(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115768412 A
(43)申请公布日 2023.03.07

(21)申请号 202180038341.6

(22)申请日 2021.05.31

(30)优先权数据
PCT/IB2021/000220 2021.04.06 IB
63/032,714 2020.05.31 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.11.25

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2021/000376 2021.05.31

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/245458 EN 2021.12.09

(71)申请人 艾尔金制药有限公司
地址 爱尔兰沃特福德

(72)发明人 雷姆·伊拉曼·埃尔西迪希
科尔姆·纳尔蒂

(74)专利代理机构 北京德琦知识产权代理有限公司 11018
专利代理师 潘怀仁 康泉

(51)Int.Cl.
A61K 9/48(2006.01)

权利要求书4页 说明书40页 附图9页

(54)发明名称

硬胶囊剂型和其用途

(57)摘要

本文提供了容纳维生素D化合物的硬胶囊剂型和其制备和使用方法。

CN 115768412 A

1.一种硬胶囊剂型,其包括硬壳胶囊,所述硬壳胶囊容纳固体或半固体组合物,所述固体或半固体组合物包括25-羟基维生素D化合物,所述硬壳胶囊包括纤维素醚和胶凝剂。

2.根据权利要求1所述的硬胶囊剂型,其中所述纤维素醚包括烷基链中具有1至4个碳原子的羟烷基取代的纤维素醚。

3.根据前述权利要求中任一项所述的硬胶囊剂型,其中所述纤维素醚包括选自由以下构成的组的一者或多者:甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟乙基乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。

4.根据前述权利要求中任一项所述的硬胶囊剂型,其中所述纤维素醚作为2%水溶液在20℃下的粘度在3cps至15cps或5cps至10cps的范围内或为约6cps。

5.根据前述权利要求中任一项所述的硬胶囊剂型,其中所述纤维素醚在所述硬壳胶囊中以在所述硬壳胶囊的约95重量%至99.98重量%的范围内的量存在。

6.根据前述权利要求中任一项所述的硬胶囊剂型,其中所述胶凝剂是选自由以下构成的组的一者或多者:天然海藻、天然种子胶、天然植物渗出物、天然水果提取物、生物合成胶和生物合成加工淀粉。

7.根据前述权利要求中任一项所述的硬胶囊剂型,其中所述胶凝剂是选自由以下构成的组的一者或多者:藻酸盐、琼脂胶、瓜尔胶、槐豆胶(角豆)、卡拉胶(包含κ-卡拉胶和/或ι-卡拉胶)、他拉胶、阿拉伯胶、印度树胶、大叶卡雅楝树胶(Khaya grandifolia gum)、黄蓍胶、刺梧桐树胶、果胶、阿拉伯(阿拉伯聚糖)、黄原胶、结冷胶、淀粉、魔芋甘露聚糖(Konjac mannan)、半乳甘露聚糖、海萝聚糖、胞外多糖、黄原胶、乙酰胶、结冷胶、威兰胶、鼠李胶、红藻胶、琥珀酰聚糖、硬葡聚糖、裂褶菌素、罗望子胶、可得然胶、普鲁兰多糖和右旋糖酐。

8.根据前述权利要求中任一项所述的硬胶囊剂型,其中所述胶凝剂是选自由以下构成的组的一者或多者:结冷胶、卡拉胶、果胶和普鲁兰多糖。

9.根据前述权利要求中任一项所述的硬胶囊剂型,其中所述胶凝剂以在所述硬壳胶囊的0.01重量%至50重量%、或0.1重量%至30重量%、或0.1重量%至20重量%、或0.1重量%至10重量%、或0.1重量%至2重量%或0.1重量%至1.0重量%的范围内的量存在。

10.根据前述权利要求中任一项所述的硬胶囊剂型,其中所述硬胶囊壳进一步包括胶凝促进剂。

11.根据权利要求10所述的硬胶囊剂型,其中所述胶凝促进剂包括钙阳离子、钾阳离子或钠阳离子。

12.根据前述权利要求中任一项所述的硬胶囊剂型,其中所述硬壳胶囊在3号至5号胶囊的范围内,任选地是4号胶囊。

13.根据前述权利要求中任一项所述的硬胶囊剂型,其中包括所述25-羟基维生素D的所述组合物包括:

基于所述硬胶囊壳中的填充材料的总重量,约20wt.%至约36wt.%的蜡,任选地是不易消化的蜡,任选地是石蜡;

基于容纳在所述硬胶囊壳中的所述组合物的总重量,约25wt.%至约41wt.%的油性媒剂,任选地是不易消化的油,任选地是矿物油。

14.根据权利要求13所述的硬胶囊剂型,其中包括所述25-羟基维生素D的所述组合物进一步包括:基于容纳在所述硬胶囊壳中的所述组合物的总重量,约2wt.%至约18wt.%的

稳定剂,任选地是纤维素醚,任选地是羟丙甲纤维素。

15.根据权利要求13或14所述的硬胶囊剂型,其中包括所述25-羟基维生素D的所述组合物进一步包括:基于容纳在所述硬胶囊壳中的所述组合物的总重量,约10wt.%至约26wt.%的乳化剂,任选地是包含长链饱和和不饱和脂肪酸的单甘油基酯和二甘油基酯的混合物,任选地是单酸甘油酯和二酸甘油酯NF的混合物。

16.根据权利要求13至15中任一项所述的硬胶囊剂型,其中包括所述25-羟基维生素D的所述组合物进一步包括:基于容纳在所述硬壳胶囊中的所述组合物的总重量,约3wt.%至约17wt.%的吸收增强剂,任选地是甘油的脂肪酸酯和PEG酯,任选地是月桂酰聚氧甘油酯(44/14)。

17.根据前述权利要求中任一项所述的硬胶囊剂型,其中包括所述25-羟基维生素D的所述组合物包括以下组分的混合物,其中所有量都以基于容纳在所述硬壳胶囊中的所述组合物的总重量的重量指定:

骨化二醇:约0.01%至0.03%或0.0194%;

石蜡:约25%至30%、或27.95%;

矿物油:约30%至35%、或32.26%;

羟丙甲纤维素k100:约7%至13%、或9.98%;

单甘油基酯和二甘油基酯:约14.5%至20.5%、或17.5%;

月桂酰聚氧甘油酯:约7%至13%、或9.73%;

脱水乙醇:约2%至4%、或2.54%;以及

BHT:约0.05%至0.05%、或0.02%。

18.根据权利要求17所述的硬胶囊剂型,其中容纳在所述硬壳胶囊中的25-羟基维生素D组合物的量小于170mg或在约150mg至约160mg的范围内。

19.根据权利要求1至12中任一项所述的硬胶囊剂型,其中包括所述25-羟基维生素D的所述组合物包括以下组分的挤出-滚圆混合物,其中所有量都以基于容纳在所述硬壳胶囊中的所述组合物的总重量的重量指定:

骨化二醇:约0.01%至1%、或0.03%;

中链三酸甘油酯:约5%至约15%、或10%;

丁基化羟基甲苯:约0.01%至约0.05%、或0.03%;

微晶纤维素:约30%至约50%、或38.44%;

乙基纤维素:约10%至约30%、或20%;

山嵛酸甘油酯:约10%至约30%、或20%;

低粘度羟丙基甲基纤维素:约3%至约8%、或5%;

聚乙二醇化甘油酯:约3%至约8%、或5%;

滑石:约0.5%至约2%、或1%;以及

调味剂:任选的、或约0.01%至约%、或0.5%。

20.根据前述权利要求中任一项所述的硬胶囊剂型,其中所述硬壳胶囊包括以下组分的混合物,其中所有量都以基于硬壳胶囊的总干重的重量指定:

结冷胶:约1%至10%、或5%;

二氧化钛:约0.01%至4%、或2%;以及

羟丙甲纤维素:qsp100。

21.根据前述权利要求中任一项所述的硬胶囊剂型,其中所述硬壳胶囊是4号胶囊。

22.根据前述权利要求中任一项所述的硬胶囊剂型,其中所述剂型在酸性介质中,任选地在pH 1.2或pH 1.5酸性介质中并且进一步任选地在37℃下,在两小时内释放不超过约7%或不超过约5%的调配物中的所述25-羟基维生素D。

23.根据权利要求22所述的硬胶囊剂型,其中在酸性介质中的所述释放是在pH1.2介质中在37℃下持续两小时,随后在pH 6.8缓冲介质中进行测量来测量的,并且所述剂型在4小时时间点释放至多40%的所述调配物中的所述25-羟基维生素D。

24.根据权利要求23所述的硬胶囊剂型,其中所述剂型在6小时时间点释放至少60%的所述调配物中的所述25-羟基维生素D。

25.根据权利要求24所述的硬胶囊剂型,其中所述剂型在8小时时间点释放至少80%的所述调配物中的所述25-羟基维生素D。

26.根据权利要求1至21中任一项所述的硬胶囊剂型,其中在酸性介质中的所述释放是在pH 1.2介质中在37℃下持续两小时,随后在pH 6.8缓冲介质中进行测量来测量的,并且所述剂型在2小时时间点释放至多30%的所述调配物中的所述25-羟基维生素D,在6小时时间点释放≥50%且≤75%的所述调配物中的所述25-羟基维生素D,并且在12小时时间点释放≥80%的所述调配物中的所述25-羟基维生素D。

27.根据权利要求23所述的硬胶囊剂型,其中所述剂型通过避免所述25-羟基维生素D或骨化二醇的降解而在暴露于此类酸性条件之后提供较高程度的25-羟基维生素D或骨化二醇回收率。

28.根据前述权利要求中任一项所述的硬胶囊剂型,其中所述剂型包括在施用之后的首个24小时内在成人中提供至少7ng/ml且不大于30ng/ml、或至少8ng/ml且不大于16ng/ml或至少10ng/ml且不大于14ng/ml的血清总25-羟基维生素D升高的量的25-羟基维生素D。

29.根据权利要求28所述的硬胶囊剂型,其包括在30μg至1800μg、或450μg至1800μg、或30μg至1000μg或30μg至300μg的范围内的量的25-羟基维生素D。

30.根据权利要求27或28所述的硬胶囊剂型,考虑到生物利用度,其包括在约30μg至约130μg的范围内的有效剂量的25-羟基维生素D,任选地考虑到具有经给药后42天的范围计算的10%生物利用度的调配物,其包括大于45μg、至少50μg、至少60μg、至少70μg、至少80μg、或至少90μg、或在50μg至180μg的范围内或在70μg至110μg的范围内的有效剂量。

31.根据权利要求1至27中任一项所述的硬胶囊剂型,其中所述剂型包括在给药之后的首个24小时内在成人中提供小于3ng/ml的血清总25-羟基维生素D升高的量的25-羟基维生素D。

32.根据前述权利要求中任一项所述的硬胶囊剂型,其中当每日给药60μg时,所述剂型提供血清25-羟基维生素D的在12.5ng/ml至104.9ng/ml的范围内的基线调整的稳态Cmax。

33.根据权利要求32所述的硬胶囊剂型,其中当每日给药60μg时,所述剂型提供血清25-羟基维生素D的在25ng/ml至98ng/ml的范围内的基线调整的稳态Cmax。

34.根据权利要求32所述的硬胶囊剂型,其中当每日给药60μg时,所述剂型提供血清25-羟基维生素D的在大于98ng/ml且至多104.9ng/ml的范围内的基线调整的稳态Cmax。

35.根据前述权利要求中任一项所述的硬胶囊剂型,其特征在于,每日给药30μg强度的

所述剂型提供至少30ng/ml的稳态血清25-羟基维生素D浓度。

36.根据权利要求35所述的硬胶囊剂型，其特征在于，在至少80％的患者中，每日给药30μg强度的所述剂型提供至少50ng/ml的稳态血清25-羟基维生素D浓度。

37.根据权利要求35所述的硬胶囊剂型，其特征在于，每日给药60μg强度的所述剂型提供至少50ng/ml的稳态血清25-羟基维生素D浓度。

38.根据前述权利要求中任一项所述的硬胶囊剂型，其中所述25-羟基维生素D包括骨化二醇或由骨化二醇组成。

39.一种向有需要的受试者递送25-羟基维生素D或骨化二醇的方法，所述方法包括向所述受试者施用根据前述权利要求中任一项所述的硬壳胶囊调配物。

40.根据权利要求39所述的方法，其包括递送重复剂量的所述硬胶囊调配物以产生血清25-羟基维生素D或骨化二醇的在约25ng/ml至约98ng/ml的范围内的基线调整的稳态Cmax，任选地使用30μg剂量的25-羟基维生素D或骨化二醇来进行递送。

41.根据权利要求39所述的方法，其包括递送重复剂量的所述硬胶囊调配物以产生血清25-羟基维生素D或骨化二醇的在约12.5ng/ml至约104.9ng/ml 25-羟基维生素D或骨化二醇的范围内的基线调整的稳态Cmax，任选地使用60μg日剂量的25-羟基维生素D或骨化二醇来进行递送。

42.一种根据权利要求1至38中任一项所述的胶凝化的硬胶囊剂型的用途，其中所述剂型在酸性介质中，任选地在pH 1.2或pH 1.5酸性介质中并且进一步任选地在37℃下，在两小时内释放不超过约5％的容纳在所述剂型中的调配物中的所述25-羟基维生素D或骨化二醇，所述硬胶囊剂型用于容纳包括25-羟基维生素D或骨化二醇的组合物并且在所述剂型暴露于酸性条件之后提供所述25-羟基维生素D或骨化二醇的增加的回收率和/或减少的降解。

43.一种根据权利要求1至38中任一项所述的胶凝化的硬胶囊剂型的用途，其中所述剂型在酸性介质中，任选地在pH 1.2或pH 1.5酸性介质中并且进一步任选地在37℃下，在两小时内释放不超过约5％的容纳在所述剂型中的所述调配物中的所述25-羟基维生素D或骨化二醇，所述硬胶囊剂型用于容纳包括25-羟基维生素D或骨化二醇的组合物并且用于口服施用于哺乳动物。

44.一种根据权利要求1至38中任一项所述的胶凝化的硬胶囊剂型的用途，其中所述剂型在酸性介质中，任选地在pH 1.2或pH 1.5酸性介质中并且进一步任选地在37℃下，在两小时内释放不超过约5％的容纳在所述剂型中的所述调配物中的所述25-羟基维生素D或骨化二醇，所述硬胶囊剂型用于容纳包括25-羟基维生素D或骨化二醇的组合物并且将所述剂型暴露于酸性条件下，任选地暴露于小于pH 4.5，并且任选地小于pH 3.5的酸性条件。

硬胶囊剂型和其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请是于2021年4月6日提交的PCT申请PCT/IB21/00220的继续申请，并且在此根据35U.S.C.§119(e)要求于2020年5月31日提交的美国临时专利申请第63/032,714号的权益。其公开内容在此通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本公开总体上涉及一种适用于维生素D活性化合物的剂型，例如涉及一种用于递送25-羟基维生素D化合物的硬胶囊调配物和其在治疗中的用途。

背景技术

[0004] 例如，美国专利第8,2207,149号、第8,426,391号、第9,861,644号和美国专利申请公开第2019/0083513A1号以及国际专利申请公开WO 2020/044314 A1中已经描述了缓释骨化二醇(ERC)剂型和相关方法，所述美国专利、美国专利申请公开和国际专利申请公开的全部公开内容通过引用并入本文。经FDA批准的产物以软质植物基(Optishell®)胶囊的形式作为Rayaldee® (骨化二醇)缓释胶囊销售。

发明内容

[0005] 本公开的一方面是一种硬胶囊剂型，其包括硬壳胶囊，所述硬壳胶囊容纳固体或半固体组合物，所述固体或半固体组合物包括25-羟基维生素D化合物，所述硬壳胶囊包括纤维素醚和胶凝剂。

[0006] 本公开的另一方面是一种硬胶囊剂型，其包括硬壳胶囊，所述硬壳胶囊容纳固体或半固体组合物，所述固体或半固体组合物包括25-羟基维生素D化合物，所述硬壳胶囊包括纤维素醚。

[0007] 本公开的另一方面是一种向有需要的受试者递送25-羟基维生素D或骨化二醇的方法，所述方法包括向所述受试者施用本公开的硬壳胶囊剂型。类似地，本公开的方面是一种向有需要的受试者施用根据本公开的硬壳胶囊剂型的用途。有需要的受试者可以是任何需要25-羟基维生素D的人，或者患有本文所描述的疾病或病状的人。

[0008] 本公开的另一方面是一种本公开的胶凝化的硬胶囊剂型的用途，其中所述剂型在酸性介质中，任选地在pH 1.2或pH 1.5酸性介质中并且进一步任选地在37℃下，在两小时内释放不超过约5％的容纳在所述剂型中的调配物中的所述25-羟基维生素D或骨化二醇，所述硬胶囊剂型用于容纳包括25-羟基维生素D或骨化二醇的组合物并且在所述剂型暴露于酸性条件之后提供所述25-羟基维生素D或骨化二醇的增加的回收率和/或减少的降解。

[0009] 本公开的另一方面是一种本公开的胶凝化的硬胶囊剂型的用途，其中所述剂型在酸性介质中，任选地在pH 1.2或pH 1.5酸性介质中并且进一步任选地在37℃下，在两小时内释放不超过约5％的容纳在所述剂型中的所述调配物中的所述25-羟基维生素D或骨化二醇，所述硬胶囊剂型用于容纳包括25-羟基维生素D或骨化二醇的组合物并且用于口服施用

于哺乳动物。

[0010] 4本公开的另一方面是一种本公开的胶凝化的硬胶囊剂型的用途，其中所述剂型在酸性介质中，任选地在pH 1.2或pH 1.5酸性介质中并且进一步任选地在37℃下，在两小时内释放不超过约5％的容纳在所述剂型中的所述调配物中的所述25-羟基维生素D或骨化二醇，所述硬胶囊剂型用于容纳包括25-羟基维生素D或骨化二醇的组合物并且将所述剂型暴露于酸性条件下，任选地暴露于小于pH 4.5，并且任选地小于pH3.5的酸性条件

[0011] 本公开的另一方面是一种制备根据本公开的硬壳胶囊剂型的方法，所述方法包含将含有25-羟基维生素D的调配物安置在根据本公开的胶凝化羟丙甲纤维素硬壳胶囊中。25-羟基维生素D调配物可以任选地在安置在壳中之前加热，例如如果所述调配物是加热时更容易流动的固体或半固体调配物。壳可以任选地具有施加到其上的密封溶液，例如羟丙甲纤维素密封溶液。

[0012] 关于本文所描述的组合物和方法，设想任选的特征选自本文所提供的各个方面、实施例和实例，所述特征包含但不限于组分、其组成范围、取代基、条件和步骤。

[0013] 通过结合附图审阅以下具体实施方式，其它方面和优点对于本领域普通技术人员将是显而易见的。虽然所述方法、用途和组合物可能具有各种形式的实施例，但是下文的描述包含在理解本公开是说明性的情况下的具体实施例并且不旨在将本发明限制于本文所描述的具体实施例。

附图说明

[0014] 为了进一步便于理解本发明，在此附上八个附图。

[0015] 图1示出了口服施用900mcg调释骨化二醇软胶囊之后25-羟基维生素D_3的平均血清浓度曲线。

[0016] 图2示出了根据本公开的硬胶囊剂型的体外溶出曲线。

[0017] 图3示出了根据实例3的在患有继发性甲状旁腺功能亢进(SHPT)、3或4期慢性肾病(CKD)和维生素D不足的成人患者中重复给药ERC(Rayaldee®(骨化二醇)缓释胶囊)、IR骨化二醇、高剂量胆钙化醇以及帕立骨化醇加低剂量胆钙化醇时血清总25-D浓度随时间的变化。

[0018] 图4示出了根据实例3的在患有继发性甲状旁腺功能亢进(SHPT)、3或4期慢性肾病(CKD)和维生素D不足的成人患者中重复给药ERC(Rayaldee®(骨化二醇)缓释胶囊)、IR骨化二醇、高剂量胆钙化醇以及帕立骨化醇加低剂量胆钙化醇时VMR随时间的变化。

[0019] 图5示出了根据实例3的在患有继发性甲状旁腺功能亢进(SHPT)、3或4期慢性肾病(CKD)和维生素D不足的成人患者中重复给药ERC(Rayaldee®(骨化二醇)缓释胶囊)、IR骨化二醇、高剂量胆钙化醇以及帕立骨化醇加低剂量胆钙化醇时的血清总25-羟基维生素D应答率。

[0020] 图6示出了根据实例3的在患有继发性甲状旁腺功能亢进(SHPT)、3或4期慢性肾病(CKD)和维生素D不足的成人患者中重复给药ERC(Rayaldee®(骨化二醇)缓释胶囊)、IR骨化二醇、高剂量胆钙化醇以及帕立骨化醇加低剂量胆钙化醇时的血浆iPTH降低应答。

[0021] 图7示出了根据实例5的羟丙甲纤维素胶囊样品在pH 6.8介质(左)和两阶段溶出

过程(右)中的溶出曲线。

[0022] 图8示出了植物胶囊样品在pH 6.8介质(左)、两阶段溶出过程(中)和pH 1.2介质(右/下)中的溶出曲线。

具体实施方式

[0023] 本公开的剂型是维生素D化合物,例如25-羟基维生素D的硬胶囊调配物。虽然下文的一般性描述描述了25-羟基维生素D的组合物和用途,但是设想在每种情况下可以使用另一种维生素D化合物代替25-羟基维生素D化合物。还设想在提及25-羟基维生素D的每种情况下,骨化二醇可以是特定25-羟基维生素D化合物。本公开的另一方面是含有25-羟基维生素D化合物的缓释硬胶囊调配物,例如用于口服施用的缓释硬胶囊调配物。调配物还可以任选地具有迟释特性。在本文所描述的任何方法中,25-羟基维生素D化合物可以以如本文所描述的硬胶囊调配物的形式施用。

[0024] 令人惊讶地发现,当放置在硬明胶胶囊和硬HPMC胶囊中时,蜡基调配物(如用于Rayaldee® (骨化二醇)缓释胶囊中的蜡基调配物)使用两阶段溶出方法(在pH 1.2下2小时,然后转移到pH 6.8缓冲介质中),具体地在0-2小时与0-4小时的时间范围内无法提供匹配的溶出释放曲线。然而,使用胶凝化的HPMC硬胶囊壳,此类剂型可以被制成具有与Rayaldee® (骨化二醇)缓释胶囊非常匹配的溶出曲线。参见图2。还发现羟丙甲纤维素基硬胶囊壳虽然提供了比软胶囊更一致的破裂时间,但提供了更早的破裂时间。因此,为了实现与Rayaldee® (骨化二醇)缓释胶囊非常匹配的溶出释放曲线,增加蜡的量以减缓活性物质的释放速率。

[0025] 关于本文所描述的组合物和方法,设想任选的特征选自本文所提供的各个方面、实施例和实例,所述特征包含但不限于组分、其组成范围、取代基、条件和步骤。虽然本文所描述的方法和组合物能够以形式实施,但下文的描述包含认识到本公开是说明性的并且并不打算将本发明限制于本文中所描述的具体实施例的具体实施例。

[0026] 美国专利第5,264,223号和第5,431,917号描述了通过使用HPMC和如卡拉胶等胶凝剂生产的胶囊。据称此类胶囊的生产是在与明胶胶囊相似的温度设置下进行的。Shionogi Qualicaps公司(Shionogi Qualicaps Co.)(日本)生产含有作为胶凝助剂的卡拉胶(例如κ-卡拉胶和/或ι-卡拉胶)和作为胶凝促进剂的氯化钾的HPMC胶囊。美国专利第6,410,050B1描述了含有果胶和甘油的纤维素胶囊(包含HPMC)。美国专利第6,517,865B2号描述了具有如结冷胶等水状胶体和螯合剂(如EDTA、柠檬酸钠和柠檬酸)的HPMC胶囊。例如,所述美国专利描述了具有90重量%至99.98重量%的至少一种纤维素醚的胶囊材料,所述至少一种纤维素醚具有2%至10%的水含量和在2%水溶液中在20℃下测量的3至15cps的粘度;0.01重量%至5重量%的结冷胶;以及0.01重量%至8重量%的螯合剂,所述螯合剂选自由以下组成的组:EDTA、柠檬酸钠、柠檬酸及其组合。例如,设想使用含有至少一种纤维素醚,任选地HPMC的HPMC胶囊,所述HPMC胶囊具有2%至10%的水含量和在2%水溶液中在20℃下测量的3至15cps的粘度以及胶凝剂,任选地结冷胶,所述胶凝剂的量为约0.01重量%至约10重量%、或约1重量%至约8重量%、或约2重量%至约7重量%、或约4重量%至约6重量%或约5重量%。与不含胶凝助剂的HPMC胶囊相比,此类胶凝化HPMC胶囊被认为提供了更

慢的破裂或崩解时间，例如在胃中。另外地或可替代地，HPMC胶囊可以包括肠溶衣以延缓或防止胶囊壳在胃环境中的溶出或崩解。抗酸性介质溶出并溶出于中性和碱性介质的肠溶包衣材料是已知的并且包含例如丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、邻苯二甲酸乙酸纤维素、乙酸琥珀酸纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、虫胶、偏苯三酸乙酸纤维素、海藻酸钠、玉米蛋白和包含乙基纤维素、中链三酸甘油酯、油酸、海藻酸钠和硬脂酸的混合物的包衣溶液。不含胶凝剂或含有小百分比胶凝剂(例如0-4％w/w)的硬胶囊可以任选地进行肠溶包衣以在给药之后的0-2小时时间段内实现最小释放或零释放。

[0027] 硬壳胶囊主要基于纤维素醚或其混合物。本公开的硬壳胶囊不是明胶基胶囊。合适的纤维素醚是烷基链中具有1至4个碳原子的烷基和/或羟烷基取代的纤维素醚，例如甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟乙基乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素等。羟丙基甲基纤维素通常被称为羟丙甲纤维素，并且是特别设想的。本文结合羟丙甲纤维素描述了各种实例和实施例，并且在每种情况下，更一般地设想硬壳胶囊可以基于另一种纤维素醚或其混合物，如本文所描述的。纤维素醚或纤维素醚混合物的量可以是例如大于硬壳胶囊的50重量％、或至少60重量％、或至少70重量％、或至少80重量％、或至少90重量％，例如硬壳胶囊的95重量％至99.98重量％。纤维素醚或共混物在2％水溶液中在20℃下的粘度可以在3cps至15cps的范围内、或在5cps至10cps的范围内或为约6cps。

[0028] 硬壳胶囊包含胶凝剂。胶凝剂可以包含水状胶体。水状胶体可以含有如合成树胶等物品，所述合成树胶能够在不添加碱金属或碱土金属离子的情况下胶凝。水状胶体可以是阴离子多糖，例如结冷胶。水状胶体可以选自天然海藻、天然种子胶、天然植物渗出物、天然水果提取物、生物合成胶和生物合成加工淀粉。水状胶体可以包含选自以下的一种或多种类型：藻酸盐、琼脂胶、瓜尔胶、槐豆胶(角豆)、卡拉胶(例如κ-卡拉胶和/或ι-卡拉胶)、他拉胶、阿拉伯胶、印度树胶、大叶卡雅楝树胶(Khaya grandifolia gum)、黄蓍胶、刺梧桐树胶、果胶、阿拉伯(阿拉伯聚糖)、黄原胶、结冷胶、淀粉、魔芋甘露聚糖(Konjac mannan)、半乳甘露聚糖、海萝聚糖、以及其它胞外多糖，例如黄原胶、乙酰胶、结冷胶、威兰胶、鼠李胶、红藻胶、琥珀酰聚糖、硬葡聚糖、裂褶菌素、罗望子胶、可得然胶、普鲁兰多糖和右旋糖酐。硬壳胶囊中的水状胶体的量可以是硬壳胶囊的0.01重量％至50重量％、或0.1重量％至30重量％、或0.1重量％至20重量％、或0.1重量％至10重量％、或0.1重量％至2重量％或0.1重量％至1.0重量％。硬胶囊壳可以包含约0.01重量％至约10重量％的胶凝剂。胶凝剂可以包含结冷胶。

[0029] 硬壳胶囊可以进一步包含胶凝促进剂。胶凝促进剂可以选自例如铵、钙、镁、钾或钠阳离子，或者选自钙、钾或钠阳离子。阳离子可以通过使用水溶性铵盐、钙盐、镁盐、钾盐或钠盐提供。胶凝促进剂可以由有机酸的水溶性盐或无机酸的水溶性盐提供，并且在本文中可以被称为胶凝促进剂前体。例如，胶凝促进剂前体可以是选自以下的组中的一种或多种化合物：氯化铵、乙酸铵、泛酸钙、氯化钙、溴化钙、乳酸钙、硝酸钙、硫酸镁、乙酸钾、氯化钾、磷酸钾以及氯化钠。柠檬酸可以用作胶凝促进剂。例如，胶凝促进剂前体的量可以在硬壳胶囊的约0.1重量％至20重量％、或0.5重量％至15重量％或0.5重量％至10重量％的范围内。

[0030] 硬壳胶囊可以包含选自以下的组中的一种或多种佐剂：增塑剂、润滑剂、螯合剂、

着色剂、遮光剂和残留水分(例如,硬壳胶囊重量的1%至10%)的佐剂,以及通常用于此类目的的量。硬壳胶囊可以商业购买,或者通过本领域已知的方法制备。

[0031] 例如,硬胶囊壳可以具有任何合适的号以含有以期望的活性强度置于其中的调配物,例如在从000号至5号的标准号的范围内,例如000号、00E号、00号、0E号、0号、1号、2号、3号、4号或5号,或在3号至5号的范围内、或具体地3号或具体地4号。

[0032] 一旦被填充,硬壳任选地可以用羟丙甲纤维素溶液结合/密封,例如由低粘度等级(例如E3等级)制成的溶液,所述溶液作为2%溶液在20℃下的粘度为3mPa·s。例如,密封溶液可以以任何合适的量施加,例如在约0.002g/cap至0.02g/cap的范围内。例如,一方面,溶液可以以不影响溶出特性的速率施加,但是可以保护胶囊在使用液体内容物时不泄漏,或者在热区遇到的升高的温度(例如35℃至50℃)下,内容物可以变软或变成液体。

[0033] 硬壳胶囊含有可以是25-羟基维生素D调配物的维生素D调配物。在各个方面,制备剂型以口服施用25-羟基维生素D化合物。在各个实例中,25-羟基维生素D化合物包括25-羟基维生素D_2或25-羟基维生素D_3,或25-羟基维生素D_2和25-羟基维生素D_3的组合。特别设想在本文所公开的组合物和方法的任何和每个方面和实施例中,25-羟基维生素D化合物可以是25-羟基维生素D_3。如本文所使用的,术语"25-羟基维生素D化合物"是指25-羟基维生素D_3、25-羟基维生素D_2、25-羟基维生素D_4、25-羟基维生素D_5或25-羟基维生素D_7中的一种或多种,并且设想在对其的任何参考中,优选实施例是25-羟基维生素D_3和25-羟基维生素D_2中的一种或多种,优选地25-羟基维生素D_3。因此,在本文所描述的任何和所有调配物中,特别设想活性物质可以包含25-羟基维生素D_2和25-羟基维生素D_3中的一种或两种,具体地25-羟基维生素D_3。

[0034] 硬壳胶囊含有25-羟基维生素D调配物,亦称,填充调配物,所述调配物可以采取各种形式,如下文所描述的。此类调配物可以是缓释调配物,并且进一步任选地可以具有迟释特性(例如,单独使用,或者作为根据本公开用于胶凝化纤维素醚硬胶囊壳的结果)。

[0035] 25-羟基维生素D化合物可以通过任何合适的方式向受试者施用。适于口服施用的调配物可以由以下组成或包含以下:(a)液体溶液或悬浮液,如有效量的溶于或悬浮于如水、盐水、牛奶、油或其它载体等稀释剂中的25-羟基维生素D化合物;(b)如固体或颗粒体;(c)粉末;以及(d)合适的乳液。液体调配物可以包含稀释剂,如水或醇,例如乙醇、苯甲醇和聚乙烯醇,添加或不添加药学上可接受的表面活性剂。胶囊形式可以含有例如载体,如油、蜡或其它脂质、表面活性剂、润滑剂和惰性填充剂,如乳糖、蔗糖、磷酸钙和玉米淀粉。硬壳胶囊可以含有片剂块,并且此类片剂形式可以包含以下中的一种或多种:乳糖、蔗糖、甘露糖醇、玉米淀粉、马铃薯淀粉、海藻酸、微晶纤维素、阿拉伯树胶、明胶、瓜尔胶、胶体二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酸和其它赋形剂、着色剂、稀释剂、缓冲剂、崩解剂、润湿剂、防腐剂、调味剂以及其它药理学上相容的赋形剂。25-羟基维生素D化合物可以溶出于醇(例如乙醇)中,用于在载体或赋形剂中分布。

[0036] 可以用于肠胃外调配物的油包含石油、动物油、植物油或合成油。油的具体实例包含花生油、大豆油、芝麻油、棉籽油、玉米油、橄榄油、石蜡油和矿物油。一些实施例设想了不可消化的油。油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯是合适的脂肪酸酯的实例。

[0037] 25-羟基维生素D化合物可以分散在聚合物组合物中。25-羟基维生素D化合物可以包埋在聚合物网络中。例如,聚合物可以是水不溶性的,并且任选地是可溶胀的。调配物可

以是包括25-羟基维生素D化合物和药学上可接受的赋形剂的滚圆团粒调配物。此类小丸任选地可以是肠溶包衣的;可替代地,小丸可以置于可被肠溶包衣的胶囊壳中。调配物可以包含分散在脂肪酸甘油酯混合物中的25-羟基维生素D化合物。调配物可以由包括25-羟基维生素D化合物和药学上可接受的赋形剂的纳米/微粒调配物组成或包含所述纳米/微粒调配物。调配物可以由包括25-羟基维生素D化合物和药学上可接受的脂质的脂质微粒调配物组成或包含所述脂质微粒调配物。调配物可以由包括25-羟基维生素D化合物和药学上可接受的赋形剂的非粉末(non-pareil)种子调配物组成或包含所述非粉末种子调配物。调配物可以由选自以下的组中的一种或多种赋形剂的25-羟基维生素D化合物和药学上可接受的赋形剂组成或包含所述25-羟基维生素D化合物和药学上可接受的赋形剂:吸收增强剂、滚圆助剂、水不溶性聚合物和粘合剂。调配物可以由包括25-羟基维生素D化合物、缓释剂和表面活性剂的喷涂凝结脂质维生素D调配物组成或包含所述喷涂凝结脂质维生素D调配物。在各实施例中,调配物可以是缓释调配物,例如用于口服使用的缓释调配物。

[0038] 如本文所使用的,包括25-羟基维生素D化合物的调配物可以是稳定的调配物,其中"稳定的调配物"是指在初始制造后的一段时间内,例如在实际的货架储存或加速的稳定性储存条件下表现出稳定的体外溶出曲线(根据本文进一步描述的任何参数)和维生素D化合物体内控释(例如缓释)的调配物。可以使用如本领域已知的方法之一等合适的体外溶出方法测量活性成分的释放。原则上,《美国药典(United States Pharmacopeia)》,USP 43-NF 38 2S,溶出<711>物理测试和确定,美国马里兰州罗克维尔市美国药典委员会(United States Pharmacopeial Convention,Inc.,Rockville,Md.),2020;《欧洲药典2.9.3(European Pharmacopoeia 2.9.3)》固体剂型的溶出测试或《日本药典6.10(Japanese Pharmacopoeia 6.10)》溶出测试中描述的任何一个溶出研究可以用于确定调配物是否稳定。出于本公开的目的,单一介质体外溶出方法是《美国药典》,USP 43-NF 38 2S,溶出<711>物理测试和确定,美国马里兰州罗克维尔市美国药典委员会,2020,使用设备2(浆方法),如以下实施例中所描述的。在替代方案中,可以使用2阶段方法测量溶出特性,如USP 43-NF 38 2S,溶出<711>中的方法2,使用设备1或2,任选地设备2。

[0039] 根据本公开的稳定的调配物在储存一定时间段后在体外溶出中释放的25-羟基维生素D的量与同一调配物刚刚在制造之后和储存之前的溶出没有显著差异。例如,在一个实施例中,调配物在暴露于25℃和60%相对湿度的储存条件下两个月之后在体外溶出期间释放的25-羟基维生素D的量与在调配物暴露于储存条件(即,新鲜产生的产物)之前进行的体外溶出期间同一溶出时间点的释放量相比在四小时后的任何给定溶出时间点变化30%或更少。

[0040] 下表提供了本发明的实施例在初始制造后在25℃和60% RH下,并且可替代地在40℃和75% RH下储存不同时间后,以及在溶出测试期间的不同时间的设想的储存稳定性的有利程度的实例。储存稳定性的程度以与标称活性效力的最大偏差表示,即与LC的最大%变化。还提供了最大偏差的替代性实施例。

[0041]

时间（小时）	1 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月	18 个月	24 个月
在 25℃和 60% RH 下储存							
2	30%、或 25%、或 20%、或 15%或 10%	30%、或 25%、或 20%、或 15%或 10%	30%、或 25%、或 20%、或 15%或 10%	30%、或 25%、或 20%、或 15%或 10%	30%、或 25%、或 20%、或 15%或 10%	30%、或 25%、或 20%、或 15%或 10%	30%、或 25%、或 20%、或 15%或 10%
4	30%、或 25%、或 20%、或 15%或 10%	30%、或 25%、或 20%、或 15%或 10%	30%、或 25%、或 20%、或 15%或 10%	30%、或 25%、或 20%、或 15%或 10%	30%、或 25%、或 20%、或 15%或 10%	30%、或 25%、或 20%、或 15%或 10%	30%、或 25%、或 20%、或 15%或 10%

[0042]

6	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%
8	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%
12	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%
在40℃和75% RH下储存							
2	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%
4	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%
6	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%
8	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%
12	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%	30%、或25%、或20%、或15%或10%

[0043] 在一种类型的实施例中，在整个溶出测试的多个时间点，例如至少在2和4小时时间点，任选地也在6小时时间点，进一步任选地也在8小时时间点，并且进一步任选地也在12小时时间点，调配物将具有紧接上表中所描述的有利的稳定性程度，使得储存后的溶出曲线遵循新鲜产物的溶出曲线。可替代地，调配物至少在2、6和12小时时间点具有紧接上表中所描述的有利的稳定性程度。可替代地，调配物至少在4、8和12小时时间点具有紧接上表中所描述的有利的稳定性程度。可替代地，调配物至少在2、4和6小时时间点具有紧接上表中

所描述的有利的稳定性程度。可替代地，调配物至少在4、6、8和12小时时间点，或在4小时及之后的所有时间点具有紧接上表中所描述的有利的稳定性程度。

[0044] 在紧接上表中所描述的任何和所有实施例中，设想偏差相对于新鲜产物可以是正的(更多释放)或负的(更少释放)。在一种类型的实施例中，设想偏差将在多个时间点处于负(更少释放)方向。又进一步地，在一种类型的实施例中，如果调配物中没有稳定剂，那么设想在多个时间点的溶出释放偏差将是负的(较少释放)。

[0045] 在各个实例中，包括25-羟基维生素D化合物的调配物包括与维生素D化合物可释放地结合并可控地释放维生素D化合物的基质组分(例如，亲脂性基质)和稳定剂(例如，纤维素化合物)。在各个实例中，稳定剂是纤维素化合物。除非另有说明，本文所使用的术语“纤维素化合物”可以包含纤维素$(C_6H_{10}O_5)_n$或纤维素衍生物。在各个方面，纤维素化合物是纤维素醚。“纤维素醚”是已经经化学修饰以产生纤维素分子中羟基的部分或完全醚化的纤维素衍生物。可以用作稳定剂的纤维素衍生物的实例包含但不限于例如纤维素糖醛酸、羧甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、聚阴离子纤维素及其组合。术语也涵盖与例如分子量、粘度、溶解度和水合的变化相对应的每种纤维素化合物或稳定剂的不同等级。

[0046] 在一个实施例中，稳定的调配物包括25-羟基维生素D_2和25-羟基维生素D_3中的一种或两种、蜡基质和纤维素化合物。一方面，稳定的调配物包括25-羟基维生素D_2和25-羟基维生素D_3中的一种或两种、蜡基质和纤维素稳定剂。另一方面，调配物包括25-羟基维生素D_2和25-羟基维生素D_3中的一种或两种、蜡基质和有效量的纤维素化合物以提供如本文所描述的有利的稳定性程度，例如关于紧接上表或与下文所描述的任何实例一致。例如，量可以有效地提供在溶出时间点暴露于25℃和60％相对湿度下的储存条件下至少一个月之后在体外溶出期间释放的活性物质的量与在将调配物暴露于储存条件之前进行的体外溶出期间在同一溶出时间点释放的量之间的30％或更少的差异，而缺乏稳定剂的比较调配物在同一储存条件下会导致更大的溶出释放差异。

[0047] 一方面，调配物是用于在摄入调配物的受试者的胃肠道中对维生素D化合物进行控释的改进的调配物。在一个实施例中，改进包括将纤维素稳定剂混入用于在摄入调配物的受试者的胃肠道中对维生素D化合物进行控释的调配物中。在另一个实施例中，改进包括将有效量的纤维素化合物混入用于在摄入调配物的受试者的胃肠道中对维生素D化合物进行控释的调配物中，以提供如本文所描述的有利的程度稳定性，例如关于紧接上表或与下文所描述的任何实例一致。例如，量可以有效地提供在溶出时间点暴露于25℃和60％相对湿度下的储存条件下至少一个月之后在体外溶出期间释放的活性物质的量与在将调配物暴露于储存条件之前进行的体外溶出期间在同一溶出时间点释放的量之间的30％或更少的差异，而缺乏稳定剂的比较调配物在同一储存条件下会导致更大的溶出释放差异。

[0048] 稳定剂可以包含纤维素化合物。用于本公开的稳定的调配物的纤维素化合物和稳定剂的实例可以包含但不限于纤维素糖醛酸、羧甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、聚阴离子纤维素及其组合。还设想了泊洛沙姆(例如，泊洛沙姆407)、聚(环氧乙烷)聚合物(例如，陶氏(Dow)的POLYOX聚合物)、聚维酮和气相二氧化硅(例如，AEROSIL 200，德国埃森的赢创工业公司(Evonik Industries AG,Essen,Germany))中的一种或多种。基于不包含任何另外的包衣或壳的调配物的总重量

(wt%),稳定剂,例如纤维素化合物,优选地以调配物的至少约5%的量存在。例如,纤维素化合物可以以调配物的至少5wt%、或调配物的至少10wt%、或调配物的至少15wt%、或大于调配物的5wt%、或大于调配物的10wt%或大于调配物的15wt%的量存在。合适的范围包含5wt%至30wt%、10wt%至20wt%、10wt%至15wt%、5wt%至15wt%和7.5wt%至12.5wt.%。实例包含约5wt%、约6wt%、约7wt%、约8wt%、约9wt%、约10wt%、约11wt%、约12wt%、约13wt%、约14wt%和约15wt%。应当理解,本文所指的稳定剂是在储存条件(例如典型的货架储存条件)期间,稳定溶出释放曲线(并且因此也稳定体内释放曲线)以防随时间发生显著变化的试剂。术语"稳定剂(stabilizing agent/stabilizer)"内不旨在涵盖本领域中已知的作为用于防止活性组分本身降解的防腐剂的其它试剂,尽管此类防腐剂也被设想用于本发明的调配物中。

[0049] 在一类实施例中,纤维素化合物是纤维素醚。纤维素醚的实例包含但不限于甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素及其组合。

[0050] 特别设想了羟丙基甲基纤维素(HPMC,羟丙甲纤维素)。HPMC的特征在于单独或组合地特别设想的以下特征中的一个或多个。HPMC中的甲氧基组分%可以在19至24的范围内。羟丙基组分%可以在7至12的范围内。表观粘度(在20℃下的2%水溶液)可以是至少50,000cP或至少80,000cP,或在约80至120,000cP、或3000至120,000cP、或11,000至120,000cP或80,000至120,000cP的范围内。具体地,表观粘度(在20℃下的2%水溶液)可以在80,000至120,000cP的范围内。pH值(1%水溶液)可以在5.5至8.0的范围内。例如,具有所有前述性质,包含表观粘度(20℃下的2%水溶液)在80,000至120,000cP的范围内的合适的羟丙基甲基纤维素是METHOCEL K100M CR(密歇根州米德兰市的陶氏沃尔夫纤维素公司(Dow Wolff Cellulosics,Midland,Mich.))。

[0051] 在一种类型的实施例中,纤维素化合物在基质的主要组分的熔点(例如,在65℃下或在60℃至75℃的范围内)将不溶于基质调配物。

[0052] 在一种类型的实施例中,纤维素化合物将是亲水性的。稳定的蜡基质调配物(例如,Rayaldee®型填充调配物)可以具有填充到根据本公开的硬壳胶囊中,而不是像Rayaldee®(骨化二醇)缓释胶囊那样填充到软OptiShell®植物多糖壳中的以下组合物:占胶囊填充物0.02重量%的骨化二醇、占胶囊填充物20.0重量%的石蜡、占胶囊填充物35.34重量%的矿物油、占胶囊填充物10.0重量%的羟丙甲纤维素、占胶囊填充物22.56重量%的单甘油基酯和二甘油基酯、占胶囊填充物9.75重量%的月桂酰聚氧甘油酯、占胶囊填充物2.32重量%的脱水醇和占胶囊填充物0.02重量%的BHT。

[0053] 根据本公开的包括25-羟基维生素D_2和25-羟基维生素D_3中的一种或多种以及纤维素化合物的药物调配物与缺乏纤维素化合物的调配物相比具有改进的稳定性。在一个实施例中,根据本公开的稳定的调配物包括载有活性物质的亲脂性基质和纤维素稳定剂的混合物,所述亲脂性基质包括25-羟基维生素D_2和25-羟基维生素D_3中的一种或两种,其中调配物在暴露于25℃和60%相对湿度的储存条件下至少一个月之后在体外溶出期间释放的25-羟基维生素D的量与在新鲜制备的产物上进行的体外溶出期间同一溶出时间点的释放量相比在任何给定溶出时间点变化30%或更少。

[0054] 在组合物储存一定时间段之后,不稳定的调配物的活性成分的释放量表现出变化。不稳定的调配物在暴露于储存条件下之后释放在给定溶出时间点可以变化,例如与在

新鲜制备的产物上进行体外溶出期间同一溶出时间点的释放量相比超过30％的量的25-羟基维生素D。变化可能是在给定时间点溶出速率的增加或降低，并且此类变化产生的溶出曲线与初始溶出曲线的形状不同。在如本文所描述的储存之后，例如在25℃和60％ RH下储存3个月或更长时间之后，不稳定的调配物也表现出与根据本公开的稳定的调配物不同的体内影响。在如本文所描述的储存之后，例如在25℃和60％ RH下储存3个月或更长时间之后，稳定的调配物显示出与不稳定的调配物相比不同的临床药代动力学参数，如提高的生物利用度。根据本公开的稳定的调配物可以具有储存不稳定的基础调配物，以及使调配物储存稳定的稳定剂，如本文所描述的。

[0055] 可释放地结合并可控地释放活性组分的基质可以是例如亲脂性基质，包含蜡基质。蜡基质可提供在室温下为固体或半固体并且在体温下为固体、半固体或液体，并且优选地在体温下为半固体或液体的调配物。一方面，蜡基质包括控释剂、乳化剂和吸收增强剂。

[0056] 适用的控释剂的实例包含但不限于蜡，包含合成蜡、微晶蜡、石蜡、巴西棕榈蜡和蜂蜡；聚乙氧基化蓖麻油衍生物，氢化植物油，甘油单-、二-或三-山嵛酸酯；长链醇，如硬脂醇、鲸蜡醇和聚乙二醇；以及前述任何一种的混合物。如硬石蜡等不可消化的蜡状物质是优选的。

[0057] 控释剂可以稳定的基质调配物的至少5wt％或大于调配物的约5wt％的量存在。例如，取决于所使用的控释剂，控释剂可以占调配物的至少5wt％或调配物的至少10wt％、或调配物的至少15wt％、或调配物的至少20wt％、或调配物的至少25wt％、或大于调配物的5wt％、或大于调配物的10wt％、或大于调配物的15wt％、或大于调配物的20wt％和/或大于调配物的25wt％。控释剂可以以50wt％或更少、40wt％或更少、35wt％或更少或30wt％或更少的量存在。合适的范围包含5wt％至40wt％、10wt％至30wt％和15wt％至25wt％。实例包含约15wt％、约16wt％、约17wt％、约18wt％、约19wt％、约20wt％、约21wt％、约22wt％、约23wt％、约24wt％和约25wt％。

[0058] 适于在稳定的基质调配物中使用的乳化剂的实例包含但不限于：HLB小于7的亲脂性药剂，如混合脂肪酸单酸甘油酯；混合脂肪酸二酸甘油酯；脂肪酸单酸甘油酯和二酸甘油酯的混合物；亲脂性聚甘油酯；甘油酯，包含单油酸甘油酯、二油酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、单棕榈酸甘油酯和二棕榈酸甘油酯；乳酸和脂肪酸甘油酯(glyceryl-lacto esters of fatty acids)；丙二醇酯，包含单棕榈酸丙二醇酯、单硬脂酸丙二醇酯和单油酸丙二醇酯；山梨醇酯，包含单硬脂酸山梨醇酯、倍半油酸山梨醇酯；脂肪酸和其皂，包含硬脂酸、棕榈酸和油酸；和其混合物；单油酸甘油酯、二油酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、单棕榈酸甘油酯和二棕榈酸甘油酯；乳酸和脂肪酸甘油酯；丙二醇酯，包含单棕榈酸丙二醇酯、单硬脂酸丙二醇酯和单油酸丙二醇酯的；山梨醇酯，包含单硬脂酸山梨醇酯、倍半油酸山梨醇酯；脂肪酸和其皂，包含硬脂酸、棕榈酸和油酸；及其混合物。

[0059] 用于稳定的基质调配物的优选脂质试剂选自甘油酯及其衍生物。优选甘油酯选自由以下组成的组：中链或长链甘油酯、辛基己酰基聚乙二醇甘油酯及其混合物。

[0060] 优选的中链甘油酯包含但不限于中链单甘油基酯、中链二甘油基酯、辛酸/癸酸三甘油酯、单月桂酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、辛酸/癸酸甘油酯、单辛酸甘油酯、单二辛酸甘油酯、辛酸/癸酸亚油酸三甘油酯和辛酸/癸酸/琥珀酸三甘油酯。

[0061] 具有低熔点的单酸甘油酯对于制备稳定的基质调配物是优选的。优选单酸甘油酯

包含但不限于单硬脂酸甘油酯、单棕榈酸甘油酯、单油酸甘油酯、单辛酸甘油酯、单癸酸甘油酯、单月桂酸甘油酯等，优选地单硬脂酸甘油酯(GMS)。GMS是天然乳化剂。它是油溶性的，但难溶于水。GMS的HLB值为3.8。例如，亲脂性乳化剂可以以约10wt％至约40wt％或约20wt％至约25wt％的量存在。其它实例包含约20wt％、约21wt％、约22wt％、约23wt％、约24wt％和约25wt％。

[0062] 用于稳定的基质调配物的合适吸收增强剂的实例包含但不限于如聚乙二醇化甘油酯等辛基己酰基聚乙二醇甘油酯，也被称为聚乙二醇化甘油酯或聚乙二醇化甘油酯。可以用于组合物中的聚乙二醇化甘油酯包含但不限于单酸甘油酯、二甘油基酯和三甘油酯的混合物以及聚乙二醇的单酯和二酯、聚乙二醇化杏仁甘油酯、聚乙二醇化玉米甘油酯和聚乙二醇化辛酸/癸酸三甘油酯。吸收增强剂的HLB值可以为13至18或13至15。

[0063] 已知优选吸收增强剂的商品名为GELUCIRE(美国新泽西州帕拉默斯的嘉法狮公司(GattefosséCorporation,Paramus,N.J.,USA))。GELUCIRE是众所周知的赋形剂，所述赋形剂是甘油和PEG酯的脂肪酸酯家族，也被称为聚乙二醇化甘油酯。GELUCIRE用于各种应用，包含制备缓释药物组合物。GELUCIRE化合物是惰性的半固体蜡状材料，所述惰性的半固体蜡状材料具有两亲性并且具有不同的物理特性，如熔点、HLB和在各种溶剂中的溶解度。所述GELUCIRE化合物本质上是表面活性的并且分散或溶于形成胶束、微观小球或囊泡的水性介质中。所述GELUCIRE化合物通过其熔点/HLB值鉴定。熔点用摄氏度表示。可以选择不同等级的GELUCIRE赋形剂中的一种或混合物以实现熔点和/或HLB值的期望的特性。优选GELUCIRE组合物是GELUCIRE 44/14，即熔点为44℃并且HLB为14的月桂酰聚乙二醇甘油酯和月桂酰聚氧甘油酯的混合物。例如，吸收增强剂可以以约5wt％至约20wt％或约8wt％至约15wt％的量存在。其它实例包含约8wt％、约9wt％、约10wt％、约11wt％、约12wt％、约13wt％、约14wt％和约15wt％。

[0064] 蜡基质的低熔点提供了在高于蜡基质熔点的约0℃至约50℃的温度下掺入药物活性成分，例如维生素D化合物如25-羟基维生素D_2、25-羟基维生素D_3或两者并且然后将熔体(溶液和/或分散体)填充到合适的胶囊中的方法。胶囊可以是与熔体填充温度相容的任何种类，包含软明胶胶囊或硬明胶胶囊，以及动物明胶胶囊或植物明胶胶囊。当冷却到室温时，熔体在胶囊内凝固。

[0065] 一方面，稳定的基质调配物可以进一步包括25-羟基维生素D_2和/或25-羟基维生素D_3的油性媒剂。可以使用任何药学上可接受的油。实例包括动物(例如，鱼)、蔬菜(例如，大豆)和矿物油。油优选地将容易溶出使用的25-羟基维生素D化合物。优选油性媒剂包含如矿物油等不可消化的油，具体地液体石蜡和角鲨烯。例如，油性媒剂可以以在调配物的约10wt％至约50wt％、或约15wt％至约45wt％、或约20wt％至约40wt％或约30wt％至约40wt％的范围内的浓度存在。在一种类型的实施例中，合适的液体石蜡的特征在于以下参数中的一个或多个：比重约0.88至0.89；运动粘度(40℃)约64cSt至约70cSt；分子量424；％链烷烃约59；倾点为-24℃。蜡基质与油性媒剂之间的比率可以优化以实现维生素D化合物的期望的释放速率。因此，如果使用较重的油组分，那么可使用相对较少的蜡基质，并且如果使用较轻的油组分，那么可使用相对更多的蜡基质。

[0066] 根据本公开的稳定的控释组合物优选地被设计成含有例如每单位剂量1至1000μg的浓度的25-羟基维生素D_2和/或25-羟基维生素D_3，并且以这样的方式制备，以在延长的时

间段内影响25-羟基维生素D_2/25-羟基维生素D_3的控释或基本上恒定的释放，任选地释放到人或动物的胃肠道的回肠中。示例剂量包含每单位剂量1μg至1000μg、1μg至600μg、1μg至500μg、1μg至450μg、1μg至400μg、1μg至200μg、1μg至100μg、5μg至90μg、30μg至80μg、20μg至60μg、30μg至60μg、35μg至50μg、5μg至50μg和10μg至25μg，例如20μg、25μg、30μg、40μg、50μg、60μg、70μg、80μg、90μg和100μg。

[0067] 一种类型的硬胶囊调配物具有释放调节剂，所述释放调节剂包含亲脂性(任选地蜡状)填充、乳化剂和吸收增强剂，例如与上文所描述的蜡基基质调配物相同或相似，或者省略蜡，而是包含更高浓度的其它亲脂性释放剂。在室温和人体的正常温度下，基质可以是固体或半固体的。所述基质开始缓慢释放并以基本上恒定的方式控制活性物质释放至少4小时、或至少8小时、或至少10小时、或至少12小时的周期，任选地在4至24小时、或6至20小时、或8至18小时、或10至16小时、或约12小时的范围内。例如，释放机制可以通过机械侵蚀和/或逐渐崩解进入下部小肠和/或结肠的内腔内容物中来控制。

[0068] 包括胶凝化羟丙甲纤维素壳中的25-羟基维生素D化合物的组合物可以是本文所描述的任何一种，例如固体或半固体组合物，任选地蜡基质。基于固体或半固体组合物的重量，蜡的量可以为约20wt.％至约36wt.％。蜡基质中的蜡可以包含不可消化的蜡，任选地石蜡。基于固体或半固体组合物的重量，包括25-羟基维生素D化合物的组合物可以进一步包含油性媒剂，任选地以约25wt.％至约41wt.％的量。油性媒剂可以包含不可消化的油或由不可消化的油组成，任选地矿物油。基于固体或半固体组合物的重量，包含25-羟基维生素D化合物的组合物可以进一步包含稳定剂，任选地以在约2wt.％至约18wt.％的范围内的量。稳定剂可以包含纤维素醚，例如羟丙基甲基纤维素。基于固体或半固体组合物的重量，包括25-羟基维生素D化合物的组合物可以进一步包含乳化剂，例如以在约10wt.％至约26wt.％的范围内的量。例如，乳化剂可以包含长链饱和和不饱和脂肪酸的单酸甘油酯和二酸甘油酯。基于固体或半固体组合物的重量，包括25-羟基维生素D化合物的组合物可以进一步包含吸收增强剂，任选地以在约3wt.％至约17wt.％的范围内的量。吸收增强剂可以包含甘油和PEG酯的脂肪酸酯或由甘油和PEG酯的脂肪酸酯组成，任选地月桂酰聚氧甘油酯。基于固体或半固体组合物的重量，包括25-羟基维生素D化合物的组合物可以进一步包含25-羟基维生素D的溶剂，任选地以在约0.2wt.％至约6wt.％的范围内的量。溶剂可以包括醇或由醇组成，任选地乙醇。例如，硬胶囊剂型可以包含在约0.1μg至约2mg的范围内的量的25-羟基维生素D化合物。25-羟基维生素D化合物可以包含25-羟基维生素D_3或由25-羟基维生素D_3组成。例如，剂型可以包含6μg至500μg生物可利用的25-羟基维生素D。硬胶囊剂型可以用于治疗患有3、4或5期慢性肾病的患者的继发性甲状旁腺功能亢进。本段的调配物类型也设想用于非胶凝化硬胶囊壳，如实例1(0％、10％、20％、30％和40％石蜡类型)、实例2(测试3和测试4类型)的调配物。

[0069] 因此，本公开的另一方面是包括本文所描述的25-羟基维生素D化合物并包含在非胶凝化羟丙甲纤维素壳中的组合物。例如，组合物可以是固体或半固体组合物，任选地蜡基质。基于固体或半固体组合物的重量，蜡的量可以为约20wt.％至约36wt.％。蜡基质中的蜡可以包含不可消化的蜡，任选地石蜡。基于固体或半固体组合物的重量，包括25-羟基维生素D化合物的组合物可以进一步包含油性媒剂，任选地以约25wt.％至约41wt.％的量。油性媒剂可以包含不可消化的油或由不可消化的油组成，任选地矿物油。基于固体或半固体组

合物的重量，包含25-羟基维生素D化合物的组合物可以进一步包含稳定剂，任选地以在约2wt.％至约18wt.％的范围内的量。稳定剂可以包含纤维素醚，例如羟丙基甲基纤维素。基于固体或半固体组合物的重量，包括25-羟基维生素D化合物的组合物可以进一步包含乳化剂，例如以在约10wt.％至约26wt.％的范围内的量。例如，乳化剂可以包含长链饱和和不饱和脂肪酸的单酸甘油酯和二酸甘油酯。基于固体或半固体组合物的重量，包括25-羟基维生素D化合物的组合物可以进一步包含吸收增强剂，任选地以在约3wt.％至约17wt.％的范围内的量。吸收增强剂可以包含甘油和PEG酯的脂肪酸酯或由甘油和PEG酯的脂肪酸酯组成，任选地月桂酰聚氧甘油酯。基于固体或半固体组合物的重量，包括25-羟基维生素D化合物的组合物可以进一步包含25-羟基维生素D的溶剂，任选地以在约0.2wt.％至约6wt.％的范围内的量。溶剂可以包括醇或由醇组成，任选地乙醇。例如，硬胶囊剂型可以包含在约0.1μg至约2mg的范围内的量的25-羟基维生素D化合物。25-羟基维生素D化合物可以包含25-羟基维生素D_3或由25-羟基维生素D_3组成。例如，剂型可以包含6μg至500μg生物可利用的25-羟基维生素D。硬胶囊剂型可以用于治疗患有3、4或5期慢性肾病的患者的继发性甲状旁腺功能亢进。

[0070] 下列调配物可以置于非胶凝化的HPMC硬胶囊中。

[0071]

材料	0%石蜡%胶囊	10%石蜡%胶囊	20%石蜡%胶囊	30%石蜡%胶囊	40%石蜡%胶囊	3号胶囊	4号胶囊
骨化二醇	0.0176%	0.0176%	0.0176%	0.0176%	0.0176%	0.0176%	0.0194%
石蜡	0.00%	10.00%	20.00%	30.00%	40.00%	28.00%	19.95%
矿物油	55.34%	45.34%	35.34%	25.34%	15.34%	27.39%	35.26%
羟丙甲纤维素 K100	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	9.98%
单甘油基酯和二甘油基酯	22.55%	22.55%	22.55%	22.55%	22.55%	20.50%	22.50%
月桂酰聚氧甘油酯	9.75%	9.75%	9.75%	9.75%	9.75%	11.75%	9.73%
脱水乙醇	2.32%	2.32%	2.32%	2.32%	2.32%	2.32%	2.54%
BHT	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%
总计	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%

[0072] 例如，骨化二醇硬胶囊调配物可以通过任何合适的方法制备，包含用可流动材料填充胶囊壳，或用固体或半固体材料的团或块填充胶囊壳，或用壳组合物包裹或包衣固体或半固体团。硬胶囊的号可以根据石蜡和其它赋形剂的特定填充比率进行调整，例如从3号到4号，以进一步控制药物的释放。

[0073] 下表中提供了具有不同百分比的赋形剂的25-羟基维生素D的HPMC硬胶囊调配物的实例(基于胶囊中的填充材料的重量，所有百分比均以重量计)。

[0074]

材料	约0%石蜡%胶囊	0%石蜡%胶囊	0%石蜡%胶囊	10%石蜡%胶囊	20%石蜡%胶囊	30%石蜡%胶囊	40%石蜡%胶囊
骨化二醇	0.0176%	0.0176%	0.0176%	0.0176%	0.0176%	0.0176%	0.0176%

[0075]

石蜡	0-2%	0.00%	0.00%	10.00%	20.00%	30.00%	40.00%
矿物油	45.34%	35.34%	55.34%	45.34%	35.34%	25.34%	15.34%
羟丙甲纤维素 K100	10-15%	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%
单甘油基酯和二甘油基酯	22-28%	41.5%	22.55%	22.55%	22.55%	22.55%	22.55%
月桂酰聚氧甘油酯	14.75%	10.75%	9.75%	9.75%	9.75%	9.75%	9.75%
脱水乙醇	2.32%	2.32%	2.32%	2.32%	2.32%	2.32%	2.32%
BHT	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%
总计	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%

[0076] 进行实验设计(DOE)研究,改变介于调配物的20重量%-40重量%的石蜡(不包含壳材料),调配物的4.75重量%-14.75重量%的月桂酰聚氧甘油酯,介于调配物的22.5重量%-12.5重量%的单甘油基酯和二甘油基酯以及介于调配物的6重量%-14重量%的HPMC。矿物油在所有调配物中保持恒定为30%。从该DOE中发现,为了实现比Rayaldee® (骨化二醇)缓释胶囊更慢的体外释放曲线,石蜡百分比可以大于>35%并且月桂酰聚氧甘油酯为约4.75%。

[0077] 下表提供了另外的蜡基硬胶囊调配物、具有植物基胶囊壳的Rayaldee-®型软胶囊调配物(参考)和经修饰的蜡基软植物基胶囊调配物的实例。例如,软胶囊可以是OptiShell®植物基胶囊,含有经修饰的淀粉和卡拉胶。

[0078]

赋形剂	功能	Rayaldee®型软胶囊(参考)	经修饰的蜡基软胶囊(慢)	经修饰的蜡基软胶囊(禁食)	HPMC硬胶囊(3号)	HPMC硬胶囊(4号)
		参考	测试 2	测试 1	测试 3	测试 4
骨化二醇	25-羟基维生素 D 活性	0.0176%	0.0176%	0.0176%	0.0176%	0.0194%
石蜡	控释剂	20.00%	39.00%	5.00%	28.00%	19.95%
矿物油	载体	35.34%	30.34%	45.34%	27.39%	35.26%
羟丙甲纤维素	稳定剂	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	9.98%
单甘油基酯和二甘油基酯	乳化剂	22.55%	13.55%	22.55%	20.50%	22.50%
月桂酰聚氧甘油酯	吸收增强剂	9.75%	4.75%	14.75%	11.75%	9.73%
脱水乙醇	溶剂	2.32%	2.32%	2.32%	2.32%	2.54%
BHT	抗氧化剂	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%

[0079]

总计	-	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%

[0080] 下表描述了具有胶凝化HPMC胶囊壳的25-羟基维生素D的另一种硬胶囊调配物。结冷胶是亲水性聚合物并且具有与上文所描述的参考软胶囊调配物的植物胶囊壳中使用的卡拉胶相似的性质。胶凝化HPMC胶囊在胃中的破裂/崩解时间比非胶凝化HPMC胶囊慢。

[0081]

填充材料	填充的重量%	mg/胶囊
骨化二醇	0.0194%	0.03

石蜡	27.95%	43.32
矿物油	32.26%	50
羟丙甲纤维素k100	9.98%	15.47
单甘油基酯和二甘油基酯	17.5%	27.13
月桂酰聚氧甘油酯	9.73%	15.08
脱水乙醇	2.54%	3.94
BHT	0.02%	0.03
总计	100%	155
壳材料	壳的重量%	mg/胶囊
羟丙甲纤维素	qsp100	35.283
结冷胶	5	1.9
二氧化钛	2	0.76
有机着色剂	0.15	0.057
总计	100	38

[0082] 组合物可以填充在4号胶凝化HPMC胶囊壳中，例如含有结冷胶的HPMC胶囊。

[0083] 因此，本公开的另一方面是25-羟基维生素D的胶凝化的HPMC硬胶囊调配物。调配物可以包括每单位剂量0.1μg至约2mg的25-羟基维生素D化合物，任选地25-羟基维生素D_2和/或25-羟基维生素D_3。25-羟基维生素D化合物的量可以进一步在约1μg至约1mg、或约10μg至约900μg、或约20μg至约600μg、或约30μg至约300μg或约60μg至约300μg的范围内，例如约20μg、或约25μg、或约30μg、或约40μg、或约50μg、或约60μg、或约70μg、或约80μg、或约200μg、或约300μg、或约600μg或约900μg。基于硬胶囊壳中的填充材料的总重量，调配物可以包含约20wt.%至约36wt.%的蜡，任选地不可消化的蜡，例如石蜡。蜡的量可以进一步在约22wt.%至约34wt.%、或约24wt.%至约32wt.%或约26wt.%至约30wt.%的范围内，例如约25wt.%、约26wt.%、约27wt.%、约28wt.%、约29wt.%、约30wt.%、约31wt.%、约32wt.%或约33wt.%。基于硬胶囊壳中的填充材料的总重量，调配物可以包含约25wt.%至约41wt.%的油性媒剂，任选地上文所描述的一种，例如不可消化的油，例如矿物油。油性媒剂的量可以进一步在约27wt.%至约39wt.%、或约29wt.%至约37wt.%或约31wt.%至约35wt.%的范围内，例如约29wt.%、约30wt.%、约31wt.%、约32wt.%、约33wt.%、约34wt.%、约35wt.%、约36wt.%或约37wt.%。基于硬胶囊壳中的填充材料的总重量，调配物可以包含约2wt.%至约18wt.%的稳定剂，任选地上文所描述的一种，例如纤维素醚，例如羟丙甲纤维素。稳定剂的量可以进一步在约4wt.%至约16wt.%、或约6wt.%至约14wt.%或约8wt.%至约12wt.%的范围内，例如约5wt.%、约6wt.%、约7wt.%、约8wt.%、约9wt.%、约10wt.%、约11wt.%、约12wt.%或约13wt.%。基于硬胶囊壳中的填充材料的总重量，调配物可以包含约10wt.%至约26wt.%的乳化剂，任选地上文所描述的一种，例如包含长链饱和和不饱和脂肪酸的单酸甘油酯和二酸甘油酯的混合物，例如单甘油基酯和二甘油基酯NF。乳化剂的量可以进一步在约12wt.%至约24wt.%、或约14wt.%至约22wt.%或约16wt.%至约20wt.%的范围内，例如约13wt.%、约14wt.%、约15wt.%、约16wt.%、约17wt.%、约18wt.%、约19wt.%、约20wt.%、约21wt.%、约22wt.%或约23wt.%。基于硬胶囊壳中的填充材料的总重量，调配物可以包含约3wt.%至约17wt.%的吸收增强剂，任选地

上文所描述的一种，例如甘油和PEG酯的脂肪酸酯，例如月桂酰聚氧甘油酯(44/14)。吸收增强剂的量可以进一步在约5wt.％至约15wt.％、或约7wt.％至约13wt.％或约9wt.％至约11wt.％的范围内，例如约6wt.％、约7wt.％、约8wt.％、约9wt.％、约10wt.％、约11wt.％、约12wt.％或约13wt.％。25-羟基维生素D活性物质可以溶于醇载体中，例如乙醇，所述醇载体在调配物中以约0.2wt.％至约6wt.％、或约0.5wt.％至约5wt.％、或约1wt.％至约4wt.％或约2wt.％至约4wt.％，例如约1.5wt.％、或约2.0wt.％、或约2.5wt.％、或约3wt.％、或约3.5wt.％或约4wt.％的量存在。调配物可以包含少量防腐剂，例如抗氧化剂，例如BHT，例如在约0.005wt.％至约1wt.％或约0.01wt.％至约0.05wt.％的范围内，例如约0.02wt.％。

[0084] 前述类型剂型的变体可以具有以下特性：

[0085]

填充材料	填充的重量%
骨化二醇	约 0.01%至 0.03%
石蜡	约 25%至 30%
矿物油	约 30%至 35%
羟丙甲纤维素 k100	约 7%至 13%
单甘油基酯和二甘油基酯	约 14.5%至 20.5%

[0086]

月桂酰聚氧甘油酯	约 7%至 13%
脱水乙醇	约 2%至 4%
BHT	约 0.05%至 0.05%
壳材料	**壳的重量%**
羟丙甲纤维素	qsp100
结冷胶	约 1%至 10%
二氧化钛	约 0.01%至 4%

[0087] 填充材料的量可以小于170mg并且适合标准的4号硬壳胶囊，例如在约150mg至160mg或155mg的范围内。

[0088] 在替代性硬胶囊调配物类型中，可以省略蜡，并且例如增加乳化剂和/或吸收增强剂的浓度。调配物可以包括每单位剂量0.1μg至约2mg的25-羟基维生素D化合物，任选地25-羟基维生素D_2和/或25-羟基维生素D_3。25-羟基维生素D化合物的量可以进一步在约1μg至约1mg、或约10μg至约900μg、或约20μg至约600μg、或约30μg至约300μg或约60μg至约300μg的范围内，例如约20μg、或约25μg、或约30μg、或约40μg、或约50μg、或约60μg、或约70μg、或约80μg、或约200μg、或约300μg、或约600μg或约900μg。基于硬胶囊壳中的填充材料的总重量，调配物可以包含约25wt.％至约50wt.％的油性媒剂，任选地上文所描述的一种，例如不可消化的油，例如矿物油。油性媒剂的量可以进一步在约25wt.％至约45wt.％、或约27wt.％至约45wt.％、或约27wt.％至约39wt.％、或约29wt.％至约37wt.％或约31wt.％至约35wt.％的范围内，例如约30wt.％、约32wt.％、约34wt.％、约36wt.％、约38wt.％、约40wt.％、约42wt.％、约44wt.％或约46wt.％。基于硬胶囊壳中的填充材料的总重量，调配物可以包含约2wt.％至约20wt.％的稳定剂，任选地上文所描述的一种，例如纤维素醚，例

如羟丙甲纤维素。稳定剂的量可以进一步在约4wt.％至约16wt.％、或约6wt.％至约14wt.％或约8wt.％至约12wt.％的范围内，例如约5wt.％、约6wt.％、约7wt.％、约8wt.％、约9wt.％、约10wt.％、约11wt.％、约12wt.％或约14wt.％。基于硬胶囊壳中的填充材料的总重量，调配物可以包含约15wt.％至约45wt.％的乳化剂，任选地上文所描述的一种，例如包含长链饱和和不饱和脂肪酸的单酸甘油酯和二酸甘油酯的混合物，例如单甘油基酯和二甘油基酯NF。乳化剂的量可以进一步在约17wt.％至约42wt.％、或18wt.％至约40wt.％、或20wt.％至约36wt.％、或20wt.％至约34wt.％、或约20wt.％至约32wt.％、或约20wt.％至约30wt.％或约22wt.％至约28wt.％的范围内，或例如约18wt.％、约20wt.％、约22wt.％、约24wt.％、约26wt.％、约28wt.％、约30wt.％、约32wt.％、约34wt.％、约36wt.％约40wt.％。基于硬胶囊壳中的填充材料的总重量，调配物可以包含约8wt.％至约22wt.％的吸收增强剂，任选地上文所描述的一种，例如甘油和PEG酯的脂肪酸酯，例如月桂酰聚氧甘油酯(44/14)。吸收增强剂的量可以进一步在约8wt.％至约20wt.％、或约9wt.％至约18wt.％或约10wt.％至约16wt.％的范围内，例如约9wt.％、约10wt.％、约11wt.％、约12wt.％、约13wt.％、约14wt.％、约15wt.％或约16wt.％。25-羟基维生素D活性物质可以溶于醇载体中，例如乙醇，所述醇载体在调配物中以约0.2wt.％至约6wt.％、或约0.5wt.％至约5wt.％、或约1wt.％至约4wt.％或约2wt.％至约4wt.％，例如约1.5wt.％、或约2.0wt.％、或约2.5wt.％、或约3wt.％、或约3.5wt.％或约4wt.％的量存在。调配物可以包含少量防腐剂，例如抗氧化剂，例如BHT，例如在约0.005wt.％至约1wt.％或约0.01wt.％至约0.05wt.％的范围内，例如约0.02wt.％。

[0089] 另一方面，25-羟基维生素D化合物可以以如国际(PCT)申请公开WO 2020/044314A1中所描述的调配物形式施用，包含适于向儿科患者给药的此类调配物。此类调配物可以是缓释调配物，并且进一步任选地可以具有迟释特性(例如，单独使用，或者作为根据本公开用于胶凝化纤维素醚硬胶囊壳的结果)。

[0090] 此类调配物可以包含包埋在聚合物网络中的维生素D化合物，任选地25-羟基维生素D或骨化二醇。聚合物可以是水不溶性的，并且任选地是可溶胀的。在各实施例中，调配物可以是缓释调配物，例如用于口服使用的缓释调配物。

[0091] 此类调配物可以包含包括维生素D化合物、任选地25-羟基维生素D或骨化二醇和药学上可接受的赋形剂的滚圆团粒调配物。在各实施例中，调配物可以是缓释调配物，例如用于口服使用的缓释调配物。在各实施例中，调配物可以是迟释调配物，或迟释-缓释调配物。滚圆小丸可以置于胶囊中，所述胶囊任选地被肠溶包衣。可替代地，小丸可以是肠溶包衣的。

[0092] 此类调配物可以包含包括分散在脂肪酸甘油酯混合物中的维生素D化合物，任选地25-羟基维生素D或骨化二醇的维生素D调配物。在各实施例中，调配物可以是缓释调配物，例如用于口服使用的缓释调配物。

[0093] 此类调配物可以包含包括维生素D化合物，任选地25-羟基维生素D或骨化二醇和药学上可接受的赋形剂的纳米/微粒调配物。在各实施例中，纳米/微粒调配物可以提供维生素D化合物的缓释，例如通过使用缓释聚合物作为赋形剂。

[0094] 此类调配物可以含有包括维生素D化合物，任选地25-羟基维生素D或骨化二醇和药学上可接受的脂质的脂质微粒调配物。在各实施例中，调配物可以是缓释调配物，例如用

于口服使用的缓释调配物。

[0095] 此类调配物可以包含包括维生素D化合物，任选地25-羟基维生素D或骨化二醇和药学上可接受的赋形剂的非粉末种子调配物。在各实施例中，调配物可以是缓释调配物，例如用于口服使用的缓释调配物。在各实施例中，赋形剂可以包含缓释聚合物包衣。

[0096] 此类调配物可以包含包括选自以下的组中的一种或多种赋形剂的维生素D化合物，任选地25-羟基维生素D或骨化二醇和药学上可接受的赋形剂：吸收增强剂、滚圆助剂、水不溶性聚合物和粘合剂。在各实施例中，调配物可以是缓释调配物，例如用于口服使用的缓释调配物。

[0097] 此类调配物可以包含包括维生素D化合物，任选地25-羟基维生素D或骨化二醇、缓释剂和表面活性剂的喷涂凝结脂质维生素D调配物。在各实施例中，调配物可以是缓释调配物，例如用于口服使用的缓释调配物。

[0098] 在各实施例中，任一硬胶囊的壳组合物可以是在低pH环境中稳定的组合物。

[0099] 在一种类型的实施例中，25-羟基维生素或骨化二醇填充调配物是挤出滚圆乙基纤维素(EC)基调配物。25-羟基维生素或骨化二醇的量可以是提供根据本公开的剂型强度的任何量，例如在约0.01wt.％至约1wt.％、或约0.01wt.％至约0.5wt.％或约0.01wt.％至约0.1wt.％的范围内。例如，基于填充组合物的量，EC的量可以在约5wt.％至约60wt.％的范围内，或约1wt.％至约20wt.％、或约1wt.％至约10wt.％、或约2wt.％至约10wt.％或约10wt.％至约30wt.％。如一种或多种脂肪酸甘油酯等添加剂(例如山嵛酸甘油酯)可以用作缓释剂。此类化合物用作增稠剂或胶凝剂并且适合用作缓释剂并且包含例如山嵛酸甘油酯(例如Compritol 888ATO)。基于填充调配物的重量，所述化合物可以以在5wt.％至25wt.％、或5wt.％至40wt.％或10wt.％至30wt.％的范围内的重量百分比添加，其中当山嵛酸甘油酯是主要或唯一的缓释剂时，具体地设想更高的浓度。可以包含如中链三酸甘油酯(例如，Miglyol 812N)和聚乙二醇化甘油酯(例如Gelucire 48/16)等吸收增强剂；如微晶纤维素(例如Avicel PH 101)等滚圆助剂；如乳糖一水合物或HPMC等稀释剂和成孔剂；如低粘度羟丙基甲基纤维素(例如Methocel K3 Premium LV)等粘合助剂；如滑石粉或山嵛酸甘油酯等润滑剂；如焦糖等调味剂；以及作为工艺稀释剂(例如溶出粘合剂)的净化水。滚圆助剂可以以约30wt.％至约90wt.％或约30wt.％至约50wt.％的浓度存在。吸收增强剂可以以约3wt.％至约25wt.％或约10wt.％至约20wt.％的浓度存在。如低粘度羟丙基甲基纤维素等粘合剂(例如Methocel K3)可以以约3wt.％至约10wt.％或约3wt.％至约8wt.％的浓度存在。如滑石等润滑剂可以以约0.5wt％至约2wt％或1wt％至约2wt％的重量浓度存在。抗氧化剂，例如丁基化羟基甲苯(BHT)可以以约0.01wt.％至约0.05wt.％的范围存在。调味剂是任选的，并且可以以约0.01wt.％至约2wt.％的范围存在。此类调配物可以是缓释调配物，并且进一步任选地可以具有迟释特性(例如，单独使用，或者作为根据本公开用于胶凝化纤维素醚硬胶囊壳的结果)。

[0100] 下文描述了示例调配物，其中所有百分比都是基于填充材料的总重量的重量百分比。

[0101]

骨化二醇 API	0.03%
中链三酸甘油酯（例如 Miglyol 812 N）	10%
抗氧化剂（例如丁基化羟基甲苯）	0.03%
微晶纤维素（例如 Avicel PH101）	38.44%
乙基纤维素（例如 Ethocel Standard 10 Premium）	20%
山嵛酸甘油酯（例如 Compritol 888 ATO）	20%
低粘度羟丙基甲基纤维素（例如 Methocel® K3 Premium LV）	5%
聚乙二醇化甘油酯（例如 Gelucire 48/16）	5%
滑石	1%
调味剂	0.5

[0102] 在本文所设想的任何实施例中，调配物的溶出释放曲线可以具有下文所提供的任何一个实例的特性。例如，调配物的特征在于，在pH 6.8介质中，溶出释放曲线提供的维生素D化合物的释放在2小时小于30％，在6小时大于45％，并且在12小时大于80％，并且进一步任选地在6小时小于60％。

[0103] 在另一种类型的实施例中，调配物的特征在于，在pH 6.8介质中，体外溶出曲线提供的维生素D化合物的释放在100至140分钟小于30％，在5至7小时大于45％，并且在11至13小时大于80％。在另一种类型的实施例中，调配物的特征在于，体外溶出曲线提供的维生素D化合物的释放在2小时小于30％，在6小时大于45％，并且在12小时大于80％。在这些类型的实施例中，在pH 6.8介质中，维生素D化合物的释放任选地在5至7小时小于60％，或在6小时小于60％。

[0104] 在另一种类型的实施例中，调配物的特征在于，在pH 6.8介质中，体外溶出曲线提供的维生素D化合物的释放在2小时为约20％至约40％，在6小时为至少35％，并且在12小时为至少70％。在另一种类型的实施例中，调配物的特征在于，体外溶出曲线提供的维生素D化合物的释放在2小时为约25％至约35％，在6小时为至少40％，并且在12小时为至少75％。在这些类型的实施例中，例如在pH 6.8介质中，维生素D化合物的释放任选地在6小时为75％或更少，或在6小时为65％或更少，或在6小时为60％或更少。

[0105] 在另一种类型的实施例中，调配物的特征在于体外溶出曲线，所述体外溶出曲线提供了维生素D化合物的两阶段酸(pH 1.2，2小时)中的释放，然后在37℃下，pH6.8缓冲介质在2小时≤30％，在6小时≥50％且≤75％，并且在12小时≥80％。

[0106] 硬胶囊调配物还可以有效防止API在施用后的前两个小时内的早期释放。因此，本发明包括骨化二醇的缓释剂型，所述骨化二醇在两相酸性/中性条件下具有体外溶出曲线，例如在pH 1.0至2.0、或1.1、或1.2或1.5下2小时，然后转移到pH 6.5或6.8的缓冲水性介质中，其中在首个两小时周期期间释放不超过约7％、或约5％、或约4％、或约3％、或约2％、或约1％的骨化二醇。一方面，溶出方法可以是在pH 1.5下2小时，然后转移到pH 6.5缓冲介质中。另一方面，溶出方法可以是在pH 1.2下2小时，然后转移到pH 6.8缓冲介质中。另一方面，溶出方法可以是在pH 1.1下2小时，然后转移到pH 6.8缓冲介质中。例如，溶出方法可以根据USP-NF方法<711>，使用设备1或2和方法B(将1000mL 0.1N HCl在37℃下排干2小时并且然后添加1000mL pH6.8磷酸盐缓冲液)，任选地设备2。此后，在pH 6.8缓冲介质中，骨化

二醇的释放在4小时可以为至多约40％或36％(从2阶段溶出测试过程开始时测量)，在6小时为至少60％或62％，并且在8小时为至少80％或84％。溶出条件可以是本文进一步描述的标准条件。

[0107] 如结合实例2的图2中所描述的，根据本公开的胶凝化羟丙甲纤维素硬壳胶囊剂型显示出在酸性条件下抵抗溶出长达两小时。该测试中的释放曲线显示在1小时标记处的大约5％释放，而在2小时时间点测得的释放量较低。不旨在通过任何具体理论进行束缚，设想了两种可能性。根据第一种理论，在1小时时间点的较高释放是受单个胶囊早期破裂影响的异常变化可能性。然而，结合实例6的图9似乎示出了Rayaldee® (骨化二醇)缓释胶囊的类似行为。因此，根据另一种理论，硬胶囊和植物(卡拉胶)基胶囊壳都可能在壳材料(或其组分)完全溶胀之前的早期时间点表现出更高的活性物质扩散速率，而胶囊壳的溶胀随后减缓了扩散速率。

[0108] 在各个方面，25-羟基维生素D化合物以调释调配物的形式施用。如本文所使用的，术语“控释”和“调释”可互换使用并且是指所施用的维生素D化合物以不同于速释的方式释放。调释调配物可以是缓释调配物。任选地，调释调配物可以包含迟释方面。如本文所使用的，术语“缓释(sustained release、extended release和prolonged release)”可互换使用并且是指所施用的维生素D化合物在比可比的速释调配物更长的时间段内的释放。

[0109] 25-羟基维生素D的硬胶囊调配物可以用于治疗任何需要25-羟基维生素D的患者。需要维生素D补充的患者包含：健康受试者和处于维生素D不足或缺乏风险中或患有维生素D不足或缺乏的受试者，例如，患有1、2、3、4或5期CKD的受试者；不喝维生素D强化牛奶的婴儿、儿童和成人(例如乳糖不耐受受试者、牛奶过敏受试者、不消耗牛奶的素食者和母乳喂养的婴儿)；患有佝偻病的受试者；深色皮肤的受试者(例如，在美国，42％的15至49岁的非裔美国妇女缺乏维生素D，相比之下，4％的白人妇女缺乏维生素D)；老年人(在暴露于阳光下皮肤合成维生素D的能力下降并且也更可能呆在室内)；制度化的成人(很可能呆在室内，包含患有阿尔茨海默氏病或精神疾病的受试者)；覆盖所有暴露皮肤的受试者(如某些宗教或文化的成员)；经常使用防晒霜的受试者(例如，应用太阳保护因子(SPF)为8的防晒霜减少95％的维生素D产生，并且较高的SPF可能会进一步减少皮肤维生素D产生)；患有脂肪吸收不良综合征(包含但不限于囊性纤维化、胆汁淤积性肝病、其它肝病、胆囊疾病、胰酶缺乏症、克罗恩氏病(Crohn’s disease)、炎性肠病、口炎性肠病或乳糜泻，或部分或全部胃和/或肠的手术切除和/或分流术)的受试者；患有炎症性肠病的受试者；克罗恩氏病患者；做过小肠切除术的受试者；患有牙龈疾病的受试者；服用包含苯妥英、磷苯妥英、苯巴比妥、卡马西平和利福平的增加维生素D分解代谢的药物的受试者；服用包含消胆胺、考来替泊、奥利司他、矿物油和脂肪取代物的减少维生素D吸收的药物的受试者；服用包含酮康唑的抑制维生素D激活的药物的受试者；服用包含皮质类固醇的减少钙吸收的药物的受试者；患有肥胖症的受试者(沉积在身体脂肪储存中的维生素D的生物利用度较低)；患有骨质疏松症的受试者和/或绝经后妇女。根据医学研究所关于维生素D饮食参考摄入的报告，食物消耗数据表明，年轻女性和老年女性的维生素D摄入中位数低于目前的建议；数据表明，超过50％的年轻女性和老年女性没有消耗推荐量的维生素D。

[0110] 在各个方面，患者的基线血清总25-羟基维生素D水平可以小于约30ng/mL，或小于约20ng/mL，或在20ng/mL至30ng/mL的范围内或在约20ng/mL至约25ng/mL的范围内。

[0111] 在其它方面，本发明的组合物和方法可用于预防或治疗维生素D反应性疾病，即，维生素D、25-羟基维生素D或活性维生素D(例如，1,25-二羟基维生素D)预防疾病的发作或进展，或减少疾病的体征或症状的疾病。此类维生素D反应性疾病包含癌症(例如，乳腺癌、肺癌、皮肤癌、黑色素瘤、结肠癌、结直肠癌、直肠癌、前列腺癌和骨癌)。已经观察到1,25-二羟基维生素D在体外对许多细胞诱导细胞分化和/或抑制细胞增殖。维生素D反应性疾病还包含自身免疫性疾病，例如，I型糖尿病、多发性硬化症、类风湿性关节炎、多发性肌炎、皮肌炎、硬皮病、纤维化、格雷夫斯病(Grave'sdisease)、桥本氏病(Hashimoto's disease)、急性或慢性移植排斥、急性或慢性移植物抗宿主病、炎性肠病、克罗恩氏病、系统性红斑狼疮、干燥综合征、湿疹和银屑病、皮炎，包含特应性皮炎、接触性皮炎、过敏性皮炎和/或慢性皮炎。维生素D反应性疾病还包含其它炎性疾病，例如哮喘、慢性阻塞性肺病、多囊肾病、多囊卵巢综合征、胰腺炎、肾炎、肝炎和/或感染。据报道，维生素D反应性疾病还包含高血压和心血管疾病。因此，本发明设想对具有心血管疾病风险或患有心血管疾病的受试者进行预防性或治疗性治疗，所述受试者例如患有动脉粥样硬化、动脉硬化、冠状动脉疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、心肌梗塞、心肌缺血、脑缺血、中风、充血性心力衰竭、心肌病、肥胖症或其它体重病症、脂质病症(例如高脂血症、血脂异常，包含相关的糖尿病血脂异常和混合性血脂异常低α脂蛋白血症、高甘油三酯血症、高胆固醇血症和低HDL(高密度脂蛋白))、代谢紊乱(例如代谢综合征，II型糖尿病、I型糖尿病、高胰岛素血症、葡萄糖耐量受损、胰岛素抵抗、糖尿病并发症，包含神经病变、肾病、视网膜病、糖尿病足溃疡和白内障)和/或血栓形成。

[0112] 可受益于维生素D化合物水平的调节的疾病包含但不限于：(i)甲状旁腺中——甲状旁腺功能减退、假性甲状旁腺功能减退、继发性甲状旁腺功能亢进；(ii)胰腺中——糖尿病；(iii)甲状腺中——髓样癌；(iv)皮肤中——银屑病；伤口愈合；(v)肺中——结节病和结核；(vi)肾中——慢性肾疾病、低磷性VDRR、维生素D依赖性佝偻病；(vii)骨中——抗惊厥治疗、骨成纤维发生不全、囊性纤维性骨炎、软骨病、骨质疏松症、骨质减少症、骨硬化、肾性骨营养不良、佝偻病；(viii)肠中——糖皮质激素拮抗作用、特发性高钙血症、吸收不良综合征、脂肪泻、热带口炎性腹泻；以及(ix)自身免疫性病症。

[0113] 在各实施例中，受益于维生素D化合物水平的调节的疾病选自癌症、皮肤病(例如，银屑病)、甲状旁腺疾病(例如，甲状旁腺功能亢进和继发性甲状旁腺功能亢进)、骨病(例如，骨质疏松症)和自身免疫性病症。在各实施例中，硬胶囊25-羟基维生素D调配物可以用于治疗SARS-CoV-2感染。在各实施例中，硬胶囊调配物可以用于治疗患有慢性肾病、任选地3、4或5期CKD、任选地3或4期CKD、任选地5期CKD的患者和任选地血液透析的患者的继发性甲状旁腺功能亢进。25-羟基维生素D的硬胶囊调配物可以用于降低血清iPTH水平。

[0114] 非限制性地，本文所描述的调配物和剂型可以用于治疗患有慢性肾病(3、4或5期)和继发性甲状旁腺功能亢进的患者，以及治疗维生素D不足和与COVID-19相关的症状。调配物特别适用于在延长的时间段内控制骨化二醇的释放以有效降低CKD患者的甲状旁腺激素和/或治疗感染SARS-CoV-2的患者。

[0115] 如本文所描述的，25-羟基维生素D的施用和COVID-19的治疗可以在存在或不存在另外的疗法的情况下进行。作为实例，可以施用增强维生素D作用的试剂，例如可以减缓25-羟基维生素D化合物和1,25-二羟基维生素D化合物的分解代谢的CYP24抑制剂。

[0116] 用本文所描述的调配物进行疗法或治疗的受试者可以是哺乳动物，优选地人。

[0117] 关于当前所公开的方法，25-羟基维生素D化合物的量在治疗周期期间有效地在受试者中实现并维持至少50ng/mL的血清总25-羟基维生素D水平。任选地，所述量在治疗周期期间有效地实现并维持至少60ng/mL的血清总25-羟基维生素D水平。方法可以包含在治疗的首个24小时内实现此类血清水平，例如至少或大于50ng/mL或至少或大于60ng/mL。在各实施例中，治疗期间的血清水平可以为200ng/mL或更低或100ng/mL或更低。例如，方法可以包含在治疗的首个24小时内实现至少50ng/mL且小于100ng/mL的血清水平。在各个实例中，所述量在治疗周期期间有效地在受试者中实现并维持大于60ng/mL，例如，大于70ng/mL、大于80ng/mL、大于90ng/mL、大于100ng/mL、大于125ng/mL、大于150ng/mL、大于175ng/mL、大于200ng/mL、大于250ng/mL、大于300ng/mL、大于350ng/mL、大于400ng/mL、大于450ng/mL或至多500ng/mL，或在治疗周期期间在约50ng/mL至约100ng/mL、或约60ng/mL至约100ng/mL或大于60ng/mL至约100ng/mL的范围内的血清总25-羟基维生素D水平。

[0118] 在各个方面，25-羟基维生素D化合物根据任何方案施用，包含例如每日(每天1次、每天2次、每天3次、每天4次、每天5次、每天6次)、每周三次、每周两次、每两天、每三天、每四天、每五天、每六天、每周、每两周、每三周、每月或每两个月。

[0119] 在各实例中，使用如本文所描述的硬胶囊调配物的方法包含在25-羟基维生素D化合物的一个或多个维持剂量之前向受试者施用负荷剂量的25-羟基维生素D化合物。在各个方面，负荷剂量大于约90μg、或至少100μg、或至少200μg、或至少250μg、或大于约250μg或大于约500μg。任选地，负荷剂量为约1200μg或更少、1000μg或更少。在各个方面，负荷剂量为约90μg至约250μg、或约500μg至约900μg、约500μg至约800μg、约500μg至约700μg、约500μg至约600μg、约600μg至约1000μg、约700μg至约1000μg、约800μg至约1000μg或约900μg至约1000μg。在各个实例中，负荷剂量为至少或约900μg±90μg的25-羟基维生素D化合物。任何前述剂量可以在禁食状态下施用，例如在饭后至少3小时，包含在就寝时，并且不进食。任何前述剂量可以作为生物利用度为约25％的缓释口服调配物施用。在各实施例中，负荷剂量可以是第一剂量，例如第1天剂量。在其它实施例中，负荷剂量以分次剂量施用，例如在一天或多天的周期内，例如1至5天或2至5天。例如，负荷剂量可以在两天或更多天或三天的周期内施用，例如900μg负荷剂量可以在第1、2和3天以每天300μg施用，随后是如本文所描述的维持剂量，或者900μg负荷剂量可以在第1和2天以每天450μg施用，随后是本文所描述的维持剂量。在各实施例中，负荷剂量在禁食状态下施用。

[0120] 在各个方面，一种或多种每日维持剂量是至少25μg、或至少30μg、或大于30μg或大于约50μg的25-羟基维生素D化合物。任选地，每个维持剂量小于或为约100μg的25-羟基维生素D化合物。在各个实例中，每个维持剂量为约50μg至约100μg、约50μg至约80μg、约50μg至约70μg、约50μg至约60μg、约60μg至约100μg、约70μg至约100μg、约80μg至约100μg或约90μg至约100μg。在各个实例中，每个维持剂量为约60μg±6μg的25-羟基维生素D化合物。任何前述剂量可以在禁食状态下施用，例如在饭后至少3小时，包含在就寝时，并且不进食。任何前述剂量可以作为生物利用度为约25％的缓释口服调配物施用。在各实施例中，维持剂量在禁食状态下施用。维持剂量可以每日施用，或者每日维持剂量可以全天以分次剂量施用，或者等量的25-羟基维生素D可以以少于每日的频率施用，例如每隔一天60μg代替每日30μg，或者每周约210μg代替每日30μg。

[0121] 可以基于受试者的体重进一步调整负荷剂量和维持剂量,即使得具有相对高BMI水平的患者接受相对更多的25-羟基维生素D。

[0122] 可以基于受试者的血清总25-羟基维生素D水平进一步调整负荷剂量和维持剂量。例如,与维生素D不足或缺乏的受试者相比,没有维生素D不足或缺乏但血清总25-羟基维生素D水平仍低于50ng/ml或60ng/ml的患者可以接受相对较低量的负荷剂量。

[0123] 设想剂量,例如负荷剂量和/或维持剂量可以以维持受试者的血清总25-羟基维生素D水平为至少40ng/ml、或至少50ng/ml或至少60ng/ml的量提供,例如,在40ng/ml至100ng/ml、或50ng/ml至200ng/ml、50ng/ml至100ng/ml、或60ng/ml至100ng/ml或40ng/ml至80ng/ml的范围内。

[0124] 在各个实例中,方法包括向受试者施用每日维持剂量,任选地,至少3天、5天、1周、10天、12天、13天、2周、19天、20天、3周、26天、4周或更长时间。任选地,方法包括向受试者施用900μg负荷剂量的25-羟基维生素D化合物,随后每日维持剂量至少1周、或至少2周、或至少19天、至少20天或至少26天。在各个实例中,每个每日维持剂量可以是60μg的25-羟基维生素D化合物。任选地,方法包括施用每日维持剂量至少13天、或至少2周、或至少19天、或至少20天,任选地至少3周、或至少26天、或至少4周或更长时间。

[0125] 在禁食状态下,900μg负荷剂量的Rayaldee® (骨化二醇)缓释胶囊(大约25%生物利用度)将在约10小时内将血清总25-羟基维生素D水平提高约20ng/mL至30ng/mL,这取决于受试者的体重(体重越高,血清总25-羟基维生素D的预期增加越低)。Rayaldee® (骨化二醇)缓释胶囊的每日60μg维持剂量将使血清总25-羟基维生素D再增加0.6ng/mL。因此,当在禁食状态下施用时,基线血清总25-羟基维生素D水平为约25ng/mL的受试者在负荷剂量之后将达到约45ng/mL至55ng/mL水平,在维持给药14天之后将达到约53-63ng/mL水平,并且在维持给药26天之后将达到61-71ng/mL。在其它实施例中,可以选择方法和调配物以在初始剂量之后的首个24小时内提供至少50ng/mL、或至少60ng/mL,并且至多200ng/mL、或至多100ng/mL的血清总25-羟基维生素D水平。

[0126] 与禁食状态相比,在进食状态下,在给药Rayaldee® (骨化二醇)缓释胶囊之后,血清总25-羟基维生素D水平将增加约3至4倍。出于这个原因,并且为了提高给药吸收的一致性,设想所有给药可以在就寝时间进行(在禁食状态下,被定义为在受试者的最后一餐之后至少约3小时,任选地在最后一餐之后至少约4小时)。

[0127] 普通技术人员可以基于其它调配物的生物利用度和/或药代动力学来调整口服和通过其它给药途径的所述其它调配物的剂量。例如,由于Rayaldee® (骨化二醇)缓释胶囊具有大约25%的生物利用度,具有三倍生物利用度的另一种类型的调配物的负荷剂量可以大于由调配物递送的约63μg生物可利用量或大于约125μg生物可利用量的25-羟基维生素D。任选地,负荷剂量小于约250μg由调配物递送的25-羟基维生素D的生物可利用量。在各个方面,负荷剂量为约125μg至约300μg、约125μg至约225μg、约125μg至约200μg、约125μg至约175μg、约125μg至约150μg、约150μg至约250μg、约175μg至约250μg、约200μg至约250μg或约225μg至约250μg生物可利用量。类似地,所述一种或多种维持剂量可以是至少约7μg、或大于7μg或大于约12μg生物可利用的25-羟基维生素D。任选地,每个维持剂量小于或为约25μg生物可利用的25-羟基维生素D。在各个实例中,每个维持剂量可以是约12μg至约25μg、约12

μg至约20μg、约12μg至约17μg、约12μg至约15μg、约15μg至约25μg、约17μg至约25μg、约20μg至约25μg或约22μg至约25μg生物可利用的25-羟基维生素D。在各个实例中，在此类调配物中，每个维持剂量为约15μg±1.5μg生物可利用的25-羟基维生素D。

[0128] 从另一个角度看，由于Rayaldee®(骨化二醇)缓释胶囊的生物利用度为约25％，因此可以基于任何类型调配物中的25-羟基维生素D的生物可利用量来表示给药量。在各个方面，负荷剂量大于约22μg、或至少25μg、或至少50μg、或至少62μg、或大于约62μg或大于约125μg的生物可利用的25-羟基维生素D。任选地，负荷剂量小于约250μg。在各个方面，负荷剂量为约22μg至约62μg、或约125μg至约225μg、约125μg至约200μg、约125μg至约175μg、约125μg至约150μg、约150μg至约250μg、约175μg至约250μg、约200μg至约250μg或约225μg至约250μg。在各个实例中，负荷剂量为至少或约225μg±22μg生物可利用的25-羟基维生素D。任何前述剂量可以在禁食状态下施用，例如在饭后至少3小时，包含在就寝时，并且不进食。在各个方面，所述一种或多种每日维持剂量是至少6μg、或至少7μg、或大于7μg或大于约12μg的生物可利用的25-羟基维生素D化合物。任选地，每个维持剂量小于或为约25μg的生物可利用的25-羟基维生素D。在各个实例中，每个维持剂量为约12μg至约25μg、约12μg至约20μg、约12μg至约18μg、约12μg至约15μg、约15μg至约25μg、约17μg至约25μg、约20μg至约25μg或约22μg至约25μg的生物可利用的25-羟基维生素D化合物。在各个实例中，每个维持剂量为约15μg±1.5μg的25-羟基维生素D化合物。任何前述剂量可以在禁食状态下施用，例如在饭后至少3小时，包含在就寝时，并且不进食。

[0129] 细胞内维生素D激素的快速升高或过量刺激被称为CYP24A1的细胞色素P450酶在含有维生素D受体的细胞中的表达。CYP24A1酶以高特异性分解代谢1,25-二羟基维生素D、25-羟基维生素D和维生素D，从而恢复正常的细胞内维生素D激素水平。这是重要的反馈机制，限制了过量和潜在有害的局部暴露于维生素D激素。因此，设想在不上调CYP24A1表达的情况下施用25-羟基维生素D。另一方面，基于25-羟基维生素D的可用性，例如维生素D缺乏症的校正，在需要时提供快速应答，例如免疫应答，设想在给药的首个24小时内安全地提高血清总25-羟基维生素D水平，例如提高到至少50ng/mL、或大于50ng/mL、或至少60ng/mL、或大于60ng/mL，并且任选地至多200ng/mL或至多100ng/mL。类似地，设想用于本文方法的调配物可以提供例如在4至24小时、或4至18小时、或4至16小时、或4至12小时或4至8小时的范围内的体内Tmax。

[0130] 患者的维生素D代谢物比率(VMR，计算为施用维生素D_3类产物，例如25-羟基维生素D_3之后血清24,25-二羟基维生素D_3与血清25-羟基维生素D_3的比率的100倍或24,25-二羟基维生素D_3与血清25-羟基维生素D_3的比率)可以用作诱导CYP24A1的指标。参见Strugnell SA,Sprague SM,Ashfaq A等人，“提高慢性肾病中的血清25-羟基维生素D的当前临床实践指南靶标的理由(Rationale for Raising Current Clinical Practice Guideline Target for Serum 25-Hydroxyvitamin D in Chronic Kidney Disease)”《美国肾脏病杂志(Am.J.Nephrol.)》2019;49(4):284-293。Strugnell等人表明，在患有维生素D不足和SHPT的3和4期CKD患者中，并且用30或60μg ERC治疗超过26周，平均治疗后VMR仅中度升高(最大值4.8)，这表明没有显著诱导CYP24A1。类似地，如下文实例7中所描述的，在患有维生素D不足和SHPT的3期和4期CKD患者中，并且用60μg ERC治疗8周，平均治疗后VMR也保持在5以下(最大值约4.2)。给药25-羟基维生素D之后的VMR是剂量依赖性的。当施用足够高剂量

的25-羟基维生素D,具体地速释25-羟基维生素D时,VMR可以实现更高的水平。同样,在足够频繁地重复给药25-羟基维生素D的情况下,VMR可以随时间增加,并实现高于预期的水平。另外,随着25-羟基维生素D的足够快速和有效的递送,VMR的速率成比例地增加。因此,一方面,本文的治疗方法任选地将采用给药方案,在所述给药方案中,VMR在至少28天的周期内保持基本上恒定,进一步任选地在维持给药周期期间保持基本上恒定。另一方面,本文的治疗方法任选地将采用给药方案,在所述给药方案中,VMR在至少28天的周期内减少,进一步任选地在维持给药周期期间减少。另一方面,本文的治疗方法将任选地采用缓释给药方案,在所述缓释给药方案中,VMR的变化率例如在28天的周期内小于通过速释施用的生物等效量的25-羟基维生素D的VMR的变化率。另一方面,本文的治疗方法将任选地采用给药方案,在所述给药方案中,VMR不超过12、或不超过11、或不超过5或不超过4.8。在其它方面,认识到患者可受益于纠正维生素D不足并实现如本文所描述的至少50ng/ml的血清总25-羟基维生素D水平,本文的治疗方法将任选地采用给药方案,在所述给药方案中,VMR在负荷剂量阶段期间可以超过4.8、或5、或11或12,并且在维持剂量阶段期间不超过11、或不超过5或不超过4.8。在仍另一方面,本文的治疗方法将任选地采用给药方案,在所述给药方案中,VMR在负荷剂量阶段期间不超过12(例如在4至12的范围内),并且在维持剂量阶段期间不超过11(例如在3至11的范围内)。

[0131] 在本文所描述的任何调配物中,硬壳胶囊剂型或其用途可以被设计成在施用之后的首个24小时内提供至少7ng/ml且不大于30ng/ml、或至少8ng/ml且不大于16ng/ml或至少10ng/ml且不大于14ng/ml的血清总25-羟基维生素D升高。任选地,此类升高可以以至少30μg、或至少300μg、或至少350μg、或至少400μg的25-羟基维生素D或骨化二醇的标称剂量来实现,例如在30μg至1800μg、或450μg至1800μg、或30μg至1000μg或30μg至300μg的范围内。从有效剂量的角度来看,考虑到生物利用度,基于给药之后的首个24小时内的生物利用度,设想25-羟基维生素D或骨化二醇的一种类型的剂量可以在约30μg至约130μg的范围内。对于在给药后42天的范围内计算的具有10%生物利用度的调配物,有效剂量可以大于45μg、至少50μg、至少60μg、至少70μg、至少80μg或至少90μg,例如在50μg至180μg的范围内或在70μg至110μg的范围内。在另一种类型的实施例中,剂型在给药之后的首个24小时内在成人中提供小于3ng/ml的血清总25-羟基维生素D升高。

[0132] 硬胶囊剂型的特征在于其与参考Rayaldee®(骨化二醇)缓释胶囊的生物等效性。例如,根据美国FDA标准和2021年3月FDA关于骨化二醇的草案指南,硬胶囊剂型可以与Rayaldee®(骨化二醇)缓释胶囊生物等效。总之,例如,可以在禁食研究中对健康男性和非怀孕、非哺乳期女性使用900mcg剂量,使用单剂量、两次治疗、两周期体内交叉来评估生物等效性。在另一方面,可以在禁食研究中对健康男性和非怀孕、非哺乳期女性使用900mcg剂量,使用单剂量、两次治疗、体内平行来评估生物等效性。受试者可以任选地具有低于30ng/mL的基线骨化二醇浓度。受试者可以任选地具有低于35ng/mL的基线骨化二醇浓度。在替代方案中,研究可以在进食状态下进行。可以在给药前-12、-6和0小时测量基线校正的骨化二醇浓度,其中那些浓度的平均值用于基线校正。在一种类型的实施例中,根据本公开的硬胶囊调配物将实现Rayaldee®(骨化二醇)缓释胶囊的基线调整Cmax(35.87ng/mL,或约36ng/ml)的80%至125%的90%置信度区间(CI)。在设想的替代方案中,根据本公开的硬胶囊调

配物将实现Rayaldee®(骨化二醇)缓释胶囊的基线调整Cmax(35.87ng/mL,或约36ng/ml)的约74%至约136%的90% CI;任选地,在该实施例中,硬胶囊的几何平均基线调整Cmax将是Rayaldee®(骨化二醇)缓释胶囊的Cmax的80%至125%。根据本公开的硬胶囊调配物可以实现Rayaldee®(骨化二醇)缓释胶囊(9418纳克·小时/毫升)的基线调整AUC(0-∞)的80%至125%的90% CI。

[0133] 在本文所描述的任何使用或使用或治疗方法中,例如在3期、4期或5期CKD的继发性甲状旁腺功能亢进中,可以递送剂型以导致血清25-羟基维生素D或骨化二醇的基线调整的稳态Cmax在25ng/ml至98ng/ml的范围内,例如使用30μg剂量的25-羟基维生素D或骨化二醇,或在12.5ng/ml至104.9ng/ml的范围内的25-羟基维生素D或骨化二醇,例如使用60μg每日剂量的25-羟基维生素D或骨化二醇。在使Rayaldee®(骨化二醇)缓释胶囊获得批准的两项关键研究中的应答者(满足iPTH从基线下降超过30%的主要终点)显示,在每日服用Rayaldee®(骨化二醇)缓释胶囊的六个月治疗结束时,每日服用30mcg的应答者和每日服用逐渐增加到60mcg剂量的应答者的基线调整的稳态血清骨化二醇浓度范围分别为25-98ng/ml(CV为42.18%)和12.5-104.9ng/ml(CV为33.18%)。骨化二醇的这些广泛有效治疗浓度表明,缓释25-羟基维生素D的作用不依赖于维持在狭窄范围内的Cmax。此外,Rayaldee®(骨化二醇)缓释胶囊每日用于慢性病状,并且Cmax参数不像治疗急性病状所需的速释调配物那样重要。

[0134] 如下文结合实例3所描述的,Rayaldee®(骨化二醇)缓释胶囊(ERC)使用30ng/mL的靶标(P<0.001)在第一个月治疗结束时(EAP1)和第二个月治疗结束时(EAP2)均实现100%的血清总25-羟基维生素D的应答率。相比之下,使用该同一靶标,速释骨化二醇(IRC)在EAP2中的应答率为20%(图5)。使用50ng/mL的靶标,ERC在EAP1处实现80%以上的应答率并且在EAP2处实现100%的应答率(P<0.001),而没有其它治疗能够将血清25-羟基维生素D升高到该水平。图6中总结了所有四个治疗组在EAP1和EAP2中观察到的血浆iPTH降低应答。ERC的应答率明显高于IRC的应答率。预期根据本公开的硬囊调配物,例如与Rayaldee®(骨化二醇)缓释胶囊生物等效的调配物,将显示出与速释骨化二醇相同的益处。

[0135] 如下文结合实例4所描述的,骨化二醇在暴露于酸性条件下,并且具体地在较高温度下,包含生理条件特有的37℃温度特性下,显示出降解。此外,如下文实例5所示,常规羟丙甲纤维素硬壳胶囊在此类条件下可以在两小时内溶出。如结合实例2和图2所描述的,根据本公开的胶凝化羟丙甲纤维素硬壳胶囊剂型显示出在此类条件下抵抗溶出长达两小时,并且更接近地与包含植物基软胶囊壳的Rayaldee®(骨化二醇)缓释胶囊的溶出释放曲线匹配。因此,本公开的一方面设想了一种根据本公开的胶凝化的硬胶囊剂型的用途,其中所述剂型在酸性介质中,任选地在pH 1.2或pH 1.5酸性介质中并且进一步任选地在37℃下,在两小时内释放不超过约5%的容纳在所述剂型中的调配物中的所述25-羟基维生素D或骨化二醇,所述硬胶囊剂型用于容纳包括25-羟基维生素D或骨化二醇的组合物并且在所述剂型暴露于酸性条件之后提供所述25-羟基维生素D或骨化二醇的增加的回收率和/或减少的降解。另一方面设想了一种根据本公开的胶凝化的硬胶囊剂型的用途,其中所述剂型在酸性介质中,任选地在pH 1.2或pH 1.5酸性介质中并且进一步任选地在37℃下,在两小时内

释放不超过约5％的容纳在所述剂型中的所述调配物中的所述25-羟基维生素D或骨化二醇，所述硬胶囊剂型用于容纳包括25-羟基维生素D或骨化二醇的组合物并且用于口服施用于哺乳动物。另一方面设想了一种根据本公开的胶凝化的硬胶囊剂型的用途，其中所述剂型在酸性介质(任选地pH 1.2或pH 1.5)中，并且进一步任选地在37℃下，在两小时内释放包含在所述剂型中的调配物中不超过约5％的25-羟基维生素D或骨化二醇，以含有包括25-羟基维生素D或骨化二醇的组合物并且将所述剂型暴露于酸性条件下，例如，任选地小于pH 4.5、或小于pH 4.0、或小于pH 3.5，或在约pH 1.2至3.5或约pH 1.5至3.5的范围内。

[0136] 除非另外说明，设想方法包含实施例，所述实施例包含下文进一步描述的另外的任选要素、特征和步骤中的一个或多个的任何组合(包含图中所示出的那些)。

[0137] 在禁止对人体实践的方法申请专利的司法管辖区中，将组合物“施用于”人类受试者的含义应限于规定一种人类受试者可以通过任何技术(例如，口服、吸入、局部施用、注射、插入等)自行施用的受控物质。旨在与定义可注册专利主题的法律或法规一致的最广泛的合理解释。在不禁止对在人体上实践的方法申请专利的司法管辖区，组合物的“施用”包含在人体上实施的方法和前述活动。

[0138] 如本文所使用的，术语“包括”指示除指定的那些之外，还可能包含其它试剂、要素、步骤或特征。

[0139] 实例

[0140] 提供了以下实例用于说明，且不旨在限制本发明的范围。

[0141] 实例1

[0142] 下表提供了具有不同百分比的石蜡和矿物油(重量百分比)的25-羟基维生素D的HPMC硬胶囊调配物，以及相关的体外溶出释放速率。

[0143]

材料		0%石蜡%胶囊	10%石蜡%胶囊	20%石蜡%胶囊	30%石蜡%胶囊	40%石蜡%胶囊
骨化二醇		0.0176%	0.0176%	0.0176%	0.0176%	0.0176%
石蜡		0.00%	10.00%	20.00%	30.00%	40.00%
矿物油		55.34%	45.34%	35.34%	25.34%	15.34%
羟丙甲纤维素 K100		10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%
单甘油基酯和二甘油基酯		22.55%	22.55%	22.55%	22.55%	22.55%
月桂酰聚氧甘油酯		9.75%	9.75%	9.75%	9.75%	9.75%
脱水乙醇		2.32%	2.32%	2.32%	2.32%	2.32%
BHT		0.02%	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%
总计		100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
时间（小时）	软胶囊 20%蜡	0%石蜡	10%石蜡	20%石蜡	30%石蜡	40%石蜡
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2	18.0	36.2	40.2	52.7	18.7	19.5
4	44.4	67.2	66.6	81.2	33.5	36.3
6	68.7	88.6	87.6	91.3	47.3	53.6
8	87.2	96.3	96.0	95.7	59.2	64.4
10	99.8	99.8	99.6	97.2	70.9	75.5
12	107.1	101.3	101.3	98.9	80.4	83.7

[0144] 与20wt.％石蜡调配物相比，将石蜡减少到20％以下(减少到10％和0％)，矿物油

相关增加，与含有20％石蜡的比较软胶囊调配物相比，没有提供显著更快的释放曲线。另一方面，将石蜡增加到20％至30％和40％以上，矿物油相关减少，确实显示出体外释放速率的显著降低，具体地在2小时时间点之后。

[0145] 实例2

[0146] 下表提供了另外的蜡基硬胶囊调配物、具有植物基胶囊壳的Rayaldee-®型软胶囊调配物(参考)和经修饰的蜡基软植物基胶囊调配物的实例，所述经修饰的蜡基软植物基胶囊调配物的目的是与参考调配物相比提供相对更慢和更快的释放。软胶囊是OptiShell®植物基胶囊，含有经修饰的淀粉和卡拉胶。通过调整赋形剂的浓度，将软胶囊禁食(测试1)调配成与参考相比具有快速释放速率。软胶囊快速批次掺入了增加量的月桂酰聚氧甘油酯和减少量的石蜡。不旨在通过任何具体理论进行束缚，与参考调配物相比，对基质性质的此类修饰减少固体调配物和更高浓度的吸收增强剂旨在增强活性物质的溶解度，并且因此增加释放速率以及体内吸收的量，尽管其在体外没有表现出更快的释放速率。表还包含向16名成人受试者每人施用900μg剂量产生的药代动力学曲线(从平均基线校正血清浓度曲线中提取，图1)。

[0147]

赋形剂	功能	Rayaldee®型软胶囊（参考）	经修饰的蜡基软胶囊（慢）	经修饰的蜡基软胶囊（禁食）	HPMC硬胶囊（3号）	HPMC硬胶囊（4号）
		参考	测试2	测试1	测试3	测试4
骨化二醇	25-羟基维生素D活性	0.0176%	0.0176%	0.0176%	0.0176%	0.0194%
石蜡	控释剂	20.00%	39.00%	5.00%	28.00%	19.95%
矿物油	载体	35.34%	30.34%	45.34%	27.39%	35.26%
羟丙甲纤维素	稳定剂	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	9.98%
单甘油基酯和二甘油基酯	乳化剂	22.55%	13.55%	22.55%	20.50%	22.50%
月桂酰聚氧甘油酯	吸收增强剂	9.75%	4.75%	14.75%	11.75%	9.73%
脱水乙醇	溶剂	2.32%	2.32%	2.32%	2.32%	2.54%
BHT	抗氧化剂	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%
总计	-	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
Tmax（小时）		8	8	8	8	6

[0148]

Cmax（ng/mL）		34.58	61.03	29.21	51.65	52.69
AUC 0-50小时（纳克 小时 毫升）		4536.51	6347.73	4081.29	6169.75	5385.26

[0149] 图1示出了口服施用900μg调释骨化二醇软胶囊之后25-羟基维生素D_3的相关平均

血清浓度曲线。与参考相比，石蜡从20％增加到39％确实减缓了体外和体内释放，而石蜡从20％减少到5％在测试的溶出条件下没有显示出体外快速释放速率。此结果表明，低于20％石蜡，侵蚀机制可能不是这些调配物的主要释放机制。快速批次和参考批次中的骨化二醇溶出到同一程度，并且添加更多的乳化剂不会增加溶解度。在所测试的条件下，将吸收增强剂的百分比从9.75％增加到14.75％在体外几乎没有影响，而增加了体内吸收，这被认为是通过其它机制，例如组织渗透。硬胶囊和软胶囊中的慢批次在体外表现符合预期。慢批次软胶囊在体内表现也符合预期。该批次中的基质是相对刚性的，并且刚性基质对活性物质的侵蚀可能是此调配物中的主要机制。

[0150] 下表提供了上文所描述的调配物的根据USP设备II(带有沉降装置的桨)的溶出时间曲线。

[0151]

调配物	时间（分钟）	时间（小时）	溶出（％）	STD（％）	%RSD
参考	0	0	0	0	0
参考	60	1	1.67	1.98	130.21
参考	120	2	9.04	6.24	68.99
参考	180	3	20.95	9.08	43.35
参考	240	4	34.91	10.3	29.51
参考	300	5	47.96	12.47	26
参考	360	6	59.45	13.02	21.9
参考	480	8	76.95	9.85	12.8
参考	600	10	89.44	6.71	7.5
参考	720	12	97.1	3.87	3.98
测试 1	0	0	0	0	0
测试 1	60	1	0.275	0.52	188.652
测试 1	120	2	7.564	3.089	40.833
测试 1	180	3	20.331	5.441	26.764
测试 1	240	4	34.255	6.303	18.4
测试 1	300	5	46.652	7.61	16.312
测试 1	360	6	59.015	8.374	14.19

[0152]

测试 1	480	8	79.576	7.948	9.988
测试 1	600	10	91.199	4.816	5.281
测试 1	720	12	96.886	2.22	2.291
测试 2	0	0	0	0	0
测试 2	60	1	0.933	1.518	162.768
测试 2	120	2	5.823	2.687	46.141
测试 2	180	3	12.406	2.572	20.728
测试 2	240	4	18.377	3.092	16.826
测试 2	300	5	24.532	3.394	13.835
测试 2	360	6	30.788	5.149	16.723
测试 2	480	8	43.173	5.999	13.895
测试 2	600	10	54.453	6.125	11.248
测试 2	720	12	64.16	5.505	8.58
测试 3	0	0	0	0	0
测试 3	60	1	12.028	2.806	23.331
测试 3	120	2	23.336	2.622	11.234
测试 3	180	3	36.166	4.912	13.581
测试 3	240	4	46.122	5.707	12.373
测试 3	300	5	56.73	9.602	16.927
测试 3	360	6	66.205	10.866	16.412
测试 3	480	8	80.356	11.287	14.046
测试 3	600	10	90.945	10.168	11.18
测试 3	720	12	96.979	7.576	7.812
测试 4	0	0	0	0	0
测试 4	60	1	15.107	3.614	23.92
测试 4	120	2	35.029	5.557	15.863
测试 4	180	3	53.623	6.598	12.304
测试 4	240	4	67.86	6.892	10.156
测试 4	300	5	77.733	6.345	8.162
测试 4	360	6	85.366	4.774	5.592
测试 4	480	8	95.639	1.746	1.826
测试 4	600	10	98.212	1.582	1.611
测试 4	720	12	98.653	1.876	1.902

[0153] 下表描述了具有胶凝化HPMC胶囊壳的25-羟基维生素D的另一种硬胶囊调配物。结冷胶是亲水性聚合物并且具有与参考软胶囊调配物的植物胶囊壳中使用的卡拉胶相似的性质。胶凝化HPMC胶囊在胃中的破裂/崩解时间比非胶凝化HPMC胶囊慢。

[0154]

填充材料	填充的重量%	mg/胶囊

[0155]

骨化二醇	0.0194%	0.03
石蜡	27.95%	43.32
矿物油	32.26%	50
羟丙甲纤维素 k100	9.98%	15.47
单甘油基酯和二甘油基酯	17.5%	27.13
月桂酰聚氧甘油酯	9.73%	15.08
脱水乙醇	2.54%	3.94
BHT	0.02%	0.03
总计	100%	155
壳材料	**壳的重量%**	**mg/胶囊**
羟丙甲纤维素	qsp100	35.283
结冷胶	5	1.9
二氧化钛	2	0.76
有机着色剂	0.15	0.057
总计	100	38

[0156] 使用27.95%蜡的石蜡代替上文所描述的参考软胶囊调配物中的20%,矿物油和单甘油基酯和二甘油基酯浓度略有变化。每粒胶囊的基质填充从170mg减少到155mg,并且将组合物填充在4号胶凝化HPMC胶囊壳中。

[0157] 下表中示出了上文所描述的胶凝化的HPMC硬胶囊调配物、参考软胶囊调配物和测试4调配物的体内溶出曲线(USP设备II(带有沉降装置的桨),75RPM,介质为0.5% SDS的5mM磷酸二氢钠一水合物,pH 6.8,37±0.5℃,体积500ml)。

[0158]

	4号HC		参考		胶凝化的HPMC硬胶囊调配物	
时间(小时)	平均释放%	%RSD	平均释放%	%RSD	平均释放%	%RSD
0	0	不适用	0.0	不适用	0.0	不适用
1	15.1	23.9			11.2	19.7
2	35.0	15.9	10.2	35.4	25.3	17.1
3	53.6	12.3	37.9		39.2	12.7
4	67.9	10.2	37.9	16	53.1	14.1
5	77.7	8.2			64.3	15.4
6	85.4	5.7	65.8	9.7	74.3	13.5
8	95.6	1.8	86.1	6.4	89.0	11.8
10	98.2	1.6	98.5	3.2	96.3	7.7
12	98.7	1.9	103.7	1.3	99.4	5.2

[0159] 类似地,经修饰的体外溶出方法用于测量胶囊溶出(容器中2个胶囊,900ml介质,并且60RPM),结果在下表中示出(5个参考批次的平均值)。

[0160]

	5个批次参考胶囊的平均值		胶凝化的HMPC硬胶囊	
时间（小时）	平均释放%	%RSD	平均释放%	%RSD
0	0.0	不适用	0.0	不适用
1			8.6	14.4
2	12.8	19.5	20.2	14.1
3				
4	41.5	11.3	43.1	12.2
5				
6	68.2	7.5	63.5	9.8
8	85.6	4.3	79.7	7.6
10	93.4	1.8	90.0	3.8
12	95.7	1.4	93.0	2.9
14			93.2	2.3

[0161] 还使用了两阶段溶出方法(在pH 1.2下2小时,然后转移到pH 6.8)并且结果在下面和图2中示出(3个参考批次的平均值,菱形标志物,与胶凝化HPMC调配物,三角形标志物)。胶凝化的硬胶囊调配物的溶出曲线与植物基软胶囊调配物的溶出曲线非常匹配。

[0162]

时间（小时）	介质pH	3个参考软胶囊批次的平均值 释放%	胶凝化的HPMC硬胶囊 释放%
0	pH 1.2	0.0	0
1		0.3	5.0
2		0.4	3.9
4	pH 6.8	27.9	35.7
6		60.7	61.6
8		78.2	84.0
10		88.7	93.0
12		95.3	95.9
14		98.6	96.6

[0163] 在禁食状态下向受试者施用胶凝化的HPMC硬胶囊调配物和参考软胶囊调配物。如上文所描述的,与施用非胶凝化的HPMC硬胶囊产生的此类值和曲线相比,施用胶凝化的HPMC硬胶囊调配物产生的药代动力学值和曲线(Cmax、AUC、Tmax)与施用参考调配物产生的值和曲线更接近地匹配。

[0164] 实例3

[0165] 在患有继发性甲状旁腺功能亢进(SHPT)、3或4期慢性肾病(CKD)和维生素D不足的成人患者中,对ERC(Rayaldee®(骨化二醇)缓释胶囊)、IR骨化二醇(“IRC”)、高剂量胆钙化醇(“HDC”)和帕立骨化醇加低剂量胆钙化醇(“PLDC”)的重复给药进行了研究。

[0166] 这是开放标记研究,旨在收集评估ERC、IR骨化二醇、高剂量胆钙化醇和帕立骨化醇加低剂量胆钙化醇的比较数据。符合条件的受试者按1:1:1:1随机分组以接受8周的所列研究药物之一和足量非酒精饮料的治疗,以使得胶囊能够吞咽:

[0167] 1)ERC胶囊60μg,每日一次,睡前服用,但第1天和第29天除外,以阶段1单位在早晨早餐前给药;

[0168] 2)在第1天和第29天的早晨,以阶段1单位在早餐前服用IR骨化二醇266μg;

[0169] 3)在第1天和第29天的早晨,以阶段1单位在早餐前服用胆钙化醇300,000IU(高剂

量);以及

[0170] 4)帕立骨化醇1μg(可能在第29天增加到2μg每天)加胆钙化醇800IU(低剂量),每日一次,早晨早餐前服用,但第1天和第29天的早晨除外,以阶段1单位在早餐前给药。在4周的治疗之后,接受帕立骨化醇的受试者的剂量加倍到2μg加胆钙化醇800IU,每天一次,早晨早餐前服用,前提是(a)血浆iPTH与治疗前BL相比没有降低至少30%并且保持在70pg/mL以上,(b)校正的血清钙<9.8mg/dL,以及(c)血清磷<5.5mg/dL。

[0171] 在研究开始时和研究第29天,受试者以阶段1单位安置大约14至26小时以提供所需的血液样品。

[0172] 在研究前接受骨化三醇或其它1α-羟基化维生素D类似物或维生素D补充剂治疗的受试者在基线(BL)评估前完成了4周的洗脱周期并且在研究期间保持这些非研究药物。如果受试者在筛选前12周内接受了拟钙疗法,则所述受试者被排除在登记之外。

[0173] 在筛选和BL周期期间以及8周治疗周期期间,每周从所有受试者中收集血液样品。在研究期间,受试者通过饮食咨询维持每天大约1,000-1,500mg元素钙的饮食摄入,并且如有必要,每日服用规定的钙补充剂。

[0174] 当血浆iPTH被确认为<30pg/mL、校正的血清钙被确认为>10.3mg/dL或血清磷被确认为>5.5mg/dL时,受试者按照以下时间表减少研究药物的剂量。如果血浆iPTH被确认为<15pg/mL或校正的血清钙被确认为>11.0mg/dL,那么受试者暂停给药,并且当血浆iPTH≥30pg/mL且校正的血清钙<9.8mg/dL时,受试者根据以下剂量时间表恢复给药。

[0175] ERC:(从60μg每天)降低到30μg每天

[0176] IR骨化二醇:保持第29天剂量

[0177] 胆钙化醇300,000IU:保持第29天剂量

[0178] 帕立骨化醇:将剂量(从2μg每天)降低到1μg每天

[0179] 胆钙化醇800IU将不会调整

[0180] 如果接受最小剂量的ERC(30μg每天)或帕立骨化醇(1μg每天)的受试者需要减少剂量,那么所述受试者将暂停给药并且在同一最小剂量下当iPTH≥30pg/mL且校正的血清钙<9.8mg/dL时恢复给药。

[0181] 剂量恢复(如果需要):

[0182] ERC:30μg每天

[0183] 帕立骨化醇1μg每天

[0184] 平均血清总25-羟基维生素D浓度随时间的变化在图3中示出(ERC组用菱形表示,IR骨化二醇组用三角形表示,胆钙化醇组用圆圈表示,并且帕立骨化醇+胆钙化醇组用正方形表示)。ERC组实现血清浓度大于50ng/ml并且接近90ng/ml,而该组的VMR保持在5以下(治疗结束时最大平均值为约4.2)。VMR随时间的变化在图4中示出。

[0185] ERC治疗使用30ng/mL的靶标(P<0.001)在第一个月治疗结束时(EAP1)和第二个月治疗结束时(EAP2)均实现100%的血清总25-羟基维生素D的应答率。相比之下,在使用同一靶标的EAP2中,HDC、IRC和PLDC的回应率分别为44%、20%和14%(图5)。使用50ng/mL的靶标,ERC在EAP1处实现80%以上的应答率并且在EAP2处实现100%的应答率(P<0.001),而没有其它治疗能够将血清25-羟基维生素D升高到该水平。所有组中的受试者在EAP2中实现的血清25-羟基维生素D水平显示出与体重和BMI显著的反比关系。

[0186] 图6中总结了所有四个治疗组在EAP1和EAP2中观察到的血浆iPTH降低应答。EAP2中ERC的应答率定向地较低，但与PLDC的应答率没有显著差异，无论“应答”是否被定义为比治疗前基线减少≥10％、20％或30％。EAP2中HDC和IRC的应答率甚至更低(P<0.05)。使用≥10％的阈值来定义“应答”，ERC和PLDC在EAP2中的应答率分别为76.5％和85.7％，所述应答率显著高于其它两个治疗组中的应答率(P<0.05)。使用≥20％阈值，ERC和PLDC在EAP2中的应答率分别为70.6％和78.6％，而IRC和HDC组的应答率分别为20.0％和37.5％(P<0.05)。使用≥30％阈值，ERC在EAP2中实现应答率为41.2％，而PLDC为64.3％(P＝NS)，IRC为6.7％(P<0.01)并且HDC为25.0％(P<0.5)。

[0187] 根据本公开的胶凝化羟丙甲纤维素胶囊剂型，具体地至少基本上与Rayaldee®(骨化二醇)缓释胶囊生物等效的剂型将表现出与ERC剂型基本上相同的25-羟基维生素D应答率和血浆iPTH降低应答。

[0188] 实例4

[0189] 使用30μg骨化二醇缓释胶囊，在37℃、20℃和10℃的环境/光照条件以及黑暗条件下，测试骨化二醇在酸性溶出介质中的稳定性。结果总结在下表中。骨化二醇被证明在pH 1.2的介质中非常不稳定，其中在37℃下6小时后观察到约90％降解。中和后稳定性大大提高。

[0190]

条件	时间	HCl缓冲液，pH=1.2，回收率%	中和的HCl缓冲液，pH=约4*，回收率%	乙酸缓冲液，pH=4.5，回收率%
AS** 10℃	20小时	-29.63	--	0.34
20℃	20小时	-69.28	0.50	1.11
	45小时	--	-1.98	--
	76小时	--	-6.90	--
37℃	1小时	-31.37	--	0.60
	6小时	-91.13	--	-0.25
	13小时	-98.60	--	-2.12
环境	20小时	-65.86	--	1.88

[0191] *HCl样品用乙酸钠中和并且实现pH为约4

[0192] **AS＝自动进样器。由于SDS沉淀，中和的样品不能在自动进样器10℃的温度下储存。

[0193] 实例5-比较实例

[0194] 对基于不同胶囊壳的各种骨化二醇缓释剂型进行了一系列溶出测试，以更好地了解不同pH条件介质中的释放性质，例如在哺乳动物胃肠道中的释放性质，以及对活性25-羟基维生素D成分(在这种情况下为骨化二醇)的相关影响。

[0195] 5a

[0196] 在含有醇的酸性介质中监测十二个30mcg Rayaldee®(骨化二醇)缓释胶囊的溶出速率。测试在酸性介质(0.1N HCl)中在37℃下使用浆以100rpm进行2小时，每15分钟拉点一次，分成4组，每组使用12个胶囊：(1)溶出溶液中不含醇；(2)溶出溶液中的5％v/v乙醇；(3)溶出溶液中的20％v/v乙醇；以及(4)40％v/v乙醇。通过带有UV的UPLC进行检测。

[0197] 即使在酸性介质和含有5％和20％乙醇的酸性介质中的2小时时间点，也没有释放骨化二醇。在含有40％乙醇的酸性介质中释放少量的骨化二醇(标记声明30mcg的大约2-3％)，但在所有拉点的水平低于定量限制(30mcg胶囊的标记声明的5％)。在测试期间进行的目视观察证实了结果。在2小时之后，观察到原始胶囊上的蓝色涂层溶出，在溶出容器底部的沉降装置内留下完整的填充材料。

[0198] 5b

[0199] 对2组样品进行溶出测试，每组重复六次：(1)30mcg Rayaldee® (骨化二醇)缓释胶囊；(2)基于非胶凝化羟丙甲纤维素的30mcg骨化二醇胶囊，含有Rayaldee®型蜡基填充。两个样品中的填充是相同的。具有羟丙甲纤维素壳的剂型是3号胶囊，含有170mg填充(与植物基软胶囊壳中的Rayaldee®骨化二醇缓释胶囊的填充量相同)。

[0200] 在1、2、3、4、5、6、7、8、10和12小时采样点对所有样品进行pH 6.8缓冲溶出介质的溶出测试。

[0201] 对上文所描述的组(1)样品进行酸性溶出测试。500mL含0.5％ SDS的HCl酸性缓冲液pH 1.2用作溶出介质。根据USP制备缓冲液，除了使用氯化钠代替氯化钾以避免十二烷基硫酸钾沉淀。由于骨化二醇在酸性溶液中的高度不稳定性，在1、2、3、4、5、6、7、8、10和12小时提取样品时，用乙酸钠溶液(150μL 273mg/mL乙酸钠水溶液)中和/稳定样品。

[0202] 对所有样品进行两阶段溶出测试。第一酸性阶段在500mL HCl酸缓冲液pH 1.2中进行，如紧接上文酸性溶出测试中所描述的。采样时间点在1小时和2小时。样品也用紧接上文酸性溶出测试中所描述的同一乙酸钠溶液中和/稳定。在2小时之后，从容器中取出胶囊并且用500mL磷酸盐缓冲液pH 6.8替代介质。第二阶段在溶出介质更换之后立即进行，采样点在其后1、2、3、4、5、6、7、8、10和12小时。

[0203] 图7示出了羟丙甲纤维素胶囊样品(平均值为六)在pH 6.8介质(左)和两阶段溶出过程(右)中的溶出曲线。图8示出了植物胶囊样品(各自平均值为6)在pH 6.8介质(左)、两阶段溶出过程(中)和pH 1.2介质(右/下)中的溶出曲线。

[0204] 在测试的两种溶出介质(pH 6.8和pH 1.2)中，羟丙甲纤维素胶囊剂型的壳在约30至60分钟之后崩解。在两阶段溶出过程期间，在酸性阶段之后将胶囊残留物转移到pH 6.8调配物时，外壳似乎完全崩解，此时在沉降装置中仅观察到胶囊填充残留物。在任何溶出测试结束时，任何容器中都没有残留的填充材料。

[0205] 30mcg Rayaldee® (骨化二醇)缓释胶囊的壳在pH 6.8溶出介质中约1至2小时之后和在酸性介质中约2小时之后崩解。在两阶段溶出的溶出介质变化期间，壳似乎完全或几乎完全溶出，仅观察到填充表面的不连续蓝色着色(来自原始壳颜色)。在pH6.8溶出测试、pH 1.2测试和一些容器中的两阶段溶出结束时，检测到少量填充残留物。

[0206] 羟丙甲纤维素胶囊在pH 6.8调配中的溶出速度似乎更快，具体地在前两个小时(与两阶段溶出测试中的酸性阶段相对应)。在pH 6.8介质中，最终骨化二醇释放也高于在两阶段溶出之后的释放。这指示一些骨化二醇有可能在酸性阶段期间分解。从这些测试中尚不清楚与pH 6.8介质溶出的对应周期相比，酸性阶段中的较慢溶出是否可以归因于骨化二醇分解，或者例如归因于壳的较慢分解或来自填充材料的较慢释放。

[0207] 实例6-比较实例

[0208] 对30μg强度的Rayaldee® (骨化二醇)缓释胶囊在不同酸性特性的溶出介质中的溶出释放特性进行了测试。

[0209] 溶出测试在两种不同的介质——盐酸缓冲液pH 1.2和乙酸缓冲液pH 4.5中进行，外加0.5％SDS。根据USP(缓冲溶液p.2165)制备缓冲溶液，有一处修改：在盐酸缓冲液的情况下，由于十二烷基硫酸钾沉淀，使用氯化钠代替氯化钾。由于骨化二醇在pH 1.2介质中的不稳定性，这些样品在取样时用乙酸钠溶液(150μL 273mg/mL溶液)中和。pH 1.2溶出测试的结果因添加中和剂而被校正为稀释。

[0210] 将测试在每个介质中重复进行六次。溶出时间点设置如下：1-2-3-4-5-6-8-10-12小时，标称浆速度为75RPM，然后改为250RPM，并且在13小时采样。

[0211] 图9和图10中分别呈现了pH 1.2和4.5测试的溶出曲线。在pH 1.2介质中的骨化二醇测定较低是因为骨化二醇在溶出运行期间的在该介质中降解。

[0212] 实例7

[0213] 对根据本公开的30μg强度骨化二醇胶凝化的硬胶囊调配物和30μg强度Rayaldee® (骨化二醇)缓释胶囊进行两阶段溶出测试，以进行比较。

[0214] 硬胶囊填充物具有以下调配物：

[0215]

填充材料	填充的重量%	mg/胶囊
骨化二醇	0.0194%	0.03
石蜡	27.95%	43.32
矿物油	32.26%	50
羟丙甲纤维素 k100	9.98%	15.47
单甘油基酯和二甘油基酯	17.5%	27.13
月桂酰聚氧甘油酯	9.73%	15.08
脱水乙醇	2.54%	3.94
BHT	0.02%	0.03
总计	100%	155

[0216]

壳材料	壳的重量%	mg/胶囊
羟丙甲纤维素	qsp100	35.283
结冷胶	5	1.9
二氧化钛	2	0.76
有机着色剂	0.15	0.057
总计	100	38

[0217] 还为了测试热填充调配物的批次是否在封装过程期间发生变化，可能导致溶出特性的变化，分别测试了封装过程开始、中间和结束的样品。

[0218] 溶出设备是USP设备2，带有JP沉降装置的桨，在75RPM和37±0.5℃下操作。酸性阶段溶出介质是在0.5％ SDS中的0.1N HCl，pH 1.2。500mL 5nM磷酸钠缓冲液中的0.5％ SDS用作pH 6.8溶出介质。每个容器使用一个胶囊，并且测试12个重复。在酸性介质中2小时之后，从容器中取出胶囊并且用500mL磷酸盐缓冲液pH 6.8替代介质。

[0219] 结果在图11中示出。

[0220] 实例8

[0221] 进行研究以比较使用胶凝化羟丙甲纤维素硬壳胶囊(测试产物)的骨化二醇30mcg

缓释硬胶囊在健康成人受试者中的口服生物利用度。

[0222] 本研究的目的是比较测试产物与参考产物(Rayaldee® (骨化二醇)缓释胶囊30mcg软胶囊)在禁食条件下单次口服施用900mcg剂量之后的生物利用度;评估和比较食物对测试产物的生物利用度的影响;以及评估参考到参考受试者内部CV。主要研究终点是基线调整的骨化二醇的药代动力学(PK)参数Cmax AUC0-336。

[0223] 研究被设计为单中心随机化单剂量实验室设盲研究。符合条件的受试者按2:2:1:1随机分组,如下所示:

[0224]

序列(n)	周期1	洗脱	周期2
序列1(n=48)	治疗-1 (测试禁食)	8周	治疗-2 (参考禁食)
序列2(n=48)	治疗-2 (参考禁食)		治疗-1 (测试禁食)
序列3(n=24)	治疗-2		治疗-2

[0225]

	(参考禁食)		(参考禁食)
序列4(n=24)	治疗-3 (测试进食)		

[0226] 纳入标准包含体重指数在18.5kg/m^2至30.0kg/m^2之间(包含);体重≥60kg;非吸烟者或前吸烟者;以及血清25-羟基维生素D水平≥10且≤35ng/mL或≥25且≤87nmol/L(取决于生物医学实验室使用的单位)。

[0227] 排除标准包含:在研究药物施用前60天内摄入骨化二醇;在研究药物施用前28天内摄入IP;在研究药物施用前10天无法避免消耗维生素D含量非常高的食物和饮料;在研究药物施用前10天无法避免过度消耗(即,每天超过一次)维生素D含量相对高的食物和饮料;在研究药物施用前28天内前往阳光充足的目的地(例如,美国南部和中美洲)或计划在研究期间前往此类目的地,从事户外职业,或计划在研究期间参与长时间的户外活动;以及在研究药物施用前10天内进行日光浴和使用日光浴床。

[0228] 早上将施用单次口服900mcg剂量的骨化二醇(30×30mcg缓释胶囊)。对于每个受试者,所有计划的给药后活动和评估都将相对于研究药物施用的时间进行。

[0229] 在5分钟内向受试者施用指定调配物的口服剂量。受试者一次服用至多3粒研究药物胶囊,在环境温度下服用大约240mL的水,并且如果需要,还可以服用至多240mL的另外量的水。将给药时间设置为向受试者施用第一粒胶囊的时间。完整的给药程序在5分钟内完成,而在允许的时间窗口之外至多2分钟内完成的给药程序不被视为方案偏差,但会记录在案。记录在研究药物施用期间的开始和结束时间以及摄入的水量。胶囊是整个吞下的并且没有咀嚼或破碎。

[0230] 在每个分娩周期和所有受试者中控制食物摄入。分娩期间提供的餐食维生素D含量低以降低外源性骨化二醇水平。以下项目不包含在分配给参与者的餐食中:鱼和海鲜;蛋黄;豆腐;大豆、杏仁或大米饮料;奶酪;蘑菇;牛肝;任何强化维生素D的产物(包含强化牛奶、橙汁、人造黄油、谷物)。基线和给药日的餐食相同(相同的维生素D含量)。

[0231] 对于治疗1和治疗2(禁食条件):

[0232] 受试者在给药之前禁食过夜(除水外无食物或饮料),至少10小时。

[0233] 对于治疗-3(进食条件-高脂肪、高热量餐食)：

[0234] 在至少10小时的过夜禁食之后，受试者在药物施用之前30分钟接受标准化的高脂肪、高热量餐食。示例餐食由以下组成：2个用黄油煎的鸡蛋、2条培根、2片带有黄油的吐司、4盎司炸薯饼和8盎司全脂牛奶。如果餐食从蛋白质、碳水化合物和脂肪中提供相似量的热量并且具有可比的餐食体积和质地，则可以在该测试餐食中进行替代。受试者必须在30分钟或更短时间内吃完该餐食的全部内容物。

[0235] 要求受试者在给药之后禁食至少4小时，之后提供标准化午餐。此后，在适当的时间，但不是在给药之后9小时之前，提供晚餐、清淡的小吃和其它餐食。

[0236] 收集了二十七(27)份血液样品用于PK评估。为了评估基线浓度，在药物施用之前12、6和0.25小时采集血液样品(每次1×6mL)。此后，在药物施用后1、2、4、6、7、8、9、10、11、12、14、16、20、24、30、36、42、48、72、96、144、216、288和336小时采集血液样品(每次1×6mL)。对于每个周期，在药物施用之前大约12、6和0.25小时测量基线浓度。这3个前剂量浓度的平均值用于基线校正，而从基线校正获得的任何负值被指定为零。

[0237] 针对每个主要PK参数(基线调整的骨化二醇的C_{max}和AUC_{0-336})确定参考到参考的受试者内标准偏差(s_{wr})。

[0238] 提供两个周期的参考产物的可评估PK数据的受试者(包含在序列3中)包含在s_{wr}的计算中，以确定参考比例的生物等效性程序是否可用于评估禁食条件下施用的测试产物与参考产物之间的生物等效性(来自包含在序列1和2中的受试者的数据)。

[0239] 平均生物等效性：

[0240] 如果s_{wr}低于0.294(相当于ISCV＝30％)，那么生物等效性评估的两个单侧测试程序将用于满足标准的特定参数。将针对ln转换的参数执行混合影响模型，包含作为固定影响的序列、周期和治疗以及作为随机影响嵌套在序列内的受试者。如果根据ln转换的参数的测试产物与参考产物之间的差异指数计算的具有对应的90％置信度区间(CI)的几何LSmean的比率在80.00％至125.00％生物等效性范围内，那么认为测试产物与参考产物具有生物等效性。

[0241] 参考比例的平均生物等效性：

[0242] 如果s_{wr}等于或大于0.294，那么生物等效性评估的参照比例的程序将用于满足标准的特定参数。将执行与如上文所定义的相同的混合影响模型。如果具有对应的90％CI的几何LSmean的比率在扩大的验收标准范围内(被确定为$\exp(\pm 0.893*s_{wr})*100$)，那么认为测试产物与参考产物生物等效。

[0243] 由于C_{max}和AUC_{0-336}可能具有不同的s_{wr}值，因此参考比例的程序将仅用于$s_{wr} \geq 0.294$的特定PK参数。两个单侧测试程序将用于$s_{wr} < 0.294$的PK参数。

[0244] 基线未经调整的骨化二醇结果作为支持信息呈现。

[0245] 食物影响评估

[0246] 通过将在进食条件下进行的测试与在禁食条件下进行的测试获得的C_{max}和AUC_{0-336}进行比较来确定食物对基线调整的骨化二醇的影响。

[0247] 将通过以下程序确定食物对PK曲线没有影响：将针对ln转换的参数执行将食物条件作为固定影响的模型。如果根据ln转换的参数C_{max}和AUC_{0-336}的在进食条件下进行的测试与在禁食条件下进行的测试之间的差异指数计算的具有对应的90％ CI的几何LSmean的比

率在80.00%至125.00%范围内，那么可以推断不存在食物影响。

[0248] 基线未经调整的骨化二醇结果作为支持信息呈现。对T_{max}进行描述性分析。

[0249] 仅出于清楚理解的目的给出前述描述，且不应由此理解为不必要的限制，因为在本发明范围内的修改可对于本领域普通技术人员显而易见。

[0250] 除非本文中另外指明或明显与上下文相矛盾，否则在描述本公开的上下文中(特别是在以下权利要求的上下文中)使用的术语“一个/一种(a/an)”和“所述(the)”以及类似的指代词应被解释为涵盖单数和复数两个。除非另有说明，否则术语“包括”、“具有”、“包含”以及“含有”应被解释为开放式术语(即，意指“包含但不限于”)。因此，在本说明书全文以及随附权利要求书中，除非上下文另外要求，否则词语“包括(comprise)”和变化形式(如“包括(comprises)”和“包括(comprising)”)应理解成暗示纳入所述整数或步骤或整数或步骤的群组，但不排除任何其它整数或步骤或整数或步骤的群组。

[0251] 除非本文另外说明，否则本文对数值范围的引用仅旨在用作分别指代落入所述范围和每个端点内的每个单独值的简写方法，并且每个单独值和端点如同在本文被单独引用一样被并入本说明书中。

[0252] 在整个说明书中，除非以其它方式描述，否则当将组合物描述为包含组分或材料时，设想组合物也可以主要由所述组分或材料的任何组合组成或由其组成。同样，除非以其它方式描述，否则当将方法描述为包含具体步骤时，设想方法也可以主要由所述步骤的任何组合组成或由其组成。在不存在非特定公开于本文中的任何要素或步骤的情况下，可以适当地实践本文所说明性地公开的本发明。

[0253] 本文中所公开的方法和其个别步骤的实践可以手动地和/或借助于电子设备或由电子设备提供的自动化来执行。尽管已经参考具体实施例描述了多种方法，但本领域的普通技术人员将容易了解，可以使用与方法相关联的行为的其它执行方式。例如，除非以其它方式描述，否则在不背离方法的范围或精神的情况下，可以改变各种步骤的次序。另外，可以将个别步骤中的一些组合、省略或进一步再分成另外的步骤。

[0254] 本文中所引用的所有专利、出版物以及参考文献在此通过引用全部并入。在本公开与所并入的专利、出版物以及参考文献之间发生冲突的情况下，应以本公开为准。

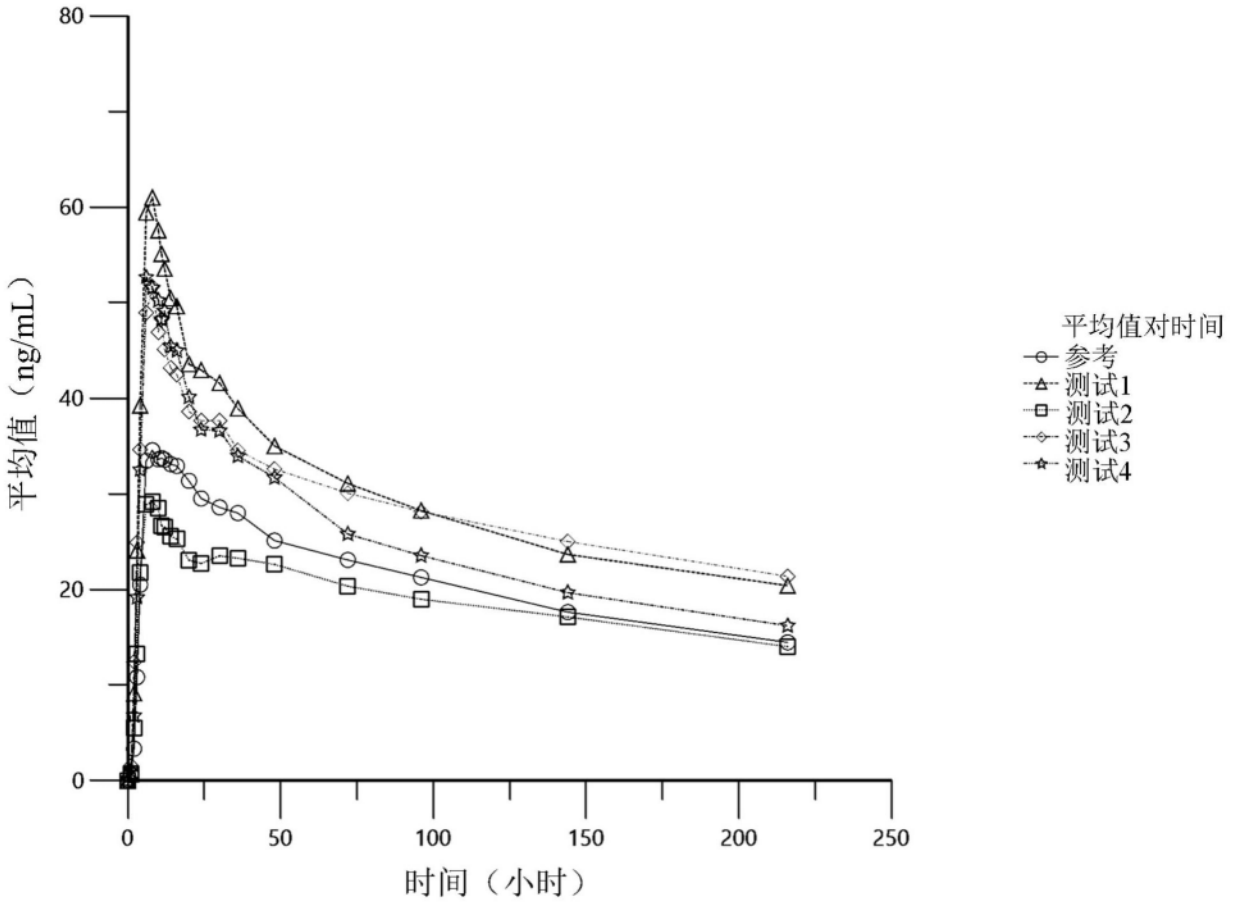

80
60
40
20
0
平均值（ng/mL）
0
50
100
150
200
250
时间（小时）
平均值对时间
参考
测试1
测试2
测试3
测试4

图1

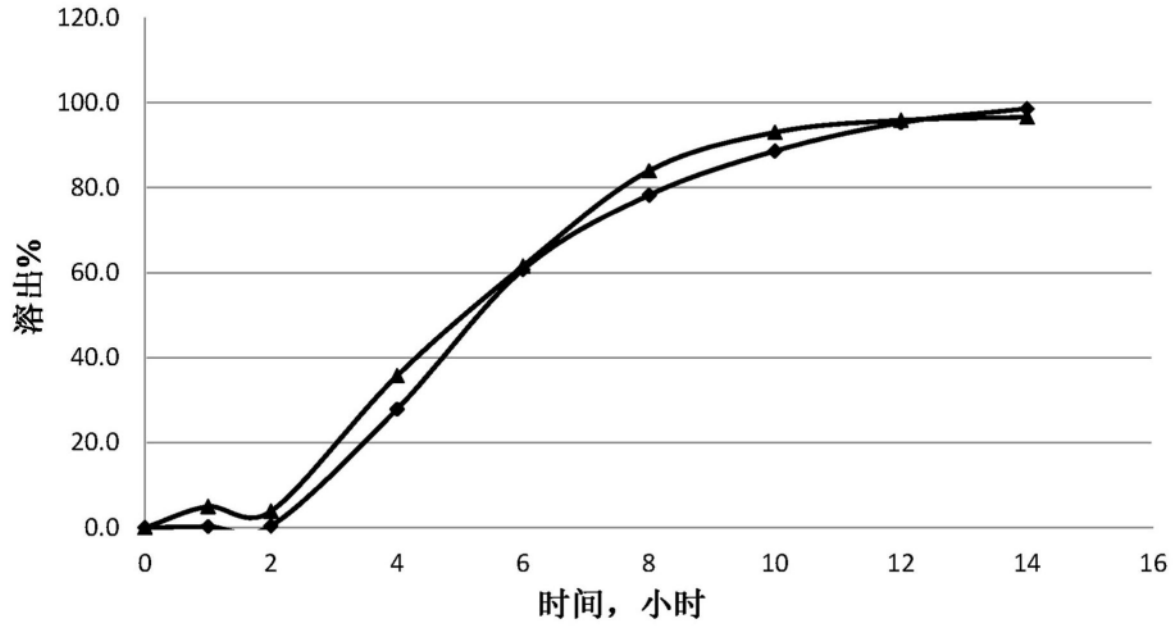

120.0
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
溶出%
0
2
4
6
8
10
12
14
16
时间，小时

图2

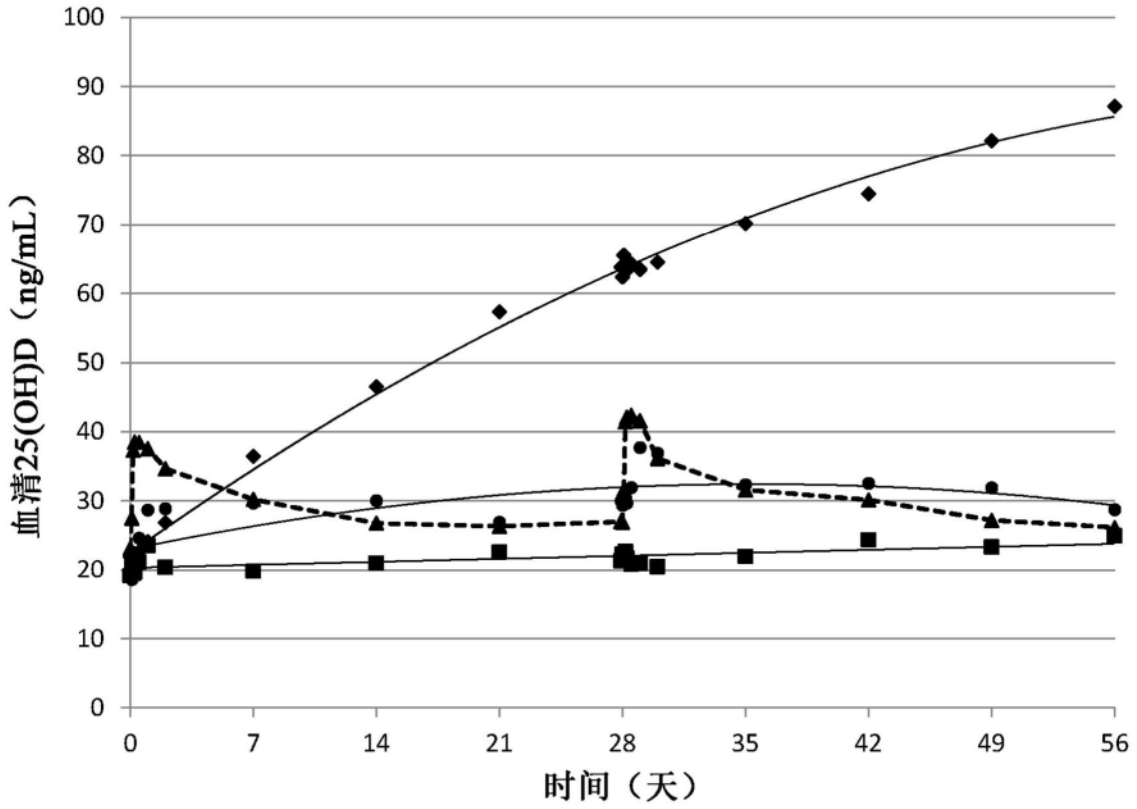

100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
血清25(OH)D（ng/mL）
0
7
14
21
28
35
42
49
56
时间（天）

图3

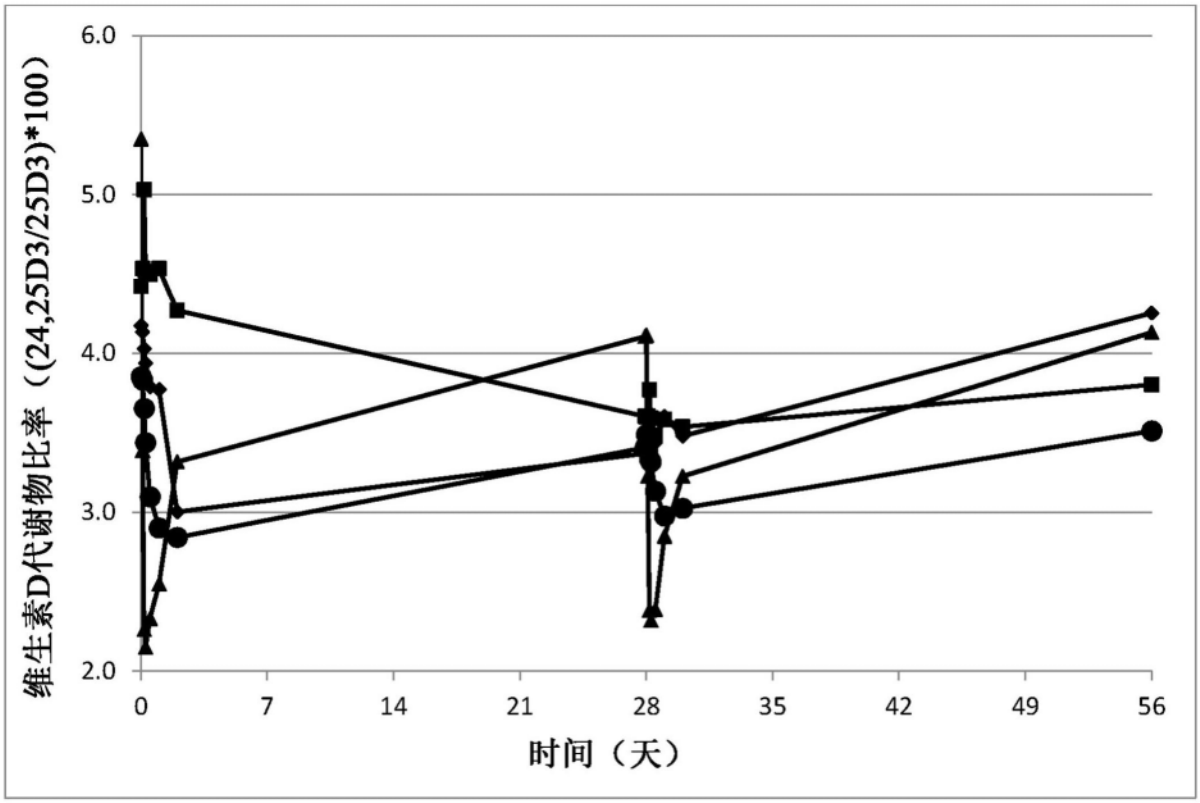
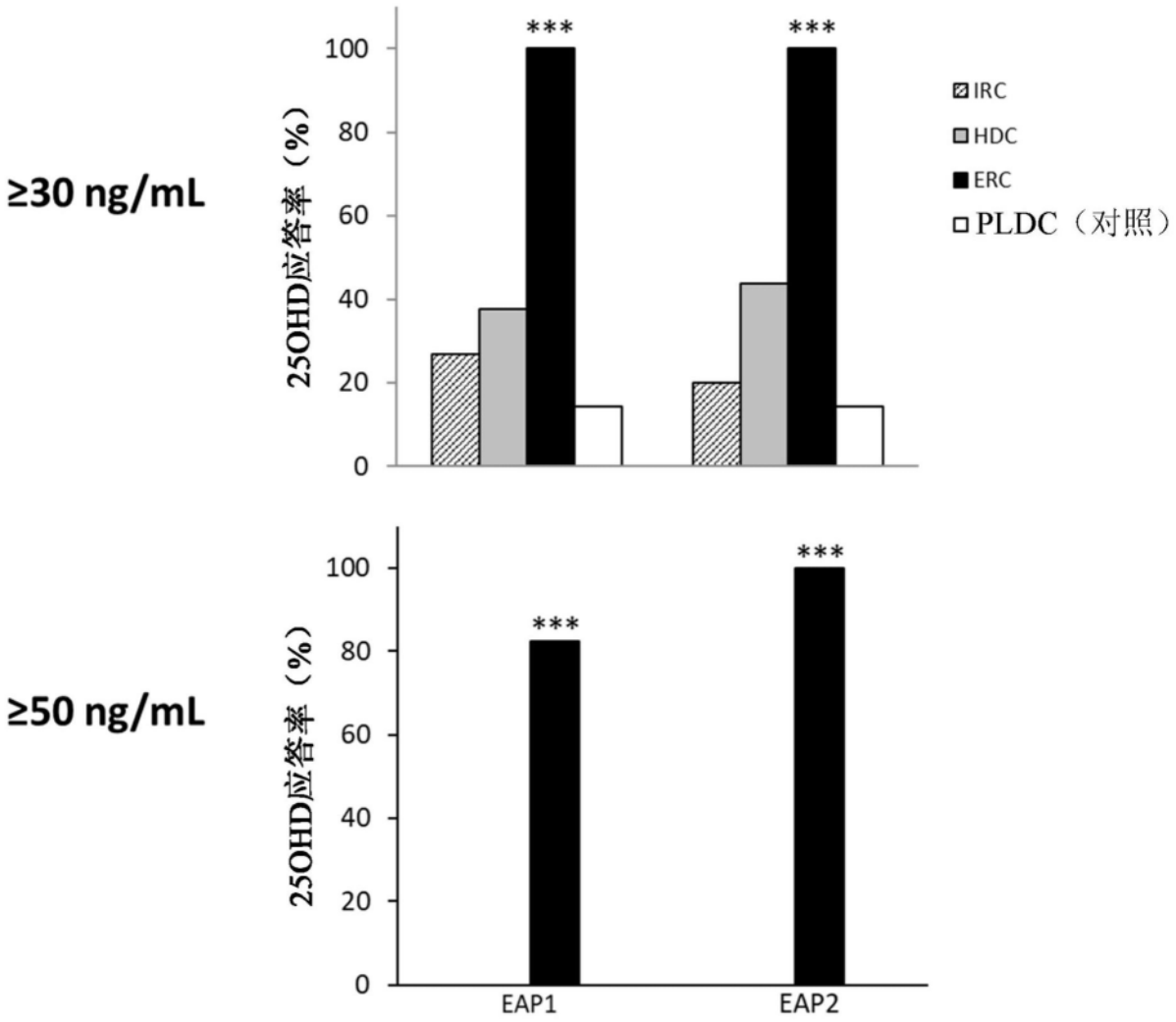

维生素D代谢物比率（(24,25D3/25D3)*100）
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
0
7
14
21
28
35
42
49
56
时间（天）

图4



***与PLDC对照显著不同，p<0.001。

图5

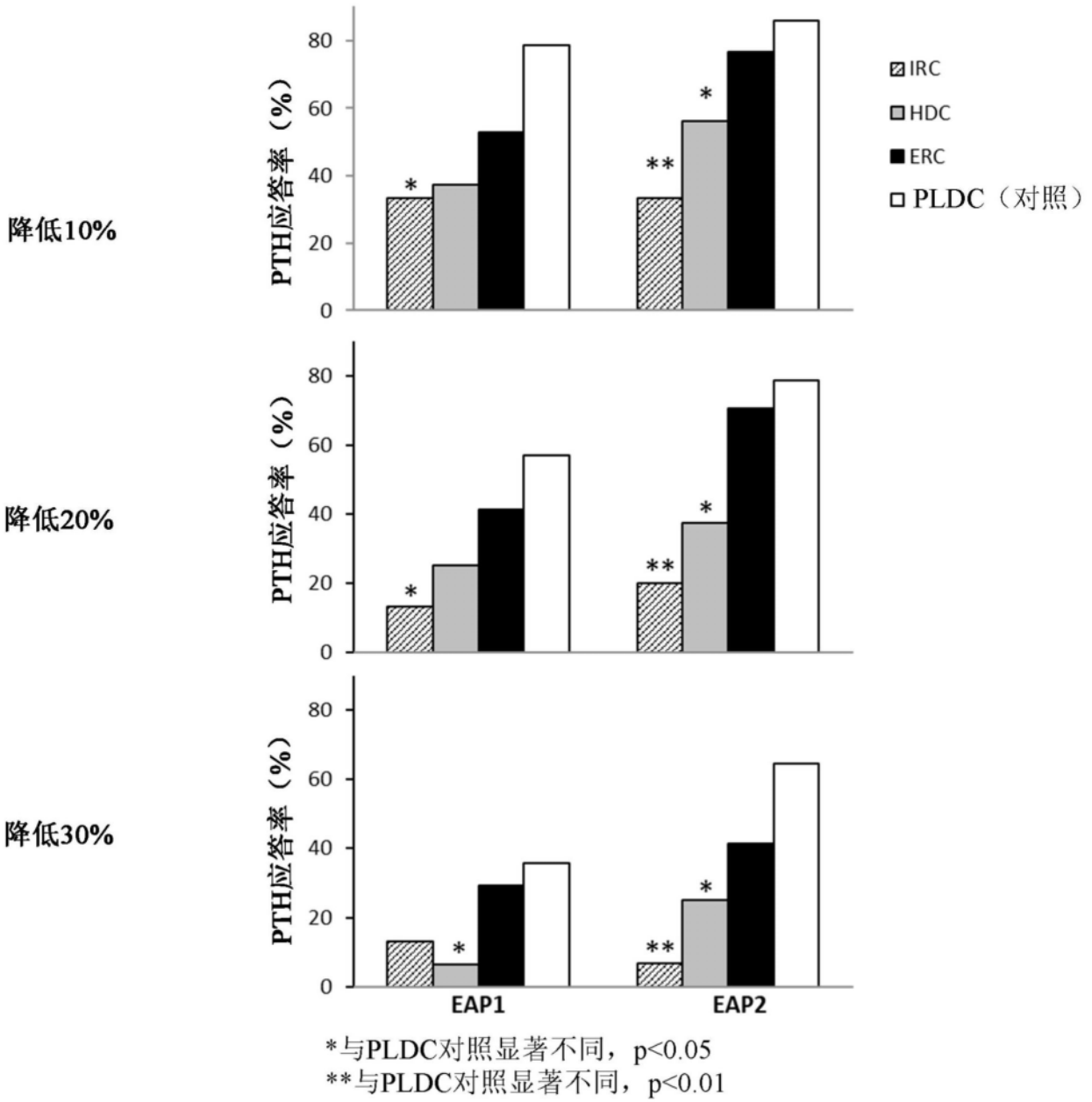

降低10%
降低20%
降低30%
PTH应答率（%）
0
20
40
60
80
EAP1
EAP2
IRC
HDC
ERC
PLDC（对照）
*
**
*与PLDC对照显著不同，p<0.05
**与PLDC对照显著不同，p<0.01

图6

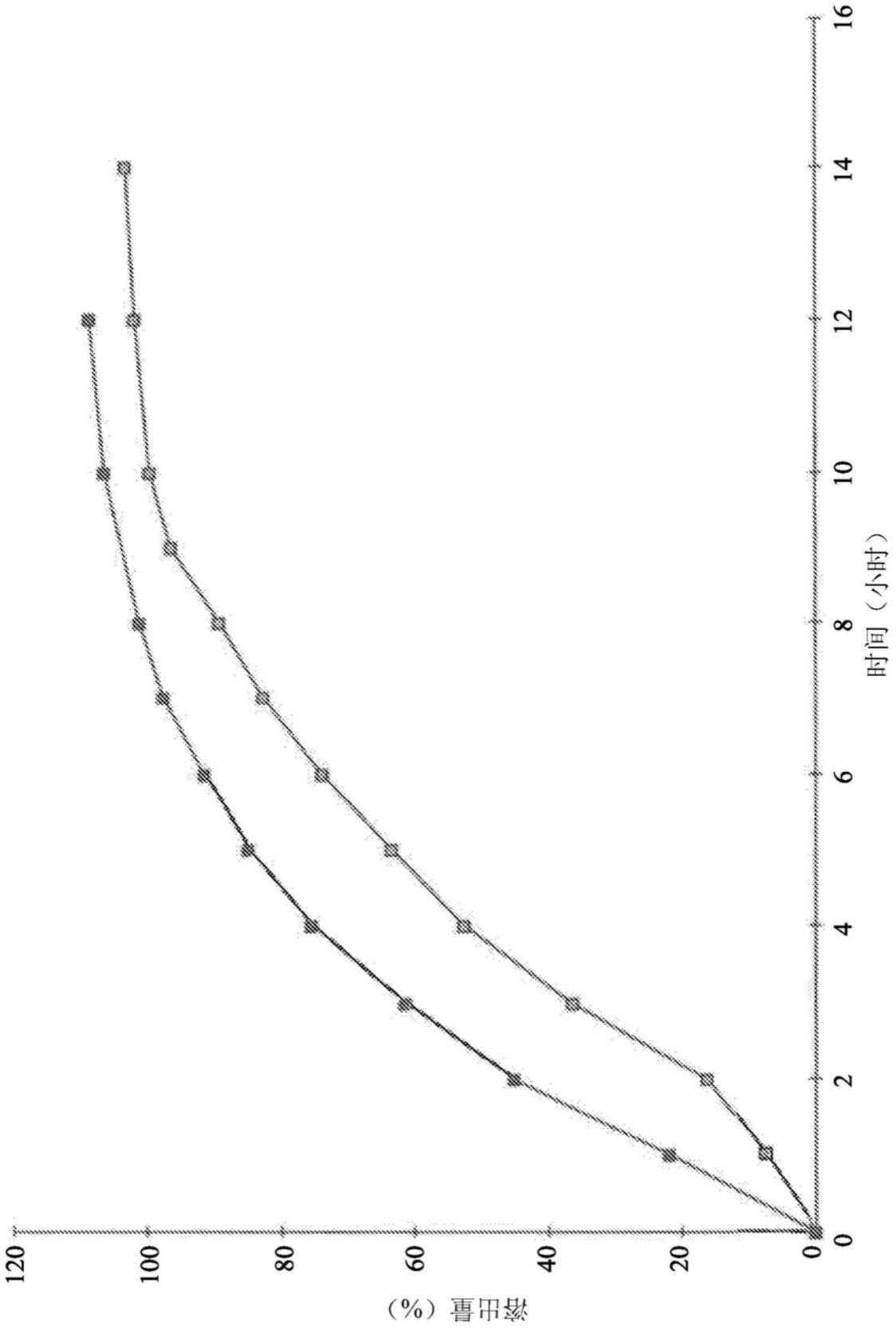


图7

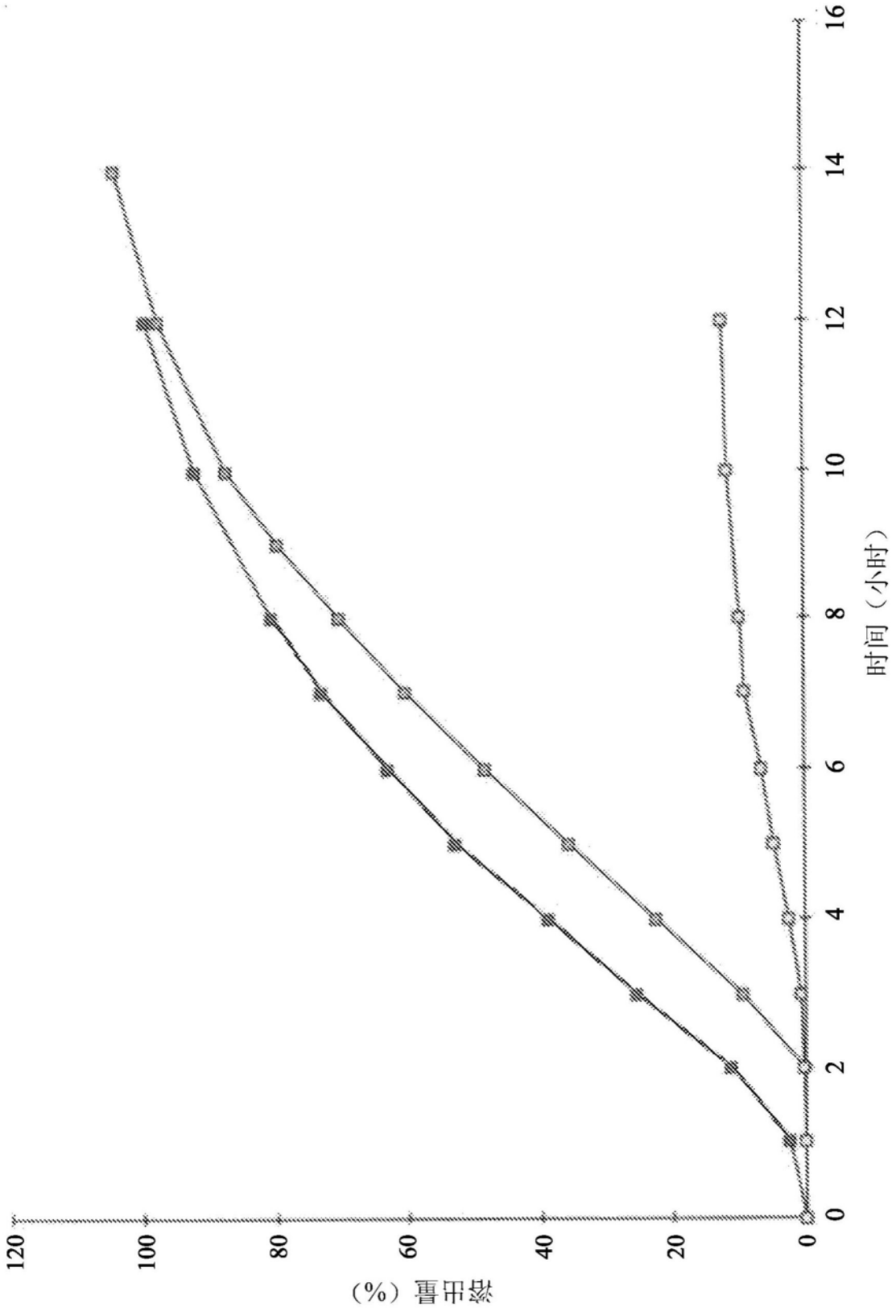


图8

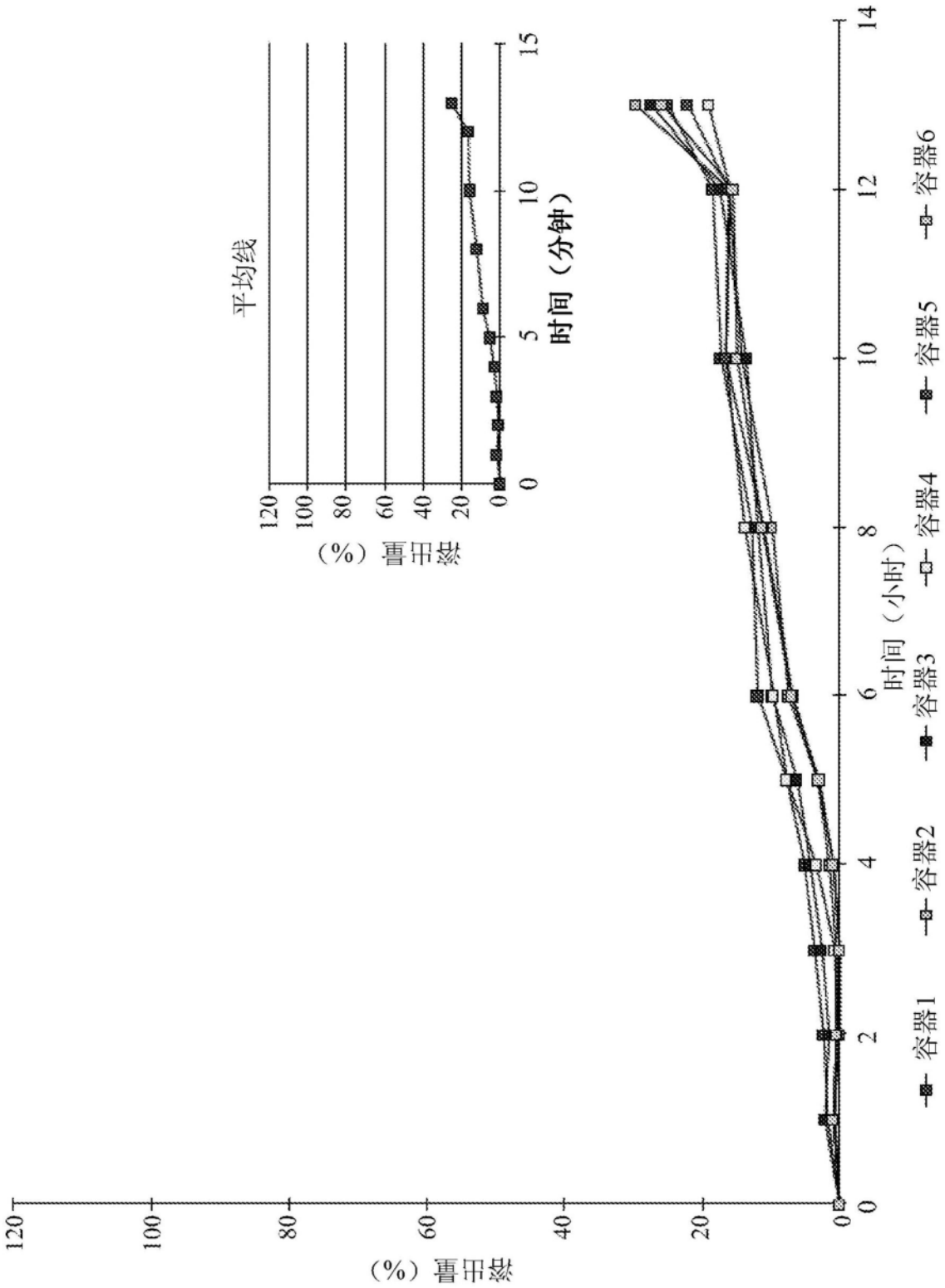


图9

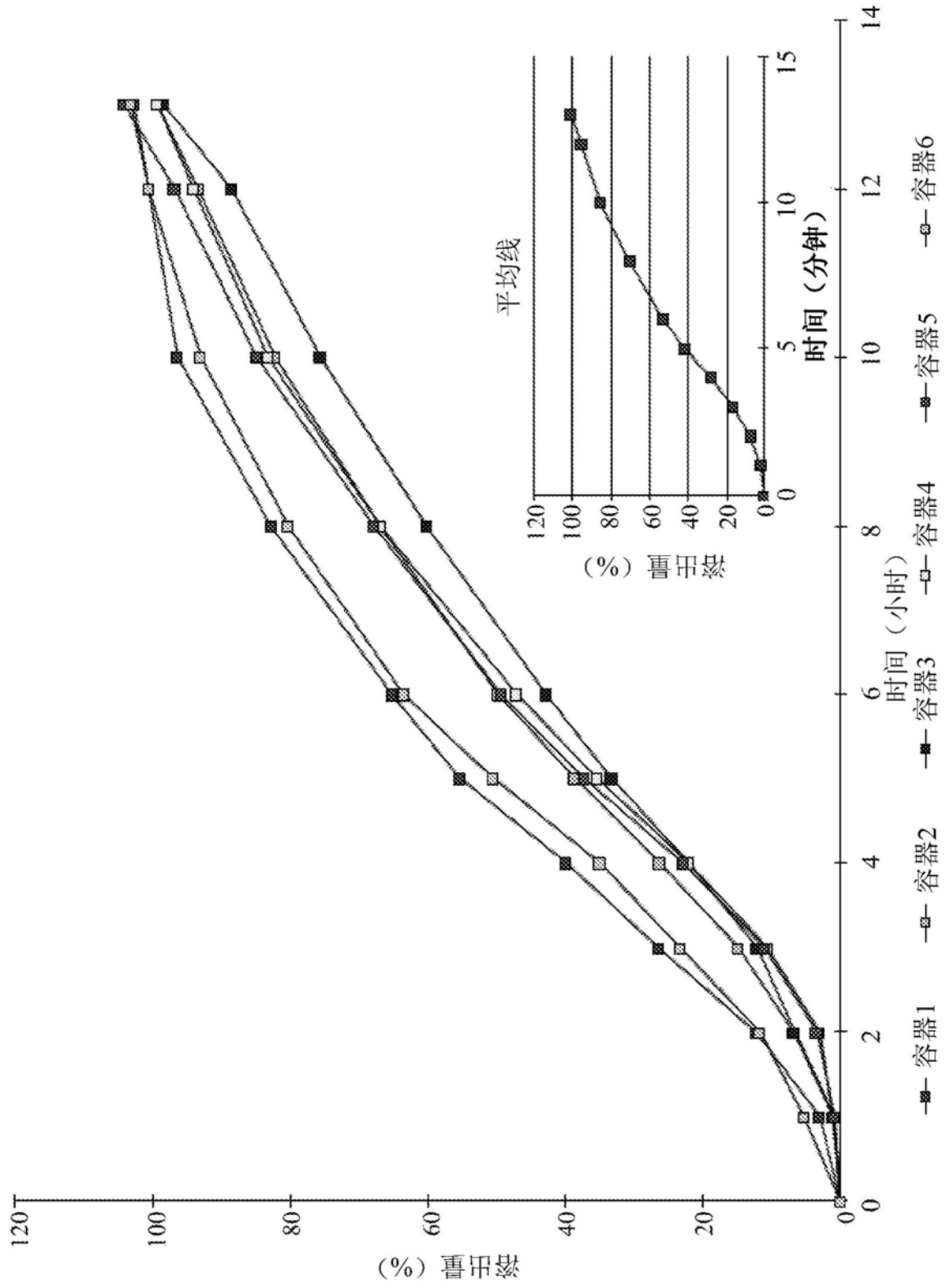

溶出量（%）
120
100
80
60
40
20
0
0
2
4
6
8
10
12
14
时间（小时）
容器1
容器2
容器3
容器4
容器5
容器6
平均线
溶出量（%）
120
100
80
60
40
20
0
0
5
10
15
时间（分钟）

图10