средство, которое повышает риск развития гипокальциемии, и эффективного количества 25-гидроксивитамина D эффективно для уменьшения боли в костях. В другом варианте осуществления совместно введенное средство, которое повышает риск развития гипокальциемии, и эффективного количества 25-гидроксивитамина D эффективно для лечения вторичного гиперпаратиреоза за счет снижения повышенных уровней PTH в плазме, необязательно, по меньшей мере на 30%. В другом варианте осуществления совместно введенное средство, которое повышает риск развития гипокальциемии, и эффективного количества 25-гидроксивитамина D эффективно для уменьшения заболеваемости или риска развития гипокальциемии. В другом варианте осуществления совместно введенное средство, которое повышает риск развития гипокальциемии, и эффективного количества 25-гидроксивитамина D эффективно для стабилизации сывороточных уровней кальция, необязательно, в диапазоне концентраций от 8,3 мг/дл до 11,6 мг/дл, скорректированных на сывороточный альбумин. В другом варианте осуществления совместно введенное средство, которое повышает риск развития гипокальциемии, и эффективного количества 25-гидроксивитамина D эффективно для повышения уровней в крови маркера остеогенеза. В другом варианте осуществления совместно введенное средство, которое повышает риск развития гипокальциемии, и эффективного количества 25-гидроксивитамина D эффективно для снижения уровней в крови маркера костной резорбции. В другом варианте осуществления совместно введенное средство, которое повышает риск развития гипокальциемии, и эффективного количества 25-гидроксивитамина D эффективно для увеличения времени до первого после лечения ССС. В другом варианте осуществления совместно введенное средство, которое повышает риск развития гипокальциемии, и эффективного количества 25-гидроксивитамина D эффективно для увеличения времени до дальнейшего костного метастазирования. В другом варианте осуществления совместно введенное средство, которое повышает риск развития гипокальциемии, и эффективного количества 25-гидроксивитамина D эффективно для безопасного повышения общих сывороточных уровней 25-гидроксивитамина D до по меньшей мере 30 нг/мл, необязательно, до супрафизиологических уровней. В другом варианте осуществления совместно введенное средство, которое повышает риск развития гипокальциемии, и эффективного количества 25-гидроксивитамина D эффективно для безопасного повышения общих сывороточных уровней 1,25-гидроксивитамина D, необязательно, до супрафизиологических уровней. В другом варианте осуществления совместно введенное средство, которое повышает риск развития гипокальциемии, и эффективного количества 25-гидроксивитамина D эффективно для ослабления или остановки прогрессирования рака, например, за счет ингибирования пролиферации и миграции раковых клеток, либо сохранения на прежнем уровне или уменьшения опухолевой нагрузки.

В одном варианте осуществления эффективное количество 25-гидроксивитамина D вводят пациенту, который получает или ранее получал лечение средством, которое повышает риск развития гипокальциемии. Например, в одном варианте осуществления 25-гидроксивитамин D вводят после введения средства, которое повышает риск развития гипокальциемии, например, антирезорбтивного средства или средства против гиперкальциемии. В другом варианте осуществления 25-гидроксивитамин D профилактически вводят пациенту до начала лечения средством, которое повышает риск развития гипокальциемии. В различных вариантах осуществления средство, которое повышает риск развития гипокальциемии, необязательно, выбирают из группы, состоящей из антирезорбтивного средства, противосудорожного средства, кортикостероида, средства против гиперкальциемии, противомикробного средства, а также их сочетаний. Например, в одном варианте осуществления средство, которое повышает риск развития гипокальциемии, представляет собой средство против гиперкальциемии, такое как цинакальцет (сенсипар, Amgen Inc., Thousand Oaks, CA). В другом варианте осуществления средство, которое повышает риск развития гипокальциемии, представляет собой антирезорбтивное средство, необязательно, выбранное из группы, состоящей из бисфосфонатов (например, золедроновой кислоты), ингибиторов RANKL (напри-

мер, деносуаба), моноклональных антител (например, деносуаба), а также их сочетаний.

Другой аспект настоящего изобретения относится к лечению рака у пациента. Большинство онкологических пациентов испытывают недостаточность витамина D (то есть, общий сывороточный уровень 25 гидроксивитамина D составляет менее 30 нг/мл). Хотя существует целый ряд возможных причин, включая диету и недостаточное пребывание под лучами солнца, недавние результаты свидетельствуют о том, что определенный вклад также может вносить ускоренный катаболизм витамина D. Амплификация генома в хромосомном локусе 20q.13, который кодирует CYP24A1 (Albertson et al. (2000) *Nat Genet* 25, 144-146), продемонстрирована для целого ряда видов опухолей (Krishnan et al., выше). Избыточная экспрессия мРНК CYP24A1 обнаружена при самых разных формах рака у человека, включая рак молочной железы (Friedrich et al. (2003) *Recent Results Cancer Res* 164, 239-246), легких (Parise et al. (2006) *Int J Cancer* 119, 1819-1828) и колоректальный рак, и в некоторых случаях связана с неблагоприятным прогнозом и сниженной общей выживаемостью (Mimogi et al. (2004) *Ann Oncol* 15, 236-241). Избыточная экспрессия CYP24A1 приводит к увеличению потенциала роста опухолевых клеток и уменьшению чувствительности опухолей к противораковым эффектам эндогенного кальцитриола (Anderson et al. (2006) *Cancer Chemother Pharmacol* 57, 234-240; Friedrich et al., выше). Вследствие этого, могут быть необходимы повышенные уровни 25-гидроксивитамина D для достижения адекватного содержания витамина D для нормального клеточного и физиологического функционирования и для оказания оптимальных противоопухолевых эффектов. Введение 25-гидроксивитамина D, как описано в настоящем документе, приводит к активации рецепторного пути витамина D для поддержания нормального гомеостаза кальция и, таким образом, может воздействовать на опухоли разных типов.

Предусмотрено, что введение 25-гидроксивитамина D пациенту, страдающему раком, и дополнительная терапия с использованием 25-гидроксивитамина D и противоракового средства имеет терапевтический эффект по одному или более критериям. В одном варианте осуществления введение эффективного количества 25-гидроксивитамина D, необязательно, с противораковым средством и/или средством, которое повышает риск развития гипокальциемии, пациенту эффективно для лечения рака, например, за счет ингибирования пролиферации и миграции раковых клеток. В другом варианте осуществления введение эффективного количества 25-гидроксивитамина D, необязательно, с противораковым средством и/или средством, которое повышает риск развития гипокальциемии, эффективно для сохранения на прежнем уровне или уменьшения опухолевой нагрузки у пациента. В другом варианте осуществления введение эффективного количества 25-гидроксивитамина D, необязательно, с противораковым средством и/или средством, которое повышает риск развития гипокальциемии, эффективно для ослабления прогрессирования рак в костях. В другом варианте осуществления введение эффективного количества 25-гидроксивитамина D, необязательно, с противораковым средством и/или средством, которое повышает риск развития гипокальциемии, эффективно для замедления роста и/или метастазирования опухоли и увеличения времени до первого после лечения ССС у пациента с опухолью кости, необязательно, костными метастазами от солидной опухоли. В другом варианте осуществления профилактическое и продолжительное введение эффективного количества 25-гидроксивитамина D пациенту для стабилизации сывороточных уровней 25-гидроксивитамина D и кальция, с последующим лечением средством, которое, как известно, повышает риск развития ятрогенной гипокальциемии, эффективно для предотвращения или лечения ятрогенной гипокальциемии.

В любом из способов, раскрытых в настоящем документе, введение 25-гидроксивитамина D пациенту, например, пациенту, получающему лечение средством, которое повышает риск развития гипокальциемии, или противораковым средством, как описано, может быть охарактеризовано по одному или более критериям, описанным ниже, отдельно или в сочетании. В одном аспекте вводимое количество 25-гидроксивитамина D эффективно для восстановления или поддержания у пациента скорректированного сывороточного содержания кальция на уровне по меньшей мере примерно 8,0 мг/дл, необязательно, в диапазоне от примерно 8,3 мг/дл до примерно 11,6 мг/дл. В другом аспекте вводимое количество 25-гидроксивитамина D может быть эффективно для восстановления или поддержания у пациента скорректированного сывороточного содержания кальция на уровне по меньшей мере примерно 8,3 мг/дл, 8,5 мг/дл, по меньшей мере примерно 9,0 мг/дл, по меньшей мере примерно 9,5 мг/дл, по меньшей мере примерно 10 мг/дл, по меньшей мере примерно 10,5 мг/дл или по меньшей мере примерно 11,0 мг/дл, необязательно, в диапазоне от примерно 8,5 мг/дл до примерно 11,0 мг/дл, от примерно 8,3 мг/дл до примерно 10,2 мг/дл, от примерно 8,3 мг/дл до примерно 11,0 мг/дл или от примерно 8,5 мг/дл до примерно 10,2 мг/дл, например.

В другом аспекте вводимое количество 25-гидроксивитамина D может быть эффективно для безопасного повышения у пациента сывороточного уровня 25-гидроксивитамина D до по меньшей мере примерно 30 нг/мл, необязательно, в диапазоне от примерно 30 нг/мл до примерно 100 нг/мл, от примерно 35 нг/мл до примерно 90 нг/мл, от примерно 40 нг/мл до примерно 100 нг/мл или от примерно 50 нг/мл до примерно 100 нг/мл. В другом аспекте вводимое количество 25-гидроксивитамина D может быть эффективно для безопасного повышения у пациента сывороточного уровня 25-гидроксивитамина D до по меньшей мере примерно 35 нг/мл, по меньшей мере примерно 40 нг/мл, по меньшей мере примерно 50 нг/мл, по меньшей мере примерно 60 нг/мл, по меньшей мере примерно 70 нг/мл, по меньшей мере при-

мерно 80 нг/мл, по меньшей мере примерно 90 нг/мл, по меньшей мере примерно 100 нг/мл, по меньшей мере примерно 150 нг/мл, по меньшей мере примерно 200 нг/мл, по меньшей мере примерно 250 нг/мл или по меньшей мере примерно 300 нг/мл.

В другом аспекте вводимое количество 25-гидроксивитамина D может быть эффективно для снижения у пациента сывороточного уровня паратиреоидного гормона, необязательно на по меньшей мере примерно 10%, по меньшей мере примерно 20%, по меньшей мере примерно 30%, по меньшей мере примерно 40% или по меньшей мере примерно 50%. В другом аспекте вводимое количество 25-гидроксивитамина D может быть эффективно для снижения у пациента сывороточного уровня родственного паратиреоидному гормону пептида (PTHrP), необязательно, на по меньшей мере примерно 10%, по меньшей мере примерно 20%, по меньшей мере примерно 30%, по меньшей мере примерно 40% или по меньшей мере примерно 50%.

В другом аспекте вводимое количество 25-гидроксивитамина D может быть эффективно для безопасного повышения у пациента сывороточного уровня 1,25-дигидроксивитамина D, необязательно, до по меньшей мере примерно 50 пг/мл, по меньшей мере примерно 60 пг/мл, по меньшей мере примерно 70 пг/мл, по меньшей мере примерно 80 пг/мл, по меньшей мере примерно 90 пг/мл или по меньшей мере примерно 100 пг/мл.

В другом аспекте вводимое количество 25-гидроксивитамина D может быть эффективно для достижения или поддержания безопасных сывороточных уровней фосфора и предотвращения гипофосфатемии. В другом аспекте вводимое количество 25-гидроксивитамина D может быть эффективно для достижения или поддержания сывороточных уровней фосфора выше примерно 2,5 мг/дл, выше примерно 3,0 мг/дл, выше примерно 3,5 мг/дл, выше примерно 4,0 мг/дл или выше примерно 4,5 мг/дл, необязательно, в диапазоне от примерно 2,5 мг/дл до примерно 4,5 мг/дл.

В другом аспекте вводимое количество 25-гидроксивитамина D может быть эффективно для оказания положительного эффекта на сывороточный уровень маркера остеогенеза по сравнению с ситуацией без лечения или с лечением только антирезорбтивным средством. Например, вводимое количество 25-гидроксивитамина D может быть эффективно для повышения у пациента сывороточного уровня маркера остеогенеза, например, костного морфогенетического белка или остеокальцина, на по меньшей мере примерно 10%, по меньшей мере примерно 20%, по меньшей мере примерно 30%, по меньшей мере примерно 40% или по меньшей мере примерно 50% по сравнению с ситуацией без лечения или с лечением только антирезорбтивным средством. В другом аспекте вводимое количество 25-гидроксивитамина D может быть эффективно для снижения у пациента сывороточного уровня маркера костной резорбции, необязательно на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере примерно 30%, по меньшей мере примерно 40% или по меньшей мере примерно 50% по сравнению с ситуацией без лечения или с лечением только антирезорбтивным средством. В другом аспекте вводимое количество 25-гидроксивитамина D может быть эффективно для уменьшения повышения у пациента сывороточного уровня маркера костной резорбции по сравнению с ситуацией без лечения или с лечением только антирезорбтивным средством. В различных вариантах осуществления маркер костной резорбции выбирают из группы, состоящей из PTHrP, FGF23, NTX, CTX, TRAC-5b, а также их сочетаний.

В другом аспекте вводимое количество 25-гидроксивитамина D может быть эффективно для снижения или повышения у пациента сывороточного уровня медиатора иммунной системы - цитокина, например, С-реактивного белка (CRP), интерлейкина 12 или интерлейкина 10, необязательно, на по меньшей мере примерно 10%, по меньшей мере примерно 20%, по меньшей мере примерно 30%, по меньшей мере 40% или по меньшей мере примерно 50%. В другом аспекте количество 25-гидроксивитамина D может быть эффективно для повышения соотношения кальций/креатинин (Ca/Cr) в разовой порции мочи.

В другом аспекте вводимое количество 25-гидроксивитамина D может быть эффективно для сохранения на прежнем уровне или уменьшения опухолевой нагрузки у пациента. Опухолевую нагрузку можно определять с использованием анализов, известных в данной области, например, с помощью радиографии, компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Опухолевую нагрузку также можно оценивать путем количественного определения одного или более маркеров опухолевой нагрузки. В другом аспекте вводимое количество 25-гидроксивитамина D может быть эффективно для снижения у пациента сывороточного уровня маркера опухолевой нагрузки, необязательно, на по меньшей мере примерно 10%, по меньшей мере примерно 20%, по меньшей мере примерно 30%, по меньшей мере примерно 40% или по меньшей мере примерно 50% по сравнению с ситуацией без лечения или с лечением только противораковым средством и/или средством, которое повышает риск развития гипокальциемии. В другом аспекте вводимое количество 25-гидроксивитамина D может быть эффективно для уменьшения повышения у пациента опухолевой нагрузки или сывороточного уровня маркера опухолевой нагрузки по сравнению с ситуацией без лечения или с лечением противораковым средством и/или средством, которое повышает риск развития гипокальциемии. В вариантах осуществления маркер опухолевой нагрузки, необязательно, можно выбирать из группы, состоящей из CEA, CA 125, CA15-3, CA 27-29, специфического для предстательной железы антигена (PSA), а также их сочетаний.

В одной группе вариантов осуществления эффективное количество 25-гидроксивитамина D вводят

совместно со средством, которое повышает риск развития гипокальциемии, и/или противораковым средством. Настоящее изобретение также относится к набору, включающему (а) 25-гидроксивитамин D, (b) средство, которое повышает риск развития гипокальциемии, и/или противораковое средство, а также (с) инструкции, относящиеся к совместному введению эффективных количеств (а) и (b) пациенту, который нуждается в этом. Предписание и применение средства(средств), вводимого совместно с 25-гидроксивитамин D в соответствии с настоящими способами, не имеют конкретных ограничений и могут быть эквивалентными тем, которые уже изложены в литературе.

Способы по настоящему изобретению подходят для лечения пациентов, имеющих состояние, изменяющееся в ответ на введение 25-гидроксивитамина D, как описано. В одном варианте осуществления пациент имеет остеопороз. В другом варианте осуществления пациент имеет синдром "голодных костей". В другом варианте осуществления пациент имеет нарушение функции почек, например, пациент имеет хроническую почечную недостаточность стадии 1, 2, 3, 4 или 5.

В другом варианте осуществления пациент имеет рак, необязательно, рак, выбранный из группы, состоящей из рака костей, рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака толстой кишки, рака эндометрия, рака почки, лейкоза, рака легкого, лимфомы, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака кожи, рака щитовидной железы, а также их метастатических форм. В одном варианте осуществления пациент имеет рак и опухоль кости, то есть, костные метастазы от солидной опухоли. Например, пациент может иметь метастатический рак костей, метастатический рак предстательной железы, метастатический рак легкого и/или метастатический рак молочной железы.

Необязательно, пациент имеет рак и получал ранее или будет получать лечение противораковым средством. Иллюстративные классы противораковых средств включают, но не ограничиваются ими, ингибитор ароматазы; антиэстроген; антиандроген; агонист гонадорелина; ингибитор топоизомеразы I; ингибитор топоизомеразы II; средство, действующее на микротрубочки; алкилирующее средство; ретиноид, каротиноид или токоферол; ингибитор циклооксигеназы; ингибитор MMP; ингибитор mTOR; анти-метаболит; соединение платины; ингибитор метионин аминоксипептидазы; бисфосфонат; антипролиферативное антитело; ингибитор гепараназы; ингибитор онкогенных изоформ Ras; ингибитор теломеразы; ингибитор протеасомы; ингибитор Flt-3; ингибитор Hsp90; ингибитор белка кинезина веретена деления; ингибитор MEK; противоопухолевый антибиотик; нитрозомочевину, соединение, направленное на/уменьшающее протеинкиназную или липидкиназную активность, соединение, направленное на/уменьшающее протеинфосфатазную или липидфосфатазную активность, антиангиогенное соединение, а также их сочетания. В различных вариантах осуществления пациент может получать лечение противораковым средством, выбранным из группы, состоящей из азациитидина, азатиоприна, бевацизумаба, блеомицина, капецитабина, карбоплатина, хлорамбуцила, цисплатина, циклофосамида, цитарабина, даунорубицина, доцетаксела, доксифлуридина, доксорубицина, эпирубицина, этопозиды, фторурацила, гемцитабина, герцептина, идарубицина, мелфалана, меркаптопурина, метотрексата, митоксантрона, оксалиплатина, паклитаксела, тафлупозиды, тенипозиды, тиогуанина, ретиноевой кислоты, валрубицина, винбластина, винкристина, виндезина, винорелбина, ингибиторов рецепторов тирозинкиназы, а также их сочетаний.

Необязательно, пациент, имеющий состояние, описанное выше, которого предстоит лечить 25-гидроксивитамин D, получает, получал ранее или будет получать лечение средством, которое повышает риск развития гипокальциемии, необязательно, средством, выбранным из группы, состоящей из антирезорбтивного средства, противосудорожного средства, кортикостероида, средства против гиперкальциемии, противомикробного средства, а также их сочетаний. В одном варианте осуществления средство, которое повышает риск развития гипокальциемии, представляет собой средство против гиперкальциемии, необязательно, средство против гиперкальциемии цинакальцет. В другом варианте осуществления средство, которое повышает риск развития гипокальциемии, представляет собой антирезорбтивное средство, необязательно, выбранное из группы, состоящей из бисфосфонатов, избирательных модуляторов рецепторов эстрогенов, кальцитонина, гормонов и моноклональных антител. В одном варианте осуществления антирезорбтивное средство представляет собой ингибитор RANKL, необязательно, ингибитор RANKL деносуаб. В другом варианте осуществления антирезорбтивное средство представляет собой бисфосфонат, необязательно, бисфосфонат золедроновую кислоту. Необязательно, пациент, имеющий рак, получает, получал ранее или будет получать лечение средством, которое повышает риск развития гипокальциемии, и противораковым средством.

Для каждого из вышеуказанных случаев предусмотрено, что дополнительная терапия 25-гидроксивитамин D будет приводить к достижению указанного повышения, снижения и/или задержки в большей степени, по сравнению с введением только средства, которое повышает риск развития гипокальциемии, и/или противоракового средства. В другом аспекте предусмотрено, что дополнительная терапия 25-гидроксивитамин D будет приводить к достижению указанного повышения, снижения и/или задержки в большей степени, по сравнению с совместным введением средства, которое повышает риск развития гипокальциемии, с хлоркальциферолом, необязательно, с противораковым средством. Предусмотрено, что дополнительная терапия 25-гидроксивитамин D будет приводить к достижению указанного повышения, снижения и/или задержки в большей степени, по сравнению с совместным введением

средства, которое повышает риск развития гипокальциемии, с эргокальциферолом, необязательно, с противораковым средством. Также предусмотрено, что дополнительная терапия 25-гидроксивитамином D будет приводить к ослаблению, то есть, уменьшению степени тяжести, нежелательного эффекта, по сравнению с введением только средства, которое повышает риск развития гипокальциемии, и/или противоракового средства, или антирезорбтивного средства с хлоркальциферолом или эргокальциферолом, необязательно, с противораковым средством. Примеры нежелательных эффектов включают, но не ограничиваются ими, повышение или снижение сывороточного содержания кальция или фосфора до уровня за пределами нормального диапазона, снижение уровней в крови маркера остеогенеза, повышение уровней в крови маркера костной резорбции, а также увеличение опухолевой нагрузки (например, увеличение содержания маркера прогрессирования опухоли).

Настоящее изобретение также относится к композициям, представляющим собой составы 25-гидроксивитамина D для перорального или внутривенного введения, и к соответствующим способам введения. Такие композиции и соответствующие способы введения можно выбирать так, чтобы они обладали одним или более признаками, включая повышение уровней в крови 25-гидроксивитамина D без потенциальных эффектов первого прохождения прогормонов 25-гидроксивитамина D в двенадцатиперстной кишке; без супрафизиологических всплесков в внутрипросветных, внутриклеточных уровнях и уровнях в крови 25-гидроксивитамина D и их последствий; без вызывания в значительной степени повышенного катаболизма введенного 25-гидроксивитамина D; а также без вызывания серьезных побочных эффектов, ассоциированных с дополнительным приемом витамина D, а именно, токсичностью витамина D.

В одном варианте осуществления композиции с модифицированным высвобождением, предназначенные для перорального введения, в соответствии с настоящим изобретением разработаны для содержания 25-гидроксивитамина D (например, 25-гидроксивитамина D₃ или сочетания 25-гидроксивитамина D₂ и 25-гидроксивитамина D₃) в концентрациях 1-1000 мкг на стандартную дозу или 1-500 мкг на стандартную дозу, или 1-100 мкг на дозу, или 1-50 мкг на дозу, или 10-40 мкг на дозу, например, 30 мкг на дозу или 60 мкг на дозу, или 90 мкг на дозу, и изготовлены таким образом, что было достигнуто контролируемое или практически постоянное высвобождение 25-гидроксивитамина D в желудочно-кишечном тракте субъекта на протяжении продолжительного периода времени. В одном варианте осуществления 25-гидроксивитамин D представляет собой 25-гидроксивитамин D₃. В другом варианте осуществления 25-гидроксивитамин D представляет собой сочетание 25-гидроксивитамина D₃ и 25-гидроксивитамина D₂ и полезен для поддержания эндокринных систем как витамина D₃, так и витамина D₂. Доступные в настоящее время пероральные пищевые добавки витамина D и поступивший в продажу ранее пероральный состав 25-гидроксивитамина D₃ поддерживали только одну или другую систему.

В одном варианте осуществления высвобождение может происходить в подвздошной кишке или позже, например, в толстой кишке. В другом варианте осуществления композиция может приводить к значительно повышенной абсорбции 25-гидроксивитамина D с переносом на DBP и пониженной абсорбции с переносом в хиломикроны. В другом варианте осуществления композиция может приводить к поддержанию практически постоянных уровней в крови 25-гидроксивитамина D в течение 24-часового периода после дозирования. Примеры композиций 25-гидроксивитамина D с модифицированным высвобождением описаны в патентах США №№ 8207149, 8361488 и 8426391, а также патентной заявке США № 14213285, содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

Композиция по настоящему изобретению, содержащая 25-гидроксивитамин D, необязательно, дополнительно содержит средство, которое повышает риск развития гипокальциемии, или противораковое средство.

В одном варианте осуществления 25-гидроксивитамин D вводят перорально. Например, 25-гидроксивитамин D можно вводить в пероральном составе с модифицированным высвобождением. Альтернативно, 25-гидроксивитамин D можно вводить в пероральном составе с немедленным высвобождением в виде нескольких суточных доз с целью достижения фармакокинетического профиля в сыворотке 25-гидроксивитамина D, аналогичного тому, который достигается при введении перорального состава с модифицированным или замедленным высвобождением.

Форму 25-гидроксивитамина D с модифицированным высвобождением, подходящую для перорального введения, можно получать с помощью множества различных методов. Например, одно или более соединений 25-гидроксивитамина D можно диспергировать в матрице, то есть, уникальной смеси контролирующей скорость высвобождения компонентов и эксципиентов в тщательно подобранных соотношениях внутри матрицы, необязательно, заключенной в материал покрытия. В другом альтернативном варианте можно использовать различные методы нанесения покрытия для достижения контроля скорости и/или зоны высвобождения 25-гидроксивитамина D из фармацевтического состава. Например, растворение покрытия может запускаться pH окружающей среды, и наступающее в результате постепенное растворение покрытия с течением времени открывает доступ к матрице для жидкостей местной среды. В одном варианте осуществления после того, как покрытие становится проницаемым, 25-гидроксивитамин D диффундирует из внешней поверхности матрицы. Когда эта поверхность истощается или лишается 25-гидроксивитамина D, более глубоко расположенные запасы начинают высвобождаться

за счет диффузии через распадающуюся матрицу во внешний раствор. В другом варианте осуществления высвобождение 25-гидроксивитамина D происходит в результате постепенного разрушения или эрозии матрицы, например, за счет растворения одного или более компонентов матрицы и/или за счет отсутствия физической целостности.

В одном аспекте состав по настоящему изобретению предоставляет одно или более соединений 25-гидроксивитамина D в матрице, которая обратимо связывает ингредиенты для замедленного высвобождения, например, под воздействием содержимого подвздошной кишки и/или толстой кишки.

Необязательно, содержащая 25-гидроксивитамин D матрица для удобства может иметь покрытие, которое устойчиво к разрушению желудочным соком. Затем имеющий покрытие состав 25-гидроксивитамина D с модифицированным высвобождением перорально вводят субъектам, например, животным или пациентам-людям. По мере прохождения состава через проксимальный отдел тонкого кишечника энтеросолюбильное покрытие постепенно становится более проницаемым, однако в соответствующем варианте осуществления оно обеспечивает сохраняющийся структурный каркас вокруг содержащей 25-гидроксивитамин D матрицы. Содержащая 25-гидроксивитамин D матрица через проницаемое наружное покрытие становится в значительной степени доступной для жидкостей кишечника в подвздошной кишке и затем 25-гидроксивитамин D постепенно высвобождается за счет простой диффузии и/или медленного разрушения матрицы.

После высвобождения в просвет подвздошной кишки 25-гидроксивитамин D абсорбируется в лимфатическую систему или в портальный кровоток, где он связывается с, и переносится DBP. В данном варианте осуществления 25-гидроксивитамин D в основном абсорбируется на участке за пределами двенадцатиперстной кишки и тощей кишки. Эти проксимальные отделы тонкого кишечника могут реагировать на высокие внутрипросветные уровни 25-гидроксивитамина D, и в процессе значительные количества 25-гидроксивитамина D могут катаболизироваться. В результате существенной задержки высвобождения 25-гидроксивитамина D до достижения подвздошной кишки и/или толстой кишки, фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, позволяет практически исключать эти потенциальные эффекты первого прохождения в проксимальном отделе кишечника и уменьшать нежелательный катаболизм. Значительный катаболизм до абсорбции в кровоток введенного 25-гидроксивитамина D существенно снижает его биодоступность. Исключение эффектов первого прохождения уменьшает риск токсичности витамина D. В значительной степени отсроченное высвобождение 25-гидроксивитамина D (то есть, за пределами двенадцатиперстной кишки и тощей кишки) приводит к заметному уменьшению количества 25-гидроксивитамина D, который включается в, и абсорбируется из тонкого кишечника хиломикронами (поскольку образование хиломикронов и абсорбция происходит преимущественно в тощей кишке), и соответствующему увеличению количества 25-гидроксивитамина D, который абсорбируется непосредственно через кишечную стенку и на DBP, циркулирующий в лимфе или портальной крови.

В одном варианте осуществления изобретения пероральный состав 25-гидроксивитамина D с контролируемым высвобождением получают, в основном, в соответствии со следующей методикой. Достаточное количество 25-гидроксивитамина D полностью растворяют в минимальном объеме абсолютного этанола (или другого подходящего растворителя) категории, определяемой фармакопеей США (USP), и смешивают с соответствующими количествами и видами эксципиентов фармацевтической категории для образования матрицы, которая является твердой или полутвердой как при комнатной температуре, так и при нормальной температуре тела человека. Матрица является полностью или почти полностью устойчивой к расщеплению в желудке и верхнем отделе тонкого кишечника, и постепенно разрушается в нижнем отделе тонкого кишечника и/или в толстой кишке.

В соответствующем составе матрица связывает соединение(я) 25-гидроксивитамина D и создает возможность для медленного, относительно постоянного, например, практически постоянного, высвобождения 25-гидроксивитамина D на протяжении периода от четырех до восьми часов или более, за счет простой диффузии и/или постепенного разрушения матрицы, в просвет нижнего отдела тонкого кишечника и/или толстой кишки. Состав, необязательно, имеет дополнительное энтеросолюбильное покрытие, которое частично растворяется в водных растворах, имеющих значение pH примерно 7,0-8,0, или просто растворяется достаточно медленно, так что значительное высвобождение 25-гидроксивитамина D отсрочивается до того времени, когда состав минует двенадцатиперстную кишку и тощую кишку.

Как описано выше, способ обеспечения контролируемого высвобождения 25-гидроксивитамина D можно выбирать из любых подходящих систем доставки с контролируемым высвобождением, включая любые из известных систем доставки с контролируемым высвобождением активного ингредиента на протяжении примерно четырех или более часов, включая систему восковой матрицы, а также систему EUDRAGIT RS/RL (Rohm Pharma, GmbH, Weiterstadt, Germany).

Система восковой матрицы обеспечивает липофильную матрицу. В системе восковой матрицы можно использовать, например, пчелиный воск, белый воск, воск из желудка кашалота или аналогичные композиции. Активный ингредиент(ы) диспергирован в восковом связывающем веществе, которое медленно распадается в жидкостях кишечника, постепенно высвобождая активный ингредиент(ы). Восковое связывающее вещество, которое пропитано 25-гидроксивитамин D, можно загружать в мягкие гелевые капсулы. Мягкая гелевая капсула может содержать одно или более гелеобразующих средств, например,

желатин, крахмал, каррагинан, и/или другие фармацевтически приемлемые полимеры. В одном варианте осуществления используют мягкие желатиновые капсулы из частично сшитого полимера. В качестве другого варианта можно использовать капсулы из растительного материала. Система восковой матрицы позволяет диспергировать активный ингредиент(ы) в восковом связывающем веществе, которое размягчается при температуре тела и медленно распадается в жидкостях кишечника, постепенно высвобождая активный ингредиент(ы). Система предпочтительно может включать смесь восков с оптимальным добавлением масел для достижения температуры плавления, которая выше, чем температура тела, однако ниже, чем температура плавления выбранных составов, используемых для создания оболочки мягкой или твердой капсулы, или оболочки капсулы из растительных материалов, или другого состава, используемого для создания оболочки корпуса или другого покрытия.

В частности, в одном соответствующем варианте осуществления воски, выбранные для матрицы, расплавляют и тщательно смешивают. Затем добавляют нужное количество масел, с последующим смешиванием, достаточным для достижения однородности. Затем восковую смесь постепенно охлаждают до температуры, которая чуть выше ее температуры плавления. Нужное количество 25-гидроксивитамина D, растворенного в этаноле, равномерно распределяют в расплавленной матрице, и матрицу помещают в капсулы, например, капсулы из растительного материала или желатиновые капсулы. Заполненные капсулы, необязательно, обрабатывают в течение определенных периодов времени раствором, содержащим альдегид, такой как ацетальдегид, для частичной сшивки полимера, например, желатина, в случае его использования в оболочке капсулы. В течение нескольких недель оболочка капсулы становится все более и более сшитой и, следовательно, более устойчивой к растворению в содержимом желудка и верхних отделов кишечника. В случае правильного изготовления данная желатиновая оболочка будет постепенно растворяться после перорального введения и становиться достаточно пористой (без полного разрушения) к тому времени, как она достигает подвздошной кишки, позволяя 25-гидроксивитамину D медленно диффундировать из восковой матрицы в содержимое нижних отделов тонкого кишечника и/или толстой кишки.

Примеры других липидных матриц, подходящих для использования в способах по изобретению, включают одно или более из глицеридов, жирных кислот и спиртов, а также сложных эфиров жирных кислот.

В одном варианте осуществления состав может содержать масляную среду для соединения 25-гидроксивитамина D. Можно использовать любое фармацевтически приемлемое масло. Примеры включают животные (например, рыбий жир), растительные (например, соевое) и минеральные масла. Предпочтительно, масло будет легко растворять используемое соединение 25-гидроксивитамина D. Масляные среды могут содержать неперевариваемые масла, такие как минеральные масла, в частности, вазелиновые масла, и сквален. Соотношение между восковой матрицей и масляной средой может быть оптимизировано для достижения нужной скорости высвобождения соединения 25-гидроксивитамина D. Таким образом, при использовании более тяжелого масляного компонента можно использовать относительно меньшее количество восковой матрицы, и при использовании более легкого масляного компонента можно использовать относительно большее количество восковой матрицы. В одном варианте осуществления конкретный выбор масляной среды обеспечивает контролируемое высвобождение таким образом, что абсорбция 25-гидроксивитамина D отсрочивается до того времени, пока состав не достигает подвздошной кишки и/или толстой кишки.

Другой подходящей системой доставки перорального лекарственного средства с контролируемым высвобождением является система EUDRAGIT RL/RS, в которой активный ингредиент 25-гидроксивитамин D находится в гранулах, имеющих размер 25/30 меш. Затем гранулы равномерно покрывают тонким слоем полимерного лака, который нерастворим в воде, но медленно проницаем для воды. Покрытые гранулы можно смешивать с оптимальными добавками, включая один или более из антиоксидантов, стабилизаторов, связывающих веществ, смазывающих средств, технологических добавок и тому подобного. Смесь можно прессовать в таблетку, которая перед использованием является твердой и сухой, и может иметь дополнительное покрытие, или смесь можно засыпать в капсулу. После того, как таблетка или капсула проглочена и вступает в контакт с водными жидкостями кишечника, тонкий слой лака начинает набухать и медленно позволяет проникать жидкостям кишечника. По мере того, как жидкость кишечника медленно проникает за лаковое покрытие, заключенный внутри 25-гидроксивитамин D медленно высвобождается. К тому времени, как таблетка или капсула пройдет через тонкий кишечник, через примерно четыре-восемь часов или позже, 25-гидроксивитамин D будет медленно, но полностью высвобожден. Соответственно, проглоченная таблетка будет высвобождать поток 25-гидроксивитамина D, а также любого другого активного ингредиента.

Система EUDRAGIT состоит из лаков с высокой проницаемостью (RL) и лаков с низкой проницаемостью (RS). RS представляет собой нерастворимое в воде пленкообразующее вещество на основе нейтральных набухающих сложных эфиров метакриловых кислот с небольшой долей триметиламоний этилметакрилат хлорида; молярное соотношение групп четвертичного аммония и нейтральных сложноэфирных групп составляет примерно 1:40. RL также представляет собой нерастворимое в воде набухающее пленкообразующее соединение на основе нейтральных сложных эфиров метакриловых кислот с не-

большой долей триметиламмоний этилметакрилат хлорида, молярное соотношение групп четвертичного аммония и нейтральных сложноэфирных групп составляет примерно 1:20. Проницаемость покрытия и, следовательно, продолжительность высвобождения лекарственного средства можно титровать, варьируя соотношение RS и RL материалов покрытия. Для получения подробной информации о системе Eudragit RL/RS можно обратиться к техническим публикациям, доступным от компании Rohm Tech, Inc. 195 Canal Street, Maiden, Mass., 02146, а также публикации K. Lehmann, D. Dreher "Coating of tablets and small particles with acrylic resins by fluid bed technology", 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 полиакриловой кислоты, бутадиен-стирольные сополимеры и тому подобное.

В одном варианте осуществления, после того как гранулы с покрытием либо спрессованы в таблетку, либо помещены в капсулу, на таблетку или капсулу наносят покрытие из энтеросолюбильного материала, который растворяется при pH 7,0-8,0. Одним таким pH-зависимым энтеросолюбильным материалом покрытия является EUDRAGIT L/S, который растворяется в жидкости кишечника, но не в желудочном соке. Можно использовать и другие энтеросолюбильные материалы покрытия, такие как целлюлозы ацетат фталат (CAP), который устойчив к растворению желудочным соком, но легко разрушается в результате гидролитического действия кишечных эстераз.

В одном варианте осуществления конкретный выбор энтеросолюбильного материала покрытия и материала покрытия с контролируемым высвобождением обеспечивает контролируемое и практически постоянное высвобождение на протяжении периода времени 4-8 часов или более, так что значительная часть высвобождения отсрочена до тех пор, пока состав не достигает подвздошной кишки. Необязательно, композиция с контролируемым высвобождением по настоящему изобретению при введении один раз в сутки, предпочтительно, способна обеспечивать практически постоянные внутрипросветные, внутриклеточные уровни и уровни в крови 25-гидроксивитамина D, по сравнению с равной дозой композиции 25-гидроксивитамина D с немедленным высвобождением, вводимой один раз в сутки.

Лекарственные формы также могут содержать адъюванты, такие как консервирующие или стабилизирующие адъюванты. Например, предпочтительный состав содержит 25-гидроксивитамин D (например, примерно 30 мкг, примерно 60 мкг или примерно 90 мкг 25-гидроксивитамина D₃), примерно 2 мас.% безводного этанола, примерно 10 мас.% лауроил полиоксилглицеридов, примерно 20 мас.% твердого парафина, примерно 23 мас.% глицерина моностеарата, примерно 35 мас.% вазелинового масла или минерального масла, примерно 10 мас.% гидроксипропилметилцеллюлозы и, необязательно, небольшое количество консерванта (например, бутилированного гидрокситолуола). Составы по изобретению также могут содержать другие терапевтически полезные вещества или могут содержать более одного соединения, указанного в настоящем документе и в прилагаемой формуле, в смеси.

В качестве альтернативы пероральному приему 25-гидроксивитамина D предусмотрено также внутривенное введение 25-гидроксивитамина D. В одном варианте осуществления 25-гидроксивитамин D вводят в виде стерильной внутривенной болюсной инъекции, необязательно, болюсной инъекции композиции, имеющей профиль замедленного высвобождения. В другом варианте осуществления 25-гидроксивитамин D вводят путем постепенной инъекции/инфузии, например, на протяжении периода времени от 1 до 5 часов, с тем, чтобы обеспечить контролируемое или практически постоянное высвобождение 25-гидроксивитамина D непосредственно к DBP в крови пациента. Например, композицию можно вводить инъекцией или инфузией на протяжении периода времени по меньшей мере примерно 1 час, по меньшей мере примерно 2 часа, по меньшей мере примерно 3 часа, по меньшей мере примерно 4 часа, по меньшей мере примерно 5 часов или по меньшей мере примерно 6 часов. В одном варианте осуществления композиция, предназначенная для внутривенного введения, по настоящему изобретению разработана для содержания соединения(ий) 25-гидроксивитамина D в концентрации 1-100 мкг на стандартную дозу. Стерильные изотонические составы 25-гидроксивитамина D можно получать путем растворения 25-гидроксивитамина D в абсолютном этаноле, пропиленгликоле или другом подходящем растворителе и объединения полученного раствора с одним или более сурфактантами, солями и консервантами в соответствующих объемах воды для инъекции. Такие составы можно медленно вводить с помощью шприцев, например, через "гепариновый замок", или добавляя к большим объемам стерильных растворов (например, солевого раствора), которые стабильно вводят инфузией в течение определенного времени. В одном варианте осуществления композицию можно вводить совместной инъекцией или совместной инфузией с противораковым средством.

В другом аспекте введение эффективного количества композиции по настоящему изобретению может приводить к эффективному и безопасному достижению супрафизиологических уровней 25-гидроксивитамина D и/или 1,25-дигидроксивитамина D, то есть, без вызывания гиперкальциемии и/или гиперфосфатемии.

Предпочтительно, дополнительную терапию, включающую 25-гидроксивитамин D и средство, которое повышает риск развития гипокальциемии, и/или противораковое средство, необязательно, совместно с другими лекарственными средствами, можно применять перорально или внутривенно в соответст-

вии с вышеописанными вариантами осуществления в дозах 1-100 мкг в сутки, с предпочтительными дозами 5-50 мкг в сутки. Если 25-гидроксивитамин D и средство, которое повышает риск развития гипокальциемии, и/или противораковое средство совместно вводят в сочетании с другими лекарственными средствами, пропорция каждого вводимого соединения в сочетании будет зависеть от конкретного состояния заболевания, которое подвергают лечению. Например, можно выбирать пероральное введение 25-гидроксивитамина D с одной или более солями кальция (назначенными в качестве пищевой добавки кальция или пищевого связывающего фосфат вещества), миметиками кальция, никотиновой кислотой, железом, связывающими фосфат веществами, хлоркальциферолом, эргокальциферолом, активными стеролами витамина D или средствами гликемического контроля и средствами контроля гипертензии. Кроме того, можно выбирать внутривенное введение 25-гидроксивитамина D с хлоркальциферолом, эргокальциферолом, активными стеролами витамина D или средствами гликемического контроля и средствами контроля гипертензии. На практике, более высокие дозы соединений по настоящему изобретению используют, если конечной целью является терапевтическое лечение болезненного состояния, в то время как более низкие дозы, как правило, используют для профилактических целей; следует понимать, что конкретная вводимая доза в каждом конкретном случае будет скорректирована в соответствии с конкретными вводимыми соединениями, заболеванием, которое подвергают лечению, состоянием здоровья субъекта и другими соответствующими медицинскими факторами, которые могут изменять активность лекарственного средства или ответную реакцию субъекта, как хорошо известно специалистам в данной области.

Далее настоящее изобретение объясняется с помощью следующих примеров, которые не следует воспринимать, как ограничивающие объем настоящего изобретения.

Пример 1

Один вариант осуществления состава с модифицированным высвобождением для перорального введения.

Очищенный желтый пчелиный воск и фракционированное кокосовое масло объединяют в соотношении 1:1 и нагревают до температуры 75 градусов Цельсия при постоянном перемешивании до получения однородной смеси. Восковую смесь постоянно гомогенизируют во время охлаждения до температуры примерно 45 градусов Цельсия. Активные соединения, 25-гидроксивитамин D₂ и 25-гидроксивитамин D₃ в соотношении 1:1, растворяют в абсолютном этаноле и данный спиртовой раствор добавляют, при непрерывной гомогенизации, в расплавленную восковую смесь. Количество добавленного этанола находится в диапазоне 1-2% по объему. Смешивание продолжают до получения однородной смеси. Однородную смесь помещают в мягкие желатиновые капсулы. Капсулы немедленно промывают для удаления любых технических смазывающих веществ и на короткое время помещают в водный раствор ацетальдегида для сшивки желатиновой оболочки. Концентрацию раствора ацетальдегида и время погружения выбирают так, чтобы добиться нужной степени сшивки, что определяют спектрофотометрией в ближней инфракрасной области. Полученные капсулы промывают, высушивают и упаковывают.

Пример 2

Один вариант осуществления состава для внутривенного введения.

TWEEN (полисорбат) 20 нагревают до температуры примерно 50-60 градусов Фаренгейта и при постоянном перемешивании добавляют 25-гидроксивитамин D₃, растворенный в минимальном объеме абсолютного этанола. Полученный однородный раствор 25-гидроксивитамина D₃, абсолютного этанола и TWEEN (полисорбата) 20 переносят в соответствующий объем воды для инъекции, которую тщательно продували азотом для удаления всего растворенного кислорода. Добавляют натрия хлорид, натрия аскорбат, натрия фосфат (двухосновный и одноосновный) и динатрия эдетат, с последующим достаточным перемешиванием в защитной атмосфере азота, получая изотоническую гомогенную смесь, содержащую в объеме 2 мл стандартной дозы: 20 мкг 25-гидроксивитамина D₃; менее 0,01% абсолютного этанола; 0,40% (мас./об.) TWEEN (полисорбата) 20; 0,15% (мас./об.) натрия хлорида; 1,00% (мас./об.) натрия аскорбата; 0,75% (мас./об.) двухосновного безводного натрия фосфата; 0,18% (мас./об.) одноосновного натрия фосфата моногидрата и 0,11% (мас./об.) динатрия эдетата. Смесь стерилизуют фильтрованием и разливают, соблюдая соответствующую защиту от загрязнения кислородом, в янтарные стеклянные ампулы со свободным пространством над продуктом менее 1%.

Пример 3

Изучение фармакокинетики на собаках.

Двадцать самцов собак породы Бигль были случайным образом разделены на две сопоставимые группы и не получали пищевой добавки витамина D в течение следующих 30 дней. После завершения этого периода времени каждая собака в группе №1 получала одну мягкую гелевую капсулу, содержащую 25 мкг 25-гидроксивитамина D₂, полученного в форме состава с контролируемым высвобождением, аналогичного тому, который описан в примере 1. Каждая собака в другой группе (группе №2) получала одну мягкую гелевую капсулу, содержащую 25 мкг 25-гидроксивитамина D₂, растворенного в масле триглицеридов средней цепи, в виде состава с немедленным высвобождением. Всех собак не кормили в течение по меньшей мере 8 часов перед введением дозы. У собак собирали образцы крови через 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 9, 15, 24, 36 и 72 часов после введения дозы. Собранную кровь анализировали на содержание 25-

гидроксивитамина D, и данные анализировали по группам приема состава. У собак в группе №1 наблюдали более медленный подъем и более низкие максимумы (C_{max}) средних уровней в крови 25-гидроксивитамина D, чем у собак в группе №2. Однако у собак в группе №1 имело место более продолжительное повышение средних уровней в крови 25-гидроксивитамина D₂ по сравнению с собаками в группе №2, несмотря на тот факт, что величина C_{max} , зарегистрированная в группе №1, была ниже. Средняя площадь под кривой (AUC), скорректированная на фоновые уровни перед дозированием (полученные в t=0), была значительно больше в случае группы №1 для 25-гидроксивитамина D. Данные результаты показывают, что введение собакам 25-гидроксивитамина D₂ в составе по данному изобретению приводит к тому, что уровни в крови 25-гидроксивитамина D повышаются гораздо более постепенно и остаются более стабильными, чем после введения того же количества 25-гидроксивитамина D₂, сформулированного для немедленного высвобождения (в масле триглицеридов средней цепи). Более высокое значение AUC, рассчитанное для уровней в крови 25-гидроксивитамина D в группе №1, свидетельствует о том, что биодоступность 25-гидроксивитамина D₂, сформулированного, как описано в настоящем документе, заметно улучшена.

Пример 4

Изучение фармакокинетики на здоровых нормальных добровольцах.

Шестнадцать здоровых, не страдающих ожирением взрослых людей в возрасте от 18 до 24 лет участвовали в 11-недельном фармакокинетическом исследовании, в котором они получали последовательно, на условиях двойной анонимности, два состава 25-гидроксивитамина D₂. Один из составов (состав №1) представлял собой мягкую гелевую капсулу, содержащую 100 мкг 25-гидроксивитамина D₂, сформулированного в виде состава с контролируемым высвобождением, аналогичного тому, который описан в примере 1. Другой состав (состав №2) представлял собой аналогичного вида мягкую гелевую капсулу, содержащую 100 мкг 25-гидроксивитамина D₂, растворенного в масле триглицеридов средней цепи, в виде состава с немедленным высвобождением. В течение 60 дней до начала исследования и на всем протяжении исследования субъекты не принимали другие пищевые добавки витамина D. В дни 1, 3 и 5 исследования у всех субъектов утром натощак брали образцы крови для определения исходных уровней до начала приема состава. Утром в день 8 субъекты сдавали дополнительный образец крови натощак (t=0) и были случайным образом распределены в одну из двух групп приема состава. В обеих группах субъекты получали до завтрака по одной тестируемой капсуле: одна группа получала капсулу с составом №1, и другая группа получала капсулу с составом №2. У каждого субъекта брали образец крови через 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 24, 36, 48, 72 и 108 часов после введения дозы. Утром в день 70 субъекты сдавали дополнительный образец крови натощак (t=0) и принимали одну капсулу другого тестируемого состава до завтрака. Вновь у каждого субъекта брали образцы крови через 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 24, 36, 48, 72 и 108 часов после введения дозы. Всю собранную кровь анализировали на содержание 25-гидроксивитамина D, и данные анализировали по группам приема составов после коррекции на исходные уровни. Установлено, что состав №1 приводит к более медленному подъему и более низкому значению C_{max} средних уровней в крови 25-гидроксивитамина D, чем состав №2. Однако состав №1 также обеспечивал более продолжительное повышение средних уровней в крови 25-гидроксивитамина D₂ по сравнению с составом №2, несмотря на тот факт, что зарегистрированное значение C_{max} было ниже. Средняя величина AUC для 25-гидроксивитамина D₂ была значительно больше после введения состава №1. Данные результаты показывают, что введение здоровым взрослым людям 25-гидроксивитамина D₂ в составе по данному изобретению приводит к тому, что уровни в крови 25-гидроксивитамина D повышаются гораздо более постепенно и остаются более стабильными, чем после введения того же количества 25-гидроксивитамина D₂, сформулированного для немедленного высвобождения (в масле триглицеридов средней цепи). Более высокое значение AUC, рассчитанное для уровней в крови 25-гидроксивитамина D₂ после введения дозы состава №1, свидетельствует о том, что биодоступность 25-гидроксивитамина D₂, сформулированного, как описано в настоящем документе, улучшена.

Пример 5

Изучение эффективности состава на здоровых взрослых добровольцах-мужчинах с недостаточностью витамина D.

Эффективность трех разных составов витамина D для восстановления общего содержания в сыворотке 25-гидроксивитамина D до оптимальных уровней (>30 нг/мл) изучали в 23-дневном исследовании с участием здоровых, не страдающих ожирением мужчин с диагностированной недостаточностью витамина D. Один из составов (состав №1) представлял собой мягкую гелевую капсулу, содержащую 30 мкг 25-гидроксивитамина D₃, сформулированного в виде состава с замедленным высвобождением, полученного, как описано в настоящем документе. Второй состав (состав №2) представлял собой аналогичного вида мягкую гелевую капсулу, содержащую 50000 МЕ эргокальциферола, растворенного в масле триглицеридов средней цепи, в виде состава с немедленным высвобождением. Третий состав (состав №3) также представлял собой аналогичного вида мягкую гелевую капсулу, содержащую 50000 МЕ хлоркальциферола, растворенного в масле триглицеридов средней цепи, в виде состава с немедленным высвобождением. В общей сложности 100 здоровых белых мужчин и афроамериканцев участвовали в данном исследовании, все были в возрасте от 30 до 45 лет и имели сывороточные уровни 25-гидроксивитамина D

от 15 до 29 нг/мл (включительно). Все субъекты воздерживались от приема других пищевых добавок витамина D в течение 60 дней до начала исследования и на всем протяжении исследования, а также от длительного пребывания под солнечными лучами. В день 1 и 2 исследования у всех субъектов утром натощак брали образцы крови для определения исходных уровней общего сывороточного содержания 25-гидроксивитамина D до начала введения состава. Утром в день 3 субъекты сдавали дополнительный образец крови натощак ($t=0$), были случайным образом распределены в одну из четырех групп приема состава, и принимали по одной тестируемой капсуле до завтрака: каждый из субъектов в группе №1 получал одну капсулу состава №1, и каждый из субъектов в группах №2 и №3 получал по одной капсуле состава №2 или состава №3, соответственно. Субъекты в группе №4 получали соответствующую капсулу с плацебо. Каждый из субъектов в группе №1 получал дополнительную капсулу состава №1 по утрам в дни 4-22 перед завтраком, но субъекты в группах №2, №3 и №4 не получали дополнительные капсулы. У каждого субъекта, независимо от группы приема состава, утром натощак брали образцы крови в дни 4, 5, 6, 10, 17 и 23 (или через 1, 2, 3, 7, 14 и 20 после начала дозирования). Всю собранную кровь анализировали на содержание 25-гидроксивитамина D, и данные анализировали по группам приема составов после коррекции на исходные уровни. Субъекты во всех четырех группах приема составов имели исходные средние сывороточные уровни 25-гидроксивитамина D примерно 16-18 нг/мл, исходя из результатов анализа взятых натощак образцов крови в день 1-3. У субъектов в группе №4 (контрольной группе) отсутствовали существенные изменения в значениях среднего общего сывороточного содержания 25-гидроксивитамина D на протяжении исследования. У субъектов в группе №1 наблюдали стабильно возрастающие средние общие сывороточные уровни 25-гидроксивитамина D, достигающие по меньшей мере 30 нг/мл ко дню 23. В противоположность этому, у субъектов в группе №2 наблюдали заметное увеличение средних сывороточных уровней 25-гидроксивитамина D в течение первых нескольких дней после введения дозы, достигающее максимальных уровней, чуть превышающих 25 нг/мл, с последующим быстрым снижением. К концу исследования общее сывороточное содержание 25-гидроксивитамина D у субъектов в группе №2 было значительно ниже, чем исходные значения. У субъектов в группе №3 наблюдали непрерывное возрастание среднего общего сывороточного содержания 25-гидроксивитамина D на протяжении первых 2 недель после введения дозы, с последующим постепенным, но прогрессирующим снижением. К концу исследования среднее общее сывороточное содержание 25-гидроксивитамина D было ниже 30 нг/мл. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что введение 600 мкг 25-гидроксивитамина D₃, сформулированного, как описано в настоящем документе, и вводимого в дозе 30 мкг в сутки в течение 20 дней, является значительно более эффективным для восстановления низкого сывороточного содержания 25-гидроксивитамина D до оптимальных уровней, чем введение составов с немедленным высвобождением, содержащих 50000 МЕ или эргокальциферола, или хлоркальциферола, в однократных дозах, что в настоящее время рекомендовано NKF и другими ведущими экспертами по заместительной терапии пероральными составами витамина D.

Пример 6

Изучение эффективности у пациентов с остеопорозом, получающих лечение антирезорбтивным средством.

Эффективность перорального состава 25-гидроксивитамина D₃ с модифицированным высвобождением для восстановления общего сывороточного содержания 25-гидроксивитамина D до оптимальных уровней (>30 нг/мл) и, тем самым, оптимизации эффективности антирезорбтивного средства для увеличения минеральной плотности костной ткани изучали в 24-месячном исследовании с участием взрослых пациентов, мужчин и женщин, страдающих остеопорозом. В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании пациенты получали лечение деносуабом (60 мг в начале лечения и повторно каждые шесть месяцев). Все получавшие лечение деносуабом пациенты были рандомизированы для ежедневного перорального приема одной мягкой гелевой капсулы, содержащей либо 30 мкг 25-гидроксивитамина D₃ в составе с модифицированным высвобождением, либо 400 МЕ витамина D₃ (хлоркальциферола) в составе с немедленным высвобождением. В общей сложности 500 субъектов участвовали в данном исследовании, 250 мужчин и 250 женщин, все были в возрасте от 60 до 85 лет (включительно), имели T-показатели минеральной плотности костной ткани от -2,0 до -4,0 и имели общие сывороточные уровни 25-гидроксивитамина D менее 30 нг/мл на момент включения в исследования. Все субъекты получали пищевые добавки кальция (500 мг/сутки) и воздерживались от приема других пищевых добавок витамина D в течение 60 дней до начала исследования и на всем протяжении исследования, а также от длительного пребывания под солнечными лучами. Все субъекты начинали ежедневный прием мягких гелевых капсул в момент начала лечения деносуабом. Общие сывороточные уровни 25-гидроксивитамина D, PTH, кальция, фосфора, N- и C-концевых телопептидов, P1NP, а также содержание в моче кальция, фосфора и креатинина, измеряли ежемесячно. Минеральную плотность костной ткани в четырех участках (тазобедренный сустав, шейка бедра, 1/3 лучевой кости и поясничный отдел позвоночника) определяли с интервалами в квартал.

Через 3 месяца суточную дозировку мягких гелевых капсул оставляли без изменения для пациентов, у которых общее сывороточное содержание 25-гидроксивитамина D составляло от 50 до 90 нг/мл, и увеличивали на одну капсулу для пациентов, у которых общее сывороточное содержание 25-

гидрокси Витамина D было ниже 50 нг/мл. Дозировку немедленно снижали на одну капсулу в сутки для пациентов, у которых общее сывороточное содержание 25-гидрокси Витамина D поднималось выше 100 нг/мл, или у которых было подтверждено сывороточное содержание кальция выше 10,3 мг/дл. Через 6-9 месяцев у всех субъектов наблюдали общие сывороточные уровни 25-гидрокси Витамина D, которые оставались по существу стабильными при продолжающемся дозировании и поднимались до примерно 50-100 нг/мл в случае приема 25-гидрокси Витамина D₃ или до примерно 25-35 нг/мл в случае приема Витамина D₃. У пациентов, получавших 25-гидрокси витамин D₃, частота развития гипокальциемии и тяжесть вторичного гиперпаратиреоза были значительно снижены после достижения стабильного дозирования. Однако у пациентов, получавших витамин D₃, гипокальциемия и вторичный гиперпаратиреоз развивались чаще. Было обнаружено, что через 24 месяца лечения пациенты, получавшие деносуаб и 25-гидрокси витамин D₃, имели более высокие и более постоянные сывороточные уровни 25-гидрокси Витамина D₃ и более низкие сывороточные уровни PTH, чем пациенты, получавшие деносуаб и витамин D₃. Также было обнаружено, что пациенты, получавшие деносуаб и 25-гидрокси витамин D₃, имели более выраженное увеличение минеральной плотности костной ткани, чем пациенты, получавшие деносуаб и витамин D₃. Результаты данного исследования указывают на то, что состав 25-гидрокси Витамина D₃ с модифицированным высвобождением является эффективным для повышения общего сывороточного уровня 25-гидрокси Витамина D, не вызывая неприемлемые побочные эффекты, связанные с метаболизмом кальция и PTH, а также для усиления вызываемого деносуабом увеличения минеральной плотности костной ткани.

Пример 7

Изучение эффективности у пациентов с раком предстательной железы.

Эффективность перорального состава 25-гидрокси Витамина D₃ с модифицированным высвобождением для восстановления общего сывороточного содержания 25-гидрокси Витамина D до оптимальных уровней (выше 30 нг/мл) и, тем самым, ослабления ятрогенной гипокальциемии и вторичного гиперпаратиреоза, а также для оптимизации эффективности антирезорбтивного средства в ослаблении событий, связанных со скелетом, у пациентов с раком предстательной железы изучали в 24-месячном исследовании с участием взрослых пациентов-мужчин с метастазировавшим в кости резистентным к кастрации раком предстательной железы. В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании пациенты получали деносуаб (120 мг каждые четыре недели). Все получавшие деносуаб пациенты были рандомизированы для ежедневного перорального приема одной мягкой гелевой капсулы, содержащей либо 30 мкг 25-гидрокси Витамина D₃ в составе с модифицированным высвобождением, либо 400 МЕ Витамина D₃ в составе с немедленным высвобождением. В общей сложности 500 субъектов принимали участие в данном исследовании, все в возрасте 18 лет или старше, имеющие гистологически подтвержденный рак предстательной железы. До включения в исследование пациенты должны были получать лечение против рака предстательной железы (например, двустороннюю орхизектомию или андроген-депривационную терапию в течение по меньшей мере 6 месяцев), иметь общий сывороточный уровень тестостерона ниже 50 нг/дл и иметь три последовательно возрастающих результата теста на PSA с интервалом по меньшей мере 2 недели, с последними двумя результатами измерений PSA, превышающими или равными 1,0 мкг/л. Все пациенты имели общие сывороточные уровни 25-гидрокси Витамина D менее 30 нг/мл на момент включения в исследование. Все пациенты при скрининге проходили радиоизотопное сканирование костей, с последующей визуализацией методами КТ, МРТ или обычной рентгенографии в случае необходимости подтверждения наличия метастазов в костях. Все субъекты получали пищевые добавки кальция (500 мг/сутки) и воздерживались от приема других пищевых добавок Витамина D в течение 60 дней до начала исследования и на всем протяжении исследования, а также от длительного пребывания под солнечными лучами.

Все субъекты начинали ежедневный прием мягких гелевых капсул в момент начала лечения деносуабом. Общие сывороточные уровни 25-гидрокси Витамина D, PTH, кальция, фосфора, N- и C-концевых телопептидов, P1NP, а также содержание в моче кальция, фосфора и креатинина, измеряли ежемесячно. Радиографическое сканирование костей проводили каждые 6 месяцев с целью обнаружения метастазов в скелете, при этом второй метод визуализации (КТ, МРТ или обычную рентгенографию) использовали для подтверждения диагностирования любых обнаруженных метастазов. Минеральную плотность костной ткани в четырех участках (тазобедренный сустав, шейка бедра, 1/3 лучевой кости и поясничный отдел позвоночника) определяли в начале исследования и затем с интервалами в год. Через 3 месяца суточную дозу капсул 25-гидрокси Витамина D₃ оставляли без изменения для пациентов, у которых общее сывороточное содержание 25-гидрокси Витамина D составляло от 50 до 90 нг/мл, и увеличивали на одну 30-мкг капсулу у пациентов, у которых общее сывороточное содержание 25-гидрокси Витамина D было ниже 50 нг/мл. Дозировку немедленно снижали на одну 30-мкг капсулу в сутки для пациентов, у которых общее сывороточное содержание 25-гидрокси Витамина D поднималось выше 100 нг/мл, или у которых было подтверждено сывороточное содержание кальция выше 10,3 мг/дл.

Через 6-9 месяцев у всех субъектов наблюдали общие сывороточные уровни 25-гидрокси Витамина D, которые были по существу стабильными в диапазоне от 50 нг/мл до 90 нг/мл в случае приема 25-гидрокси Витамина D₃ или примерно от 25 нг/мл до 35 нг/мл в случае приема Витамина D₃. У пациентов,

получавших 25-гидроксивитамин D₃, частота развития гипокальциемии и тяжесть ВГПТ и гиперкальциемии были значительно снижены после достижения стабильного дозирования. Напротив, у пациентов, получавших витамин D₃, гиперкальциемия и ВГПТ развивались чаще. Было обнаружено, что через 24 месяца лечения пациенты, получавшие деносуаб и 25-гидроксивитамин D₃, имели более высокие и более постоянные сывороточные уровни 25-гидроксивитамина D₃ и более низкие сывороточные уровни РТН, чем пациенты, получавшие деносуаб и витамин D₃. Также было обнаружено, что пациенты, получавшие деносуаб и 25-гидроксивитамин D₃, имели значительно более низкую частоту развития гипокальциемии, сниженные уровни РТН в плазме крови и большее увеличение минеральной плотности костной ткани, а также гораздо более продолжительное время до первого после лечения ССС, по сравнению с пациентами, получавшими деносуаб и витамин D₃. Результаты данного исследования указывают на то, что состав 25-гидроксивитамина D₃ с модифицированным высвобождением является эффективным для повышения сывороточных уровней 25-гидроксивитамина D, не вызывая неприемлемые побочные эффекты, связанные с метаболизмом кальция и РТН, для ослабления гипокальциемии и усиления увеличения минеральной плотности костной ткани, а также для увеличения временной задержки до образования первого метастаза в костях, вызываемой деносуабом.

Пример 8

Изучение эффективности у пациентов с раком молочной железы.

Эффективность перорального состава 25-гидроксивитамина D₃ с модифицированным высвобождением для восстановления общего сывороточного содержания 25-гидроксивитамина D до оптимальных уровней (выше 30 нг/мл) и, тем самым, ослабления гипокальциемии и ВГПТ, а также для оптимизации эффективности деносуаба в ослаблении ССС у пациентов с раком молочной железы изучали в 24-месячном исследовании с участием взрослых пациентов-женщин с раком молочной железы. В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании пациенты получали деносуаб (120 мг каждые четыре недели). Все получавшие деносуаб пациенты были рандомизированы для ежедневного перорального приема одной мягкой гелевой капсулы, содержащей либо 30 мкг 25-гидроксивитамина D₃ в составе с модифицированным высвобождением, либо 400 МЕ хлоркальциферола в составе с немедленным высвобождением. Все субъекты, участвовавшие в данном исследовании, были в возрасте 18 лет или старше и имели гистологически или цитологически подтвержденную аденокарциному молочной железы, а также новое или более раннее рентгенографическое (рентген, КТ или МРТ) доказательство наличия по меньшей мере одного костного метастаза. Все субъекты получали пищевые добавки кальция (500 мг/сутки) и воздерживались от приема других пищевых добавок витамина D в течение 60 дней до начала исследования и на всем протяжении исследования, а также от длительного пребывания под солнечными лучами. Все субъекты начинали ежедневный прием мягких гелевых капсул в момент начала лечения деносуабом. Общие сывороточные уровни 25-гидроксивитамина D, РТН, кальция, фосфора, N- и C-концевых телопептидов, P1NP, а также содержание в моче кальция, фосфора и креатинина, измеряли ежемесячно. Радиографическое сканирование костей проводили каждые 6 месяцев с целью обнаружения метастазов в скелете, при этом второй метод визуализации (КТ, МРТ или обычную рентгенографию) использовали для подтверждения диагностирования любых обнаруженных метастазов. Минеральную плотность костной ткани в четырех участках (тазобедренный сустав, шейка бедра, 1/3 лучевой кости и поясничный отдел позвоночника) определяли в начале исследования и затем с интервалами в год. Через 3 месяца суточную дозу капсул 25-гидроксивитамина D₃ оставляли без изменения для пациентов, у которых общее сывороточное содержание 25-гидроксивитамина D составляло от 50 до 90 нг/мл, и увеличивали на одну капсулу у пациентов, у которых общее сывороточное содержание 25-гидроксивитамина D было ниже 50 нг/мл. Дозировку немедленно снижали на одну капсулу в сутки для пациентов, у которых общее сывороточное содержание 25-гидроксивитамина D поднималось выше 100 нг/мл, или у которых было подтверждено сывороточное содержание кальция выше 10,3 мг/дл. Через 6-9 месяцев у субъектов общие сывороточные уровни 25-гидроксивитамина D оставались по существу стабильными при продолжающемся дозировании, и поднимались до уровня от примерно 50 нг/мл до примерно 90 нг/мл в случае приема 25-гидроксивитамина D₃ или примерно 25-35 нг/мл в случае приема хлоркальциферола.

У пациентов, получавших 25-гидроксивитамин D₃, частота развития гипокальциемии и тяжесть вторичного гиперпаратиреоза были значительно снижены после достижения стабильного дозирования. Однако у пациентов, получавших витамин D₃, гипокальциемия и вторичный гиперпаратиреоз развивались чаще. Было обнаружено, что через 24 месяца лечения пациенты, получавшие деносуаб и 25-гидроксивитамин D₃, имели более высокие и более постоянные сывороточные уровни 25-гидроксивитамина D₃ и более низкие сывороточные уровни РТН, чем пациенты, получавшие деносуаб и витамин D₃. Также было обнаружено, что пациенты, получавшие деносуаб и 25-гидроксивитамин D₃, имели значительно более низкую частоту развития гипокальциемии и большее увеличение минеральной плотности костной ткани, а также гораздо более продолжительное время до появления дополнительных костных метастазов, по сравнению с пациентами, получавшими деносуаб и витамин D₃. Результаты данного исследования указывают на то, что состав 25-гидроксивитамина D₃ с модифицированным высвобождением является эффективным для повышения общих сывороточных уровней 25-гидроксивитамина D, не вызывая неприемлемые побочные эффекты, связанные с метаболизмом кальция

и РТН, для ослабления гипокальциемии и усиления увеличения минеральной плотности костной ткани, а также для увеличения временной задержки до образования костных метастазов, вызываемой деносуабом.

Пример 9

Изучение безопасности состава у пациентов с метастатическим заболеванием костей, получающих лечение антирезорбтивным средством.

Безопасность и переносимость перорального состава 25-гидроксивитамина D₃ с модифицированным высвобождением изучали в открытом исследовании с введением повторных доз, в котором принимали участие взрослые пациенты с диагностированными метастазами в костях вследствие рака молочной железы или предстательной железы, получавшие текущее лечение деносуабом или золедроновой кислотой в течение по меньшей мере 3 месяцев. В начале исследования все пациенты имели уровень РТН в плазме выше 70 пг/мл, что указывало на ВГПТ, уровень кальция менее 9,8 мг/дл, соотношение Ca:Cr $\leq 0,25$ (≤ 250 мг/г креатинина) в разовой порции мочи и рассчитанную скорость клубочковой фильтрации выше 15 мл/мин/1,73 м². Двадцать четыре (24) пациента, имеющие диагностированные костные метастазы вследствие карциномы молочной железы или предстательной железы, получали в течение срока вплоть до 52 недель одну или более капсул, содержащих 0 мкг 25-гидроксивитамина D₃ в составе с модифицированным высвобождением. Деносуаб или золедроновую кислоту вводили в соответствии с обычным стандартом медицинской помощи для состояния каждого из пациентов. Пациенты, для которых обычный стандарт медицинской помощи требовал приема пищевых добавок кальция и/или витамина D, получали менее 1000 мг/сутки элементарного кальция и/или 2000 МЕ/сутки или менее витамина D (эргокальциферола и/или хлоркальциферола). Пациенты не принимали никаких других аналогов витамина D (например, кальцитриол, парикальцитол, доксеркальциферол и так далее).

52-недельное исследование состояло из 40-недельной фазы эскалации дозы, с последующей 12-недельной поддерживающей фазой. В конце поддерживающей фазы была двухнедельная фаза последующего наблюдения. В начале исследования все пациенты получали начальную суточную дозу 30 мкг 25-гидроксивитамина D₃, которая возрастала с четырехнедельными интервалами на протяжении фазы эскалации дозы до максимальной суточной дозы 300 мкг. Суточная доза, достигнутая к концу фазы эскалации дозы, была суточной дозой, вводимой на протяжении поддерживающей фазы. Пациенты, имеющие сывороточный уровень кальция $\leq 10,3$ мг/дл на протяжении исследования, таким образом, получали суточную дозу: 30 мкг 25-гидроксивитамина D₃ в начале исследования; 60 мкг 25-гидроксивитамина D₃ через 4 недели; 90 мкг 25-гидроксивитамина D₃ через 8 недель; 120 мкг 25-гидроксивитамина D₃ через 12 недель; 150 мкг 25-гидроксивитамина D₃ через 16 недель; 180 мкг 25-гидроксивитамина D₃ через 20 недель; 210 мкг 25-гидроксивитамина D₃ через 24 недели; 240 мкг 25-гидроксивитамина D₃ через 28 недель; 270 мкг 25-гидроксивитамина D₃ через 32 недели и 300 мкг 25-гидроксивитамина D₃ через 36 недель и на протяжении поддерживающей фазы. Для пациентов, имеющих сывороточный уровень кальция, превышающий 10,3 мг/дл, в течение двух последовательных посещений, дозирование приостанавливали до тех пор, пока сывороточный уровень кальция не возвращался к значению $< 10,0$ мг/дл, а затем возобновляли лечение при сокращенной суточной дозе и вводили их в 12-недельную поддерживающую фазу, с дальнейшим 2-недельным периодом последующего наблюдения.

Образцы крови собирали с 2-недельными интервалами для мониторинга сывороточных уровней кальция и фосфора. Образцы собирали с 4-недельными интервалами для мониторинга уровней РТН и РТНгР в плазме и общих сывороточных уровней 25-гидроксивитамина D, 24,25-дигидроксивитамина D₃, кальцитриола, а также свободного и общего кальцифедиола. Сывороточные уровни метаболитов витамина D, а также маркеров костного метаболизма, иммунную функцию и опухолевую нагрузку определяли в начале фазы эскалации дозы, а также в начале и в конце поддерживающей фазы. Образцы мочи собирали с 4-недельными интервалами для мониторинга соотношения Ca/Cr и химических показателей мочи. Генотип витамин D-связывающего белка определяли для каждого субъекта в начале фазы эскалации дозы.

Сывороточные уровни кальция постепенно возрастали в фазе эскалации дозы, в то время как содержание РТН в плазме снижалось. Когда уровни РТН в плазме слишком снижены, сывороточное содержание кальция возрастает более быстро при продолжающейся эскалации дозы, увеличивая риск развития гиперкальциемии. У пациентов наблюдали значительное возрастание общих сывороточных уровней 25-гидроксивитамина D, 1,25-дигидроксивитамина D и 24,25-дигидроксивитамина D, а также снижение уровней РТН в плазме. Пациенты, получавшие начальный уровень дозы 30 мкг 25-гидроксивитамина D₃, имели средние сывороточные уровни 25-гидроксивитамина D примерно 50 нг/мл. Пациенты, получавшие уровень дозы 90 мкг 25-гидроксивитамина D₃, имели средние сывороточные уровни 25-гидроксивитамина D примерно 100 нг/мл. Пациенты, получавшие наивысший уровень дозы 300 мкг 25-гидроксивитамина D₃, имели средние сывороточные уровни 25-гидроксивитамина D от примерно 200 до примерно 300 нг/мл, например, примерно 230 нг/мл. Результаты данного исследования указывают на то, что состав 25-гидроксивитамина D₃ с модифицированным высвобождением является эффективным для повышения общих сывороточных уровней 25-гидроксивитамина D, не вызывая неприемлемые побочные эффекты, связанные с метаболизмом кальция и РТН.

Пример 10

Изучение эффективности состава у пациентов с метастатическим заболеванием костей, получающих лечение антирезорбтивным средством.

Эффективность перорального состава 25-гидроксивитамина D₃ с модифицированным высвобождением для повышения сывороточных уровней 25-гидроксивитамина D и 1,25-дигидроксивитамина D, а также для задержки прогрессирования рака изучали в 6-месячном рандомизированном, двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием взрослых пациентов с диагностированными метастазами в костях вследствие рака молочной железы или предстательной железы, получающих текущее лечение деносумабом или золедроновой кислотой в течение по меньшей мере 3 месяцев. Пациенты получали одну или более капсул, содержащих 30 мкг 25-гидроксивитамина D₃ в составе с модифицированным высвобождением, или плацебо. Деносумаб или золедроновую кислоту вводили в соответствии с обычным стандартом медицинской помощи для состояния каждого из пациентов. Пациенты, для которых обычный стандарт медицинской помощи требовал приема пищевых добавок кальция и/или витамина D, получали менее 1000 мг/сутки элементарного кальция и/или 2000 МЕ/сутки или менее витамина D (эргокальциферола и/или хлоркальциферола). Образцы собирали с интервалами в месяц для мониторинга уровней в сыворотке и моче кальция, уровней РТН в плазме и общих сывороточных уровней 25-гидроксивитамина D. Сывороточные уровни маркеров опухолевой нагрузки и костного метаболизма, а также прогрессирование рака оценивали с 3-месячными интервалами.

Было обнаружено, что у пациентов, получавших 25-гидроксивитамин D₃, имело место большее увеличение сывороточного уровня кальция и снижение уровня РТН в плазме, что приводит к снижению риска развития гипокальциемии, по сравнению с пациентами, получающими плацебо. Пациенты, получавшие деносумаб или золедроновую кислоту и 25-гидроксивитамин D, имели более длительную временную задержку до появления дополнительных костных метастазов, по сравнению с пациентами, получавшими деносумаб или золедроновую кислоту в сочетании с плацебо. Результаты данного исследования указывают на то, что состав 25-гидроксивитамина D₃ с модифицированным высвобождением является эффективным для повышения общих сывороточных уровней 25-гидроксивитамина D, 1,25-дигидроксивитамина D, а также для задержки прогрессирования рака, не вызывая неприемлемые побочные эффекты, связанные с метаболизмом кальция и РТН.

Пример 11

Изучение эффективности состава у пациентов с метастатическим заболеванием костей, получающих лечение антирезорбтивным средством для предотвращения ССС.

Эффективность перорального состава 25-гидроксивитамина D₃ с модифицированным высвобождением для продления времени до первого после лечения ССС изучали в 24-месячном рандомизированном, двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием взрослых мужчин с резистентным к кастрации раком предстательной железы, метастазировавшим в кости, или взрослых женщин с эстрогеннезависимым раком молочной железы, метастазировавшим в кости, получающих текущее лечение деносумабом или золедроновой кислотой в течение по меньшей мере 3 месяцев. Пациенты получали одну или более капсул, содержащих 30 мкг 25-гидроксивитамина D₃ в составе с модифицированным высвобождением, или плацебо. Деносумаб или золедроновую кислоту вводили в соответствии с обычным стандартом медицинской помощи для состояния каждого из пациентов. Пациентов контролировали на ССС, в том числе с помощью соответствующих неинвазивных методов визуализации, а также на сывороточные маркеры опухолевой нагрузки и костного метаболизма с 3-месячными интервалами, и с интервалами в месяц на уровни в сыворотке и моче кальция и уровни РТН в плазме. Прогрессирование рака отслеживали с интервалами в квартал.

Было обнаружено, что у пациентов, получавших 25-гидроксивитамин D₃, имело место большее увеличение сывороточного уровня кальция и снижение уровня РТН в плазме, что приводит к снижению риска развития гипокальциемии, по сравнению с пациентами, получающими плацебо. Пациенты, получавшие деносумаб или золедроновую кислоту и 25-гидроксивитамин D, имели более длительную временную задержку до появления дополнительных костных метастазов или ССС, по сравнению с пациентами, получавшими деносумаб или золедроновую кислоту в сочетании с плацебо. Результаты данного исследования указывают на то, что состав 25-гидроксивитамина D₃ является эффективным для значительного увеличения наблюдаемого периода времени до появляющегося после лечения ССС и для ингибирования прогрессирования опухоли, в сравнении с плацебо.

В вышеприведенном описании изложены, в целом, аспекты изобретения, имеющие характерные признаки. В связи с этим, следует четко понимать, что настоящее изобретение не ограничено способами или деталями процесса изготовления, химическим составом или вариантами применения, описанными в настоящем документе. Любые другие вариации процесса изготовления, химического состава или вариантов применения следует считать очевидными в качестве альтернативных вариантов осуществления настоящего изобретения. Другие преимущества и более глубокое понимание конкретных модификаций, вариаций состава, а также химических и физических особенностей данного изобретения будут доступны при изучении подробного описания.

Кроме того, понятно, что фразеология и терминология, используемые в настоящем документе, слу-

жат для целей описания и не должны рассматриваться как ограничивающие. В тексте спецификации и следующей далее формулы изобретения, если из контекста не следует иное, термины "включающий", "имеющий" и "закрывающий в себе", а также их вариации, должны охватывать указанные целые числа, этапы и их эквиваленты, а также дополнительные объекты и их эквиваленты.

В тексте заявки, если композиции описаны как включающие компоненты или материалы, предусмотрено, что композиции также могут состоять по существу из, или состоять из, любого сочетания перечисленных компонентов или материалов, если не указано иначе. Аналогично, если способы описаны как включающие конкретные этапы, предусмотрено, что способы также могут состоять по существу из, или состоять из, любого сочетания перечисленных этапов, если не указано иначе. Изобретение, иллюстративно описанное в настоящем документе, соответствующим образом может быть осуществлено на практике в отсутствие какого-либо элемента или этапа, который конкретно не указан в настоящем документе.

Представленное выше описание приведено исключительно для ясности понимания, и не накладывает никакие ненужные ограничения на изобретение, поскольку модификации, находящиеся в пределах объема изобретения, могут быть очевидны для специалиста в данной области. Все патенты, публикации и литературные источники, цитированные в настоящем документе, включены посредством ссылки в полном объеме. В случае конфликта между настоящим изобретением и включенными патентами, публикациями и литературными источниками, настоящее изобретение должно иметь преимущественную силу.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для лечения или предотвращения гипокальциемии у пациента, которого лечат средством, которое повышает риск гипокальциемии, содержащая (а) состав с контролируемым высвобождением, содержащий 25-гидроксивитамин D в восковой матрице, которая обратимо связывает и контролируемым образом высвобождает эффективное количество 25-гидроксивитамина D, и стабилизирующий адъювант, содержащий гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), и (b) средство, которое повышает риск развития гипокальциемии, где 25-гидроксивитамин D выбран из группы, состоящей из 25-гидроксивитамина D₂, 25-гидроксивитамина D₃, 25-гидроксивитамина D₄, 25-гидроксивитамина D₅, 25-гидроксивитамина D₇, а также их сочетаний.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где пациент получает, получал ранее или будет получать лечение противораковым средством.

3. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, где средство, которое повышает риск развития гипокальциемии, выбрано из группы, состоящей из антирезорбтивных средств, противосудорожных средств, кортикостероидов, средств против гиперкальциемии, противомикробных средств, а также их сочетаний.

4. Фармацевтическая композиция по п.3, где средство против гиперкальциемии представляет собой цинакальцет.

5. Фармацевтическая композиция по п.3, где антирезорбтивное средство выбрано из группы, состоящей из бисфосфонатов, избирательных модуляторов рецепторов эстрогенов, кальцитонина, гормонов, моноклональных антител, а также их сочетаний.

6. Фармацевтическая композиция по п.3, где антирезорбтивное средство содержит ингибитор RANKL.

7. Фармацевтическая композиция по п. 6, где ингибитор RANKL представляет собой деносуаб.

8. Фармацевтическая композиция по п. 5, где антирезорбтивное средство содержит бисфосфонат.

9. Фармацевтическая композиция по п.8, где бисфосфонат представляет собой золедроновую кислоту.

10. Фармацевтическая композиция по п.2, где противораковое средство выбрано из группы, состоящей из азациитидина, азатиоприна, бевацизумаба, блеомицина, капецитабина, карбоплатина, хлорамбуцила, цисплатина, циклофосфамида, цитарабина, даунорубицина, доцетаксела, доксифлуридина, доксорубицина, эпирубицина, этопозиды, фторурацила, гемцитабина, герцептина, идарубицина, мехлорэтамидина, мелфалана, меркаптопурина, метотрексата, митоксантрона, оксалиплатина, паклитаксела, тафлупозиды, тенипозиды, тиогуанина, ретиноевой кислоты, валрубицина, винбластин, винкристина, виндезина, винорелбина, ингибиторов рецепторов тирозинкиназы, а также их сочетаний.

11. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где 25-гидроксивитамин D содержит 25-гидроксивитамин D₃ и/или 25-гидроксивитамин D₂.

12. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где состав с контролируемым высвобождением выбран из группы, состоящей из состава с замедленным высвобождением, состава с отсроченным высвобождением и состава с отсроченным замедленным высвобождением.

13. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, дополнительно содержащая масляную среду.

14. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, где состав с контролируемым высвобождением содержит от приблизительно 10 мас.% до приблизительно 15 мас.% HPMC.

15. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, содержащая от 1 мкг

до 1000 мкг 25-гидроксивитамина D.

16. Фармацевтическая композиция по п.13, содержащая от 1 мкг до 500 мкг 25-гидроксивитамина D.

17. Фармацевтическая композиция по п.16, содержащая от 30 мкг до 300 мкг 25-гидроксивитамина D.

18. Фармацевтическая композиция по п.17, где 25-гидроксивитамин D₃ присутствует в количестве 30 мкг, 60 мкг, 90 мкг, 120 мкг, 150 мкг, 180 мкг, 210 мкг, 240 мкг, 270 мкг или 300 мкг.

19. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, содержащая золедроновую кислоту или деносумаб и от 1 мкг до 1000 мкг 25-гидроксивитамина D₃ в капсулированном или таблетированном составе с замедленным высвобождением.

20. Фармацевтическая композиция по п.19, содержащая деносумаб в количестве 60 мг или 120 мг.

21. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где лечение или предотвращение гипокальциемии лечит или предотвращает ятрогенную гипокальциемию и вторичный гиперпаратиреоз у пациента.

22. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где лечение или предотвращение гипокальциемии увеличивает минеральную плотность костной ткани у пациента.

23. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где лечение или предотвращение гипокальциемии снижает уровень в крови маркера костной резорбции у пациента.

24. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где лечение или предотвращение гипокальциемии лечит боли в костях у пациента.

25. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где лечение или предотвращение гипокальциемии увеличивает время до первого после лечения события, связанного со скелетом, у пациента.

26. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где лечение или предотвращение гипокальциемии эффективно восстанавливает уровни в крови 25-гидроксивитамина D до по меньшей мере 30 нг/мл и поддерживает содержание в крови 25-гидроксивитамина D на таких оптимальных уровнях.

27. Фармацевтическая композиция по п.26, где уровни 25-гидроксивитамина D в крови восстанавливают и поддерживают без существенного увеличения сывороточного кальция, сывороточного фосфора, отношения сывороточного 24,25-гидроксивитамина D к сывороточному 25-гидроксивитамину D₃.

28. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, которая изготовлена таким образом, что 25-гидроксивитамин D вводится после введения средства против гиперкальциемии.

29. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где пациент имеет остеопороз.

30. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где пациент имеет рак.

31. Фармацевтическая композиция по п.30, где рак выбран из группы, состоящей из рака костей, рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака толстой кишки, рака эндометрия, рака почки, лейкоза, рака легкого, лимфомы, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака кожи, рака щитовидной железы, а также их метастатических форм.

32. Фармацевтическая композиция по п.31, где пациент имеет метастатический рак костей, метастатический рак предстательной железы, метастатический рак легкого и/или метастатический рак молочной железы или имеет опухоль кости.

33. Фармацевтическая композиция по п.32, где пациент имеет метастазы в кость от солидной опухоли.

34. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где пациент имеет нарушения функции почек.

35. Фармацевтическая композиция по п.34, где пациент имеет нарушение функции почек, связанное с хронической почечной недостаточностью стадии 1, 2, 3, 4 или 5.

36. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где эффективное количество 25-гидроксивитамина D является эффективным для (A) восстановления или поддержания у пациента сывороточного содержания кальция на уровне по меньшей мере примерно 8,0 мг/дл, (B) повышения у пациента сывороточного содержания 25-гидроксивитамина D до уровня по меньшей мере 30 нг/мл, (C) снижения у пациента сывороточного уровня паратиреоидного гормона, (D) снижения у пациента сывороточных уровней родственного паратиреоидному гормону пептида, (E) повышения у пациента сывороточного содержания 1,25-дигидроксивитамина D до уровня выше нормального диапазона, (F) достижения или поддержания безопасных сывороточных уровней фосфора и лечения или предотвращения гипофосфатемии, (G) оказания положительного эффекта на сывороточный уровень маркера остеогенеза у пациента в большей степени, чем это достигается при лечении только антирезорбтивным средством, и/или (H) для снижения у пациента сывороточного уровня маркера костной резорбции.

37. Фармацевтическая композиция по п.36, где маркер костной резорбции выбран из группы, состоящей из PTHrP, FGF23, NTX, CTX, TRAC-5b, а также их сочетаний.

38. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где эффективное количество

во 25-гидроксивитамина D является эффективным для (А) поддержания на прежнем уровне или уменьшения опухолевой нагрузки у пациента.

39. Фармацевтическая композиция по п.38, где маркер опухолевой нагрузки выбран из группы, состоящей из СЕА, СА 125, СА15-3, СА 27-29, специфического для предстательной железы антигена (PSA), а также их сочетаний.

40. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, которая представляет собой пероральный состав с замедленным высвобождением.

41. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где эффективное количество 25-гидроксивитамина абсорбируется преимущественно в подвздошной кишке и/или толстой кишке пациента.

42. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где пациент нуждается в дополнительной терапии для лечения или предотвращения гипокальциемии.

43. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где указанный пациент имеет (А) остеопороз или (В) рак, выбранный из группы, состоящей из рака костей, рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака толстой кишки, рака эндометрия, рака почки, лейкоза, рака легкого, лимфомы, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака кожи, рака щитовидной железы, а также их метастатических форм или (С) метастатический рак костей, метастатический рак предстательной железы, метастатический рак легкого и/или метастатический рак молочной железы, (D) опухоль кости или костные метастазы от солидной опухоли, или (Е) нарушение функции почек или нарушение функции почек, связанное с хронической почечной недостаточностью стадии 1, 2, 3, 4 или 5.

44. Набор для лечения или предотвращения гипокальциемии у пациента, которого лечат средством, которое повышает риск гипокальциемии, содержащий (а) состав с контролируемым высвобождением, содержащий 25-гидроксивитамин D в восковой матрице, которая обратимо связывает и контролируемым образом высвобождает эффективное количество 25-гидроксивитамина D, и стабилизирующий адъювант, содержащий гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), и (b) средство, которое повышает риск развития гипокальциемии, где 25-гидроксивитамин D выбран из группы, состоящей из 25-гидроксивитамина D₂, 25-гидроксивитамина D₃, 25-гидроксивитамина D₄, 25-гидроксивитамина D₅, 25-гидроксивитамина D₇, а также их сочетаний.

45. Набор по п.44, где пациент получает, получал ранее или будет получать лечение противораковым средством.

46. Набор по п.44 или 45, где 25-гидроксивитамин D находится в форме капсулы.

47. Набор по любому из пп.44-46, где состав с контролируемым высвобождением представляет собой капсулированный или таблетированный состав с замедленным высвобождением.

48. Набор по п.47, в котором состав с контролируемым высвобождением содержит от 1 мкг до 500 мкг 25-гидроксивитамина D.

49. Набор по п.48, содержащий от 30 мкг до 500 мкг 25-гидроксивитамина D.

