



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108883120 A

(43)申请公布日 2018. 11. 23

(21)申请号 201780020162.3

斯蒂芬·A·斯特拉格内尔

(22)申请日 2017.03.28

(74)专利代理机构 北京德琦知识产权代理有限公司 11018

(30)优先权数据

代理人 张燕 王珍仙

62/314,359 2016.03.28 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

(51)Int.Cl.

2018.09.26

A61K 31/592(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61K 31/593(2006.01)

PCT/EP2017/057282 2017.03.28

A61P 3/02(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

A61P 13/12(2006.01)

W02017/182237 EN 2017.10.26

(71)申请人 欧普科爱尔兰环球控股有限公司

地址 开曼群岛卡玛纳湾

(72)发明人 乔尔·Z·梅尔尼克

查里斯·W·比绍夫

P·马丁·佩特科维奇

权利要求书3页 说明书23页 附图15页

(54)发明名称

维生素D治疗方法

(57)摘要

公开了用于治疗患有CKD的患者的维生素D不足和继发性副甲状腺高能症的方法,所述方法包含投与重复剂量的25-羟基维生素D。所述方法包含以有效地将所述患者的血清25-羟基维生素D含量安全地提高至大于90ng/ml和/或将所述患者的25-羟基维生素D与24,25-二羟基维生素D的血清比率控制至小于20的量投与25-羟基维生素D。

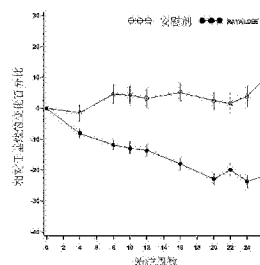


图1A

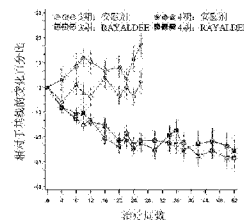


图1B

1. 一种治疗患有3或4期慢性肾病的患者的继发性副甲状腺高能症的方法,所述方法包含向所述患者投与重复剂量的25-羟基维生素D以有效地将所述患者的血清25-羟基维生素D含量提高至大于90ng/ml。

2. 根据权利要求1所述的方法,其进一步包含以有效地将所述患者的25-羟基维生素D与24,25-二羟基维生素D的血清比率控制至小于20的量投与所述重复剂量。

3. 一种治疗患有3或4期慢性肾病的患者的继发性副甲状腺高能症的方法,所述方法包含向所述患者投与重复剂量的25-羟基维生素D以有效地将所述患者的血清25-羟基维生素D含量提高至大于90ng/ml且将所述患者的25-羟基维生素D与24,25-二羟基维生素D的血清比率控制至小于20。

4. 一种治疗患有3或4期慢性肾病的患者的维生素D不足的方法,所述方法包含向所述患者投与重复剂量的25-羟基维生素D以有效地将所述患者的25-羟基维生素D与24,25-二羟基维生素D的血清比率控制至小于20。

5. 根据权利要求1至4中任一权利要求所述的方法,其中所述重复剂量投与至少3个月。

6. 根据权利要求1至5中任一权利要求所述的方法,其中所述重复剂量有效地将所述患者的血清25-羟基维生素D含量提高至大于100ng/ml。

7. 根据权利要求1至6中任一权利要求所述的方法,其中所述量有效地将所述患者的25-羟基维生素D与24,25-二羟基维生素D的血清比率控制至小于15。

8. 根据权利要求1至7中任一权利要求所述的方法,其中所述25-羟基维生素D的剂量是以控制释放口服剂型投与。

9. 根据权利要求1至8中任一权利要求所述的方法,其中患有3或4期慢性肾病的所述患者还具有小于30ng/ml的血清总25-羟基维生素D浓度。

10. 一种治疗患有3期或4期慢性肾病且血清总25-羟基维生素D含量小于30ng/mL的患者的继发性副甲状腺高能症的方法,所述方法包含投与骨化二醇口服延长释放调配物。

11. 一种25-羟基维生素D延长释放剂型或其用途,所述延长释放剂型包含约30微克25-羟基维生素D<sub>3</sub>、蜡质控制释放剂、乳化剂、吸收增强剂、油性媒剂和稳定剂,其中所述剂型当投与患有3期或4期CKD的患者时,在重复给药之后具有25-羟基维生素D<sub>3</sub>的以下基线调节药物动力学参数中的一种或多种:(1)约10ng/mL至约45ng/mL的C<sub>max</sub>和(2)约300ng·d/mL至约1300ng·d/mL的AUC<sub>0-6周</sub>;以及任选地进一步存在的约8天至约45天的T<sub>max</sub>。

12. 一种25-羟基维生素D延长释放剂型或其用途,所述延长释放剂型包含约60微克25-羟基维生素D<sub>3</sub>、蜡质控制释放剂、乳化剂、吸收增强剂、油性媒剂和稳定剂,其中所述剂型当投与患有3期或4期CKD的患者时,在重复给药之后具有25-羟基维生素D<sub>3</sub>的以下基线调节药物动力学参数中的一种或多种:(1)约30ng/mL至约90ng/mL的C<sub>max</sub>和(2)约700ng·d/mL至约2300ng·d/mL的AUC<sub>0-6周</sub>;以及任选地进一步存在的约29天至约45天的T<sub>max</sub>。

13. 一种25-羟基维生素D延长释放剂型或其用途,所述延长释放剂型包含约30微克25-羟基维生素D<sub>3</sub>、蜡质控制释放剂、乳化剂、吸收增强剂、油性媒剂和稳定剂,其中所述剂型当投与患有3期或4期CKD的患者时,在重复给药之后具有1,25-二羟基维生素D的以下基线调节药物动力学参数中的一种或多种:(1)约1pg/mL至约21pg/mL的C<sub>max</sub>和(2)约1g·d/mL至约460ng·d/mL的AUC<sub>0-6周</sub>,任选地进一步存在的约1天至约44天的T<sub>max</sub>。

14. 一种25-羟基维生素D延长释放剂型或其用途,所述延长释放剂型包含约60微克25-

羟基维生素D<sub>3</sub>、蜡质控制释放剂、乳化剂、吸收增强剂、油性媒剂和稳定剂,其中所述剂型当投与患有3期或4期CKD的患者时,在重复给药之后具有1,25-二羟基维生素D的以下基线调节药物动力学参数中的一种或多种:(1)约7pg/mL至约30pg/mL的C<sub>max</sub>和(2)约1g·d/mL至约570g·d/mL的AUC<sub>0-6周</sub>,任选地进一步存在的约8天至约44天的T<sub>max</sub>。

15.一种向患有3期或4期CKD的患者投与25-羟基维生素D延长释放剂型的方法,所述延长释放剂型包含约10微克至约90微克25-羟基维生素D<sub>3</sub>、蜡质控制释放剂、乳化剂、吸收增强剂、油性媒剂和稳定剂,所述方法包含向所述患者投与重复剂量的所述延长释放口服剂型以有效地达到25-羟基维生素D<sub>3</sub>的以下基线调节药物动力学参数中的一种或多种:(1)约5ng/mL至约150ng/mL的C<sub>max</sub>; (2)约5天至约60天的T<sub>max</sub>; (3)约100ng·d/mL至约3300ng·d/mL的AUC<sub>0-6周</sub>。

16.一种向有需要的患者投与25-羟基维生素D延长释放剂型的方法,所述患者任选地患有3期或4期CKD,所述延长释放剂型包含约10微克至约90微克25-羟基维生素D<sub>3</sub>,任选地包括蜡质控制释放剂、乳化剂、吸收增强剂、油性媒剂和稳定剂,所述方法包含向所述受试者投与重复剂量的所述延长释放口服剂型以有效地达到1,25-二羟基维生素D的以下基线调节药物动力学参数中的一种或多种:(1)约0.1pg/mL至约50pg/mL的C<sub>max</sub>; (2)约1天至约44天的T<sub>max</sub>; (3)约1g·d/mL至约1300g·d/mL的AUC<sub>0-6周</sub>。

17.一种向有需要的患者投与25-羟基维生素D延长释放剂型的方法,所述患者任选地患有3期或4期CKD,所述延长释放剂型包含约30微克25-羟基维生素D<sub>3</sub>,任选地包括蜡质控制释放剂、乳化剂、吸收增强剂、油性媒剂和稳定剂,所述方法包含向所述受试者投与重复剂量的所述延长释放口服剂型以有效地达到以下中的一种或多种:(1)平均血清25-羟基维生素D从每周约1ng/mL增加至每周约7ng/mL;(2)平均血清1,25-二羟基维生素D从每周约1pg/mL增加至每周约10pg/mL;(3)约50ng/mL至约55ng/mL的平均稳态血清25-羟基维生素D含量。

18.一种向有需要的患者投与25-羟基维生素D延长释放剂型的方法,所述患者任选地患有3期或4期CKD,所述延长释放剂型包含约30微克至约60微克25-羟基维生素D<sub>3</sub>,任选地包括蜡质控制释放剂、乳化剂、吸收增强剂、油性媒剂和稳定剂,所述方法包含向所述受试者投与重复剂量的所述延长释放口服剂型以有效地达到以下中的一种或多种:(1)血浆完整PTH相对于约30pg/mL至约80pg/mL的基线减少;(2)大于约50ng/mL至约100ng/mL的稳态血清25-羟基维生素D含量;(3)血清1,25-二羟基维生素D相对于至少约10pg/mL的基线增加;(4)血清钙相对于0mg/dL至约0.3mg/dL的基线增加;(5)血清磷相对于0mg/dL至约0.3mg/dL的基线增加;(6)血清BSAP相对于至少约10U/L的基线减少;(7)血清CTX-1相对于至少约100pg/mL的基线减少;和(8)血清P1NP相对于至少约30ng/mL的基线减少。

19.根据权利要求1至18中任一权利要求所述的方法或用途,其中与基线相比,所述重复剂量有效地将所述患者的血浆PTH含量降低至少15%,任选地降低至少30%。

20.根据权利要求1至19中任一权利要求所述的方法或用途,其中所述重复剂量以每天一次剂量的频率投与。

21.根据权利要求1至20中任一权利要求所述的方法或用途,其中所述重复剂量投与至少一个月,任选地至少六个月的延长时间段。

22.一种治疗患者的维生素D反应性疾病的方法,所述方法包含向所述患者投与重复剂

量的25-羟基维生素D以有效地将所述患者的血清25-羟基维生素D含量提高至100ng/mL至500ng/mL范围,且同时将所述患者的血清1,25-二羟基维生素D含量提高至50pg/ml至350pg/ml范围而不诱发高钙血症。

## 维生素D治疗方法

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本发明依据35 U.S.C. §119 (e) 特此要求2016年3月28日提交的美国临时专利申请第62/314,359号的权益,且其公开内容以引用的方式并入本文中。

### 背景技术

[0003] 已知为25-羟基维生素D<sub>2</sub>和25-羟基维生素D<sub>3</sub>(统称为“25-羟基维生素D”)的维生素D代谢物是脂溶性类固醇前激素,其促进血流中维持足够的维生素D激素、钙和磷含量。前激素25-羟基维生素D<sub>2</sub>由维生素D<sub>2</sub>(麦角钙化醇)产生,且25-羟基维生素D<sub>3</sub>(骨化二醇)由维生素D<sub>3</sub>(胆钙化醇)产生,主要通过位于肝中的一种或多种酶产生。两种前激素也可以在肝外部由某些细胞(例如肠上皮细胞)中的维生素D<sub>2</sub>和维生素D<sub>3</sub>(统称为“维生素D”)产生,所述细胞含有与在肝中所发现的酶相同或类似的酶。

[0004] 维生素D前激素在肾脏中通过1 $\alpha$ -羟化酶CYP27B1进一步代谢成强效激素。前激素25-羟基维生素D<sub>2</sub>代谢成已知为1 $\alpha$ ,25-二羟基维生素D<sub>2</sub>(尔促钙三醇(ercalcitriol))的激素;同样,25-羟基维生素D<sub>3</sub>代谢成1 $\alpha$ ,25-二羟基维生素D<sub>3</sub>(促钙三醇)。前激素产生这些激素也可以发生在肾脏外部含有所要酶的细胞中。快速升高或过度的细胞内维生素D激素含量刺激含有维生素D受体(VDR)的细胞表达24-羟化酶CYP24A1。CYP24A1使25-羟基维生素D发生分解代谢,形成24,25-二羟基维生素D作为主要分解代谢物。

[0005] 维生素D激素在人类健康中扮演基本角色,所述维生素D激素受胞内维生素D受体(VDR)介导。维生素D激素参与调节细胞分化和生长、由副甲状腺进行的副甲状腺激素(PTH)分泌以及正常骨骼形成和代谢。特定地说,维生素D激素通过控制由小肠吸收膳食钙和磷以及由肾脏再吸收钙来调节血液钙含量。在正常条件下,维生素D对刺激肠道钙吸收起主要作用,使得膳食钙为血清钙的主要来源。然而,如果膳食钙或维生素D不足,则副甲状腺增加PTH分泌以增强钙从骨骼移动,从而维持血清钙含量。无论是暂时或长期的过量维生素D激素含量均可导致副效应,包括异常升高的尿液钙(高钙尿症)、血液钙(高钙血症)、血液磷(高磷酸盐血症)和骨衰病。维生素D激素也是肌肉骨骼、免疫和肾素-血管紧张素系统正常运行所需的。基于所记录的几乎每个人体组织中胞内VDR的存在,假定且阐明维生素D激素的许多其它角色。

[0006] 剩余未处理、不足的维生素D供应可造成严重的骨骼病症,包括佝偻病和骨质软化,且可导致许多其它病症发展,包括骨质疏松、脊柱和髋关节的非创伤性骨折、肥胖症、糖尿病、肌肉无力、免疫缺陷、高血压、牛皮癣和各种癌症。

[0007] 国家科学院药品研究所(IOM)推断健康个体的维生素D足够摄入量(AI)范围介于每天200至600IU,这视个体年龄和性别而定(膳食参考摄入科学评估常务委员会(Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes),《膳食参考摄入:钙、磷、镁、维生素D和氟化物(Dietary reference intakes:calcium,phosphorus,magnesium, vitamin D, and fluoride.)》。华盛顿特区:国家科学院出版社(Washington, DC:National Academy Press)(1997),以引用的方式并入)。维生素D的AI主要基于足以预

防维生素D不足佝偻病或骨质软化的血清25-羟基维生素D含量(或大于或等于11ng/mL)界定。基于较高剂量与高钙尿症、高钙血症和相关后遗症(包括心律不整、癫痫以及全身性血管和其它软组织钙化)风险增加相关的证据,IOM还确立了每天2,000IU的可容许维生素D上限摄入量(UL)。健康受试者中血清25-羟基维生素D的可接受的上限为约100ng/mL或250nmol/L(参看例如Jones,G,《美国临床营养学杂志(Am.J.Clin.Nutr.)》88(增刊)582S-6S,2008;Holick,MF,《流行病学年鉴(Ann.Epidemiol.)》19(2):73-78,2009)。

[0008] 然而,维生素D不足(VDI)的定义通常且尤其在患有慢性肾病(CKD)的受试者中有争论。IOM将VDI界定为总25-羟基维生素D低于20ng/mL,然而肾病预后生存质量指导(Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)(KDOQI)、肾病改善总体结果(KDIGO)和内分泌学临床实践指导原则将VDI界定为25-羟基维生素D低于30ng/mL(国立肾脏基金会KDOQI指导原则,2003;国立肾脏基金会KDIGO指导原则,2009;Holick等人,《临床内分泌与代谢杂志(J Clin Endocrinol Metab)》96(7):1911-30,2011)。25-羟基维生素D(25(OH)D<sub>3</sub>)分解代谢物24,25-二羟基维生素D(24,25(OH)<sub>2</sub>D)的形态可能为对充足性的适用测量,其中VDI由大于20的25(OH)D<sub>3</sub>:24,25(OH)<sub>2</sub>D比率界定(Kaufmann等人,临床内分泌与代谢杂志99(7):2567-2574,2014)。25-羟基维生素D和24,25-二羟基维生素D的血清含量很大程度上与25-羟基维生素D分解代谢成24,25-二羟基维生素D强烈相关,24,25-二羟基维生素D随着正常(即,非CKD)群体中的血清25-羟基维生素D上升而增加(Berg等人,《临床化学期刊(Clin Chem)》61(6):877-884,2015;Wagner等人,《类固醇生物化学与分子生物学杂志(J Ster Biochem Mol Bio)》126:72-22,2011)。当CYP24通常在患有VDI的正常受试者中、在患有CKD的受试者中减少时,观测到CYP24含量升高(Helvig等人,《国际肾脏杂志(Kidney Int)》78(5):463-72,2010;国际专利申请第PCT/US2009/39355号)。

[0009] 不论VDI如何界定,常规的口服维生素D增补剂与实现且维持最佳血液25-羟基维生素D含量的理想相距甚远。这些制剂通常含有400IU至5,000IU维生素D<sub>3</sub>或50,000IU维生素D<sub>2</sub>,且经调配以快速或速释于胃肠道中。当长期以高剂量投与时,如CKD中维生素D充过饱常常所要求的,这些产品具有显著且常常严格的限制。另外,此前使用骨化二醇的速释调配物尚未展现能有效遏制对患有3期或4期CKD的患者进行的临床研究中的PTH升高。

[0010] 可投与25-羟基维生素D<sub>2</sub>和/或25-羟基维生素D<sub>3</sub>的控制释放口服调配物和逐渐投与的肠胃外(例如缓慢推进IV)调配物来治疗25-羟基维生素D不足和缺乏,而管腔内、胞内和血液中的25-羟基维生素D含量无超生理波动以及其后果;未引起所投与25-羟基维生素D分解代谢实质上增加;和未引起与维生素D增补相关的严重副效应。控制释放和逐渐投与的调配物有效地降低PTH含量而未不当增加血清钙和血清磷,且因此适用于治疗例如CKD患者的继发性副甲状腺高能症。参看国际专利申请第PCT/US2007/061521号、第PCT/US2008/061579号、第PCT/US2014/028132号和第PCT/EP2015/068219号,其以引用的方式并入本文中。

[0011] 控制释放组合物通过在维生素D结合蛋白(DBP)上输送使得25-羟基维生素D吸收实质上增加且通过在乳糜微粒中输送使得吸收减少。组合物还提供在24小时给药后时间段期间维持25-羟基维生素D的实质上恒定的血液含量。通过提供25-羟基维生素D<sub>2</sub>/25-羟基维生素D<sub>3</sub>的逐渐、持续和直接释放,和优先经循环中的DBP(而非乳糜微粒)吸收,血液、管腔内和细胞内的25-羟基维生素D的浓度剧增,即,超生理含量和相关非所需分解代谢可减轻

或消除。此外,通过提供逐渐和持续释放,25-羟基维生素D的血清含量可增加且与速释调配物的投与相比更可预见地维持,允许剂量一致且降低或消除频繁监测患者的需要。

### 发明内容

[0012] 本发明涉及通过将25-羟基维生素D(例如呈血清总25-羟基维生素D或骨化二醇形式)提高至较高含量,且同时将1,25-二羟基维生素D(例如呈血清总1,25-二羟基维生素D或促钙三醇形式)提高至较高含量而不诱发高钙血症的情况下治疗维生素D反应性疾病的方法。

[0013] 本发明还涉及治疗患有CKD的患者的维生素D不足和继发性副甲状腺高能症的方法。在一个方面中,治疗患有CKD的患者的继发性副甲状腺高能症的方法包含向所述患者投与重复剂量的25-羟基维生素D,可有效地将所述患者的血清25-羟基维生素D含量提高至大于90ng/ml。在另一方面中,治疗患有CKD的患者的维生素D不足的方法包含向患者投与重复剂量的25-羟基维生素D,可有效地将所述患者的25-羟基维生素D与24,25-二羟基维生素D的血清比率控制至小于20。在再一方面中,治疗患有CKD的患者的继发性副甲状腺高能症的方法包含向患者投与重复剂量的25-羟基维生素D,可有效地将所述患者的血清25-羟基维生素D含量提高至大于90ng/ml且将所述患者的25-羟基维生素D与24,25-二羟基维生素D的血清比率控制至小于20。

[0014] 本发明还涉及向有需要的患者投与25-羟基维生素D延长释放剂型的方法,所述延长释放剂型任选地包括蜡质控制释放剂、乳化剂、吸收增强剂、油性媒剂和稳定剂,所述方法包含向受试者投与重复剂量的延长释放口服剂型以有效地达到以下中的一种或多种:

(1) 约5ng/mL至约150ng/mL的25-羟基维生素D<sub>3</sub>的基线调节C<sub>max</sub>; (2) 约5天至约60天的25-羟基维生素D<sub>3</sub>的基线调节T<sub>max</sub>; (3) 约100ng·d/mL至约3300ng·d/mL的25-羟基维生素D<sub>3</sub>的基线调节AUC<sub>0-6周</sub>; (4) 约0.1pg/mL至约50pg/mL的1,25-二羟基维生素D的基线调节C<sub>max</sub>; (5) 约1天至约44天的1,25-二羟基维生素D的基线调节T<sub>max</sub>; (6) 约1g·d/mL至约1300g·d/mL的1,25-二羟基维生素D的基线调节AUC<sub>0-6周</sub>; (7) 平均血清25-羟基维生素D增加每周约1ng/mL至每周约7ng/mL; (8) 平均血清1,25-二羟基维生素D增加每周约1pg/mL至每周约10pg/mL; (9) 约50ng/mL至约55ng/mL的平均稳态血清25-羟基维生素D含量; (10) 血浆完整PTH相对于约30pg/mL至约80pg/mL的基线减少; (11) 大于约50ng/mL至约100ng/mL的稳态血清25-羟基维生素D含量; (12) 血清1,25-二羟基维生素D相对于至少约10pg/mL的基线增加; (13) 血清钙相对于0mg/dL至约0.3mg/dL的基线增加; (14) 血清磷相对于0mg/dL至约0.3mg/dL的基线增加; (15) 血清BSAP相对于至少约10U/L的基线减少; (16) 血清CTX-1相对于至少约100pg/mL的基线减少; (17) 血清P1NP相对于至少约30ng/mL的基线减少; 和 (18) 血浆iPTH相对于约15%至约40%的基线减少。

[0015] 在本文所述的任一方法中,所述患者任选地具有CKD 1、2、3、4或5期。在各种实施例中,所述方法包含以有效地将所述患者的血清25-羟基维生素D含量增加至大于100ng/mL、大于125ng/mL、大于150ng/mL、大于175ng/mL或大于200ng/mL而未引起高钙血症、高磷酸盐血症和/或高钙尿症的量投与重复剂量的25-羟基维生素D。所述方法可包括重复给药以使例如5期CKD患者在透析后达到约120ng/mL至约200ng/mL、或约120ng/mL至约160ng/mL、或约150ng/mL至约200ng/mL范围内的血清25-D含量。任选地,本公开的方法包含以有效地将所述患者的25-羟基维生素D与24,25-二羟基维生素D的血清比率控制至小于20、小于19、

小于18、小于17、小于16、小于15、小于14、小于13、小于12、小于11或小于10的量投与重复剂量的25-羟基维生素D。

[0016] 对于本文所述的方法,包括(但不限于)组分、其组成范围、取代、条件以及步骤的任选特征预期选自本文所提供的各种方面、实施例和实例。以下实施方式结合图式的综述将使本领域普通技术人员明白其它方面和优点。尽管方法易受不同形式实施例的影响,但以下描述包括特定实施例,应了解本公开具有说明性且不希望将本发明限于本文所述的特定实施例。

### 附图说明

[0017] 图1A展示来自投与安慰剂(空心圆)或25-羟基维生素D<sub>3</sub>的延长释放调配物(实心圆)持续26周的受试者的血浆iPTH平均(±SE)变化。图1B展示来自投与安慰剂的3期CKD受试者(空心圆)、投与25-羟基维生素D<sub>3</sub>的延长释放调配物的3期CKD受试者(空心正方形)、投与安慰剂在4期CKD受试者(实心圆)和投与25-羟基维生素D<sub>3</sub>(实心正方形)的延长释放调配物的4期CKD受试者持续至多62周的血浆iPTH基线的平均(±SE)变化。图1C展示平均(±SE)血浆iPTH含量(pg/mL)与患有3期或4期CKD(顶图)、3期CKD(中图)或4期CKD(底图)的受试者的血清总25-羟基维生素D含量(ng/mL)的比较情况。星号表示血清总25-羟基维生素D为0-20ng/mL的群组的统计显著性。

[0018] 图2A展示投与安慰剂(正方形)或25-羟基维生素D<sub>3</sub>的延长释放调配物(菱形)持续26周的受试者的平均(±SE)血清骨化二醇(ng/mL)。三星号(\*\*\*)表示与安慰剂的显著差异, $p < 0.0001$ 。图2B展示平均(±SE)血清总1,25-二羟基维生素D含量(pg/mL)与患有3期或4期CKD(顶图)、3期CKD(中图)或4期CKD(底图)的受试者的血清总25-羟基维生素D含量(ng/mL)的比较情况。星号表示血清总25-羟基维生素D为0-20ng/mL的群组的统计显著性。

[0019] 图3A展示投与安慰剂(正方形)或25-羟基维生素D<sub>3</sub>的延长释放调配物(菱形)持续26周的受试者的平均(±SE)血清24,25-二羟基维生素D<sub>3</sub>(ng/mL)。三星号(\*\*\*)表示与安慰剂的显著差异, $p < 0.0001$ 。图3B展示投与安慰剂(正方形)或25-羟基维生素D<sub>3</sub>的延长释放调配物(菱形)持续26周的受试者的血清骨化二醇(25-羟基维生素D<sub>3</sub>)与血清24,25-二羟基维生素D<sub>3</sub>的比率。星号表示与安慰剂的显著差异( $* = p < 0.05$ ,  $** = p < 0.001$ ,  $*** = p < 0.0001$ )。图3C和图3D展示骨化二醇与24,25-二羟基维生素D<sub>3</sub>的比率与在基线处(图3C)和针对投与安慰剂持续26周的3期和4期CKD患者的功效评估时间段(EAP)结束时(图3D)的血清骨化二醇比较情况。图3E和图3F展示骨化二醇与24,25-二羟基维生素D<sub>3</sub>的比率与在基线处(图3E)和针对投与25-羟基维生素D<sub>3</sub>的延长释放调配物持续26周的3期和4期CKD患者的功效评估时间段(EAP)结束时(图3F)的血清骨化二醇比较情况。

[0020] 图4A至图4C展示骨化二醇与24,25-二羟基维生素D<sub>3</sub>的比率与针对投与25-羟基维生素D<sub>3</sub>的延长释放调配物的3期CKD患者持续26周在访诊6/第57天(图4A)、访诊10/第141天(图4B)和访诊13/第183天(图4C)时的血清骨化二醇比较情况。

[0021] 图5A至图5C展示骨化二醇与24,25-二羟基维生素D<sub>3</sub>的比率与针对投与25-羟基维生素D<sub>3</sub>的延长释放调配物的4期CKD患者持续26周在访诊6/第57天(图5A)、访诊10/第141天(图5B)和访诊13/第183天(图5C)时的血清骨化二醇比较情况。

[0022] 图6A展示投与安慰剂(正方形)或25-羟基维生素D<sub>3</sub>的延长释放调配物(菱形)持续

26周的受试者的平均(±SE)血清钙(目标<9.8mg/dL)和血清磷(目标<5.5mg/dL)。与血清总25-羟基维生素D含量相比,图6B展示平均(±SE)血清钙(mg/dL),且图6C展示平均(±SE)血清磷。图6D展示平均(±SE)尿液钙/肌酸酐比率(Ca/Cr),且图6E展示平均尿管磷酸盐再吸收(TRP)与针对投与25-羟基维生素D<sub>3</sub>的延长释放调配物持续26周的3期和4期CKD患者的血清总25-羟基维生素D含量比较情况。

[0023] 图7A展示平均(±SE)血清骨骼特异性碱性磷酸酶(BSAP)(U/L)与患有3期或4期CKD(顶图)、3期CKD(中图)或4期CKD(底图)的受试者的血清总25-羟基维生素D含量(ng/mL)比较情况。图7B展示平均(±SE)血清胶原蛋白1型交联C-端肽(CTX-1)(pg/mL)(顶图),且图7C展示平均(±SE)血清1型原胶原N端(P1NP)(ng/mL)(底图)与患有3期或4期CKD的受试者的血清总25-羟基维生素D含量(ng/mL)比较情况。星号表示与具有0-20ng/mL的血清总25-羟基维生素D的群组相比较的统计显著性。

[0024] 图8和图9展示在长达一年期间向受试者给与增加剂量的延长释放口服骨化二醇所得到的血清骨化二醇、血清促钙三醇、血清钙、血清磷和血清24,25-二羟基维生素D<sub>3</sub>值。

### 具体实施方式

[0025] 本发明涉及投与维生素D化合物的方法和治疗维生素D反应性疾病的方法。

[0026] 本发明还涉及治疗患有慢性肾病(CKD)的患者的维生素D不足和继发性副甲状腺高能症的方法。在各种实施例中,所述方法用于治疗患有1期、2期、3期、4期或5期CKD的患者或患有前述任一者的组合的混合型患者人群。在一个方面中,本公开的方法用于治疗患有3期或4期CKD的患者。在另一方面中,本公开的方法用于治疗患有5期CKD的患者,例如血液透析患者。任选地,患有CKD的患者的血清总25-羟基维生素D浓度小于30ng/mL。

[0027] 以下定义可适用于帮助熟练从业人员理解本公开。除非本文另外定义,否则结合本公开所用的科学和技术术语具有本领域普通技术人员通常所了解的含义。

[0028] 如本文中所示,术语“包含”表示除所说明的那些之外,还潜在地包括其它试剂、要素、步骤或特征。

[0029] 如本文所使用,术语“25-羟基维生素D”是指以下中的一种或多种:25-羟基维生素D<sub>2</sub>、25-羟基维生素D<sub>3</sub>(也称为骨化二醇、骨化二醇和25-羟基胆钙化醇)、25-羟基维生素D<sub>4</sub>、25-羟基维生素D<sub>5</sub>、25-羟基维生素D<sub>7</sub>、前述的类似物和其组合。特别预期在本文所述的任何实施例中,25-羟基维生素D可包括25-羟基维生素D<sub>3</sub>、25-羟基维生素D<sub>2</sub>或25-羟基维生素D<sub>3</sub>与25-羟基维生素D<sub>2</sub>的组合。举例来说,特别预期在本文所述的任何实施例中,25-羟基维生素D可包括25-羟基维生素D<sub>3</sub>。除非提及特定25-羟基维生素D形式,例如25-羟基维生素D<sub>3</sub>,否则血清25-羟基维生素D和血清总25-羟基维生素D是指通过实验室分析在血清中所测量的25-羟基维生素D<sub>2</sub>与25-羟基维生素D<sub>3</sub>总和。

[0030] 如本文所使用,术语“1,25-二羟基维生素D”是指以下中的一种或多种:1,25-二羟基维生素D<sub>2</sub>、1,25-二羟基维生素D<sub>3</sub>、1,25-二羟基维生素D<sub>4</sub>、1,25-二羟基维生素D<sub>5</sub>、1,25-二羟基维生素D<sub>7</sub>、前述的类似物和其组合。举例来说,1,25-二羟基维生素D可包括1,25-二羟基维生素D<sub>2</sub>、1,25-二羟基维生素D<sub>3</sub>或1,25-二羟基维生素D<sub>2</sub>与1,25-二羟基维生素D<sub>3</sub>的组合。除非提及特定1,25-二羟基维生素D形式,否则血清1,25-二羟基维生素D和血清总1,25-二羟基维生素D应理解为是指通过实验室分析在血清中所测量的1,25-二羟基维生素D<sub>2</sub>与1,25-羟基维生素D<sub>3</sub>总和。

[0031] 如本文所使用,术语“维生素D过饱疗法”是指向患者投与维生素D前激素(例如胆钙化醇或麦角钙化醇)或其类似物、或维生素D前激素(例如25-羟基维生素D<sub>2</sub>或25-羟基维生素D<sub>3</sub>)或其类似物中的一种或多种。适用于维生素D过饱疗法的化合物实例包括麦角钙化醇、胆钙化醇、25-羟基维生素D<sub>2</sub>和25-羟基维生素D<sub>3</sub>。

[0032] 如本文所使用,术语“维生素D激素替换疗法”是指向患者投与有效量的活性维生素D激素中的一种或多种,其包括活性维生素D激素代谢物和活性维生素D激素类似物,包括1 $\alpha$ -羟基化维生素D化合物。适用于维生素D激素替换疗法的化合物实例包括维生素D激素1,25-二羟维生素D<sub>2</sub>、1,25-二羟维生素D<sub>3</sub>、1,25-二羟维生素D<sub>4</sub>和其类似物,包括度骨化醇(doxercalciferol)和帕利骨化醇(paricalcitol)。

[0033] 如本文所用,“共投与”是指向同一患者投与两种或多于两种化合物,例如超过一种化合物用于维生素D过饱疗法,或一种化合物用于维生素D过饱疗法和一种化合物用于维生素D激素替换疗法。举例来说,共投与涵盖(a)同时投与第一和第二化合物和(b)投与第一化合物,接着投与第二化合物。举例来说,第一和第二化合物可在彼此24小时、8小时、4小时、2小时或1小时内投与。在其它实施例中,可应用在第一和第二化合物投与之间不同的时段。

[0034] 如本文所用,术语“控制释放”、“调节释放”、“持续释放”和“延长释放”是指以与速释不同的方式从组合物释放所投与的25-羟基维生素D化合物。举例来说,通过延长释放配方设计摄取之后,口服延长释放调配物使得25-羟基维生素D化合物可在延长的时间段期间得到利用(参看USP 24<1151>)。前述术语任选地包括延迟释放特征,其中25-羟基维生素D从口服调配物中延迟释放直至胶囊通过胃为止((USP 24<1151>))。

[0035] 如本文所用,术语“高钙血症”是指患者在治疗过程中(例如在一个月内或相隔两周)有两次连续血清钙测量值高于约10.3mg/dL的患者病状。

[0036] 如本文所用,术语“高磷酸盐血症”是指在治疗过程中(例如在一个月内或相隔两周)有两次连续血清磷测量值高于约5.5mg/dL的患者病状。

[0037] 如本文所使用,术语“高钙尿症”是指患者的尿液钙与尿液肌酸酐(Ca/Cr)比率>0.2的病状。

[0038] 如本文所使用,术语“生物等效”是指一种调配物,当利用等效方法测试时(包括等效剂量和空腹条件),如果生物等效调配物与参考调配物之间的C<sub>max</sub>和AUC<sub>(0-inf)</sub>比率的90%置信区间(90%CI)均在80%至125%(0.8-1.25)范围内,则其活体内生物等效于本文所述调配物。

[0039] 特别了解本文所述的任何数值包括下限值至上限值的所有值,即,所列举最低值与最高值之间的数值的所有可能组合皆视为明确陈述于本申请中。举例来说,如果浓度范围或有利的效应范围陈述为1%至50%,则预期本说明书中明确地列举了例如2%至40%、10%至30%或1%至3%等值。作为另一实例,约20%的所述浓度预期包括19.5%至至多20.5%的值。这些实例仅为特别预期的实例。

[0040] 在禁止授予对人体实施的方法专利权的权限中,向人类受试者“投与”组合物限于指定人类受试者将利用任何技术(例如口服、吸入、局部应用、注射、插入等)所自行投与的受控物质且限于本文所述方法中使用的药物制造。预期采用与界定可获专利的目标物的法律或法规一致的最广泛合理的解释。在不禁止授予对人体实践的方法专利权的权限中,“投

与”组合物包括对人体实践的两种方法以及前述活动。

[0041] 本发明的组合物和方法适用于预防或治疗维生素D反应性疾病,即,其中维生素D、25-羟基维生素D或活性维生素D(例如1,25-二羟维生素D)防止疾病发作或发展或减少疾病的征象或症状的疾病。此类维生素D反应性疾病包括癌症(例如乳房癌、肺癌、皮肤癌、黑素瘤、结肠癌、结肠直肠癌、直肠癌、前列腺癌、和骨癌)。已观察1,25-二羟维生素D在活体外诱发多个细胞的细胞分化和/或抑制细胞增殖。维生素D反应性疾病还包括自体免疫疾病,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、皮炎、硬皮病、纤维化、格雷弗氏(Grave)病、桥本氏(Hashimoto)病、急性或慢性移植排斥反应、急性或慢性移植物抗宿主疾病、发炎性肠道疾病、克罗恩氏(Crohn)病、全身性红斑狼疮、休格连氏(Sjogren)综合症、湿疹和银屑病、皮炎(包括异位性皮炎、接触性皮炎、过敏性皮炎和/或慢性皮炎)。维生素D反应性疾病还包括其它发炎性疾病,例如哮喘、慢性阻塞性肺病、多囊性肾病、多囊性卵巢综合症、胰腺炎、肾炎、肝炎和/或感染。还已报告维生素D反应性疾病包括高血压和心血管病。因此,本发明涵盖预防或治疗处于罹患心血管病的风险的受试者,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、周边血管疾病、心肌梗塞、心肌缺血、大脑缺血、中风、充血性心脏衰竭、心肌症、肥胖症或其它体重病症、脂质病症(例如高脂质血症、血脂异常(包括相关的糖尿病性血脂异常和混合型血脂异常低 $\alpha$ -脂蛋白血症)、高三酸甘油酯血症、高胆固醇血症和低HDL(高密度脂蛋白))、代谢障碍(例如代谢综合症、II型糖尿病、I型糖尿病、高胰岛素血症、葡萄糖耐受性异常、胰岛素抗性、糖尿病并发症(包括神经病变、肾病变、视网膜病变、糖尿病性足部溃疡和白内障))和/或血栓症的受试者。

[0042] 可受益于维生素D化合物含量调节的疾病包括(但不限于):(i)呈副甲状腺-副甲状腺低能症、假副甲状腺低能症、继发性副甲状腺高能症形式;(ii)呈胰腺糖尿病形式;(iii)呈甲状腺髓性癌形式;(iv)呈皮肤银屑病;创伤愈合形式;(v)呈肺类肉瘤病和肺结核形式;(vi)呈肾慢性肾病、低磷酸盐VDRR、维生素D依赖性佝偻病形式;(vii)呈骨骼抗惊厥治疗、骨纤维生成不良、囊性纤维性骨炎、软骨病、骨质疏松症、骨质减少、骨硬化病、肾性骨营养不良、佝偻病形式;(viii)呈肠糖皮质激素拮抗、婴儿期自发性高钙血症、吸收障碍综合症、脂肪痢、热带口炎性腹泻形式;和(ix)自体免疫病症。

[0043] 在本发明的实施例中,受益于维生素D化合物含量调节的疾病是选自癌症、皮肤病症(例如银屑病)、副甲状腺病症(例如副甲状腺高能症和继发性副甲状腺高能症)、骨骼病症(例如骨质疏松症)和自体免疫病症。

[0044] 在一个实施例中,患者患有骨质疏松。患者可患有停经后骨质疏松。患者可患有老年骨质疏松。

[0045] 在一个实施例中,患者为一名此前经双膦酸盐治疗的患者。举例来说,双膦酸盐可为依替膦酸盐(etidronate)、帕米膦酸盐(pamidronate)、阿仑膦酸盐(alendronate)、利塞膦酸盐(risedronate)、左仑膦酸盐(zolendronate)或伊班膦酸盐(ibandronate)。双膦酸盐可为一种在骨骼中具有例如至少3年或至少5年的较长半衰期的双膦酸盐。

[0046] 在一个方面中,本公开提供一种治疗维生素D反应性疾病的方法,这是通过提高如本文所述的患者血清25-羟基维生素D含量且同时将患者血清1,25-二羟维生素D含量提高至本文所述的高含量而不引起高钙血症来实现。举例来说,患者的血清25-羟基维生素D含量可使用含有25-羟基维生素D<sub>3</sub>、25-羟基维生素D<sub>2</sub>或25-羟基维生素D<sub>3</sub>与25-羟基维生素D<sub>2</sub>

的组合的延长释放口服剂型升高。

[0047] 25-羟基维生素D可以按重复剂量给与,例如每天、每隔一天、每周两次或三次、每周、每隔一周或每个月。任选地,25-羟基维生素D的重复剂量是在延长的时间段期间投与,例如至少一周、至少两周、至少三周、一个月、至少两个月、至少三个月、至少四个月、至少五个月、至少六个月、至少七个月、至少八个月、至少九个月、至少十个月、至少十一个月、至少一年或更长。预期可实施递增给药时程,其中按第一时程投与重复剂量持续第一时间段,且接着以更高剂量按相同时程投与重复剂量持续第二时间段。举例来说,剂量可为每天初始剂量持续一个月,接着每天增加的剂量持续第二个月,接着每天另一增加剂量持续第三个月。在另一实施例中,剂量可为初始剂量每周3次持续一个月,接着增加的剂量每周3次持续第二个月,且接着另一增加的剂量每周3次持续第三个月。

[0048] 在一个实施例中,可在空腹状态下投与25-羟基维生素D(例如骨化二醇)。在一个实施例中,在就寝时间投与25-羟基维生素D(例如骨化二醇)。

[0049] 在一个方面中,可投与25-羟基维生素D,同时将患者的总膳食钙摄入量(均来自食品来源和所组合的增补剂)控制至1000毫克/天、或少于1000毫克/天、或少于900毫克/天、或少于800毫克/天、或少于700毫克/天、或少于600毫克/天、或少于500毫克/天,例如在400-1000毫克/天、或400-900毫克/天、或400-800毫克/天、或400-700毫克/天、或400-600毫克/天、或500-700毫克/天范围内。

[0050] 本公开的方法可有效地将患者的血清25-羟基维生素D提高至此前认为不安全的含量,但未引起一种或多种与维生素D毒性相关的副效应。最新资料认为为了降低PTH含量,CKD患者血清25-羟基维生素D的治疗目标为40至50ng/mL(Ennis等人,《肾脏病杂志(J Nephrol)》29(1):63-70,2015)。尽管100ng/mL的血清25-羟基维生素D含量视为正常情况下的可接受上限,但本公开的方法可用于将血清25-羟基维生素D提高至显著更高含量而不引起例如高钙血症、高磷酸盐血症、高钙尿症和骨衰病中的一种或多种。在一个方面中,所述方法可有效地将患者的血清25-羟基维生素D含量提高至大于约100ng/mL,例如大于约110ng/mL、大于约120ng/mL、大于约130ng/mL、大于约140ng/mL、大于约150ng/mL、大于约160ng/mL、大于约170ng/mL、大于约180ng/mL、大于约190ng/mL、大于约200ng/mL、大于约210ng/mL、大于约220ng/mL、大于约230ng/mL、大于约240ng/mL、大于约250ng/mL、大于约300ng/mL或大于约350ng/mL。在另一方面中,所述方法有效地将患者血清25-羟基维生素D含量提高至例如至多500ng/mL、至多450ng/mL、至多400ng/mL、至多350ng/mL、至多300ng/mL、至多250ng/mL、或至多240ng/mL、或至多230ng/mL、或至多220ng/mL、或至多210ng/mL、或至多200ng/mL、或至多190ng/mL、或至多180ng/mL。任选地,将患者血清25-羟基维生素D含量提高至以下范围内的值:在约90ng/mL至约120ng/mL范围内、或在约100ng/mL至约150ng/mL范围内、或在约120ng/mL至约160ng/mL范围内、或在约140ng/mL至约180ng/mL范围内、或在约150ng/mL至约200ng/mL范围内、或在约180ng/mL至约200ng/mL范围内、或在约190ng/mL至约220ng/mL范围内、或在约150ng/mL至约350ng/mL范围内、或在约200ng/mL至约300ng/mL范围内、或在约250ng/mL至约300ng/mL范围内、或在约150ng/mL至约300ng/mL范围内。

[0051] 维生素D前激素25-羟基维生素D<sub>3</sub>和25-羟基维生素D<sub>2</sub>主要在肾脏中通过将1 $\alpha$ -羟化酶CYP27B1代谢成强效活性激素来代谢(25-羟基维生素D<sub>2</sub>代谢成1 $\alpha$ ,25-二羟维生素D<sub>2</sub>,且

25-羟基维生素D<sub>3</sub>代谢成1 $\alpha$ ,25-二羟维生素D<sub>3</sub>)。观测到在3期和4期CKD患者中重复给药延长释放口服25-羟基维生素D<sub>3</sub>的情况下,30微克/天的剂量提高血清1,25-二羟维生素D,但60微克/天的剂量提供大约等于30微克/天剂量的血清1,25-二羟维生素D含量;然而90微克/天的剂量进一步提高血清1,25-二羟维生素D。相信在较低剂量的情况下,1,25-二羟维生素D主要地获自肾1-羟化酶,但随着血清1,25-二羟维生素D含量上升,肾1-羟化酶受到遏制。在增加给药延长释放口服25-羟基维生素D<sub>3</sub>(例如90微克/天)的情况下,相信肾外产生1,25-二羟维生素D更加显著程度上有助于血清1,25-二羟维生素D含量。

[0052] 还观测到在增加重复剂量的延长释放口服25-羟基维生素D<sub>3</sub>的情况下,血清1,25-二羟维生素D含量可提高至极高含量而不诱发高钙血症。相信与更加快速地提高血清25-羟基维生素D和/血清1,25-二羟维生素D的方法相比,血清25-羟基维生素D逐步上升和血清1,25-二羟维生素D逐步上升允许在不诱导或显著较低程度地诱导肠道钙吸收的条件下的生理学适应。

[0053] 在另一方面中,本公开提供一种治疗患有CKD的患者的继发性副甲状腺高能症的方法,包含向患者投与重复剂量的25-羟基维生素D,可有效地将患者的血清25-羟基维生素D含量提高至大于90ng/ml。在另一方面中,本公开提供一种治疗患有CKD的患者的继发性副甲状腺高能症的方法,包含向患者投与重复剂量的25-羟基维生素D,可有效地将患者的血清25-羟基维生素D含量提高至大于90ng/ml且将患者25-羟基维生素D与24,25-二羟维生素D的血清比率控制至小于20或小于15。

[0054] 在另一方面中,本公开的方法包含以有效地将患者25-羟基维生素D与24,25-二羟维生素D的血清比率控制至小于20、或小于18、或小于16、或小于15、或小于14、或小于12、或小于10的量投与重复剂量的化合物用于维生素D过饱疗法,例如25-羟基维生素D和/或麦角钙化醇或胆钙化醇。举例来说,在一个方面中,本公开提供一种治疗患有CKD的患者的维生素D不足的方法,包含向患者投与重复剂量的25-羟基维生素D,可有效地将患者25-羟基维生素D与24,25-二羟维生素D的血清比率控制至小于20。在另一方面中,本公开提供一种治疗患有CKD的患者的维生素D不足的方法,包含以有效地将患者的血清25-羟基维生素D含量增加至大于约100ng/ml且将患者25-羟基维生素D与24,25-二羟维生素D的血清比率控制至小于20的量向患者投与重复剂量的化合物用于维生素D过饱疗法,例如25-羟基维生素D和/或麦角钙化醇或胆钙化醇。在正常受试者中,当25(OH)D<sub>3</sub>:24,25(OH)2D<sub>3</sub>小于20,指示维生素D充足时,25-羟基维生素D与24,25-二羟维生素D的血清比率(25(OH)D<sub>3</sub>:24,25(OH)2D<sub>3</sub>)相对于血清25-羟基维生素D(25(OH)D<sub>3</sub>)的曲线图达到平线区(Kaufmann等人(同上))。在CKD患者中,甚至当血清25-羟基维生素D值接近且超过100ng/ml(图3F)时,仍未获得小于25的25(OH)D<sub>3</sub>:24,25(OH)2D<sub>3</sub>比率,表示对应于将以比界定CKD患者中维生素D充足高得多的浓度的血清25-羟基维生素DCKD获得的患者的维生素D充足的25(OH)D<sub>3</sub>:24,25(OH)2D<sub>3</sub>比率可显著小于20。任选地,患者25-羟基维生素D与24,25-二羟维生素D的血清比率降至或维持在小于20、小于15或小于10的比率,例如25-羟基维生素D与24,25-二羟维生素D的比率为约25、约24、约23、约22、约21、约20、约19、约18、约17、约16、约15、约14、约13、约12、约11、约10、约9、约8、约7、约6或约5。可使用适合的分析进行25-羟基维生素D和24,25-二羟维生素D定量。适合的分析为本领域中已知的,例如放射免疫分析、质谱分析、HPLC和LC-MS/MS,例如如Kaufmann等人(同上),Wagner等人(同上)和Berg等人(同上)中所述。

[0055] 仅投与化合物用于维生素D激素替换疗法可减少血清25-羟基维生素D,同时通过CYP24A增加分解代谢,由此增加血清24,25-二羟基维生素D且引起25-羟基维生素D与24,25-二羟基维生素D的血清比率降低、但不使得维生素D充足。仅投与化合物用于维生素D激素替换疗法有可能引起25-羟基维生素D与24,25-二羟基维生素D的血清比率为20或更小。因此,预期在本文所述方法的一类实施例中,患者经治疗以将患者25-羟基维生素D与24,25-二羟基维生素D的比率控制至小于20,且同时将具有至少30ng/ml的25-羟基维生素D的血清含量。在本文所述方法的另一类实施例中,患者经治疗以将患者25-羟基维生素D与24,25-二羟基维生素D的比率控制至小于20,且将接受维生素D过饱疗法。任选地,患者可在不存在投与化合物用于维生素D激素替换疗法的情况下治疗。在一个实施例中,治疗患有慢性肾病的患者的继发性副甲状腺高能症和维生素D不足的方法包含向患者投与重复剂量的化合物用于维生素D过饱疗法,可有效地将患者的血清25-羟基维生素D含量提高至大于90ng/ml,且将患者25-羟基维生素D与24,25-二羟基维生素D的血清比率控制至小于20,其中患者不接受维生素D激素替换疗法。在另一类型实施例中,治疗患有慢性肾病的患者的继发性副甲状腺高能症和维生素D不足的方法包含向患者共投与重复剂量的化合物用于维生素D过饱疗法和化合物用于维生素D激素替换疗法,可有效地将患者的血清25-羟基维生素D含量提高至大于30ng/ml,且将患者25-羟基维生素D与24,25-二羟基维生素D的血清比率控制至小于20。

[0056] 在另一方面中,本公开提供一种治疗患有CKD的患者的维生素D不足的方法,包含向患者投与重复剂量的25-羟基维生素D,可有效地将患者的血清1,25-二羟基维生素D含量增加至大于约40pg/mL,任选地还可将患者25-羟基维生素D与24,25-二羟基维生素D的血清比率控制至小于20。任选地,将患者的血清1,25-二羟基维生素D含量增加至大于40pg/mL、大于45pg/mL、大于50pg/mL、大于55pg/mL、大于60pg/mL、大于65pg/mL、大于70pg/mL、大于75pg/mL、大于80pg/mL、大于90pg/mL、大于100pg/mL、大于110pg/mL、大于120pg/mL、大于130pg/mL、大于140pg/mL、大于150pg/mL、大于160pg/mL、大于170pg/mL、大于180pg/mL、大于190pg/mL、大于200pg/mL、大于210pg/mL、大于220pg/mL、大于230pg/mL、大于240pg/mL、大于250pg/mL、大于260pg/mL、大于270pg/mL、大于280pg/mL、大于290pg/mL或大于300pg/mL。任选地,将患者的血清1,25-二羟基维生素D含量增加至例如150pg/mL至350pg/mL、或150pg/mL至300pg/mL、或200pg/mL至300pg/mL范围内的值。任选地,患者的血清1,25-二羟基维生素D含量自基线增加至少25pg/mL、至少50pg/mL、至少75pg/mL、至少100pg/mL、至少125pg/mL、至少150pg/mL、至少175pg/mL或至少200pg/mL。

[0057] 在本公开的任一种方法,任选地以有效地具有一种或多种包括以下的效应的量向受试者投与重复剂量的25-羟基维生素D: (a) 降低PTH, (b) 增加血清25-羟基维生素D, (c) 增加血清1,25-二羟基维生素D或 (d) 控制如本文所述的25-羟基维生素D与24,25-二羟基维生素D的比率。也可以进行给药以避免一种或多种负效应,包括 (a) 不增加血清钙, (b) 不增加血清磷, (c) 不增加骨骼转换的标记物, (d) 不诱发高钙血症,或 (e) 不诱发高磷酸盐血症。在一个方面中,与其治疗前含量相比,任选地以有效地降低患者的血液PTH含量(例如血浆完整PTH)至少约15%,例如至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%或至少约50%的量向受试者投与重复剂量的25-羟基维生素D。在另一方面中,与其治疗前含量相比,任选地以有效地降低患者人群的平均血浆完整PTH含量至少约15%,例如至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约

40%、至少约45%或至少约50%的量向患者人群投与重复剂量的25-羟基维生素D。

[0058] 在一个方面中,以有效地将血清钙维持在约9.0mg/dL至约10.0mg/dL范围内,例如在约9.0mg/dL至约9.5mg/dL范围内、在约9.2mg/dL至约9.6mg/dL范围内或在约9.3mg/dL至约9.8mg/dL范围内的量投与重复剂量的25-羟基维生素D。在另一方面中,以有效地将血清钙的量增加范围介于0至约0.3mg/dL的量投与重复剂量的25-羟基维生素D。在一个方面中,以有效地将血清磷维持在约3.5mg/dL至约4.5mg/dL范围内,例如在约3.5mg/dL至约4.0mg/dL范围内、在约3.6mg/dL至约4.2mg/dL范围内或在约3.7mg/dL至约4.1mg/dL范围内的量投与重复剂量的25-羟基维生素D。在另一方面中,以有效地将血清磷的量增加范围介于0至约0.3mg/dL的量投与重复剂量的25-羟基维生素D。在一个方面中,以有效地维持或减少选自尿液Ca/Cr、尿液TRP、血清BSAP、血清CTX-1、血清PINP和其组合的骨骼转换标记物的量投与重复剂量的25-羟基维生素D。

[0059] 在本公开的任一种方法中,25-羟基维生素D任选地可在调节释放组合物,例如包含25-羟基维生素D<sub>3</sub>的延长释放口服剂型中投与。在一个实施例中,根据本发明的旨在经口投与的调节释放组合物经设计以含有每单位剂量1至1000微克、或每单位剂量1至500微克、或1至100微克/剂量、或1至50微克/剂量、或10至40微克/剂量,例如30微克/剂量、60微克/剂量、90微克/剂量、150微克/剂量、300微克/剂量、450微克/剂量、600微克/剂量、750微克/剂量或900微克/剂量的浓度的25-羟基维生素D(例如25-羟基维生素D<sub>3</sub>或25-羟基维生素D<sub>2</sub>与25-羟基维生素D<sub>3</sub>的组合),且以实现25-羟基维生素D在受试者胃肠道中在延长的时间段可控或实质上恒定释放的方式制备。在一个实施例中,25-羟基维生素D是25-羟基维生素D<sub>3</sub>。在另一实施例中,25-羟基维生素D是25-羟基维生素D<sub>3</sub>与25-羟基维生素D<sub>2</sub>的组合,且适用于支持维生素D<sub>3</sub>和维生素D<sub>2</sub>内分泌系统。当前可获得的口服维生素D增补剂和此前所出售的25-羟基维生素D<sub>3</sub>口服调配物仅支持一种或另一种系统。在一类实施例中,释放可在回肠中或稍后在例如结肠中发生。在另一类实施例中,组合物可通过在DBP上输送引起25-羟基维生素D吸收实质上增加且通过在乳糜微粒中输送引起吸收减少。25-羟基维生素D的调节释放组合物的实例描述于美国专利第8,207,149号;第8,361,488号;第8,426,391号;第8,778,373号和第8,906,410号以及美国专利申请第14/213,285号中,这些专利以引用的方式并入本文中。

[0060] 在一个实施例中,25-羟基维生素D经口投与。举例来说,25-羟基维生素D可通过口服调节释放调配物投与。在替代方案中,25-羟基维生素D可通过口服速释调配物以多次日剂量投与,以便使血清25-羟基维生素D的药物动力学概况与通过口服改良或持续释放调配物所获得的药物动力学概况类似。

[0061] 可根据许多不同技术制备适用于经口投与的25-羟基维生素D调节释放形式。举例来说,一种或多种25-羟基维生素D化合物可分散于基质(即,基质内的按仔细选择的比率混合的速率控制成分和赋形剂的混合物)内,且任选地用包衣材料包覆。在另一替代方案中,可利用各种包覆包衣技术控制医药调配物释放25-羟基维生素D的速率和/或部位。举例来说,包衣溶解可通过周围介质的pH触发,且所引起的包衣随时间逐步溶解将基质暴露于局部环境流体。在一类实施例中,在包衣变得可渗透之后,25-羟基维生素D从基质的外表面扩散。当此表面的25-羟基维生素D耗竭或耗尽时,下面的储存开始通过扩散、通过基质崩解至外部溶液而耗尽。在另一类实施例中,25-羟基维生素D的释放是通过基质逐步崩解或侵蚀,

例如通过基质的一种或多种组分溶解和/或通过缺少物理完整性进行。

[0062] 在一个方面中,根据本公开的调配物提供存在于基质内的一种或多种25-羟基维生素D化合物,所述基质例如当暴露于回肠和/或结肠的内含物时使延长释放的成分可释放地粘合。

[0063] 任选地,含25-羟基维生素D的剂型或基质宜用可在胃液中抵抗崩解的包衣覆盖。接着向受试者,例如动物或人类患者经口投与25-羟基维生素D的经包覆包衣调节释放调配物。随着调配物经过小肠的近端部分,肠溶包衣逐渐变得更加可渗透,但在适合实施例中,其提供围绕含25-羟基维生素D基质的持久化结构构架。含25-羟基维生素D基质通过可渗透外包衣在回肠中显著暴露于肠道流体,且25-羟基维生素D接着通过简单的基质扩散和/或缓慢的基质崩解逐渐释放。

[0064] 一旦释放至回肠管腔中,25-羟基维生素D被吸收至淋巴系统中或门静脉血流中,其中其结合至DBP且通过DBP输送。在延迟释放实施例中,25-羟基维生素D主要在十二指肠和空肠以外的位置处被吸收。小肠的这些近端部分可对高管腔内25-羟基维生素D含量有反应,且在所述过程中可分解代谢显著量的25-羟基维生素D。通过实质上延迟25-羟基维生素D释放直至回肠和/或结肠为止,本文所述的医药组合物可在近端肠道中几乎消除这些潜在的首过效应(first-pass effect)且减少非所需的分解代谢。所投与25-羟基维生素D的显著分解代谢在经血流吸收之前显著减少其生物可用性。消除首过效应降低维生素D毒性风险。25-羟基维生素D的实质上延迟释放(即,在十二指肠和空肠以外)明显地减少25-羟基维生素D通过乳糜微粒自小肠并入且吸收的量(由于乳糜微粒形成和吸收主要发生在空肠中),且相应地增加通过肠道壁直接吸收且在淋巴或门静脉血液中的DBP循环上的25-羟基维生素D的量。

[0065] 在本发明的一个实施例中,25-羟基维生素D的控制释放口服调配物通常根据以下程序制备。将足量的25-羟基维生素D完全溶解于最小体积的USP级无水乙醇(或其它适合的溶剂)中且与合适量和类型的医药级赋形剂混合以在室温下和在人体常温下形成固体或半固体基质。基质可在胃和上部小肠中完全或几乎完全抵抗分解,且其逐渐在下部小肠和/或结肠中崩解。

[0066] 在适合调配物中,基质粘合25-羟基维生素D化合物,且允许25-羟基维生素D通过简单扩散和/或逐步崩解在四至八个小时或更长时段期间缓慢、相对稳定地(例如实质上恒定地)释放至下部小肠和/或结肠的管腔内含物中。调配物任选地可进一步具有肠溶包衣,所述肠溶包衣部分溶解于pH为约7.0至8.0的水溶液中或足够缓慢地简单溶解,以便显著释放25-羟基维生素D被延迟,直至调配物通过十二指肠和空肠之后为止。

[0067] 提供控制释放25-羟基维生素D的方法可自选任何适合的控制释放递送系统,包括活性成分的任何已知控制释放递送系统,包括蜡基质系统和EUDRAGIT RS/RL系统(德国魏特斯塔特市罗姆制药有限公司(Rohm Pharma, GmbH, Weiterstadt, Germany))。

[0068] 蜡基质系统提供亲脂性基质。蜡基质系统可利用例如天然或合成蜡、可消化或不可消化蜡,例如蜂蜡、白蜡、抹香鲸蜡或类似组合物,或蜡的混合物。在一类实施例中,蜡是不可消化蜡。活性成分分散于蜡粘合剂中,所述蜡粘合剂在肠道流体中缓慢崩解以逐渐释放活性成分。可将浸渍有25-羟基维生素D的蜡粘合剂装载至胶囊,例如软凝胶胶囊中。软凝胶胶囊可包含一种或多种凝胶形成剂,例如明胶、淀粉、角叉菜胶和/或其它医药学上可接

受的聚合物。在一个实施例中,使用部分交联的软明胶胶囊。作为另一选择方案,可使用植物类胶囊。蜡基质系统使活性成分分散于蜡粘合剂中,所述蜡粘合剂在体温下软化且在肠道流体中缓慢崩解以逐渐释放活性成分。系统可适当地包括蜡与任选添加的油的混合物以使得熔点高于体温,但低于用于产生软或硬胶囊外壳或植物胶囊外壳的所选调配物或其它用于产生外壳壳体或其它包衣的调配物的熔化温度。

[0069] 在一个实施例中,蜡基质包括控制释放剂、乳化剂和吸收增强剂。适合使用的控制释放剂的实例包括(但不限于)蜡(包括合成蜡、微晶蜡、固体石蜡、巴西棕榈蜡和蜂蜡);聚乙氧基化蓖麻油衍生物、氢化植物油、甘油单萝酸酯、双萝酸酯或三萝酸酯;长链醇(例如硬脂醇、鲸蜡醇和聚乙二醇);和上述任一者的混合物。尤其涵盖不可消化蜡物质,例如硬石蜡。控制释放剂可以调配物的至少5wt%或大于调配物的约5wt%的量存在。举例来说,视所用控制释放剂而定,控制释放剂可包含调配物的至少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%。控制释放剂可以50wt%或小于50wt%、40wt%或小于40wt%、35wt%或小于35wt%或30wt%或小于30wt%的量存在。合适的范围包括5wt%至40wt%、10wt%至30wt%和15wt%至25wt%。实例包括约15wt%、约16wt%、约17wt%、约18wt%、约19wt%、约20wt%、约21wt%、约22wt%、约23wt%、约24wt%和约25wt%。

[0070] 适用于调配物的乳化剂的实例包括(但不限于)HLB小于7的亲脂性剂(例如混合性脂肪酸单甘油酯;混合性脂肪酸二甘油酯;脂肪酸单甘油酯和二甘油酯的混合物);亲脂性聚甘油酯;包括甘油单油酸酯、甘油二油酸酯、甘油单硬脂酸酯、甘油二硬脂酸酯、甘油单棕榈酸酯和甘油二棕榈酸酯的甘油酯;脂肪酸甘油乳酸酯;包括丙二醇单棕榈酸酯、丙二醇单硬脂酸酯和丙二醇单油酸酯的丙二醇酯;包括脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、脱水山梨糖醇倍半油酸酯的脱水山梨糖醇酯;包括硬脂酸、棕榈酸和油酸的脂肪酸和其皂类;和其混合物;甘油单油酸酯、甘油二油酸酯、甘油单硬脂酸酯、甘油二硬脂酸酯、甘油单棕榈酸酯和甘油二棕榈酸酯;脂肪酸甘油乳酸酯;包括丙二醇单棕榈酸酯、丙二醇单硬脂酸酯和丙二醇单油酸酯的丙二醇酯;包括脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、脱水山梨糖醇倍半油酸酯的脱水山梨糖醇酯;包括硬脂酸、棕榈酸和油酸的脂肪酸和其皂类;和其混合物。

[0071] 一类亲脂性剂选自甘油酯和其衍生物。甘油酯是选自由例如中链或长链甘油酯、辛酰基己酰基聚乙二醇甘油酯和其混合物组成的群。中链甘油酯可包括(但不限于)中链单酸甘油酯、中链二甘油酯、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/癸酸亚麻油酸三酸甘油酯和辛酸/癸酸/丁二酸三酸甘油酯。特别涵盖具有低熔点的单甘油酸酯用于制造调配物。单甘油酸酯可包括(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。特别涵盖甘油单硬脂酸酯(GMS)。GMS为天然乳化剂。其具有油溶性而难溶于水。GMS的HLB值是3.8。亲脂性乳化剂可以例如约10wt%至约40wt%、或约20wt%至约25wt%范围内的量存在。其它实例包括约20wt%、约21wt%、约22wt%、约23wt%、约24wt%和约25wt%。

[0072] 合适的吸收增强剂的实例包括(但不限于)例如聚乙烯糖基化甘油酯的辛酰己酰聚乙二醇甘油酯,也称为聚乙二醇化(polyglycolized)甘油酯或聚乙二醇化(PEGylated)

甘油酯。可在组合物中采用的聚乙二醇化甘油酯包括(但不限于)单甘油酯、二甘油酯和三酸甘油酯和聚乙二醇的单酯和二酯的混合物、聚乙烯糖基化杏仁甘油酯、聚乙烯糖基化玉米甘油酯和聚乙烯糖基化辛酸/癸酸三甘油酯。吸收增强剂的HLB值可为13至18或为13至15。已知商标名为GELUCIRE(美国新泽西州嘉法狮公司(Gattefosse Corporation))的一类吸收增强剂。GELUCIRE是熟知的赋形剂,其为甘油和PEG酯的脂肪酸酯的家族,也称为聚乙二醇化甘油酯。GELUCIRE用于不同的应用,包括制备持续释放医药组合物。GELUCIRE化合物是惰性、半固体蜡质材料,其具两亲媒性且可获得不同溶剂中的不同物理特征(例如熔点、HLB和溶解度)。其实际上是表面活性剂且在水性介质中分散或溶解,进而形成胶束、显微小球体或囊泡。其通过其熔点/HLB值识别。熔点以摄氏度表示。可选择不同等级的GELUCIRE赋形剂中的一种或混合物以实现熔点和/或HLB值的所需特征。GELUCIRE 44/14(月桂酰基聚乙二醇甘油酯/月桂酰基聚氧甘油酯)的熔点为44℃且HLB为14,且特别涵盖在内。吸收增强剂可以例如约5wt%至约20wt%、或约8wt%至约15wt%的量存在。其它实例包括约8wt%、约9wt%、约10wt%、约11wt%、约12wt%、约13wt%、约14wt%和约15wt%。

[0073] 适合与本发明方法一起使用的其它脂质基质的实例包括甘油酯、脂肪酸和醇以及脂肪酸酯中的一种或多种。

[0074] 在一个实施例中,调配物可包含25-羟基维生素D化合物用的油性媒剂。可使用药学上可接受的任何油。实例包括动物(例如鱼)、植物(例如大豆)和矿物油。可选择容易溶解所用25-羟基维生素D化合物的油。油性媒剂可包括不可消化油,例如矿物油,尤其液体石蜡和角鲨烯。蜡基质与油性媒剂之间的比率可经优化以便实现释放25-羟基维生素D化合物的所需速率。因此,如果使用较重的油组分,则可使用相对较少的蜡基质,且如果使用较轻的油组分,则可使用相对较多的蜡基质。在一个实施例中,油性媒剂的特定选择实现了控制释放,以便延迟25-羟基维生素D的吸收直至调配物到达回肠和/或结肠为止。

[0075] 在一个实施例中,调配物可包含稳定剂,例如纤维素化合物。纤维素化合物和稳定剂的实例包括(但不限于)纤维糖醛酸、羧甲基纤维素、乙基纤维素、羟基乙基纤维素、羟基丙基纤维素、羟基丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素)、甲基纤维素、聚阴离子性纤维素和其组合。还涵盖泊洛沙姆(poloxamer)(例如泊洛沙姆407)、聚(环氧乙烷)聚合物(例如陶氏(Dow)POLYOX聚合物)、普维酮(povidone)和烟雾状二氧化硅(例如AEROSIL 200,德国埃森赢创工业集团(Evonik Industries AG))中的一种或多种。按不包含任何额外包衣或外壳(wt%)的调配物的总重量计,稳定剂(例如纤维素化合物)可例如以调配物的至少约5%的量存在。举例来说,纤维素化合物可以调配物的至少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。合适的范围包括5wt%至30wt%、10wt%至20wt%、10wt%至15wt%、5wt%至15wt%和7.5wt%至12.5wt%。实例包括约5wt%、约6wt%、约7wt%、约8wt%、约9wt%、约10wt%、约11wt%、约12wt%、约13wt%、约14wt%和约15wt%。应了解本文中所提及的稳定剂是一种使溶解释放曲线(和由此也是活体内释放曲线)稳定以防在储存条件(例如典型的货架储存条件)期间随时间发生实质性变化的试剂。本领域中已知作为防腐剂用于防止活性组分本身降解的其它试剂不希望涵盖在术语“稳定剂(stabilizing agent/stabilizer)”内,尽管本公开调配物的使用也涵盖此类防腐剂。

[0076] 特定地说,在一个适合类型的实施例中,将选用于基质的蜡熔化且充分混合,任选

地在约80℃的温度下。随后添加所需量的油、月桂酰基聚氧甘油酯、单甘油酯和二甘油酯、丁基化羟基甲苯和羟丙甲纤维素,随后充分混合进行均质化。然后将蜡质混合物逐渐冷却至仅高于其熔点的温度,任选地冷却至约50℃至约62℃范围内的温度。混合步骤任选地在真空下进行。溶解于乙醇中的所需量的25-羟基维生素D任选地在真空下和/或在约59℃至约62℃范围内的温度下均匀地分布于熔融基质中。基质任选地在真空下和/或在约63℃至约70℃范围内的温度下装载至胶囊,例如植物类或明胶类胶囊中。

[0077] 使用时,填充胶囊任选地利用含有醛(例如乙醛)的溶液处理适当时段以使胶囊外壳中的聚合物(例如明胶)部分交联。胶囊外壳在数周期间变得逐渐交联,从而在胃和上部肠道的内含物中更加耐溶解。经适当构造时,此明胶外壳在经口投与之后将逐渐溶解,且在其到达回肠时变得足够多孔(未完全崩解)以允许25-羟基维生素D自蜡基质缓慢扩散至下部小肠和/或结肠的内含物中。

[0078] 另一种适合的控制释放口服药物递送系统是EUDRAGIT RL/RS系统,其中活性25-羟基维生素D成分形成尺寸为25/30目的细粒。然后使细粒用均匀地包覆一层薄聚合物漆,所述聚合物漆不溶于水,但水可缓慢渗透。包衣细粒可与任选的添加剂(包括抗氧化剂、稳定剂、粘合剂、润滑剂、处理助剂和其类似物中的一种或多种)混合。混合物可压紧成片剂,其在使用之前为干硬的且可进一步包覆包衣,或可将其倒入胶囊中。在片剂或胶囊被吞咽且与水性肠道流体接触之后,薄漆开始溶胀且缓慢地让肠道流体渗透。随着肠道流体缓慢渗透漆包衣,所含25-羟基维生素D被缓慢释放。当片剂或胶囊通过小肠时,约四至八个小时或更长时间后,25-羟基维生素D已经缓慢但完全地释放。从而,所摄入的片剂释放出25-羟基维生素D流以及任何其它活性成分。

[0079] EUDRAGIT系统由高渗透性喷漆(RL)和低渗透性喷漆(RS)构成。RS为基于中性可膨胀甲基丙烯酸酯的水不溶性成膜剂,其具有较小比例的甲基丙烯酸三甲基铵基乙酯氯化物;四级铵基团与中性酯基的莫耳比为约1:40。RL也是基于中性甲基丙烯酸酯的水不溶性可溶胀成膜剂,其具有小部分甲基丙烯酸三甲基铵基乙酯氯化物,四级铵基团与中性酯基的莫耳比为约1:20。包衣的渗透性且因此药物释放的时程可通过改变RS与RL包衣材料的比例来滴定。关于Eudragit RL/RS系统的其它细节,参考得自以下文献的技术公开:罗姆科技公司(Rohm Tech, Inc.) 195 Canal Street, Maiden, Mass., 02146和莱曼等人,《国际制药技术与药物制造杂志(Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr.)》2(r), 31-43, 1981,以引用的方式并入本文中。

[0080] 不可溶聚合物的其它实例包括聚乙烯酯、聚乙烯缩醛、聚丙烯酸酯、丁二烯苯乙烯共聚物和其类似物。

[0081] 在一个实施例中,将包衣细粒形成片剂或放入胶囊后,用在7.0至8.0的pH下溶解的肠溶包衣材料包覆片剂或胶囊。一种此类pH依赖性肠溶包衣材料为溶解于肠道流体中但不溶解于胃液中的EUDRAGITL/S。可使用其它肠溶包衣材料,例如邻苯二甲酸醋酸纤维素(CAP),其耐胃液溶解,但由于肠道酯酶的水解效应而易崩解。

[0082] 在一个实施例中,肠溶包衣材料和控制释放包衣材料的特定选择提供4至8个小时或更长时段的控制和实质上恒定释放,以便延迟实质性释放直至调配物到达回肠为止。任选地,与一天投与一次的等剂量25-羟基维生素D速释组合物相比,当一天投与一次时,根据本公开的控制释放组合物可适当地提供实质上恒定的管腔内、胞内和血液25-羟基维生素D

含量。

[0083] 剂型也可以含有佐剂,例如保藏佐剂。根据本发明的调配物也可以含有治疗上有价值的其它物质或可含有本文中和所附权利要求书中指定的超过一种化合物。

[0084] 作为口服25-羟基维生素D的替代方案,还涵盖静脉内投与25-羟基维生素D。在一个实施例中,25-羟基维生素D以无菌静脉内注射形式投与,任选地以产生持续释放曲线的快速注射组合物形式投与。在另一实施例中,25-羟基维生素D通过逐步注射/输注投与,例如在1至5个小时期间,以使得25-羟基维生素D可控或实质上恒定地直接释放至患者血液中的DBP。举例来说,组合物可在例如至少约1小时、至少约2小时、至少约3小时、至少约4小时、至少约5小时或至少约6小时且至多24小时的期间注射或输注。在一个实施例中,根据本公开的旨在静脉内投与的组合物经设计以含有每单位剂量1至100微克的25-羟基维生素D化合物浓度。25-羟基维生素D的无菌等张调配物可如下制备:将25-羟基维生素D溶解于无水乙醇、丙二醇或另一适合溶剂中,且将所得溶液与一种或多种表面活性剂、盐和防腐剂在合适体积的注射用水中合并。此类调配物可自注射器缓慢投与,例如通过肝素锁(heparin lock)或通过添加至较大体积的无菌溶液(例如盐水溶液)随时间而稳定输注来缓慢投与。

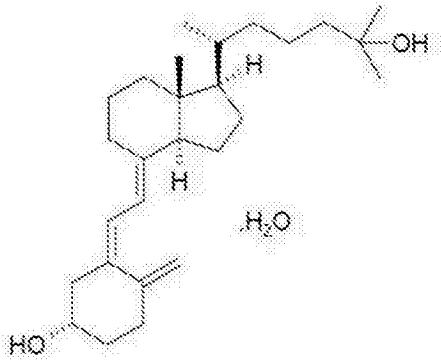
[0085] 用于本公开方法的25-羟基维生素D<sub>3</sub>的特定调配物是延长释放口服调配物,其包含25-羟基维生素D(例如约30微克、约60微克、约90微克、约150微克、约300微克、约450微克、约600微克、约750微克或约900微克25-羟基维生素D<sub>3</sub>)、约2wt%(例如2.32wt%)无水/脱水乙醇、约10wt%(例如9.75wt%)月桂酰基聚氧甘油酯(例如GELUCIRE 44/14)、约20wt%(例如20.00wt%)硬石蜡、约23wt%(例如22.56wt%)单甘油酯和二甘油酯(例如GMS)、约35wt%(例如35.34wt%)液体石蜡或矿物油、约10wt%羟丙甲纤维素和任选存在的少量防腐剂(例如0.02wt%BHT)。调配物任选地可包覆于软胶囊外壳,例如包含改质淀粉、角叉菜胶(例如i和/或k)、磷酸钠、二元、山梨糖醇脱水山梨糖醇溶液、染料(例如FD&C 1号蓝)、二氧化钛和纯化水的胶囊外壳中。在一个方面中,测试调配物与本公开的调配物之间的平均C<sub>max</sub>的比率的90%置信区间(90%CI)在80%至125%范围内(0.8-1.25)。在另一方面中,测试调配物与本公开的调配物之间的平均AUC<sub>(0-inf)</sub>的比率的90%置信区间(90%CI)在80%至125%范围内(0.8-1.25)。任选地,测试调配物与本公开的调配物之间的T<sub>max</sub>的比率的90%置信区间(90%CI)在80%至125%范围内(0.8-1.25)。还特别涵盖生物等效于本文所述调配物的调配物用于本公开的方法。

[0086] 在一个方面中,本公开提供一种治疗患有3期或4期慢性肾病和血清总25-羟基维生素D含量小于30ng/ml的患者的继发性副甲状腺高能症的方法,所述方法包含投与骨化二醇的口服延长释放调配物。任选地,患者具有小于9.8mg/dL血清钙含量和/或小于5.5mg/dL血清磷含量。任选地,所述方法包含一天一次,例如在就寝时间投与包含30微克骨化二醇的25-羟基维生素D<sub>3</sub>的口服延长释放调配物。在一个实施例中,所述方法包含投与60微克骨化二醇以将血清总25-羟基维生素D提高至30ng/ml至100ng/ml范围中,且将血浆完整副甲状腺激素(iPTH)降低至iPTH治疗目标,其限制条件为血清钙在正常参考范围内。在各种实施例中,所述方法包含每天投与约30微克至约60微克骨化二醇。在一些实施例中,所述方法包含每周投与约300微克至约900微克范围内,例如每周600微克25-羟基维生素D,任选地可分成每周两次或三次剂量,例如在透析治疗下每周三次。

[0087] 在一个实施例中,骨化二醇以合成方式制成骨化二醇单水合物。骨化二醇单水合

物为白色结晶粉末,计算分子量为418.65,且可溶于醇和脂肪油中,但几乎不溶于水。化学上,骨化二醇单水合物为(3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,7 $\alpha$ )-9,10-断胆甾-5,7,10(19)-三烯-3,25-二醇单水合物,且其结构式为:

[0088]



[0089] 本发明进一步通过以下实例解释而不应以限制本发明的范畴的方式解释。

#### [0090] 实例1

[0091] 延长释放型25-羟基维生素D<sub>3</sub>在患有CKD 3或4期的患者中的III期临床试验

[0092] 25-羟基维生素D<sub>3</sub>延长释放调配物(RAYALDEE, Opko Ireland Global Holdings Ltd.)的功效率和安全性在两个相同的多中心、随机、安慰剂对照、双盲研究中进行评价,所述研究涉及患有继发性副甲状腺高能症(iPTH>85pg/mL)、3或4期慢性肾病且相关血清总25-羟基维生素D含量 $\geq 10\text{ng/ml}$ 和 $\leq 30\text{ng/ml}$ 的患者受试者根据疾病阶段分级,且以2:1比率随机分组以在就寝时间接受每天一次30微克口服剂量RAYALDEE(或匹配安慰剂)持续12周,接着在就寝时间用每天一次30或60微克口服剂量RAYALDEE(或安慰剂)再治疗14周。各胶囊含有以下赋形剂:矿物油、单酸甘油酯和二酸甘油酯、石蜡、羟丙甲纤维素、月桂酰基聚氧甘油酯、脱水醇和丁基化羟基甲苯。胶囊外壳含有改质淀粉、角叉菜胶、磷酸氢二钠、山梨糖醇脱水山梨糖醇溶液、FD&C 1号蓝、二氧化钛和纯化水。在制造期间使用中链三酸甘油酯(经分馏的椰子油)作为润滑剂,且最终调配物中可存在痕量。

[0093] 全部213名受试者在一个研究中随机分组(72名接受安慰剂且141名接受RAYALDEE),且216名受试者在另一研究中随机分组(72名接受安慰剂且144名接受RAYALDEE)。受试者平均年龄为66岁(范围25-85岁),50%为男性,65%白人,32%非洲裔美国人或黑人和3%其它人种。在基线,受试者患有继发性副甲状腺高能症3期(52%)或4期(48%)CKD而无大量白蛋白尿和小于30ng/mL血清总25-羟基维生素D含量。CKD的最常见病因为糖尿病和高血压,且在基线,平均估计GFR为31mL/min/1.73m<sup>2</sup>。在基线,平均血清完整PTH为148pg/mL,平均血清钙为9.2mg/dL,平均血清磷为3.7mg/dL且平均血清25-羟基维生素D为20ng/mL。平均基线iPTH为130pg/mL用于患有3期疾病的受试者(n=222)且166pg/mL用于患有4期疾病的受试者(n=207)。429名受试者中,354(83%)完成研究且298(69%)选择在开放标记扩展研究期间继续用RAYALDEE再治疗6个月。所有受试者以30微克剂量起始,在就寝时间每天投与一次,且在12周之后如果血浆完整PTH含量大于70pg/mL,血清25-羟基维生素D含量小于65ng/mL且血清钙含量小于9.8mg/dL,则大部分(210,74%)增加至60微克。

[0094] 初步分析对从基线至试验结束(平均20、22、24和26周)经历血浆完整PTH降低至少30%的个体比例。与两个试验中安慰剂相比(在第一试验(P<0.001)中33%相对于8%和在

第二试验 ( $P < 0.001$ ) 中34%相对于7%),随机分组于RAYALDEE的较大比例患者经历血浆完整PTH自基线减少至少30%。

[0095] 经RAYALDEE治疗1年,平均血浆iPTH逐渐下降至接近正常含量,与CKD阶段无关,但用安慰剂治疗增加。在26周治疗结束时,利用RAYALDEE治疗,平均收集的血浆iPTH下降 $22 \pm 32\%$ ,但利用安慰剂治疗增加 $9 \pm 36\%$  (图1A),在3期和4期CKD中具有类似功效 (图1B)。iPTH遏制与血清总25-羟基维生素D升高成正比 (图1C) 且在6个月扩展研究期间维持。

[0096] 在两个研究中,血清总25-羟基维生素D含量在经RAYALDEE治疗的80%和83%受试者相对于经安慰剂治疗的3%和7%受试者 ( $p < 0.001$ ) 中逐渐增加至 $\geq 30\text{ng/mL}$ 。分别在第一和第二研究中,平均稳定含量为 $50 \pm 20$ 和 $56 \pm 19\text{ng/mL}$ 用于每天接受30微克的受试者,且 $69 \pm 22$ 和 $67 \pm 21\text{ng/mL}$ 用于每天接受60微克的受试者 (图2A)。高达约 $185\text{ng/mL}$ 的血清25-羟基维生素D含量在无任何不良反应的情况下获得。结果与先前重复剂量临床研究相当,其中30微克日剂量的RAYALDEE将平均血清25-羟基维生素D递增增加至多总计每周 $5.8 \pm 1.2$  (SE)  $\text{ng/mL}$ ,且平均血清1,25-二羟维生素D对应增加至多总计每周 $6.7 \pm 3.1\text{pg/mL}$ 。在头两周RAYALDEE治疗内观测到循环血浆完整PTH减少。

[0097] 随着血清总25-羟基维生素D和1,25二羟维生素D增加,血浆iPTH和血清总25-羟基维生素D反应率在3期和4期CKD中类似。平均血清总1,25D在治疗期结束时显著增加,与CKD阶段无关 (图2B)。

[0098] 在经RAYALDEE治疗的285名受试者中,179名在基线具有高于LOQ ( $< 0.51\text{ng/mL}$ ) 的24,25 (OH) $_2\text{D}_3$ 含量。经26周RAYALDEE治疗,与安慰剂受试者的平均增加相比,平均25 (OH)  $\text{D}_3$ 和24,25 (OH)  $2\text{D}_3$  ( $p < 0.0001$ 相对于安慰剂) 分别从基线 $29\text{ng/mL}$ 显著增加至 $87\text{ng/mL}$ 和从 $1.0\text{ng/mL}$ 显著增加至 $4.1\text{ng/mL}$  (图3A);平均iPTH ( $p < 0.0001$ ) 从 $147\text{pg/mL}$ 显著减少至 $111\text{pg/mL}$ 。25 (OH)  $\text{D}_3$ :24,25 (OH)  $2\text{D}_3$ 比率为可变的 (RSD $\sim 30\%$ ),但在RAYALDEE治疗的情况下,平均值从30降至25 (图3B),且在26周之后显著低于安慰剂 ( $p < 0.0001$ )。结果表明25 (OH)  $\text{D}_3$ :24,25 (OH)  $_2\text{D}_3$ 的比率适用于诊断CKD患者中的VDI。数据进一步表明将此比率减少至 $< 20$ 将需要高于 $85\text{ng/mL}$ 的25 (OH)  $\text{D}_3$ 含量,证明与正常受试者相比,针对25 (OH)  $\text{D}$ 的目标高于CKD患者所预期目标。

[0099] 观测到尿液钙或磷在治疗组之间无差异。在延长释放型骨化二醇治疗的受试者中平均血清Ca和P含量通常类似于安慰剂治疗受试者 (图6A);注意到在若干个时间点稍微升高。与 $0.1 \pm 0.3\text{mg/dL}$  (安慰剂治疗) 相比,在RAYALDEE存在下,根据白蛋白校正的平均值 $\pm$ SD血清钙在所收集数据中从基线 $9.2 \pm 0.3\text{mg/dL}$ 增加了 $0.2 \pm 0.3\text{mg/dL}$ 。与安慰剂治疗从基线 $3.8 \pm 0.5$ 增加 $0.1 \pm 0.4\text{mg/dL}$ 相比,在RAYALDEE存在下,RAYALDEE使血清磷从基线 $3.7 \pm 0.6\text{mg/dL}$ 增加 $0.2 \pm 0.5\text{mg/dL}$ 。基于25-羟基维生素 $\text{D}_3$ 的投与量,未观测到血清钙 (图6B) 或血清磷 (图6C) 存在暴露-反应关系。在符合白蛋白校正高钙血症的方案限定标准 (两次连续血清钙值 $> 10.3\text{mg/dL}$ ) 之后,RAYALDEE治疗组中总计6名受试者 (2%) 要求降低剂量,相比之下,安慰剂组中没有受试者要求降低剂量。这些受试者中的五名受试者在治疗之前具有血清钙 $\geq 9.8\text{mg/dL}$ 病史,且第六名受试者接受附随的噻嗪化物疗法。总计4.2% RAYALDEE受试者和2.1%安慰剂受试者的血清钙经历 $\geq 1$ 升高,高于正常值 ( $10.5\text{mg/dL}$ ) 的上限。在RAYALDEE中0.7%受试者中以及在安慰剂治疗组中,1.4%受试者报告“血液钙增加”或“高钙血症”的不良事件。在RAYALDEE治疗组中一名受试者 (0.4%) 满足高磷酸盐血症的方案界

定标准(两个连续血清磷值 $>5.5\text{mg/dL}$ 认为与研究药物相关)且要求降低剂量,相比之下,安慰剂组中没有受试者要求降低剂量。总计45.6% RAYALDEE受试者和44.4%安慰剂受试者的血清磷经历 $\geq 1$ 升高,高于正常值( $4.4\text{mg/dL}$ )的上限。RAYALDEE中有1.8%受试者以及安慰剂治疗组中有2.8%受试者报告“血液磷增加”或“高磷酸盐血症”的不良事件。

[0100] 骨骼转换的标记物在用RAYALDEE治疗期间减少。尿液钙/肌酸酐比率(Ca/Cr)和尿管磷再吸收(TRP)不变(图6D和图6E)。血清总碱性磷酸酶从93U/L减少至87U/L,血清骨骼特异性碱性磷酸酶(BSAP)从38U/L减少至27U/L(图7A),血清C端端肽-1(CTX-1)从734pg/mL减少至612pg/mL(图7B),且血清原胶原-1氨基端前肽(P1NP)从99ng/mL减少至89ng/mL(图7C)。在安慰剂投与期间,这些骨骼标记物增加或保持相对不变。

[0101] 相较于空腹投与,当RAYALDEE与高脂肪、高卡路里食物一起投与时,在健康受试者中利用450微克超治疗剂量的食品效应研究展示最大血清骨化二醇浓度( $C_{\text{max}}$ )增加大约5倍和 $AUC_{0-t}$ 增加3.5倍。

[0102] 在空腹状态给药之后21至32小时范围内,在健康受试者中利用900微克超治疗剂量的单一剂量研究产生最大血液骨化二醇浓度。

[0103] 实例2

[0104] 药物动力学研究

[0105] 评估RAYALDEE在健康受试者和患有3期或4期CKD的受试者中的药物动力学。在就寝时间向患有继发性副甲状腺高能症、慢性肾病和维生素D不足的受试者重复每天投与RAYALDEE之后,暴露于骨化二醇按比例在30至90微克剂量范围内增加。在大约3个月之后,达到稳定含量的血清总25-羟基维生素D。在RAYALDEE以多次剂量投与之后,血清总25-羟基维生素D的平均稳态浓度针对剂量30微克和60微克剂量组分别为53ng/mL和68ng/mL。在分布方面,骨化二醇广泛地结合至血浆蛋白质( $>98\%$ )。在单一口服剂量的RAYALDEE之后,平均表观分布体积在健康受试者中为8.8L,且在重复给药之后,在患有3期或4期慢性肾病的受试者中为30.1L。在消除方面,在单一剂量的RAYALDEE之后,骨化二醇的平均消除半衰期在健康个体中为大约11天,且在每天一次重复给药之后,在患有3期或4期慢性肾病的患者中为大约25天。在代谢方面,位于肾脏、副甲状腺和其它组织中的 $1\alpha$ -羟化酶CYP27B1催化骨化二醇产生促钙三醇。位于所有维生素D反应性组织中的CYP24A1将骨化二醇和促钙三醇分解代谢成惰性代谢物。促钙三醇遏止CYP27B1且上调CYP24A1。排泄骨化二醇主要通过胆汁排泄途径进行。在每天RAYALDEE投与之后,在患有3期或4期CKD的受试者的人群药物动力学分析中,CKD阶段对稳定的骨化二醇浓度明显无影响。表1展示治疗组关于骨化二醇的基线调节药物动力学参数的概述。

[0106] 表1

[0107]

	安慰剂	30 $\mu\text{g}$	60 $\mu\text{g}$	90 $\mu\text{g}$
<b>基线 (ng/mL)</b>				
平均值 (SD)	16.4 (8.2)	16.2 (7.3)	19.8 (8.7)	18.4 (9.8)
中值	12.9	17.2	21.2	16.7
最小值, 最大值	4.4, 30.4	5.0, 25.8	5.8, 32.5	6.7, 38.9
<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>				
平均值 (SD)	4.1 (3.5)	27.8 (8.2)	60.3 (19.0)	85.7 (26.9)
中值	3.1	28.1	60.8	76.0
最小值, 最大值	0.6, 13.8	10.8, 43.4	30.3, 89.5	55.4, 146.4

[0108]

<b>AUC<sub>0-6 周</sub> (ng · d/mL)</b>				
平均值 (SD)	45.9 (60.0)	709.2 (246.3)	1531.4 (374.8)	2134.3 (584.3)
中值	32.1	6843.0	1573.0	1963.8
最小值, 最大值	-60.1, 222.3	307.8, 1249.0	712.7, 2221.8	1377.5, 3207.3
<b>t<sub>max</sub> (d)</b>				
平均值 (SD)	NA	37.8 (10.4)	41.1 (5.2)	42.6 (5.3)
中值	NA	42.50	43.0	43.0
最小值, 最大值	NA	8.0, 44.0	29.0, 45.0	35.0, 57.0
<b>t<sub>1/2</sub> (d)</b>				
平均值 (SD)	NA	25.8 (16.3)	33.1 (9.3)	50.1 (51.0)
中值	NA	24.1	31.6	37.7
最小值, 最大值	NA	5.2, 52.6	17.4, 52.3	23.2, 224.0

[0109] 表2展示治疗组关于1,25-二羟维生素D的基线调节药物动力学参数的概述。

[0110] 表2

[0111]

	安慰剂 N=23	30 µg N=12	60 µg N=16	90 µg N=14
<b>基线 (pg/mL)</b>				
平均值 (SD)	20.8 (10.11)	18.3 (7.53)	20.6 (7.62)	20.6 (7.29)
中值	17.0	17.0	18.0	21.0
最小值, 最大值	7.0, 41.4	5.1, 30.7	8.2, 33.6	9.3, 34.5
<b>C<sub>max</sub> (pg/mL)</b>				
平均值 (SD)	7.6 (5.71)	6.4 (7.66)	18.4 (6.24)	19.9 (14.30)
中值	4.9	5.0	18.4	18.9
最小值, 最大值	1.9, 22.6	-6.3, 21.0	7.3, 29.9	-11.6, 48.3
<b>AUC<sub>0-6h</sub> (g·d/mL)</b>				
平均值 (SD)	11.5 (112.97)	100.6 (185.38)	249.9 (198.83)	371.1 (290.81)
中值	16.2	23.0	298.7	352.2
最小值, 最大值	-267.1, 219.8	-145.4, 452.3	-191.7, 563.6	-5.8, 1235.8
<b>t<sub>max</sub> (d)</b>				
平均值 (SD)	24.4 (15.55)	16.8 (16.09)	26.4 (11.52)	25.5 (13.88)
中值	23.0	12.0	23.0	23.00
最小值, 最大值	2.0, 45.0	1.0, 44.0	8.0, 44.0	1.0, 44.0

[0112] 实例3

[0113] 延长释放25-羟基维生素D<sub>3</sub>在患有5期CKD的患者中的临床试验

[0114] 在正经历每周三次血液透析的患有继发性副甲状腺高能症、维生素D不足和5期CKD的受试者中进行多中心、随机分组、双盲、安慰剂对照研究临床研究,以评价每周三次剂量的25-羟基维生素D<sub>3</sub>延长释放调配物相对于安慰剂将血清完整副甲状腺副甲状腺(iPTH)自治疗前基线减少至少30%的安全性和功效。25-羟基维生素D<sub>3</sub>延长释放调配物是以胶囊形式提供,所述胶囊具有与RAYALDEE相同的配方,但含有150微克25-羟基维生素D<sub>3</sub>。筛检大约600名受试者,以将SHPT严重程度均衡的大约280名合格受试者按1:1:1:1比率分为四个并行组接受以下疗法52周:(a)每周300微克25-羟基维生素D<sub>3</sub>的延长释放调配物,(b)每周600微克25-羟基维生素D<sub>3</sub>的延长释放调配物,(c)每周900微克25-羟基维生素D<sub>3</sub>的延长释放调配物或(d)匹配安慰剂。

[0115] 为了参与研究,如通过病史确认,受试者必须至少18岁且诊断患有5期CKD,要求前9个月中心血透一周三次。在筛选访视期间,受试者必须展现如果接受促钙三醇或活性维生素D类似物,则血清iPTH含量 $\geq 150$ pg/mL且 $< 600$ pg/mL,或如果不接受促钙三醇或活性维生素D类似物,则血清iPTH含量 $\geq 400$ pg/mL且 $< 900$ pg/mL。接受用西那卡塞(cinacalcet)、伊德卡赛德(etelcalcetide)、促钙三醇或其它1-羟基化维生素D类似物治疗或以每天约1,000IU速率的维生素D增补的受试者放弃在研究持续期间进一步利用这些试剂给药,且在52周治疗期之前完成4周清除期,以实现血清iPTH $\geq 400$ pg/mL且 $< 900$ pg/mL,血清钙 $< 9.8$ mg/dL且血清总25-羟基维生素D $< 30$ ng/mL。

[0116] 在周中透析阶段开始时从所有受试者收集血液样品用于在治疗前清除期、52周治疗期和6周治疗后追踪期期间每周或每周两次的时间间隔进行安全性和功效评估。600微克

或900微克组的参与受试者每周三次(例如在周一、周三、周五时程或周二、周四、周六时程)接受一个或两个含有150微克25-羟基维生素D<sub>3</sub>的胶囊或安慰剂持续52周。在300微克组中受试者每周两次(例如在周一/周二和周五/周六)接受一个含有150微克25-羟基维生素D<sub>3</sub>的胶囊。在透析中心、在按规律排程的血液透析结束时投与胶囊以实现总累积每周剂量。在利用 $\leq 2.5$  mEq/L的渗透液钙浓度的研究期间,受试者经历血液透析。在治疗后追踪期期间,在子组受试者中,从各治疗组收集额外血液样品以便在最后一次投与剂量之后,建立血清25-羟基维生素D<sub>3</sub>的药物动力学概况。

[0117] 在第26周开始时,合格受试者进行剂量滴定,其限制条件为(a) iPTH未从治疗前基线减少至少40%且保持 $>300$  pg/mL, (b) 血清钙 $<9.8$  mg/dL, (c) 血清磷 $<6.0$  mg/dL, 且(d) 试验中的当前分配剂量小于900微克/周。除非需要较低增量以便避免最大剂量超出900微克/周,否则剂量滴定将以300微克/周的增量进行。在iPTH确认 $<150$  pg/mL,血清钙确认 $>10.3$  mg/dL或血清磷确认 $>6.5$  mg/dL的情况下,受试者每周减少150微克剂量,其限制条件为研究者认为所升高血清磷与研究药物投与相关且具有适当且持续性作用来控制血清磷开始或调整磷酸盐粘合剂疗法。如果iPTH确认 $<100$  pg/mL或血清钙确认 $>11.0$  mg/dL,则受试者暂时中止给药,且当iPTH $\geq 150$  pg/mL且血清钙 $\leq 9.8$  mg/dL时,以降低150微克/周的剂量恢复给药。当两次连续访诊(如果相隔至少2周)受试者经历iPTH从治疗前基线增加大于100%或展现iPTH高于1,200 pg/mL,所述受试者终止用研究药物给药且进一步参与治疗期且立即进入治疗后追踪期。

[0118] 在研究期间定期监测的关键参数包括:iPTH、血清钙、血清磷、血清总25-羟基维生素D、血清总1,25-二羟基维生素D、血清25-羟基维生素D<sub>3</sub>;血清1,25-二羟基维生素D<sub>3</sub>、血清24,25-二羟基维生素D<sub>3</sub>、生命体征(VS)和不良事件(AE)。在基线和在最后一个治疗月期间进行心电图。还监测额外探究性参数,包括纤维母细胞生长因子23(FGF-23)含量、血清骨骼特异性碱性磷酸酶(BAP)含量、1型胶原蛋白的血清C端端肽(CTX)含量、血清原胶原1型N端前肽(P1NP)含量、T50钙化倾向分数、其它骨骼标记物和免疫功能。

[0119] 大部分受试者在最后6周治疗(第47周-第52周)期间展现血清iPTH从治疗前基线平均减少30%与50%之间。在12周治疗之后,几乎达到稳定的条件(达至稳态的中值时间为大约16周),其中经25-羟基维生素D<sub>3</sub>延长释放调配物治疗的受试者展现的血清25-羟基维生素D<sub>3</sub>浓度对于300微克/周治疗组而言,在约50 ng/mL与约90 ng/mL之间,对于600微克/周治疗组而言,在约120 ng/mL与约160 ng/mL之间,且对于900微克/周治疗组而言,在约150 ng/mL与约200 ng/mL之间。

[0120] 实例4

[0121] 安全地将血清1,25-二羟基维生素D提高至超生理水平

[0122] 图8和图9展示两名受试者在试验中的早期结果,所述试验涉及延长释放型口服骨化三醇在长达一年的期间给与受试者。

[0123] 应用以下方案。受试者接受30微克初始日剂量的延长释放型口服骨化三醇胶囊持续四周,在就寝时间给药。在初始剂量之后,使日剂量以四周时间间隔以30微克增量增加至最多300微克/天。在剂量递增期间,如果血清钙两次连续访诊均大于10.3 mg/dL,则中断给药直至血清钙为10.0 mg/dL或更低为止,此时受试者以低于先前剂量30微克的剂量重新给药,且在那种剂量水平下保持十二周。如果第三次血清钙大于10.3 mg/dL,则中止给药。

[0124] 试验中的受试者患有晚期乳房或前列腺癌瘤伴转移至骨骼,且接受利用德诺单抗(denosumab)或唑来膦酸(zolendronic acid)的持续疗法。受试者的初始血清钙小于9.8mg/dL且血浆iPTH大于70pg/mL。

[0125] 图8和图9展示在这些受试者中血清骨化二醇含量上升至约300ng/ml或更大,同时血清促钙三醇含量上升至大于250pg/mL。血清钙和血清磷酸盐含量通常为平缓的。在这些受试者中,25-羟基维生素D<sub>3</sub>与血清24,25-二羟维生素D<sub>3</sub>的比率小于20且通常为约10:1或更小。

[0126] 以上描述仅为清楚理解而给出,且不应自其理解为不必要的限制,因为本发明范围内的修改对本领域的技术人员可为显而易见的。在通篇本说明书和随后的权利要求书中,除非上下文另外要求,否则词语“包含(comprise)”和例如“包含(comprises/comprising)”的变化形式应理解为暗指包括所述整数或步骤,或整数或步骤群组,而不排除任何其它整数或步骤,或整数或步骤群组。

[0127] 在通篇说明书中,除非另有描述,否则当将组合物描述为包括组分或物质时,预期所述组合物也可以基本上由所述组分或物质的任何组合组成或由所述组合组成。同样,除非另有描述,否则当将方法描述为包括特定步骤时,预期所述方法也可以基本上由所述步骤的任何组合组成或由所述组合组成。本文以说明方式公开的本发明可以在本文未具体公开的任何元件或步骤缺乏的情况下适当地实施。

[0128] 本文所公开的方法和其个别步骤的实施可以人工方式和/或凭借电子设备进行。尽管工艺已参考特定实施例描述,但本领域的技术人员将容易了解,可使用其它方式执行与所述方法相关的动作。举例来说,除非另有描述,否则可以改变各种步骤的次序而不背离所述方法的范围或精神。另外,可以将个别步骤中的一些进行组合、省略或进一步再分成其它步骤。

[0129] 本文引用的所有专利、公开和参考文献在此以引用的方式全部并入本文中。在本公开与所并入的专利、公开和参考文献之间发生冲突的情况下,应以本公开为准。

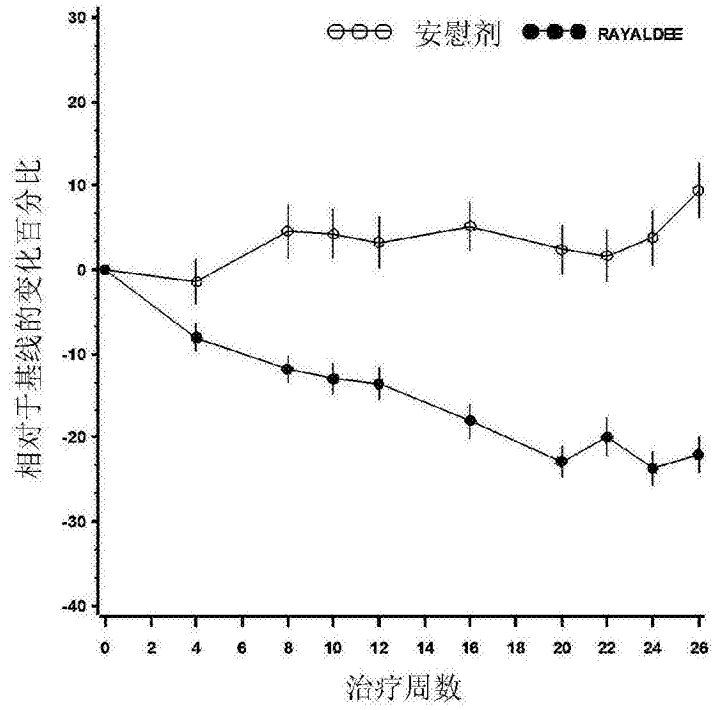


图1A

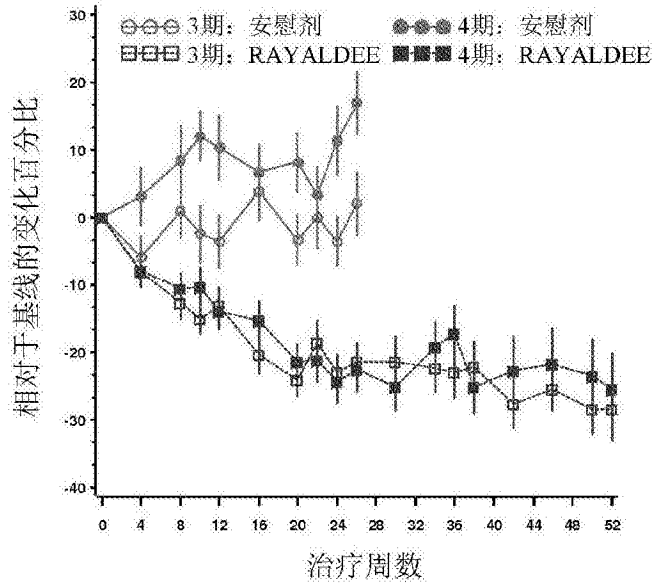


图1B

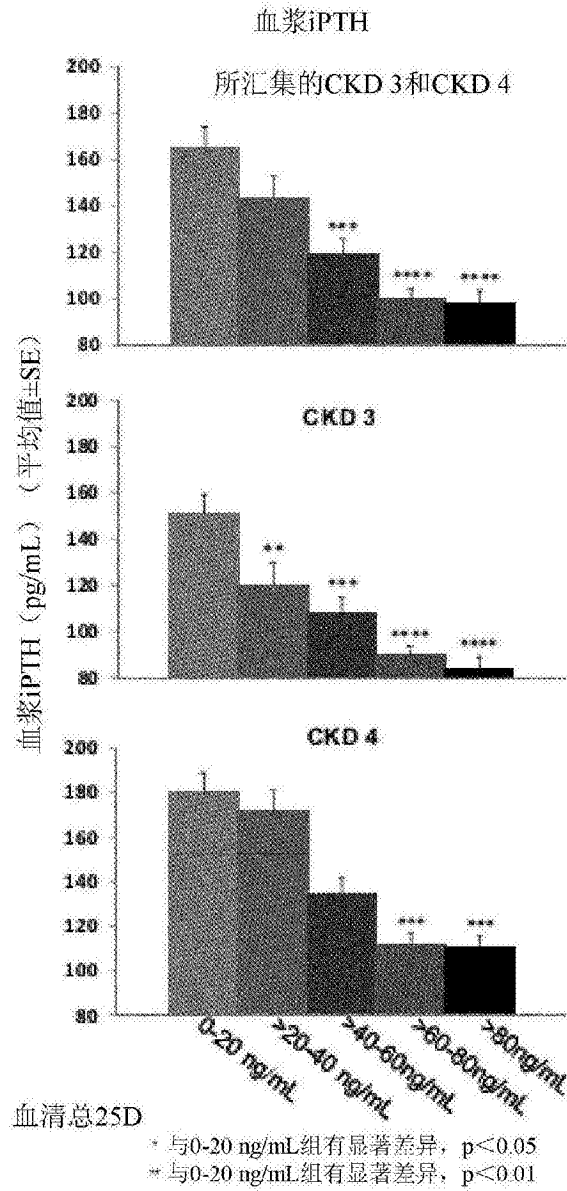


图1C

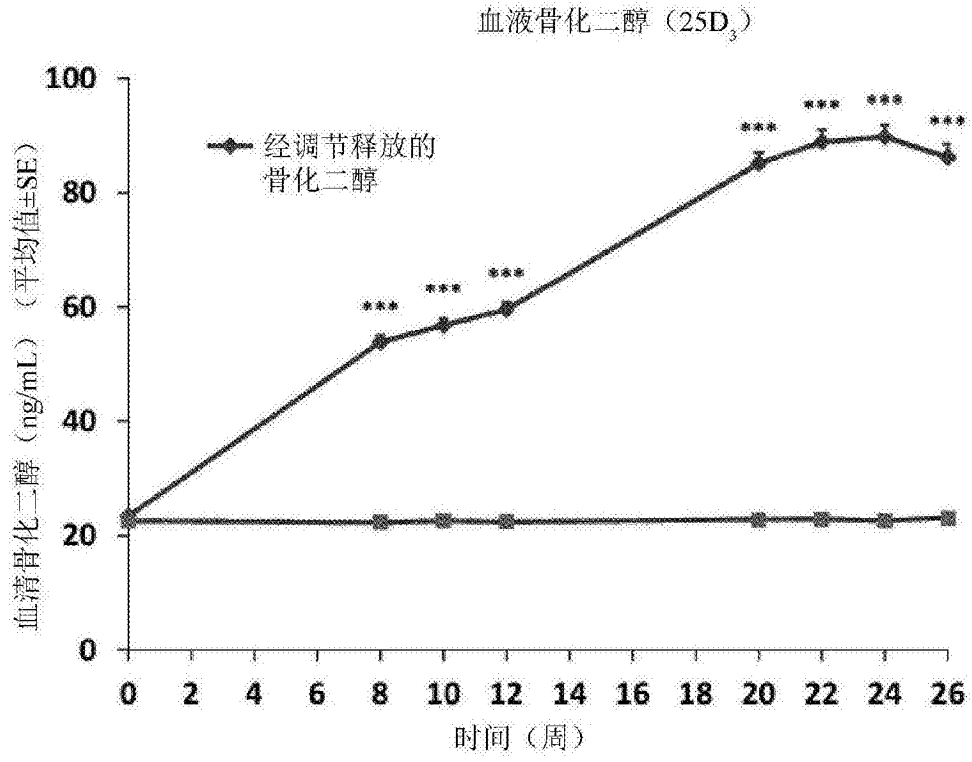


图2A

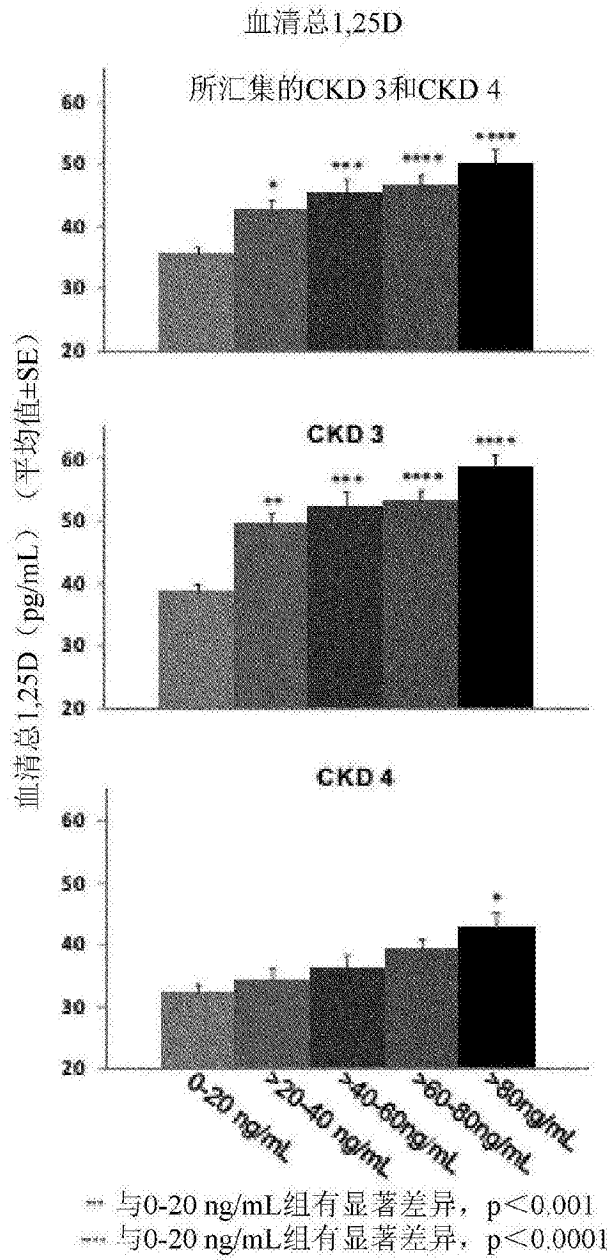


图2B

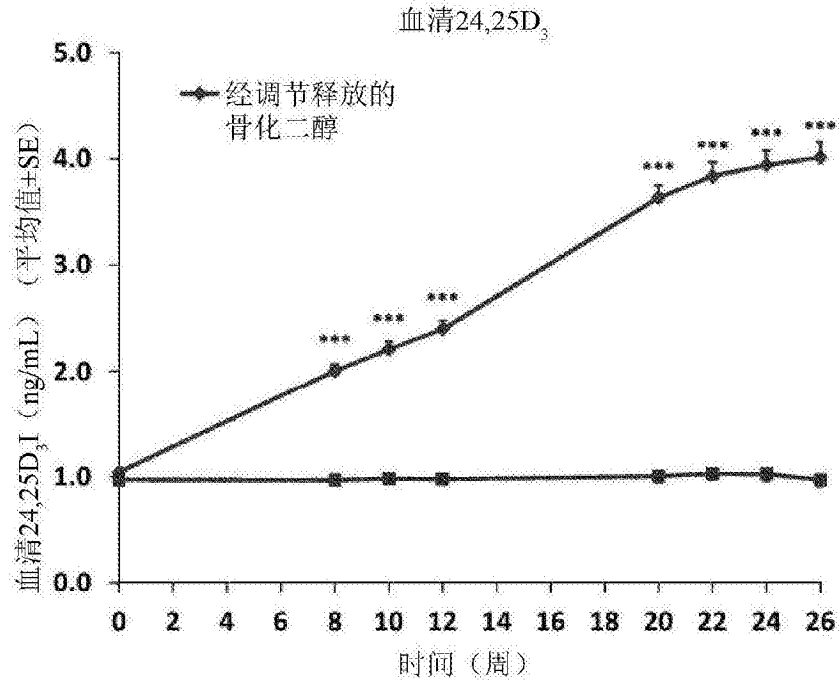


图3A

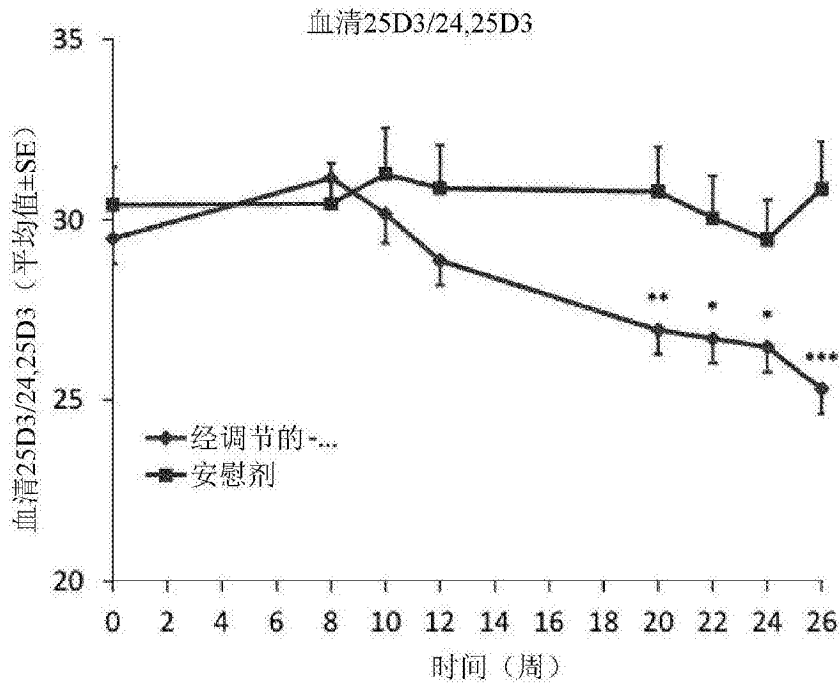


图3B

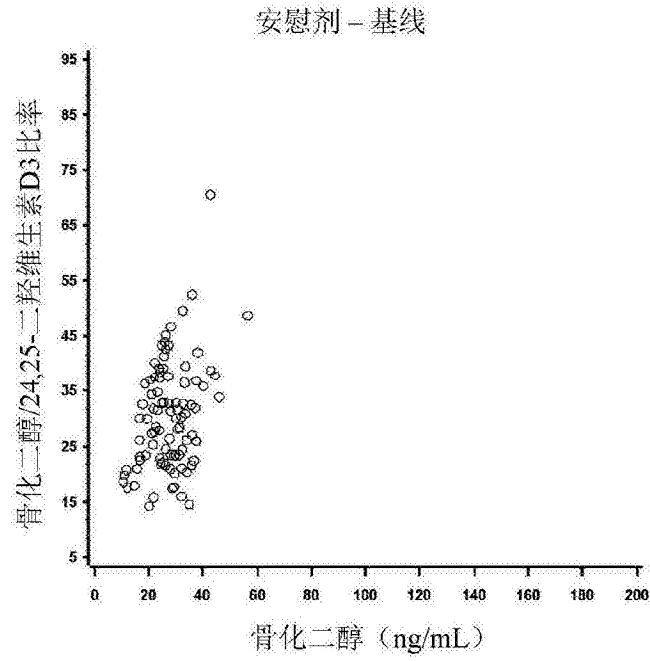


图3C

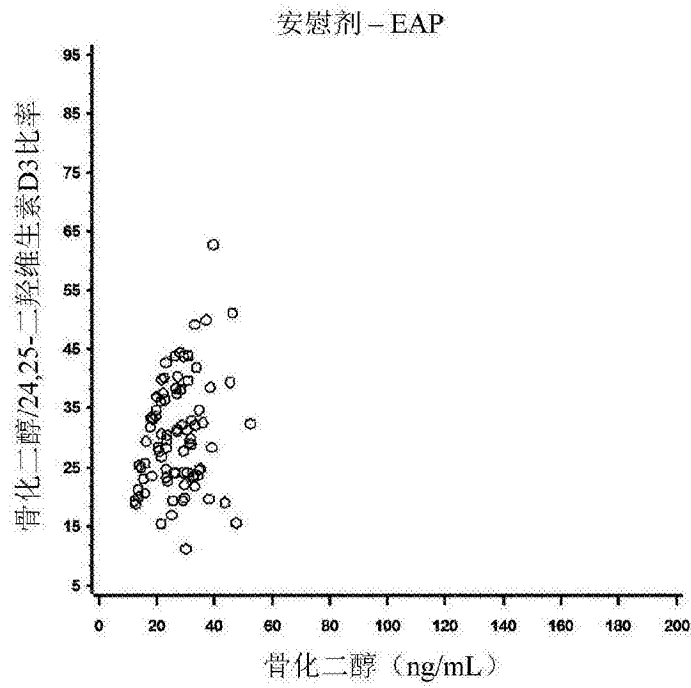


图3D

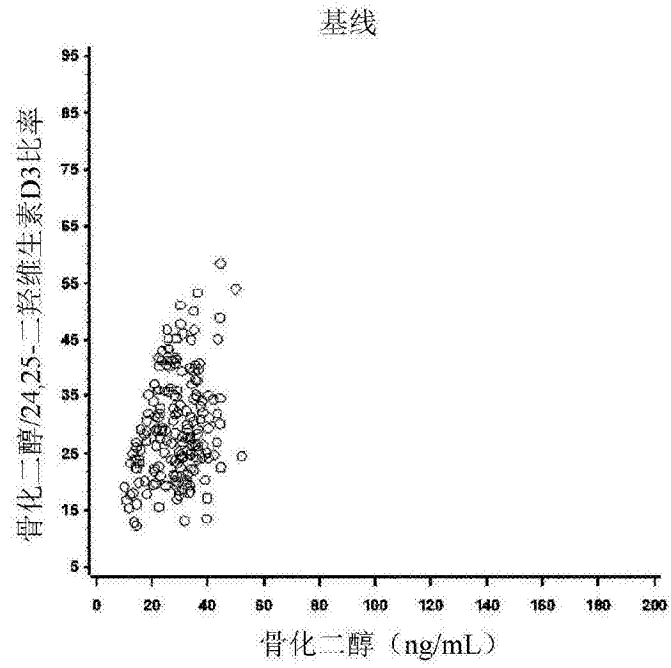


图3E

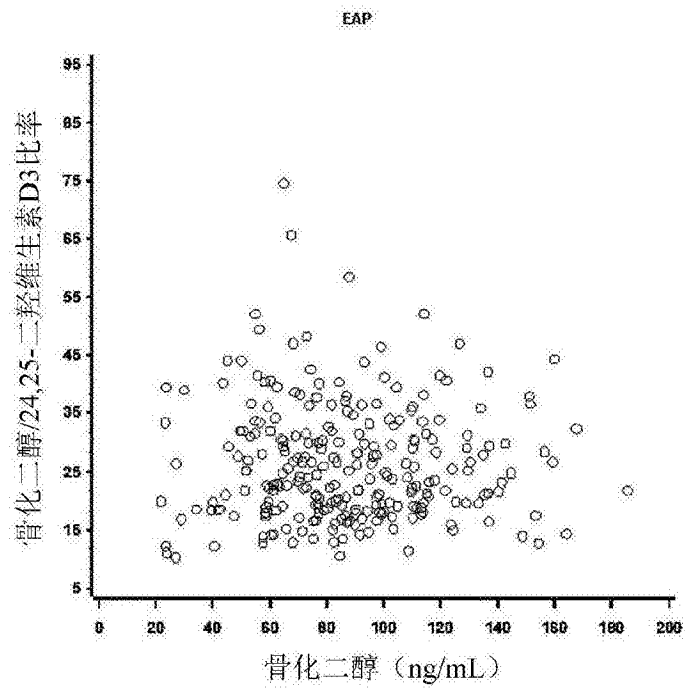


图3F

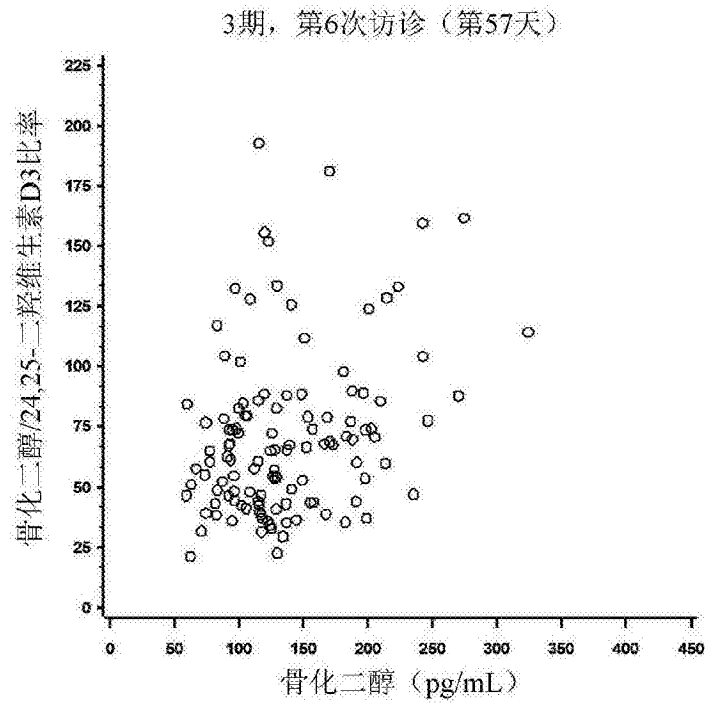


图4A

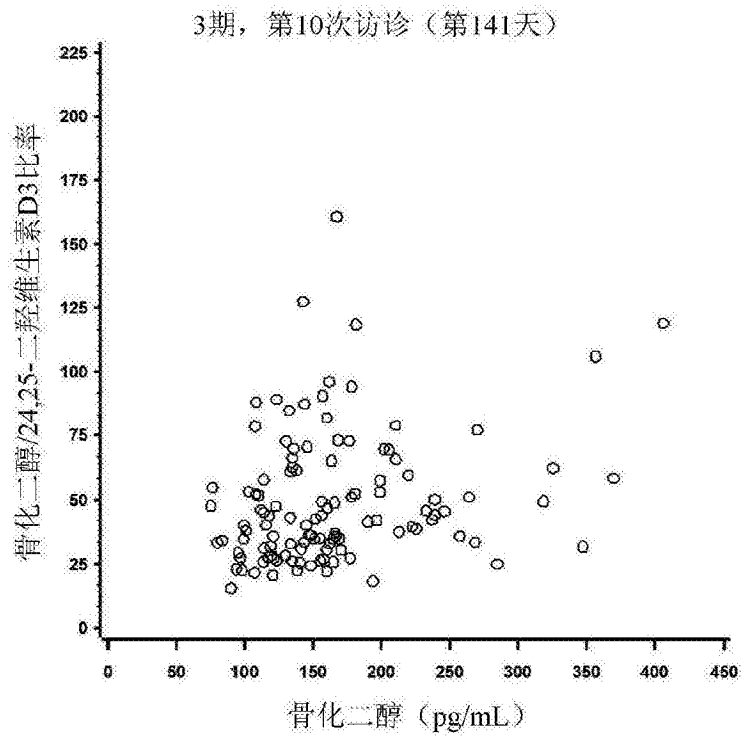


图4B

3期, 第13次访诊 (第183天)

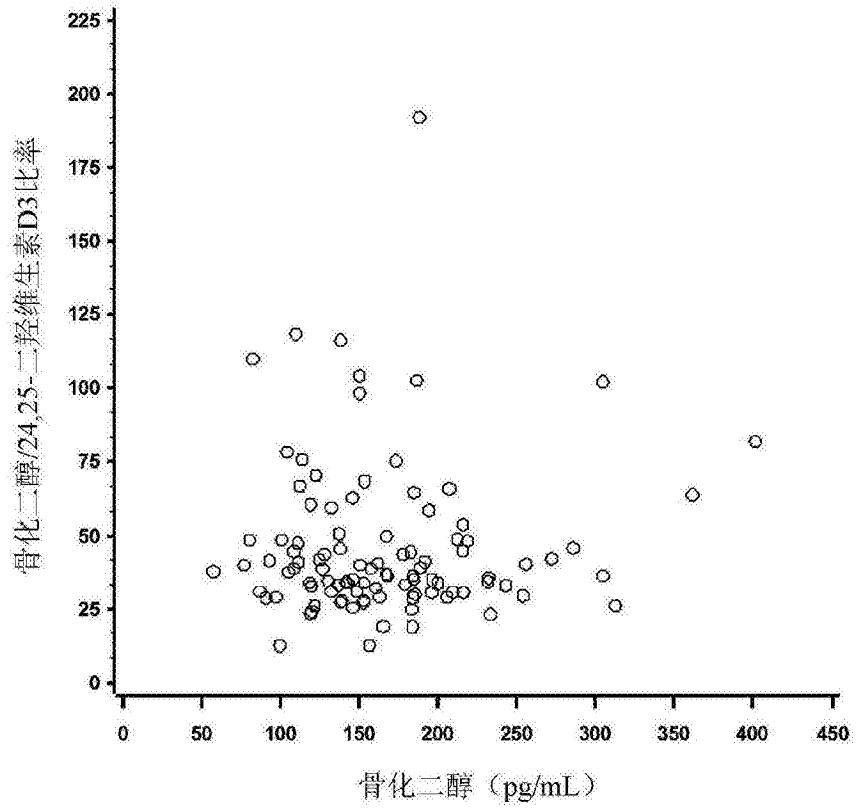


图4C

4期, 第6次访诊 (第57天)

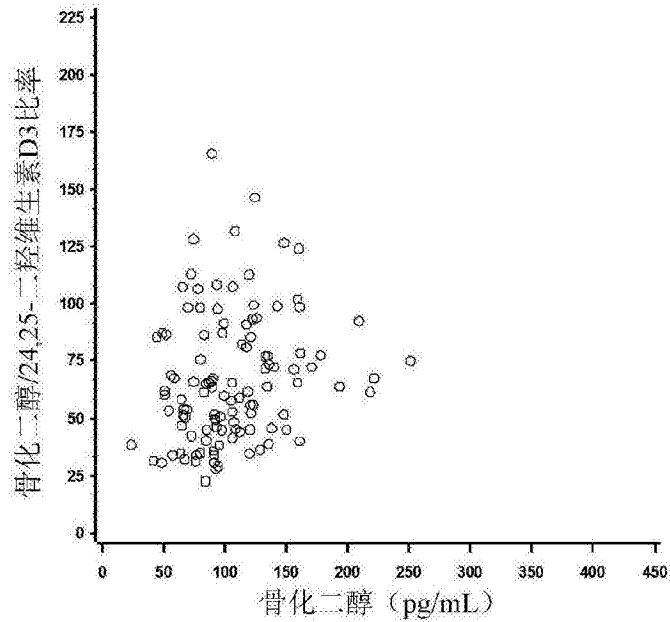


图5A

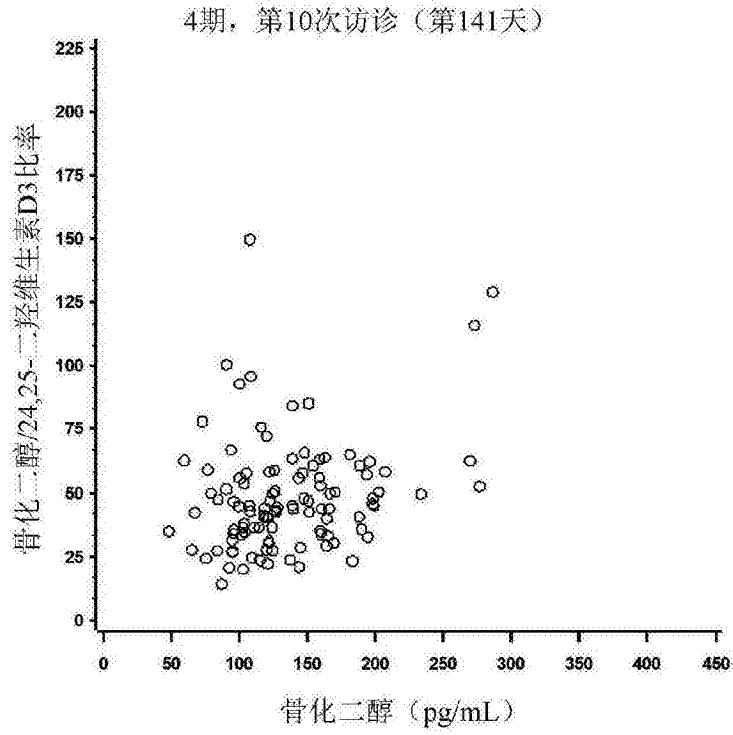


图5B

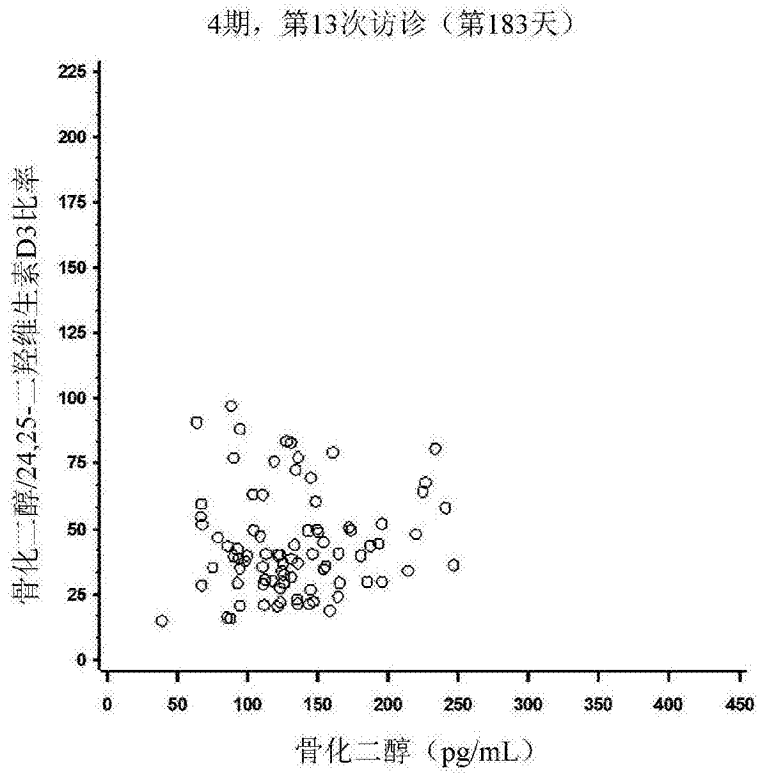


图5C

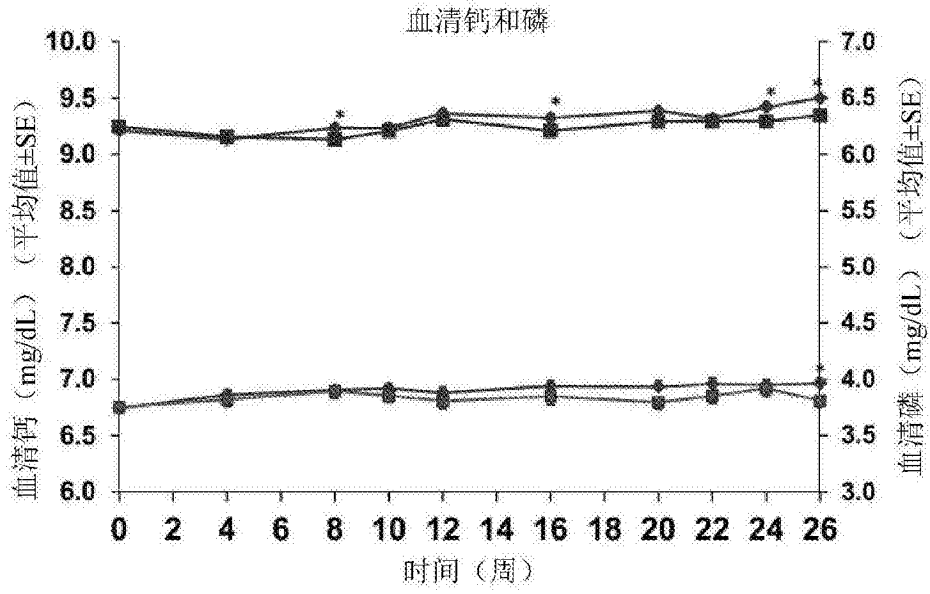


图6A

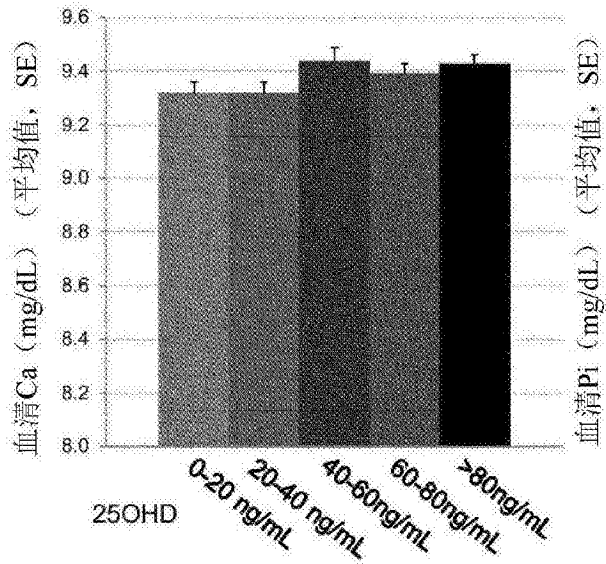


图6B

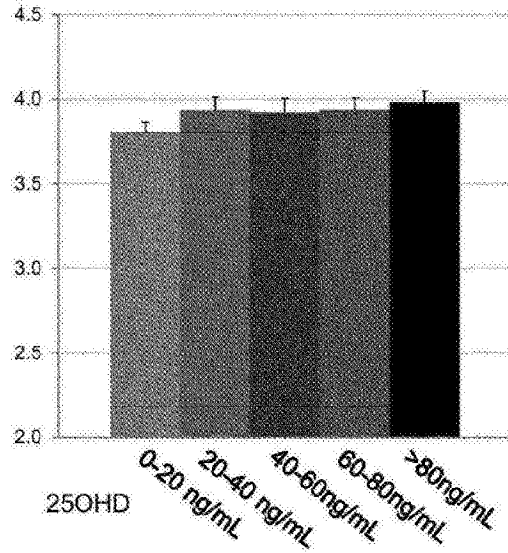


图6C

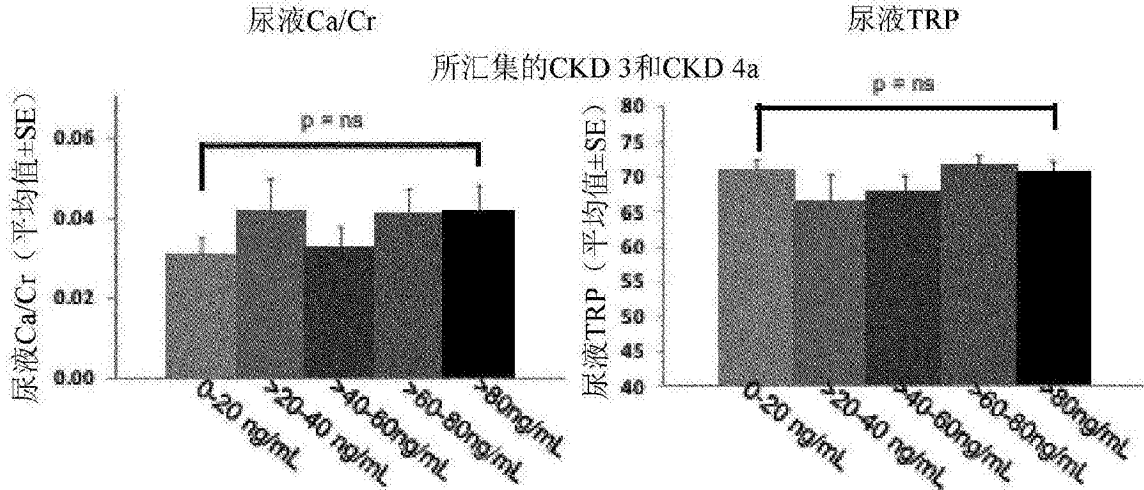


图6D

图6E

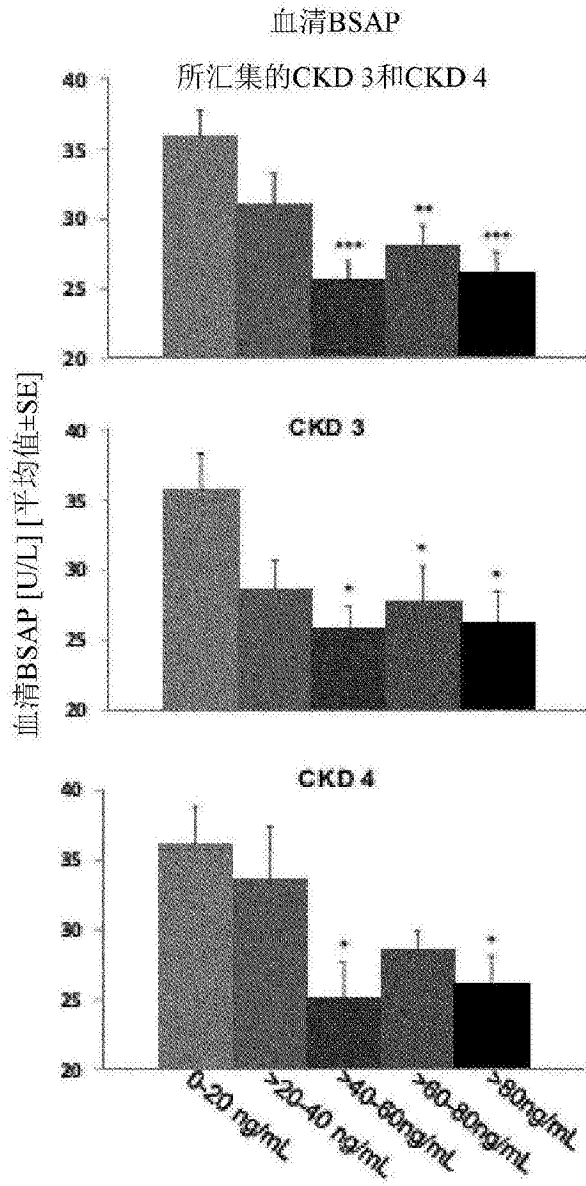


图7A

血清CTX-1和PINP

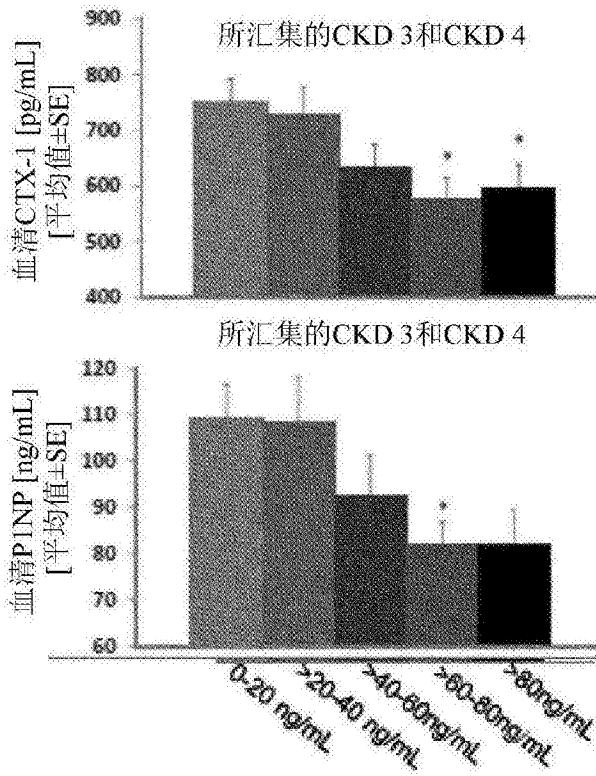


图7B及图7C

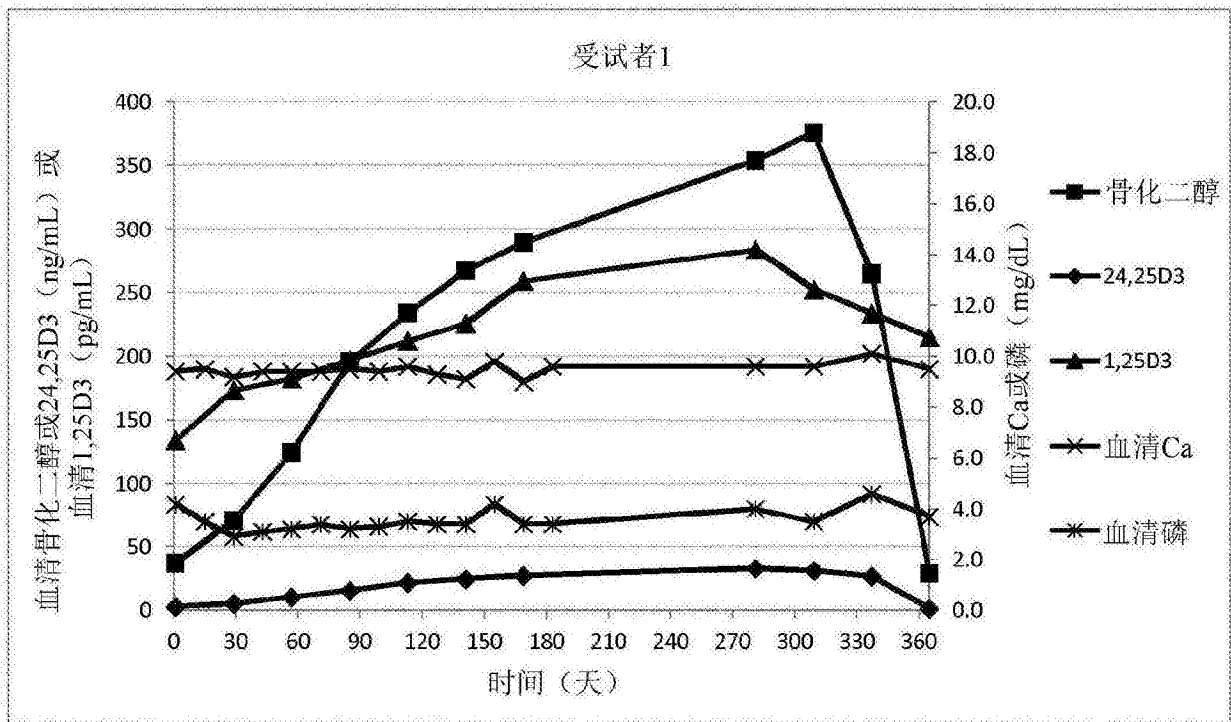


图8

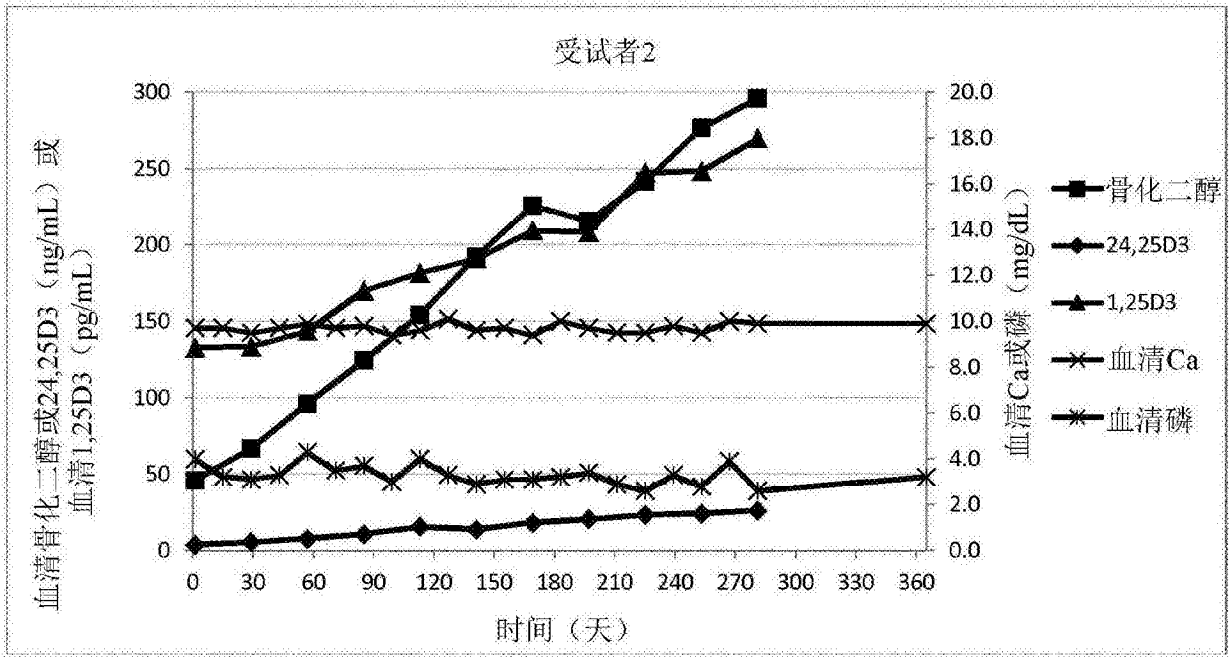


图9