



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110211** (13) **C2**

(51) МПК (2015.01)

**A61K 9/10** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/00**

**A61K 9/48** (2006.01)

**A61K 47/10** (2006.01)

**A61K 31/59** (2006.01)

**A61P 19/00**

**A61P 3/10** (2006.01)

**A61P 3/14** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

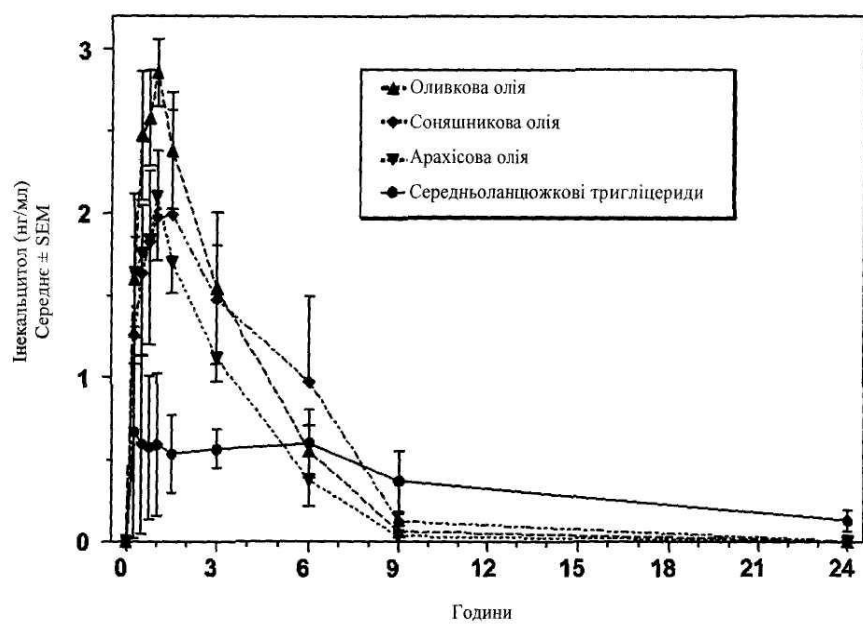
(21) Номер заявки:	<b>а 2013 01824</b>	(72) Винахідник(и):	<b>Делансорн Ремі (FR)</b>
(22) Дата подання заявки:	<b>13.07.2011</b>	(73) Власник(и):	<b>ХАЙБРІДЖЕНІКС СА,</b> 3/5 Impasse Reille, F-75014 Paris, France (FR)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>10.12.2015</b>	(74) Представник:	<b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</b>
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>12/836,974, 10305783.2</b>	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2006042383 A1, 27.04.2006 JP 2010111593 A, 20.05.2010 US 2007093458 A1, 26.04.2007 Promising interim results from Hybrigenics' Inecalcitol Phase II in combination with Taxotere(R) for hormone refractory prostate cancer / INTERNET CITATION. - 19 April 2009 (2009-04-19). - pages 1-3. - Retrieved from the Internet: URL: <a href="http://www.medicalnewstoday.com/articles/146552.php">http://www.medicalnewstoday.com/articles/146552.php</a> [retrieved on 2010-07-08] MANUS ET AL. Inecalcitol, traitement du cancer de la prostate / REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL. - vol. 2008, №405. - 1 October 2008 (2008-10-01). - P. 12 STRICKLEY R G. SOLUBILIZING EXCIPIENTS IN ORAL AND INJECTABLE FORMULATIONS / PHARMACEUTICAL RESEARCH, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US. - vol. 21, №2. - 1 February 2004 (2004-02-01). - P. 201-230
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>15.07.2010, 15.07.2010</b>		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>US, EP</b>		
(41) Публікація відомостей про заявку:	<b>27.05.2013, Бюл.№ 10</b>		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>10.12.2015, Бюл.№ 23</b>		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/EP2011/061973, 13.07.2011</b>		

## (54) НОВІ СКЛАДИ 14-ЕПІ-АНАЛОГІВ ВІТАМІНУ D

### (57) Реферат:

Винахід стосується складу 14-епі-аналогу вітаміну D, який містить інекальцитол, карбоксиметилцелюлозу (СМС) і, необов'язково, фармацевтично прийнятний ексципієнт.

UA 110211 C2



Фіг. 1

У даному винаході описані поліпшені склади 14-епі-аналогів вітаміну D.

Вітамін D разом з вітамінами A, E і K належить до групи жиророзчинних вітамінів. Дві основні природні форми вітаміну D: вітамін D<sub>2</sub> (також відомий як ергокальциферол) і вітамін D<sub>3</sub> (також відомий як холекальциферол) розчинні в жирових речовинах і нерозчинні у воді, як і всі їх хімічні похідні.

Вітамін D, його метаболіти і аналоги мають потенційний вплив на кальцієвий і фосфатний метаболізм, і, відповідно, можуть використовуватися для профілактики і лікування таких виявів дефіциту вітаміну D, як рахіт і інші порушення кісткового і плазматичного мінерального гомеостазу, такий як остеопороз і остеомалія. Крім того, рецептори до вітаміну D і активність вітаміну D спостерігалися у величезному числі інших тканин і клітин, де була показана їх участь в клітинній проліферації і диференціації. Вітамін D також впливає на імунну систему, оскільки рецептори до вітаміну D експресуються в деяких лейкоцитах, в тому числі в моноцитах, макрофагах і лімфоцитах T і B.

Фармацевтичні склади, що включають сполуки вітаміну D як активні фармацевтичні інгредієнти, мають величезну різноманітність: ергокальциферол з 1940 р. доступний в розчині етанолу для перорального введення і в розчині арахісової олії для ін'єкцій; холекальциферол з 1964 р. продається в розчині середньоланцюжкових тригліцеридів (MCT) як для перорального введення, так і для ін'єкцій; в 1974 р. з'явився краплинний склад, що являє собою кальцефедіол (25-гідрокси-холекальциферол) в розчині пропіленгліколю; в 1979 р. були схвалені м'які желатинові капсули для перорального введення, заповнені розчином альфакальцидолу (1-гідрокси-холекальциферолу) в сезамовій олії; в 1982 р. м'які желатинові капсули, заповнені розчином кальцитриолу (1,25-дигідрокси-холекальциферолу) в MCT були запущені у виробництво; в 1989 р. став доступний новий склад холекальциферолу в питному лікарському розчині суміші поліоксіетилованих гліцеридів, пропіленгліколю, гліцерину, кремофору EL і фосфатного буфера; в тому ж році почали проводити новий склад ергокальциферолу в комплексній суміші з поліоксіетилованих і глікозилованих гліцеридів; в 2000 р. був представлений як питний розчин новий простий розчин холекальциферолу в оливковій олії; обидві останні інноваційні сполуки вітаміну D, схвалені для перорального фармацевтичного використання, доксеркальциферол в 1999 р. і парикальцитрол в 2005 р., виготовляють у вигляді розчину MCT в м'яких желатинових капсулах; нарешті, недавно розроблений елокальцитол в м'яких желатинових капсулах, що містять MCT, проходить фазу клінічних випробувань (US 7332482).

Проводили порівняння ступеня абсорбції холекальциферолу, даючи добровольцям ідентичні м'які желатинові капсули з арахісовою олією і з MCT (Miglyol 812®): натщесерце, біодоступність холекальциферолу в капсулах з арахісовою олією була приблизно вдвічі більшою, ніж в капсулах з MCT (Holumberg et al., 1990, Biopharm. Drug Disp., 11, 807-8015). При прийомі поряд зі стандартною їжею відмінностей не спостерігалось.

Біодоступність похідного холекальциферолу сеокальцитолу в розчині пропіленгліколю, як зразок, і в розчинах двох типів ліпідів: MCT і довголанцюжкових тригліцеридів (LCT) вивчали на щурах (Grove et al., 2005, J. Pharm. Sci., 8, 1830-1838). Було показано, що біодоступність сеокальцитолу виросла в два рази в обох ліпідних розчинах в порівнянні з розчином-зразком пропіленгліколю; відмінностей між розчинами LCT і MCT зафіксовано не було.

Був зроблений огляд способів оптимізації перорального введення ліпофільних сполук в розчинах на жировій основі (Porter et al., Nature Rev. Drug Discovery, 2007, 6, 231-248). Були перераховані відмінності між MCT і LCT в рамках різних процесів, суттєвих для ефективності біодоступності ліпофільного лікарського засобу, таких як розчинення лікарського засобу, зниження шлунково-кишкової моторики, співвідношення лімфатичного транспорту і транспорту ворітної системи печінки, секреція жовчних солей і ендогенних фосfolіпідів і динаміка співвідношення пластинчастої і кубічної рідкокристалічних фаз в процесі перетворення крапель ліпідів у везикули, змішані міцели і прості міцели.

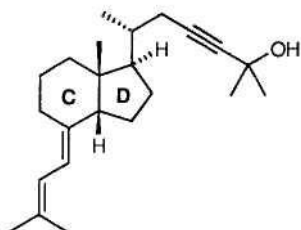
Через складність абсорбції ліпідних лікарських засобів було зроблено декілька спроб створити складні склади, що включають декілька компонентів, кожний з яких грає свою окрему роль, таку як роль розчинника, поверхнево-активної речовини, спів-розчинника, спів-поверхнево-активної речовини і т. п. Складну систему такого роду тестували на сеокальцитолі, не поліпшивши його біодоступність в порівнянні з простими розчинами в MCT або LCT (Grove et al., 2006, Eur. J. Pharma. Sci., 28, 233-242).

По суті, "підбір особливого складу компонентів для отримання оптимальних фармацевтичних і біофармацевтичних властивостей специфічний для кожного лікарського засобу і буде залежати від дози лікарського засобу і фізико-хімічних властивостей використовуваної сполуки" (Porter et al., ibid, 2007, page 239, box 3). Це пояснює різноманітність

складів для перорального введення для різних сполук вітаміну D, хоча м'які желатинові капсули, напевно, є найпопулярнішою галеновою формою, а МСТ є найчастіше використовуваним ексципієнтом.

З іншого боку, ці так звані антигіперкальцемічні ефекти вітаміну D примушують розглядати можливість використання похідних вітаміну D для різноманітних терапевтичних цілей, таких як порушення в імунній системі, секреції гормонів, клітинній диференціації або клітинній проліферації. Конкретно, такі сполуки можуть використовуватися при лікуванні порушень, що характеризуються підвищеною клітинною проліферацією, таких як псоріаз і/або ракові пухлини. Зокрема, відомо, що 1,25(OH)<sub>2</sub>-вітамін D<sub>3</sub>, активний метаболіт вітаміну D<sub>3</sub>, який називається кальцитрол, інгібує проліферацію багатьох ракових клітинних ліній в різних органах *in vitro* і сповільнює прогресію багатьох пухлинних ксенотрансплантатів *in vivo*.

Повідомлялося про множину аналогів кальцитролу, що відображають чітке розділення між антипроліферативними і гіперкальцемічними ефектами. Зокрема, в EP 0 707 566 B1 повідомляється про ряд аналогів кальцитролу, таких як 14-епі-аналоги. Серед цих 14-епі-аналогів кальцитролу присутній інекальцитол, що має наступну формулу:



Інекальцитол є міжнародною непатентованою назвою 19-нір-9,10-секо-14βH-холесту-5(Z), 7(E)-дієн-23-іно-1α,3β,25-триол-23-іну (C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub>).

Інекальцитол є синтетичним похідним кальцитриолу, природного активного метаболіту вітаміну D<sub>3</sub>. Eelen et al. (*Molecular Pharmacology* 67, 1566-1573, 2005) і Verlinden et al. (*Journal of Bone & Mineral Research*, volume 16(4), 625-638, 2001) показали підвищені антипроліферативні і істотно знижені гіперкальцемічні ефекти інекальцитолу в порівнянні з кальцитриолом.

Інекальцитол є вихідним аналогом вітаміну D, їх відмінність від всіх інших похідних вітаміну D складається в цис-конфігурації зв'язку між циклами C і D в молекулі, тоді як природні сполуки вітаміну D мають транс-конфігурацію (Verlinden et al., 2000, *Cancer Res.*, 60, 2673-2679). Ця модифікація, яка також називається 14-епімеризацією, уперше була описана Maynard et al. (1994, *J. Med. Chem.*, 37, 2387-2393) для серій вітаміну D, і тільки зрідка застосовувалася для синтезу нових 14-епі-аналогів вітаміну D (W0 2004 080922 і відповідні патентні документи; US 5936105; W0 95/01960 і відповідні патентні документи; Sawada et al, 2009, *Bioorg. Med. Chem.*, 19, 5397-5400; Sawada et al., 2009, *Chem. Pharm. Bull.*, 57, 1431-1433; Kittaka et al, 2009, *Anticancer Res.*, 9, 3563-3569. Sawada et al.; 2010, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, doi:10.1016/j.jsbmb.2010.02.035). Інекальцитол є найбільш передовим 14-епі-похідним вітаміну D в термінах клінічних розробок: він був протестований як на здорових добровольцях, так і на пацієнтах шляхом перорального введення класичного лікарського складу в формі розчину МСТ в м'яких желатинових капсулах, як елокальцитол, парикальцитол, доксеркальциферол, кальцитрол і перший лікарський склад холекальциферолу.

Найважливішою характеристикою інекальцитолу є його дуже низька гіперкальцемічна активність, особливо для мавп і людей, що допускає пероральне введення дуже високих доз. Для людей максимальна переносима доза (MDT) становить 4 мг на добу, набагато вища, ніж MDT будь-яких інших раніше описаних аналогів: 10 мкг на добу для сеокальцитолу, 45 мкг разів на тиждень для кальцитриолу і 150 мкг на добу для елокальцитолу.

Таким чином, інекальцитол, будучи представником унікального фізико-хімічного класу 14-епі-похідних вітаміну D, відрізняється також діапазоном дози, в якій його можна вживати. Обидві ці причини пояснюють появу непередбачуваних результатів, отриманих при пероральному введенні великих доз інекальцитолу мавпам, як експериментальні тварини, чия переносимість препаратів ближча до людської, ніж переносимість щурів.

У зв'язку з унікальністю структури і дозування звичайні лікарські складу для похідних вітаміну D не можна оптимізувати для використання з 14-епі-аналогами. Бажано, таким чином, отримати поліпшені лікарські складу для 14-епі-аналогів вітаміну D, зокрема, для інекальцитолу.

Метою даного винаходу є отримання нових лікарських складів для перорального введення для 14-епі-аналогів вітаміну D, таких як інекальцитол, які будуть мати поліпшений профіль абсорбції в порівнянні з лікарським складом вказаних 14-епі-аналогів вітаміну D із середньоланцюжковими тригліцеридами (МСТ), зокрема, в термінах пікової концентрації (C<sub>max</sub>).

Переважно, лікарські складки за винаходом повинні демонструвати підвищення піка  $C_{\max}$  щонайменше в два рази відносно піка для лікарського складу з МСТ для таких ссавців, як люди і/або мавпи.

Лікарські складки за винаходом можуть також додатково або альтернативно характеризуватися підвищенням загальної біодоступності ( $AUC_{0-24\text{год}}$ ) в порівнянні з лікарським складом вказаних 14-епі-аналогів вітаміну D із середньоланцюжковими тригліцеридами. Переважно, лікарські складки за винаходом ведуть до підвищення  $AUC_{0-24\text{год}}$  відносно лікарського складу вказаних 14-епі-аналогів вітаміну D із середньоланцюжковими тригліцеридами для таких ссавців, як людина і/або мавпи.

Згідно з першою метою, даний винахід стосується лікарського складу для перорального введення 14-епі-аналогів вітаміну D, що характеризується поліпшеним профілем абсорбції в порівнянні з лікарськими складами вказаних 14-епі-аналогів вітаміну D із середньоланцюжковими тригліцеридами.

Згідно з другою метою, даний винахід також торкається лікарського складу для перорального введення 14-епі-аналогів вітаміну D, який використовують для поліпшення профілю абсорбції вказаного 14-епі-аналога в порівнянні з лікарським складом із середньоланцюжковими тригліцеридами.

Поліпшений профіль абсорбції таких лікарських складів для перорального введення має вищий пік концентрації ( $C_{\max}$ ) і може додатково демонструвати підвищення загальної абсорбції  $AUC_{0-24\text{год}}$  в порівнянні з відповідними лікарськими складами вказаних 14-епі-аналогів вітаміну D з МСТ.

Терміни "14-епі-аналоги вітаміну D" в цьому документі означають аналоги похідних вітаміну D, такі як ергокальциферол, холекальциферол, кальцифедіол, альфакальцидол, елокальцитол, сеокальцитол, парикальцитол, доксеркальциферол, кальцитриол і т. п., які мають цис С/D конфігурацію. Це, зокрема, стосується інекальцитолу.

Для лікарських складів для перорального введення, за винаходом, вказані 14-епі-аналоги у вказаних лікарських складах містяться в межах між 0,001 і 50 % (по вазі).

Лікарські складки для перорального введення, за винаходом, можуть бути в формі сухого складу, м'якої желатинової капсули або розчину, як описано нижче.

Згідно з першим варіантом здійснення, лікарські складки для перорального введення, за винаходом, можуть бути в формі сухого складу, який включає:

- щонайменше один 14-епі-аналог вітаміну D,
- карбоксиметилцелюлозу (СМС)
- і один або більше необов'язкових фармацевтично прийнятних ексципієнтів.

Як правило, лікарські складки для перорального введення за винаходом включають між 0,1 і 50 % (по вазі) СМС. Зокрема, як не дивно, було виявлено, що сухі складки 14-епі-аналогів вітаміну D з СМС ведуть до підвищення абсорбцію в порівнянні з відповідними лікарськими складами вказаних 14-епі-аналогів вітаміну D з МСТ. Такий результат був несподіваним, оскільки аналоги вітаміну D завжди містили в середовищах на жировій основі, таких, як олії.

Зокрема, було показано, що при введенні інекальцитолу мавпам в формі суспензії у водному розчині гідрофільного ексципієнту СМС, що з'єднується/розпадається, абсорбція була кращою, ніж для будь-якого розчину інекальцитолу в будь-якому ексципієнті на жировій основі. Пікова концентрація була майже в 12 разів вища у суспензії в розчинах з СМС, ніж в розчині з МСТ. Загальна біодоступність підвищилася на 66 %, як показано на Фіг. 4.

Сухі складки включають таблетки, пілюлі, порошки, тверді капсули, пастилки, коржики, таблетки-льодяники і т. п. Вони можуть містити один або декілька з наступних інгредієнтів або близьких до них сполук: зв'язувальний засіб, такий як мікрокристалічна целюлоза, похідні целюлози, желатин, крохмаль, пептизований крохмаль, піролідон, полівінілпіролідон, ксантанова камедь, або трагакантова камедь; розріджувач, такий як цукрова пудра, кальцієві солі, маніт, сорбіт, каолін, крохмаль або лактоза; дезінтегрант, такий як крохмаль, кросповідон, мальтодекстрини і похідні целюлози; мастильний засіб, такий як стеарат магнію, стеарат кальцію, стеаринова кислота або рослинна олія; сприяючий ковзанню засіб, такий як тальк або колоїдний діоксид кремнію; антиоксидант, такий як аскорбінова кислота, аскорбат натрію, лимонна кислота, токоферолі, альфа-токоферол або ацетат альфа-токоферилу; підсолоджувач, такий як сахароза або сахарин; або ароматизатор, такий як перцева м'ята або метиловий саліцилат глікохолату.

Переважно таблетки можуть містити один або декілька з таких інгредієнтів, як карбоксиметилцелюлоза, мікрокристалічна целюлоза, лактоза, колоїдний діоксид кремнію, кукурудзяний крохмаль, пептизований крохмаль, повідон, кросповідон, мальтодекстрини, стеарат магнію, ацетат альфа-токоферилу і альфа-токоферол в будь-яких комбінаціях.

Додатково, таблетки можуть бути покриті оболонкою для підвищення стабільності при довгому зберіганні, для захисту від шлункової деградації або для контрольованого або програмного вивільнення. Покриття оболонкою, як правило, досягається за допомогою розчину плівкоутворювальних полімерів, таких як полівініловий спирт, поліетиленгліколь, похідні целюлози (складні ефіри, прості ефіри або їх аліфатичні аналоги) або похідні акрилів. Оболонка також може містити фармацевтично прийнятні барвники, такі як оксиди заліза, і наповнювачі, такі як діоксид титану або тальк. Переважно оболонки для таблеток містять один або декілька полівінілових спиртів, поліетиленгліколь різної молекулярної маси, діоксид титану і тальк.

Згідно з другим аспектом, лікарські складки для перорального введення за винаходом можуть бути в формі м'яких желатинових капсул, що містять:

- щонайменше один 14-епі-аналог вітаміну D,
  - щонайменше один довголанцюжковий тригліцерид (LCT)
- і один або більше необов'язкових фармацевтично прийнятних ексципієнтів.

Як правило, в лікарських складах для перорального введення концентрація (вага) LCT складає від 1 % до qsr.

Було, як не дивно, виявлено також, що лікарські складки 14-епі-аналогів з довголанцюжковими тригліцеридами (LCT) ведуть до підвищення абсорбції в порівнянні з відповідними лікарськими складами вказаних 14-епі-аналогів в МСТ. Такий результат був несподіваним, оскільки подібне поліпшення активності не досягалося з відповідними неестерифікованими довголанцюжковими жирними кислотами, такими, як олеїнова кислота.

Термін "довголанцюжковий тригліцерид" стосується жирних складних ефірів гліцерину, довгі ланцюги яких містять більше ніж 14 атомів вуглецю. Переважно вони містять від 15 до 24 атомів вуглецю. Довголанцюжковий тригліцерид може бути вибраний з рослинних олій, таких як арахісова олія, оливкова олія, соняшникова олія, канолова олія, бавовняна олія, кукурудзяна олія, льняна олія, пальмова олія, ріпакова олія, кунжутна олія, соєва олія і їх основних замінників, таких як гліцерин, повністю естерифікований стеариновою кислотою, олеїновою кислотою, лінолевою кислотою, ліноленовою кислотою, ейкозаноєвою кислотою, ейкозеноєвою кислотою, бегеновою кислотою, еруковою кислотою, тетракозаноєвою кислотою, пальмітиновою кислотою, пальмітолеїновою кислотою, маргариновою кислотою, маргаролеїновою кислотою або пентадеканоєвою кислотою або їх похідних. Переважно, LCT є оливковими, арахісовими або соняшковими оліями і їх сумішами.

МСТ, на відміну від них, стосуються середньоланцюжкових тригліцеридів (МСТ), і є ефіром гліцерину з жирними кислотами, що включають від 6 до 14 атомів вуглецю: капроєва кислота, каприлова кислота, лауринова кислота, міристинова кислота або міристолеїнова кислота, їх похідні МСТ можна знайти в рослинних оліях, це, наприклад, кокосова олія або пальмоядрова олія.

Зокрема, інекальцитол краще вбирався з LCT (арахісової олії, соняшкової олії, оливкової олії), ніж з МСТ, як видно з результатів, показаних на Фіг. 1.

Довголанцюжкові жирні кислоти, такі як олеїнова кислота, що є головною жирною кислотою, що становить складні ефіри з тригліцеридами в оливковій олії, змінили хід абсорбції інекальцитолу, затримуючи і декілька підвищуючи його пікову концентрацію, але знизили його загальну біодоступність, що показано на Фіг. 2.

М'які желатинові капсули зроблені з желатинових сумішей, іноді змішаних з пластифікаторами, такими як гліцерол, гліцерин, сорбіт і похідні сорбіту. М'які желатинові капсули можуть бути заповнені різними розчинами або емульсіями фармацевтично активних інгредієнтів в LCT або в суміші LCT з іншими ексципієнтами, наприклад, поверхнево-активними речовинами, такими як поліетиленгліцериди, полісорбати, гідрогенізована рицинова олія і т. п., емульгаторами, такими як фосфоліпіди, частково синтетичні моно- або дигліцериди, пропіленгліколь, складні ефіри пропіленгліколю, складні ефіри жирних кислот, похідний холестерину, лецитини і т. п., або антиоксидантами, такими як бутилгідроксіанізол, бутилгідрокситолуол, аскорбінова кислота, лимонна кислота, токоферолі або альфа-токоферол і т. п.

Згідно з третім аспектом, лікарські складки для перорального введення за винаходом можуть бути в формі розчину, що містить:

- щонайменше один 14-епі-аналог вітаміну D,
  - пропіленгліколь
- і один або більше необов'язкових фармацевтично прийнятних ексципієнтів.

Як правило, в лікарських складах для перорального введення за винаходом концентрація (вага) пропіленгліколю складає від 1 % до qsr.

Було, як не дивно, виявлено, що лікарські складки 14-епі-аналогів вітаміну D в пропіленгліколі також ведуть до підвищення абсорбції в порівнянні з відповідними лікарськими складами вказаних 14-епі-аналогів в МСТ. Цей результат є несподіваним, оскільки поліпшення активності не досягалося зі складним моноефіром пропіленгліколю з каприловою кислотою (Capmul PG8®).

Зокрема, інекальцитол вбирався краще з пропіленгліколю (підвищуючи, наприклад, для мавп пікові значення більше ніж в 15 разів і збільшуючи загальну біодоступність майже вдвічі) ніж з МСТ. Ці результати показані на Фіг. 3. Складний моноефір пропіленгліколю з каприловою кислотою (Capmul PG8®), однак, підвищував пікову концентрацію інекальцитолу в плазмі менше, ніж вдвічі, а загальну біодоступність підвищував не більше ніж на приблизно 20 %, як видно на Фіг. 2.

Лікарські складки з пропіленгліколем можуть додатково містити воду з концентрацією від 0 до 98,009 %.

Розчини за винаходом можуть бути в формі сиропу або настою. Вони можуть містити підсолоджувачі, консерванти, барвники, контрастні речовини і смакові ароматизуючі речовини.

Рідкі композиції також можуть включати зв'язувальні засоби, буфери, консерванти, хелатуючі засоби, підсолоджувачі, смакові ароматизуючі речовини, барвники і т. п.

Лікарські складки включають смакову основу, таку як сахароза або гуміарабік, і інші ексципієнти, така як глікохолат.

Термін "qsp" в цьому документі використовується для вказування на те, що даний інгредієнт присутній в лікарському складі для перорального введення в кількості, необхідній і/або достатній для досягнення потрібної підсумкової ваги вказаного лікарського складу. Таким чином, цей термін використовується для вказування на додаткову частину або на кількісний баланс вказаного інгредієнта.

Лікарські складки для перорального введення за винаходом можуть бути в формі стандартної лікарської дози. Такі стандартні лікарські дози, як правило, включають від 0,5 до 20 мг вказаних 14-епі-аналогів.

Лікарські складки для перорального введення придатні для використання для профілактики і/або лікування рахіту, остеопорозу, остеомаліції, псоріазу, аутоімунних захворювань, таких як розсіяний склероз або діабет I типу, гіперпаратиреозу, доброякісної гіперплазії передміхурової залози, будь-якого типу раку або будь-якого захворювання, що стосується вітаміну D.

Згідно з подальшими цілями, даний винахід стосується способу лікування і/або профілактики рахіту, остеопорозу, остеомаліції, псоріазу, аутоімунних захворювань, таких як розсіяний склероз або діабет I типу, гіперпаратиреозу, доброякісної гіперплазії передміхурової залози, будь-якого типу раку або будь-якого захворювання, що стосується вітаміну D, особливо, злоякісних пухлин, і включає введення лікарського складу за винаходом людям або тваринам, які потребують його.

За допомогою лікарських складів за винаходом можна отримувати будь-яку терапевтично ефективну кількість вказаного 14-епі-аналога. Доза прийому вказаного 14-епі-аналога переважно складає від 1,5 мг до 20 мг.

Спосіб за винаходом переважний тим, що не викликає гіперкальцемії у пацієнта, що лікується.

Спосіб за винаходом може включати прийом вказаних доз 14-епі-аналогів з частотою в діапазоні від разу на три доби до трьох разів на добу, наприклад, разу на три доби, через добу (qod), раз на добу (qd), два рази на добу (bid) або три рази на добу (tid). Переважно, прийом відбувається через добу, раз на добу або два рази на добу.

Термін "терапевтично ефективна кількість" в цьому документі стосується такої кількості 14-епі-аналога, що є ефективним для запобігання, зниження, виключення, лікування або контролю симптомів описаних в цьому документі захворювань і станів. Термін "контроль" використовується для позначення всіх процесів, які характеризуються сповільненням, перериванням, купіруванням або зупинкою прогресії захворювань або станів, описаних в цьому документі, але не обов'язково мають на увазі повне виключення всіх симптомів захворювання або стану, і повинен включати профілактичне лікування. Фахівці в даній галузі мають достатні уміння і знання, щоб виявити пацієнтів, які потребують лікування описаних в цьому документі захворювань і станів. Ветеринари і лікарі, що спеціалізуються в даній галузі, зможуть без великих зусиль визначити пацієнтів, які потребують даного лікування, за допомогою клінічних тестувань, лікарських оглядів, медичного/сімейного анамнезу або біологічних і діагностичних тестувань.

Лікуючий лікар або ветеринар, будучи фахівцем в даній галузі, зможе без великих зусиль визначити терапевтично ефективну кількість, використовуючи загальноприйняті способи і

досліджуючи результати, отримані при аналогічних умовах. При визначенні терапевтично ефективною кількості лікуючий лікар або ветеринар враховує ряд факторів, включаючи як необмежувальні приклади: біологічний вид пацієнта; його розмір, вік і загальний стан здоров'я; особливості його захворювання; ступінь ураження або тяжкість захворювання; сприйнятливості даного пацієнта; особливості сполуки, що вводиться; спосіб прийому препарату; біодоступність препарату, що вводиться; вибраний режим дозування; використання супутніх ліків і інші значущі умови.

Необхідна для досягнення бажаного біологічного ефекту кількість 14-епі-аналога буде варіювати залежно від ряду факторів, включаючи хімічні особливості використовуваних сполук (наприклад, гідрофобність), активність сполук, тип захворювання, біологічний вид, до якого належить пацієнт, хворобливий стан пацієнта, спосіб прийому препарату, біодоступність препарату при вибраному способі прийому, всі фактори, які визначають необхідне дозування, прийом препарату і вибраний режим дозування.

Терміни "лікувати" і "лікування" в контексті винаходу в цьому документі означають зміну напрямку, полегшення, запобігання розвитку або профілактику того захворювання або стану, відносно якого вжитий цей термін, або до одного або декількох симптомів даного захворювання або стану.

Терміни "пацієнт" або "пацієнт, який потребує подібного" за винаходом стосуються тварин або людей, у яких присутній або є імовірність, що з'явиться патологічний стан, вказаний вище. Переважно, пацієнтом є людина.

Термін "фармацевтично прийнятний ексципієнт" в цьому документі включає будь-які розчинники, розріджувачі, ад'юванти або носії, такі як консерванти або антиоксиданти, наповнювачі, дезінтегруючі засоби, зволожувачі, емульгатори, суспензуючі засоби, розчинники, диспергуючі середовища, покриття, антибактеріальні і протигрибкові засоби, ізотонічні і відкладаючі абсорбцію засоби і т. п. Використання таких середовищ і засобів для фармацевтично активних засобів добре відомо в даній галузі. За винятком випадків, коли звичайний носій або агент несумісний з активним інгредієнтом, передбачене їх використання в терапевтичних композиціях. Додаткові активні інгредієнти також можуть бути включені в композицію з отриманням доцільної терапевтичної комбінації.

Лікарські склади за винаходом можна отримувати шляхом змішування їх інгредієнтів. Лікарські склади зручним чином можна приймати в стандартних лікарських формах і можна отримувати будь-яким з добре відомих в фармацевтиці способів, наприклад, так, як описано в Remington: The Science i Practice of Pharmacy, 20th ed.; Gennaro, A. R., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2000.

#### Креслення

На Фіг. 1 представлена залежність концентрації інекальцитулу від часу після перорального введення інекальцитулу в LCT (оливкова олія, соняшникова олія і арахісова олія) і в MCT для мавп.

На Фіг. 2 представлена залежність концентрації інекальцитулу від часу після перорального введення інекальцитулу з Carmul, олеїновою кислотою і MCT для мавп, необхідна для порівняння.

На Фіг. 3 представлена залежність концентрації інекальцитулу від часу після перорального введення інекальцитулу з пропіленгліколем для мавп.

На Фіг. 4 представлена залежність концентрації інекальцитулу від часу після перорального введення інекальцитулу з СМС для мавп.

Наступні приклади є необмежуваними і служать для ілюстративних цілей.

#### Приклад 1

Інекальцитол розчиняли в арахісовій олії, оливковій олії, соняшниковій олії (0,4 мг/мл, тобто 0,044 % мас./мас.), пропіленгліколі (0,4 мг/мл, тобто 0,039 % мас./мас.), олеїновій кислоті (0,4 мг/мл, тобто 0,045 % мас./мас.), MCT (0,4 мг/мл, тобто 0,042 % мас./мас.), або Carmul PG8® (0,4 мг/мл, тобто 0,044 % мас./мас.), або диспергували до стану дрібнодисперсної каламутної суспензії в дистильованій воді фармацевтичного ступеня чистоти, що містить 0,5 % (мас./об.) карбоксиметилцелюлози, відповідно 3,33 % мас./мас., концентрації таблеткової форми (5 мг СМС і 2 мг інекальцитулу в кожній таблетці, що важить без оболонки 150 мг). Високу дозу інекальцитулу (2 мг/кг) перорально вводили по одному разу самцям яванського макака в однаковому об'ємі (5 мл/кг) для кожного ексципієнту. Зразки крові взяли під час введення (To) і через 15, 30, 45, 60, 90 хвилин, 3, 6, 9 і 24 години. На гепаринізованих трубках підготували плазмові аліквати і зробили специфічні проби на не змінений інекальцитол з використанням способу ВЕРХ/МС/МС. Середні фармакокінетичні профілі ( $\pm$ SEM) приведені на Фіг. 1-4; середні максимальні концентрації ( $C_{max}$ ) і площа під кривою представлені відносно середнього значення



розчину-зразка інекальцитулу в МСТ після 24 годин після введення ( $AUC_{0-24\text{год}}$ ) (Таблиця 1); визначений середній час ( $T_{\text{max}}$ ), при якому спостерігалася  $C_{\text{max}}$  для різних тварин, що отримали однакове лікування (Таблиця 1).

Таблиця 1

Експіцієнт	$C_{\text{max}}$ (кратність)	$T_{\text{max}}$ (години)	$AUC_{0-24\text{год}}$ (%)	N
МСТ	1	0,25	100 %	6
Олеїнова кислота	1,7	3	67 %	4
Capmul PG8	1,9	3	121 %	3
Арахісова олія	3,2	1	91 %	4
Соняшникова олія	3,0	1,5	132 %	4
Оливкова олія	4,3	1	127 %	4
СМС-вода	11,6	0,5	166 %	9
Пропіленгліколь	16,5	0,75	193 %	3

N: Загальне число мавп для кожного лікарського складу

5 Видно, що інекальцитол краще вбирається з LCT (арахісової олії, соняшникової олії, оливкової олії), ніж з МСТ (Фіг. 1; Таблиця 1). Довголанцюжкові жирні кислоти, такі як олеїнова кислота, що є головною жирною кислотою, що складає складні ефіри з тригліцеридами в оливковій олії, змінили хід абсорбції інекальцитулу, затримуючи і дещо підвищуючи його пікову концентрацію (Фіг 2; Таблиця 1).

10 Також видно, що розчин інекальцитулу в пропіленгліколі вбирався навіть з більшою легкістю, підвищуючи пікові значення більше ніж в 15 разів в порівнянні з МСТ. Підсумкова загальна біодоступність збільшилася майже в два рази (Фіг. 3; Таблиця 1). Складний моноефір пропіленгліколю з каприловою кислотою (Capmul PG8®), однак, підвищив пікову концентрацію інекальцитулу в плазмі менше, ніж вдвічі, а загальну біодоступність підвищив не більше ніж на

15 приблизно 20 % (Фіг. 2; Таблиця 1).  
Ще більш вражає те, що коли інекальцитол вводили мавпам в формі суспензії у водному розчині гідрофільного експіцієнту карбоксиметилцелюлози (СМС), що з'єднується/розпадається, абсорбція була кращою, ніж для будь-якого розчину інекальцитулу в будь-якому експіцієнті на жировій основі. Пікова концентрація була майже в 12 разів вища для

20 суспензій в розчинах з СМС в порівнянні з розчином з МСТ. Загальна біодоступність підвищилася на 66 %. (Фіг. 4; Таблиця 1).

Приклад 2: Композиція 2 мг таблеток інекальцитулу

Компонент	Частка в композиції (%)	Стандартна композиція (мг)
Інекальцитол	1,333	2,000
Лактози моногідрат	66,967	100,451
Мікрокристалічна целюлоза ph102	11,000	16,500
Натрій- карбоксиметилцелюлоза	3,333	5,000
Кросповідон	15,000	22,500
Безводний колоїдний діоксид кремнію	0,500	0,750
Сухий вітамін Е 50 %	1,667	2,501
Стеарат магнію	0,200	0,300
Підсумкова таблетка без оболонки	100,000	150,002
Opadry II біле 85F18422		3,000
Підсумкова таблетка з оболонкою		153,002

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Лікарський склад для перорального введення, де вказаний склад є сухим складом, який містить:
  - щонайменше один 14-епі-аналог вітаміну D,
  - карбоксиметилцелюлозу (СМС), і
  - один або більше необов'язкових фармацевтично прийнятних ексципієнтів, де вказаним 14-епі-аналогом вітаміну D є інекальцитол.
- 10 2. Лікарський склад для перорального введення за п. 1, що містить від 0,1 до 50 % СМС (по вазі).
3. Лікарський склад для перорального введення за будь-яким з попередніх пунктів, де концентрація інекальцитолу складає від 0,001 до 50 % (по вазі).
- 15 4. Лікарський склад для перорального введення за будь-яким з попередніх пунктів в стандартній лікарській дозі.
5. Лікарський склад для перорального введення за будь-яким з попередніх пунктів в формі таблетки, пілюлі, порошку, твердої капсули, пастилки, пігулки, таблетки-льодяника.
6. Лікарський склад для перорального введення за будь-яким з попередніх пунктів, який додатково містить зв'язувальний засіб, розріджувач, дезінтегрант, мастильний засіб, сприяючий ковзанню засіб, антиоксидант, підсолоджувач або ароматизатор.
- 20 7. Лікарський склад для перорального введення за будь-яким з попередніх пунктів, що містить від 0,5 до 20 мг вказаного інекальцитолу.

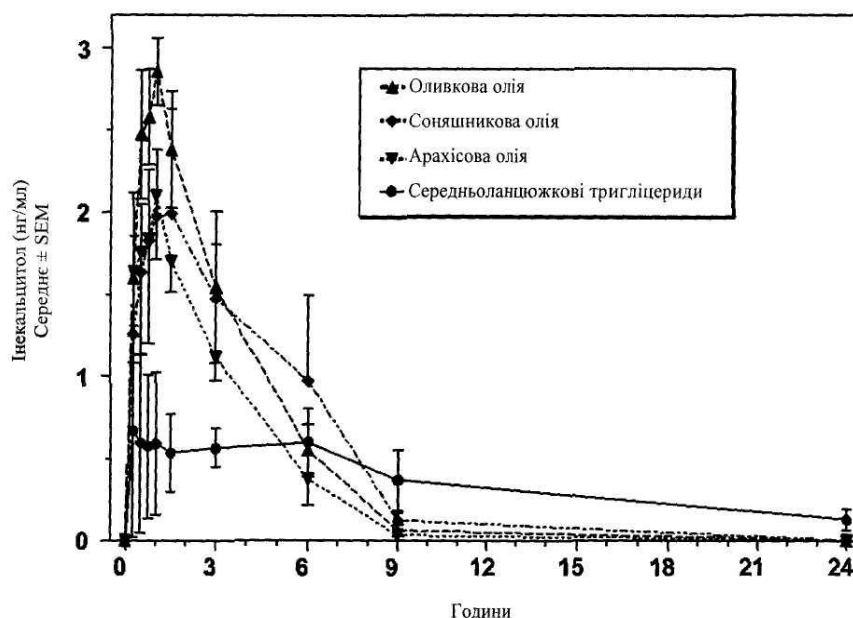
8. Лікарський склад для перорального введення за пп. 1-7, що характеризується поліпшеним профілем абсорбції в порівнянні з лікарським складом інекальцитулу із середньоланцюжковими тригліцеридами (МСТ).

9. Лікарський склад для перорального введення за п. 8, де цей склад характеризується вищою піковою концентрацією ( $C_{\max}$ ) і в ряді випадків вищою загальною абсорбцією ( $AUC_{0-24\text{год}}$ ) в порівнянні з відповідним лікарським складом з МСТ.

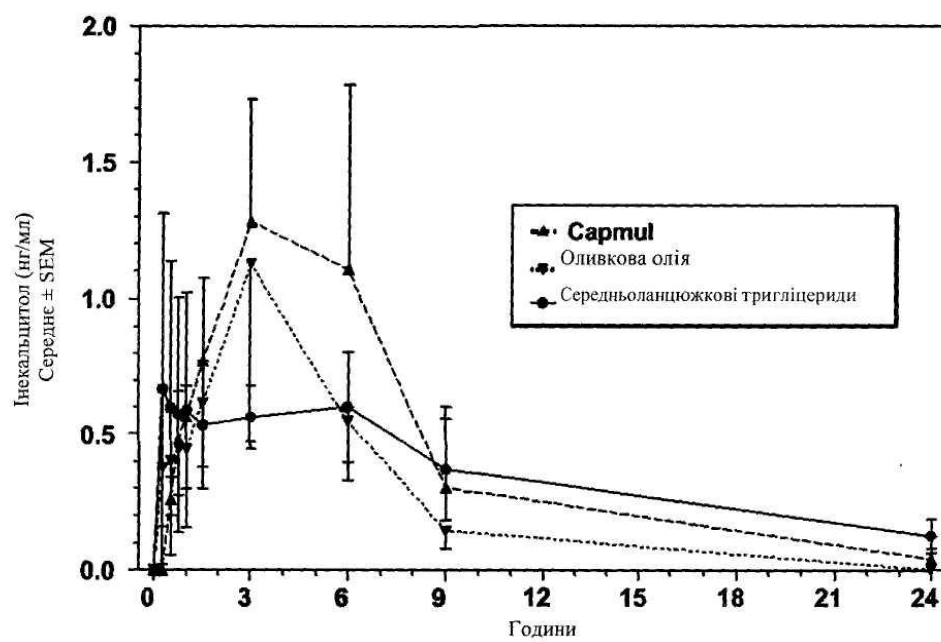
10. Лікарський склад для перорального введення за будь-яким з попередніх пунктів, який застосовують для профілактики і/або лікування рахіту, остеопорозу, остеомалачії, псоріазу, аутоімунних захворювань, таких як розсіяний склероз або діабет I типу, гіперпаратиреозу, доброякісної гіперплазії передміхурової залози, будь-якого типу раку або будь-якого захворювання, пов'язаного з вітаміном D.

11. Лікарський склад для перорального введення за пп. 1-9, який використовують для поліпшення абсорбції інекальцитулу в порівнянні з лікарським складом із середньоланцюжковими тригліцеридами.

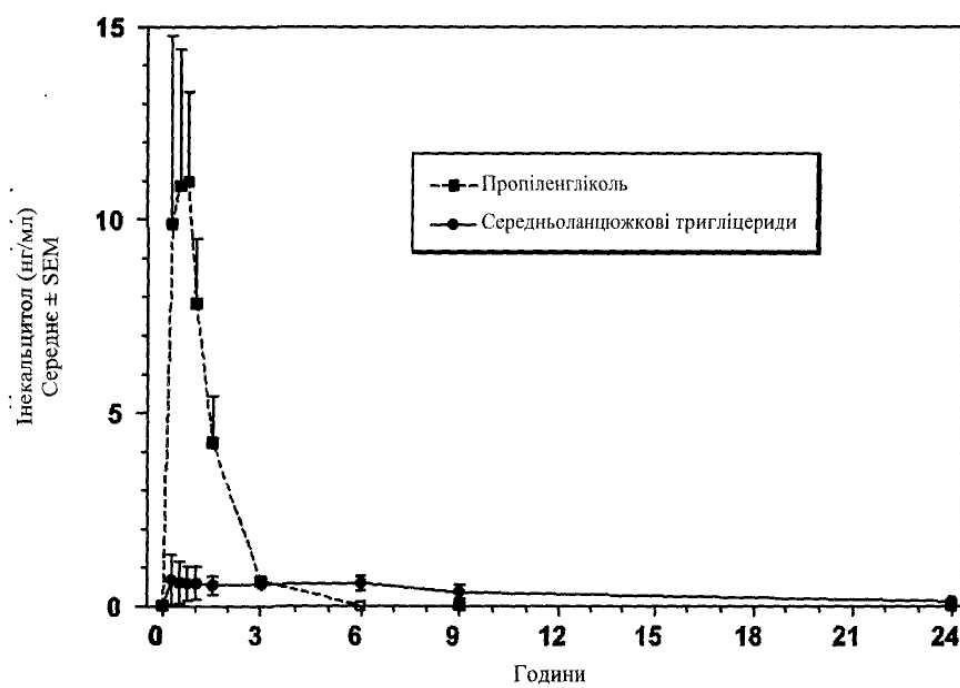
12. Лікарський склад для перорального введення за п. 10 або 11, де цей склад характеризується вищою піковою концентрацією ( $C_{\max}$ ) і в ряді випадків вищою загальною абсорбцією ( $AUC_{0-24\text{год}}$ ) в порівнянні з відповідним лікарським складом з МСТ.



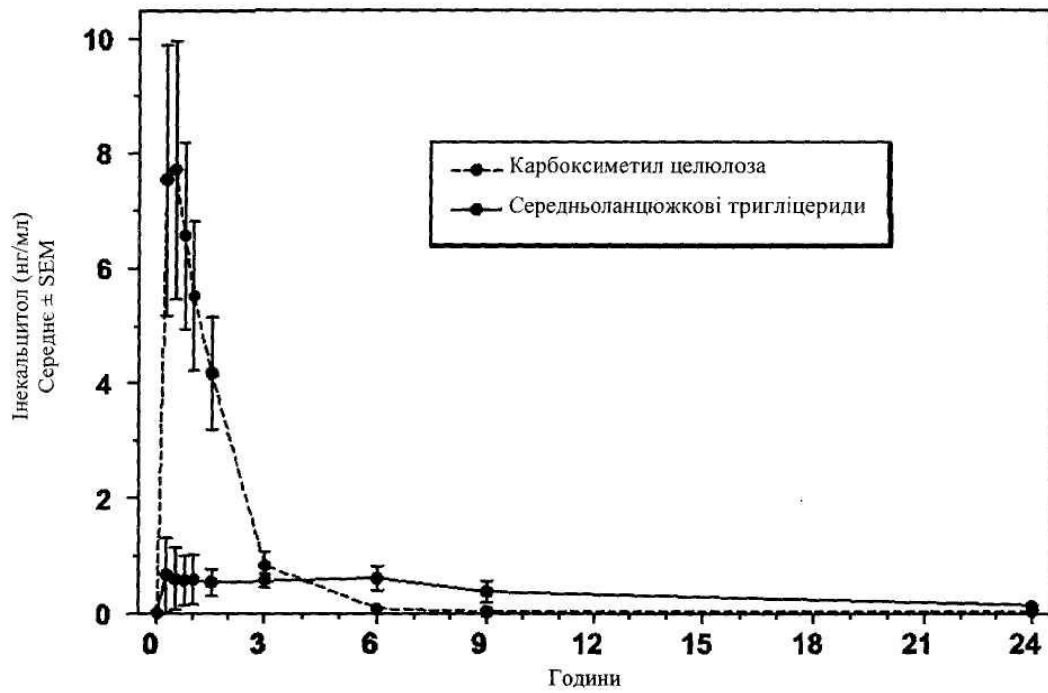
Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601