



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0123100
(43) 공개일자 2018년11월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/59 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/59 (2013.01)
A61K 9/0053 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7029423
(22) 출원일자(국제) 2017년03월28일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2018년10월11일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2017/057282
(87) 국제공개번호 WO 2017/182237
국제공개일자 2017년10월26일
(30) 우선권주장
62/314,359 2016년03월28일 미국(US)

(71) 출원인
옵코 아일랜드 글로벌 홀딩스 리미티드
케이먼 제도 케이와이1-9006 그랜드 케이먼 카마
나 베이 #721 마켓 스트리트 10
(72) 발명자
멜니 조엘 제트.
미국 플로리다 33141 마이애미 비치 콜린스 애비
뉴 7600 아파트먼트 718
비숍 찰스 더블유.
미국 플로리다 33141 마이애미 비치 콜린스 애비
뉴 7741
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
리엔목특허법인

전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 **비타민 D 치료 방법**

(57) 요약

CKD를 갖는 환자에서 비타민 D 결핍 및 2차 부갑상선기능항진증을 치료하는 방법으로서, 25-하이드록시비타민 D의 반복 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 개시된다. 상기 방법은 환자의 혈청 25-하이드록시비타민 D 수치를 90 ng/ml 초과로 안전하게 상승시키고/시키거나 25-하이드록시비타민 D 대 24,25-디하이드록시비타민 D의 환자의 혈청 비를 20 미만으로 조절하는데 효과적인 양의 25-하이드록시비타민 D를 투여하는 단계를 포함한다.

(52) CPC특허분류

A61P 5/20 (2018.01)

(72) 발명자

멧코비치 피. 마틴

캐나다 온타리오 케이7엠 4이8 킹스턴 레이크랜드
포인트 드라이브 35

스트러그넬 스티븐 에이.

미국 플로리다 33154 베이 하버 아일랜드 웨스트
베이 하버 드라이브 10180 아파트먼트 3에이

명세서

청구범위

청구항 1

만성 신장 질환 3기 또는 4기를 갖는 환자에서 2차 부갑상선기능항진증을 치료하는 방법으로서, 환자의 혈청 25-하이드록시비타민 D 수준을 90 ng/ml 초과로 상승시키는데 효과적인 25-하이드록시비타민 D의 반복 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 25-하이드록시비타민 D 대 24,25-디하이드록시비타민 D의 상기 환자의 혈청 비를 20 미만으로 조절하는데 효과적인 양으로 상기 반복 용량을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 3

만성 신장 질환 3기 또는 4기를 갖는 환자에서 2차 부갑상선기능항진증을 치료하는 방법으로, 상기 환자의 혈청 25-하이드록시비타민 D 수준을 90 ng/ml 초과로 상승시키고, 25-하이드록시비타민 D 대 24,25-디하이드록시비타민 D의 상기 환자의 혈청 비를 20 미만으로 조절하는데 효과적인 25-하이드록시비타민 D의 반복 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 4

만성 신장 질환 3기 또는 4기를 갖는 환자에서 비타민 D 결핍을 치료하는 방법으로, 25-하이드록시비타민 D 대 24,25-디하이드록시비타민 D의 상기 환자의 혈청 비를 20 미만으로 조절하는데 효과적인 25-하이드록시비타민 D의 반복 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 5

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, 상기 반복 용량은 적어도 3개월 동안 투여되는, 방법.

청구항 6

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서, 상기 반복 용량은 환자의 혈청 25-하이드록시비타민 D 수준을 100 ng/ml 초과로 상승시키는데 효과적인, 방법.

청구항 7

청구항 1 내지 6 중 어느 한 항에 있어서, 상기 양은 25-하이드록시비타민 D 대 24,25-디하이드록시비타민 D의 상기 환자의 혈청 비를 15 미만으로 조절하는데 효과적인, 방법.

청구항 8

청구항 1 내지 7 중 어느 한 항에 있어서, 25-하이드록시비타민 D의 상기 용량은 방출 조절식 경구 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 9

청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, 만성 신장 질환 3기 또는 4기를 갖는 상기 환자는 또한 혈청 총 25-하이드록시비타민 D 농도가 30 ng/ml 미만인, 방법.

청구항 10

만성 신장 질환 3기 또는 4기를 갖고 30 ng/ml 미만의 혈청 총 25-하이드록시비타민 D 수준을 갖는 환자에서 2차 부갑상선기능항진증을 치료하는 방법으로서, 칼시페디올의 연장 방출 경구 제형을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 11

약 30 mcg의 25-하이드록시비타민 D₃, 왁스성 방출 조절식 제제, 유화제, 흡수 촉진제, 유성 비히클, 및 안정화제를 포함하는 25-하이드록시비타민 D의 연장 방출 투약 형태로서, CKD 3기 또는 4기를 갖는 환자에게 투여될 때, 반복 투약 후 25-하이드록시비타민 D₃에 대해 (1) 약 10 ng/mL 내지 약 45 ng/mL의 C_{max}, 및 (2) 약 300 ng · d/mL 내지 약 1300 ng · d/mL의 AUC_{0-6주} 중 하나 이상의 기준선-조정된 약동학적 파라미터, 및 선택적으로 약 8 일 내지 약 45일의 T_{max}를 추가로 갖는 하이드록시비타민 D의 연장 방출 투약 형태, 또는 이의 용도.

청구항 12

약 60 mcg의 25-하이드록시비타민 D₃, 왁스성 방출 조절식 제제, 유화제, 흡수 촉진제, 유성 비히클, 및 안정화제를 포함하는 25-하이드록시비타민 D의 연장 방출 투약 형태로서, CKD 3기 또는 4기를 갖는 환자에게 투여될 때, 반복 투약 후 25-하이드록시비타민 D₃에 대해 (1) 약 30 ng/mL 내지 약 90 ng/mL의 C_{max}, 및 (2) 약 700 ng · d/mL 내지 약 2300 ng · d/mL의 AUC_{0-6주}; 중 하나 이상의 기준선-조정된 약동학적 파라미터, 및 선택적으로 약 29일 내지 약 45일의 T_{max}를 추가로 갖는 25-하이드록시비타민 D의 연장 방출 투약 형태, 또는 이의 용도.

청구항 13

약 30 mcg의 25-하이드록시비타민 D₃, 왁스성 방출 조절식 제제, 유화제, 흡수 촉진제, 유성 비히클, 및 안정화제를 포함하는 25-하이드록시비타민 D의 연장 방출 투약 형태로서, CKD 3기 또는 4기를 갖는 환자에게 투여될 때, 반복 투약 후 1,25-디하이드록시비타민 D에 대해 (1) 약 1 pg/mL 내지 약 21 pg/mL의 C_{max}, 및 (2) 약 1 g · d/mL 내지 약 460 g · d/mL의 AUC_{0-6주}, 중 하나 이상의 기준선-조정된 약동학적 파라미터, 및 선택적으로 약 1 일 내지 약 44일의 T_{max}를 추가로 갖는 25-하이드록시비타민 D의 연장 방출 투약 형태, 또는 이의 용도.

청구항 14

약 60 mcg의 25-하이드록시비타민 D₃, 왁스성 방출 조절식 제제, 유화제, 흡수 촉진제, 유성 비히클, 및 안정화제를 포함하는 25-하이드록시비타민 D의 연장 방출 투약 형태로서, CKD 3기 또는 4기를 갖는 환자에게 투여될 때, 반복 투약 후 1,25-디하이드록시비타민 D에 대해 (1) 약 7 pg/mL 내지 약 30 pg/mL의 C_{max}, 및 (2) 약 1 g · d/mL 내지 약 570 g · d/mL의 AUC_{0-6주} 중 하나 이상의 기준선-조정된 약동학적 파라미터, 및 선택적으로 약 8일 내지 약 44일의 T_{max}를 추가로 갖는 25-하이드록시비타민 D의 연장 방출 투약 형태, 또는 이의 용도.

청구항 15

약 10 mcg 내지 약 90 mcg의 25-하이드록시비타민 D₃, 왁스성 방출 조절식 제제, 유화제, 흡수 촉진제, 유성 비히클, 및 안정화제를 포함하는 25-하이드록시비타민 D의 연장 방출 투약 형태를 CKD 3기 또는 4기를 갖는 환자에게 투여하는 방법으로서, 25-하이드록시비타민 D₃에 대해 (1) 약 5 ng/mL 내지 약 150 ng/mL의 C_{max}; (2) 약 5일 내지 약 60일의 T_{max}; 및 (3) 약 100 ng · d/mL 내지 약 3300 ng · d/mL의 AUC_{0-6주} 중 하나 이상의 기준선-조정된 약동학적 파라미터를 달성하는데 효과적인 연장 방출 경구 투약 형태의 반복 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 16

약 10 mcg 내지 약 90 mcg의 25-하이드록시비타민 D₃을 포함하고, 선택적으로 왁스성 조절 방출 제제, 유화제, 흡수 촉진제, 유성 비히클, 및 안정화제를 포함하는 25-하이드록시비타민 D의 연장 방출 투약 형태를 이를 필요로 하고 선택적으로 CKD 3기 또는 4기를 갖는 환자에게 투여하는 방법으로서, 1,25-디하이드록시비타민 D에 대해 (1) 약 0.1 pg/mL 내지 약 50 pg/mL의 C_{max}; (2) 약 1일 내지 약 44일의 T_{max}; 및 (3) 약 1 g · d/mL 내지 약 1300 g · d/mL의 AUC_{0-6주} 중 하나 이상의 기준선-조정된 약동학적 파라미터를 달성하는데 효과적인 연장 방출 경구 투약 형태의 반복 용량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 17

약 30 mcg의 25-하이드록시비타민 D₃을 포함하고, 선택적으로 왁스성 방출 조절식 제제, 유화제, 흡수 촉진제, 유성 비히클, 및 안정화제를 포함하는 25-하이드록시비타민 D의 연장 방출 투약 형태를 이를 필요로 하고 선택

적으로 CKD 3기 또는 4기를 갖는 환자에게 투여하는 방법으로서, (1) 약 1 ng/mL/주 내지 약 7 ng/mL/주의 평균 혈청 25-하이드록시비타민 D의 증가; (2) 약 1 내지 약 10 pg/mL/주의 평균 혈청 1,25-디하이드록시비타민 D의 증가; 및 (3) 약 50 ng/mL 내지 약 55 ng/mL의 평균 정상 상태 혈청 25-하이드록시비타민 D 수준 중 하나 이상을 달성하는 데 효과적인 연장 방출 경구 투약 형태의 반복 용량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 18

약 30 mcg 내지 약 60 mcg의 25-하이드록시비타민 D₃을 포함하고, 선택적으로 왁스성 방출 조절식 제제, 유화제, 흡수 촉진제, 유성 비히클, 및 안정화제를 포함하는 25-하이드록시비타민 D의 연장 방출 투약 형태를 이를 필요로 하고 선택적으로 CKD 3기 또는 4기를 갖는 환자에게 투여하는 방법으로서, (1) 기준선으로부터 약 30 pg/mL 내지 약 80 pg/mL의 혈장 온전한 PTH의 감소; (2) 약 50 ng/mL 초과 내지 약 100 ng/mL의 정상 상태 혈청 25-하이드록시비타민 D 수준; (3) 기준선으로부터 적어도 약 10 pg/mL의 혈청 1,25-디하이드록시비타민 D의 증가; (4) 기준선으로부터 0 내지 약 0.3 mg/dL의 혈청 칼슘 증가; (5) 기준선으로부터 0 내지 약 0.3 mg/dL의 혈청 인 증가; (6) 기준선으로부터 적어도 약 10 U/L의 혈청 BSAP 감소; (7) 기준선으로부터 적어도 약 100 pg/mL의 혈청 CTX-1 감소; 및 (8) 기준선으로부터 적어도 약 30 ng/mL의 혈청 PINP 감소 중 하나 이상을 달성하는 데 효과적인 연장 방출 경구 투약 형태의 반복 용량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 19

청구항 1 내지 18 중 어느 한 항에 있어서, 상기 반복 용량은 기준선과 비교하여 상기 환자의 혈장 PTH 수준을 적어도 15%, 선택적으로 적어도 30% 만큼 낮추는데 효과적인, 방법 또는 용도.

청구항 20

청구항 1 내지 19 중 어느 한 항에 있어서, 상기 반복 용량은 1일 1회 용량의 빈도로 투여되는, 방법 또는 용도.

청구항 21

청구항 1 내지 20 중 어느 한 항에 있어서, 상기 반복 용량은 적어도 1개월, 선택적으로는 적어도 6개월의 지속 기간 동안 투여되는, 방법 또는 용도.

청구항 22

환자에서 비타민-D 반응성 질환을 치료하는 방법으로서, 고칼슘혈증을 유발하지 않으면서 상기 환자의 혈청 25-하이드록시비타민 D 수준을 100 ng/ml 내지 500 ng/ml의 범위까지 상승시키고, 동시에 환자의 혈청 1,25-디하이드록시비타민 D 수준을 50 pg/ml 내지 350 pg/ml의 범위까지 상승시키는데 효과적인 25-하이드록시비타민 D의 반복 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 교차 참조

[0002] 2016년 3월 28일자로 출원된 미국 특허 가출원 번호 62/314,359의 35 U.S.C. § 119(e) 하의 이점은 본원에 청구되며, 그 개시내용은 본 명세서에 참고로 편입되어 있다.

배경 기술

[0003] 25-하이드록시비타민 D₂ 및 25-하이드록시비타민 D₃ (집합적으로 "25-하이드록시비타민 D"로 칭함)으로 공지된 비타민 D 대사물은 혈류에서 비타민 D 호르몬, 칼슘 및 인의 적절한 수준을 유지하는데 기여하는 지방-가용성 스테로이드 전구호르몬이다. 주로 간에 위치한 하나 이상의 효소에 의해, 전구호르몬 25-하이드록시비타민 D₂는 비타민 D₂ (에르고칼시페롤)로부터 생산되고, 25-하이드록시비타민 D₃ (칼시페디올)은 비타민 D₃ (콜레칼시페롤)으로부터 생산된다. 2개의 전구호르몬은 또한 간에서 발견되는 효소와 동일하거나 유사한 효소를 함유하는 특정

세포, 예컨대 장세포에서 비타민 D₂ 및 비타민 D₃ (집합적으로 "비타민 D"로 칭함)으로부터 간의 외부에서 생산될 수 있다.

[0004] 비타민 D 전구호르몬은 신장에서 1 α -하이드록실라제 효소 CYP27B1에 의해 강력한 호르몬이 되도록 추가로 대사 작용된다. 전구호르몬 25-하이드록시비타민 D₂는 1 α ,25-디하이드록시비타민 D₂ (에르칼시트리올)로서 공지된 호르몬이 되도록 대사작용되며; 마찬가지로, 25-하이드록시비타민 D₃은 1 α ,25-디하이드록시비타민 D₃ (칼시트리올)이 되도록 대사작용된다. 전구호르몬으로부터 이들 호르몬의 생산은 또한 요구된 효소(들)를 함유하는 세포에서 신장 외부에서 발생할 수 있다. 비타민 D 호르몬의 급격한 증가 또는 과도한 세포내 수준은 비타민 D 수용체 (VDR)를 함유하는 세포에서 24-하이드록실라제 효소 CYP24A1의 발현을 자극한다. CYP24A1은 25-하이드록시비타민 D를 이화하여 주요 이화대사물로서 24,25-디하이드록시비타민 D를 형성한다.

[0005] 비타민 D 호르몬은 세포내 비타민 D 수용체 (VDR)에 의해 매개되는 인간 건강에서 필수적인 역할을 한다. 비타민 D 호르몬은 세포 분화 및 성장, 부갑상선에 의한 부갑상선 호르몬 (PTH) 분비, 및 정상적인 뼈 형성 및 대사의 조절에 참여한다. 특히, 비타민 D 호르몬은 소장에 의한 식이 칼슘 및 인의 흡수 및 신장에 의한 칼슘의 재흡수를 통제함으로써 혈액 칼슘 수준을 조절한다. 정상적인 조건 하에서, 장 칼슘 흡수의 촉진에 대한 비타민 D의 작용이 우세하여 식이 칼슘이 혈청 칼슘의 주요 공급원이 된다. 그러나, 식이 칼슘 또는 비타민 D가 불충분하면, 부갑상선이 PTH 분비를 증가시켜 뼈로부터의 칼슘 동원을 강화시켜 혈청 칼슘 수준을 유지한다. 일시적 또는 장기적으로 과도한 비타민 D 호르몬 수준은 비정상적으로 상승된 소변 칼슘 (과칼슘뇨증), 혈액 칼슘 (고칼슘혈증), 혈액 인 (과인산염혈증), 및 무력성 뼈 질환을 포함하는 부작용을 일으킬 수 있다. 비타민 D 호르몬은 또한 근골격, 면역 및 레닌-안지오텐신 시스템의 정상적인 기능을 위해 요구된다. 거의 모든 인간 조직에서 문서로 기록된 세포내 VDR의 존재에 근거하여, 비타민 D 호르몬에 대한 수많은 다른 역할이 가정되고 설명된다.

[0006] 치료하지 않은 채로 두면, 부적절한 비타민 D 공급은 구루병 및 골연화증을 포함하는 심각한 뼈 장애를 유발할 수 있으며, 골다공증, 척추 및 둔부의 비-외상성 골절, 비만, 당뇨병, 근육 약화, 면역 결핍, 고혈압, 건선, 및 다양한 암을 포함하는 많은 다른 장애의 발병에 기여할 수 있다.

[0007] 국립 과학원(National Academy of Sciences)의 의학 연구소 (The Institute of Medicine; IOM)는 건강한 개인을 위한 비타민 D의 적절한 섭취량이 개인의 연령 및 성별에 따라 1일 200 내지 600 IU의 범위에 있다고 결론내렸다 (참고로 편입된, Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, *Dietary reference intakes: calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride*. Washington, DC: National Academy Press (1997)). 비타민 D에 대한 AI는 주로 비타민 D 결핍 구루병 또는 골연화증을 예방하기에 충분한 혈청 25-하이드록시비타민 D 수준 (또는 11 ng/mL 이상)을 기반으로 정의되었다. IOM은 또한, 더 높은 용량이 심장 부정맥, 발작 및 일반 혈관 및 다른 연조직 석회화를 포함하여, 과칼슘뇨증, 고칼슘혈증 및 관련된 후유증의 위험 증가와 관련이 있다는 증거에 기반하여, 비타민 D에 대한 허용할 수 있는 최고 섭취 수준 (Upper Intake Level; UL)을 1일 2,000 IU로 확립하였다. 건강한 대상체에서 혈청 25-하이드록시비타민 D에 대한 허용된 상한은 약 100 ng/mL 또는 250 nmol/L이다 (참조, 예를 들어, Jones, G, *Am. J. Clin. Nutr.* 88(suppl): 582S-6S, 2008; Holick, MF, *Ann. Epidemiol.* 19(2): 73-78, 2009).

[0008] 그러나, 비타민 D 부족 (비타민 D 결손; VDI)의 정의는 일반적으로, 그리고 구체적으로 만성 신장 질환 (Chronic Kidney Disease; CKD)을 갖는 대상체에서, 논란이 많다. IOM에서는 VDI를 총 25-하이드록시비타민 D가 20 ng/mL 미만인 것으로 정의한 반면, KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) 및 내분비 임상 실시 지침 (Endocrinology clinical practice guideline)에서는 25-하이드록시비타민 D가 30 ng/mL 미만인 것으로 정의되었다 (National Kidney Foundation KDOQI Guidelines, 2003; National Kidney Foundation KDIGO Guidelines, 2009; Holick 등, *J Clin Endocrinol Metab* 96(7):1911-30, 2011). 25-하이드록시비타민 D (25(OH)D₃) 이화대사물, 24,25-디하이드록시비타민 D (24,25(OH)₂D)의 출현은 충분(sufficiency)의 유용한 척도일 수 있으며, VDI는 25(OH)D₃:24,25(OH)₂D₃의 비가 20 초과인 것으로 정의된다 (Kaufmann 등, *J Clin Endocrinol Metab* 99(7):2567-2574, 2014). 25-하이드록시비타민 D 및 24,25-디하이드록시비타민 D의 혈청 수준은 강한 상관 관계가 있으며, 혈청 25-하이드록시비타민 D가 정상 (즉, 비-CKD) 집단에서 증가함에 따라 24,25-디하이드록시비타민 D에 대한 25-하이드록시비타민 D의 이화작용은 증가한다 (Berg 등, *Clin Chem* 61(6):877-884, 2015; Wagner et al., *J Ster Biochem Mol Bio* 126:72-22, 2011). CYP24는 전형적으로 VDI를 갖는 정상 대상체에서 감소되지만, CKD를 갖는 대상체에서는, CYP24의 상승된 수준이 관측되었다 (Helvig 등, *Kidney Int* 78(5):463-72, 2010; International Patent

Application No. PCT/US2009/39355).

[0009] VDI가 정의되는 방식과 무관하게, 종래의 경구 비타민 D 보충물은 최적의 혈액 25-하이드록시비타민 D 수준을 달성하고 유지하기하는데 이상적이지 않다. 이러한 제제는 전형적으로 400 IU 내지 5,000 IU의 비타민 D₃ 또는 50,000 IU의 비타민 D₂를 함유하며, 위장관에서의 신속하거나 즉각적인 방출을 위해 제형화된다. CKD에서 비타민 D의 보충을 위해 종종 요구되는 것과 같이 만성적으로 고용량으로 투여될 때, 이러한 제품은 중요하고, 종종 심각한 제한을 갖는다. 추가로, 칼시페디올의 즉시-방출 제형의 이전 사용은 CKD 3기 또는 4기 환자로 수행된 임상 연구에서 상승된 PTH를 억제하는데 효과적인 것으로 실증되지 않았다.

[0010] 25-하이드록시비타민 D₂ 및/또는 25-하이드록시비타민 D₃의 조절 방출 경구 제형 및 서서히 투여된 비경구 (예를 들어, 슬로우 푸시(slow push) IV) 제형은 25-하이드록시비타민 D의 관강내, 세포내 및 혈중 농도 및 그것의 결과의 과생리적서지(supraphysiological surge) 없이; 투여된 25-하이드록시비타민 D의 이화작용을 실질적으로 증가시키지 않고; 비타민 D 보충과 관련된 심각한 부작용을 일으키지 않고 25-하이드록시비타민 D 결손 및 결핍을 치료하는데 투여될 수 있다. 조절 방출 및 서서히 투여된 제형은 혈청 칼슘 및 혈청 인의 바람직하지 않은 증가 없이 PTH 수준을 효과적으로 낮추므로 예를 들어 CKD 환자에서 2차 부갑상선기능항진증을 치료하는데 유용하다. 본 명세서에 참고로 편입된, 국제 특허 출원 번호 PCT/US2007/061521, PCT/US2008/061579, PCT/US2014/028132, 및 PCT/EP2015/068219를 참조한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 조절 방출 조성물은 비타민 D 결합 단백질 (DBP) 상에서의 수송을 통해 25-하이드록시비타민 D의 흡수를 실질적으로 증가시키고, 카일로마이크론에서의 수송을 통해 흡수를 감소시킨다. 상기 조성물은 또한, 24-시간 투약후 기간 동안 25-하이드록시비타민 D의 혈중 농도를 실질적으로 일정하게 유지시킨다. 25-하이드록시비타민 D₂/25-하이드록시비타민 D₃의 점진적이고, 지속적인, 직접적인 방출을 제공하고, 순환 DBP (카일로마이크론보다는)에 우선적으로 흡수함으로써, 혈액, 관강내 및 세포내 25-하이드록시비타민 D 농도 스파이크, 즉, 과생리적 수준 및 관련된 원치않는 이화작용이 완화 또는 제거될 수 있다. 게다가, 점진적이고 지속적인 방출을 제공함으로써, 25-하이드록시비타민 D의 혈청 수준을 즉시 방출 제형을 투여한 것보다 더 예측가능하게 증가 및 유지시켜 일관된 투약량을 가능하게 하고, 빈번한 환자 모니터링의 필요성을 감소시키거나 없앨 수 있다.

과제의 해결 수단

[0012] 본 개시는 고칼슘혈증을 유발하지 않으면서, 25-하이드록시비타민 D (예를 들어, 혈청 총 25-하이드록시비타민 D, 또는 칼시페디올로서)을 높은 수준으로 상승시키고, 부수적으로 1,25-디하이드록시비타민 D (예를 들어, 혈청 총 1,25-디하이드록시비타민 D, 또는 칼시트리올로서)를 높은 수준으로 상승시켜 비타민 D-반응성 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0013] 본 개시는 또한, CKD를 갖는 환자에서 비타민 D 결손 및 2차 부갑상선기능항진증을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일 측면에서, CKD를 갖는 환자에서 2차 부갑상선기능항진증을 치료하는 방법은 환자의 혈청 25-하이드록시비타민 D 수준을 90 ng/ml 초과로 상승시키는데 효과적인 25-하이드록시비타민 D의 반복 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 측면에서, CKD를 갖는 환자에서 비타민 D 결손을 치료하는 방법은 25-하이드록시비타민 D 대 24,25-디하이드록시비타민 D의 환자의 혈청 비를 20 미만으로 조절하는데 효과적인 25-하이드록시비타민 D의 반복 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 측면에서, CKD를 갖는 환자에서 2차 부갑상선기능항진증을 치료하는 방법은 환자의 혈청 25-하이드록시비타민 D 수준을 90 ng/ml 초과로 상승시키고, 25-하이드록시비타민 D 대 24,25-디하이드록시비타민 D의 환자의 혈청 비를 20 미만으로 조절하는데 효과적인 25-하이드록시비타민 D의 반복 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0014] 본 개시는 또한, 선택적으로 약성 조절 방출 제제, 유화제, 흡수 촉진제, 유성 비히클, 및 안정화제를 포함하는 25-하이드록시비타민 D의 연장 방출 투약 형태를 그것이 필요한 환자에게 투여하는 방법에 관한 것으로, 하기 중 하나 이상을 달성하는데 효과적인 연장 방출 경구 투약 형태의 반복 용량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다: (1) 약 5 ng/mL 내지 약 150 ng/mL의 25-하이드록시비타민 D₃에 대한 기준선-조정된 C_{max}; (2) 약 5일 내지 약 60일의 25-하이드록시비타민 D₃에 대한 기준선-조정된 T_{max}; (3) 약 100 ng · d/mL 내지 약 3300

ng · d/mL의 25-하이드록시비타민 D₃에 대한 기준선-조정된 AUC_{0-6주}; (4) 약 0.1 pg/mL 내지 약 50 pg/mL의 1,25-디하이드록시비타민 D에 대한 기준선-조정된 C_{max}; (5) 약 1일 내지 약 44일의 1,25-디하이드록시비타민 D에 대한 기준선-조정된 T_{max}; (6) 약 1 g · d/mL 내지 약 1300 g · d/mL의 1,25-디하이드록시비타민 D에 대한 기준선-조정된 AUC_{0-6주}; (7) 약 1 ng/mL/주 내지 약 7 ng/mL/주의 평균 혈청 25-하이드록시비타민 D의 증가; (8) 약 1 pg/mL/주 내지 약 10 pg/mL/주의 평균 혈청 1,25-디하이드록시비타민 D의 증가; (9) 약 50 ng/mL 내지 약 55 ng/mL의 평균 정상 상태 혈청 25-하이드록시비타민 D 수준; (10) 기준선으로부터 약 30 pg/mL 내지 약 80 pg/mL의 혈장 온전한 PTH의 감소; (12) 약 50 ng/mL 초과 내지 약 100 ng/mL의 정상 상태 혈청 25-하이드록시비타민 D 수준; (13) 기준선으로부터 적어도 약 10 pg/mL의 혈청 1,25-디하이드록시비타민 D의 증가; (14) 기준선으로부터 0 내지 약 0.3 mg/dL의 혈청 칼슘 증가; (15) 기준선으로부터 0 내지 약 0.3 mg/dL의 혈청 인 증가; (16) 기준선으로부터 적어도 약 10 U/L의 혈청 BSAP 감소; (17) 기준선으로부터 적어도 약 100 pg/mL의 혈청 CTX-1 감소; (18) 기준선으로부터 적어도 약 30 ng/mL의 혈청 PINP 감소; 및 (19) 기준선으로부터 약 15% 내지 약 40%의 혈장 iPTH 감소.

[0015] 본 명세서에서 기재된 방법 중 어느 방법에서, 환자는 선택적으로 CKD 1기, 2기, 3기, 4기, 또는 5기를 갖는다. 다양한 구현예에서, 상기 방법은 고칼슘혈증, 과인산염혈증, 및/또는 과칼슘뇨증을 유발하지 않고, 25-하이드록시비타민 D의 반복 용량을, 환자의 혈청 25-하이드록시비타민 D 수준을 100 ng/mL 초과, 125 ng/mL 초과, 150 ng/mL 초과, 175 ng/mL 초과, 또는 200 ng/mL 초과로 증가시키는데 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 예를 들어 투석중인 5기 CKD 환자에서 혈청 25-D 수준을 약 120 ng/mL 내지 약 200 ng/mL, 또는 약 120 ng/mL 내지 약 160 ng/mL, 또는 약 150 ng/mL 내지 약 200 ng/mL의 범위로 달성하기 위한 반복 투약을 포함할 수 있다. 선택적으로, 본 개시의 방법은 25-하이드록시비타민 D의 반복 용량을, 25-하이드록시비타민 D 대 24,25-디하이드록시비타민 D의 환자의 혈청 비를 20 미만, 19 미만, 18 미만, 17 미만, 16 미만, 15 미만, 14 미만, 13 미만, 12 미만, 11 미만, 또는 10 미만으로 조절하는데 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0016] 본 명세서에서 기재된 방법에 있어서, 비제한적으로 성분, 그것의 조성 범위, 치환체, 조건, 및 단계를 포함하는 선택적인 특징이 본 명세서에 제공된 다양한 측면, 구현예, 및 예로부터 선택되는 것으로 고려된다. 추가의 측면 및 이점은 도면과 함께 하기 상세한 설명을 검토함으로써 당해 분야의 숙련가에게 분명할 것이다. 본 방법은 다양한 형태의 구현예가 가능하지만, 이후 설명은 본 개시내용이 예시적이고, 본 명세서에 기재된 특정 구현예로 본 발명을 한정하려는 것이 아니라는 조건으로 특정 구현예를 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0017] **도 1a**는 26주 동안 위약 (개방된 원) 또는 25-하이드록시비타민 D₃의 연장 방출 제형 (폐쇄된 원)이 투여된 대상체에서 혈장 iPTH의 기준선으로부터의 평균 (±SE) 변화를 나타낸다. **도 1b**는 최대 62주 동안 위약 투여된 CKD 3기 대상체 (개방된 원), 25-하이드록시비타민 D₃의 연장 방출 제형이 투여된 CKD 3기 대상체 (개방 정사각형), 위약 투여된 CKD 4기 대상체 (폐쇄된 원), 및 25-하이드록시비타민 D₃의 연장 방출 제형이 투여된 CKD 4기 대상체에서 혈장 iPTH의 기준선으로부터의 평균 (±SE) 변화를 나타낸다. **도 1c**는 CKD 3기 또는 4기 (상단 그래프), CKD 3기 (중간 그래프) 또는 CKD 4기 (하단 그래프)를 갖는 대상체에서 혈청 총 25-하이드록시비타민 D 수준 (ng/mL)과 비교된 평균 (±SE) 혈장 iPTH 수준 (pg/mL)을 나타낸다. 별표는 0-20 ng/mL의 혈청 총 25-하이드록시비타민 D를 갖는 그룹으로부터의 통계적 유의도를 나타낸다.

도 2a는 26주 동안 위약 (정사각형) 또는 25-하이드록시비타민 D₃의 연장 방출 제형 (다이아몬드)이 투여된 대상체의 평균 (±SE) 혈청 칼시페디올 (ng/mL)을 나타낸다. 삼중 별표 (***)는 위약의 유의차, p < 0.0001을 나타낸다. **도 2b**는 CKD 3기 또는 4기 (상단 그래프), CKD 3기 (중간 그래프) 또는 CKD 4기 (하단 그래프)를 갖는 대상체에서 혈청 총 25-하이드록시비타민 D 수준 (ng/mL)과 비교된 평균 (±SE) 혈청 총 1,25-디하이드록시비타민 D 수준 (pg/mL)을 나타낸다. 별표는 0-20 ng/mL의 혈청 총 25-하이드록시비타민 D를 갖는 그룹으로부터의 통계적 유의도를 나타낸다.

도 3a는 26주 동안 위약 (정사각형) 또는 25-하이드록시비타민 D₃의 연장 방출 제형 (다이아몬드)이 투여된 대상체의 평균 (±SE) 혈청 24,25-디하이드록시비타민 D₃ (ng/mL)을 나타낸다. 삼중 별표 (***)는 위약의 유의차, p < 0.0001을 나타낸다. **도 3b**는 26주 동안 위약 (정사각형) 또는 25-하이드록시비타민 D₃의 연장 방출 제형 (다이아몬드)이 투여된 대상체에서 혈청 칼시페디올 (25-하이드록시비타민 D₃) 대 혈청 24,25-디하이드록시비타

민 D₃의 비를 나타낸다. 별표는 위약의 유의차를 나타낸다 (*=p < 0.05, **=p < 0.001, ***=p < 0.0001). 도 3c 및 도 3d는 26주 동안 위약 투여된 CKD 3기 및 4기 환자에 대해 기준선에서 (도 3c) 및 효능 평가 기간 (efficacy assessment period; EAP)의 종료시 (도 3d) 혈청 칼시페디올과 비교된 칼시페디올 대 24,25-디하이드록시비타민 D₃의 비를 나타낸다. 도 3e 및 도 3f는 26주 동안 25-하이드록시비타민 D₃의 연장 방출 제형이 투여된 CKD 3기 및 4기 환자에 대해 기준선에서 (도 3e) 및 효능 평가 기간 (EAP)의 종료시 (도 3f) 혈청 칼시페디올과 비교된 칼시페디올 대 24,25-디하이드록시비타민 D₃의 비를 나타낸다.

도 4a 내지 도 4c는 26주 동안 25-하이드록시비타민 D₃의 연장 방출 제형이 투여된 CKD 3기 환자에 대해 방문 6/57일 (도 4a), 방문 10/141일 (도 4b) 및 방문 13/183일 (도 4c)에 혈청 칼시페디올과 비교된 칼시페디올 대 24,25-디하이드록시비타민 D₃의 비를 나타낸다.

도 5a 내지 도 5c는 26주 동안 25-하이드록시비타민 D₃의 연장 방출 제형이 투여된 CKD 4기 환자에 대해 방문 6/57일 (도 5a), 방문 10/141일 (도 5b) 및 방문 13/183일 (도 5c)에 혈청 칼시페디올과 비교된 칼시페디올 대 24,25-디하이드록시비타민 D₃의 비를 나타낸다.

도 6a는 26주 동안 위약 (정사각형) 또는 25-하이드록시비타민 D₃의 연장 방출 제형 (다이아몬드)이 투여된 대 상체에서 평균 (±SE) 혈청 칼슘 (목표 < 9.8 mg/dL) 및 혈청 인 (목표 < 5.5 mg/dL)을 나타낸다. 혈청 총 25-하이드록시비타민 D 수준과 비교하여, 도 6b는 평균 (±SE) 혈청 칼슘 (mg/dL)을 나타내고, 도 6c는 평균 (±SE) 혈청 인을 나타낸다. 도 6d는 평균 (±SE) 소변 칼슘/크레아티닌 비 (Ca/Cr)를 나타내고, 6e는 26주 동안 25-하이드록시비타민 D₃의 연장 방출 제형이 투여된 CKD 3기 및 4기 환자에 대한 혈청 총 25-하이드록시비타민 D 수준과 비교된 포스페이트의 평균 소변관 재흡수 (TRP)를 나타낸다.

도 7a는 CKD 3기 또는 4기 (상단 그래프), CKD 3기 (중간 그래프) 또는 CKD 4기 (하단 그래프)를 갖는 대상체에서 혈청 총 25-하이드록시비타민 D 수준 (ng/mL)과 비교된 평균 (±SE) 혈청 뼈-특이적 알칼리성 포스포타제 (BSAP) (U/L)를 나타낸다. CKD 3기 또는 4기를 갖는 대상체에서 혈청 총 25-하이드록시비타민 D 수준 (ng/mL)과 비교하여, 도 7b는 평균 (±SE) 혈청 콜라겐 1형 가교결합된 C-텔로펩타이드 (CTX-1) (pg/mL)를 나타내고 (상단 그래프), 도 7c는 평균 (±SE) 혈청형 1 프로콜라겐 N-말단 (PINP) (ng/mL)을 나타낸다 (하단 그래프). 별표는 0-20 ng/mL의 혈청 총 25-하이드록시비타민 D를 갖는 그룹과 비교된 통계적 유의도를 나타낸다.

도 8 및 9는 최대 1년 동안 연장-방출, 경구 칼시페디올의 용량을 증가시켜 대상체에게 투약함으로써 초래된 혈청 칼시페디올, 혈청 칼시트리올, 혈청 칼슘, 혈청 인, 및 혈청 24,25-디하이드록시비타민 D₃ 값을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0018] 본 개시는 비타민 D 화합물을 투여하는 방법, 및 비타민-D 반응성 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0019] 본 개시는 또한, 만성 신장 질환 (CKD)을 갖는 환자에서 비타민 D 결손 및 2차 부갑상선기능항진증을 치료하는 방법에 관한 것이다. 다양한 구현예에서, 본 방법은 CKD 1기, 2기, 3기, 4기, 또는 5기를 갖는 환자, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 조합을 갖는 혼합된 환자 집단을 치료하기 위해 사용된다. 일 측면에서, 본 개시의 방법은 CKD 3기 또는 4기를 갖는 환자를 치료하기 위해 사용된다. 또 다른 측면에서, 본 개시의 방법은 CKD 5기를 갖는 환자, 예를 들어, 혈액투석 환자를 치료하기 위해 사용된다. 선택적으로, CKD를 갖는 환자는 30 ng/mL 미만의 혈청 총 25-하이드록시비타민 D 농도를 갖는다.
- [0020] 하기 정의는 본 개시내용을 이해하는데 있어서 당업자를 돕는데 유용할 수 있다. 달리 본 명세서에서 정의되지 않는 한, 본 개시내용에 사용된 과학 및 기술 용어들은 당해 분야의 숙련가에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 가질 것이다.
- [0021] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "포함하는"은 명시된 것들에 더하여, 다른 제제, 요소, 단계, 또는 특징이 잠재적으로 포함된다는 것을 나타낸다.
- [0022] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "25-하이드록시비타민 D"는 25-하이드록시비타민 D₂, 25-하이드록시비타민 D₃ (칼시페디올, 칼시디올, 및 25-하이드록시콜레칼시페롤로도 공지됨), 25-하이드록시비타민 D₄, 25-하이드록시비타민 D₅, 전술한 것들의 25-하이드록시비타민 D₇, 유사체, 및 이들의 조합 중 하나 이상을 지칭한다. 본 명

세서에 기재된 임의의 구현예에서, 25-하이드록시비타민 D는 25-하이드록시비타민 D₃, 25-하이드록시비타민 D₂, 또는 25-하이드록시비타민 D₃과 25-하이드록시비타민 D₂의 조합을 포함할 수 있음이 구체적으로 고려된다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 임의의 구현예에서, 25-하이드록시비타민 D는 25-하이드록시비타민 D₃을 포함할 수 있음이 구체적으로 고려된다. 혈청 25-하이드록시비타민 D 및 혈청 총 25-하이드록시비타민 D는 특정 25-하이드록시비타민 D 형태, 예를 들어, 25-하이드록시비타민 D₃에 대한 언급이 없는 한, 실험실 검정에 의해 혈청에서 측정된 총 25-하이드록시비타민 D₂ 및 25-하이드록시비타민 D₃을 지칭한다.

[0023] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "1,25-디하이드록시비타민 D"는 1,25-디하이드록시비타민 D₂, 1,25-디하이드록시비타민 D₃, 1,25-디하이드록시비타민 D₄, 1,25-디하이드록시비타민 D₅, 1,25-디하이드록시비타민 D₇, 전술한 것들의 유사체, 및 이들의 조합 중 하나 이상을 지칭한다. 예를 들어, 1,25-디하이드록시비타민 D는 1,25-디하이드록시비타민 D₂, 1,25-디하이드록시비타민 D₃, 또는 1,25-디하이드록시비타민 D₂와 1,25-디하이드록시비타민 D₃의 조합을 포함할 수 있다. 혈청 1,25-디하이드록시비타민 D 및 혈청 총 1,25-디하이드록시비타민 D는 특정 1,25-디하이드록시비타민 D 형태에 대한 언급이 없는 한, 실험실 검정에 의해 혈청에서 측정된 총 1,25-디하이드록시비타민 D₂ 및 1,25-디하이드록시비타민 D₃을 지칭하는 것으로 이해될 것이다.

[0024] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "비타민 D 보충 요법"은 비타민 D 전호르몬 (예를 들어, 콜레칼시페롤 또는 에르고칼시페롤) 또는 그것의 유사체, 또는 비타민 D 전구호르몬 (예를 들어, 25-하이드록시비타민 D₂ 또는 25-하이드록시비타민 D₃) 또는 그것의 유사체 중 하나 이상을 환자에게 투여하는 것을 지칭한다. 비타민 D 보충 요법에 사용하기에 적합한 화합물의 예는 에르고칼시페롤, 콜레칼시페롤, 25-하이드록시비타민 D₂, 및 25-하이드록시비타민 D₃을 포함한다.

[0025] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "비타민 D 호르몬 대체 요법"은 1 α -하이드록실화된 비타민 D 화합물을 포함하여, 활성 비타민 D 호르몬 대사물, 및 활성 비타민 D 호르몬 유사체를 포함하는 활성 비타민 D 호르몬 중 하나 이상의 유효량을 환자에게 투여하는 것을 지칭한다. 비타민 D 호르몬 대체 요법에 사용하기에 적합한 화합물의 예는 독세르칼시페롤 및 파리칼시톨을 포함하여, 비타민 D 호르몬 1,25-디하이드록시비타민 D₂, 1,25-디하이드록시비타민 D₃, 1,25-디하이드록시비타민 D₄, 및 그것의 유사체를 포함한다.

[0026] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "공-투여"는 비타민 D 보충 요법을 위한 2종 이상의 화합물, 예를 들어, 1 초과 화합물, 또는 비타민 D 보충 요법을 위한 화합물 및 비타민 D 호르몬 대체 요법을 위한 화합물을 동일한 환자에게 투여하는 것을 지칭한다. 예를 들어, 공-투여는 (a) 제1 및 제2 화합물의 동시 투여 및 (b) 제1 화합물의 투여에 이어서 제2 화합물의 투여를 포함한다. 예를 들어, 상기 제1 및 제2 화합물은 서로 24시간, 8시간, 4시간, 2시간, 또는 1시간 이내에 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 제1 및 제2 화합물의 투여 사이에 상이한 기간이 적용될 수 있다.

[0027] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어들 "조절 방출", "변형 방출", "지속 방출" 및 "연장 방출"은 투여된 25-하이드록시비타민 D 화합물이 즉시 방출에서 벗어난 방식으로 조성물로부터 방출되는 것을 지칭한다. 예를 들어, 경구 연장 방출 제형은 연장 방출 제형 디자인을 통해 섭취 후 25-하이드록시비타민 D 화합물을 장시간에 걸쳐 이용할 수 있게 한다 (참조 USP 24 <1151>). 전술한 용어들은 선택적으로, 경구 제형으로부터의 25-하이드록시비타민 D의 방출이 캡슐이 위를 통과할 때까지 지연되는 지연 방출 특징을 포함한다 (참조 USP 24 <1151>).

[0028] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "고칼슘혈증"은 치료 과정에서 약 10.3 mg/dL 초과 2회 연속 혈청 칼슘 측정치 (예를 들어, 1개월 이내 또는 2주 이내 간격)를 갖는 환자의 상태를 지칭한다.

[0029] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "과인산염혈증"은 환자가 치료 과정에서 약 5.5 mg/dL 초과 2회 연속 혈청 인 측정치 (예를 들어, 1개월 이내 또는 2주 이내 간격)를 갖는 상태를 지칭한다.

[0030] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "과칼슘뇨증"은 환자가 > 0.2의 소변 칼슘 대 소변 크레아티닌 (Ca/Cr) 비를 갖는 상태를 지칭한다.

[0031] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "생물동등성"은 등가법 (동등 용량 및 단식 상태 포함)으로 시험될 때, 생물동등성 제형 및 참조 제형 간의 C_{max} 및 AUC_(0-inf)의 비의 90% 신뢰 구간 (90% CI)이 모두 80% 내지 125%

(0.8-1.25)의 범위 내에 있다면, 본 명세서에 기재된 제형과 생체내 생물학적 동등성을 갖는 제형을 지칭한다.

[0032] 본 명세서에 인용된 임의의 수치는 하한값부터 상한값까지의 모든 값을 포함하는 것으로 구체적으로 이해되며, 즉 최저 값과 최고 값 사이 수치의 모든 가능한 조합은 본원에 명확히 언급된 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어, 농도 범위 또는 유의한 효과 범위가 1% 내지 50%로 언급된 경우, 2% 내지 40%, 10% 내지 30%, 또는 1% 내지 3%, 등과 같은 값이 본 명세서에서 명확히 열거되는 것으로 의도된다. 또 다른 예로서, 약 20%의 언급된 농도는 19.5%부터 최대 20.5%의 값을 포함하는 것으로 의도된다. 이들은 단지 구체적으로 의도된 것의 예이다.

[0033] 인체에서 실시되는 방법에 대한 특허를 금지하는 관할권에서, 조성물을 인간 대상체에게 "투여함"의 의미는 인간 대상체가 임의의 기술 (예를 들어, 경구, 흡입, 국소 도포, 주사, 삽입, 등)에 의해 자가-투여할 제어된 물질을 처방하는 것 및 본 명세서에 기재된 방법에서 사용하기 위한 약제의 제조에 제한된다. 특허가능한 주제를 정의하는 법률 또는 규정과 일치하는 가장 넓은 합리적인 해석이 의도된다. 인체에서 실시되는 방법에 대한 특허를 금지하지 않는 관할권에서, 조성물의 "투여"는 인체에서 실시된 방법 및 또한 전술한 활동을 모두 포함한다.

[0034] 본 발명의 조성물 및 방법은 비타민 D-반응성 질환, 즉, 비타민 D, 25-하이드록시비타민 D 또는 활성 비타민 D (예를 들어, 1,25-디하이드록시비타민 D)가 질환의 개시 또는 진행을 예방하거나, 질환의 징후 또는 증상을 감소시키는 질환의 예방적 또는 치료적 처치에 유용하다. 그와 같은 비타민 D-반응성 질환은 암 (예를 들어, 유방, 폐, 피부, 흑색종, 결장, 결장직장, 직장, 전립선 및 골암)을 포함한다. 1,25-디하이드록시비타민 D는 세포 분화를 유도하고/하거나 수많은 세포에 대해 시험관내에서 세포 증식을 억제하는 것으로 관측되었다. 비타민 D-반응성 질환은 또한 자가면역 질환, 예를 들어, 유형 I 당뇨병, 다발성 경화증, 류마티스성 관절염, 다발성근염, 피부근염, 경피증, 섬유증, 그레이브스병, 하시모토 질환, 급성 또는 만성 이식 거부, 급성 또는 만성 이식편 대 숙주 질환, 염증성 장 질환, 크론병, 전신 홍반성 낭창, 쇼그렌 증후군, 습진 및 건선, 아토피 피부염, 접촉 피부염, 알러지성 피부염 및/또는 만성 피부염을 포함하는 피부염을 포함한다. 비타민 D-반응성 질환은 또한 다른 염증성 질환, 예를 들어, 천식, 만성적 폐쇄성 폐 질환, 다낭성 신장 질환, 다낭성 난소 증후군, 췌장염, 신염, 간염, 및/또는 감염을 포함한다. 비타민 D-반응성 질환은 또한, 고혈압 및 심혈관 질환을 포함하는 것으로 보고되었다. 따라서, 본 발명은 심혈관 질환의 위험이 있거나 이를 앓고 있는 대상체, 예를 들어, 죽상경화증, 동맥경화증, 관상동맥 질환, 뇌혈관 질환, 말초혈관 질환, 심근경색증, 심근 허혈, 뇌 허혈, 뇌졸중, 울혈성 심장기능상실, 심근병증, 비만 또는 다른 중량 장애, 지질 장애 (예를 들어 고지혈증, 연관 당뇨병성 이상지질혈증(associated diabetic dyslipidemia) 및 혼합된 이상지질혈증을 포함하는 이상지질혈증, 저알파지질단백혈증, 고중성지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 및 저 HDL (고밀도 지질단백질)), 대사성 장애 (예를 들어 대사성 증후군, 유형 II 진성 당뇨병, 유형 I 진성 당뇨병, 고인슐린혈증, 손상된 글루코스 부하, 인슐린 내성; 신경병증, 신병증, 망막증, 당뇨병성 발 궤양 및 백내장을 포함하는 당뇨 합병증), 및/또는 혈전증을 갖는 대상체의 예방적 또는 치료적 처치를 고려한다.

[0035] 비타민 D 화합물 수준을 조절함으로써 유익할 수 있는 질환은 비제한적으로 하기를 포함한다: (i) 부갑상선에서-- 부갑상선기능저하증, 가성부갑상선기능저하증, 2차 부갑상선기능항진증; (ii) 췌장에서--당뇨병; (iii) 갑상선에서--수질 암종; (iv) 피부에서--건선; 상처 치유; (v) 폐에서--유육종증 및 결핵; (vi) 신장에서--만성 신장 질환, 저인산염혈증 VDRR, 비타민 D 의존적 구루병; (vii) 뼈에서--항경련제 치료, 골성 불완전 섬유생성증, 낭종 섬유성 골염, 골연화증, 골다공증, 골감소증, 골경화증, 신성 골이영양증, 구루병; (viii) 장에서--글루코코르티코이드 길항작용, 특발성 고칼슘혈증, 흡수불량 증후군, 지방변, 열대 스프루; 및 (ix) 자가면역 장애.

[0036] 본 발명의 구현예에서, 비타민 D 화합물 수준을 조절함으로써 유익할 수 있는 질환은 암, 피부과 장애 (예를 들어 건선), 부갑상선 장애 (예를 들어 부갑상선기능항진증 및 2차 부갑상선기능항진증), 뼈 장애 (예를 들어 골다공증) 및 자가면역 장애로부터 선택된다.

[0037] 하나의 유형의 구현예에서, 상기 환자는 골다공증을 갖는다. 상기 환자는 폐경후 골다공증을 앓을 수 있다. 상기 환자는 노인성 골다공증을 앓을 수 있다.

[0038] 하나의 유형의 구현예에서, 상기 환자는 이전에 비스포스포네이트로 치료된 환자이다. 예를 들어, 비스포스포네이트는 에티드로네이트, 팔미드로네이트, 알렌드로네이트, 리센드로네이트, 졸렌드로네이트, 또는 이반드로네이트일 수 있다. 비스포스포네이트는 뼈에서 긴 반감기, 예를 들어 적어도 3년, 또는 적어도 5년의 반감기를 갖는 것일 수 있다.

[0039] 일 측면에서, 본 개시는 고칼슘혈증을 유발하지 않고, 본 명세서에서 기재된 바와 같이 환자의 혈청 25-하이드

록시비타민 D 수준을 상승시키고, 부수적으로 환자의 혈청 1,25-디하이드록시비타민 D 수준을 본 명세서에 기재된 높은 수준으로 상승시켜 비타민-D 반응성 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 예를 들어, 환자의 혈청 25-하이드록시비타민 D 수준은 5-하이드록시비타민 D₃, 25-하이드록시비타민 D₂, 또는 25-하이드록시비타민 D₃과 25-하이드록시비타민 D₂의 조합을 함유하는 연장 방출, 경구 투약 형태를 사용하여 상승될 수 있다.

[0040] 25-하이드록시비타민 D의 반복 용량은, 예를 들어, 매일, 격일, 주 2회 또는 3회, 매주, 격주, 또는 매월 주어질 수 있다. 선택적으로, 25-하이드록시비타민 D의 반복 용량은 연장된 기간 동안, 예를 들어, 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 3주, 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 7개월, 적어도 8개월, 적어도 9개월, 적어도 10개월, 적어도 11개월, 적어도 1년, 또는 더 긴 기간 동안 투여된다. 반복 용량이 제1 기간 동안 제1 스케줄에서, 그 다음 제2 기간 동안 동일한 스케줄에서 더 높은 용량으로 투여되는 상승하는 투약 계획이 시행될 수 있는 것으로 고려된다. 예를 들어, 상기 용량은 한달 동안 매일 초기 용량이며, 그 다음 두 번째 달 동안 매일 증가된 용량이며, 세 번째 달 동안 매일 더 증가된 용량일 수 있다. 또 다른 구현예에서 상기 용량은 한달 동안 주 3회 초기 용량이고, 그 다음 두 번째 달 동안 주 3회 증가된 용량이고, 그 다음 세 번째 달 동안 주 3회 더 증가된 용량일 수 있다.

[0041] 하나의 유형의 구현예에서, 25-하이드록시비타민 D (예를 들어 칼시페디올)는 단식 상태에서 투여될 수 있다. 하나의 유형의 구현예에서, 25-하이드록시비타민 D (예를 들어 칼시페디올)는 취침시간에 투여된다.

[0042] 일 측면에서 25-하이드록시비타민 D는 환자의 총 식이 칼슘 섭취량 (식품 공급원 및 보충물 모두 포함)을 1000 mg/1일, 또는 1000 mg/1일 미만, 또는 900 mg/1일 미만, 또는 800 mg/1일 미만, 또는 700 mg/1일 미만, 또는 600 mg/1일 미만, 또는 500 mg/1일 미만, 예를 들어 400-1000 mg/1일, 또는 400-900 mg/1일, 또는 400-800 mg/1일, 또는 400-700 mg/1일, 또는 400-600 mg/1일, 또는 500-700 mg/1일의 범위로 조절하면서 투여될 수 있다.

[0043] 본 개시의 방법은 비타민 D 독성과 관련된 하나 이상의 부작용을 유발하지 않으면서 환자의 혈청 25-하이드록시비타민 D를 이전에 안전하지 못한 것으로 간주된 수준으로 상승시키는데 효과적이다. 최근 데이터에서는 PTH 수준을 낮추기 위해 CKD 환자의 혈청 25-하이드록시비타민 D에 대한 치료 목표가 40 내지 50 ng/mL임을 시사한다 (Ennis 등, *J Nephrol* 29(1):63-70, 2015). 100 ng/mL의 혈청 25-하이드록시비타민 D 수준이 정상치의 허용가능한 상한치인 것으로 간주되었지만, 본 개시의 방법은 예를 들어, 고칼슘혈증, 과인산염혈증, 과칼슘뇨증, 및 무력성 뼈 질환 중 하나 이상을 유발하지 않고, 혈청 25-하이드록시비타민 D를 상당히 더 높은 수준으로 상승시키기 위해 사용될 수 있다. 일 측면에서, 본 방법은 환자의 혈청 25-하이드록시비타민 D 수준을 약 100 ng/mL 초과, 예를 들어, 약 110 ng/mL 초과, 약 120 ng/mL 초과, 약 130 ng/mL 초과, 약 140 ng/mL 초과, 약 150 ng/mL 초과, 약 160 ng/mL 초과, 약 170 ng/mL 초과, 약 180 ng/mL 초과, 약 190 ng/mL 초과, 약 200 ng/mL 초과, 약 210 ng/mL 초과, 약 220 ng/mL 초과, 약 230 ng/mL 초과, 약 240 ng/mL 초과, 약 250 ng/mL 초과, 약 300 ng/mL 초과, 또는 약 350 ng/mL 초과로 상승시키는데 효과적이다. 또 다른 측면에서, 본 방법은 환자의 혈청 25-하이드록시비타민 D 수준을, 예를 들어, 최대 500 ng/mL, 최대 450 ng/mL, 최대 400 ng/mL, 최대 350 ng/mL, 최대 300 ng/mL, 최대 250 ng/mL, 또는 최대 240 ng/mL, 또는 최대 230 ng/mL, 또는 최대 220 ng/mL, 또는 최대 210 ng/mL, 또는 최대 200 ng/mL, 또는 최대 190 ng/mL, 또는 최대 180 ng/mL로 상승시키는데 효과적이다. 선택적으로, 환자의 혈청 25-하이드록시비타민 D 수준은 약 90 ng/mL 내지 약 120 ng/mL의 범위, 또는 약 100 ng/mL 내지 약 150 ng/mL의 범위, 또는 약 120 ng/mL 내지 약 160 ng/mL의 범위, 또는 약 140 ng/mL 내지 약 180 ng/mL의 범위, 또는 약 150 ng/mL 내지 약 200 ng/mL의 범위, 또는 약 180 ng/mL 내지 약 200 ng/mL의 범위, 또는 약 190 ng/mL 내지 약 220 ng/mL의 범위, 또는 약 150 ng/mL 내지 약 350 ng/mL의 범위 또는 약 200 ng/mL 내지 약 300 ng/mL의 범위, 또는 약 250 ng/mL 내지 약 300 ng/mL의 범위, 또는 약 150 ng/mL 내지 약 300 ng/mL의 범위의 값으로 상승된다.

[0044] 비타민 D 전구호르몬 25-하이드록시비타민 D₃ 및 25-하이드록시비타민 D₂는 1 α -하이드록실라제 효소 CYP27B1에 의해 주로 신장에서 대사작용되어 강력한, 활성 호르몬이 된다 (25-하이드록시비타민 D₂는 1 α ,25-디하이드록시비타민 D₂로 대사작용되고, 25-하이드록시비타민 D₃은 1 α ,25-디하이드록시비타민 D₃으로 대사작용됨). 3기 및 4기 CKD 환자에서 연장 방출 경구 25-하이드록시비타민 D₃의 반복 투약으로, 30 mcg/1일의 용량은 혈청 1,25-디하이드록시비타민 D를 상승시켰지만, 60 mcg/1일의 용량은 30 mcg/1일 용량과 대략 동일한 수준의 혈청 1,25-디하이드록시비타민 D를 제공하였고; 그렇지만, 90 mcg/1일의 용량은 혈청 1,25-디하이드록시비타민 D를 추가로 상승시켰음이 관측되었다. 저용량에서, 1,25-디하이드록시비타민 D는 주로 신장 1-하이드록실라제로부터 생성되

있지만, 혈청 1,25-디하이드록시비타민 D 수준이 상승함에 따라, 신장 1-하이드록실라제가 억제되는 것으로 여겨진다. 연장 방출 경구 25-하이드록시비타민 D₃의 투약을 증가시킴으로써 1,25-디하이드록시비타민 D의 신장의 생산이 혈청 1,25-디하이드록시비타민 D 수준에 보다 상당한 정도로 기여하는 것으로 여겨진다.

[0045]

연장 방출 경구 25-하이드록시비타민 D₃의 반복 용량을 증가시킴으로써, 고칼슘혈증을 유발하지 않고 혈청 1,25-디하이드록시비타민 D 수준이 매우 높은 수준으로 상승될 수 있음이 관측되었다. 혈청 25-하이드록시비타민 D의 점진적인 상승, 및 혈청 1,25-디하이드록시비타민 D의 점진적인 상승은 혈청 25-하이드록시비타민 D 및/혈청 1,25-디하이드록시비타민 D를 더 빠르게 상승시키는 방법과 비교하여, 장 칼슘 흡수가 유도되지 않거나 상당히 더 적은 정도로 유도되는 생리적 적응을 가능하게 하는 것으로 여겨진다.

[0046]

또 다른 측면에서, 본 개시는 CKD를 갖는 환자에서 2차 부갑상선기능항진증을 치료하는 방법으로, 환자의 혈청 25-하이드록시비타민 D 수준을 90 ng/ml 초과로 상승시키는데 효과적인 25-하이드록시비타민 D의 반복 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 또 다른 측면에서, 본 개시는 CKD를 갖는 환자에서 2차 부갑상선기능항진증을 치료하는 방법으로, 환자의 혈청 25-하이드록시비타민 D 수준을 90 ng/ml 초과로 상승시키고, 25-하이드록시비타민 D 대 24,25-디하이드록시비타민 D의 환자의 혈청 비를 20 미만, 또는 15 미만으로 조절하는데 효과적인 25-하이드록시비타민 D의 반복 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

[0047]

또 다른 측면에서, 본 개시의 방법은 비타민 D 보충 요법을 위한 화합물, 예를 들어, 25-하이드록시비타민 D 및/또는 에르고칼시페롤 또는 콜레칼시페롤의 반복 용량을, 25-하이드록시비타민 D 대 24,25-디하이드록시비타민 D의 환자의 혈청 비를 20 미만, 또는 18 미만, 또는 16 미만, 또는 15 미만, 또는 14 미만, 또는 12 미만, 또는 10 미만으로 조절하는데 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 일 측면에서, 본 개시는 CKD를 갖는 환자에서 비타민 D 결손을 치료하는 방법으로, 25-하이드록시비타민 D 대 24,25-디하이드록시비타민 D의 환자의 혈청 비를 20 미만으로 조절하는데 효과적인 25-하이드록시비타민 D의 반복 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 또 다른 측면에서, 본 개시는 CKD를 갖는 환자에서 비타민 D 결손을 치료하는 방법으로, 비타민 D 보충 요법을 위한 화합물, 예를 들어, 25-하이드록시비타민 D 및/또는 에르고칼시페롤 또는 콜레칼시페롤의 반복 용량을, 환자의 혈청 25-하이드록시비타민 D 수준을 약 100 ng/mL 초과로 증가시키고, 25-하이드록시비타민 D 대 24,25-디하이드록시비타민 D의 환자의 혈청 비를 20 미만으로 조절하는데 효과적인 양으로 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 정상 대상체에서, 25-하이드록시비타민 D 대 24,25-디하이드록시비타민 D (25(OH)D₃:24,25(OH)2D₃) 대 혈청 25-하이드록시비타민 D (25(OH)D₃)의 혈청 비의 플롯은 25(OH)D₃:24,25(OH)2D₃이 20 미만일 때 안정기에 도달하였으며, 이는 비타민 D 충분을 나타낸다 (Kaufmann 등, 상동). CKD 환자에서, 혈청 25-하이드록시비타민 D 값이 100 ng/mL에 근접하고 초과하더라도 25 미만의 25(OH)D₃:24,25(OH)2D₃의 비가 달성되지 않았고 (도 3f), 이는 CKD 환자에서 비타민 D 충분에 상응하는 25(OH)D₃:24,25(OH)2D₃의 비가 훨씬 높은 농도의 혈청 25-하이드록시비타민 D에서 달성될 것이며, CKD 환자에서 비타민 D 충분을 정의하는데 있어서 20보다 훨씬 낮을 수 있음을 나타낸다. 선택적으로, 25-하이드록시비타민 D 대 24,25-디하이드록시비타민 D의 환자의 혈청 비는 20 미만, 15 미만, 또는 10 미만의 비로 낮아지거나 유지되며, 예를 들어, 25-하이드록시비타민 D 대 24,25-디하이드록시비타민 D의 비는 약 25, 약 24, 약 23, 약 22, 약 21, 약 20, 약 19, 약 18, 약 17, 약 16, 약 15, 약 14, 약 13, 약 12, 약 11, 약 10, 약 9, 약 8, 약 7, 약 6, 또는 약 5이다. 25-하이드록시비타민 D 및 24,25-디하이드록시비타민 D의 정량화는 적합한 검정을 사용하여 수행될 수 있다. 적합한 검정은 예를 들어, Kaufmann 등, 상동, Wagner 등, 상동, 및 Berg 등, 상동에 기재된 바와 같이, 방사선면역검정, 질량 분광분석법, HPLC, 및 LC-MS/MS와 같은 당해 기술에 공지되어 있다.

[0048]

비타민 D 호르몬 대체 요법을 위한 화합물의 단독 투여는 혈청 25-하이드록시비타민 D를 감소시키면서, CYP24A의 이화작용을 증가시켜 혈청 24,25-디하이드록시비타민 D를 증가시키고, 25-하이드록시비타민 D 대 24,25-디하이드록시비타민 D의 혈청 비를 감소시킬 수 있지만, 비타민 D 충분은 달성하지 못한다. 비타민 D 호르몬 대체 요법을 위한 화합물의 단독 투여는 25-하이드록시비타민 D 대 24,25-디하이드록시비타민 D의 혈청 비가 20 또는 그 미만이 되게 할 가능성이 있다. 따라서, 본 명세서에서 기재된 방법의 구현예의 한 카테고리에서, 환자는 25-하이드록시비타민 D 대 24,25-디하이드록시비타민 D의 환자의 비를 20 미만으로 조절하고, 조절하도록 치료될 것이며, 동시에 적어도 30 ng/ml의 25-하이드록시비타민 D의 혈청 수준을 가질 것으로 고려된다. 본 명세서에서 기재된 방법의 구현예의 또 다른 카테고리에서, 환자는 25-하이드록시비타민 D 대 24,25-디하이드록시비타민 D의 환자의 비를 20 미만으로 조절하도록 치료될 것이며, 비타민 D 보충 요법을 받게 될 것이다. 선택적으로, 상기 환자는 비타민 D 호르몬 대체 요법을 위한 화합물의 투여 없이 치료될 수 있다. 하나의 유형의 구현예에서, 만성 신장 질환을 갖는 환자에서 2차 부갑상선기능항진증 및 비타민 D 결손을 치료하는 방법은

환자의 혈청 25-하이드록시비타민 D 수준을 90 ng/ml 초과로 상승시키고, 25-하이드록시비타민 D 대 24,25-디하이드록시비타민 D의 환자의 혈청 비를 20 미만으로 조절하는데 효과적인 비타민 D 보충 요법을 위한 화합물의 반복 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 환자는 비타민 D 호르몬 대체 요법을 받지 않는다. 또 다른 유형의 구현예에서, 만성 신장 질환을 갖는 환자에서 2차 부갑상선기능항진증 및 비타민 D 결손을 치료하는 방법은 환자의 혈청 25-하이드록시비타민 D 수준을 30 ng/ml 초과로 상승시키고, 25-하이드록시비타민 D 대 24,25-디하이드록시비타민 D의 환자의 혈청 비를 20 미만으로 조절하는데 효과적인, 비타민 D 보충 요법을 위한 화합물 및 비타민 D 호르몬 대체 요법을 위한 화합물의 반복 용량을 상기 환자에게 공-투여하는 단계를 포함한다.

[0049] 또 다른 측면에서, 본 개시는 CKD를 갖는 환자에서 비타민 D 결손을 치료하는 방법으로, 환자의 혈청 1,25-디하이드록시비타민 D 수준을 약 40 pg/mL 초과로 증가시키고, 선택적으로 또한 25-하이드록시비타민 D 대 24,25-디하이드록시비타민 D의 환자의 혈청 비를 20 미만으로 조절하는데 효과적인 25-하이드록시비타민 D의 반복 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 선택적으로, 환자의 혈청 1,25-디하이드록시비타민 D 수준은 40 pg/mL 초과, 45 pg/mL 초과, 50 pg/mL 초과, 55 pg/mL 초과, 60 pg/mL 초과, 65 pg/mL 초과, 70 pg/mL 초과, 75 pg/mL 초과, 80 pg/mL 초과, 90 pg/mL 초과, 100 pg/mL 초과, 110 pg/mL 초과, 120 pg/mL 초과, 130 pg/mL 초과, 140 pg/mL 초과, 150 pg/mL 초과, 160 pg/mL 초과, 170 pg/mL 초과, 180 pg/mL 초과, 190 pg/mL 초과, 200 pg/mL 초과, 210 pg/mL 초과, 220 pg/mL 초과, 230 pg/mL 초과, 240 pg/mL 초과, 250 pg/mL 초과, 260 pg/mL 초과, 270 pg/mL 초과, 280 pg/mL 초과, 290 pg/mL 초과, 또는 300 pg/mL 초과로 증가된다. 선택적으로, 환자의 혈청 1,25-디하이드록시비타민 D 수준은, 예를 들어, 150 pg/mL 내지 350 pg/mL, 또는 150 pg/mL 내지 300 pg/mL, 또는 200 pg/mL 내지 300 pg/mL의 범위 내의 값으로 증가된다. 선택적으로, 환자의 혈청 1,25-디하이드록시비타민 D 수준은 기준선으로부터 적어도 25 pg/mL, 적어도 50 pg/mL, 적어도 75 pg/mL, 적어도 100 pg/mL, 적어도 125 pg/mL, 적어도 150 pg/mL, 적어도 175 pg/mL, 또는 적어도 200 pg/mL 증가된다.

[0050] 본 개시의 방법 중 어느 방법에서, 25-하이드록시비타민 D의 반복 용량은 (a) PTH를 낮추거나, (b) 혈청 25-하이드록시비타민 D를 증가시키거나, (c) 혈청 1,25-디하이드록시비타민 D를 증가시키거나, 또는 (d) 본 명세서에서 기재된 바와 같이 25-하이드록시비타민 D 대 24,25-디하이드록시비타민 D의 비를 조절하는 것을 포함하여 하나 이상의 효과를 갖는데 효과적인 양으로 상기 대상체에게 선택적으로 투여된다. 투약은 또한, (a) 혈청 칼슘을 증가시키지 않거나, (b) 혈청 인을 증가시키지 않거나, (c) 골 교체(bone turnover)의 마커를 증가시키지 않거나, (d) 고칼슘혈증을 일으키지 않거나, 또는 (e) 과인산염혈증을 일으키지 않는 것을 포함하여 하나 이상의 부정적 효과를 피하도록 수행될 수 있다. 일 측면에서, 25-하이드록시비타민 D의 반복 용량은 환자의 혈액 PTH 수준 (예를 들어, 혈장 온전한 PTH)을 치료전 수준과 비교하여 적어도 약 15%, 예를 들어, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 또는 적어도 약 50%만큼 낮추는데 효과적인 양으로 상기 대상체에게 선택적으로 투여된다. 또 다른 측면에서, 25-하이드록시비타민 D의 반복 용량은 환자 집단의 평균 혈장 온전한 PTH 수준을 치료전 수준과 비교하여 적어도 약 15%, 예를 들어, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 또는 적어도 약 50%만큼 낮추는데 효과적인 양으로 환자 집단에 선택적으로 투여된다.

[0051] 일 측면에서, 25-하이드록시비타민 D의 반복 용량은 혈청 칼슘을 약 9.0 mg/dL 내지 약 10.0 mg/dL의 범위, 예를 들어 약 9.0 mg/dL 내지 약 9.5 mg/dL의 범위, 약 9.2 mg/dL 내지 약 9.6 mg/dL의 범위, 또는 약 9.3 mg/dL 내지 약 9.8 mg/dL의 범위에서 유지시키는데 효과적인 양으로 투여된다. 또 다른 측면에서, 25-하이드록시비타민 D의 반복 용량은 0 내지 약 0.3 mg/dL의 범위의 양으로 혈청 칼슘을 증가시키는데 효과적인 양으로 투여된다. 일 측면에서, 25-하이드록시비타민 D의 반복 용량은 약 3.5 mg/dL 내지 약 4.5 mg/dL의 범위, 예를 들어 약 3.5 mg/dL 내지 약 4.0 mg/dL의 범위, 약 3.6 mg/dL 내지 약 4.2 mg/dL의 범위, 또는 약 3.7 mg/dL 내지 약 4.1 mg/dL의 범위에서 혈청 인을 유지하는데 효과적인 양으로 투여된다. 또 다른 측면에서, 25-하이드록시비타민 D의 반복 용량은 0 내지 약 0.3 mg/dL의 범위의 양으로 혈청 인을 증가시키는데 효과적인 양으로 투여된다. 일 측면에서, 25-하이드록시비타민 D의 반복 용량은 소변 Ca/Cr, 소변 TRP, 혈청 BSAP, 혈청 CTX-1, 혈청 P1NP, 및 이들의 조합으로부터 선택된 골 교체의 마커를 유지하거나 감소시키는데 효과적인 양으로 투여된다.

[0052] 본 개시의 방법 중 어느 방법에서, 25-하이드록시비타민 D는 변형 방출 조성물, 예를 들어, 25-하이드록시비타민 D₃을 포함하는 연장-방출 경구 투약 형태로 선택적으로 투여된다. 하나의 유형의 구현예에서, 본 발명에 따른 경구 투여용 변형 방출 조성물은 1 내지 1000 mcg /단위 용량, 또는 1 내지 500 mcg /단위 용량 또는 1 내지 100 mcg /용량, 또는 1 내지 50 mcg /용량, 또는 10 내지 40 mcg /용량, 예를 들어 30 mcg /용량, 60 mcg /용

량, 90 mcg /용량, 150 mcg /용량, 300 mcg /용량, 450 mcg /용량, 600 mcg /용량, 750 mcg /용량, 또는 900 mcg /용량의 25-하이드록시비타민 D (예를 들어 25-하이드록시비타민 D₃, 또는 25-하이드록시비타민 D₂ 및 25-하이드록시비타민 D₃의 조합) 농도를 함유하도록 설계되며, 장시간에 걸쳐 대상체의 위장관 내로 25-하이드록시비타민 D의 조절된 또는 실질적으로 일정한 방출을 달성하는 방식으로 제조된다. 일 구현예에서, 25-하이드록시비타민 D는 25-하이드록시비타민 D₃이다. 또 다른 구현예에서, 25-하이드록시비타민 D는 25-하이드록시비타민 D₃ 및 25-하이드록시비타민 D₂의 조합이며, 비타민 D₃ 및 비타민 D₂ 내분비계 둘 모두를 지원하는데 유용하다. 현재 이용가능한 경구 비타민 D 보충물 및 이전에 시판된 25-하이드록시비타민 D₃의 경구 제형은 단 하나 또는 다른 시스템을 지원하였다. 하나의 유형의 구현예에서, 방출은 회장 또는 그 뒤에, 예를 들어 결장에서 일어날 수 있다. 또 다른 유형 구현예에서, 본 조성물은 DBP 상에서의 수송을 통해 25-하이드록시비타민 D의 흡수를 실질적으로 증가시키고, 카일로마이크론에서의 수송을 통해 흡수를 감소시킬 수 있다. 25-하이드록시비타민 D의 변형 방출 조성물의 예는 하기에 기재되어 있다: U.S. 특허 번호 8,207,149; 8,361,488; 8,426,391; 8,778,373; 및 8,906,410; 및 U.S. 특허 출원 번호 14/213,285 (본 명세서에 참고로 편입됨).

[0053] 하나의 유형의 구현예에서, 25-하이드록시비타민 D는 경구로 투여된다. 예를 들어, 25-하이드록시비타민 D는 경구 변형 방출 제형으로 투여될 수 있다. 대안으로, 25-하이드록시비타민 D는 경구 변형된 또는 지속 방출 제형에 의해 달성된 것과 유사한 혈청 25-하이드록시비타민 D의 약동학적 프로파일을 생성하기 위해 다수의 1일 용량으로 경구 즉시 방출 제형으로 투여될 수 있다.

[0054] 경구 투여에 적합한 25-하이드록시비타민 D의 변형 방출 형태의 제조는 많은 상이한 기술에 따라 수행될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 25-하이드록시비타민 D 화합물은 매트릭스, 즉, 매트릭스 내에 주의 깊게 선택된 비의 속도 조절 성분 및 부형제의 혼합물에 분산될 수 있고, 선택적으로 코팅 물질로 둘러싸일 수 있다. 또 다른 대안에서, 약제학적 제형으로부터 25-하이드록시비타민 D의 방출 속도 및/또는 부위를 조절하기 위해 다양한 코팅 기술이 이용될 수 있다. 예를 들어, 코팅물의 용해는 주변 매질의 pH에 의해 유발될 수 있고, 경시적으로 코팅물의 발생된 점진적인 용해는 매트릭스를 국부 환경의 유체에 노출시킨다. 하나의 유형의 구현예에서, 코팅이 침투성이 된 후, 25-하이드록시비타민 D는 매트릭스의 외면으로부터 확산된다. 이 표면이 고갈되거나 25-하이드록시비타민 D를 고갈시키면, 밑에 있는 저장물은 봉해 매트릭스를 통해 외부 용액으로 확산됨으로써 고갈되기 시작한다. 또 다른 유형의 구현예에서, 25-하이드록시비타민 D의 방출은 매트릭스의 점진적인 봉해 또는 침식에 의해, 예를 들어, 매트릭스의 하나 이상의 성분의 용해도를 통해 및/또는 물리적 완전성의 결핍에 의해서이다.

[0055] 일 측면에서, 본 개시에 따른 제형은, 예를 들어, 회장 및/또는 결장의 내용물에 노출될 때, 연장 방출을 위한 성분에 방출가능하게 결합하는 매트릭스 내의 하나 이상의 25-하이드록시비타민 D 화합물을 제공한다.

[0056] 선택적으로, 25-하이드록시비타민 D-함유 투약 형태 또는 매트릭스는 위액에서의 봉해에 내성이 있는 코팅물로 적합하게 커버될 수 있다. 이후 25-하이드록시비타민 D의 코팅된 변형 방출 제형은 대상체, 예를 들어, 동물 또는 인간 환자에게 경구로 투여된다. 제형이 소장의 근위 부분을 통해 이동함에 따라, 장용 코팅물은 점진적으로 더 침투성이 되지만, 적합한 구현예에서, 25-하이드록시비타민 D-함유 매트릭스 주위에 지속적인 구조 골격을 제공한다. 25-하이드록시비타민 D-함유 매트릭스는 침투성 오버코팅을 통해 회장 내 장액에 상당히 노출되며, 25-하이드록시비타민 D는 그때 매트릭스의 단순 확산 및/또는 느린 봉해에 의해 서서히 방출된다.

[0057] 회장의 내강 내로 방출되면, 25-하이드록시비타민 D는 림프계 또는 관문 혈류 내로 흡수되고, 여기서 DBP에 결합되고, 이에 의해 수송된다. 자연 방출 구현예에서, 25-하이드록시비타민 D는 십이지장 및 공장을 지난 지점에서 주로 흡수된다. 소장의 이러한 근위 부분은 25-하이드록시비타민 D의 높은 내강내 수준에 반응할 수 있으며, 그 과정에서, 상당한 양의 25-하이드록시비타민 D를 이화시킬 수 있다. 회장 및/또는 결장까지 25-하이드록시비타민 D 방출을 실질적으로 지연시킴으로써, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 근위 장에서 이러한 잠재적인 초회통과 효과(first-pass effect)를 사실상 제거할 수 있으며, 원치않는 이화작용을 감소시킬 수 있다. 혈류로 흡수되기 전에 투여된 25-하이드록시비타민 D의 상당한 이화작용은 그것의 생체이용률을 상당히 낮춘다. 초회통과 효과를 제거하면 비타민 D 독성 위험이 감소한다. 25-하이드록시비타민 D의 실질적으로 지연된 방출 (즉, 십이지장 및 공장을 지나)은 카일로마이크론 (카일로마이크론 형성 및 흡수는 주로 공장에서 일어나기 때문에)을 통해 소장으로부터 통합 및 흡수되는 25-하이드록시비타민 D의 양을 현저하게 감소시키고, 이에 상응하여 장 벽을 통해 직접적으로 흡수되고 림프 또는 문맥에서 순환하는 DBP 상에 흡수되는 25-하이드록시비타민 D의 양을 증가시킨다.

- [0058] 본 발명의 일 구현예에서, 25-하이드록시비타민 D의 조절 방출 경구 제형은 일반적으로 하기 절차에 따라서 제조된다. 충분한 양의 25-하이드록시비타민 D를 최소 용적의 USP-등급 무수 에탄올 (또는 다른 적합한 용매)에 완전히 용해시키고, 적절한 양 및 유형의 제약-등급 부형제와 혼합하여 실온 및 인체의 보통 온도 모두에서 고체 또는 반-고체인 매트릭스를 형성한다. 상기 매트릭스는 위 및 상부 소장에서의 소화에 완전히 또는 거의 완전히 내성이 있으며, 하부 소장 및/또는 결장에서 서서히 분해한다.
- [0059] 적합한 제형에서, 상기 매트릭스는 25-하이드록시비타민 D 화합물(들)에 결합하여 하부 소장 및/또는 결장의 내강 내용물 내로, 단순 확산 및/또는 점진적인 분해에 의해 4 내지 8시간 이상의 기간에 걸쳐 25-하이드록시비타민 D의 느리고, 상대적으로 변함없는, 예를 들어 실질적으로 일정한 방출을 가능하게 한다. 상기 제형은 선택적으로, 약 7.0 내지 8.0의 pH를 갖는 수용액에서 부분적으로 용해되거나, 또는 단순히 제형이 십이지장 및 공장 을 통과할 때까지 25-하이드록시비타민 D의 실질적인 방출이 지연되도록 충분히 느리게 용해되는 장용 코팅물을 추가로 갖는다.
- [0060] 25-하이드록시비타민 D의 조절 방출을 제공하는 수단은 왁스 매트릭스 시스템, 및 유드라짓 RS/RL 시스템 (EUDRAGIT RS/RL system; Rohm Pharma, GmbH, Weiterstadt, Germany)을 포함하는 활성 성분의 공지된 조절 방출 전달 시스템 중 어느 것을 포함하는 임의의 적합한 조절 방출 전달 시스템으로부터 선택될 수 있다.
- [0061] 상기 왁스 매트릭스 시스템은 친유성 매트릭스를 제공한다. 상기 왁스 매트릭스 시스템은, 예를 들어, 천연 또는 합성 왁스, 소화가능한 또는 소화불가능한 왁스, 예를 들어 밀랍, 백랍, 향유고래 왁스 또는 유사한 조성물, 또는 왁스 혼합물을 이용할 수 있다. 하나의 유형의 구현예에서 상기 왁스는 소화불가능한 왁스이다. 활성 성분(들)은 활성 성분(들)을 서서히 방출시키기 위해 장액에서 서서히 분해하는 왁스 결합제에 분산된다. 25-하이드록시비타민 D가 함유된 상기 왁스 결합제는 캡슐, 예를 들어 소프트겔 캡슐 내로 장입될 수 있다. 소프트겔 캡슐은 하나 이상의 겔-형성제, 예를 들어, 젤라틴, 전분, 카라기난, 및/또는 다른 약제학적으로 허용가능한 폴리머를 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 부분적으로 가교결합된 연질 젤라틴 캡슐이 사용된다. 또 다른 옵션으로, 야채-기반 캡슐을 사용할 수 있다. 왁스 매트릭스 시스템은 체온에서 연화되고 장액에서 서서히 분해되어 활성 성분(들)을 서서히 방출시키는 왁스 결합제에 활성 성분(들)을 분산시킨다. 상기 시스템은 적합하게는, 체온보다 더 높지만, 연질 또는 경질 캡슐의 외부, 또는 야채 캡슐 외피를 생성하는데 사용된 선택된 제형, 또는 셀 케이싱 또는 다른 코팅을 생성하는데 사용된 다른 제형의 용융 온도보다 더 낮은 용융점을 달성하기 위해, 오일이 선택적으로 첨가된 왁스의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [0062] 하나의 유형의 구현예에서, 왁스 매트릭스는 조절 방출 제제, 유화제, 및 흡수 촉진제를 포함한다. 사용하기에 적합한 조절 방출 제제의 예는, 비제한적으로, 합성 왁스, 미세결정성 왁스, 파라핀 왁스, 카르나우바 왁스, 및 밀랍을 포함하는 왁스; 폴리에톡실화된 피마자유 유도체, 수소화된 식물성 오일, 글리세릴 모노-, 디- 또는 트리베헤네이트; 장쇄 알코올, 예컨대 스테아릴 알코올, 세틸 알코올, 및 폴리에틸렌 글리콜; 및 진술한 것 중 임의의 것의 혼합물을 포함한다. 소화불가능한 왁스성 물질, 예를 들어 경질 파라핀 왁스가 특히 고려된다. 조절 방출 제제는 제형의 적어도 5 wt%, 또는 제형의 약 5 wt% 초과로 존재할 수 있다. 예를 들어, 사용된 조절 방출 제제에 따라, 조절 방출 제제는 제형의 적어도 5 wt%, 또는 제형의 적어도 10 wt, 또는 제형의 적어도 15 wt%, 또는 제형의 적어도 20 wt%, 또는 제형의 적어도 25 wt%, 또는 제형의 5 wt% 초과, 또는 제형의 10 wt% 초과, 또는 제형의 15 wt% 초과, 또는 제형의 20 wt% 초과, 및 또는 제형의 25 wt% 초과를 포함할 수 있다. 조절 방출 제제는 50 wt% 이하, 40 wt% 이하, 35 wt% 이하, 또는 30 wt% 이하의 양으로 존재할 수 있다. 적합한 범위는 5 wt% 내지 40 wt%, 10 wt% 내지 30 wt% 및 15 wt% 내지 25 wt%를 포함한다. 예로는 약 15 wt%, 약 16 wt%, 약 17 wt%, 약 18 wt%, 약 19 wt%, 약 20 wt%, 약 21 wt%, 약 22 wt%, 약 23 wt%, 약 24 wt%, 및 약 25 wt%를 포함한다.
- [0063] 상기 제형에 사용하기에 적합한 유화제의 예는, 비제한적으로, 7 미만의 HLB를 갖는 친유성 제제, 예컨대 혼합된 지방산 모노글리세라이드; 혼합된 지방산 디글리세라이드; 지방산 모노- 및 디글리세라이드의 혼합물; 친유성 폴리글리세롤 에스테르; 글리세릴 모노올레에이트, 글리세릴 디올레에이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 디스테아레이트, 글리세릴 모노팔미테이트, 및 글리세릴 디팔미테이트를 포함하는 글리세롤 에스테르; 지방산의 글리세릴- 락토 에스테르; 프로필렌 글리콜 모노팔미테이트, 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 및 프로필렌 글리콜 모노올레에이트를 포함하는 프로필렌 글리콜 에스테르; 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 세스퀴올레에이트를 포함하는 소르비탄 에스테르; 스테아르산, 팔미트산, 및 올레산을 포함하는 지방산 및 그것의 비누; 및 이들의 혼합물 글리세릴 모노올레에이트, 글리세릴 디올레에이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 디스테아레이트, 글리세릴 모노팔미테이트, 및 글리세릴 디팔미테이트; 지방산의 글리세릴-락토 에스테르; 프로

필렌 글리콜 모노팔미테이트, 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 및 프로필렌 글리콜 모노올레에이트를 포함하는 프로필렌 글리콜 에스테르; 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 세스퀴올레에이트를 포함하는 소르비탄 에스테르; 스테아르산, 팔미트산, 및 올레산을 포함하는 지방산 및 그것의 비누; 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0064] 친유성 제제의 하나의 유형은 글리세라이드 및 그것의 유도체로부터 선택된다. 글리세라이드는 예를 들어, 중간 사슬 또는 장쇄 글리세라이드, 카프릴로카프로일 매크로글리세라이드, 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된다. 중간 사슬 글리세라이드는, 비제한적으로, 중간 사슬 모노글리세라이드, 중간 사슬 디글리세라이드, 카프릴산/카프르산 트리글리세라이드, 글리세릴 모노라우레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 카프릴산/카프르산 글리세라이드, 글리세릴모노카프릴레이트, 글리세릴 모노디카프릴레이트, 카프릴산/카프르산 리놀레산 트리글리세라이드, 및 카프릴산/카프르산/석신산 트리글리세라이드를 포함할 수 있다. 낮은 용융점을 갖는 모노글리세라이드가 제형을 제조하기 위해 구체적으로 고려된다. 모노글리세라이드는, 비제한적으로, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 모노팔미테이트, 글리세릴 모노올레에이트, 글리세릴 모노카프릴레이트, 글리세릴 모노카프레이트, 글리세릴 모노라우레이트, 등을 포함할 수 있다. 글리세롤 모노스테아레이트 (GMS)가 구체적으로 고려된다. GMS는 천연 유화제이다. 그것은 오일 가용성이지만, 물에 난용성이다. GMS는 3.8의 HLB 값을 갖는다. 친유성 유화제는 예를 들어, 약 10 wt% 내지 약 40 wt%, 또는 약 20 wt% 내지 약 25 wt%의 범위의 양으로 존재할 수 있다. 다른 예로는 약 20 wt%, 약 21 wt%, 약 22 wt%, 약 23 wt%, 약 24 wt%, 및 약 25 wt%를 포함한다.

[0065] 적합한 흡수 촉진제의 예는, 비제한적으로, 폴리글리콜화된 글리세라이드 또는 폐길화된 글리세라이드로도 공지된 폴리에틸렌 당화된 글리세라이드와 같은 카프릴로카프로일 매크로글리세라이드를 포함한다. 본 조성물에 이용될 수 있는 폐길화된 글리세라이드는, 비제한적으로, 모노글리세라이드, 디글리세라이드, 및 트리글리세라이드의 혼합물 및 폴리에틸렌 글리콜의 모노에스테르 및 디에스테르, 폴리에틸렌 당화된 아몬드 글리세라이드, 폴리에틸렌 당화된 옥수수 글리세라이드, 및 폴리에틸렌 당화된 카프릴산/카프르산 트리글리세라이드를 포함한다. 흡수 촉진제는 13 내지 18, 또는 13 내지 15의 HLB 값을 가질 수 있다. 흡수 촉진제의 하나의 부류는 상표명 젤루시르 (Gattefosse Corporation, Paramus, New Jersey, USA)로 공지되어 있다. 젤루시르는 폴리글리콜화된 글리세라이드로도 공지된, 글리세롤 및 PEG 에스테르의 지방산 에스테르 계열인 공지된 부형제이다. 젤루시르는 지속 방출 약제학적 조성물의 제조를 포함하는 다양한 적용에 사용된다. 젤루시르 화합물은 양친매성이고, 용융점, HLB, 및 다양한 용매 중의 용해도와 같은 다양한 물리적 특징으로 이용가능한 불활성, 반-고체 왁스성 물질이다. 그것은 사실상 표면 활성이고, 수성 매질에 분산 또는 가용화되어 교질입자, 미세한 구상체 또는 소포를 형성한다. 그것은 그것의 용융점/HLB 값에 의해 확인된다. 용융점은 섭씨 온도로 표현된다. 용융점 및/또는 HLB 값의 원하는 특징을 달성하도록 상이한 등급의 젤루시르 부형제 중 하나 또는 이들의 혼합물이 선택될 수 있다. 젤루시르 44/14 (라우로일 매크로글리세라이드/라우로일 폴리옥실글리세라이드)는 44℃의 용융점 및 14의 HLB를 가지며, 특히 고려된다. 흡수 촉진제는 예를 들어, 약 5 wt% 내지 약 20 wt%, 또는 약 8 wt% 내지 약 15 wt%의 양으로 존재할 수 있다. 다른 예로는 약 8 wt%, 약 9 wt%, 약 10 wt%, 약 11, wt% 약 12 wt%, 약 13 wt%, 약 14 wt%, 및 약 15 wt%를 포함한다.

[0066] 본 발명의 방법에 사용하기에 적합한 다른 지질 매트릭스의 예는 글리세라이드, 지방산 및 알코올, 및 지방산 에스테르 중 하나 이상을 포함한다.

[0067] 일 구현예에서, 제형은 25-하이드록시비타민 D 화합물에 대한 유성 비히클을 포함할 수 있다. 임의의 약제학적으로-허용가능한 오일이 사용될 수 있다. 예로는 동물 (예를 들어, 어류), 야채 (예를 들어, 대두), 및 광유를 포함한다. 사용된 25-하이드록시비타민 D 화합물을 쉽게 용해시키기 위해 오일이 선택될 수 있다. 유성 비히클은 소화불가능한 오일, 예컨대 광유, 특히 유동 파라핀, 및 스쿠알렌을 포함할 수 있다. 왁스 매트릭스와 유성 비히클 간의 비는 25-하이드록시비타민 D 화합물의 원하는 방출 속도를 달성하도록 최적화될 수 있다. 따라서, 더 무거운 오일 성분이 사용된다면, 상대적으로 더 적은 왁스 매트릭스가 사용될 수 있으며, 더 가벼운 오일 성분이 사용된다면, 상대적으로 더 많은 왁스 매트릭스가 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 유성 비히클의 특정 선택은 제형이 회장 및/또는 결장에 도달할 때까지 25-하이드록시비타민 D의 흡수를 지연시키도록 조절된 방출을 제공한다.

[0068] 일 구현예에서, 제형은 안정화제 예컨대 셀룰로스 화합물을 포함할 수 있다. 셀룰로스 화합물 및 안정화제의 예는, 비제한적으로, 셀룰로론산(celluloronic acid), 카복시 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 하이드록실 에틸 셀룰로스, 하이드록실 프로필 셀룰로스, 하이드록실 프로필 메틸 셀룰로스 (하이프로멜로스), 메틸셀룰로스, 다중 음이온성 셀룰로스, 및 이들의 조합을 포함한다. 폴록사머 (예를 들어, 폴록사머(polaxamer) 407), 폴리 (에틸렌 옥사이드) 폴리머 (예를 들어, Dow의 폴리옥스(POLYOX) 폴리머), 포비돈, 및 발연 실리카 (예를 들어, 에어로실(AEROSIL) 200, Evonik Industries AG, Essen, Germany) 중 하나 이상이 또한 고려된다. 안정화제, 예를

들어, 셀룰로스 화합물은 예를 들어, 임의의 추가의 코팅물 또는 셀을 제외한 제형의 총 중량을 기준으로, 제형의 적어도 약 5%의 양 (wt%)으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 셀룰로스 화합물은 제형의 적어도 5 wt%, 또는 제형의 적어도 10 wt%, 또는 제형의 적어도 15 wt%, 또는 제형의 5 wt% 초과, 또는 제형의 10 wt% 초과, 또는 제형의 15 wt% 초과와 양으로 존재할 수 있다. 적합한 범위는 5 wt% 내지 30 wt%, 10 wt% 내지 20 wt%, 10 wt% 내지 15 wt%, 5 wt% 내지 15 wt%, 및 7.5 wt% 내지 12.5 wt.%를 포함한다. 예로는 약 5 wt%, 약 6 wt%, 약 7 wt%, 약 8 wt%, 약 9 wt%, 약 10 wt%, 약 11 wt%, 약 12 wt%, 약 13 wt%, 약 14 wt%, 및 약 15 wt%를 포함한다. 본 명세서에 언급된 안정화제는 보관 조건, 예를 들어, 전형적인 선반 보관 조건 동안 시간 경과에 따른 실질적인 변화에 대한 용해 방출 프로파일 (및 이에 따른 생체내 방출 프로파일)을 안정화시키는 제제인 것으로 이해될 것이다. 활성 성분 그 자체의 분해를 방지하기 위한 보존제로서 당해 기술에 공지되어 있는 다른 제제는 "안정화제" 및 "안정제"라는 용어들 내에 포함되는 것으로 의도되지는 않지만, 이러한 보존제는 또한 본 개시의 제형에 사용되는 것으로 고려된다.

[0069] 구체적으로, 하나의 적합한 유형의 구현예에서, 매트릭스용으로 선택된 왁스는 선택적으로 약 80℃의 온도에서 용융되고 완전히 혼합된다. 이후 원하는 양의 오일(들), 라우로일 폴리옥실글리세라이드, 모노- 및 디-글리세라이드, 부틸화된 하이드록시톨루엔, 및 하이드로멜로스를 첨가하고, 이어서 균질화를 위해 충분히 혼합한다. 이후 왁스성 혼합물을 그것의 용융점 바로 위의 온도, 선택적으로 약 50℃ 내지 약 62℃의 범위의 온도로 서서히 냉각시킨다. 혼합 단계는 선택적으로 진공 하에서 수행된다. 에탄올에 용해된 25-하이드록시비타민 D의 원하는 양은 선택적으로 진공 하에서 및/또는 약 59℃ 내지 약 62℃의 범위의 온도에서 용융된 매트릭스 내로 균일하게 분포된다. 매트릭스는 선택적으로 진공 하에서 및/또는 약 63℃ 내지 약 70℃의 범위의 온도에서 캡슐, 예를 들어 야채-기반 또는 젤라틴-기반 캡슐 내로 장입된다.

[0070] 채워진 캡슐은 선택적으로, 적절한 기간 동안 알데하이드, 예컨대 아세트알데하이드를 함유하는 용액으로 처리되어 사용될 때 캡슐 외피에서 폴리머, 예를 들어, 젤라틴을 부분적으로 가교결합시킨다. 캡슐 외피는 몇 주의 기간에 걸쳐 점점 더 가교결합되어 위 및 상부 장의 내용물에서의 용해에 더 내성이 된다. 적절하게 구성되면, 이 젤라틴 외피는 경구 투여 후 서서히 용해되고, 회장에 도달할 때까지 충분히 다공성이 되어 (완전히 붕해되지는 않음) 25-하이드록시비타민 D가 왁스 매트릭스로부터 하부 소장 및/또는 결장의 내용물로 서서히 확산되도록 할 것이다.

[0071] 또 다른 적합한 조절-방출 경구 약물 전달 시스템은 활성 25-하이드록시비타민 D 성분이 25/30 메쉬의 치수를 갖는 과립으로 형성되는 유드라짓 RL/RS 시스템이다. 이후 과립은 수-불용성이지만 서서히 수-침투성인 얇은 폴리머 래커로 균일하게 코팅된다. 코팅된 과립은 산화방지제, 안정화제, 결합제, 윤활제, 가공 조제 및 기타 동종의 것 중 하나 이상을 포함하는 선택적인 첨가제와 혼합될 수 있다. 혼합물은, 사용 전, 단단하고 건조한 정제로 압축될 수 있으며, 추가로 코팅될 수 있거나 캡슐에 부어질 수 있다. 정제 및 캡슐을 삼키고, 수성 장액과 접촉되면, 얇은 래커는 팽윤되기 시작하고, 서서히 장액이 침투되도록 한다. 장액이 서서히 래커 코팅물을 침투함에 따라, 함유된 25-하이드록시비타민 D는 서서히 방출된다. 정제 또는 캡슐이 소장을 통과할 때까지, 약 4 내지 8시간 또는 그 이후에, 25-하이드록시비타민 D는 느리지만 완전히 방출될 것이다. 따라서, 섭취된 정제는 25-하이드록시비타민 D, 뿐만 아니라 임의의 다른 활성 성분의 스트림을 방출할 것이다.

[0072] 유드라짓 시스템은 고 투과율 래커 (RL) 및 저 투과율 래커 (RS)로 구성된다. RS는 소량의 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 염화물을 갖는 중성 팽윤성 메타크릴산 에스테르를 기반으로 하는 수-불용성 피막형성제이고; 4차 암모늄기 대 중성 에스테르기의 몰비는 약 1:40이다. RL은 또한, 소량의 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 염화물을 갖는 중성 메타크릴산 에스테르를 기반으로 하는 수불용성 팽윤성 피막형성제이며, 4차 암모늄기 대 중성 에스테르기의 몰비는 약 1:20이다. 코팅의 투과성 및 이에 따른 약물 방출의 시간 경과에 RS 대 RL 코팅 물질의 비율을 변화시킴으로써 적정될 수 있다. 유드라짓 RL/RS 시스템에 대한 추가의 세부 사항에 대해서는, 하기로부터 입수가 가능한 기술 발간물이 참조된다: Rohm Tech, Inc. 195 Canal Street, Maiden, Mass., 02146 and Lehmann et al., *Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr.* 2(r), 31-43, 1981 (본 명세서에 참고로 편입됨).

[0073] 불용성 폴리머의 다른 예로는 폴리비닐 에스테르, 폴리비닐 아세탈, 폴리아크릴산 에스테르, 부타디엔 스티렌 코폴리머 및 기타 동종의 것을 포함한다.

[0074] 일 구현예에서, 코팅된 과립이 정제로 형성되거나 캡슐에 넣어지면, 정제 또는 캡슐은 pH 7.0 내지 8.0에서 용해되는 장용-코팅 물질로 코팅된다. 그와 같은 pH-의존적 장용-코팅 물질 중 하나는 장액에서 용해되지만 위액에서는 용해되지 않는 유드라짓 L/S이다. 위액에 의한 용해에 내성이 있지만, 장 에스테라제의 가수분해의 효과

로 인해 쉽게 봉해되는 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 (CAP)와 같은 다른 장용-코팅 물질이 사용될 수 있다.

[0075] 일 구현예에서, 장용-코팅 물질 및 조절 방출 코팅 물질의 특정 선택은 제형이 회장에 도달할 때까지 실질적인 방출이 지연되도록 4 내지 8시간 이상의 기간에 걸쳐 제어되고 실질적으로 일정한 방출을 제공한다. 선택적으로, 본 개시에 따른 조절 방출 조성물은, 1일 1회 투여될 때, 적합하게는 1일 1회 투여된 25-하이드록시비타민 D의 즉시 방출 조성물의 동등 용량과 비교하여 실질적으로 일정한 내강내, 세포내 및 혈액 25-하이드록시비타민 D 수준을 제공할 수 있다.

[0076] 투약 형태는 또한, 아췌반트, 예컨대 보존 아췌반트(preserving adjuvant)를 함유할 수 있다. 본 발명에 따른 제형은 또한, 다른 치료적으로 가치 있는 물질을 함유할 수 있거나, 또는 본 명세서 및 청구항들에서 명시된 1 초과와 화합물을 혼합물로 함유할 수 있다.

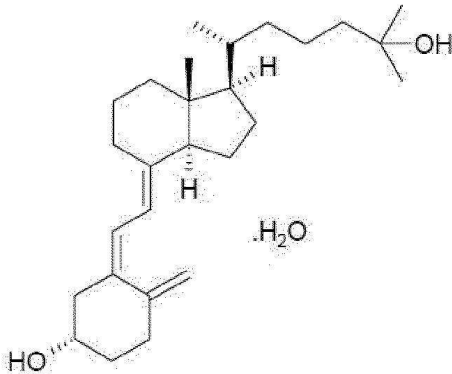
[0077] 경구 25-하이드록시비타민 D에 대한 대안으로, 25-하이드록시비타민 D의 정맥내 투여가 또한 고려된다. 일 구현예에서, 25-하이드록시비타민 D는 멸균된 정맥내 주사로서, 선택적으로 지속 방출 프로파일을 초래하는 조성물의 볼러스 주사로서 투여된다. 또 다른 구현예에서, 25-하이드록시비타민 D는, 환자의 혈액 내 DBP로 직접적으로 25-하이드록시비타민 D가 제어되고 실질적으로 일정하게 방출되도록 점진적인 주사/주입을 통해 예를 들어, 1 내지 5시간의 기간에 걸쳐 투여된다. 예를 들어, 본 조성물은 예를 들어, 적어도 약 1시간, 적어도 약 2시간, 적어도 약 3시간, 적어도 약 4시간, 적어도 약 5시간, 또는 적어도 약 6시간, 및 최대 24시간 동안 주사 또는 주입될 수 있다. 일 구현예에서, 본 개시에 따른 정맥내 투여용 조성물은 1 내지 100 mcg /단위 용량의 25-하이드록시비타민 D 화합물(들) 농도를 함유하도록 설계된다. 25-하이드록시비타민 D의 멸균된, 등장 제형은 25-하이드록시비타민 D를 무수 에탄올, 프로필렌 글리콜 또는 또 다른 적합한 용매에 용해시키고, 적절한 용적의 주사용 물 중에서 수득한 용액을 하나 이상의 계면활성제, 염 및 보존제와 배합시킴으로써 제조될 수 있다. 그와 같은 제형은 예를 들어, 헤파린 락(heparin lock)을 통해 주사기로부터 서서히 투여되거나, 또는 경시적으로 꾸준히 주입되는 더 큰 용적의 멸균된 용액 (예를 들어, 염수 용액)에 첨가됨으로써 투여될 수 있다.

[0078] 본 개시의 방법에 사용하기 위한 25-하이드록시비타민 D₃의 특정 제형은 25-하이드록시비타민 D (예를 들어, 약 30 mcg, 약 60 mcg, 약 90 mcg, 약 150 mcg, 약 300 mcg, 약 450 mcg, 약 600 mcg, 약 750 mcg, 또는 약 900 mcg 25-하이드록시비타민 D₃), 약 2 wt% (예를 들어, 2.32 wt%) 무수/탈수된 에탄올, 약 10 wt% (예를 들어, 9.75 wt%) 라우로일 폴리옥실글리세라이드 (예를 들어, 젤루시르 44/14), 약 20 wt% (예를 들어, 20.00 wt.%) 경질 파라핀, 약 23 wt% (예를 들어, 22.56 wt%) 모노- 및 디-글리세라이드 (예를 들어, GMS), 약 35 wt% (예를 들어, 35.34 wt%) 유동 파라핀 또는 광유, 약 10 wt% 하이프로멜로스, 및 선택적으로 소량의 보존제 (예를 들어, 0.02 wt% BHT)를 포함하는 연장 방출 경구 제형이다. 상기 제형은 선택적으로 연질 캡슐 외피, 예를 들어, 변성 전분, 카라기난 (예를 들어, 아이오타 및/또는 카파), 인산나트륨, 이염기성, 소르비톨 소르비탄 용액, 염료 (예를 들어, FD&C Blue #1), 이산화티타늄 및 정제수를 포함하는 캡슐 외피로 둘러싸인다. 일 측면에서, 시험 제형 및 본 개시의 제형 간의 평균 C_{max}의 비의 90% 신뢰 구간 (90% CI)은 80% 내지 125% (0.8-1.25)의 범위이다. 또 다른 측면에서, 시험 제형 및 본 개시의 제형 간의 평균 AUC_(0-inf)의 비의 90% 신뢰 구간 (90% CI)은 80% 내지 125% (0.8-1.25)의 범위이다. 선택적으로, 시험 제형 및 본 개시의 제형 간의 T_{max}의 비의 90% 신뢰 구간 (90% CI)은 80% 내지 125% (0.8-1.25)의 범위이다. 본 명세서에 기재된 제형과 생물동등성인 제형이 또한 본 개시의 방법에서 사용하기 위해 구체적으로 고려된다.

[0079] 일 측면에서, 본 개시는 칼시페디올의 경구 연장 방출 제형을 투여하는 단계를 포함하는, 만성 신장 질환 단계 3 또는 4기를 갖고 혈청 총 25-하이드록시비타민 D 수준이 30 ng/mL 미만인 환자에서 2차 부갑상선기능항진증을 치료하는 방법이 제공된다. 선택적으로, 상기 환자는 9.8 mg/dL 미만의 혈청 칼슘 수준 및/또는 5.5 mg/dL 미만의 혈청 인 수준을 갖는다. 선택적으로, 상기 방법은 30 mcg 칼시페디올을 포함하는 25-하이드록시비타민 D₃의 경구 연장 방출 제형을 1일 1회, 예를 들어, 취침시간에 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 상기 방법은 혈청 총 25-하이드록시비타민 D를 30 ng/mL 내지 100 ng/mL 범위로 상승시키고, 혈청 칼슘이 정상 참조 범위 내에 있다면, iPTH 치료 목표까지 혈장 온전한 부갑상선 호르몬 (iPTH)을 낮추기 위해 60 mcg 칼시페디올을 투여하는 것을 포함한다. 다양한 구현예에서, 상기 방법은 약 30 mcg 내지 약 60 mcg의 칼시페디올을 매일 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은, 선택적으로 주당 2회 또는 3회 용량, 예를 들어 투석 치료시 주당 3회로 분할된, 주당 약 300 mcg 내지 약 900 mcg의 범위, 예를 들어 주당 600 mcg의 25-하이드록시비타민 D를 투여하는 것을 포함한다.

[0080] 일 구현예에서, 칼시페디올은 칼시페디올 일수화물로서 합성적으로 제조된다. 칼시페디올 일수화물은 백색 결정

성 분말이며, 계산된 분자량이 418.65이고, 알코올 및 지방 오일에 가용성이지만 사실상 물에는 불용성이다. 화학적으로, 칼시페디올 일수화물은 (3 β ,5Z,7E)-9,10-세코콜레스타-5,7,10(19)-트리엔-3,25-디올 일수화물이며, 그것의 구조식은 다음과 같다:



[0081]

[0082] 본 발명은 하기 실시예에 의해 추가로 설명되며, 이는 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0083] 실시예 1

[0084] CKD 3기 또는 4기를 갖는 환자에서 연장 방출 25-하이드록시비타민 D₃의 III상 임상시험

[0085] 25-하이드록시비타민 D₃ (RAYALDEE, Opko Ireland Global Holdings Ltd.)의 연장 방출 제형의 효능 및 안전성은 2차 부갑상선기능항진증 (iPTH >85 pg/mL), 3기 또는 4기 만성 신장 질환을 갖고, 관련된 혈청 총 25-하이드록시비타민 D 수준이 ≥ 10 ng/mL 및 ≤ 30 ng/mL인 환자를 포함하는 2개의 동일한 다중중심, 무작위화된, 위약 대조된, 이중맹검 연구에서 평가되었다. 대상체는 질환 단계에 따라 계층화되고, 2:1 비로 무작위화되어 12주 동안 취침시간에 1일 1회 30 mcg 경구 용량의 RAYALDEE (또는 매칭 위약)에 이어서 취침시간에 1일 1회 30 또는 60 mcg의 경구 용량의 RAYALDEE (또는 위약)로의 추가 14주 치료를 받았다. 각각의 캡슐은 하기 부형제를 함유하였다: 광유, 모노글리세라이드 및 디글리세라이드, 파라핀, 하이드로멜로스, 라우로일 폴리옥실글리세라이드, 탈수된 알코올 및 부틸화된 하이드록시톨루엔. 캡슐 외피는 변성 전분, 카라기난, 인산나트륨, 이염기성, 소르비톨 소르비탄 용액, FD&C Blue #1, 이산화티타늄 및 정제수를 함유하였다. 중간 사슬 트리글리세라이드 (분별 코코넛) 오일을 제조 동안 윤활제로서 사용하였고, 미량이 최종 제형에 존재할 수 있다.

[0086] 총 213명의 대상체를 한 연구에서 무작위로 추출하였고 (17명은 위약을 투여받았고, 141명은 RAYALDEE를 투여받았음), 216명의 대상체를 다른 연구에서 무작위로 추출하였다 (72명은 위약을 투여받았고, 144명은 RAYALDEE를 투여받았음). 대상체의 평균 연령은 66세 (25세-85세 범위)였고, 50%는 남성이었고, 65%는 백인, 32%는 아프리카계 미국인 또는 흑인, 3%는 기타 인종이었다. 기준선에서, 대상체는 2차 부갑상선기능항진증, 거대알부민뇨증 (macroalbuminuria)이 없는 3기 (52%) 또는 4기 (48%) CKD, 및 30 ng/mL 미만의 혈청 총 25-하이드록시비타민 D 수준을 가졌다. CKD의 가장 흔한 원인은 당뇨병 및 고혈압이었고, 기준선에서의 평균 추정 GFR은 31 mL/min/1.73m²였다. 기준선에서, 평균 혈청 온전한 PTH는 148 pg/mL였고, 평균 혈청 칼슘은 9.2 mg/dL였고, 평균 혈청 인은 3.7 mg/dL였고, 평균 혈청 25-하이드록시비타민 D는 20 ng/mL였다. 평균 기준선 iPTH는 3기 질환을 갖는 대상체 (n=222)의 경우 130 pg/mL였고, 4기 질환을 갖는 대상체 (n=207)의 경우 166 pg/mL였다. 429명의 대상체 중에서, 354명 (83%)이 연구를 완료하였고, 298명 (69%)이 개방-표지 연장 연구 동안 RAYALDEE로 추가 6개월 동안 치료를 계속하도록 선출되었다. 모든 대상체는 취침시간에 1일 1회 투여되는, 30 mcg의 용량으로 출발하였고, 대부분 (210명, 74%)은 혈장 온전한 PTH 수준이 70 pg/mL 초과이고, 혈청 25-하이드록시비타민 D 수준이 65 ng/mL 미만이고, 혈청 칼슘 수준이 9.8 mg/dL미만이면 12주 후 60 mcg로 증가시켰다.

[0087] 1차 분석은 시험 종료 (평균 20, 22, 24 및 26주)까지 기준선으로부터 혈장 온전한 PTH의 적어도 30% 감소를 경험한 개체의 비율을 비교하였다. RAYALDEE로 무작위화된 환자의 많은 비율이 두 시험에서 위약과 비교하여 기준선으로부터 혈장 온전한 PTH의 적어도 30% 감소를 경험하였다 (제1 시험에서 33% 대 8% (P<0.001), 제2 시험에서 34% 대 7% (P<0.001)).

[0088] 평균 혈장 iPTH는 CKD 병기와 무관하게, RAYALDEE로의 1년 처리 동안 거의 정상 수준으로 서서히 감소하였지만, 위약 처리로는 증가하였다. 26주의 처리 종료시, 평균 폴링된 혈장 iPTH는 RAYALDEE 처리로 22 $\pm$ 32% 감소하였지

만, 위약 처리로 $9 \pm 36\%$ 증가하였고 (도 1a), CKD 3기 및 4기에서는 비슷한 효능을 나타내었다 (도 1b). iPTH 억제제는 혈청 총 25-하이드록시비타민 D의 상승에 직접적으로 비례하였고 (도 1c), 6-개월 연장 연구 동안 지속되었다.

[0089] 혈청 총 25-하이드록시비타민 D 수준은 2번의 연구에서 RAYALDEE로 처리된 대상체의 80% 및 83% 대 위약으로 처리된 대상체의 3% 및 7% ($p < 0.001$)에서 ≥ 30 ng/mL로 서서히 증가하였다. 평균 정상상태 수준은 제1 및 제2 연구에서 각각 매일 30 mcg을 투여받은 대상체의 경우 50 ± 20 및 56 ± 19 ng/mL였고, 매일 60 mcg을 투여받은 대상체의 경우 69 ± 22 및 67 ± 21 ng/mL였다 (도 2a). 약 185 ng/mL의 높은 혈청 25-하이드록시비타민 D 수준이 임의의 역반응 없이 달성되었다. 그 결과는 RAYALDEE의 30 mcg 1일 용량이 최대 총 5.8 ± 1.2 (SE) ng/mL/주의 평균 혈청 25-하이드록시비타민 D의 점진적인 증가를 초래하고, 최대 총 6.7 ± 3.1 pg/mL/주의 평균 혈청 1,25-디하이드록시비타민 D의 상응하는 증가를 초래하는 이전의 반복-용량 임상 연구와 비슷하였다. 순환 혈장 온전한 PTH의 감소는 RAYALDEE 처리의 처음 2주 이내에 관측되었다.

[0090] 혈장 iPTH 및 혈청 총 25-하이드록시비타민 D 반응물은, 혈청 총 25-하이드록시비타민 D 및 1,25 디하이드록시비타민 D에서의 증가와 같이, 3기 및 4기 CKD에서 유사하였다. 평균 혈청 총 1,25D는 CKD 병기와 무관하게 처리 기간이 종료될 때까지 상당히 증가하였다 (도 2b).

[0091] RAYALDEE로 처리된 285명의 대상체 중에서, 179명은 기준선에서 LOQ (< 0.51 ng/mL) 초과 24,25(OH) $_2$ D $_3$ 수준을 가졌다. RAYALDEE 처리 26주 동안, 평균 25(OH)D $_3$ 및 24,25(OH) $_2$ D $_3$ 은 각각 29에서 87 ng/mL 및 1.0에서 4.1 ng/mL (도 3a)로 기준선으로부터 상당히 증가하였고 (위약 대비 $p < 0.0001$); 평균 iPTH는 위약 대상체의 평균 증가와 비교하여 147에서 111 pg/mL로 상당히 감소하였다 ($p < 0.0001$). 25(OH)D $_3$:24,25(OH) $_2$ D $_3$ 비는 가변적이었지만 (RSD ~30%), RAYALDEE 처리로 평균 30에서 25로 감소되었고 (도 3b), 26주 후 위약보다 상당히 낮아졌다 ($p < 0.0001$). 그 결과, 25(OH)D $_3$:24,25(OH) $_2$ D $_3$ 의 비가 CKD 환자에서 VDI를 진단하는데 유용한 것으로 나타났다. 상기 데이터는 추가로, 이 비를 < 20 으로 감소시키면 85 ng/mL보다 더 높은 25(OH)D $_3$ 수준을 필요로 할 것임을 나타내며, 이는 25(OH)D에 대한 목표가 정상 대상체와 비교하여 CKD 환자에서 기대되는 것보다 더 높음을 입증한다.

[0092] 처리 그룹 간에 소변 칼슘 또는 인의 차이는 관측되지 않았다. 연장 방출 칼시페디올로 처리된 대상체의 평균 혈청 Ca 및 P 수준은 일반적으로 위약-처리된 대상체와 유사하였고 (도 6a); 몇 개의 시점에서 약간의 상승이 주목되었다. 알부민에 대해 보정된 평균 $\pm$ SD 혈청 칼슘은 위약 처리로의 0.1 ± 0.3 mg/dL와 비교하여 RAYALDEE로 0.2 ± 0.3 mg/dL만큼 9.2 ± 0.3 mg/dL의 기준선으로부터 풀링된 데이터에서 증가하였다. 혈청 인은 위약 처리로 3.8 ± 0.5 의 기준선으로부터의 0.1 ± 0.4 mg/dL와 비교하여 RAYALDEE로 3.7 ± 0.6 mg/dL의 기준선으로부터 0.2 ± 0.5 mg/dL만큼 RAYALDEE로 증가하였다. 투여된 25-하이드록시비타민 D $_3$ 의 양에 기반하여 혈청 칼슘 (도 6b) 또는 혈청 인 (도 6c)에 대해 노출-반응 관계는 관측되지 않았다. RAYALDEE 처리 그룹에서 총 6명의 대상체 (2%)는 위약 그룹에서는 대상체가 없었던 것과 비교하여 알부민-보정된 고칼슘혈증의 프로토콜-정의된 기준 (2회 연속 혈청 칼슘 값 > 10.3 mg/dL)을 충족시킨 후 용량 감소가 요구되었다. 이들 대상체 중 5명은 처리 전 혈청 칼슘 ≥ 9.8 mg/dL의 이력을 가졌고, 6번째 대상체는 수반되는 티아자이드 요법을 받았다. RAYALDEE 대상체 중 총 4.2% 및 위약 대상체 중 2.1%는 정상 상한치 (10.5 mg/dL)를 초과하는 혈청 칼슘의 1 이상의 상승을 경험하였다. "혈액 칼슘 증가" 또는 "고칼슘혈증"의 유해 사례는 RAYALDEE에서 대상체의 0.7% 및 위약 처리 그룹에서는 1.4%에서 보고되었다. RAYALDEE 처리 그룹에서의 1명의 대상체 (0.4%)는 과인산염혈증의 프로토콜-정의된 기준 (연구 약물과 관련된 것으로 간주된 2회 연속 혈청 인 값 > 5.5 mg/dL)을 충족시켰고, 위약 그룹에서는 대상체가 없었던 것과 비교하여 용량 감소가 요구되었다. RAYALDEE 대상체 중 총 45.6% 및 위약 대상체 중 44.4%가 정상 상한치 (4.4 mg/dL)를 초과하는 혈청 인의 1 이상의 상승을 경험하였다. "혈액 인 증가" 또는 "과인산염혈증"의 유해 사례는 RAYALDEE에서 대상체의 1.8% 및 위약 처리 그룹에서는 2.8%에서 보고되었다.

[0093] RAYALDEE로의 처리 동안 골 교체 마커가 감소하였다. 소변 칼슘/크레아티닌 비 (Ca/Cr) 및 인의 관형 재흡수 (Tubular Reabsorption of Phosphorus; TRP)는 변화가 없었다 (도 6d 및 6e). 혈청 총 알칼리성 포스파타제는 93에서 87 U/L로 감소하였고, 혈청 뼈-특이적 알칼리성 포스파타제 (BSAP)는 38에서 27 U/L로 감소하였고 (도 7a), 혈청 C-말단 텔로펩타이드-1 (CTX-1)은 734에서 612 pg/mL로 감소하였고 (도 7b), 혈청 프로콜라겐-1 아미노-말단 프로펩타이드 (PINP)는 99에서 89 ng/mL로 감소하였다 (도 7c). 위약 투여 동안, 이들 뼈 마커는 증가되거나 상대적으로 변하지 않았다.

[0094] 건강한 대상체에서 450 mcg의 과치료 용량(supratherapeutic dose)으로의 음식 효과 연구에서는, RAYALDEE가

공복 상태와 비교하여 고지방, 고칼로리 식사와 함께 투여될 때 최대 혈청 칼시페디올 농도 (C_{max})의 대략 5배 증가 및 AUC_{0-t}의 3.5배 증가를 나타냈다.

[0095] 건강한 대상체에서 900 mcg의 과치료 용량으로의 단일-용량 연구에서는 단식 상태에서 투약 후 21 내지 32시간 범위에서 최대 혈액 칼시페디올 농도를 나타냈다.

[0096] 실시예 2

[0097] 약동학적 연구

[0098] RAYALDEE의 약동학은 건강한 대상체 및 CKD 3기 또는 4기를 갖는 대상체에서 평가되었다. 칼시페디올에 대한 노출은 2차 부갑상선기능항진증, 만성 신장 질환 및 비타민 D 결손을 갖는 대상체에게 취침시간에 RAYALDEE의 반복된 매일 투여 후 30 내지 90 mcg의 용량 범위에 걸쳐 비례하여 증가하였다. 혈청 총 25-하이드록시비타민 D의 정상상태 수준은 대략 3개월 후 도달하였다. RAYALDEE의 다중 용량 투여 후, 혈청 총 25-하이드록시비타민 D의 평균 정상 상태 농도는 30 mcg의 용량 및 60 mcg 용량 그룹 각각에 대해 53 ng/mL 및 68 ng/mL였다. 분포와 관련하여, 칼시페디올은 혈장 단백질에 광범위하게 결합된다 (>98%). 분포의 평균 겉보기 체적은 RAYALDEE의 단일 경구 투약 후 건강한 대상체에서 8.8 L였고, 반복된 투약 후 3기 또는 4기 만성 신장 질환을 갖는 대상체에서 30.1 L였다. 제거와 관련하여, 칼시페디올의 평균 제거 반감기는 RAYALDEE의 단일 투약 후 건강한 개체에서 대략 11일이었고, 반복된 1일 1회 투약 후 3기 또는 4기 만성 신장 질환을 갖는 환자에서는 대략 25일이었다. 대사와 관련하여, 칼시페디올로부터 칼시트리올의 생성은 신장, 부갑상선, 및 다른 조직에 위치한 1 α -하이드록실라제 효소, CYP27B1에 의해 촉매된다. 모든 비타민 D 반응성 조직에 위치한 CYP24A1은 칼시페디올 및 칼시트리올을 모두 불활성 대사물로 이화한다. 칼시트리올은 CYP27B1을 억제하고, CYP24A1을 상향조절한다. 칼시페디올의 배출은 주로 담도 배설 경로를 통해 발생한다. CKD 3기 또는 4기를 갖는 대상체에서의 집단 약동학 분석에서 매일 RAYALDEE 투여 후 정상상태 칼시페디올 농도에 대한 CKD 병기의 영향은 분명하지 않았다. 표 1은 처리 그룹에 의한 칼시페디올의 기준선-조정된 약동학 파라미터의 요약을 나타낸다.

[0099] 표 1

	위약	30 μ g	60 μ g	90 μ g
기준선 (ng/mL)				
평균 (SD)	16.4 (8.2)	16.2 (7.3)	19.8 (8.7)	18.4 (9.8)
중앙	12.9	17.2	21.2	16.7
최소, 최대	4.4, 30.4	5.0, 25.8	5.8, 32.5	6.7, 38.9
C_{max} (ng/mL)				
평균 (SD)	4.1 (3.5)	27.8 (8.2)	60.3 (19.0)	85.7 (26.9)
중앙	3.1	28.1	60.8	76.0
최소, 최대	0.6, 13.8	10.8, 43.4	30.3, 89.5	55.4, 146.4
AUC_{0-6 주} (ng·d/mL)				
평균 (SD)	45.9 (60.0)	709.2 (246.3)	1531.4 (374.8)	2134.3 (584.3)
중앙	32.1	6843.0	1573.0	1963.8
최소, 최대	-60.1, 222.3	307.8, 1249.0	712.7, 2221.8	1377.5, 3207.3
t_{max} (d)				
평균 (SD)	NA	37.8 (10.4)	41.1 (5.2)	42.6 (5.3)
중앙	NA	42.50	43.0	43.0
최소, 최대	NA	8.0, 44.0	29.0, 45.0	35.0, 57.0
t_{1/2} (d)				
평균 (SD)	NA	25.8 (16.3)	33.1 (9.3)	50.1 (51.0)
중앙	NA	24.1	31.6	37.7
최소, 최대	NA	5.2, 52.6	17.4, 52.3	23.2, 224.0

[0100]

[0101] 표 2는 처리 그룹에 의한 1,25-디하이드록시비타민 D의 기준선-조정된 약동학적 파라미터의 요약을 나타낸다.

표 2

	위약 N=23	30 µg N=12	60 µg N=16	90 µg N=14
기준선 (pg/mL)				
평균 (SD)	20.8 (10.11)	18.3 (7.53)	20.6 (7.62)	20.6 (7.29)
중앙	17.0	17.0	18.0	21.0
최소, 최대	7.0, 41.4	5.1, 30.7	8.2, 33.6	9.3, 34.5
C_{max} (pg/mL)				
평균 (SD)	7.6 (5.71)	6.4 (7.66)	18.4 (6.24)	19.9 (14.30)
중앙	4.9	5.0	18.4	18.9
최소, 최대	1.9, 22.6	-6.3, 21.0	7.3, 29.9	-11.6, 48.3
AUC_{0-6h} (g·d/mL)				
평균 (SD)	11.5 (112.97)	100.6 (185.38)	249.9 (198.83)	371.1 (290.81)
중앙	16.2	23.0	298.7	352.2
최소, 최대	-267.1, 219.8	-145.4, 452.3	-191.7, 563.6	-5.8, 1235.8
t_{max} (d)				
평균 (SD)	24.4 (15.55)	16.8 (16.09)	26.4 (11.52)	25.5 (13.88)
중앙	23.0	12.0	23.0	23.00
최소, 최대	2.0, 45.0	1.0, 44.0	8.0, 44.0	1.0, 44.0

실시예 3

CKD 5기를 갖는 환자에서 연장 방출 25-하이드록시비타민 D₃의 임상시험

주당 혈액투석을 3회 받는 2차 부갑상선기능항진증, 비타민 D 결손 및 CKD 5기를 갖는 대상체에서 혈청 온전한 부갑상선 호르몬 (iPTH)을 전처리 기준선으로부터 적어도 30% 감소시키는데 있어서 위약에 비해 25-하이드록시비타민 D₃의 연장 방출 제형의 주 3회 용량의 안전성 및 효능을 평가하기 위해 다중-중심, 무작위화된, 이중맹검, 위약 대조된 연구 임상 연구가 수행된다. 25-하이드록시비타민 D₃의 연장 방출 제형은 RAYALDEE와 동일한 제형을 갖지만, 150 mcg 25-하이드록시비타민 D₃을 함유하는 캡슐로서 제공된다. 대략 600명의 대상체를 선별하여 SHPT의 중증도에 대해 균형을 이룬 대략 280명의 적격 대상체를 1:1:1:1 비로 52주 동안 하기 처리를 받는 4개의 수평적 그룹으로 랜덤화한다: (a) 주당 300 mcg의 25-하이드록시비타민 D₃의 연장 방출 제형, (b) 주당 600 mcg의 25-하이드록시비타민 D₃의 연장 방출 제형, (c) 주당 900 mcg의 25-하이드록시비타민 D₃의 연장 방출 제형, 또는 (d) 매칭 위약.

연구에 등록되기 위해, 대상체는 적어도 18세이며, 병력으로 확인된 바와 같이 이전 9개월 동안 주 3회 센터내 (in-center) 혈액투석을 요하는 CKD 5기로 진단되어야 한다. 선별 방문 동안, 대상체는 칼시트리올 또는 활성 비타민 D 유사체를 투여받는다면, 혈청 iPTH 수준 ≥ 150 pg/mL 및 <600 pg/mL를 나타내거나 또는 칼시트리올 또는 활성 비타민 D 유사체를 투여받지 않는다면 혈청 iPTH 수준 ≥ 400 pg/mL 및 <900 pg/mL를 나타내어야 한다. 약 1,000 IU/1일의 비율로 시나칼세트, 에텔칼세타이드, 칼시트리올 또는 다른 1-하이드록실화된 비타민 D 유사체, 또는 비타민 D 보충제로 치료 받는 대상체는 연구 기간 동안 이들 제제들의 추가 투약을 중단하며, 52-주 치료 기간 전에 4-주 세정 기간을 완료하여 혈청 iPTH ≥ 400 pg/mL 및 <900 pg/mL, 혈청 칼슘 <9.8 mg/dL, 및 혈청 총 25-하이드록시비타민 D <30 ng/mL를 달성한다.

전처리 세정 기간, 52-주 치료 기간 및 6-주 후처리 추적 기간 동안 매주 또는 격주 간격으로 안전성 및 효능 평가를 위해 주중 투석 기간을 개시할 때 모든 대상체로부터 혈액 샘플을 수집한다. 600 mcg 또는 900 mcg 그룹에 등록된 대상체는 52주 동안 주 3회 (예를 들어, 월요일, 수요일, 금요일 스케줄 또는 화요일, 목요일, 토요일 스케줄) 150 mcg 25-하이드록시비타민 D₃ 또는 위약을 함유하는 1 또는 2개의 캡슐을 투여받는다. 300 mcg

그룹의 대상체는 주 2회 (예를 들어, 월요일/화요일 및 금요일/토요일) 150 mcg 25-하이드록시비타민 D₃을 함유하는 1개의 캡슐을 투여받는다. 상기 캡슐은 규칙적으로 계획된 혈액투석의 종료시 투석 센터에서 투여되어 총 누적 주간 용량을 달성한다. 대상체는 연구 동안 2.5 mEq/L 이하의 투석물 칼슘 농도로 혈액투석 받는다. 마지막 투여 용량 후 혈청 25-하이드록시비타민 D₃의 약동학 프로파일을 확립하기 위해 후처리 추적 기간 동안 각각의 처리 그룹으로부터 대상체의 서브셋에서 추가의 혈액 샘플을 수집한다.

[0109] 대상체는 (a) iPTH가 전처리 기준선으로부터 적어도 40%까지 감소되지 않고, >300 pg/mL를 유지하고, (b) 혈청 칼슘이 <9.8 mg/dL이고, (c) 혈청 인이 <6.0 mg/dL이고, (d) 시험에서 현재 배정된 투약량이 900 mcg/주 미만이라면 26주를 시작할 때 용량 적정을 할 수 있다. 용량 적정은 최대 용량이 900 mcg/주를 초과하지 않도록 하기 위해 더 낮은 증분이 필요하지 않는 한 300 mcg/주의 증분으로 발생할 것이다. 대상체는 iPTH가 <150 pg/mL인 것으로 확인되거나, 혈청 칼슘이 >10.3 mg/dL인 것으로 확인되거나, 혈청 인이 >6.5 mg/dL인 것으로 확인된 경우 용량을 150 mcg/주까지 감소시키며, 단, 연구자는 상승된 혈청 인이 연구 약물 투여와 관련 있다고 간주하고, 포스페이트 결합제 요법을 개시하거나 조정함으로써 혈청 인을 조절하기 위한 적절하고 지속적인 조치를 취한다. iPTH가 <100 pg/mL인 것으로 확인되거나 혈청 칼슘이 >11.0 mg/dL인 것으로 확인되면 대상체는 투약을 중지하고, 150 mcg/주까지 감소된 용량에서 iPTH가 ≥150 pg/mL이고, 혈청 칼슘이 ≤9.8 mg/dL일 때 재개한다. 전처리 기준선으로부터 iPTH에서 100%가 넘는 증가율을 경험하거나 2회 연속 방문시 (적어도 2주 간격) 1,200 pg/mL가 넘는 iPTH를 나타내는 대상체는 연구 약물 투약을 중단하고, 치료 기간에 추가로 참여하고, 즉시 후처리 치료 기간에 도입된다.

[0110] 상기 연구 동안 규칙적 간격으로 모니터링된 주요 파라미터는 하기를 포함한다: iPTH, 혈청 칼슘, 혈청 인, 혈청 총 25-하이드록시비타민 D, 혈청 총 1,25-디하이드록시비타민 D, 혈청 25-하이드록시비타민 D₃; 혈청 1,25-디하이드록시비타민 D₃, 혈청 24,25-디하이드록시비타민 D₃, 활력 징후 (VS), 및 유해 사례 (AE). 심전도는 기준선 및 치료 마지막 달에 수행된다. 섬유아세포 성장 인자 23 (FGF-23), 혈청 뼈-특이적 알칼리성 포스파타제 (BAP), 1형 콜라겐의 혈청 C-말단 텔로펩타이드 (CTX), 혈청 프로콜라겐 1형 N-말단 프로펩타이드 (P1NP), T50 석회화 경향 스코어, 다른 뼈 마커, 및 면역 기능의 수준을 포함하는 추가의 탐구 파라미터가 또한 모니터링된다.

[0111] 대다수의 대상체는 치료의 마지막 6주 (47-52주) 동안 전처리 기준선으로부터 30% 내지 50%의 혈청 iPTH의 평균 감소를 나타낸다. 치료 12주 후, 300 mcg/주로 처리된 그룹의 경우 약 50 ng/mL 내지 약 90 ng/mL, 600 mcg/주로 처리된 그룹의 경우 약 120 ng/mL 내지 약 160 ng/mL, 900 mcg/주로 처리된 그룹의 경우 약 150 ng/mL 내지 약 200 ng/mL의 혈청 25-하이드록시비타민 D₃ 농도를 나타내는 25-하이드록시비타민 D₃의 연장 방출 제형으로 처리된 대상체에 의해, 정상상태 조건에 거의 도달한다 (정상 상태에 도달하는 중간 시간은 대략 16주임).

[0112] 실시예 4

[0113] 혈청 1,25-디하이드록시비타민 D를 과생리적 수준으로 안전하게 상승

[0114] 도 8 및 9는, 2명의 대상체에서, 최대 1년의 기간 동안 연장-방출, 경구 칼시페디올로 투약된 대상체를 포함하는 시험으로부터의 초기 결과를 나타낸다.

[0115] 하기 프로토콜이 적용되었다. 대상체는 30 마이크로그램의 초기 1일 용량에서 4주 동안 취침시간에 투약된 연장-방출, 경구 칼시페디올 캡슐을 투여받았다. 초기 용량 후, 1일 용량은 4주 간격으로 최대 300 마이크로그램/일 까지 30 마이크로그램 증분으로 증가되도록 하였다. 용량 상승 동안, 혈청 칼슘이 2회 연속 방문 동안 10.3 mg/dL를 초과한다면 혈청 칼슘이 10.0 mg/dL 이하가 될 때까지 중단되고, 그때 상기 대상체는 이전의 용량보다 30 마이크로그램 더 낮은 용량에서 투약을 재개하고, 12주 동안 그 투약 수준에서 유지되었다. 혈청 칼슘이 세 번째에 10.3 mg/dL를 초과한다면 투약을 중단하였다.

[0116] 시험의 대상체는 뼈로의 전이를 나타내는 진전된 유방 또는 전립선 암종을 가졌으며, 데노수맙 또는 졸렌드론산 (zoledronic acid)으로 진행 중인 요법을 받고 있었다. 대상체는 초기 혈청 칼슘이 9.8 mg/dL 미만이고, 혈청 iPTH가 70 pg/mL 초과였다.

[0117] 도 8 및 9는, 이들 대상체에서의 혈청 칼시페디올 수준이 약 300 ng/mL 이상으로 상승하였고, 한편 혈청 칼시트리올 수준은 250 pg/mL 초과로 상승하였음을 나타낸다. 혈청 칼슘 및 혈청 포스페이트 수준은 일반적으로 균일하였다. 이들 대상체에서 25-하이드록시비타민 D₃ 대 혈청 24,25-디하이드록시비타민 D₃의 비는 20 미만이었으며,

일반적으로 약 10:1 또는 그 미만이었다.

[0118] 전술한 설명은 단지 이해의 명료성을 위해 주어지며, 본 발명의 범위 내의 변형이 당해 분야의 숙련자에게 분명할 수 있으므로, 불필요한 제한이 이로부터 이해되어서는 안된다. 본 명세서 및 이하 청구항들 전체에 걸쳐, 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 단어 "포함하다(comprise)" 및 변형 예컨대 "포함하다(comprises)" 및 "포함하는(comprising)"은 언급된 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계의 그룹을 포함하지만 임의의 다른 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계의 그룹을 배제하지 않음을 암시하는 것으로 이해될 것이다.

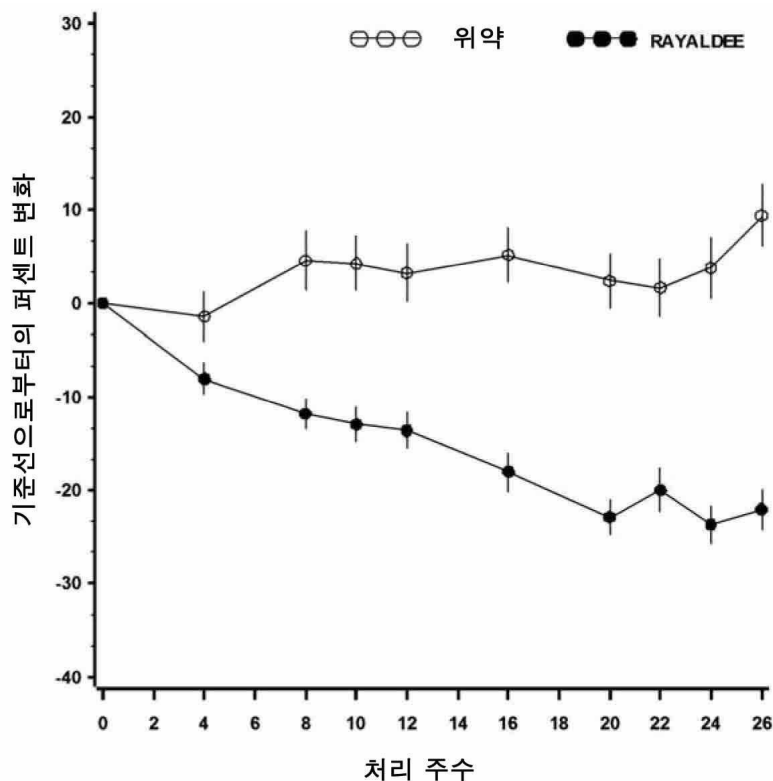
[0119] 본 명세서 전체에 걸쳐, 조성물이 성분 또는 물질을 포함하는 것으로 기재된다면, 조성물은 또한, 달리 기재되지 않는 한, 인용된 성분 또는 물질의 임의의 조합으로 본질적으로 구성되거나, 이들로 구성될 수 있는 것으로 고려된다. 마찬가지로, 방법이 특정 단계를 포함하는 것으로 기재된다면, 방법은 또한, 달리 기재되지 않는 한, 인용된 단계의 임의의 조합으로 본질적으로 구성되거나, 이들로 구성될 수 있는 것으로 고려된다. 본 명세서에 예시적으로 개시된 본 발명은 본 명세서에 구체적으로 개시되지 않은 임의의 요소 또는 단계의 부재 하에 적합하게 실시될 수 있다.

[0120] 본 명세서에 개시된 방법, 및 그것의 개별 단계의 실시는 수동으로 및/또는 전자 장치의 도움을 받아 수행될 수 있다. 과정이 특정 구현예와 관련하여 기재되었더라도, 당해 분야의 숙련가는 그 방법과 관련된 행위를 수행하는 다른 방법이 사용될 수 있음을 쉽게 알 것이다. 예를 들어, 다양한 단계의 순서는, 달리 기재되지 않는 한, 그 방법의 범위 또는 취지로부터 벗어나지 않으면서 변화될 수 있다. 또한, 개별 단계의 일부는 조합 또는 생략되거나 추가의 단계로 더 세분될 수 있다.

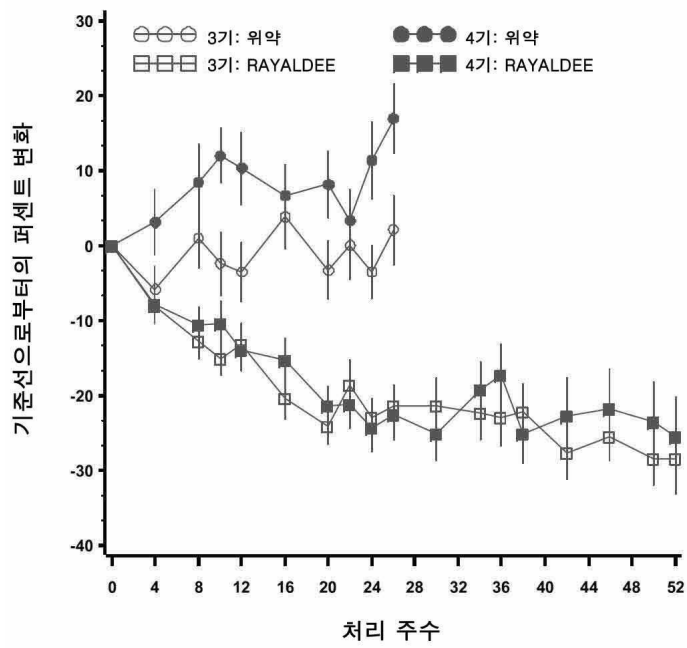
[0121] 본 명세서에 인용된 모든 특허, 간행물 및 참조문헌은 이로써 본원에 참고로 완전히 편입된다. 본 개시와 편입된 특허, 간행물 및 참조문헌이 상충하는 경우, 본 개시가 우선해야 한다.

도면

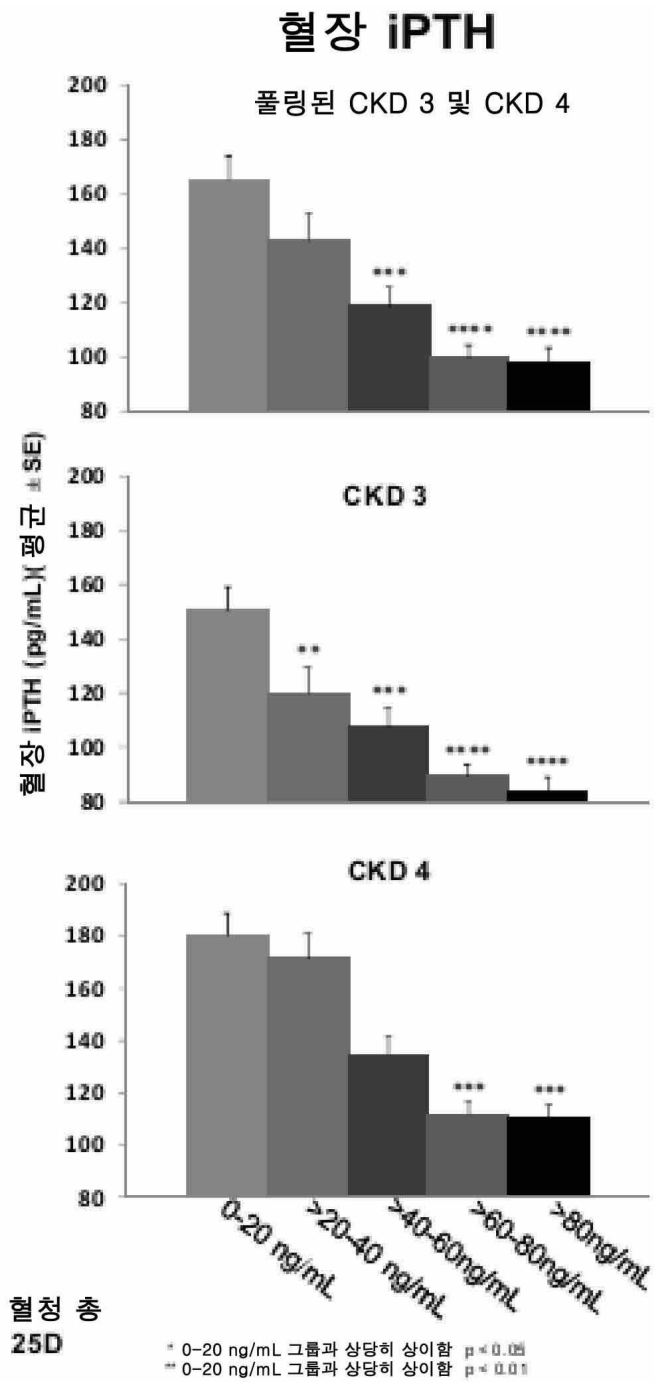
도면1a



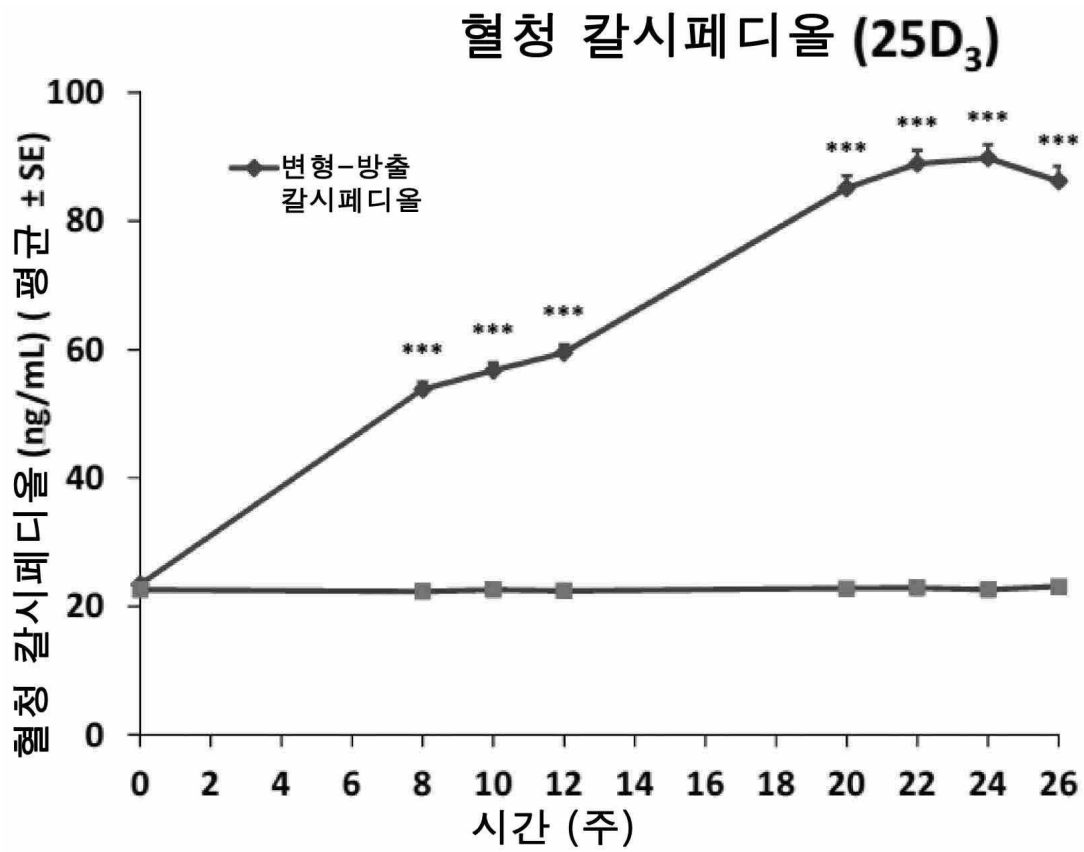
도면1b



도면1c

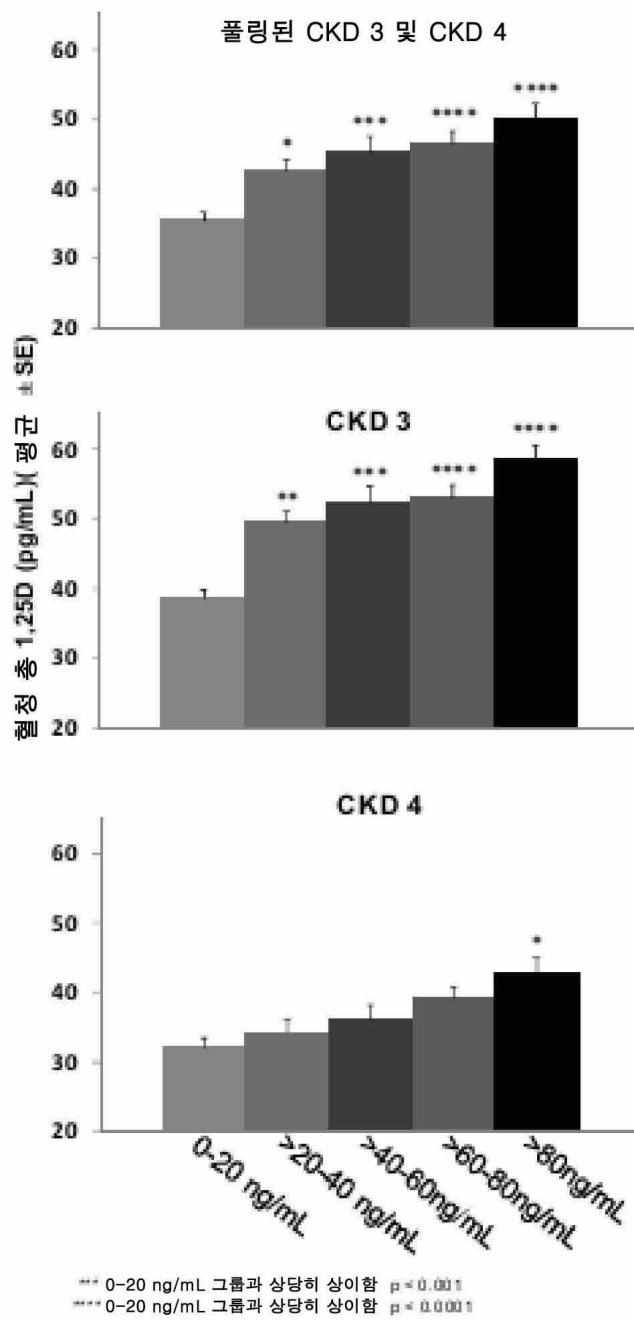


도면2a

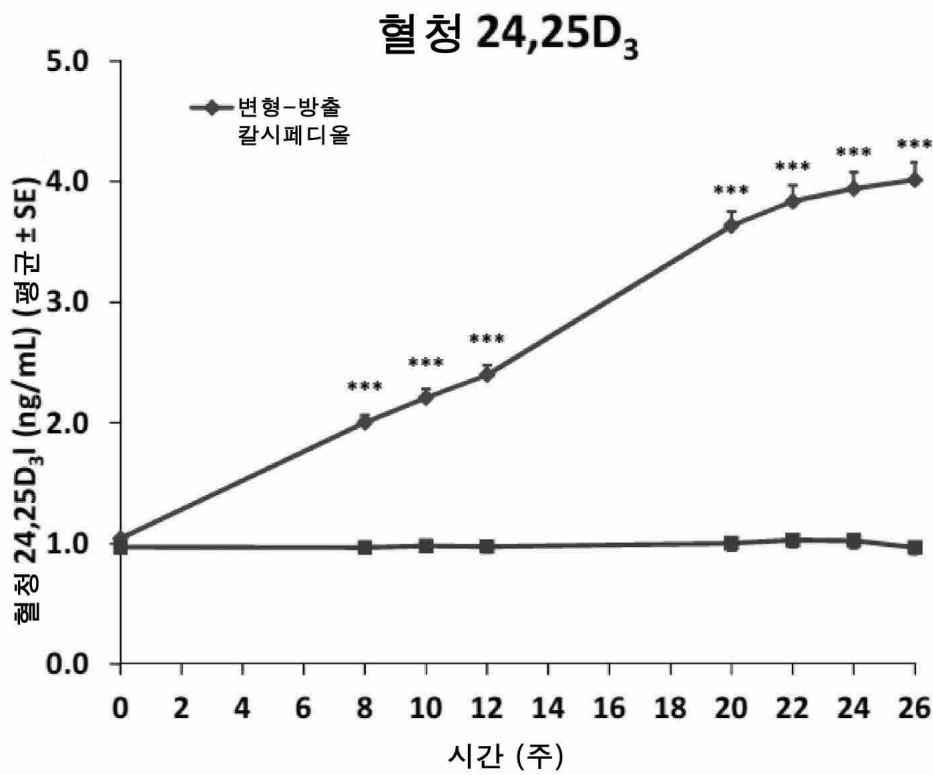


도면2b

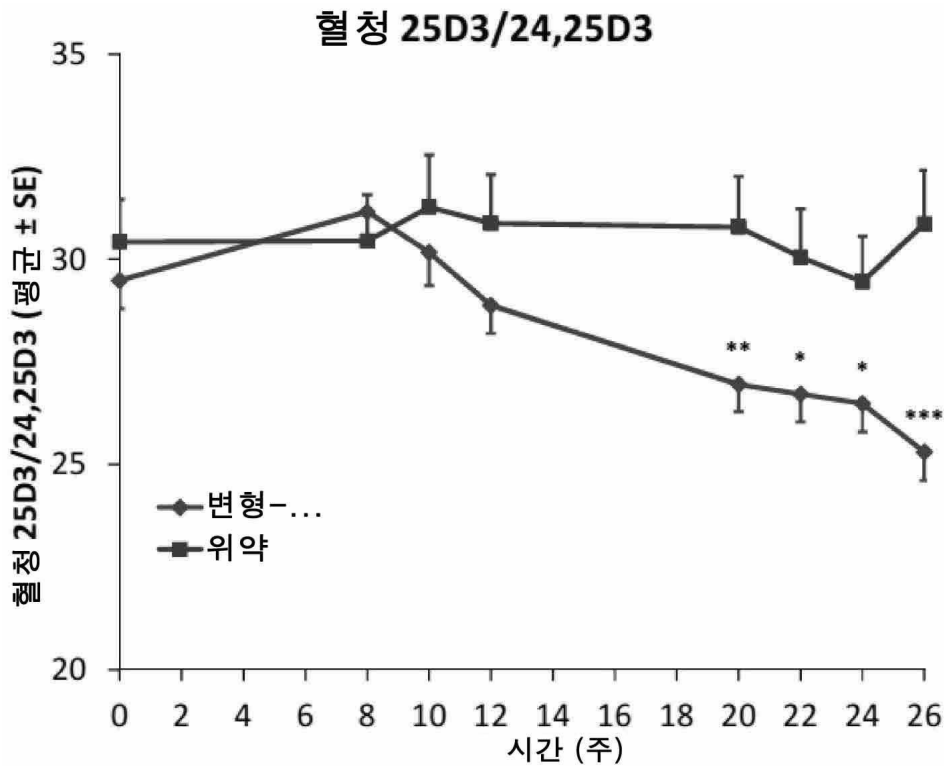
혈청 총 1,25D



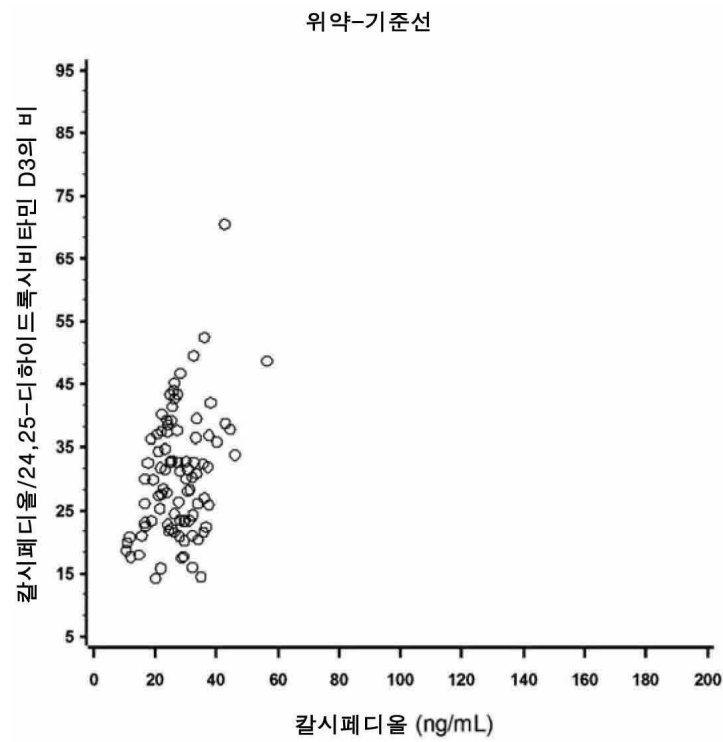
도면3a



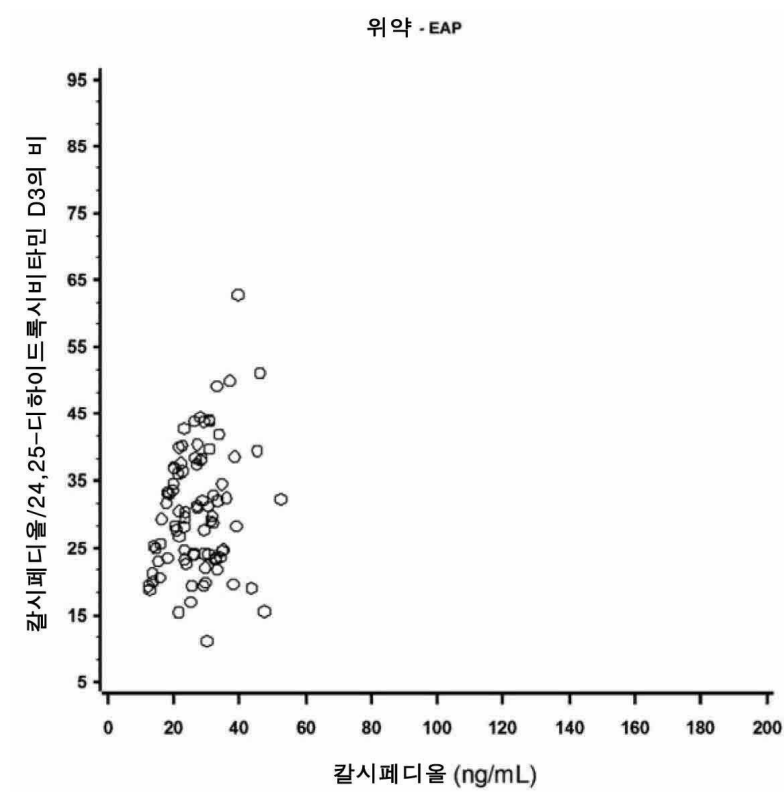
도면3b



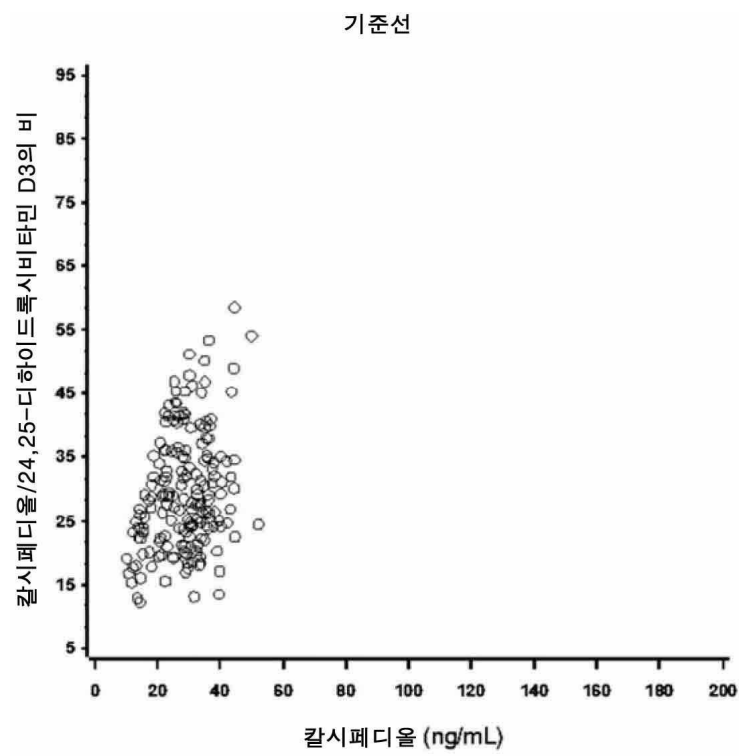
도면3c



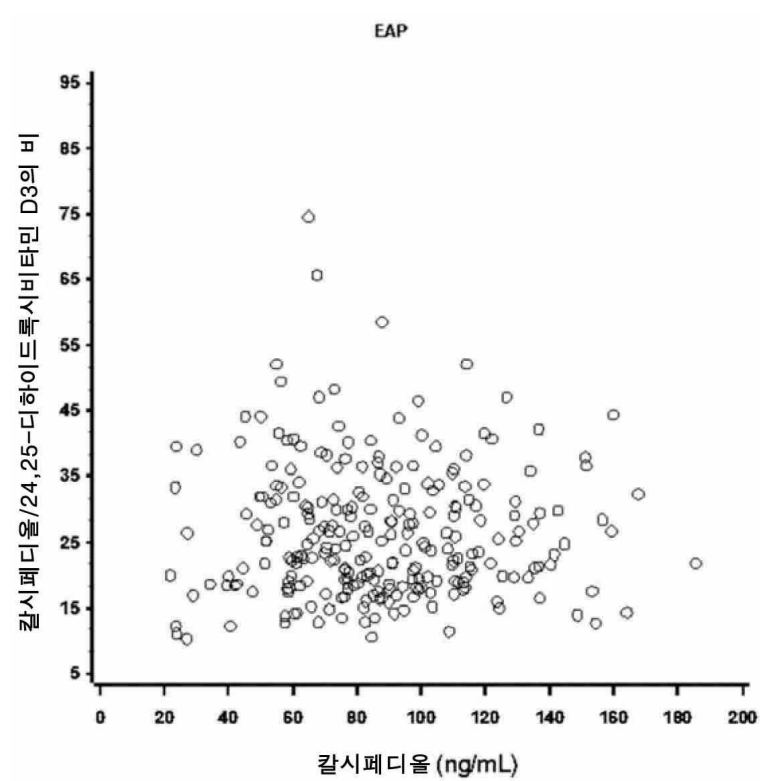
도면3d



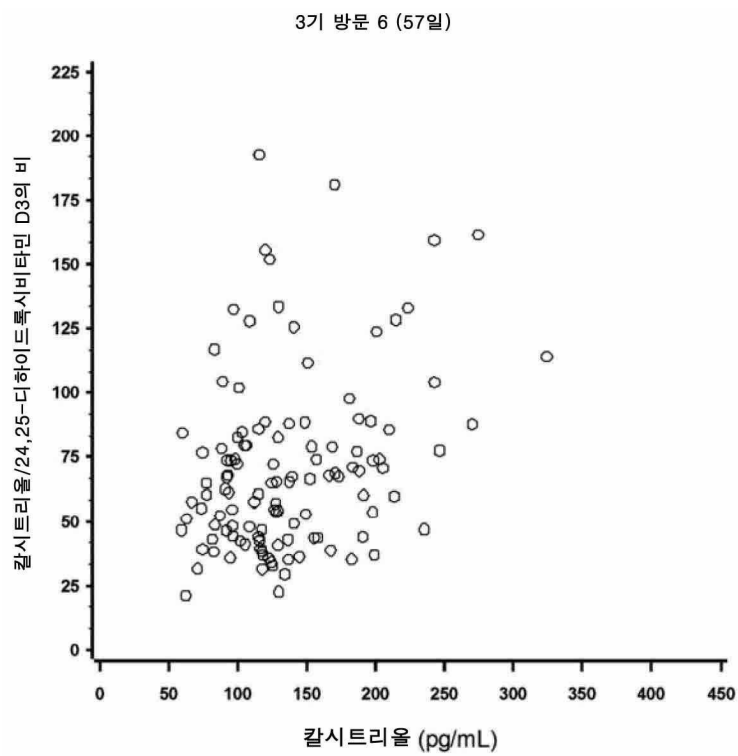
도면3e



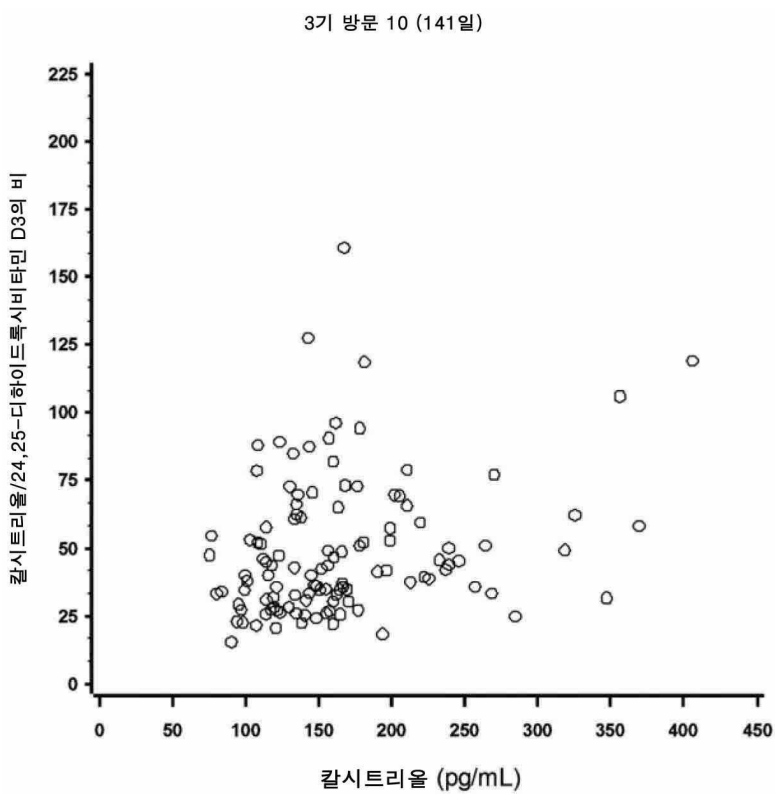
도면3f



도면4a

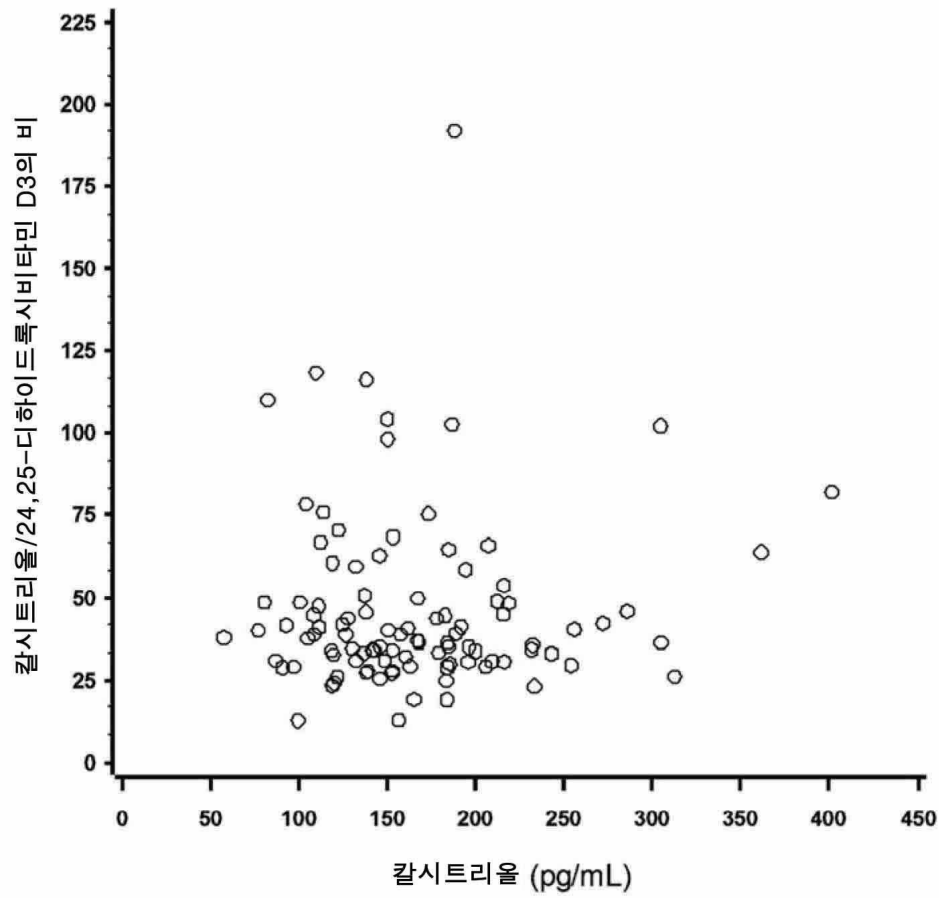


도면4b



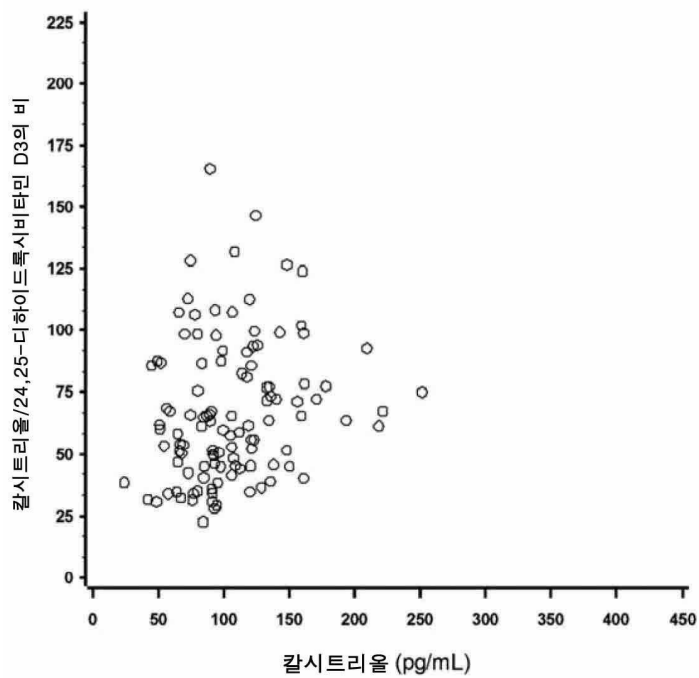
도면4c

3기 방문 13 (183일)

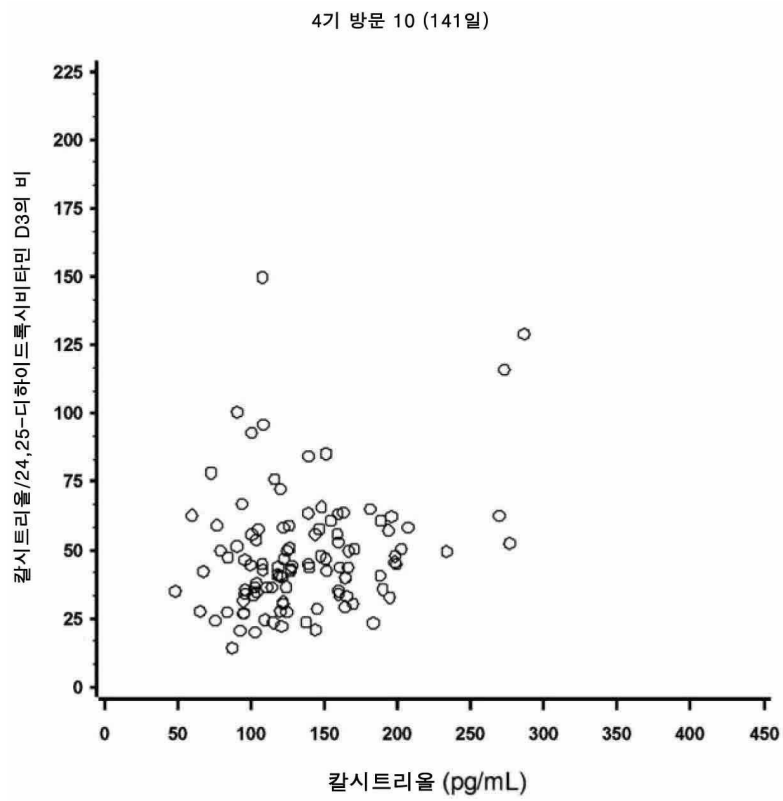


도면5a

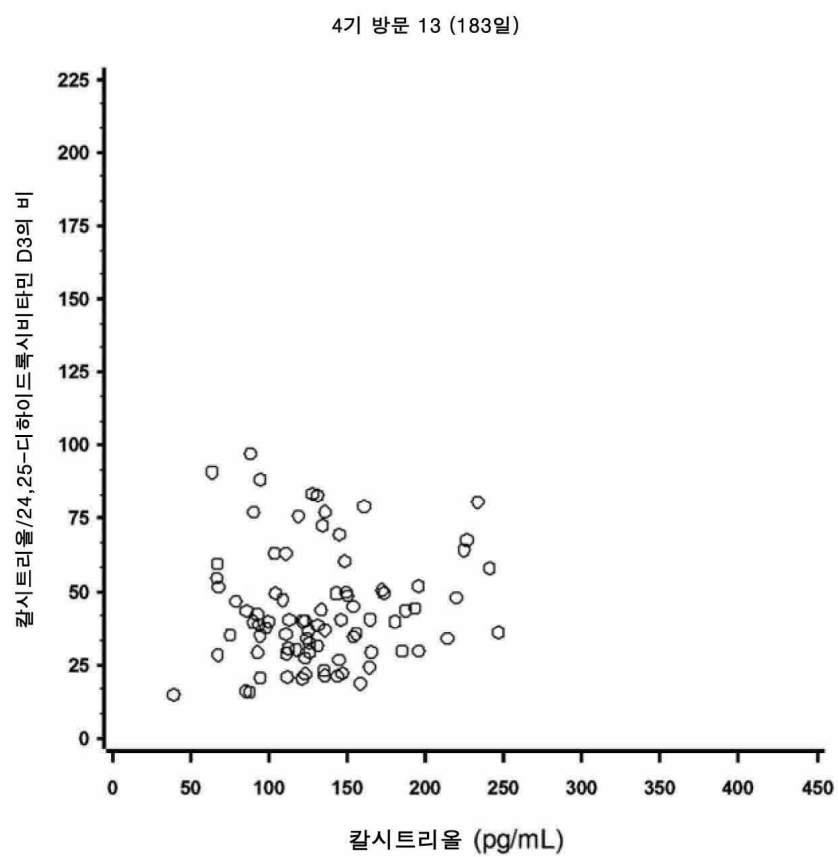
4기 방문 6 (57일)



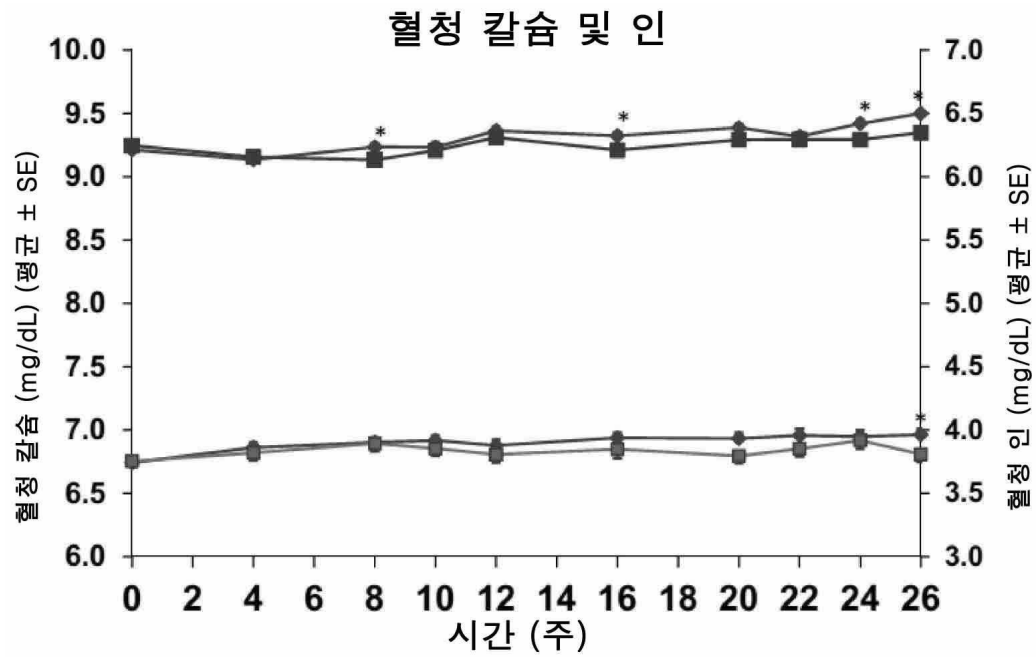
도면5b



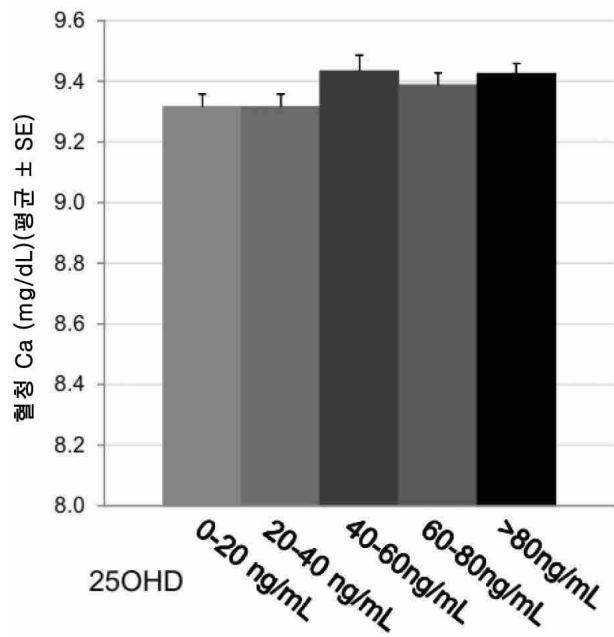
도면5c



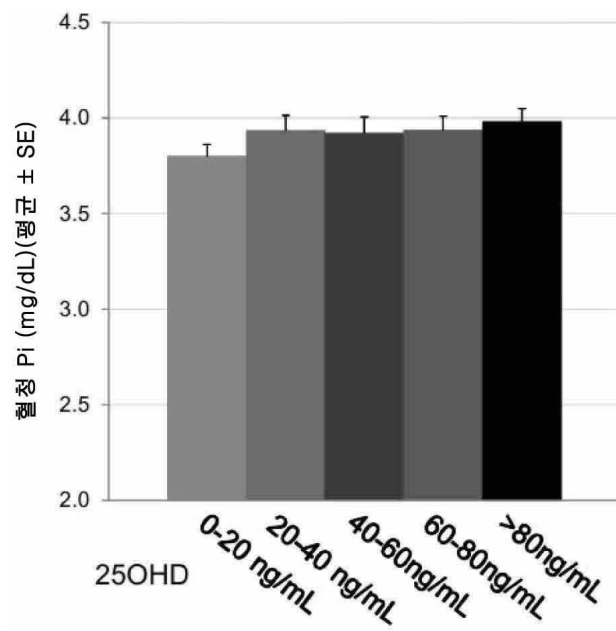
도면6a



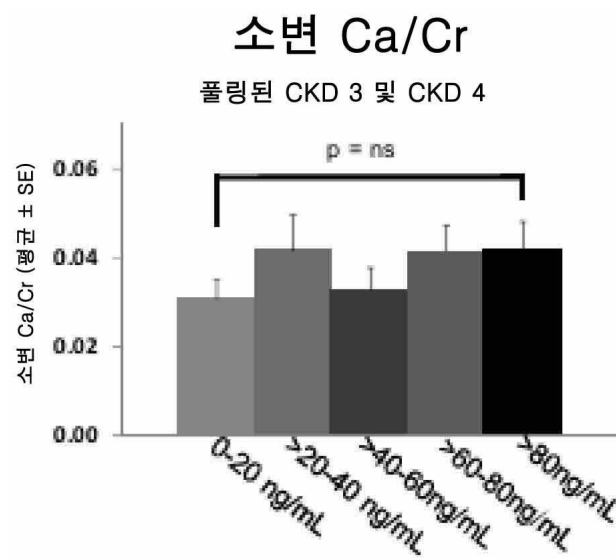
도면6b



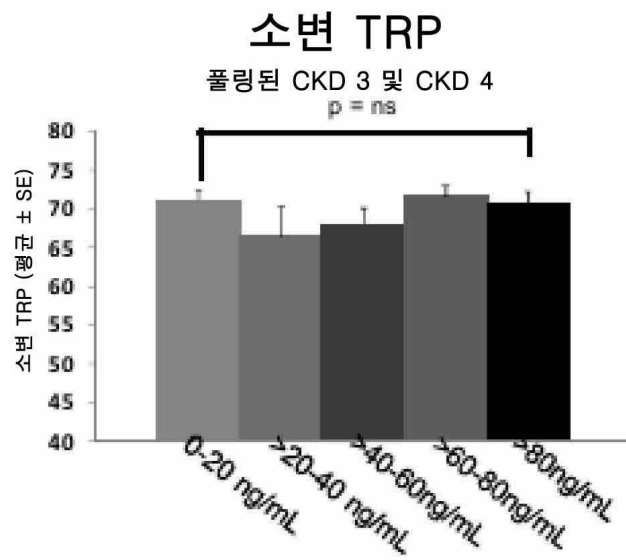
도면6c



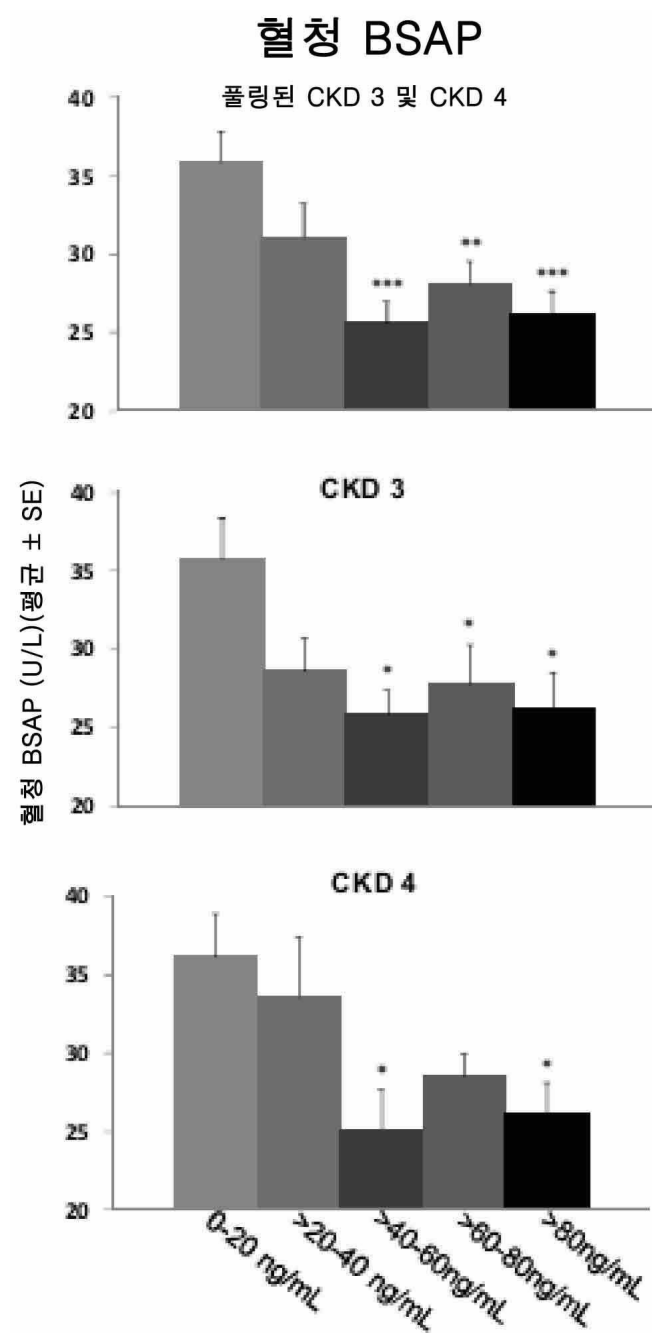
도면6d



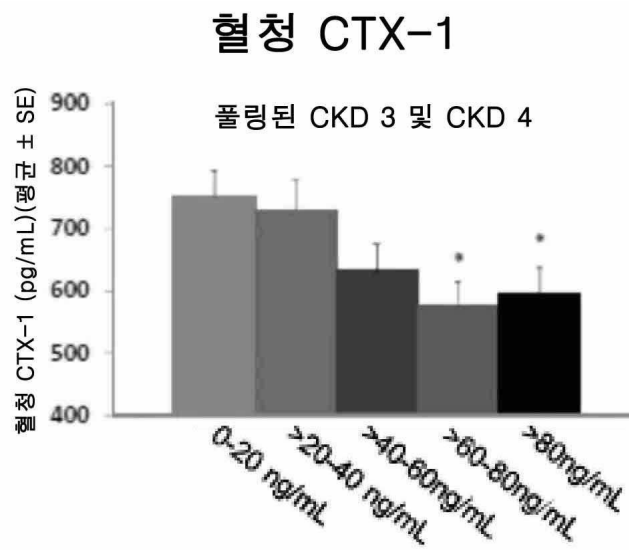
도면6e



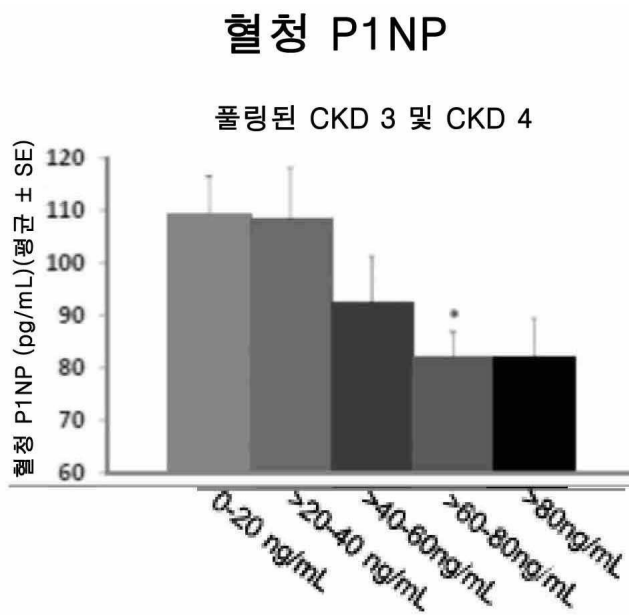
도면7a



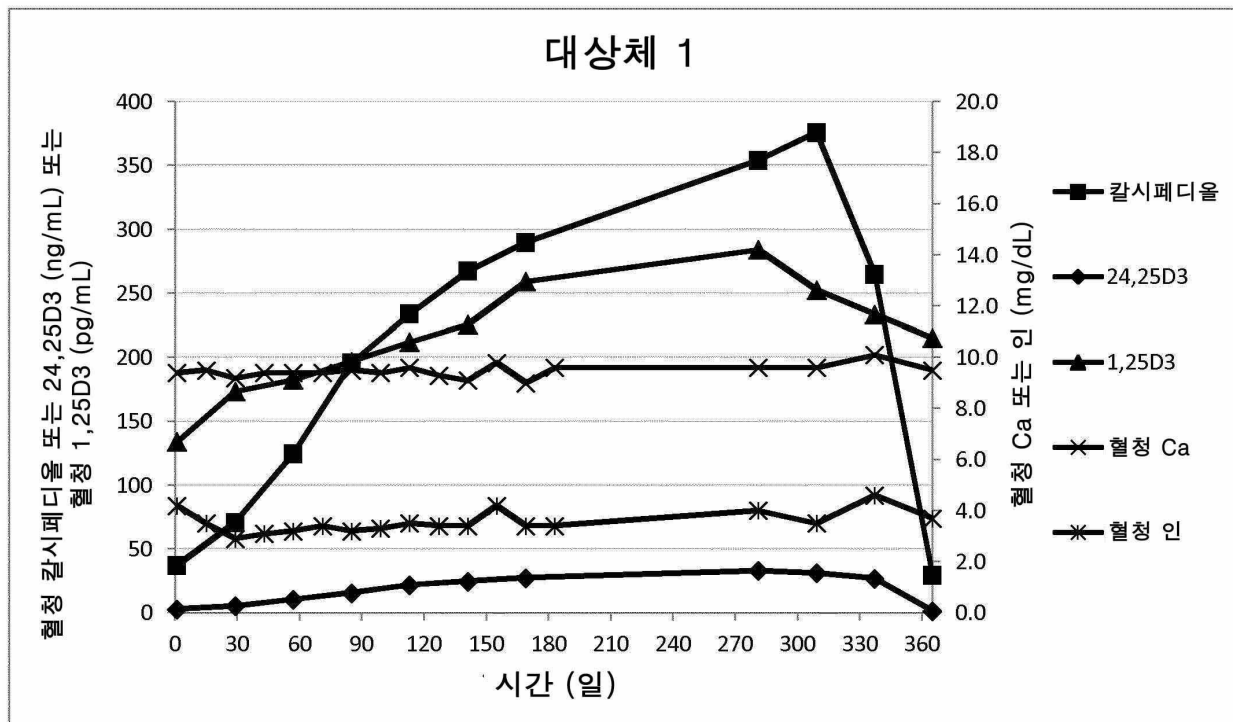
도면7b



도면7c



도면8



도면9

