



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)  
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0032967

(51)<sup>7</sup> A61K 9/20; A61K 9/48; A61K 9/28;  
A61K 31/00

(13) B

(21) 1-2015-03906

(22) 14/03/2014

(86) PCT/US2014/028132 14/03/2014

(87) WO 2014/143941 18/09/2014

(30) 61/801,896 15/03/2013 US

(45) 25/08/2022 413

(43) 25/02/2016 335A

(73) OPKO IRELAND GLOBAL HOLDINGS, LTD. (IE)

10 Market St., #721, Camana Bay, Grand Cayman KY1-9006, Cayman Islands

(72) WHITE, Jay, A. (CA); MELNICK, Joel, Z. (US); AGUDOAWU, Sammy, A. (CA);  
TABASH, Samir, P. (CA).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) CHẾ PHẨM GIẢI PHÓNG CÓ KIỂM SOÁT ĐƯỢC LÀM ỔN ĐỊNH CHỨA  
VITAMIN D

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm được làm ổn định để giải phóng có kiểm soát hợp chất vitamin D. Chế phẩm này chứa một trong hai hoặc cả hai 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> và 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> và hợp chất xenluloza. Chế phẩm được làm ổn định biểu lộ profin hòa tan được làm ổn định sau khi đặt trong các điều kiện bảo quản và chứng minh các thông số được cải tiến so với chế phẩm không được làm ổn định.

### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến được phẩm giải phóng có kiểm soát. Cụ thể hơn là, sáng chế đề cập đến chế phẩm giải phóng có kiểm soát để phân phối hợp chất vitamin D để hấp thu trong ruột, như hợp chất 25-hydroxyvitamin D, mà ổn định trong thời gian bảo quản.

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Sản phẩm chuyển hóa của vitamin D đã biết là 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> và 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> (gọi chung là “25-hydroxyvitamin D”) là tiền hormon steroid tan trong chất béo, góp phần vào việc duy trì mức canxi và phospho bình thường trong máu. Tiền hormon 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> được tạo ra từ vitamin D<sub>2</sub> (ergocalciferol) và 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> được tạo ra từ vitamin D<sub>3</sub> (cholecalciferol), chủ yếu bằng một hoặc nhiều enzym nằm trong gan. Hai tiền hormon này cũng có thể được tạo ra bên ngoài gan từ vitamin D<sub>2</sub> và vitamin D<sub>3</sub> (gọi chung là “vitamin D”) ở các tế bào nhất định, như các tế bào ruột, có chứa enzym giống hoặc tương tự với enzym được phát hiện thấy trong gan.

Tiền hormon 25-hydroxyvitamin D còn được chuyển hóa trong thận thành hormon vitamin D tiềm năng. Tiền hormon 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> được chuyển hóa thành 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>2</sub>; tương tự, 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> được chuyển hóa thành 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (calcitriol). Việc tạo ra các hormon hoạt tính này từ tiền hormon 25-hydroxyvitamin D cũng có thể xuất hiện bên ngoài thận trong tế bào có chứa (các) enzym cần thiết.

Chế phẩm giải phóng có kiểm soát chứa 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> và/hoặc 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> có thể được dùng để điều trị tình trạng thiếu hụt và suy giảm 25-hydroxyvitamin D mà không tạo ra các sóng 25-hydroxyvitamin D trên mức sinh lý bình thường trong gian miệng ống, nội bào và mức máu và hậu quả của chúng; gần như không làm tăng sự dị hóa của 25-hydroxyvitamin D được dùng; và, không gây ra tác dụng phụ nghiêm trọng khi bổ sung vitamin D, gọi là độc tính vitamin D. Chế phẩm giải phóng có

kiểm soát làm giảm hữu hiệu mức PTH mà không làm hiện trạng tăng không mong muốn là mức canxi trong huyết thanh và phospho trong huyết thanh và do đó, chúng được dùng để điều trị chứng cường tuyến cận giáp thứ phát, ví dụ ở bệnh nhân CKD. Xem các đơn quốc tế số PCT/US2007/061521 và PCT/US2008/061579 và Đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 12/109,983, được đưa vào trong bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Chế phẩm giải phóng có kiểm soát cho phép sự hấp thu 25-hydroxyvitamin D về cơ bản tăng lên thông qua việc phân phối trên DBP và giảm sự hấp thu thông qua sự phân phối trong hạt nhũ trấp. Chế phẩm cũng cho phép duy trì mức 25-hydroxyvitamin D trong máu gần như không đổi trong khoảng thời gian 24 giờ sau khi dùng. Bằng cách cung cấp giải phóng dần dần, duy trì liên tục và trực tiếp 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub>/25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> và ưu tiên hấp thu đối với DBP trong sự tuần hoàn (hơn là trong hạt nhũ trấp), nồng độ 25-hydroxyvitamin D trong máu, gian miệng ống và nội bào tăng vọt, nghĩa là, mức supraphysiologic và sự dị hóa không mong muốn liên quan có thể được giảm bớt hoặc loại bỏ. Ngoài ra, bằng cách cung cấp việc giải phóng dần dần và duy trì liên tục, mức 25-hydroxyvitamin D trong huyết thanh có thể được tăng và duy trì hơn mức dự báo so với việc dùng chế phẩm giải phóng tức thì, điều này cho phép liều lượng ổn định và giảm bớt hoặc loại bỏ nhu cầu thăm khám bệnh nhân thường xuyên.

Để đem đến lợi ích nêu trên của chế phẩm giải phóng có kiểm soát 25-hydroxyvitamin D đến cho bệnh nhân, cần được phẩm được làm ổn định đồng thời giữ lại các thuộc tính hòa tan mong muốn của chế phẩm, trong khoảng thời gian dài, ví dụ, sau khi phân phối và bảo quản.

### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm vitamin D giải phóng có kiểm soát chứa hợp chất vitamin D và hợp chất xenluloza.

Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm được làm ổn định khi bảo quản để giải phóng có kiểm soát hợp chất vitamin D trong đường dạ dày ruột ở đối tượng dùng chế phẩm. Theo một khía cạnh, chế phẩm được làm ổn định chứa một trong hai hoặc cả hai 25-

hydroxyvitamin D<sub>2</sub> và 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> và chất làm ổn định hoặc hợp chất làm ổn định, ví dụ hợp chất xenluloza. Chế phẩm được làm ổn định theo sáng chế chứa (các) chất làm ổn định được nêu có thể có “độ ổn định trong bảo quản” được cải tiến hoặc cải tiến tương đối, hoặc khả năng ổn định sau khi già hóa, cũng như một hoặc nhiều đặc tính khác bao gồm tính chất vật lý, hóa học và sinh học được cải tiến khi so sánh với chế phẩm đã bộc lộ không chứa các chất này. Vì vậy, chế phẩm được bảo hộ thích hợp làm chất trị liệu có thời hạn sử dụng dài cũng như độ sinh khả dụng cải tiến so với các chế phẩm bị già hóa, không ổn định.

Theo một phương án, chế phẩm được làm ổn định bao gồm một trong hai hoặc cả hai 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> và 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, chất nền ưa chất béo (ví dụ, chất nền dạng sáp), và chất làm ổn định (ví dụ, hợp chất xenluloza). Theo một khía cạnh, chế phẩm được làm ổn định bao gồm một trong hai hoặc cả hai 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> và 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, chất nền dạng sáp, và chất làm ổn định xenluloza. Theo khía cạnh khác, chế phẩm này bao gồm một trong hai hoặc cả hai 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> và 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, chất nền dạng sáp, và lượng hữu hiệu hợp chất xenluloza để duy trì mức độ ổn định có lợi được mô tả ở đây.

Theo một phương án thực hiện sáng chế, chế phẩm được làm ổn định chứa hỗn hợp của chất nền dạng sáp mang hoạt chất chứa một trong hai hoặc cả hai 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> và 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> và chất làm ổn định xenluloza, trong đó chế phẩm này giải phóng lượng 25-hydroxyvitamin D trong quá trình hòa tan *in vitro* sau khi đặt trong điều kiện bảo quản ít nhất là một tháng ở 25°C và độ ẩm tương đối 60% thay đổi ở tất cả thời điểm thử nghiệm hòa tan 30% hoặc ít hơn so với lượng giải phóng ở cùng thời điểm hòa tan trong quá trình hòa tan *in vitro* được tiến hành trên sản phẩm mới.

Theo một phương án thực hiện sáng chế, chế phẩm là chế phẩm cải tiến để giải phóng có kiểm soát hợp chất vitamin D. Theo một khía cạnh, cải tiến bao gồm việc trộn chất làm ổn định vào chế phẩm để giải phóng có kiểm soát hợp chất vitamin D trong đường dạ dày ruột của đối tượng dùng chế phẩm. Theo khía cạnh khác, chế phẩm cải tiến chứa lượng hữu hiệu hợp chất xenluloza được trộn lẫn vào chế phẩm để giải phóng có kiểm soát hợp chất

vitamin D trong đường dạ dày ruột của đối tượng dùng chế phẩm để tạo ra mức độ ổn định có lợi được mô tả ở đây.

Theo một phương án, sáng chế chứa chế phẩm vitamin D giải phóng kéo dài được làm ổn định chứa 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> hoặc 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> hoặc hỗn hợp của chúng và tá dược giải phóng chậm trong đó chế phẩm này có profin hòa tan X ở T<sub>0</sub> mà giữ lại profin này theo công thức  $X = T_0 \pm 30\%$  ở điều kiện bảo quản được lựa chọn từ nhiệt độ phòng và độ ẩm môi trường xung quanh, ví dụ, hoặc 25°C và 60% RH, hoặc 40°C và 75% RH.

Các khía cạnh và các ưu điểm khác sẽ được thấy rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực từ việc xem xét bản mô tả chi tiết sau đây, thực hiện kết hợp với các hình vẽ. Trong khi các chế phẩm và các phương pháp nhạy với các phương án ở các dạng khác nhau, phần mô tả sau đây bao gồm các phương án cụ thể để minh họa sáng chế, và không nhằm giới hạn sáng chế với các phương án cụ thể được mô tả ở đây.

Với các chế phẩm và các phương pháp được mô tả ở đây, các đặc điểm tùy ý, bao gồm nhưng không giới hạn ở thành phần, phạm vi chế phẩm của chúng, chất thể, điều kiện, và các bước, được xem xét để được lựa chọn từ các khía cạnh, phương án, và ví dụ khác nhau được đề cập ở đây.

### **Mô tả vắn tắt các hình vẽ**

Fig.1 thể hiện profin hòa tan của chế phẩm theo sáng chế sau khi bảo quản trong khoảng từ 0 đến 24 tháng ở 25°C và độ ẩm tương đối 60%. Thời gian hòa tan theo giờ được miêu tả trên trục x và phần trăm có nghĩa của 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> hòa tan được thể hiện trên trục y. Các Fig.1A, 1B, và 1C thể hiện profin hòa tan của các chế phẩm chứa 30 µg, 60 µg, và 90 µg 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, tương ứng.

Fig.2 thể hiện profin hòa tan của chế phẩm theo sáng chế sau khi bảo quản trong khoảng từ 0 đến 6 tháng ở 40°C và độ ẩm tương đối 75%. Thời gian hòa tan theo giờ được miêu tả trên trục x và phần trăm có nghĩa của 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> hòa tan được thể hiện

trên trục y. Các Fig.2A, 2B, và 2C thể hiện profin hòa tan của các chế phẩm chứa 30  $\mu\text{g}$ , 60  $\mu\text{g}$ , và 90  $\mu\text{g}$  25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, tương ứng.

Fig.3 thể hiện profin hòa tan của chế phẩm sau khi bảo quản trong khoảng từ 0 đến 12 tháng ở 25°C và độ ẩm tương đối 60%. Thời gian hòa tan theo giờ được miêu tả trên trục x và % trung bình yêu cầu đánh dấu của 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> giải phóng được thể hiện trên trục y. Fig.3A thể hiện profin hòa tan của chế phẩm so sánh không chứa hợp chất xenluloza. Fig.3B thể hiện profin hòa tan của chế phẩm được làm ổn định theo sáng chế.

Fig.4 thể hiện nồng độ canxifediol được điều chỉnh dựa trên nồng độ cơ sở trung bình thu được bằng nhóm điều trị (quần thể PK) cho bệnh nhân được mô tả ở ví dụ 4 được điều trị bằng chế phẩm theo sáng chế.

Fig.5 thể hiện các thông số PK cho nồng độ canxifediol được điều chỉnh dựa trên mức cơ sở tổng hợp thu được bằng nhóm điều trị (quần thể PK) cho bệnh nhân được mô tả ở ví dụ 4 được điều trị bằng chế phẩm theo sáng chế.

Fig.6 thể hiện giá trị có nghĩa thu được của mức cơ sở đã điều chỉnh mức huyết thanh 1,25-dihydroxyvitamin D trong 6 tuần điều trị (quần thể PK) cho bệnh nhân được mô tả ở ví dụ 4 được điều trị bằng chế phẩm theo sáng chế.

Fig.7 thể hiện bản tóm tắt của mức cơ sở đã điều chỉnh các thông số PK liều lặp lại thu được với huyết thanh 1,25-dihydroxyvitamin D bằng nhóm điều trị (quần thể PK) cho bệnh nhân được mô tả ở ví dụ 4 được điều trị bằng chế phẩm theo sáng chế.

Fig.8 thể hiện phần trăm có nghĩa thu được của mức cơ sở ở mức huyết tương iPTH trong quá trình điều trị 6 tuần (quần thể PK) cho bệnh nhân được mô tả ở ví dụ 4 được điều trị bằng chế phẩm theo sáng chế.

Fig.9 thể hiện bản tóm tắt của mức cơ sở đã điều chỉnh các thông số PK liều lặp lại thu được với huyết tương iPTH bằng nhóm điều trị (quần thể PK) cho bệnh nhân được mô tả ở ví dụ 4 được điều trị bằng chế phẩm theo sáng chế.

Các Fig.10 và 11 thể hiện phần trăm thay đổi từ mức cơ sở ở EOT với huyết tương iPTH tương ứng đến mức cơ sở đã điều chỉnh canxifediol và 1,25-dihydroxyvitamin D đặt

(AUC<sub>0-6 tuần</sub>) ở quần thể PK cho bệnh nhân được mô tả ở ví dụ 4 được điều trị bằng chế phẩm theo sáng chế.

### **Mô tả chi tiết sáng chế**

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “giải phóng có kiểm soát,” và “giải phóng được điều biến” được dùng thay thế lẫn nhau và dùng để chỉ sự giải phóng hợp chất vitamin D được dùng theo cách mà lệch khỏi sự giải phóng lập tức. Trong bản mô tả này, thuật ngữ “giải phóng chậm” và “giải phóng kéo dài” được dùng thay thế lẫn nhau và dùng để chỉ sự giải phóng hợp chất vitamin D được dùng qua khoảng thời gian dài hơn chế phẩm giải phóng lập tức có thể so sánh, thu được nồng độ huyết thanh của hợp chất vitamin D mà vẫn cao trên mức cơ sở trong khoảng thời gian dài hơn chế phẩm giải phóng lập tức có thể so sánh. Các thuật ngữ ở trên bao gồm đặc tính giải phóng chậm tùy ý. Ví dụ, kiểu giải phóng chậm của chế phẩm giải phóng có kiểm soát sẽ được đặc trưng bằng C<sub>max</sub> ở thời gian lớn hơn C<sub>max</sub> cho chế phẩm giải phóng lập tức. Như ví dụ khác, sự giải phóng hợp chất 25-hydroxyvitamin D sẽ tốt hơn là ở tỷ lệ sao cho tổng mức 25-hydroxyvitamin D trong huyết thanh hoặc máu được duy trì hoặc cao trên mức liều trước trong khoảng thời gian kéo dài, ví dụ 4 tới 24 giờ hoặc thậm chí dài hơn.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “hợp chất xenluloza” có thể bao gồm xenluloza (C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>)<sub>n</sub> hoặc dẫn xuất của xenluloza, trừ khi có quy định khác. “Ete xenluloza” là dẫn xuất xenluloza được điều biến về mặt hóa học để thu được sự ete hóa một phần hoặc hoàn toàn nhóm hydroxyl trong phân tử xenluloza. Các ví dụ về dẫn xuất xenluloza có thể được dùng làm chất làm ổn định bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ví dụ, axit celluronic, carboxy metyl xenluloza, etyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza, hydroxyl propyl xenluloza, hydroxyl propyl metylxenluloza, metyl xenluloza, polyanionic xenluloza, và hỗn hợp của chúng. Các trạng thái khác nhau của mỗi hợp chất xenluloza hoặc chất làm ổn định, tương ứng với các biến thể ở, ví dụ, trọng lượng phân tử, độ nhớt, độ hòa tan, và sự hydrat hóa, cũng được bao gồm bằng các thuật ngữ.

Hợp chất vitamin D bất kỳ thích hợp để dùng phòng bệnh và/hoặc trị bệnh, và hỗn hợp của chúng, được xem xét để bao gồm trong chế phẩm được mô tả ở đây. Vitamin D,

25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D, và sản phẩm chuyển hóa và tương đồng khác của vitamin D cũng có thể dùng làm hợp chất hoạt tính trong dược phẩm. Các ví dụ cụ thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, vitamin D<sub>3</sub> (cholecalciferol), vitamin D<sub>2</sub> (ergocalciferol), 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub>, 25-hydroxyvitamin D<sub>4</sub>, 25-hydroxyvitamin D<sub>5</sub>, 25-hydroxyvitamin D<sub>7</sub>, 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>2</sub>, 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>4</sub>, và tương đồng vitamin D (bao gồm tất cả các dạng hydroxy và dihydroxy), bao gồm 1,25-dihydroxy-19-nor-vitamin D<sub>2</sub>, và 1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D<sub>3</sub>. Theo một phương án thực hiện sáng chế, hợp chất vitamin D bao gồm một hoặc nhiều dạng hydroxy, như hỗn hợp của 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> và 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub>.

Loại hợp chất vitamin D được xem xét cụ thể để dùng trong chế phẩm được bộc lộ ở đây có thể bao gồm 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub>, 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, hoặc hỗn hợp của chúng. 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, được xem xét cụ thể. Trong bản mô tả này, thuật ngữ 25-hydroxyvitamin D dùng để chỉ một hoặc nhiều 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub>, 25-hydroxyvitamin D<sub>4</sub>, 25-hydroxyvitamin D<sub>5</sub>, hoặc 25-hydroxyvitamin D<sub>7</sub>, và sẽ được xem xét là ở viện dẫn bất kỳ thêm vào đó phương án được ưu tiên là một hoặc nhiều 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> và 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub>, tốt hơn là 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>. Vì vậy, trong chế phẩm bất kỳ và tất cả chế phẩm được mô tả ở đây, sẽ được xem xét đặc biệt là chất hoạt tính có thể bao gồm một trong hai hoặc cả hai 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> và 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, cụ thể là 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>. Theo sáng chế, hợp chất vitamin D (hoặc hỗn hợp của nó) cũng được gọi là phần “hoạt tính” của chế phẩm (hoặc chất “hoạt tính”), như được phân biệt với chất nền giải phóng có kiểm soát, chất làm ổn định, và các tá dược khác. Theo thử nghiệm động lực dược khoa đã thông báo ở đây có mẫu dùng 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> làm chất hoạt tính, ám chỉ 25-hydroxyvitamin D nên được hiểu có nghĩa là 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, và tất cả kết quả động lực dược khoa (PK) kết hợp với (ví dụ,  $t_{max}$ ,  $C_{max}$ , AUC) nên được hiểu là dựa trên cơ sở 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>.

Trong bản mô tả này, chế phẩm “ổn định” dùng để chỉ chế phẩm biểu lộ profin hòa tan *in vitro* ổn định (theo thông số bất kỳ trong số các thông số được mô tả thêm ở đây) và

giải phóng có kiểm soát (ví dụ, giải phóng kéo dài) hợp chất vitamin D *in vivo*, trong thời gian sau sản xuất ban đầu, ví dụ sau điều kiện bảo quản trên giá thực tế hoặc bảo quản ổn định được tăng tốc. Sự giải phóng thành phần hoạt tính có thể được đo sử dụng phương pháp hòa tan *in vitro* phù hợp, như một trong các phương pháp đã biết trong lĩnh vực. Về nguyên tắc, bất kỳ nghiên cứu về hòa tan được mô tả trong United States Pharmacopeia, USP 29-NF 24, Dissolution <711> physical tests and determinations, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, 2006, pp. 2673–2682.; European Pharmacopoeia 2.9.3 Dissolution Test for Solid Dosage Forms, or the Japanese Pharmacopoeia 6.10 Dissolution Test, có thể được dùng để xác định xem liệu chế phẩm có ổn định. Với mục đích của sáng chế, phương pháp hòa tan *in vitro* là United States Pharmacopeia, USP 29-NF 24, Dissolution <711> physical tests and determinations, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, 2006, pp. 2673–2682, sử dụng Thiết bị loại 2 (phương pháp khuấy), như được mô tả trong các ví dụ ở dưới đây.

Trong bản mô tả này,  $t_{\max}$  (hoặc Tmax) được xác định là thời gian cho nồng độ huyết tương của hợp chất hoạt tính đạt tối đa ở khoảng cách liều sau sử dụng chế phẩm theo sáng chế. Khi sử dụng một hợp chất 25-hydroxyvitamin D, ví dụ 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>,  $t_{\max}$  được xác định là thời gian cho nồng độ huyết tương của huyết thanh 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> đạt tối đa ở khoảng cách liều sau sử dụng chế phẩm, trừ khi cụ thể khác.

Thích hợp với hướng dẫn NKF K/DOQI, trong bản mô tả này lượng đủ vitamin D được xác định là mức huyết thanh 25-hydroxyvitamin D  $\geq 30$  ng/mL, tình trạng thiếu vitamin D được xác định là huyết thanh 25-hydroxyvitamin D là 16-30 ng/mL, suy giảm nhẹ vitamin D được xác định là huyết thanh 25-hydroxyvitamin D là 5-15 ng/mL, và suy giảm dữ dội vitamin D được xác định là huyết thanh 25-hydroxyvitamin D ở dưới 5 ng/mL.

Ở các khu vực pháp lý cấm sáng chế các phương pháp thực hiện trên cơ thể người, phương pháp “sử dụng” chế phẩm với đối tượng là người sẽ được hạn chế để kê đơn chất được kiểm soát mà đối tượng là người sẽ tự dùng bằng kỹ thuật bất kỳ (ví dụ, qua đường miệng, hít, sự áp dụng cục bộ, tiêm, dính, v.v.). Giải thích hợp lý rộng nhất mà thích hợp với pháp luật hoặc quy định đối tượng cấp bằng sáng chế được dự định. Ở các khu vực pháp

lý không cấm sáng chế các phương pháp thực hiện trên cơ thể người, “sử dụng” chế phẩm bao gồm cả phương pháp thực hiện trên cơ thể người và cũng hoạt động ở trên.

Cần hiểu cụ thể là bất kỳ giá trị số được nêu ở đây bao gồm tất cả các giá trị từ giá trị thấp đến giá trị cao, nghĩa là, tất cả hỗn hợp các giá trị số có thể giữa giá trị thấp nhất và giá trị cao nhất đã liệt kê được xem xét để được nêu rõ ràng trong đơn này. Ví dụ, nếu khoảng nồng độ hoặc khoảng ảnh hưởng có lợi được nêu là nằm trong khoảng 1% tới 50%, được dự định là các giá trị như nằm trong khoảng 2% đến 40%, nằm trong khoảng 10% đến 30%, hoặc nằm trong khoảng 1% đến 3%, v.v., được liệt kê rõ ràng trong bản mô tả này. Như một ví dụ khác, nồng độ đã định là khoảng 20% được dự định là bao gồm các giá trị nằm trong khoảng từ 19,5% lên đến 20,5%. Đây chỉ là ví dụ về các dự định một cách cụ thể.

Được bộc lộ ở đây là các chế phẩm để giải phóng có kiểm soát hợp chất vitamin D trong đường dạ dày ruột ở đối tượng dùng chế phẩm. Chế phẩm sẽ bao gồm hợp chất vitamin D như được mô tả ở đây, thành phần chất nền liên kết theo cách giải phóng được với hợp chất vitamin D và giải phóng có kiểm soát hợp chất vitamin D (ví dụ, chất nền ưa chất béo), và chất làm ổn định (ví dụ hợp chất xenluloza).

Chế phẩm được làm ổn định theo sáng chế, sau bảo quản một khoảng thời gian, giải phóng lượng 25-hydroxyvitamin D trong quá trình hòa tan *in vitro* về cơ bản không khác với sự hòa tan của cùng chế phẩm sau khi vừa sản xuất và trước khi bảo quản. Ví dụ, theo một phương án, chế phẩm giải phóng lượng 25-hydroxyvitamin D trong quá trình hòa tan *in vitro* sau khi đặt trong điều kiện bảo quản là hai tháng ở 25°C và độ ẩm tương đối 60% thay đổi ở thời điểm hòa tan được đưa ra bất kỳ sau bốn giờ là 30% hoặc ít hơn so với lượng giải phóng ở cùng thời điểm hòa tan trong quá trình hòa tan *in vitro* được tiến hành trước khi đặt chế phẩm với các điều kiện bảo quản (nghĩa là, sản phẩm mới được tạo ra).

Bảng ở dưới cung cấp các ví dụ về các mức độ có lợi của độ ổn định khi bảo quản được xem xét cho các phương án theo sáng chế sau bảo quản ở 25°C và 60% RH, và hoặc ở 40°C và 75% RH với các khoảng thời gian khác nhau sau sản xuất ban đầu, và ở các khoảng thời gian khác nhau trong thử nghiệm hòa tan. Các mức độ của độ ổn định khi bảo

quản được thể hiện trong thuật ngữ độ lệch tối đa từ sự hiệu nghiệm hoạt tính danh nghĩa, nghĩa là % thay đổi tối đa từ LC. Các phương án khác về độ lệch tối đa cũng được đề cập.

| Thời gian (giờ)           | 1 tháng                                     | 3 tháng                                     | 6 tháng                                     | 9 tháng                                     | 12 tháng                                    | 18 tháng                                    | 24 tháng                                    |
|---------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| bảo quản ở 25°C và RH 60% |                                             |                                             |                                             |                                             |                                             |                                             |                                             |
| 2                         | 30%, hoặc 25%, hoặc 20%, hoặc 15%, hoặc 10% | 30%, hoặc 25%, hoặc 20%, hoặc 15%, hoặc 10% | 30%, hoặc 25%, hoặc 20%, hoặc 15%, hoặc 10% | 30%, hoặc 25%, hoặc 20%, hoặc 15%, hoặc 10% | 30%, hoặc 25%, hoặc 20%, hoặc 15%, hoặc 10% | 30%, hoặc 25%, hoặc 20%, hoặc 15%, hoặc 10% | 30%, hoặc 25%, hoặc 20%, hoặc 15%, hoặc 10% |
| 4                         | 30%, hoặc 25%, hoặc 20%, hoặc 15%, hoặc 10% | 30%, hoặc 25%, hoặc 20%, hoặc 15%, hoặc 10% | 30%, hoặc 25%, hoặc 20%, hoặc 15%, hoặc 10% | 30%, hoặc 25%, hoặc 20%, hoặc 15%, hoặc 10% | 30%, hoặc 25%, hoặc 20%, hoặc 15%, hoặc 10% | 30%, hoặc 25%, hoặc 20%, hoặc 15%, hoặc 10% | 30%, hoặc 25%, hoặc 20%, hoặc 15%, hoặc 10% |
| 6                         | 30%, hoặc 25%, hoặc 20%, hoặc 15%, hoặc 10% | 30%, hoặc 25%, hoặc 20%, hoặc 15%, hoặc 10% | 30%, hoặc 25%, hoặc 20%, hoặc 15%, hoặc 10% | 30%, hoặc 25%, hoặc 20%, hoặc 15%, hoặc 10% | 30%, hoặc 25%, hoặc 20%, hoặc 15%, hoặc 10% | 30%, hoặc 25%, hoặc 20%, hoặc 15%, hoặc 10% | 30%, hoặc 25%, hoặc 20%, hoặc 15%, hoặc 10% |
| 8                         | 30%, hoặc 25%, hoặc 20%, hoặc 15%, hoặc 10% | 30%, hoặc 25%, hoặc 20%, hoặc 15%, hoặc 10% | 30%, hoặc 25%, hoặc 20%, hoặc 15%, hoặc 10% | 30%, hoặc 25%, hoặc 20%, hoặc 15%, hoặc 10% | 30%, hoặc 25%, hoặc 20%, hoặc 15%, hoặc 10% | 30%, hoặc 25%, hoặc 20%, hoặc 15%, hoặc 10% | 30%, hoặc 25%, hoặc 20%, hoặc 15%, hoặc 10% |
| 12                        | 30%, hoặc 25%, hoặc 20%, hoặc 15%, hoặc 10% | 30%, hoặc 25%, hoặc 20%, hoặc 15%, hoặc 10% | 30%, hoặc 25%, hoặc 20%, hoặc 15%, hoặc 10% | 30%, hoặc 25%, hoặc 20%, hoặc 15%, hoặc 10% | 30%, hoặc 25%, hoặc 20%, hoặc 15%, hoặc 10% | 30%, hoặc 25%, hoặc 20%, hoặc 15%, hoặc 10% | 30%, hoặc 25%, hoặc 20%, hoặc 15%, hoặc 10% |
| bảo quản ở 40°C và RH 75% |                                             |                                             |                                             |                                             |                                             |                                             |                                             |
| 2                         | 30%, hoặc 25%, hoặc                         | 30%, hoặc 25%, hoặc                         | 30%, hoặc 25%, hoặc                         | 30%, hoặc 25%, hoặc                         | 30%, hoặc 25%, hoặc                         | 30%, hoặc 25%, hoặc                         | 30%, hoặc 25%, hoặc                         |

|    |                                                         |                                                         |                                                         |                                                         |                                                         |                                                         |                                                         |
|----|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|    | 20%, hoặc<br>15%, hoặc<br>10%                           | 20%, hoặc<br>15%, hoặc<br>10%                           | 20%, hoặc<br>15%, hoặc<br>10%                           | 20%, hoặc<br>15%, hoặc<br>10%                           | 20%, hoặc<br>15%, hoặc<br>10%                           | 20%, hoặc<br>15%, hoặc<br>10%                           | 20%, hoặc<br>15%, hoặc<br>10%                           |
| 4  | 30%, hoặc<br>25%, hoặc<br>20%, hoặc<br>15%, hoặc<br>10% | 30%, hoặc<br>25%, hoặc<br>20%, hoặc<br>15%, hoặc<br>10% | 30%, hoặc<br>25%, hoặc<br>20%, hoặc<br>15%, hoặc<br>10% | 30%, hoặc<br>25%, hoặc<br>20%, hoặc<br>15%, hoặc<br>10% | 30%, hoặc<br>25%, hoặc<br>20%, hoặc<br>15%, hoặc<br>10% | 30%, hoặc<br>25%, hoặc<br>20%, hoặc<br>15%, hoặc<br>10% | 30%, hoặc<br>25%, hoặc<br>20%, hoặc<br>15%, hoặc<br>10% |
| 6  | 30%, hoặc<br>25%, hoặc<br>20%, hoặc<br>15%, hoặc<br>10% | 30%, hoặc<br>25%, hoặc<br>20%, hoặc<br>15%, hoặc<br>10% | 30%, hoặc<br>25%, hoặc<br>20%, hoặc<br>15%, hoặc<br>10% | 30%, hoặc<br>25%, hoặc<br>20%, hoặc<br>15%, hoặc<br>10% | 30%, hoặc<br>25%, hoặc<br>20%, hoặc<br>15%, hoặc<br>10% | 30%, hoặc<br>25%, hoặc<br>20%, hoặc<br>15%, hoặc<br>10% | 30%, hoặc<br>25%, hoặc<br>20%, hoặc<br>15%, hoặc<br>10% |
| 8  | 30%, hoặc<br>25%, hoặc<br>20%, hoặc<br>15%, hoặc<br>10% | 30%, hoặc<br>25%, hoặc<br>20%, hoặc<br>15%, hoặc<br>10% | 30%, hoặc<br>25%, hoặc<br>20%, hoặc<br>15%, hoặc<br>10% | 30%, hoặc<br>25%, hoặc<br>20%, hoặc<br>15%, hoặc<br>10% | 30%, hoặc<br>25%, hoặc<br>20%, hoặc<br>15%, hoặc<br>10% | 30%, hoặc<br>25%, hoặc<br>20%, hoặc<br>15%, hoặc<br>10% | 30%, hoặc<br>25%, hoặc<br>20%, hoặc<br>15%, hoặc<br>10% |
| 12 | 30%, hoặc<br>25%, hoặc<br>20%, hoặc<br>15%, hoặc<br>10% | 30%, hoặc<br>25%, hoặc<br>20%, hoặc<br>15%, hoặc<br>10% | 30%, hoặc<br>25%, hoặc<br>20%, hoặc<br>15%, hoặc<br>10% | 30%, hoặc<br>25%, hoặc<br>20%, hoặc<br>15%, hoặc<br>10% | 30%, hoặc<br>25%, hoặc<br>20%, hoặc<br>15%, hoặc<br>10% | 30%, hoặc<br>25%, hoặc<br>20%, hoặc<br>15%, hoặc<br>10% | 30%, hoặc<br>25%, hoặc<br>20%, hoặc<br>15%, hoặc<br>10% |

Theo một phương án thực hiện sáng chế, chế phẩm sẽ có các mức độ ổn định có lợi được mô tả trong bảng trực tiếp trên ở nhiều thời điểm xuyên suốt thử nghiệm hòa tan, ví dụ ít nhất ở đồng thời thời điểm 2 và 4 giờ, tùy ý cũng ở thời điểm 6 giờ, còn tùy ý cũng ở thời điểm 8 giờ, và còn tùy ý cũng ở thời điểm 12 giờ, sao cho profin hòa tan sau khi bảo quản theo sau profin hòa tan của sản phẩm mới. Hoặc, chế phẩm sẽ có các mức độ ổn định có lợi được mô tả trong bảng trực tiếp trên ít nhất ở thời điểm 2, 6, và 12 giờ. Hoặc, chế phẩm sẽ có các mức độ ổn định có lợi được mô tả trong bảng trực tiếp trên ít nhất ở thời điểm 4, 8, và 12 giờ. Hoặc, chế phẩm sẽ có các mức độ ổn định có lợi được mô tả trong bảng trực tiếp trên ít nhất ở thời điểm 2, 4, và 6, giờ. Hoặc, chế phẩm sẽ có các mức độ ổn định có lợi được mô tả trong bảng trực tiếp trên ít nhất ở thời điểm 4, 6, 8, và 12 giờ, hoặc ở tất cả các khoảng thời gian 4 giờ và sau đó.

Theo bất kỳ và tất cả các phương án được mô tả trong bảng trực tiếp trên, cần được xem xét là độ lệch có thể dương (giải phóng nhiều hơn) hoặc âm (giải phóng ít hơn) đối với sản phẩm mới. Theo một phương án thực hiện sáng chế, cần được xem xét là độ lệch sẽ hướng âm (giải phóng ít hơn) ở nhiều thời điểm. Hơn nữa, theo một phương án thực hiện sáng chế cần được xem xét là độ lệch trong quá trình hòa tan giải phóng sẽ âm (giải phóng ít hơn) ở nhiều thời điểm nhưng đối với sự hiện diện của chất làm ổn định trong chế phẩm.

Theo bất kỳ phương án được xem xét ở đây, profin giải phóng hòa tan của chế phẩm có thể có đặc tính của ví dụ bất kỳ trong số các ví dụ được đề cập trong phần mô tả ở dưới. Ví dụ, chế phẩm có thể khác biệt ở chỗ, profin giải phóng hòa tan tạo ra sự giải phóng hợp chất vitamin D ít hơn 30% ở 2 giờ, lớn hơn 45% ở 6 giờ, và lớn hơn 80% ở 12 giờ, và còn tùy ý ít hơn 60% ở 6 giờ.

Theo kiểu phương án khác, chế phẩm có thể khác biệt ở chỗ, profin hòa tan *in vitro* tạo ra sự giải phóng hợp chất vitamin D ít hơn 30% ở 100 đến 140 phút, lớn hơn 45% ở 5 đến 7 giờ, và lớn hơn 80% ở 11 đến 13 giờ. Theo kiểu phương án khác, chế phẩm có thể khác biệt ở chỗ, profin hòa tan *in vitro* tạo ra sự giải phóng hợp chất vitamin D ít hơn 30% ở 2 giờ, lớn hơn 45% ở 6 giờ, và lớn hơn 80% ở 12 giờ. Theo các kiểu phương án này, giải phóng tùy ý hợp chất vitamin D ở 5 đến 7 giờ là ít hơn 60%, hoặc ở 6 giờ là ít hơn 60%.

Theo kiểu phương án khác, chế phẩm có thể khác biệt ở chỗ, profin hòa tan *in vitro* tạo ra sự giải phóng của hợp chất vitamin D nằm trong khoảng từ 20% đến khoảng 40% ở 2 giờ, ít nhất 35% ở 6 giờ, và ít nhất 70% ở 12 giờ. Theo kiểu phương án khác, chế phẩm có thể khác biệt ở chỗ, profin hòa tan *in vitro* tạo ra sự giải phóng của hợp chất vitamin D nằm trong khoảng từ 25% đến khoảng 35% ở 2 giờ, ít nhất 40% ở 6 giờ, và ít nhất 75% ở 12 giờ. Theo các kiểu phương án này, giải phóng tùy ý hợp chất vitamin D ví dụ là 75% hoặc ít hơn ở 6 giờ, hoặc 65% hoặc ít hơn ở 6 giờ, hoặc 60% hoặc ít hơn ở 6 giờ.

Theo bất kỳ phương án được mô tả ở đây, chế phẩm được làm ổn định có thể khác biệt ở chỗ,  $t_{max}$  sau sử dụng dạng liều cho bệnh nhân, từ ít nhất 4 giờ, hoặc ít nhất 8 giờ, hoặc ít nhất 12 giờ, hoặc ít nhất 18 giờ, hoặc ít nhất 20 giờ, hoặc ít nhất 24 giờ, hoặc ít nhất

28 giờ, ví dụ nằm trong khoảng từ 4 đến 96 giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 18 đến 30 giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 13 đến 28 giờ, hoặc ví dụ là 28 giờ.

Theo bất kỳ phương án được xem xét ở đây chế phẩm chứa 25-hydroxyvitamin D có thể được đặc trưng bằng việc tạo ra  $C_{\max}$  được điều chỉnh dựa trên nồng độ cơ sở tính theo microgram 25-hydroxyvitamin D nằm trong khoảng từ 0,0133 ng/mL đến khoảng 0,04 ng/mL khi được dùng cho người trưởng thành.

Theo bất kỳ phương pháp được xem xét ở đây, dược phẩm dạng liều giải phóng kéo dài được làm ổn định chứa hợp chất 25-hydroxyvitamin D để dùng trong việc tạo ra  $C_{\max}$  được điều chỉnh dựa trên nồng độ cơ sở từ ít nhất khoảng 0,2 ng/mL và ít hơn tùy ý 110 ng/mL, và tùy ý còn 24 ng/mL hoặc ít hơn, ví dụ nằm trong khoảng từ 0,2 đến khoảng 24 ng/mL khi được sử dụng cho bệnh nhân.

Theo bất kỳ phương pháp được xem xét ở đây, dược phẩm dạng liều giải phóng kéo dài được làm ổn định chứa hợp chất 25-hydroxyvitamin D để dùng trong việc tạo ra  $AUC_{0-\infty}$  được điều chỉnh dựa trên nồng độ cơ sở từ ít nhất 52 ng\*h/mL, và ít hơn tùy ý 34500 ng\*h/mL, và còn tùy ý khoảng 12000 ng\*h/mL hoặc ít hơn, ví dụ nằm trong khoảng từ 52 ng\*h/mL đến khoảng 12000 ng\*h/mL khi được sử dụng cho bệnh nhân.

Theo bất kỳ phương án được mô tả ở đây, cần được xem xét là chế phẩm ổn định, sau bảo quản, có thể tương đương về mặt sinh học với sản phẩm được tạo mới. Vì vậy, ví dụ, chế phẩm ổn định, sau bảo quản, có thể tạo ra khu vực dưới biểu đồ cho hoạt tính (hoặc tổng huyết thanh 25-hydroxyvitamin D), AUC (ví dụ,  $AUC_{0-\infty}$  hoặc  $AUC_{0-t}$ ) trong 90% khoảng cách tin cậy, hoặc trong 80% đến 125% là trung bình, hoặc trong 80% đến 120% là trung bình của sản phẩm mới. Ngoài ra hoặc thay đổi nhau, chế phẩm ổn định, sau bảo quản, có thể tạo ra nồng độ huyết thanh tối đa của hoạt tính (hoặc huyết thanh tổng 25-hydroxyvitamin D),  $C_{\max}$  (ví dụ,  $C_{\max}$  tuyệt đối, hoặc  $C_{\max}$  so với nồng độ ban đầu) trong khoảng tin cậy 90%, hoặc trong 80% đến 125% là trung bình, hoặc trong 80% đến 120% là trung bình, của sản phẩm mới.

Theo một phương án, chế phẩm được làm ổn định chứa một trong hai hoặc cả hai 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> và 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, chất nền dạng sáp, và hợp chất xenluloza. Theo một khía cạnh, chế phẩm được làm ổn định chứa một trong hai hoặc cả hai 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> và 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, chất nền dạng sáp, và chất làm ổn định xenluloza. Theo khía cạnh khác, chế phẩm chứa một trong hai hoặc cả hai 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> và 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, chất nền dạng sáp, và lượng hữu hiệu hợp chất xenluloza để tạo ra mức độ ổn định có lợi như được mô tả ở đây, ví dụ đối với bảng ngay ở trên hoặc thống nhất với ví dụ bất kỳ trong số các ví dụ được mô tả dưới đây. Ví dụ, lượng này có thể hữu hiệu để tạo ra độ chênh lệch là 30% hoặc ít hơn giữa lượng hoạt tính giải phóng trong quá trình hòa tan *in vitro* sau khi đặt trong điều kiện bảo quản từ ít nhất một tháng ở 25°C và độ ẩm tương đối 60% ở thời điểm hòa tan và lượng giải phóng ở cùng thời điểm hòa tan trong quá trình hòa tan *in vitro* được tiến hành trước khi đặt chế phẩm trong điều kiện bảo quản, trong khi chế phẩm so sánh thiếu chất làm ổn định sẽ thu được độ chênh lệch lớn hơn trong quá trình hòa tan giải phóng sau cùng điều kiện bảo quản.

Theo một khía cạnh, chế phẩm là chế phẩm được cải thiện để giải phóng có kiểm soát hợp chất vitamin D trong đường dạ dày ruột của đối tượng dùng chế phẩm. Theo một phương án, sự cải tiến bao gồm việc trộn lẫn chất làm ổn định xenluloza vào chế phẩm để giải phóng có kiểm soát hợp chất vitamin D trong đường dạ dày ruột của đối tượng dùng chế phẩm. Theo phương án khác, chất cải tiến chứa lượng hữu hiệu hợp chất xenluloza được trộn lẫn vào chế phẩm để giải phóng có kiểm soát hợp chất vitamin D trong đường dạ dày ruột của đối tượng dùng chế phẩm để tạo ra mức độ ổn định có lợi như được mô tả ở đây, ví dụ đối với bảng trực tiếp trên hoặc thích hợp với ví dụ bất kỳ trong số các ví dụ được mô tả ở dưới. Ví dụ, lượng này có thể hữu hiệu để tạo ra độ chênh lệch 30% hoặc ít hơn giữa lượng hoạt tính giải phóng trong quá trình hòa tan *in vitro* sau khi đặt trong điều kiện bảo quản từ ít nhất một tháng ở 25°C và độ ẩm tương đối 60% ở thời điểm hòa tan và lượng giải phóng ở cùng thời điểm hòa tan trong quá trình hòa tan *in vitro* được tiến hành trước khi đặt chế phẩm trong điều kiện bảo quản, trong khi chế phẩm so sánh thiếu chất làm ổn

định sẽ thu được độ chênh lệch lớn hơn trong quá trình hòa tan giải phóng sau cùng điều kiện bảo quản.

Chất làm ổn định có thể bao gồm hợp chất xenluloza. Ví dụ về hợp chất xenluloza và chất làm ổn định để dùng trong chế phẩm được làm ổn định theo sáng chế có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axit xelluloronic, carboxy metyl xenluloza, etyl xenluloza, hydroxyl etyl xenluloza, hydroxyl propyl xenluloza, hydroxyl propyl metyl xenluloza, metylxenluloza, polyanionic xenluloza, và hỗn hợp của chúng. Cũng được xem xét là một hoặc nhiều poloxame (ví dụ, polaxame 407), poly (etylen oxit) polyme (ví dụ, polyme POLYOX Dow), povidon, và silic đioxit khối (ví dụ, AEROSIL 200, Evonik Industries AG, Essen, Germany). Chất làm ổn định, ví dụ hợp chất xenluloza, tốt hơn là có lượng từ ít nhất khoảng 5% là chế phẩm, dựa trên cơ sở tổng trọng lượng chế phẩm không bao gồm lớp phủ hoặc vỏ bổ sung bất kỳ (% theo trọng lượng). Ví dụ, hợp chất xenluloza có thể có lượng ít nhất 5% theo trọng lượng là chế phẩm, hoặc ít nhất 10% theo trọng lượng là chế phẩm, hoặc ít nhất 15% theo trọng lượng là chế phẩm, hoặc lớn hơn 5% theo trọng lượng là chế phẩm, hoặc lớn hơn 10% theo trọng lượng là chế phẩm, hoặc lớn hơn 15% theo trọng lượng là chế phẩm. Khoảng thích hợp bao gồm nằm trong khoảng 5% theo trọng lượng đến 30% theo trọng lượng, 10% theo trọng lượng đến 20% theo trọng lượng, 10% theo trọng lượng đến 15% theo trọng lượng, 5% theo trọng lượng đến 15% theo trọng lượng, và 7,5 % theo trọng lượng đến 12,5 wt.%. Ví dụ bao gồm khoảng 5% theo trọng lượng, khoảng 6% theo trọng lượng, khoảng 7% theo trọng lượng, khoảng 8% theo trọng lượng, khoảng 9% theo trọng lượng, khoảng 10% theo trọng lượng, khoảng 11% theo trọng lượng, khoảng 12% theo trọng lượng, khoảng 13% theo trọng lượng, khoảng 14% theo trọng lượng, và khoảng 15% theo trọng lượng. Cần hiểu là chất làm ổn định được đề cập ở đây là chất làm ổn định profin giải phóng hòa tan (và profin giải phóng *in vivo* cũng vậy) chống lại thay đổi đáng kể qua thời gian trong điều kiện bảo quản, ví dụ điều kiện bảo quản trưng bày trên kệ. Các chất khác đã biết trong lĩnh vực làm chất bảo quản để ngăn ngừa sự tự suy giảm của thành phần hoạt tính không được dự định bao gồm trong thuật ngữ “chất làm ổn định” và

“chất làm ổn định” mặc dù chất bảo quản này cũng được xem xét để dùng trong chế phẩm theo sáng chế.

Theo một lớp phương án, hợp chất xenluloza là xenluloza ete. Các ví dụ về xenluloza ete bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metylxenluloza, hydroxyl propyl metylxenluloza, hydroxyl etyl metylxenluloza, hydroxyl etyl xenluloza, hydroxyl propyl xenluloza, và hỗn hợp của chúng.

Hydroxyl propyl metylxenluloza (HPMC) được xem xét cụ thể. HPMC có thể được đặc trưng bằng một hoặc nhiều đặc tính sau, được xem xét một cách cụ thể riêng rẽ và trong hỗn hợp. % thành phần methoxyl trong HPMC có thể nằm trong khoảng từ 19 đến 24% thành phần hydroxypropyl có thể nằm trong khoảng từ 7 đến 12. Độ nhớt biểu kiến (2% tan trong nước ở 20°C) có thể ít nhất là 50000 cP, hoặc ít nhất 80000 cP, hoặc nằm trong khoảng từ 80 đến 120000 cP, hoặc 3000 đến 120000 cP, hoặc 11000 đến 120000 cP, hoặc 80000 đến 120000 cP. Cụ thể là, độ nhớt biểu kiến (2% tan trong nước ở 20°C) có thể nằm trong khoảng từ 80000 đến 120000 cP. pH (1% tan trong nước) có thể nằm trong khoảng từ 5,5 đến 8,0. Ví dụ, hydroxyl propyl metylxenluloza thích hợp có tất cả các thuộc tính ở trên, bao gồm độ nhớt biểu kiến (2% tan trong nước ở 20°C) nằm trong khoảng từ 80000 đến 120000 cP, là METHOCEL K100M CR (Dow Wolff Xenlulozas, Midland, Michigan).

Theo một phương án thực hiện sáng chế, hợp chất xenluloza sẽ không tan trong chế phẩm chất nền ở điểm tan chảy của thành phần chủ yếu của chất nền, ví dụ, ở 65°C hoặc nằm trong khoảng từ 60°C đến 75°C.

Theo một phương án thực hiện sáng chế, hợp chất xenluloza sẽ ưa nước.

Dược phẩm theo sáng chế chứa một hoặc nhiều 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> và 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> và hợp chất xenluloza cải tiến khả năng ổn định bất ngờ so với chế phẩm thiếu hợp chất xenluloza. Theo một phương án, chế phẩm được làm ổn định theo sáng chế chứa hỗn hợp chất nền ưa chất béo mang hoạt chất chứa một trong hai hoặc cả hai 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> và 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> và chất làm ổn định xenluloza, trong đó chế phẩm giải phóng lượng 25-hydroxyvitamin D trong quá trình hòa tan *in vitro* sau khi đặt

trong điều kiện bảo quản từ ít nhất một tháng ở 25°C và độ ẩm tương đối 60% thay đổi ở thời điểm hòa tan được đưa ra bất kỳ là 30% hoặc ít hơn so với lượng giải phóng ở cùng thời điểm hòa tan trong quá trình hòa tan *in vitro* được tiến hành trên sản phẩm được tạo mới.

Chế phẩm không ổn định biểu lộ các thay đổi trong lượng thành phần hoạt tính giải phóng sau khi chế phẩm được bảo quản trong một khoảng thời gian, như được thể hiện trong các ví dụ ở dưới. Chế phẩm không ổn định giải phóng lượng 25-hydroxyvitamin D sau đặt trong điều kiện bảo quản có thể thay đổi ở thời điểm hòa tan được đưa ra, ví dụ là hơn 30% so với lượng giải phóng ở cùng thời điểm hòa tan trong quá trình hòa tan *in vitro* được tiến hành trên sản phẩm được tạo mới. Các thay đổi có thể tăng hoặc giảm tỷ lệ hòa tan ở thời điểm được đưa ra, và các thay đổi này tạo ra profin hòa tan mà biểu đồ của nó khác với hình dạng của profin hòa tan ban đầu. Chế phẩm không ổn định cũng biểu lộ hữu hiệu *in vivo* khác nhau so với chế phẩm được làm ổn định theo sáng chế, sau bảo quản như được mô tả ở đây, ví dụ sau 3 tháng bảo quản hoặc hơn ở 25°C và RH 60%. Chế phẩm được làm ổn định thể hiện các thông số được động học lâm sàng khác nhau, như cải tiến khả năng sử dụng trong sinh học, so với chế phẩm không ổn định, sau bảo quản như được mô tả ở đây, ví dụ sau 3 tháng bảo quản hoặc hơn ở 25°C và RH 60%. Chế phẩm được làm ổn định theo sáng chế có thể có chế phẩm gốc không ổn định khi bảo quản, kết hợp với chất làm ổn định đưa ra chế phẩm bảo quản ổn định như được mô tả ở đây.

Chất nền liên kết theo cách giải phóng được và giải phóng có kiểm soát thành phần hoạt tính có thể là, ví dụ, chất nền ưa chất béo, bao gồm chất nền dạng sáp. Chất nền dạng sáp có thể tạo ra chế phẩm là rắn hoặc bán rắn ở nhiệt độ phòng và rắn, bán rắn, hoặc lỏng ở nhiệt độ cơ thể, tốt hơn là bán rắn hoặc lỏng ở nhiệt độ cơ thể. Theo một khía cạnh, chất nền dạng sáp chứa chất giải phóng có kiểm soát, chất nhũ hóa, và chất tăng cường sự hấp thu.

Các ví dụ về chất giải phóng có kiểm soát thích hợp để sử dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, sáp, bao gồm sáp tổng hợp, sáp vi tinh, sáp parafin, sáp cây cọ sáp, và sáp ong; dẫn xuất dầu thầu dầu polyethoxylat hóa, dầu thực vật hydro hóa, glyxeryl mono-

, di- hoặc tribehenat; các rượu mạch dài, như rượu stearyl, rượu xetyl, và polyetylen glycol; và hỗn hợp của chất bất kỳ ở trên. Chất sáp không tiêu hóa, như sáp cứng parafin, được ưu tiên.

Chất giải phóng có kiểm soát có thể có lượng từ ít nhất 5% theo trọng lượng là chế phẩm, hoặc lớn hơn khoảng 5% theo trọng lượng là chế phẩm. Ví dụ, phụ thuộc vào chất giải phóng có kiểm soát được dùng, chất giải phóng có kiểm soát có thể chứa ít nhất 5% theo trọng lượng là chế phẩm hoặc ít nhất 10% theo trọng lượng là chế phẩm, hoặc ít nhất 15% theo trọng lượng là chế phẩm, hoặc ít nhất 20% theo trọng lượng là chế phẩm, hoặc ít nhất 25% theo trọng lượng là chế phẩm, hoặc lớn hơn 5% theo trọng lượng là chế phẩm, hoặc lớn hơn 10% theo trọng lượng là chế phẩm, hoặc lớn hơn 15% theo trọng lượng là chế phẩm, hoặc lớn hơn 20% theo trọng lượng là chế phẩm, and hoặc lớn hơn 25% theo trọng lượng là chế phẩm. Chất giải phóng có kiểm soát có thể có lượng 50% theo trọng lượng hoặc ít hơn, 40% theo trọng lượng hoặc ít hơn, 35 % theo trọng lượng hoặc ít hơn, hoặc 30% theo trọng lượng hoặc ít hơn. Khoảng thích hợp bao gồm 5% theo trọng lượng đến 40% theo trọng lượng, 10% theo trọng lượng đến 30% theo trọng lượng và 15% theo trọng lượng đến 25% theo trọng lượng. Các ví dụ bao gồm khoảng 15% theo trọng lượng, khoảng 16% theo trọng lượng, khoảng 17% theo trọng lượng, khoảng 18% theo trọng lượng, khoảng 19% theo trọng lượng, khoảng 20% theo trọng lượng, khoảng 21% theo trọng lượng, khoảng 22% theo trọng lượng, khoảng 23% theo trọng lượng, khoảng 24% theo trọng lượng, và khoảng 25% theo trọng lượng.

Các ví dụ về chất nhũ hóa thích hợp để dùng trong chế phẩm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất ưa chất béo có HLB ít hơn 7, như axit béo hỗn tạp monoglyxerit; axit béo hỗn tạp diglyxerit; hỗn hợp của axit béo mono- và diglyxerit; polyglyxerol este ưa chất béo; các glyxerol este bao gồm glyxeryl monooleat, glyxeryl dioleat, glyxeryl monostearat, glyxeryl distearat, glyxeryl monopalmitat, và glyxeryl dipalmitat; glyxeryl-lacto este của axit béo; các propylen glycol este bao gồm propylen glycol monopalmitat, propylen glycol monostearat, và propylen glycol monooleat; các sorbitan este bao gồm sorbitan monostearat, sorbitan sesquioleat; các axit béo và các xà phòng của chúng bao gồm axit

stearic, axit palmitic, và axit oleic; và các hỗn hợp của chúng glyxeryl monooleat, glyxeryl dioleat, glyxeryl monostearat, glyxeryl distearat, glyxeryl monopalmitat, và glyxeryl dipalmitat; glyxeryl-lacto este của axit béo; propylen glycol este bao gồm propylen glycol monopalmitat, propylen glycol monostearat, và propylen glycol monooleat; sorbitan este bao gồm sorbitan monostearat, sorbitan sesquioleat; các axit béo và xà phòng của chúng bao gồm axit stearic, axit palmitic, và axit oleic; và hỗn hợp của chúng.

Chất lipoit được ưu tiên được lựa chọn từ glyxerit và dẫn xuất của chúng. Glyxerit được ưu tiên được lựa chọn từ nhóm gồm glyxerit, caprylocaproyl macrogolglyxerit mạch trung bình hoặc dài, và hỗn hợp của chúng.

Glyxerit mạch trung bình được ưu tiên bao gồm, nhưng không giới hạn ở, monoglyxerit mạch trung bình, diglyxerit mạch trung bình, caprylic/capric triglyxerit, glyxeryl monolaurat, glyxeryl monostearat, caprylic/capric glyxerit, glyxerylmonocaprylat, glyxeryl monodicaprylat, caprylic/capric linoleic triglyxerit, và caprylic/capric/succinic triglyxerit.

Monoglyxerit có nhiệt độ nóng chảy thấp được ưu tiên để tạo ra chế phẩm. Monoglyxerit được ưu tiên bao gồm nhưng không giới hạn ở, glyxeryl monostearat, glyxeryl monopalmitat, glyxeryl monooleat, glyxeryl monocaprylat, glyxeryl monocaprat, glyxeryl monolaurat, v.v., tốt hơn là glyxerol monostearat (GMS). GMS là chất nhũ hóa tự nhiên. Nó hòa tan dầu, nhưng kém tan trong nước. GMS có giá trị HLB là 3,8. Chất nhũ hóa ưa chất béo có thể có lượng ví dụ nằm trong khoảng từ 10% theo trọng lượng đến khoảng 40% theo trọng lượng, hoặc khoảng 20% theo trọng lượng đến khoảng 25% theo trọng lượng. Các ví dụ khác bao gồm khoảng 20% theo trọng lượng, khoảng 21% theo trọng lượng, khoảng 22% theo trọng lượng, khoảng 23% theo trọng lượng, khoảng 24% theo trọng lượng, và khoảng 25% theo trọng lượng.

Các ví dụ về chất tăng cường sự hấp thu thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, caprylocaproyl macrogolglyxerit như polyethylene glycosylat hóa glyxerit, cũng được biết là polyglycolized glyxerit hoặc PEGylated glyxerit. PEGylated glyxerit có thể được dùng trong chế phẩm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hỗn hợp của monoglyxerit, diglyxerit,

và triglyxerit và monoeste và dieste của polyetylen glycol, polyetylen glycosylat hóa glyxerit hạnh nhân, polyetylen glycosylat hóa glyxerit ngô, và polyetylen glycosylat hóa caprylic/capric triglyxerit. Chất tăng cường sự hấp thu có thể có giá trị HLB từ 13 đến 18, hoặc từ 13 đến 15.

Một chất tăng cường sự hấp thu được ưu tiên đã biết dưới tên thương mại GELUCIRE (Gattefossé Corporation, Paramus, New Jersey, USA). GELUCIRE là tá dược đã biết là họ este axit béo của các este glyxerol và PEG, cũng đã biết là glyxerit polyglycol hóa. GELUCIRE được dùng trong các ứng dụng khác nhau bao gồm điều chế dược phẩm giải phóng chậm. Hợp chất GELUCIRE là vật liệu sáp trơn, bán rắn mà là amphiphilic và có thể thay đổi các tính chất vật lý như nhiệt độ sôi, HLB, và tính tan trong các dung môi khác nhau. Chúng hoạt động bề mặt trong tự nhiên và phân tán hoặc hòa tan trong môi trường nước tạo thành các mixen, giọt cực nhỏ hoặc túi. Chúng được xác định bằng nhiệt độ sôi/giá trị HLB của chúng. Nhiệt độ sôi được thể hiện bằng độ C. Một hoặc hỗn hợp của các trạng thái khác nhau của tá dược GELUCIRE có thể được lựa chọn để đạt được đặc tính mong muốn của nhiệt độ sôi và/hoặc giá trị HLB. Chế phẩm GELUCIRE được ưu tiên là GELUCIRE 44/14, hỗn hợp của lauroyl macrogolglyxerit và lauroyl polyoxylglyxerit mà có nhiệt độ sôi là 44°C và HLB là 14. Chất tăng cường sự hấp thu có thể có lượng ví dụ nằm trong khoảng 5% theo trọng lượng đến khoảng 20% theo trọng lượng, hoặc khoảng 8% theo trọng lượng đến khoảng 15% theo trọng lượng. Các ví dụ khác bao gồm khoảng 8% theo trọng lượng, khoảng 9% theo trọng lượng, khoảng 10% theo trọng lượng, khoảng 11% theo trọng lượng khoảng 12% theo trọng lượng, khoảng 13% theo trọng lượng, khoảng 14% theo trọng lượng, và khoảng 15% theo trọng lượng.

Nhiệt độ sôi thấp của chất nền dạng sáp tạo ra phương pháp kết hợp các thành phần hoạt tính được, ví dụ hợp chất vitamin D như 25-D<sub>2</sub>, 25-D<sub>3</sub>, hoặc cả hai, ở nhiệt độ từ khoảng 0°C đến khoảng 50°C trên nhiệt độ sôi của chất nền dạng sáp và sau đó đưa chất chảy (dung dịch và/hoặc dạng phân tán) vào các viên nang phù hợp. Viên nang có thể là loại bất kỳ tương thích với nhiệt độ của dung dịch chảy đưa vào, bao gồm các viên nang

gelatin mềm hoặc cứng, và các viên nang gelatin động vật hoặc thực vật. Dung dịch chảy đông đặc bên trong viên nang khi làm mát về nhiệt độ phòng.

Theo một khía cạnh, chế phẩm được làm ổn định có thể còn chứa chất dẫn dạng dầu cho 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> và/hoặc 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>. Dầu được dùng bất kỳ có thể được dùng. Các ví dụ bao gồm dầu động vật (ví dụ, cá), thực vật (ví dụ, đậu nành), và dầu khoáng. Dầu tốt hơn là sẽ dễ dàng hòa tan hợp chất 25-hydroxyvitamin D được dùng. Chất dẫn dạng dầu được ưu tiên bao gồm dầu không tiêu hóa, như dầu khoáng, cụ thể là parafin lỏng, và squalen. Chất dẫn dạng dầu có thể có nồng độ ví dụ nằm trong khoảng 10% theo trọng lượng đến khoảng 50% theo trọng lượng là chế phẩm, hoặc khoảng 15% theo trọng lượng đến khoảng 45% theo trọng lượng, hoặc khoảng 20% theo trọng lượng đến khoảng 40% theo trọng lượng, hoặc khoảng 30% theo trọng lượng đến khoảng 40% theo trọng lượng. Theo một phương án thực hiện sáng chế, parafin lỏng thích hợp có thể được đặc trưng bằng một hoặc nhiều thông số sau: trọng lượng cụ thể khoảng 0,88 đến 0,89; độ nhớt động học (40°C) khoảng 64 cSt đến khoảng 70 cSt; trọng lượng phân tử 424; % parafinic hydrocarbon khoảng 59; và điểm chảy -24 °C. Tỷ lệ giữa chất nền dạng sáp và chất dẫn dạng dầu có thể tối ưu hóa để đạt được tỷ lệ giải phóng hợp chất vitamin D mong muốn. Vì vậy, nếu thành phần dầu nặng được sử dụng, chất nền dạng sáp có thể được sử dụng ít hơn tương ứng, và nếu thành phần dầu nhẹ được sử dụng, sau đó chất nền dạng sáp có thể được sử dụng nhiều hơn tương ứng.

Chế phẩm giải phóng có kiểm soát được làm ổn định theo sáng chế tốt hơn là được thiết lập để chứa nồng độ 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> và/hoặc 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> là nằm trong khoảng 1 đến 1000 µg tính theo đơn vị liều, ví dụ, và được điều chế theo cách thức để ảnh hưởng sự giải phóng 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub>/25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> không đáng kể hoặc có kiểm soát, tùy ý vào hồi tràng của đường dạ dày ruột, của người hoặc động vật trên khoảng thời gian kéo dài. Ví dụ liều lượng bao gồm nằm trong khoảng 1 µg đến 1000 µg tính theo đơn vị liều, 1 µg đến 600 µg, 1 µg đến 400 µg, 1 µg đến 200 µg, 1 µg đến 100 µg, 5 µg đến 90 µg, 30 µg đến 80 µg, 20 µg đến 60 µg, 30 µg đến 60 µg, 35 µg đến 50 µg,

5 µg đến 50 µg, và 10 µg đến 25 µg, ví dụ 20 µg, 25 µg, 30 µg, 40 µg, 50 µg, 60 µg, 70 µg, 80 µg, 90 µg, và 100 µg.

Theo một lớp phương án được ưu tiên, chế phẩm giải phóng có kiểm soát giải phóng ít nhất 70%, tốt hơn nữa là ít nhất 80% hợp chất vitamin D trong 24 giờ đầu tiên sau liều dùng.

Thuận lợi, 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub>, 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> hoặc hỗn hợp của chúng cùng với các chất trị liệu khác có thể được dùng, ví dụ qua đường miệng, theo phương án được mô tả trên với lượng liều dùng ví dụ nằm trong khoảng từ 1 đến 100 µg tính theo ngày. Theo một phương án thực hiện sáng chế, liều dùng sẽ được lựa chọn để tạo ra tăng huyết thanh 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> trung bình khoảng 1 đến 3 ng/ml với mỗi liều dùng.

Theo các phương án, chế phẩm được mô tả ở đây có thể được dùng để tăng lên và cũng tốt hơn là duy trì mức 1,25-dihydroxyvitamin D trong máu ở 25 pg/mL, 30 pg/mL, hoặc cao hơn, ví dụ 25-65 pg/mL trong khoảng thời gian kéo dài, ví dụ ít nhất một tháng, ít nhất ba tháng, ít nhất sáu tháng, hoặc dài hơn.

Theo một khía cạnh, chế phẩm được mô tả ở đây có thể được dùng cho bệnh nhân để hạ thấp hoặc duy trì mức hormon tuyến cận giáp huyết thanh thấp, tốt hơn là lượng PTH thấp mức là ít nhất 30%, hoặc lượng xen kẽ cần để giảm mức PTH trong huyết thanh tới khoảng đích cho giai đoạn CKD (ví dụ, trong giai đoạn 3 là 35-70 pg/mL (tương đương với 3,85-7,7 pmol/L), trong giai đoạn 4 là 70-110 pg/mL (tương đương với 7,7-12,1 pmol/L), và trong giai đoạn 5 là 150-300 pg/mL (tương đương với 16,5-33,0 pmol/L) (được xác định trong hướng dẫn số 1 K/DOQI)).

Theo khía cạnh khác, chế phẩm theo sáng chế ở đây có thể được dùng cho bệnh nhân chịu đựng cường cận giáp thứ cấp và bệnh thận mạn tính (ví dụ, giai đoạn 3 hoặc 4, hoặc giai đoạn 3, 4 hoặc 5) để hạ thấp mức huyết thanh PTH.

Liều dùng được mô tả ở đây được xem xét cho phương pháp trị liệu bất kỳ được mô tả ở đây. Sẽ được đánh giá cao là lượng được ưu tiên thực tế của hợp chất vitamin D trong trường hợp cụ thể sẽ thay đổi theo chế phẩm cụ thể được tạo ra, cách thức sử dụng, và vị trí

cụ thể được điều trị. Liều dùng có thể được xác định bằng việc sử dụng sự xem xét thông thường, ví dụ, bằng cách so sánh thông thường các hoạt động khác nhau của hormon và của chất đã biết, ví dụ bằng phương pháp giao thức được thông thường thích hợp.

Liều dùng cụ thể cho mỗi bệnh nhân cụ thể có thể phụ thuộc vào nhiều yếu tố, ví dụ, độ tuổi, trọng lượng cơ thể, tình trạng sức khỏe chung, giới tính, khẩu phần ăn, số lần và cách thức sử dụng, tốc độ bài tiết, và thuốc chữa bệnh sử dụng thích hợp và mức độ nghiêm trọng của các rối loạn cụ thể mà các liệu pháp được áp dụng.

Bệnh nhân có nhu cầu bổ sung vitamin D bao gồm các đối tượng khỏe mạnh và đối tượng nguy cơ thiếu hoặc suy giảm vitamin D, ví dụ, các đối tượng ở giai đoạn 1, 2, 3, 4 hoặc 5 CKD; trẻ sơ sinh, trẻ em và người trưởng thành không uống sữa có bổ sung vitamin D (ví dụ đối tượng không dung nạp lactoza, đối tượng bị dị ứng với sữa, người ăn chay không dùng sữa, và trẻ sơ sinh cho ăn bằng vú); đối tượng bị bệnh còi xương; đối tượng với làn da đen (ví dụ, ở Mỹ, 42% phụ nữ Mỹ gốc Phi giữa 15 và 49 tuổi thiếu vitamin D so với 4% phụ nữ da trắng); người già (người có khả năng tổng hợp vitamin D giảm và cũng ở trong nhà nhiều hơn); người trưởng thành được đưa vào sống trong cơ sở từ thiện (người hầu như ở trong nhà, bao gồm đối tượng bị bệnh Alzheimer hoặc bệnh tâm thần); đối tượng bao gồm cả da dặt (như các thành viên của tôn giáo hoặc văn hóa nhất định); đối tượng luôn sử dụng kem chống nắng (ví dụ, sử dụng kem chống nắng với giá trị tác nhân bảo vệ khỏi ánh nắng mặt trời (Sun Protection Factor - SPF) là 8 giảm sự sản xuất vitamin D là 95%, và giá trị SPF cao hơn có thể còn giảm vitamin D); đối tượng bị hội chứng hấp thụ chất béo kém (bao gồm nhưng không giới hạn ở xơ nang, bệnh ứ gan, bệnh gan khác, bệnh túi mật, suy giảm enzym tuyến tụy, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm ruột loét miệng hoặc bệnh loét dạ dày, hoặc phẫu thuật cắt bỏ một phần hoặc tất cả dạ dày và/hoặc ruột); đối tượng bị bệnh viêm ruột; đối tượng bị bệnh Crohn; đối tượng đã cắt bỏ ruột non; đối tượng bị bệnh về nướu; đối tượng dùng thuốc tăng dị hóa của vitamin D, bao gồm phenytoin, fosphenytoin, phenobarbital, carbamazepin, và rifampin; đối tượng dùng thuốc giảm hấp thu vitamin D, bao gồm cholestyramin, colestipol, orlistat, dầu khoáng, và chất thay thế chất béo; đối tượng dùng thuốc ức chế hoạt hóa của vitamin D, bao gồm ketoconazol; đối

tượng dùng thuốc giảm hấp thu canxi, bao gồm corticosteroid; đối tượng bị bệnh béo phì (vitamin D ở trong các cơ quan trữ chất béo của cơ thể ít có khả năng sinh học); đối tượng bị bệnh loãng xương; bệnh nhân có mật độ khoáng xương thấp và bệnh loãng xương; và/hoặc phụ nữ mãn kinh. Theo báo cáo của Institute of Medicine on the Dietary Reference Intakes cho vitamin D, dữ liệu dùng thực phẩm cho thấy lượng dùng vitamin D trung bình ở cả phụ nữ trẻ và lớn tuổi là ở dưới mức khuyến cáo hiện tại; dữ liệu cho thấy rằng hơn 50% phụ nữ trẻ và lớn tuổi không dùng lượng vitamin D được khuyến cáo.

Loại trừ tùy ý khỏi các phương pháp theo sáng chế được mô tả ở đây là các liệu pháp điều trị cho đối tượng bị loạn dưỡng xương do thận (bao gồm bệnh nhuyễn xương và bệnh viêm xương xơ nang).

Theo các khía cạnh khác, chế phẩm và phương pháp theo sáng chế có ích cho liệu pháp phòng bệnh hoặc chữa bệnh với bệnh phản ứng vitamin D, nghĩa là, các bệnh trong đó vitamin D, 25-hydroxyvitamin D hoặc vitamin D hoạt tính (ví dụ, 1,25-dihydroxyvitamin D) ngăn ngừa khởi phát hoặc tiến triển bệnh, hoặc làm giảm các dấu hiệu hoặc triệu chứng của bệnh. Các bệnh phản ứng vitamin D này bao gồm bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư vú, phổi, da, u melanin, ruột kết, kết trực tràng, trực tràng, tuyến tiền liệt và xương). 1,25-dihydroxyvitamin D đã được quan sát để tạo ra sự biệt hóa tế bào và/hoặc ức chế tăng sinh tế bào *in vitro* cho một số tế bào. Bệnh phản ứng vitamin D cũng bao gồm bệnh tự miễn, ví dụ, bệnh đái tháo đường tuýp I, đa xơ cứng, thấp khớp, viêm đa cơ, viêm bì cơ, xơ cứng bì, chứng xơ hóa, Bệnh Grave, Bệnh Hashimoto, thải bỏ mẫu ghép cấp tính hoặc mạn tính, bệnh vật cấy ghép phản ứng lại vật chủ cấp tính hoặc mạn tính, bệnh viêm ruột, Bệnh Crohn, lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng Sjogren, eczema và bệnh vẩy nến, viêm da, bao gồm viêm da dị ứng, viêm da tiếp xúc, viêm da dị ứng và/hoặc mạn tính viêm da. Bệnh phản ứng vitamin D cũng bao gồm các bệnh viêm khác, ví dụ, bệnh suyễn, bệnh nghẽn phổi mạn tính, bệnh thận đa nang, hội chứng buồng trứng đa nang, viêm tuyến tụy, viêm thận, bệnh viêm gan, và/hoặc nhiễm trùng. Bệnh phản ứng vitamin D cũng được ghi nhận bao gồm cao huyết áp và bệnh tim mạch. Vì vậy, sáng chế xem xét liệu pháp phòng bệnh hoặc chữa bệnh cho đối tượng có nguy cơ hoặc bị bệnh tim mạch, ví dụ, đối tượng bị xơ

vừa động mạch, xơ cứng động mạch, bệnh động mạch vành, bệnh mạch máu não, bệnh mạch máu ngoại biên, nhồi máu cơ tim, thiếu máu cục bộ, thiếu máu não, tai biến mạch máu não, bệnh suy tim sung huyết, bệnh cơ tim, bệnh béo phì hoặc các bệnh rối loạn trọng lượng khác, rối loạn lipid (ví dụ máu nhiễm mỡ, rối loạn mỡ máu bao gồm liên quan đến đái tháo đường rối loạn mỡ máu và hỗn tạp rối loạn mỡ máu hypoalphalipoproteinemia, tăng mỡ máu, tăng cholesterol máu, và HDL thấp (lipoprotein tỷ trọng cao)), rối loạn chuyển hóa (ví dụ hội chứng chuyển hóa, bệnh đái tháo đường tuýp II, bệnh đái tháo đường tuýp I, tăng insulin trong máu, rối loạn dung nạp đường, kháng insulin, đái tháo đường biến chứng bao gồm bệnh thần kinh, bệnh thận, bệnh vồng mạc, chứng lở loét bàn chân và đục thể thủy tinh do đái tháo đường), và/hoặc huyết khối.

Các bệnh có thể có lợi từ điều chế các mức hợp chất vitamin D, bao gồm, nhưng không giới hạn ở: (i) trong tuyến cận giáp-- chứng giảm năng tuyến cận giáp, giảm năng tuyến cận giáp giả, chứng tăng năng tuyến cận giáp thứ phát; (ii) trong tuyến tụy--bệnh đái tháo đường; (iii) trong tuyến giáp--ung thư tuyến giáp thể vảy; (iv) trong da--bệnh vẩy nến; lành vết thương; (v) trong phổi--bệnh u hạt lympho lành tính và bệnh lao; (vi) trong thận--bệnh thận mạn tính, giảm photphat trong máu VDRR, bệnh còi xương phụ thuộc vitamin D; (vii) trong xương--điều trị động kinh, bệnh xương sụn giòn, bệnh viêm xương xơ nang, bệnh nhuyễn xương, bệnh loãng xương, thiếu xương, xơ cứng xương, bệnh loạn dưỡng xương thận, bệnh còi xương; (viii) trong ruột--đôi kháng glucocorticoid, tăng canxi trong máu không rõ nguyên nhân, hội chứng hấp thụ kém, chứng phân mỡ, bệnh tiêu chảy mỡ nhiệt đới; và (ix) rối loạn tự miễn dịch.

Theo các phương án thực hiện sáng chế, bệnh có lợi ích từ điều chế mức hợp chất vitamin D được lựa chọn từ bệnh ung thư, rối loạn da (ví dụ bệnh vẩy nến), rối loạn tuyến cận giáp (ví dụ chứng tăng năng tuyến cận giáp và chứng tăng năng tuyến cận giáp thứ phát), rối loạn xương (ví dụ bệnh loãng xương) và rối loạn tự miễn dịch.

Chế phẩm có thể được điều chế bằng các quy trình tốt trong khả năng của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Ví dụ, thành phần của chất nền (ví dụ sáp và chất dẫn dạng dầu) có thể tan chảy, nếu cần, để tạo ra dòng chất lỏng chảy nhờ đó dễ dàng hơn để

thu được hỗn hợp đồng nhất. Hoạt chất (ví dụ, 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> và/hoặc 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>) được bổ sung vào chất mang lỏng, ví dụ được hòa tan trong rượu như etanol khan, và các thành phần được trộn để tạo ra hỗn hợp đồng nhất. Theo một phương án thực hiện sáng chế, chất làm ổn định có thể được bổ sung sau khi tất cả thành phần chất nền (ví dụ, sáp và dầu) được pha trộn và trước khi kết hợp với hoạt chất. Hỗn hợp có thể làm mát và bảo quản trước khi chia thành các dạng liều đơn vị sau này, như viên nang gelatin đã nạp.

Theo một loại phương pháp, một phần của chất dẫn dạng dầu, chất giải phóng có kiểm soát, và chất nhũ hóa được gia nhiệt đến nhiệt độ tương đối cao (ví dụ, 65°C) và trộn lẫn trước khi bổ sung chất tăng cường sự hấp thu, sau đó là trộn bổ sung cho tới khi đồng nhất, rồi làm mát tới nhiệt độ cao trung bình (ví dụ, 50°C đến 55°C). Ở mạch riêng, chất bảo quản chống oxy hóa và phần còn lại của chất dẫn dạng dầu được trộn và được gia nhiệt tới nhiệt độ cao trung bình (ví dụ, 50°C), sau đó kết hợp và trộn lẫn với hỗn hợp sáp cho tới khi dung dịch đồng nhất thu được. Tiếp theo đó, chất làm ổn định được bổ sung, bằng cách trộn. Tiếp theo đó, dung dịch của (các) hợp chất vitamin D trong rượu được kết hợp với dung dịch sáp đồng nhất, trộn lẫn cho tới khi dung dịch đồng nhất thu được, tốt hơn là đã nạp vào viên nang, và sau đó làm mát tới nhiệt độ phòng. Theo phương pháp được ưu tiên khác, một phần của chất dẫn dạng dầu, chất giải phóng có kiểm soát, và chất nhũ hóa được gia nhiệt ở nhiệt độ 55°C đến 60°C và trộn lẫn trước khi bổ sung chất tăng cường sự hấp thu, sau đó là trộn bổ sung cho tới khi đồng nhất. Ở mạch riêng, chất bảo quản chống oxy hóa, phần còn lại của chất dẫn dạng dầu, và chất làm ổn định được trộn và được gia nhiệt tới nhiệt độ 55°C đến 60°C, sau đó kết hợp và trộn lẫn với hỗn hợp sáp cho tới khi dung dịch đồng nhất thu được. Tiếp theo đó, dung dịch của hợp chất vitamin D trong rượu được kết hợp với dung dịch sáp đồng nhất, trộn lẫn cho tới khi dung dịch đồng nhất thu được, tốt hơn là đã nạp vào viên nang, và sau đó làm mát tới nhiệt độ phòng.

Chế phẩm tốt hơn là được đặt trong viên nang trước khi sử dụng cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị. Các viên nang này có thể cứng hoặc mềm, và các viên nang mềm cụ thể là được xem xét. Chế phẩm có thể nạp vào viên nang gelatin sử dụng phương pháp nạp viên

nang tiêu chuẩn, như bằng cách làm tan chế phẩm và tiêm-nạp nó vào vỏ viên nang mềm. Ví dụ vỏ viên nang mềm bao gồm các công nghệ VEGICAPS và OPTISHELL (Catalent, Somerset, NJ, USA). Thay vào đó, chế phẩm có thể được tạo thành ở dạng liều đơn vị bằng quy trình thích hợp khác bất kỳ, ví dụ để mang lại viên nén, dạng được bao gói, viên bao đường, thuốc đạn, hoặc tương tự.

Theo một phương án thực hiện sáng chế, chế phẩm được điều chế để và được dùng bằng cách phân phối qua đường miệng. Theo kiểu phương án khác, chế phẩm được điều chế để và được dùng là thuốc đạn, ví dụ thuốc đạn trực tràng.

Chế phẩm và phương pháp sử dụng và tiến hành được xem xét để bao gồm phương án bao gồm sự kết hợp bất kỳ của một hoặc nhiều thành phần bổ sung tùy ý, đặc tính, và các bước còn được mô tả ở dưới, trừ khi đã quy định khác.

Do đó, theo một phương án thực hiện sáng chế, chế phẩm còn bao gồm chất bảo quản, như chất chống oxy hóa. Hydroxytoluen butylat hóa (BHT) được ưu tiên.

Theo kiểu phương án khác, hợp chất vitamin D được dùng kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu khác.

Nếu hợp chất vitamin D được dùng kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu khác, tỷ lệ phần trăm của mỗi hợp chất trong hỗn hợp được dùng sẽ phụ thuộc vào trạng thái bệnh cụ thể được nhắc tới. Ví dụ, một người có thể chọn sử dụng 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> và/hoặc 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> (ví dụ, qua đường miệng) với một hoặc nhiều muối canxi (dự định là bổ thể canxi hoặc chất liên kết phosphat của khẩu phần ăn), bisphosphonat, canximimetic, axit nicotinic, sắt, chất liên kết phosphat, cholecanxiferol, ergocanxiferol, Vitamin D sterol hoạt tính, glyxemic và chất điều tiết cao huyết áp, chất kháng sinh khối u khác nhau và chất ức chế CYP24 và sắc tố tế bào khác P450 enzym có thể phân hủy chất vitamin D. Ngoài ra, một người có thể chọn sử dụng trong ven 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> và/hoặc 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> với cholecanxiferol, ergocanxiferol, Vitamin D sterol hoạt tính, glyxemic và chất điều tiết cao huyết áp, chất kháng sinh khối u khác nhau và chất ức chế CYP24 và sắc tố tế bào P450 enzym khác có thể phân hủy chất vitamin D. Trong thực hành,

liều lượng cao hơn của hợp chất theo sáng chế được sử dụng mà điều trị theo liệu pháp trạng thái bệnh là kết quả mong muốn, trong khi liều thấp được dùng thông thường cho mục đích phòng ngừa, nên được hiểu rằng liều lượng cụ thể được dùng trong trường hợp đã cho sẽ được điều chỉnh theo hợp chất cụ thể được dùng, bệnh được điều trị, tình trạng của đối tượng và thực tế y tế liên quan khác có thể biến đổi hoạt tính của thuốc hoặc đáp ứng của đối tượng, như đã biết rộng rãi bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực này.

Như được mô tả trên, chế phẩm tốt hơn là đã nạp vào viên nang gelatin, nhưng nó có thể còn được dùng ở dạng nguyên chất, hoặc với một hoặc nhiều lớp phủ bên ngoài, như lớp phủ ruột. Nó còn được xem xét rằng chế phẩm có thể được nén thành viên nén, và trong trường hợp này viên nén có thể chứa một hoặc nhiều tá dược nén.

Trong chế phẩm và phương pháp được mô tả ở đây, các bước được ưu tiên, thành phần được ưu tiên, khoảng chế phẩm được ưu tiên của chúng, và hỗn hợp được ưu tiên của các thành phần ở trên, có thể được lựa chọn từ ví dụ cụ thể khác nhau được đề cập ở đây. Ví dụ, chế phẩm được ưu tiên chứa 25-hydroxyvitamin D (ví dụ, khoảng 30  $\mu\text{g}$ , khoảng 60  $\mu\text{g}$ , hoặc khoảng 90  $\mu\text{g}$  25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>), khoảng 2% theo trọng lượng (ví dụ, 2,32% theo trọng lượng) etanol khan, khoảng 10% theo trọng lượng (ví dụ, 9,75% theo trọng lượng) GELUCIRE 44/14, khoảng 20% theo trọng lượng (ví dụ, 20,00% theo trọng lượng) parafin dạng rắn, khoảng 23% theo trọng lượng (ví dụ, 22,55% theo trọng lượng) GMS, khoảng 35% theo trọng lượng (ví dụ, 35,36% theo trọng lượng) parafin lỏng hoặc dầu khoáng, khoảng 10% theo trọng lượng HPMC, và lượng nhỏ chất bảo quản tùy ý (ví dụ, 0,02% theo trọng lượng BHT). Biến thể của chế phẩm này sẽ bao gồm khoảng 15% (ví dụ, 15,29% theo trọng lượng) HPMC và khoảng 30% theo trọng lượng (ví dụ, 29,88% theo trọng lượng) parafin lỏng hoặc dầu khoáng.

### **Ví dụ thực hiện sáng chế**

Ví dụ sau thể hiện chế phẩm và phương pháp cụ thể cho sản xuất. Ví dụ được đề cập để thể hiện và không dự định hạn chế phạm vi của sáng chế.

Thử nghiệm hòa tan *in vitro* trong các ví dụ được thực hiện sử dụng thiết bị USP loại 2 (phương pháp khuấy) như được mô tả trong USP 29- NF 24, chương giới thiệu chung <711> Dissolution, sử dụng môi trường hòa tan được mô tả ở dưới. Nói chung, phương pháp tiến hành theo các bước sau. Đặt thể tích đã định của môi trường hòa tan ( $\pm 1\%$ ) trong bình thiết bị cụ thể, lắp ráp thiết bị, hiệu chỉnh môi trường hòa tan tới  $37 \pm 0,5^\circ$ , và loại bỏ thước đo nhiệt độ. Đặt đơn vị liều lượng trong thiết bị, quan tâm tới việc loại bỏ bong bóng khí từ bề mặt của đơn vị liều lượng, và vận hành lập tức thiết bị ở tốc độ cụ thể. Ở mỗi khoảng thời gian đã định, lấy mẫu ra từ vùng ở giữa bề mặt của môi trường hòa tan và đỉnh của bản quay, không ít hơn 1 cm từ thành bình. Thay thế các lượng nhỏ bằng nhau lấy ra được để phân tích với thể tích cân bằng của môi trường hòa tan mới ở  $37^\circ$  hoặc giữ bình được phủ trong thời gian thử nghiệm, và xác nhận nhiệt độ của hỗn hợp thử nghiệm ở các khoảng thời gian thích hợp. Tiến hành phân tích sử dụng phương pháp thử nghiệm thích hợp, sắc ký lỏng siêu năng suất (ultra performance liquid chromatography - UPLC) trong trường hợp này.

Sáu viên nang của mỗi chế phẩm được thử nghiệm mỗi thời điểm. Môi trường hòa tan là 0,05 M pH 6,8 dung dịch đệm phosphat / môi trường hòa tan natri dodecyl sulfat 1% ở  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , và thiết bị được vận hành ở tốc độ 100 vòng quay mỗi phút. Mẫu được lấy ra ở 2, 4, 6, 8, và 12 giờ và hàm lượng 25-hydroxyvitamin D của mỗi mẫu được xác định sử dụng UPLC.

Ví dụ 1 – Độ hòa tan *in vitro* của chế phẩm giải phóng kéo dài không được làm ổn định của 25-hydroxyvitamin D

Độ hòa tan của chế phẩm được tạo ra từ hỗn hợp của 90  $\mu\text{g}$  25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, 19,98% trọng lượng là parafin dạng rắn, 37,85% trọng lượng là GMS, 9,76% là trọng lượng GELUCIRE 44/14, 2,36% trọng lượng là etanol khan, 29,88% trọng lượng là parafin lỏng, và 0,02% trọng lượng là BHT (chế phẩm so sánh 1) được thử nghiệm. Chế phẩm không chứa hợp chất xenluloza. Lượng trung bình 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> được giải phóng, được tính toán là tỷ lệ phần trăm trung bình của lượng nạp thuốc danh nghĩa mỗi liều (% dán nhãn trung bình, % LC) ở T=0 và sau khi được kiểm soát bảo quản chế phẩm ở  $5^\circ\text{C}$  và độ

âm môi trường xung quanh lên tới 12 tháng được tổng hợp trong bảng ở dưới. Được xác định rằng mẫu được bảo quản trong khoảng thời gian khoảng 3 tháng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15°C đến 30°C và độ ẩm môi trường xung quanh, trước khi thử nghiệm. Do đó, mẫu nên thể hiện thời gian 0 được đánh dấu là  $T=0_p$  (thời gian giả 0), và nên được hiểu là mẫu danh nghĩa 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, và 12 tháng tuổi cũng trải qua khoảng thời gian khoảng 3 tháng già hóa vừa được mô tả. Để tạo ra mức cơ sở chính xác hơn, mẻ mới của cùng kiểu mẫu được tạo ra và được thử nghiệm mà không già hóa bất kỳ; dữ liệu này được đánh dấu là  $T=0_f$  để thể hiện mẫu mới. Hệ số thay đổi (%CV) cũng được báo cáo. Phần trăm thay đổi từ lượng ban đầu 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> được giải phóng bởi lô  $T=0_p$  và  $T=0_f$  được đề cập trong ngoặc và trong ngoặc kép, tương ứng.

| Sự hòa tan sau bảo quản ở 5°C / Độ ẩm môi trường xung quanh |                |                |                                                                         |                                                                          |                                                                          |                                                                          |                                                                           |
|-------------------------------------------------------------|----------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Thời gian (giờ)                                             | $T=0_p$ giả    | $T=0_f$ tươi   | 1 tháng (%CV)<br>[% thay đổi từ $T=0_p$ ]<br>[[% thay đổi từ $T=0_f$ ]] | 3 tháng (% CV)<br>[% thay đổi từ $T=0_p$ ]<br>[[% thay đổi từ $T=0_f$ ]] | 6 tháng (% CV)<br>[% thay đổi từ $T=0_p$ ]<br>[[% thay đổi từ $T=0_f$ ]] | 9 tháng (% CV)<br>[% thay đổi từ $T=0_p$ ]<br>[[% thay đổi từ $T=0_f$ ]] | 12 tháng (% CV)<br>[% thay đổi từ $T=0_p$ ]<br>[[% thay đổi từ $T=0_f$ ]] |
| 2                                                           | 6,1<br>(29,6)  | 22,1<br>(17,2) | 8,9<br>(13,4)<br>[45,9]<br>[[59,7]]                                     | 15,7<br>(27,4)<br>[157,4]<br>[[29,0]]                                    | 9,1<br>(23)<br>[49,2]<br>[[58,8]]                                        | 15,2<br>(47,2)<br>[149,2]<br>[[31,2]]                                    | 12,7<br>(16,8)<br>[108,2]<br>[[42,5]]                                     |
| 4                                                           | 14,5<br>(15,7) | 52,0<br>(4,6)  | 20,7<br>(19,1)<br>[42,8]<br>[[60,2]]                                    | 22,3<br>(15,6)<br>[53,8]<br>[[57,1]]                                     | 22,9<br>(7,1)<br>[57,9]<br>[[56,0]]                                      | 25,2<br>(19,2)<br>[73,8]<br>[[51,5]]                                     | 24,7<br>(13,5)<br>[70,3]<br>[[52,5]]                                      |
| 6                                                           | 27,6<br>(21,2) | 77,9<br>(4,6)  | 35,7<br>(9,6)                                                           | 33,5<br>(2,6)                                                            | 34,1<br>(7,1)                                                            | 36,2<br>(20,5)                                                           | 34,8<br>(14,6)                                                            |

|    |                |                |                                      |                                     |                                     |                                      |                                     |
|----|----------------|----------------|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
|    |                |                | [29,3]<br>[[54,2]]                   | [21,4]<br>[[57,0]]                  | [23,6]<br>[[56,2]]                  | [31,2]<br>[[53,5]]                   | [26,1]<br>[[55,3]]                  |
| 8  | 45,7<br>(23,6) | 96,8<br>(2,9)  | 53,0<br>(9,9)<br>[16,0]<br>[[45,2]]  | 47,4<br>(3,7)<br>[3,7]<br>[[51,0]]  | 46,8<br>(6)<br>[2,4]<br>[[51,7]]    | 47,8<br>(18,6)<br>[4,6]<br>[[50,6]]  | 46,4<br>(8,9)<br>[1,5]<br>[[52,1]]  |
| 12 | 89,7<br>(15,6) | 112,3<br>(1,6) | 100,0<br>(4,8)<br>[11,5]<br>[[11,0]] | 78,9<br>(8,1)<br>[12,0]<br>[[29,7]] | 76,9<br>(5,7)<br>[14,3]<br>[[31,5]] | 74,1<br>(17,3)<br>[17,4]<br>[[34,0]] | 78,8<br>(5,3)<br>[12,2]<br>[[29,8]] |

Sự hòa tan của chế phẩm so sánh 1 sau khi bảo quản ở 25°C và độ ẩm tương đối 60% trong khoảng từ 0 đến 12 tháng thử nghiệm. Kết quả được tổng kết trong bảng ở dưới.

| Sự hòa tan sau bảo quản ở 25°C / Độ ẩm tương đối 60% |                      |                      |                                                                                           |                                                                                            |                                                                                            |                                                                                            |                                                                                             |
|------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Thời gian hòa tan (giờ)                              | T=0 <sub>p</sub> giả | T=0 <sub>f</sub> mới | 1 Tháng (%CV)<br>[% thay đổi từ T=0 <sub>p</sub> ]<br>[[% thay đổi từ T=0 <sub>f</sub> ]] | 3 tháng (% CV)<br>[% thay đổi từ T=0 <sub>p</sub> ]<br>[[% thay đổi từ T=0 <sub>f</sub> ]] | 6 tháng (% CV)<br>[% thay đổi từ T=0 <sub>p</sub> ]<br>[[% thay đổi từ T=0 <sub>f</sub> ]] | 9 tháng (% CV)<br>[% thay đổi từ T=0 <sub>p</sub> ]<br>[[% thay đổi từ T=0 <sub>f</sub> ]] | 12 tháng (% CV)<br>[% thay đổi từ T=0 <sub>p</sub> ]<br>[[% thay đổi từ T=0 <sub>f</sub> ]] |
| 2                                                    | 6,1<br>(29,6)        | 22,1<br>(17,2)       | 7,6<br>(7,7)<br>[24,6]<br>[[65,6]]                                                        | 10,8<br>(15,7)<br>[77,0]<br>[[51,1]]                                                       | 8,5<br>(19,2)<br>[39,3]<br>[[61,5]]                                                        | 10,8<br>(15,8)<br>[77,0]<br>[[51,1]]                                                       | 13,5<br>(24,7)<br>[121,3]<br>[[38,9]]                                                       |
| 4                                                    | 14,5<br>(15,7)       | 52,0<br>(4,6)        | 18,7<br>(18,6)<br>[29,0]<br>[[64,0]]                                                      | 22,8<br>(237)<br>[57,2]<br>[[56,2]]                                                        | 17,9<br>(11,9)<br>[23,4]<br>[[65,6]]                                                       | 21,4<br>(5,5)<br>[47,6]<br>[[58,8]]                                                        | 24,5<br>(17,4)<br>[69,0]<br>[[52,9]]                                                        |

|    |                |                |                                      |                                      |                                      |                                     |                                      |
|----|----------------|----------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| 6  | 27,6<br>(21,2) | 77,9<br>(4,6)  | 27,1<br>(22,7)<br>[1,8]<br>[[65,2]]  | 30,7<br>(29,6)<br>[11,2]<br>[[60,6]] | 23,8<br>(11,6)<br>[13,8]<br>[[69,4]] | 27,0<br>(7,3)<br>[2,2]<br>[[65,3]]  | 30,0<br>(15,7)<br>[8,7]<br>[[61,5]]  |
| 8  | 45,7<br>(23,6) | 96,8<br>(2,9)  | 37,1<br>(18,1)<br>[18,8]<br>[[61,7]] | 40,6<br>(29,9)<br>[11,2]<br>[[58,1]] | 28,5<br>(13,2)<br>[37,6]<br>[[70,6]] | 32,3<br>(6,4)<br>[29,3]<br>[[66,6]] | 35,6<br>(14,7)<br>[22,1]<br>[[63,2]] |
| 12 | 89,7<br>(15,6) | 112,3<br>(1,6) | 61,6<br>(16,6)<br>[31,3]<br>[[45,1]] | 53,0<br>(32,2)<br>[40,9]<br>[[52,8]] | 38,5<br>(12,2)<br>[57,1]<br>[[65,7]] | 38,9<br>(6)<br>[56,6]<br>[[65,4]]   | 44,2<br>(12,2)<br>[50,7]<br>[[60,6]] |

Sự hòa tan của chế phẩm so sánh 1 sau khi bảo quản ở 40°C và độ ẩm tương đối 75% trong 0, 1, 3, và 6 tháng thử nghiệm. Kết quả được tổng kết trong bảng ở dưới.

| Sự hòa tan sau bảo quản ở 40°C / Độ ẩm tương đối 75% |                      |                      |                                                                                           |                                                                                           |                                                                                           |
|------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Thời gian hòa tan (giờ)                              | T=0 <sub>p</sub> giả | T=0 <sub>f</sub> mới | 1 Tháng (%CV)<br>[% thay đổi từ T=0 <sub>p</sub> ]<br>[[% thay đổi từ T=0 <sub>f</sub> ]] | 3 Tháng (%CV)<br>[% thay đổi từ T=0 <sub>p</sub> ]<br>[[% thay đổi từ T=0 <sub>f</sub> ]] | 6 Tháng (%CV)<br>[% thay đổi từ T=0 <sub>p</sub> ]<br>[[% thay đổi từ T=0 <sub>f</sub> ]] |
| 2                                                    | 6,1<br>(29,6)        | 22,1<br>(17,2)       | 11,7<br>(50)<br>[91,8]<br>[[47,1]]                                                        | 16,9<br>(36,3)<br>[177,0]<br>[[23,5]]                                                     | 1,8<br>(75)<br>[70,5]<br>[[91,9]]                                                         |
| 4                                                    | 14,5<br>(15,7)       | 52,0<br>(4,6)        | 52,0<br>(45,1)<br>[258,6]                                                                 | 59,8<br>(31,3)<br>[312,4]                                                                 | 36,2<br>(21,8)<br>[149,7]                                                                 |

|    |                |                | [[0]]                                 | [[15,0]]                             | [[30,4]]                             |
|----|----------------|----------------|---------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 6  | 27,6<br>(21,2) | 77,9<br>(4,6)  | 87,0<br>(21,5)<br>[215,2]<br>[[11,7]] | 97,8<br>(24)<br>[254,3]<br>[[25,5]]  | 76,7<br>(12,3)<br>[177,9]<br>[[1,5]] |
| 8  | 45,7<br>(23,6) | 96,8<br>(2,9)  | 107,3<br>(8,1)<br>[134,8]<br>[[10,8]] | 110,9<br>(13)<br>[142,7]<br>[[14,6]] | 101,2<br>(6,1)<br>[121,4]<br>[[4,5]] |
| 12 | 89,7<br>(15,6) | 112,3<br>(1,6) | 118,7<br>(1,7)<br>[32,3]<br>[[5,7]]   | 115,1<br>(3,7)<br>[28,3]<br>[[2,5]]  | 112,6<br>(2,1)<br>[25,5]<br>[[0,3]]  |

Không định liên kết bằng lý thuyết cụ thể bất kỳ, sự tăng mức độ hòa tan sau bảo quản ở 40°C so với giá trị T=0 giả được cho rằng là do kết hợp của tác dụng già hóa được mô tả trên các mẫu T=0 giả thử nghiệm, và thay đổi pha phụ thuộc vào nhiệt độ trong chế phẩm khi được lưu giữ ở 40°C.

Sản phẩm già hóa theo chế phẩm so sánh 1 được điều trị bằng nhiệt và sau đó là đối tượng để thử nghiệm hòa tan. Quá trình điều trị gồm việc điều trị nhiệt và được thể hiện để ổn định được phẩm (xem, ví dụ, Patent Mỹ số 6,645,527). Chế phẩm so sánh 1 (các mẫu già hóa) được đun nóng ở 40°C trong 72 giờ để điều trị, và sau đó được lưu giữ ở nhiệt độ phòng trong 8 tuần. Sự giải phóng 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> từ chế phẩm đã điều trị được thử nghiệm sau khi bảo quản trong 0, 2, 4, và 8 tuần ở nhiệt độ phòng. Kết quả được tổng kết trong bảng ở dưới.

| Sự hòa tan sau điều trị ở 40°C trong 72 giờ |     |                |                |                |
|---------------------------------------------|-----|----------------|----------------|----------------|
| Thời gian hòa tan (giờ)                     | T=0 | 2 tuần<br>% LC | 4 tuần<br>% LC | 8 tuần<br>% LC |

|    |       | [% thay đổi]   | [% thay đổi]   | [% thay đổi]    |
|----|-------|----------------|----------------|-----------------|
| 2  | 17,4  | 12,4<br>[28,7] | 11,4<br>[34,5] | 8,2<br>[52,9]   |
| 4  | 53,3  | 46,4<br>[12,9] | 40,1<br>[24,8] | 26,6<br>[50,1]  |
| 6  | 86,2  | 76,2<br>[11,6] | 69,0<br>[20,0] | 44,8<br>[48,0]  |
| 8  | 103,8 | 102,0<br>[1,7] | 95,8<br>[7,7]  | 66,6<br>[35,8]  |
| 12 | 115,7 | 110,5<br>[4,5] | 119,8<br>[3,5] | 103,3<br>[10,7] |

Ví dụ 2 –Hòa tan *In vitro* chế phẩm giải phóng có kiểm soát được làm ổn định của 25-hydroxyvitamin D

Sự hòa tan của chế phẩm giải phóng kéo dài chứa 90 µg 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, 19,88% trọng lượng là paraffin cứng, 15,29% trọng lượng là hydroxypropyl metylxenluloza, 22,55% trọng lượng là GMS, 9,76% trọng lượng là GELUCIRE 44/14, 2,36% trọng lượng là etanol khan, 29,88% trọng lượng là parafin dạng lỏng, và 0,02% trọng lượng là BHT (chế phẩm ví dụ A) được thử nghiệm sau 0 đến 11 tuần bảo quản ở nhiệt độ phòng. Kết quả được tổng kết trong bảng ở dưới.

| Sự hòa tan sau bảo quản ở nhiệt độ phòng/ Độ ẩm môi trường xung quanh |       |                                |                                 |
|-----------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------|---------------------------------|
| Thời gian hòa tan (giờ)                                               | T=0   | 3 tuần<br>% LC<br>[% thay đổi] | 11 tuần<br>% LC<br>[% thay đổi] |
| 2                                                                     | 15,45 | 14,20<br>[8,1%]                | 12,08<br>[21,8%]                |
| 4                                                                     | 36,3  | 38,80                          | 37,13                           |

|    |      |                 |                 |
|----|------|-----------------|-----------------|
|    |      | [6,9%]          | [2,3%]          |
| 6  | 56,9 | 6270<br>[10,2%] | 59,51<br>[4,6%] |
| 8  | 71,1 | 71,90<br>[1,1%] | 69,76<br>[1,9%] |
| 12 | 89,4 | 91,20<br>[2,0%] | 89,90<br>[0,6%] |

Sự hòa tan của chế phẩm giải phóng kéo dài chứa 90 µg 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, 19,88% trọng lượng là paraffin cứng, 10,00% trọng lượng là hydroxyl propyl metylxenluloza, 22,55% trọng lượng là GMS, 9,76% trọng lượng là GELUCIRE 44/14, 2,36% trọng lượng là etanol khan, 35,17% trọng lượng là parafin dạng lỏng, và 0,02% trọng lượng là BHT (chế phẩm ví dụ B) được thử nghiệm sau 0 đến 26 tuần bảo quản ở nhiệt độ phòng. Kết quả được tổng kết trong bảng dưới đây.

| <b>Sự hòa tan sau bảo quản ở nhiệt độ phòng / Độ ẩm môi trường xung quanh</b> |       |                                |                                 |                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Thời gian hòa tan (giờ)                                                       | T=0   | 6 tuần<br>% LC<br>[% thay đổi] | 13 tuần<br>% LC<br>[% thay đổi] | 26 tuần<br>% LC<br>[% thay đổi] |
| 2                                                                             | 30,15 | 25,40<br>[15,8%]               | 25,20<br>[16,4%]                | 21,10<br>[30,0%]                |
| 4                                                                             | 58,55 | 51,90<br>[11,4%]               | 51,80<br>[11,5%]                | 45,20<br>[22,8%]                |
| 6                                                                             | 72,1  | 74,40<br>[3,2%]                | 73,00<br>[1,2%]                 | 67,63<br>[6,2%]                 |
| 8                                                                             | 80,55 | 84,30<br>[4,7%]                | 84,50<br>[4,9%]                 | 77,30<br>[4,0%]                 |
| 12                                                                            | 91,8  | 94,10                          | 94,40                           | 91,16                           |

|  |  |        |        |        |
|--|--|--------|--------|--------|
|  |  | [2,5%] | [2,8%] | [0,7%] |
|--|--|--------|--------|--------|

Chế phẩm ví dụ B chứng minh profin hòa tan ổn định chủ yếu sau bảo quản trong ít nhất 26 tuần ở nhiệt độ phòng.

Khả năng ổn định của chế phẩm được làm ổn định chứa 30 µg (chế phẩm ví dụ C), 60 µg (chế phẩm ví dụ D), hoặc 90 µg (chế phẩm ví dụ E) 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> được thử nghiệm sử dụng điều kiện bảo quản là 25°C và độ ẩm tương đối 60% và 40°C và độ ẩm tương đối 75%. Chế phẩm ở các chế phẩm ví dụ C đến ví dụ E được tổng kết trong bảng ở dưới:

| Thành phần                                                    | Lượng                    |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------|
| 25-hydroxyvitamin D <sub>3</sub>                              | 30 µg, 60 µg, hoặc 90 µg |
| Parafin dạng sáp                                              | 20,00% trọng lượng       |
| Dầu khoáng                                                    | 35,36% trọng lượng       |
| Hydroxy propyl Metylxenluloza K100M CR (METHOCEL)             | 10,00% trọng lượng       |
| Glyxerol monostearat                                          | 22,55% trọng lượng       |
| Lauroyl macrogolglyxerit và polyoxylglyxerit (GELUCIRE 44/14) | 9,75% trọng lượng        |
| Rượu khan                                                     | 2,32% trọng lượng        |
| BHT                                                           | 0,02% trọng lượng        |
| Viên nang mềm có vỏ (VEGICAPS)                                |                          |

Chế phẩm biểu lộ profin hòa tan ổn định chủ yếu sau bảo quản ở 25°C và độ ẩm tương đối 60% trong ít nhất 24 tháng (Fig.1). Kết quả hòa tan (%LC và %CV) được tổng kết trong bảng ở dưới.

**Sự hòa tan sau bảo quản ở 25°C/ Độ ẩm tương đối 60%**

| Thời gian (giờ)                                           | T=0<br>%LC<br>(% CV) | 1 tháng<br>%LC<br>(% CV) | 3 tháng<br>%LC<br>(% CV) | 6 tháng<br>%LC<br>(% CV) | 9 tháng<br>%LC<br>(% CV) | 12 tháng<br>%LC<br>(% CV) | 18 tháng<br>%LC<br>(% CV) | 24 tháng<br>%LC<br>(% CV) |
|-----------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 30 µg 25-hydroxyvitamin D <sub>3</sub> (chế phẩm ví dụ C) |                      |                          |                          |                          |                          |                           |                           |                           |
| 2                                                         | 10,1<br>(16,1)       | 12,9<br>(25,2)           | 14,0<br>(48,5)           | 9,6<br>(38,3)            | 10,5<br>(18,2)           | 13,5<br>(35,8)            | 10,6<br>(26,5)            | 7,0<br>(47,8)             |
| 4                                                         | 43,6<br>(12,7)       | 48,8<br>(10,9)           | 45,9<br>(29,9)           | 36,8<br>(25)             | 37,2<br>(11,1)           | 50,2<br>(14,8)            | 39,3<br>(22,9)            | 39,6<br>(32,3)            |
| 6                                                         | 83,1<br>(5,7)        | 73,4<br>(9,2)            | 72,4<br>(7,5)            | 71,4<br>(6,8)            | 66,7<br>(10,6)           | 70,6<br>(11,5)            | 70,1<br>(7,2)             | 69,3<br>(12,6)            |
| 8                                                         | 96,4<br>(6,5)        | 89,6<br>(4,4)            | 88,4<br>(4,7)            | 88,4<br>(5,7)            | 85,2<br>(4,9)            | 85,4<br>(9)               | 84<br>(5,1)               | 85,7<br>(8,2)             |
| 12                                                        | 115,8<br>(4,5)       | 104,2<br>(1,9)           | 105,6<br>(1,4)           | 106,1<br>(1,6)           | 101,5<br>(1,5)           | 100,8<br>(3,9)            | 100,2<br>(4,5)            | 103<br>(2,6)              |
| 60 µg 25-hydroxyvitamin D <sub>3</sub> (chế phẩm ví dụ D) |                      |                          |                          |                          |                          |                           |                           |                           |
| 2                                                         | 17,5<br>(20)         | 16,3<br>(27,4)           | 16,1<br>(25,3)           | 17,7<br>(34,7)           | 11,2<br>(20,2)           | 14,3<br>(29,1)            | 16,1<br>(25,8)            | 12,4<br>(52,3)            |
| 4                                                         | 53,6<br>(19,6)       | 55,1<br>(18,8)           | 53,8<br>(12,8)           | 55,3<br>(17,9)           | 43,7<br>(14)             | 51<br>(22,5)              | 52,9<br>(16,7)            | 41<br>(36,6)              |
| 6                                                         | 83,9<br>(7,5)        | 78,7<br>(8,3)            | 79,9<br>(6,6)            | 78,4<br>(4,7)            | 72,2<br>(7,1)            | 75<br>(13)                | 72<br>(9,9)               | 64,7<br>(29,6)            |
| 8                                                         | 99,2<br>(3,9)        | 94,3<br>(5,2)            | 97,2<br>(4,8)            | 92,5<br>(3,3)            | 87<br>(5,5)              | 88,9<br>(6,3)             | 84,9<br>(12,3)*           | 81,3<br>(21,7)            |
| 12                                                        | 104,8<br>(3,3)       | 108,7<br>(1,8)           | 111,9<br>(1,1)           | 104,5<br>(0,5)           | 103,1<br>(0,8)           | 104,7<br>(1,4)            | 99,8<br>(4,6)*            | 101,7<br>(8)              |

| 90 µg 25-hydroxyvitamin D <sub>3</sub> (chế phẩm ví dụ E) |                |                |                |                |                |                |                |                |
|-----------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 2                                                         | 14,9<br>(19,9) | 14,9<br>(8,6)  | 13,3<br>(41,2) | 13,5<br>(23,4) | 14,3<br>(30,4) | 15<br>(35,1)   | 9,5<br>(37,1)  | 8,5<br>(53,2)  |
| 4                                                         | 49,9<br>(16,4) | 46,9<br>(10,2) | 52,4<br>(18,5) | 49,7<br>(16,4) | 45,9<br>(25,6) | 51,8<br>(14)   | 36,8<br>(34,5) | 34,4<br>(24,9) |
| 6                                                         | 89,4<br>(7,2)  | 71,4<br>(4,1)  | 1,1<br>(5,6)   | 74,2<br>(11,1) | 71,6<br>(17,6) | 77<br>(4,9)    | 64,4<br>(10,3) | 64,5<br>(15,1) |
| 8                                                         | 101,7<br>(2,5) | 84,9<br>(2,8)  | 96,1<br>(2,3)  | 90,8<br>(6,4)  | 89<br>(9,4)    | 91,6<br>(3,3)  | 77,4<br>(15,7) | 83,6<br>(11,2) |
| 12                                                        | 103<br>(2,1)   | 99,3<br>(2,4)  | 110<br>(1,3)   | 104,4<br>(1,1) | 100,5<br>(2,4) | 104,6<br>(0,3) | 96,8<br>(5)    | 102,8<br>(3,4) |

\* 4 lần lặp thay vì 6

Phần trăm thay đổi giữa lượng 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> giải phóng sau già hóa so với lượng giải phóng ban đầu được tổng kết trong bảng ở dưới.

| Thời gian (giờ)                                           | 1 tháng<br>% thay đổi | 3 tháng<br>% thay đổi | 6 tháng<br>% thay đổi | 9 tháng<br>% thay đổi | 12 tháng<br>% thay đổi | 18 tháng<br>% thay đổi | 24 tháng<br>% thay đổi |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 30 µg 25-hydroxyvitamin D <sub>3</sub> (chế phẩm ví dụ C) |                       |                       |                       |                       |                        |                        |                        |
| 2                                                         | 27,7%                 | 38,6%                 | 5,0%                  | 4,0%                  | 33,7%                  | 5,0%                   | 30,7%                  |
| 4                                                         | 11,9%                 | 5,3%                  | 15,6%                 | 14,7%                 | 15,1%                  | 9,9%                   | 9,2%                   |
| 6                                                         | 11,7%                 | 12,9%                 | 14,1%                 | 19,7%                 | 15,0%                  | 15,6%                  | 16,6%                  |
| 8                                                         | 7,1%                  | 8,3%                  | 8,3%                  | 11,6%                 | 11,4%                  | 12,9%                  | 11,1%                  |
| 12                                                        | 10,0%                 | 8,8%                  | 8,4%                  | 12,3%                 | 13,0%                  | 13,5%                  | 11,1%                  |
| 60 µg 25-hydroxyvitamin D <sub>3</sub> (chế phẩm ví dụ D) |                       |                       |                       |                       |                        |                        |                        |
| 2                                                         | 6,9%                  | 8,0%                  | 1,1%                  | 36,0%                 | 18,3%                  | 8,0%                   | 29,1%                  |

|                                                           |       |       |       |       |       |       |       |
|-----------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 4                                                         | 2,8%  | 0,4%  | 3,2%  | 18,5% | 4,9%  | 1,3%  | 23,5% |
| 6                                                         | 6,2%  | 4,8%  | 6,6%  | 13,9% | 10,6% | 14,2% | 22,9% |
| 8                                                         | 4,9%  | 2,0%  | 6,8%  | 12,3% | 10,4% | 14,4% | 18,0% |
| 12                                                        | 3,7%  | 6,8%  | 0,3%  | 1,6%  | 0,1%  | 4,8%  | 3,0%  |
| 90 µg 25-hydroxyvitamin D <sub>3</sub> (chế phẩm ví dụ E) |       |       |       |       |       |       |       |
| 2                                                         | 0,0%  | 10,7% | 9,4%  | 4,0%  | 0,7%  | 36,2% | 43,0% |
| 4                                                         | 6,0%  | 5,0%  | 0,4%  | 8,0%  | 3,8%  | 26,3% | 31,1% |
| 6                                                         | 20,1% | 9,3%  | 17,0% | 19,9% | 13,9% | 28,0% | 27,9% |
| 8                                                         | 16,5% | 5,5%  | 10,7% | 12,5% | 9,9%  | 23,9% | 17,8% |
| 12                                                        | 3,6%  | 6,8%  | 1,4%  | 2,4%  | 1,6%  | 6,0%  | 0,2%  |

Các chế phẩm ví dụ C đến ví dụ E cũng biểu lộ profin hòa tan ổn định chủ yếu sau bảo quản ở 40°C và 75% RH trong ít nhất 6 tháng (Fig.2). Kết quả hòa tan được tổng kết trong bảng ở dưới.

| Sự hòa tan sau bảo quản ở 40°C/ Độ ẩm tương đối 75%       |                          |                          |                          |                          |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Thời gian (giờ)                                           | Ban đầu<br>% LC<br>(%CV) | 1 tháng<br>% LC<br>(%CV) | 3 tháng<br>% LC<br>(%CV) | 6 tháng<br>% LC<br>(%CV) |
| 30 µg 25-hydroxyvitamin D <sub>3</sub> (chế phẩm ví dụ C) |                          |                          |                          |                          |
| 2                                                         | 10,1<br>(16,1)           | 11,3<br>(54,3)           | 13,5<br>(53,8)           | 11,1<br>(14,8)           |
| 4                                                         | 43,6<br>(12,7)           | 46<br>(27,1)             | 44,4<br>(23,9)           | 40,9<br>(13,9)           |
| 6                                                         | 83,1<br>(5,7)            | 72,7<br>(9,7)            | 62,8<br>(20,4)           | 68,7<br>(7,3)            |

|                                                           |                |                |                |                |
|-----------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 8                                                         | 96,4<br>(6,5)  | 88,7<br>(5)    | 76,5<br>(12,5) | 82,5<br>(4,1)  |
| 12                                                        | 115,8<br>(4,5) | 103,1<br>(0,9) | 93,4<br>(7,6)  | 96,4<br>(2,8)  |
| 60 µg 25-hydroxyvitamin D <sub>3</sub> (chế phẩm ví dụ D) |                |                |                |                |
| 2                                                         | 17,5<br>(20)   | 12,9<br>(40,7) | 15,5<br>(37)   | 13,9<br>(40)   |
| 4                                                         | 53,6<br>(19,6) | 50,7<br>(18,5) | 54,4<br>(12)   | 49,8<br>(16,3) |
| 6                                                         | 83,9<br>(7,5)  | 75,8<br>(9,7)  | 78,3<br>(10,6) | 74,7<br>(8,1)  |
| 8                                                         | 99,2<br>(3,9)  | 91,2<br>(7,9)  | 91,6<br>(9,1)  | 88,5<br>(6,5)  |
| 12                                                        | 104,8<br>(3,3) | 100,7<br>(5,1) | 104,1<br>(6,5) | 101,5<br>(2,3) |
| 90 µg 25-hydroxyvitamin D <sub>3</sub> (chế phẩm ví dụ E) |                |                |                |                |
| 2                                                         | 14,9<br>(19,9) | 18,5<br>(32,5) | 10,2<br>(44,6) | 8,3<br>(34,7)  |
| 4                                                         | 49,9<br>(16,4) | 50,7<br>(12,8) | 47<br>(14,6)   | 44,8<br>(10,6) |
| 6                                                         | 89,4<br>(7,2)  | 74,7<br>(8)    | 72,9<br>(5,2)  | 73<br>(3,4)    |
| 8                                                         | 101,7<br>(2,5) | 90,5<br>(5)    | 86,6<br>(4,8)  | 87,9<br>(3)    |
| 12                                                        | 103<br>(2,1)   | 100,1<br>(1,4) | 102,5<br>(1,6) | 101,0<br>(1,9) |

Phần trăm thay đổi giữa lượng 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> giải phóng sau khi đặt trong điều kiện bảo quản so với lượng giải phóng ban đầu được tổng kết trong bảng ở dưới.

| Thời gian (giờ)                                           | 1 tháng<br>% thay đổi | 3 tháng<br>% thay đổi | 6 tháng<br>% thay đổi |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 30 µg 25-hydroxyvitamin D <sub>3</sub> (chế phẩm ví dụ C) |                       |                       |                       |
| 2                                                         | 11,9%                 | 33,7%                 | 9,9%                  |
| 4                                                         | 5,5%                  | 1,8%                  | 6,2%                  |
| 6                                                         | 12,5%                 | 24,4%                 | 17,3%                 |
| 8                                                         | 8,0%                  | 20,6%                 | 14,4%                 |
| 12                                                        | 11,0%                 | 19,3%                 | 16,8%                 |
| 60 µg 25-hydroxyvitamin D <sub>3</sub> (chế phẩm ví dụ D) |                       |                       |                       |
| 2                                                         | 26,3%                 | 11,4%                 | 20,6%                 |
| 4                                                         | 5,4%                  | 1,5%                  | 7,1%                  |
| 6                                                         | 9,7%                  | 6,7%                  | 11,0%                 |
| 8                                                         | 8,1%                  | 7,7%                  | 10,8%                 |
| 12                                                        | 3,9%                  | 0,7%                  | 3,1%                  |
| 90 µg 25-hydroxyvitamin D <sub>3</sub> (chế phẩm ví dụ E) |                       |                       |                       |
| 2                                                         | 24,2%                 | 31,5%                 | 44,3%                 |
| 4                                                         | 1,6%                  | 5,8%                  | 10,2%                 |
| 6                                                         | 16,4%                 | 18,5%                 | 18,3%                 |
| 8                                                         | 11,0%                 | 14,8%                 | 13,6%                 |
| 12                                                        | 2,8%                  | 0,5%                  | 1,9%                  |

Khả năng ổn định của chế phẩm so sánh 1, mà không chứa hợp chất xenluloza, và chế phẩm ví dụ E chứa hydroxyl propyl metylxenluloza được đánh giá sau bảo quản trong

12 tháng ở 25°C và độ ẩm tương đối 60% (Fig.3). Kết quả hòa tan được tổng kết trong bảng ở dưới.

| <b>Sự hòa tan sau bảo quản ở 25°C/ Độ ẩm tương đối 60%</b> |                           |                  |                         |                  |
|------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------|-------------------------|------------------|
| <b>Thời gian hòa tan<br/>(giờ)</b>                         | <b>Chế phẩm so sánh 1</b> |                  | <b>Chế phẩm ví dụ E</b> |                  |
|                                                            | Ban đầu<br>% LC           | 12 tháng<br>% LC | Ban đầu<br>% LC         | 12 tháng<br>% LC |
| 2                                                          | 22,1                      | 13,5             | 14,9                    | 15,0             |
| 4                                                          | 52,2                      | 24,5             | 49,9                    | 51,8             |
| 6                                                          | 77,9                      | 30,0             | 89,4                    | 77,0             |
| 8                                                          | 96,8                      | 35,6             | 101,7                   | 91,6             |
| 12                                                         | 112,3                     | 44,2             | 103,0                   | 104,6            |

Phần trăm thay đổi giữa lượng 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> giải phóng sau khi đặt trong điều kiện bảo quản so với lượng giải phóng ban đầu được tổng kết trong bảng ở dưới.

| <b>Thời gian hòa tan<br/>(giờ)</b> | <b>Chế phẩm so sánh 1<br/>% thay đổi từ ban đầu</b> | <b>Chế phẩm ví dụ E<br/>% thay đổi từ ban đầu</b> |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 2                                  | 38,9%                                               | 0,7%                                              |
| 4                                  | 53,1%                                               | 3,8%                                              |
| 6                                  | 61,5%                                               | 13,9%                                             |
| 8                                  | 63,2%                                               | 9,9%                                              |
| 12                                 | 60,6%                                               | 1,6%                                              |

Ví dụ 3: Kết quả *in vivo* cho chế phẩm giải phóng có kiểm soát được làm ổn định và không ổn định

Các nghiên cứu *in vivo* được tiến hành để đánh giá dược động học lâm sàng của chế phẩm giải phóng có kiểm soát 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> được làm ổn định và không ổn định ở đối tượng là người. Ở nghiên cứu A, 28 đối tượng bị CKD giai đoạn 3 hoặc giai đoạn 4, cường cận giáp thứ cấp (giai đoạn 3: 70-1000 pg/mL iPTH; giai đoạn 4: 110-1000 pg/mL iPTH), và tình trạng thiếu vitamin D (tổng mức cơ sở 25-hydroxyvitamin D trong huyết thanh nằm trong khoảng 15 ng/mL đến 29 ng/mL) đã tiếp nhận một liều dùng qua đường miệng của viên nang giải phóng có kiểm soát chứa 450 µg hoặc 900 µg 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, 20,00% trọng lượng là parafin dạng rắn, 37,85% trọng lượng là GMS, 9,75% trọng lượng là GELUCIRE 44/14, 2,32% trọng lượng là etanol khan, 30,06% trọng lượng là dầu khoáng, và 0,02% trọng lượng là BHT (chế phẩm so sánh 3) hoặc một liều dùng qua tĩnh mạch 448 µg 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> trong dung dịch etanol. Không có chế phẩm chứa hợp chất xenluloza.

Nồng độ 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> trong huyết thanh tăng dần dần sau khi dùng liều qua đường miệng. Sự tăng 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> là liều có tỷ lệ và đạt nồng độ huyết thanh quan sát được tối đa trung bình xấp xỉ (C<sub>max</sub>) là 32 ng/mL sau khi sử dụng viên nang 900 µg. Thời điểm ở đó C<sub>max</sub> xuất hiện (T<sub>max</sub>) là xấp xỉ 13 giờ sau khi sử dụng liều. Ngược lại, nồng độ 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> tăng nhanh sau khi sử dụng liều i.v.. Mức huyết thanh đỉnh đạt được lập tức sau sử dụng liều i.v. (T<sub>max</sub> = 0,5 giờ) và đạt C<sub>max</sub> trung bình xấp xỉ là 134 ng/mL. Khả năng sử dụng trong sinh học của các liều dùng qua đường miệng nằm trong khoảng từ 6 đến 11%. Thời gian bán thải (t<sub>1/2</sub>) 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> sau khi sử dụng liều dùng qua đường miệng nằm trong khoảng từ 12 đến 22 ngày. Không có tác dụng ngược lên mức canxi hoặc phosphor trong huyết thanh, hoặc mức canxi trong nước tiểu quan sát được ở nhóm điều trị bất kỳ.

Tổng trung bình 1,25-dihydroxyvitamin D trong huyết thanh đã tăng nhanh sau khi sử dụng việc tiêm i.v., làm tăng từ mức cơ sở tiền điều trị là xấp xỉ 13 pg/mL trong khoảng 6 giờ sau khi dùng. Ngược lại, tổng trung bình 1,25-dihydroxyvitamin D trong huyết thanh tăng liều một cách có tỷ lệ và dần dần là xấp xỉ 7 pg/mL trong khoảng 48 giờ sau khi sử dụng viên nang 900 µg.

iPTH trong huyết thanh thể hiện không có thay đổi có ý nghĩa trên 96 giờ đầu tiên sau khi liều i.v. được dùng. Ngược lại, PTH trong huyết thanh giảm dần dần sau khi dùng liều này, đạt sự chặn tối đa là xấp xỉ 20% từ mức cơ sở tiền điều trị với đối tượng đã tiếp nhận viên nang 900  $\mu\text{g}$ . Các thông số dược động học quan sát được với tất cả các nhóm điều trị được tổng kết trong bảng ở dưới.

| Thông số                                       | 450 µg po (N=9) |                                                           | 900 µg po (N=9) |                                                             | 448 µg iv (N=9) |                                                             |
|------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------|
|                                                | n               | trung bình (SD)                                           | n               | trung bình (SD)                                             | n               | trung bình (SD)                                             |
|                                                |                 | Khoảng<br>trung bình                                      |                 | Khoảng<br>trung bình                                        |                 | Khoảng<br>trung bình                                        |
| Quần thể PK/PD                                 |                 |                                                           |                 |                                                             |                 |                                                             |
| 25-hydroxyvitamin D <sub>3</sub> được quan sát |                 |                                                           |                 |                                                             |                 |                                                             |
| AUC <sub>0-42 days</sub> (ng*h/mL)             | 9               | 13353,12<br>(10606,47)<br>12196,45<br>888,39; 32885,95    | 9               | 21563,95<br>(9165,53)<br>17940,11<br>9292,88; 38631,91      | 9               | 43463,51<br>(12589,57)<br>47115,66<br>23340,59; 63006,78    |
| AUC <sub>0-last</sub> (ng*h/mL)                | 9               | 13353,12<br>(10606,47)<br>12196,45<br>888,39; 32885,95    | 9               | 21563,95<br>(9165,53)<br>17940,11<br>9292,88; 38631,91      | 9               | 43463,51<br>(12589,57)<br>47115,66<br>23340,59; 63006,78    |
| AUC <sub>0-inf</sub> (ng*h/mL)                 | 9               | 81511,71<br>(103037,08)<br>54967,57<br>4927,95; 333366,90 | 9               | 122901,73<br>(114168,13)<br>79902,04<br>25729,84; 378935,59 | 9               | 137955,58<br>(66746,71)<br>123580,87<br>39282,49; 243322,76 |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)                       | 9               | 25,18 (10,134)<br>20,52<br>15,35; 42,24                   | 9               | 31,54 (15,765)<br>30,12<br>12,21; 67,01                     | 9               | 133,99 (19,311)<br>133,68<br>91,71; 160,91                  |
| C <sub>last</sub> (ng/mL)                      | 9               | 18,11 (7,846)<br>15,84<br>10,30; 29,80                    | 9               | 19,08 (7,611)<br>21,37<br>7,30; 27,93                       | 9               | 35,07 (12,330)<br>36,91<br>12,68; 53,39                     |
| t <sub>max</sub> (h)                           | 9               | 13,11 (9,597)<br>10,00<br>6,00; 36,00                     | 9               | 13,56 (9,989)<br>10,00<br>2,00; 30,00                       | 9               | 0,49 (0,638)<br>0,25<br>0,083; 2,00                         |
| λ <sub>z</sub> (h <sup>-1</sup> )              | 9               | 0,0015 (0,0028)<br>0,0003<br>0,0001; 0,0087               | 9               | 0,0003 (0,0002)<br>0,0004<br>0,0001; 0,0005                 | 9               | 0,0005 (0,0002)<br>0,0004<br>0,0002; 0,0008                 |
| R <sup>2</sup>                                 | 9               | 0,89 (0,130)<br>0,96<br>0,662; 1,000                      | 9               | 0,90 (0,169)<br>0,99<br>0,523; 0,998                        | 9               | 0,91 (0,090)<br>0,93<br>0,730; 1,000                        |
| t <sub>1/2</sub> (h)                           | 9               | 2477,72 (2581,24)<br>2483,61<br>79,24; 8615,11            | 9               | 3228,63 (2734,74)<br>1937,32<br>1300,13; 9646,71            | 9               | 1775,86 (779,13)<br>1694,69<br>871,46; 3297,78              |

|              |    |                                             |    |                                             |    |                                             |
|--------------|----|---------------------------------------------|----|---------------------------------------------|----|---------------------------------------------|
| $V_d$ (L/ng) | 9  | 49,42 (18,30)<br>50,93<br>23,20; 72,76      | 9  | 45,06 (19,38)<br>40,080<br>20,77; 87,51     | 9  | 20,35 (7,42)<br>19,550<br>13,04; 32,68      |
| CL (L/ng*h)  | 9  | 0,0499 (0,0155)<br>0,0182<br>0,0030; 0,2029 | 9  | 0,0155 (0,0119)<br>0,0125<br>0,0026; 0,0389 | 9  | 0,0095 (0,0065)<br>0,0081<br>0,0041; 0,0255 |
| F            | NA | 0,306 (NA)<br>NA<br>NA                      | NA | 0,247 (NA)<br>NA<br>NA                      | NA | 1,000 (NA)<br>NA<br>NA                      |

Các thông số dược động học được điều chỉnh dựa trên nồng độ cơ sở với tất cả các nhóm điều trị được tổng kết trong bảng ở dưới.

| Thông số                            | 450 µg po (N=9) |                                                   | 900 µg po (N=9) |                                                     | 448 µg iv (N=9) |                                                         |
|-------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------|
|                                     | n               | trung bình (SD)                                   | n               | trung bình (SD)                                     | n               | trung bình (SD)                                         |
|                                     |                 | Khoảng<br>trung bình                              |                 | Khoảng<br>trung bình                                |                 | Khoảng<br>trung bình                                    |
| $AUC_{0-42 \text{ days}}$ (ng*h/mL) | 9               | 1394,89<br>(1911,41)<br>605,42<br>48,87; 4956,68  | 8               | 4525,43<br>(3123,29)<br>4801,54<br>148,07; 8843,74  | 9               | 19609,07<br>(5319,01)<br>18764,48<br>11066,02; 28611,05 |
| $AUC_{0-\text{last}}$ (ng*h/mL)     | 9               | 1257,30<br>(2047,74)<br>48,87<br>-325,43; 4956,68 | 8               | 4274,27<br>(3488,40)<br>4801,54<br>-877,99; 8843,74 | 9               | 19609,07<br>(5319,01)<br>18764,48<br>11066,02; 28611,05 |
| $AUC_{0-\text{inf}}$ (ng*h/mL)      | 6               | 3318,90<br>(4606,89)<br>547,25                    | 8               | 6791,49<br>(5224,54)<br>6872,86                     | 9               | 34543,75<br>(22103,97)<br>26962,25                      |

|                                |    |                 |    |                  |    |                    |
|--------------------------------|----|-----------------|----|------------------|----|--------------------|
|                                |    | 50,78; 9878,03  |    | 285,04; 14979,17 |    | 16868,97; 89126,53 |
| $C_{max}$ (ng/mL)              | 9  | 6,90 (4,266)    | 8  | 14,17 (9,884)    | 9  | 110,33 (14,536)    |
|                                |    | 5,70            |    | 12,30            |    | 111,08             |
|                                |    | 2,93; 14,87     |    | 2,55; 35,59      |    | 76,63; 127,40      |
| $C_{last}$ (ng/mL)             | 9  | 2,36 (2,257)    | 8  | 2,64 (1,784)     | 9  | 11,40 (5,648)      |
|                                |    | 2,05            |    | 3,01             |    | 9,01               |
|                                |    | 0,16; 5,49      |    | 0,42; 5,40       |    | 5,84; 22,86        |
| $t_{max}$ (h)                  | 9  | 13,11 (9,597)   | 8  | 15,00 (9,621)    | 9  | 0,49 (0,638)       |
|                                |    | 10,00           |    | 10,00            |    | 0,25               |
|                                |    | 6,00; 36,00     |    | 8,00; 30,00      |    | 0,083; 2,00        |
| $\lambda_z$ (h <sup>-1</sup> ) | 6  | 0,018 (0,359)   | 7  | 0,0020 (0,0013)  | 9  | 0,0011 (0,0005)    |
|                                |    | 0,0042          |    | 0,0016           |    | 0,0010             |
|                                |    | 0,0008; 0,0910  |    | 0,0008; 0,0037   |    | 0,0004; 0,0021     |
| $R^2$                          | 6  | 0,92 (0,101)    | 6  | 0,99 (0,020)     | 9  | 0,92 (0,086)       |
|                                |    | 0,96            |    | 0,99             |    | 0,95               |
|                                |    | 0,743; 0,999    |    | 0,948; 1,000     |    | 0,720; 0,999       |
| $t_{1/2}$ (h)                  | 6  | 307,86 (336,42) | 6  | 522,96 (320,80)  | 9  | 745,86 (437,65)    |
|                                |    | 165,72          |    | 530,00           |    | 663,43             |
|                                |    | 7,61; 914,23    |    | 189,84; 879,31   |    | 337,37; 1834,71    |
| $V_d$ (L/ng)                   | 6  | 340,42 (269,11) | 6  | 82,92 (29,70)    | 9  | 32,94 (11,00)      |
|                                |    | 249,77          |    | 77,11            |    | 29,70              |
|                                |    | 80,51; 771,79   |    | 39,96; 127,06    |    | 24,28; 58,95       |
| $CL$ (L/ng*h)                  | 6  | 4,588 (7,525)   | 6  | 0,141 (0,080)    | 9  | 0,036 (0,014)      |
|                                |    | 2,119           |    | 0,1200           |    | 0,037              |
|                                |    | 0,101; 19,692   |    | 0,0668; 0,2860   |    | 0,011; 0,059       |
| $F$                            | NA | 0,064 (NA)      | NA | 0,109 (NA)       | NA | 1,000 (NA)         |
|                                |    | NA              |    | NA               |    | NA                 |
|                                |    | NA              |    | NA               |    | NA                 |

Ở nghiên cứu B, 20 đối tượng khỏe mạnh có mức cơ sở trung bình 25-hydroxyvitamin D trong huyết thanh là khoảng 24 ng/mL (nằm trong khoảng từ 11 ng/mL đến 45 ng/mL) đã tiếp nhận một liều dùng qua đường miệng viên nang giải phóng có kiểm soát được làm ổn định chứa 900 µg 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, 20,00% trọng lượng là parafin dạng rắn, 10,00% trọng lượng là HPMC, 22,55% trọng lượng là GMS, 9,75% trọng lượng là GELUCIRE 44/14, 2,32% trọng lượng là etanol khan, 35,36% trọng lượng là dầu khoáng, và 0,02 % trọng lượng là BHT (chế phẩm ví dụ F) hoặc một liều dùng qua tĩnh mạch 448 µg 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> trong dung dịch etanol.

Sự tăng dần dần mức 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> được chứng minh bằng Tmax kéo dài sau việc sử dụng chế phẩm dùng qua đường miệng được làm ổn định so với liều i.v.. Profin được động học sau việc sử dụng chế phẩm dùng qua đường miệng được làm ổn định chứng minh sự tăng dần dần nồng độ 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, có Tmax trung bình là 28 giờ, trong khi ngăn ngừa tăng nhanh ở mức máu trong phần lớn các đối tượng. Việc sử dụng liều i.v. dẫn đến sự tăng nhanh về nồng độ 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> ở tất cả các đối tượng. Việc loại bỏ sự tăng nhanh về mức 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> được nêu bật bằng sự khác nhau đã đánh dấu ở C<sub>max</sub> quan sát được giữa các nhóm điều trị. C<sub>max</sub> sau liều dùng qua đường miệng là 58 ng/mL, so với C<sub>max</sub> là 153 ng/mL sau liều i.v..

Việc đặt 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> sau sử dụng viên nang giải phóng có kiểm soát thấp hơn khoảng hai lần sau liều i.v. dù liều dùng qua đường miệng khoảng hai lần cao hơn, thu được khả năng sử dụng trong sinh học là khoảng 25%. t<sub>1/2</sub>, hệ số thanh thải (CL) và thể tích phân phối (Vd) có vẻ giống nhau giữa các nhóm điều trị. Các giá trị với t<sub>1/2</sub> và CL thích hợp cho loại bỏ 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> kéo dài đã báo cáo. Ngoài ra, giá trị Vd đã ám chỉ rằng 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> được duy trì ở hệ tuần hoàn, có khả năng liên kết cao với DBP. Các thông số được động học quan sát được với tất cả các nhóm điều trị được tổng kết trong bảng ở dưới.

| Thông số                              | 900 µg CTAP101 Viên nang<br>(N=10) | 448 µg CTAP101 Tiêm<br>(N=10) |
|---------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
| <b>AUC<sub>0-t</sub> (ng·h/mL)</b>    |                                    |                               |
| Trung bình (SD)                       | 21545,20 (7054,02)                 | 25274,44 (7206,93)            |
| Trung bình                            | 19904,00                           | 25810,85                      |
| Tối thiểu, tối đa                     | 10176,40; 35885,02                 | 8434,02; 35382,55             |
| <b>AUC<sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)</b>  |                                    |                               |
| Trung bình (SD)                       | 77945,13 (55896,15)                | 55234,52 (27268,64)           |
| Trung bình                            | 58974,22                           | 51247,29                      |
| Tối thiểu, tối đa                     | 19504,43; 194796,33                | 22979,18; 119865,38           |
| <b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>        |                                    |                               |
| Trung bình (SD)                       | 57,657 (39,3810)                   | 153,029 (20,8620)             |
| Trung bình                            | 37,925                             | 152,890                       |
| Tối thiểu, tối đa                     | 24,43; 146,86                      | 125,94; 185,33                |
| <b>t<sub>max</sub> (h)</b>            |                                    |                               |
| Trung bình (SD)                       | 28,100 (27,4000)                   | 0,272 (0,2910)                |
| Trung bình                            | 21,000                             | 0,167                         |
| Tối thiểu, tối đa                     | 4,00; 96,00                        | 0,05; 1,00                    |
| <b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>            |                                    |                               |
| Trung bình (SD)                       | 1389,40 (1144,48)                  | 660,23 (415,82)               |
| Trung bình                            | 1042,60                            | 607,65                        |
| Tối thiểu, tối đa                     | 557,32; 4173,67                    | 238,46; 1733,68               |
| <b>λ<sub>z</sub> (h<sup>-1</sup>)</b> |                                    |                               |
| Trung bình (SD)                       | 0,00072 (0,00036)                  | 0,00136 (0,00071)             |
| Trung bình                            | 0,00067                            | 0,00115                       |
| Tối thiểu, tối đa                     | 0,00017; 0,00124                   | 0,00040; 0,00291              |
| <b>CL (L/h)</b>                       |                                    |                               |
| Trung bình (SD)                       | 0,0064 (0,0027)                    | 0,0098 (0,0046)               |
| Trung bình                            | 0,0066                             | 0,0087                        |
| Tối thiểu, tối đa                     | 0,0018; 0,0098                     | 0,0037; 0,0195                |
| <b>Vd (L)</b>                         |                                    |                               |
| Trung bình (SD)                       | 9,27 (0,97)                        | 7,50 (1,19)                   |
| Trung bình                            | 9,39                               | 7,24                          |
| Tối thiểu, tối đa                     | 7,93; 10,49                        | 6,02; 9,77                    |
| <b>R<sup>2</sup></b>                  |                                    |                               |
| Trung bình (SD)                       | 0,80 (0,24)                        | 0,92 (0,075)                  |
| Trung bình                            | 0,88                               | 0,94                          |
| Tối thiểu, tối đa                     | 0,25; 0,99                         | 0,74; 1,0                     |
| <b>F*</b>                             |                                    |                               |
| Trung bình (SD)                       | 0,42 (0,14)                        | N/A                           |
| Trung bình                            | 0,39                               | N/A                           |
| Tối thiểu, tối đa                     | 0,20; 0,71                         | N/A                           |

\* Trung bình sinh khả dụng của đối tượng riêng lẻ

Viết tắt: N/A, không áp dụng

Các thông số dược động học được điều chỉnh dựa trên nồng độ cơ sở với tất cả các nhóm điều trị được tổng kết trong bảng ở dưới.

| Thông số                              | 900 µg CTAPI01 Viên nang<br>(N=10) | 448 µg CTAPI01 Tiêm<br>(N=10) |
|---------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
| <b>AUC<sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)</b>    |                                    |                               |
| Trung bình (SD)                       | 6891,81 (6678,97)                  | 13583,95 (3908,42)            |
| Trung bình                            | 4360,23                            | 14853,46                      |
| Tối thiểu, tối đa                     | 1017,88; 20340,68                  | 5302,50; 17194,59             |
| <b>AUC<sub>0-24</sub> (ng·h/mL)</b>   |                                    |                               |
| Trung bình (SD)                       | 9418,00 (9410,58)                  | 17735,09 (5249,38)            |
| Trung bình                            | 5420,04                            | 18229,25                      |
| Tối thiểu, tối đa                     | 1179,07; 28031,64                  | 9820,16; 25534,45             |
| <b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>        |                                    |                               |
| Trung bình (SD)                       | 35,867 (39,3886)                   | 133,653 (20,7925)             |
| Trung bình                            | 14,910                             | 133,785                       |
| Tối thiểu, tối đa                     | 6,50; 120,52                       | 103,88; 166,34                |
| <b>t<sub>max</sub> (h)</b>            |                                    |                               |
| Trung bình (SD)                       | 28,100 (27,4001)                   | 0,272 (0,2914)                |
| Trung bình                            | 21,000                             | 0,167                         |
| Tối thiểu, tối đa                     | 4,00; 96,00                        | 0,05; 1,00                    |
| <b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>            |                                    |                               |
| Trung bình (SD)                       | 270,61 (215,00)                    | 264,08 (82,23)                |
| Trung bình                            | 194,00                             | 269,57                        |
| Tối thiểu, tối đa                     | 107,90; 832,70                     | 132,46; 382,99                |
| <b>λ<sub>e</sub> (h<sup>-1</sup>)</b> |                                    |                               |
| Trung bình (SD)                       | 0,00362 (0,00182)                  | 0,00292 (0,00112)             |
| Trung bình                            | 0,00363                            | 0,00257                       |
| Tối thiểu, tối đa                     | 0,00083; 0,00624                   | 0,00181; 0,00523              |
| <b>CL (L/h)</b>                       |                                    |                               |
| Trung bình (SD)                       | 0,027 (0,0063)                     | 0,028 (0,0093)                |
| Trung bình                            | 0,028                              | 0,025                         |
| Tối thiểu, tối đa                     | 0,012; 0,033                       | 0,018; 0,046                  |
| <b>Vd (L)</b>                         |                                    |                               |
| Trung bình (SD)                       | 8,78 (3,08)                        | 9,74 (2,02)                   |
| Trung bình                            | 8,08                               | 9,47                          |
| Tối thiểu, tối đa                     | 5,06; 14,17                        | 6,54; 13,27                   |
| <b>R<sup>2</sup></b>                  |                                    |                               |
| Trung bình (SD)                       | 0,83 (0,22)                        | 0,92 (0,072)                  |
| Trung bình                            | 0,88                               | 0,94                          |
| Tối thiểu, tối đa                     | 0,25; 1,0                          | 0,74; 1,0                     |
| <b>F</b>                              |                                    |                               |
| Trung bình (SD)                       | 0,25 (0,24)                        | N/A                           |
| Trung bình                            | 0,16                               | N/A                           |
| Tối thiểu, tối đa                     | 0,037; 0,75                        | N/A                           |

\* Trung bình sinh khả dụng của đối tượng riêng lẻ

Viết tắt: N/A, không áp dụng

Nghiên cứu chứng minh rằng chế phẩm giải phóng có kiểm soát được làm ổn định đã cải biến tỷ lệ hấp thu 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, kết quả mức 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> trong huyết thanh tăng dần hơn khi duy trì đặc tính phân phối và khử. Chế phẩm được làm ổn định chứng minh các thông số được động học cải tiến, như Tmax, AUC, và khả năng sử dụng trong sinh học tăng, so với cùng liều chế phẩm không được làm ổn định ở nghiên cứu A.

Ở nghiên cứu C, 78 đối tượng bị CKD giai đoạn 3 (eGFR 25-70 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), SHPT (>70 pg/mL iPTH trong huyết tương) và tình trạng thiếu vitamin D (tổng mức cơ sở 25-hydroxyvitamin D trong huyết thanh nằm trong khoảng 10 ng/mL đến 29 ng/mL) hàng ngày đã nhận các liều dùng qua đường miệng chế phẩm giải phóng có kiểm soát được làm ổn định chứa 30 µg, 60 µg, hoặc 90 µg 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, 20,00% trọng lượng là parafin dạng rắn, 10,00% trọng lượng là HPMC, 22,55% trọng lượng là GMS, 9,75% trọng lượng là GELUCIRE 44/14, 2,32% trọng lượng là etanol khan, 35,36% trọng lượng là dầu khoáng, và 0,02% trọng lượng là BHT (Các chế phẩm ví dụ C, D, và E từ ví dụ 2) hoặc giả dược trong 6 tuần.

Nồng độ cơ sở trung bình 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> trong huyết thanh có thể so sánh qua các nhóm điều trị và nằm trong khoảng từ 16 đến 20 ng/mL. Sau khi điều trị bằng 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, mức trung bình của 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> trong huyết thanh tăng dần và theo cách thức liều có tỷ lệ sau khi lặp lại hàng ngày việc sử dụng 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> và bắt đầu tiếp cận trạng thái ổn định trong khoảng 6 tuần (Fig.4). Các giá trị Cmax được điều chỉnh dựa trên mức cơ sở trung bình là khoảng 28, 60 và 86 ng/mL với các nhóm dùng 30 µg, 60 µg và 90 µg 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, tương ứng. Các tiếp xúc trung bình với 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, ước định làm nền cho AUC<sub>0-6 tuần</sub> được điều chỉnh, là liều có tỷ lệ qua các nhóm sử dụng liều. Sau liều cuối, mức 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> trung bình trong huyết thanh giảm từ từ, nhưng vào cuối nghiên cứu vẫn trên mức cơ sở với tất cả các nhóm. t<sub>1/2</sub> trung bình được xác định là nằm trong khoảng từ 25 đến 50 ngày. Các thông số được động học được điều chỉnh dựa trên nồng độ cơ sở của 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> được tổng kết trong bảng dưới đây.

|                                         | Giả dược     | 30 µg         | 60 µg          | 90 µg          |
|-----------------------------------------|--------------|---------------|----------------|----------------|
| <b>Mức cơ sở (ng/mL)</b>                |              |               |                |                |
| Trung bình (SD)                         | 16,4 (8,2)   | 16,2 (7,3)    | 19,8 (8,7)     | 18,4 (9,8)     |
| Trung vị                                | 12,9         | 17,2          | 21,2           | 16,7           |
| Tối thiểu, Tối đa                       | 4,4, 30,4    | 5,0, 25,8     | 5,8, 32,5      | 6,7, 38,9      |
| <b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>          |              |               |                |                |
| Trung bình (SD)                         | 4,1 (3,5)    | 27,8 (8,2)    | 60,3 (19,0)    | 85,7 (26,9)    |
| Trung vị                                | 3,1          | 28,1          | 60,8           | 76,0           |
| Tối thiểu, Tối đa                       | 0,6, 13,8    | 10,8, 43,4    | 30,3, 89,5     | 55,4, 146,4    |
| <b>AUC<sub>0-6 tuần</sub> (ng·d/mL)</b> |              |               |                |                |
| Trung bình (SD)                         | 45,9 (60,0)  | 709,2 (246,3) | 1531,4 (374,8) | 2134,3 (584,3) |
| Trung vị                                | 32,1         | 6843,0        | 1573,0         | 1963,8         |
| Tối thiểu, Tối đa                       | -60,1, 222,3 | 307,8, 1249,0 | 712,7, 2221,8  | 1377,5, 3207,3 |
| <b>t<sub>max</sub> (d)</b>              |              |               |                |                |
| Trung bình (SD)                         | NA           | 37,8 (10,4)   | 41,1 (5,2)     | 42,6 (5,3)     |
| Trung vị                                | NA           | 42,50         | 43,0           | 43,0           |
| Tối thiểu, Tối đa                       | NA           | 8,0, 44,0     | 29,0, 45,0     | 35,0, 57,0     |
| <b>t<sub>1/2</sub> (d)</b>              |              |               |                |                |
| Trung bình (SD)                         | NA           | 25,8 (16,3)   | 33,1 (9,3)     | 50,1 (51,0)    |
| Trung vị                                | NA           | 24,1          | 31,6           | 37,7           |
| Tối thiểu, Tối đa                       | NA           | 5,2, 52,6     | 17,4, 52,3     | 23,2, 224,0    |

Nồng độ cơ sở trung bình 1,25-dihydroxyvitamin D trong huyết thanh có thể so sánh qua các nhóm điều trị và tăng dần, giống với tác dụng lên nồng độ 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> trong huyết thanh. Các giá trị C<sub>max</sub> được điều chỉnh dựa trên nồng độ cơ sở trung bình ±

SD cao hơn ở các nhóm 60 µg và 90 µg ( $18,4 \pm 6,24$  và  $19,9 \pm 14,30$  ng/mL, tương ứng) so với các nhóm giả dược và 30 µg ( $5,7 \pm 6,35$  và  $6,4 \pm 7,66$  ng/mL, tương ứng). Các tiếp xúc trung bình với 1,25-dihydroxyvitamin D, ước định làm  $AUC_{0-6 \text{ tuần}}$  được điều chỉnh dựa trên giá trị cơ sở, là liều có tỷ lệ qua các nhóm sử dụng liều 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>. Các thông số dược động học được điều chỉnh dựa trên mức cơ sở của 1,25-dihydroxyvitamin D được tổng kết trong bảng dưới đây.

|                                       | <b>Giả dược</b><br><b>N=23</b> | <b>30 µg</b><br><b>N=12</b> | <b>60 µg</b><br><b>N=16</b> | <b>90 µg</b><br><b>N=14</b> |
|---------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| <b>Mức cơ sở (pg/mL)</b>              |                                |                             |                             |                             |
| Trung bình (SD)                       | 20,8 (10,11)                   | 18,3 (7,53)                 | 20,6 (7,62)                 | 20,6 (7,29)                 |
| Trung vị                              | 17,0                           | 17,0                        | 18,0                        | 21,0                        |
| Tối thiểu, Tối đa                     | 7,0, 41,4                      | 5,1, 30,7                   | 8,2, 33,6                   | 9,3, 34,5                   |
| <b>C<sub>max</sub> (pg/mL)</b>        |                                |                             |                             |                             |
| Trung bình (SD)                       | 7,6 (5,71)                     | 6,4 (7,66)                  | 18,4 (6,24)                 | 19,9 (14,30)                |
| Trung vị                              | 4,9                            | 5,0                         | 18,4                        | 18,9                        |
| Tối thiểu, Tối đa                     | 1,9, 22,6                      | -6,3, 21,0                  | 7,3, 29,9                   | -11,6, 48,3                 |
| <b>AUC<sub>0-6 tuần</sub>(g·d/mL)</b> |                                |                             |                             |                             |
| Trung bình (SD)                       | 11,5 (112,97)                  | 100,6 (185,38)              | 249,9 (198,83)              | 371,1 (290,81)              |
| Trung vị                              | 16,2                           | 23,0                        | 298,7                       | 352,2                       |
| Tối thiểu, Tối đa                     | -267,1, 219,8                  | -145,4, 452,3               | -191,7, 563,6               | -5,8, 1235,8                |
| <b>t<sub>max</sub> (d)</b>            |                                |                             |                             |                             |
| Trung bình (SD)                       | 24,4 (15,55)                   | 16,8 (16,09)                | 26,4 (11,52)                | 25,5 (13,88)                |
| Trung vị                              | 23,0                           | 12,0                        | 23,0                        | 23,00                       |
| Tối thiểu, Tối đa                     | 2,0, 45,0                      | 1,0, 44,0                   | 8,0, 44,0                   | 1,0, 44,0                   |

Chế phẩm giải phóng có kiểm soát được làm ổn định 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> tăng tổng mức 25-hydroxyvitamin D trong huyết thanh lên  $\geq 30$  ng/mL ở số đối tượng lớn hơn đáng kể trong tất cả các nhóm hoạt động so với giả dược. Tương tự, chế phẩm được làm ổn định giảm đáng kể iPTH trung bình trong huyết tương từ mức cơ sở ở tất cả các nhóm sử dụng liều so với giả dược.

Việc sử dụng hàng ngày 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> ở chế phẩm giải phóng có kiểm soát được làm ổn định đã tăng tổng 25-hydroxyvitamin D trung bình trong huyết thanh theo tỷ lệ liều dùng. Liều dùng thấp nhất (30  $\mu$ g) đã tăng tổng 25-hydroxyvitamin D trong huyết thanh vào cuối quá trình điều trị trong khoảng  $15,6 \pm 1,7$  (SE) ng/mL từ mức cơ sở tiền điều trị ( $21,7 \pm 1,8$  ng/mL) và liều cao nhất (90  $\mu$ g) đã tăng tổng 25-hydroxyvitamin D trong huyết thanh khoảng  $61,1 \pm 6,1$  ng/mL từ  $21,8 \pm 1,2$  ng/mL. Ngược lại, sự hạ vào cuối quá trình điều trị là  $1,2 \pm 0,7$  ng/mL quan sát được ở các nhóm giả dược kết hợp. Sự khác biệt giữa các nhóm điều trị và giả dược có ý nghĩa với cả ba mức liều nghiên cứu ( $p < 0,0001$ ). Mức 25-hydroxyvitamin D trung bình trong huyết thanh ở nhóm liều 30  $\mu$ g ở cuối quá trình điều trị là  $37,3 \pm 1,8$  ng/mL, (cao nhẹ hơn K/DOQI- mức thích hợp tối thiểu cụ thể là 30 ng/mL), biểu thị rằng 30  $\mu$ g là liều hữu hiệu tối thiểu.

Phần trăm đối tượng điều trị đạt được tổng mức 25-hydroxyvitamin D trong huyết thanh là  $\geq 30$  ng/mL ở cuối quá trình điều trị là 92,3%, 100,0% và 100,0% trong các nhóm liều 30  $\mu$ g, 60  $\mu$ g và 90  $\mu$ g so với 0% ở nhóm giả dược. Sự khác nhau về tỷ lệ đáp ứng giữa điều trị hoạt tính và giả dược tất cả là có ý nghĩa ( $p < 0,001$ ).

iPTH trung bình trong huyết tương giảm ở cuối quá trình điều trị theo tỷ lệ liều dùng 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>. Liều dùng thấp nhất (30  $\mu$ g) giảm iPTH khoảng  $20,2 \pm 5,8$  (SE) % từ mức cơ sở điều trị sơ bộ, và liều cao nhất (90  $\mu$ g) giảm iPTH khoảng  $35,9 \pm 4,2$ %. Sự tăng  $17,2 \pm 7,8$ % quan sát được ở cuối quá trình điều trị trong các nhóm giả dược kết hợp. Sự khác biệt giữa các nhóm nhận 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> và giả dược có ý nghĩa với cả ba mức liều đã nghiên cứu ( $p < 0,005$ ) và chúng thuận lợi so với sự khác biệt quan sát được ở điều trị dài trong các nghiên cứu giả dược được kiểm soát bằng các liệu pháp thay thế

hormon vitamin D dùng qua đường miệng gây ra hiện tượng thừa canxi và tiềm năng hơn (ví dụ, doxercalciferol, paricalcitol và calcitriol).

Phần trăm đối tượng nhận 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> mà đạt được sự giảm đã xác nhận (tức là, hai phép đo liên tiếp) về iPTH là ít nhất 20% hoặc 30% từ mức cơ sở điều trị sơ bộ ở EOT tăng với liều qua 60 µg. Tỷ lệ đáp ứng tương tự quan sát được ở các nhóm điều trị 60 và 90 µg, biểu thị là không còn lợi ích ở việc hạ thấp iPTH quan sát được ở nghiên cứu này cho liều 90 µg. Tỷ lệ đáp ứng cho sự giảm 20% đã xác nhận về iPTH là 38,5%, 70,6% và 76,5% với các nhóm liều 30 µg, 60 µg và 90 µg tương ứng so với 9,7% ở nhóm giả được kết hợp. Sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng quan sát được cho sự giảm 20% có ý nghĩa chỉ với các nhóm liều 60 µg và 90 µg ( $p < 0,005$ ) và cho sự giảm 30% có ý nghĩa ở cả ba nhóm liều dùng ( $p < 0,05$ ). Số liệu đã hỗ trợ kết luận là 30 µg tính theo ngày 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> ở chế phẩm giải phóng có kiểm soát được làm ổn định là liều hữu hiệu tối thiểu.

Chế phẩm được làm ổn định chứa 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> không có tác dụng đáng kể về mặt lâm sàng lên canxi trong huyết thanh đã sửa chữa albumin được sửa chữa, phospho trong huyết thanh và sự thải canxi trong nước tiểu. Không có tác dụng có hại lên canxi trong huyết thanh hoặc phospho trong huyết thanh hoặc canxi trong nước tiểu trong khoảng thời gian điều trị 6 tuần.

Phân tích dược động học đã bộc lộ là chế phẩm được làm ổn định chứa 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> làm tăng 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> tiếp xúc qua 6 tuần (AUC và C<sub>max</sub>) theo cách thức có tỷ lệ liều qua ba nhóm liều dùng không có sự khác biệt về t<sub>1/2</sub>. Sau 6 tuần sử dụng, ba nhóm điều trị không hoàn toàn đạt trạng thái ổn định. Tuy nhiên, mô hình trạng thái ổn định đã chứng minh là trạng thái ổn định sẽ đạt được khoảng 7-9 tuần ở tất cả các nhóm liều dùng.

Số liệu từ nghiên cứu này chứng minh rõ ràng là chế phẩm giải phóng có kiểm soát được làm ổn định chứa 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> hữu hiệu trong việc nâng tổng 25-hydroxyvitamin D trong huyết thanh lên mức thích hợp tối thiểu là 30 ng/mL và hạ thấp iPTH trong huyết tương. Nghiên cứu cũng thể hiện là chế phẩm được làm ổn định chứa 25-

hydroxyvitamin D<sub>3</sub> không tác động có ý nghĩa về mặt lâm sàng lên canxi hoặc phosphor trong huyết thanh ở các liều đã thử nghiệm.

Ví dụ 4: Profin được động học và dược liệu học của canxifediol giải phóng đã điều biến ở các đối tượng CKD bị cường cận giáp thứ phát và tình trạng thiếu vitamin D

Nghiên cứu nhiều trung tâm, ngẫu nhiên hóa, mù kép, giả dược có kiểm soát, liều lặp lại, độ an toàn, tính hữu hiệu và PK/PD của viên nang chứa 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> giải phóng kéo dài được làm ổn định (canxifediol, 25D<sub>3</sub>) được tiến hành ở 2 tập hợp đối tượng. Các đối tượng nam và nữ tuổi từ 18 đến 85 bị mắc CKD giai đoạn 3 (eGFR là 25-70 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), tình trạng thiếu vitamin D (25-hydroxyvitamin D trong huyết thanh  $\geq 10$  và  $\leq 29$  ng/mL), SHPT (iPTH trong huyết tương  $> 70$  pg/mL) và không cần sự thẩm tách máu thông thường, được tuyển cho nghiên cứu này. Các đối tượng thích hợp ở tập hợp thứ nhất được ngẫu nhiên hóa thành 3 nhóm điều trị theo tỷ lệ 1:1:1: 2 nhóm tiếp nhận viên nang ở các liều dùng qua đường miệng hàng ngày là 60 hoặc 90  $\mu$ g, tương ứng, và 1 nhóm tiếp nhận viên nang giả dược phù hợp. Các đối tượng ở tập hợp 2 được ngẫu nhiên hóa thành 2 nhóm điều trị theo tỷ lệ 1:1: 1 nhóm tiếp nhận 30  $\mu$ g viên nang hàng ngày và nhóm khác tiếp nhận giả dược. Các đối tượng ở từng tập hợp hoàn thành 6 tuần điều trị và vào khoảng thời gian theo dõi 6 tuần, trong thời gian đó các mẫu PK và PD được lấy hàng tuần. Canxi (Ca), photpho (P), 25D<sub>3</sub>, tổng 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25D) trong huyết thanh và iPTH trong huyết tương được theo dõi hàng tuần trong 6 tuần điều trị và 6 tuần theo dõi. Các mẫu ANCOVA kiểm tra sự kết hợp của 25D<sub>3</sub> tiếp xúc với thay đổi từ mức cơ sở của 1,25D và iPTH. Đồng biến được bao gồm là eGFR mức cơ sở, chiều cao và trọng lượng cơ thể, giới tính, độ tuổi, chủng tộc, tình trạng đái tháo đường, và nồng độ cơ sở của 1,25D hoặc iPTH.

Fig.4 thể hiện nồng độ canxifediol được điều chỉnh dựa trên mức cơ sở trung bình thu được ở nhóm điều trị (quần thể PK). Mức trung bình của canxifediol trong huyết thanh tăng dần và theo cách sử dụng liều có tỷ lệ và bắt đầu tiếp cận trạng thái ổn định trong khoảng 6 tuần. Sau 6 tuần theo dõi, mức đã giảm nhưng vẫn trên mức cơ sở ở tất cả các nhóm chủ động điều trị.

Fig.5 thể hiện các thông số PK được điều chỉnh dựa trên mức cơ sở tổng hợp thu được với nồng độ canxifediol ở nhóm điều trị (quần thể PK).

Fig.6 thể hiện mức 1,25-dihydroxyvitamin D được điều chỉnh dựa trên mức cơ sở trung bình thu được trong huyết thanh suốt quá trình điều trị 6 tuần (quần thể PK). Tổng mức 1,25 dihydroxyvitamin D được điều chỉnh dựa trên mức cơ sở trung bình trong huyết thanh tăng theo thời gian ở các đối tượng được dùng viên nang hoạt tính, so với các đối tượng được dùng giả dược.

Fig.7 thể hiện tổng hợp các thông số PK liều lặp lại được điều chỉnh dựa trên mức cơ sở thu được của 1,25-dihydroxyvitamin D trong huyết thanh ở nhóm điều trị (quần thể PK).

Fig.8 thể hiện phần trăm trung bình thu được ở mức cơ sở của mức iPTH trong huyết tương trong quá trình điều trị 6 tuần (quần thể PK). Viên nang hoạt tính giảm đáng kể trung bình iPTH trong huyết tương từ mức cơ sở khoảng 21%, 33% và 39% ở tất cả các nhóm sử dụng liều (30, 60 và 90  $\mu$ g, tương ứng) so với sự tăng 17% ở nhóm giả dược kết hợp.

Fig.9 thể hiện tổng hợp các thông số PK liều lặp lại được điều chỉnh dựa trên mức cơ sở thu được của iPTH trong huyết tương ở nhóm điều trị (quần thể PK).

Các Fig.10 và Fig.11 thể hiện phần trăm thay đổi từ mức cơ sở ở EOT của iPTH trong huyết tương tương ứng với canxifediol được điều chỉnh dựa trên mức cơ sở và 1,25-dihydroxyvitamin D tiếp xúc ( $AUC_{0-6 \text{ tuần}}$ ) trong quần thể PK. Phần trăm giảm của iPTH trong huyết tương từ mức cơ sở với EOT tăng khi canxifediol trong huyết thanh và tổng 1,25 dihydroxyvitamin D tiếp xúc trong quá trình điều trị (được thể hiện như  $AUC_{0-6 \text{ tuần}}$  được điều chỉnh dựa trên mức cơ sở) tăng.

Viên nang chứa 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> giải phóng kéo dài được làm ổn định đã bình thường hóa mức 25D ở phần lớn các đối tượng và giảm đáng kể iPTH ở tất cả các nhóm sử dụng liều (30, 60 và 90  $\mu$ g). Viên nang chứa 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> giải phóng kéo dài được làm ổn định đã tăng các mức 25D<sub>3</sub> trong huyết thanh và 1,25D trong huyết thanh dần dần bằng tăng tiếp xúc phụ thuộc liều dùng. Cả 25D<sub>3</sub> và tổng 1,25D tiếp xúc được kết hợp đáng

kể và ngược với thay đổi từ mức cơ sở của iPTH trong huyết tương. Chỉ eGFR là đồng tham số có ý nghĩa ở tất cả các mẫu. Các phát hiện chứng minh là viên nang chứa 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> giải phóng kéo dài được làm ổn định chắc chắn đã bình thường hóa mức 25D, tăng mức 1,25D trong huyết thanh và dập tắt iPTH cao trong huyết tương mà không có tác dụng có ý nghĩa về mật lâm sàng lên Ca và P trong huyết thanh ở các liều thử nghiệm.

\*\*\*

Phần mô tả ở trên được hiểu rõ, và không có giới hạn không cần thiết nên được hiểu từ đó, như các thay đổi trong phạm vi sáng chế có thể được hiểu rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Xuyên suốt bản mô tả này và bộ yêu cầu bảo hộ sau, trừ khi ngữ cảnh quy định khác, từ “chứa” và các dạng biến đổi như “bao gồm” và “có chứa” sẽ được hiểu nghĩa là bao gồm số hoặc bước đã nêu hoặc nhóm các số hoặc các bước mà không loại trừ số hoặc bước khác hoặc nhóm các số hoặc các bước bất kỳ.

Xuyên suốt bản mô tả, chế phẩm được mô tả bao gồm thành phần hoặc vật liệu, sẽ được xem xét là chế phẩm cũng có thể bao gồm cơ bản, hoặc bao gồm, kết hợp bất kỳ của thành phần hoặc vật liệu đã nêu, trừ khi được mô tả khác. Tương tự, các phương pháp được mô tả bao gồm các bước cụ thể, sẽ được xem xét là các phương pháp cũng có thể bao gồm cơ bản, hoặc bao gồm, kết hợp bất kỳ của các bước đã nêu, trừ khi được mô tả khác. Sáng chế minh họa đã bộc lộ ở đây có thể sử dụng phù hợp mà không có thành phần hoặc bước không được bộc lộ một cách cụ thể ở đây.

Việc sử dụng phương pháp được bộc lộ ở đây, và các bước tách biệt của chúng, có thể được thực hiện bằng tay và/hoặc bằng sự trợ giúp của các thiết bị điện tử. Mặc dù quy trình được mô tả có viện dẫn đến các phương án cụ thể, người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực sẽ dễ dàng hiểu rõ các cách thực hiện hành động khác kết hợp với phương pháp có thể được sử dụng. Ví dụ, thứ tự khác nhau của các bước có thể được thay đổi mà không tách rời phạm vi của phương pháp, trừ khi được mô tả khác. Ngoài ra, một vài bước tách biệt có thể được kết hợp, bỏ qua, hoặc còn chia thành các bước bổ sung.

Tất cả các patent, các công bố và tài liệu tham khảo đã nêu trong bản mô tả này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung của chúng. Trong trường hợp mâu thuẫn giữa sáng chế và các patent, công bố và tài liệu tham khảo được viện dẫn, sáng chế nên đối chứng.

Các phương án được xem xét trong phần mô tả ở trên bao gồm các phương án được mô tả trong các đoạn được đánh số sau.

1. Chế phẩm giải phóng có kiểm soát hợp chất vitamin D chứa một trong hai hoặc cả hai 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> và 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, chế phẩm chứa chất nền liên kết theo cách giải phóng được và giải phóng có kiểm soát hợp chất vitamin D, chất nền này chứa dẫn xuất xenluloza.

2. Chế phẩm được làm ổn định để giải phóng có kiểm soát hợp chất vitamin D trong đường dạ dày ruột ở đối tượng dùng chế phẩm, chế phẩm này chứa hỗn hợp của:

một trong hai hoặc cả hai 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> và 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>;

và lượng hữu hiệu chất làm ổn định, tùy ý hợp chất xenluloza, để duy trì độ chênh lệch ít hơn 30% giữa lượng hợp chất vitamin D được giải phóng ở một thời điểm nhất định bất kỳ sau bốn giờ trong quá trình hòa tan *in vitro* sau hai tháng đặt trong các điều kiện bảo quản là 25°C và độ ẩm tương đối 60% và lượng được giải phóng ở cùng thời điểm hòa tan trong quá trình hòa tan *in vitro* được tiến hành trước khi đặt chế phẩm trong điều kiện bảo quản.

3. Chế phẩm được làm ổn định để giải phóng có kiểm soát hợp chất vitamin D, chế phẩm này chứa hỗn hợp của:

một trong hai hoặc cả hai 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> và 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>;

chất nền dạng sáp; và

chất làm ổn định, tùy ý là hợp chất xenluloza.

4. Chế phẩm được làm ổn định để giải phóng có kiểm soát hợp chất vitamin D trong đường dạ dày ruột ở đối tượng dùng chế phẩm, chế phẩm này chứa hỗn hợp của:

một trong hai hoặc cả hai 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> và 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>;

chất nền dạng sáp; và

chất làm ổn định, tùy ý là chất làm ổn định xenluloza.

5. Chế phẩm được làm ổn định để giải phóng có kiểm soát vitamin D, chế phẩm này chứa hỗn hợp của:

một trong hai hoặc cả hai 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> và 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>;

chất nền dạng sáp; và

lượng hữu hiệu của chất làm ổn định, tùy ý hợp chất xenluloza, để duy trì độ chênh lệch ít hơn 30% giữa lượng hợp chất vitamin D được giải phóng ở một thời điểm nhất định bất kỳ sau bốn giờ trong thử nghiệm hòa tan *in vitro* sau khi đặt trong hai tháng trong các điều kiện bảo quản là 25°C và độ ẩm tương đối 60% và lượng được giải phóng ở cùng thời điểm hòa tan trong quá trình hòa tan *in vitro* được tiến hành trước khi đặt chế phẩm trong các điều kiện bảo quản.

6. Chế phẩm được làm ổn định để giải phóng có kiểm soát hợp chất vitamin D trong đường dạ dày ruột ở đối tượng dùng chế phẩm, chế phẩm này chứa hỗn hợp của:

chất nền dạng sáp mang hoạt chất chứa một trong hai hoặc cả hai 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> và 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>; và

chất làm ổn định xenluloza;

trong đó chế phẩm giải phóng lượng 25-hydroxyvitamin D trong quá trình hòa tan *in vitro* sau hai tháng đặt trong điều kiện bảo quản ở 25°C và độ ẩm tương đối 60% thay đổi ở một thời điểm hòa tan nhất định so với lượng giải phóng ở cùng thời điểm hòa tan trong quá trình hòa tan *in vitro* được tiến hành trước khi đặt chế phẩm trong các điều kiện bảo quản là 30% hoặc ít hơn mà không có chất làm ổn định xenluloza.

7. Trong chế phẩm để giải phóng có kiểm soát hợp chất vitamin D trong đường dạ dày ruột ở đối tượng dùng chế phẩm, cải tiến bao gồm việc trộn chất làm ổn định xenluloza vào chế phẩm.

8. Trong chế phẩm để giải phóng có kiểm soát hợp chất vitamin D trong đường dạ dày ruột ở đối tượng dùng chế phẩm, cải tiến chứa lượng hữu hiệu hợp chất xenluloza được trộn trong chế phẩm để duy trì thay đổi ít hơn 30% lượng 25-hydroxyvitamin D được giải phóng trong quá trình hòa tan *in vitro* sau khi đặt trong các điều kiện bảo quản từ ít nhất một tháng ở 25°C và độ ẩm tương đối 60% ở một thời điểm hòa tan nhất định bất kỳ sau bốn giờ so với lượng được giải phóng ở cùng thời điểm hòa tan trong quá trình hòa tan *in vitro* được tiến hành trước khi đặt chế phẩm trong các điều kiện bảo quản.

9. Chế phẩm theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn nêu trên, trong đó hợp chất xenluloza hoặc chất làm ổn định xenluloza chứa xenluloza ete.

10. Chế phẩm theo đoạn 9, trong đó xenluloza ete được lựa chọn từ nhóm gồm metylxenluloza, hydroxyl propyl metylxenluloza, hydroxyl etyl metylxenluloza, hydroxyl etyl xenluloza, và hydroxyl propyl xenluloza.

11. Chế phẩm theo đoạn 9, trong đó hợp chất xenluloza hoặc chất làm ổn định xenluloza là hydroxyl propyl metylxenluloza.

12. Chế phẩm theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn nêu trên, trong đó chế phẩm giải phóng lượng 25-hydroxyvitamin D trong quá trình hòa tan *in vitro* sau khi đặt trong điều kiện bảo quản trong 2 tháng ở 25°C và độ ẩm tương đối 60% thay đổi ở một thời điểm hòa tan nhất định sau bốn giờ so với lượng giải phóng ở cùng thời điểm hòa tan trong quá trình hòa tan *in vitro* được tiến hành trước khi đặt chế phẩm trong các điều kiện bảo quản, là 30% hoặc ít hơn.

13. Chế phẩm theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn nêu trên, trong đó chế phẩm giải phóng lượng 25-hydroxyvitamin D trong quá trình hòa tan *in vitro* sau khi đặt trong điều kiện bảo quản trong một tháng ở 40°C và độ ẩm tương đối 75% thay đổi ở một thời điểm hòa tan nhất định sau bốn giờ so với lượng giải phóng ở cùng thời điểm hòa tan trong quá trình hòa tan *in vitro* được tiến hành trước khi đặt chế phẩm trong điều kiện bảo quản, là 30% hoặc ít hơn.

14. Chế phẩm theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn nêu trên, trong đó chất nền chứa chất nền dạng sáp chứa chất giải phóng có kiểm soát, chất nhũ hóa, và chất tăng cường sự hấp thu.

15. Chế phẩm theo đoạn 14, trong đó chất giải phóng có kiểm soát chứa parafin.

16. Chế phẩm theo đoạn 14 hoặc 15, trong đó chất nhũ hóa có giá trị HLB nhỏ hơn 7.

17. Chế phẩm theo đoạn 16, trong đó chất nhũ hóa chứa glyxerol monostearat.

18. Chế phẩm theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn 14 đến 17, trong đó chất tăng cường sự hấp thu có giá trị HLB nằm trong khoảng từ 13 đến khoảng 18.

19. Chế phẩm theo đoạn 18, trong đó chất tăng cường sự hấp thu là hỗn hợp của lauroyl macrogolglyxerit và lauroyl polyoxylglyxerit.

20. Chế phẩm theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn nêu trên, trong đó hợp chất vitamin D chứa 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>.

21. Chế phẩm theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn nêu trên, trong đó chế phẩm này còn chứa chất dẫn dạng dầu.

22. Chế phẩm theo đoạn 21, trong đó chất dẫn dạng dầu chứa dầu khoáng.

23. Chế phẩm theo đoạn 22, trong đó chế phẩm này chứa khoảng 20% trọng lượng là parafin, khoảng 20% trọng lượng đến khoảng 25% trọng lượng là glyxerol monostearat, khoảng 10% trọng lượng là hỗn hợp của lauroyl macrogolglyxerit và lauroyl polyoxylglyxerit, khoảng 30% trọng lượng đến khoảng 35% trọng lượng là dầu khoáng, và khoảng 10% trọng lượng đến khoảng 15% trọng lượng là hydroxyl propyl metylxenluloza.

24. Chế phẩm theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn nêu trên, trong đó chế phẩm này chứa glyxerol monostearat.

25. Chế phẩm theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn nêu trên, trong đó chế phẩm này chứa một hoặc nhiều glyxerit được polyglycol hóa.

26. Dược phẩm dạng liều giải phóng kéo dài ở dạng viên nang, viên nén, dạng được bao gói, viên bao đường, hoặc thuốc đạn chứa chế phẩm theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn nêu trên.

27. Dược phẩm dạng liều theo đoạn 26, trong đó dược phẩm này bao gồm viên nang hoặc viên nén.

28. Dược phẩm dạng liều theo đoạn 27, trong đó dược phẩm này bao gồm viên nang.

29. Dược phẩm dạng liều theo đoạn 26, trong đó dược phẩm này bao gồm viên nang, viên nén, dạng được bao gói, hoặc viên bao đường dùng qua đường miệng.

30. Dược phẩm dạng liều được làm ổn định theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn nêu trên trước đó, khác biệt ở chỗ, profin hòa tan tạo ra việc giải phóng hợp chất vitamin D

nhỏ hơn 30% ở 2 giờ;

nhiều hơn 45% ở 6 giờ; và

nhiều hơn 80% ở 12 giờ.

31. Dược phẩm dạng liều theo đoạn 26, trong đó lượng được hợp chất vitamin D giải phóng ở 6 giờ nhỏ hơn 60%.

32. Dược phẩm dạng liều dùng qua đường miệng giải phóng kéo dài được làm ổn định chứa hợp chất vitamin D, khác biệt ở chỗ, profin hòa tan *in vitro* tạo ra việc giải phóng hợp chất vitamin D

nhỏ hơn 30% ở 100 đến 140 phút;

nhiều hơn 45% ở 5 đến 7 giờ; và

nhiều hơn 80% ở 11 đến 13 giờ.

33. Dược phẩm dạng liều theo đoạn 32, trong đó việc giải phóng hợp chất vitamin D

nhỏ hơn 30% ở 2 giờ;

nhiều hơn 45% ở 6 giờ; và

nhiều hơn 80% ở 12 giờ.

34. Dược phẩm dạng liều theo đoạn 32 hoặc 33, trong đó việc giải phóng hợp chất vitamin D ở 5 đến 7 giờ là nhỏ hơn 60%.

35. Dược phẩm dạng liều theo đoạn 34, trong đó việc giải phóng hợp chất vitamin D ở 6 giờ là nhỏ hơn 60%.

36. Dược phẩm dạng liều dùng qua đường miệng giải phóng kéo dài được làm ổn định chứa hợp chất vitamin D, khác biệt ở chỗ, profin hòa tan *in vitro* tạo ra việc giải phóng hợp chất vitamin D

khoảng từ 20% đến khoảng 40% ở 2 giờ;

ít nhất 35% ở 6 giờ; và

ít nhất 70% ở 12 giờ.

37. Dược phẩm dạng liều theo đoạn 36, trong đó việc giải phóng hợp chất vitamin D

khoảng 25% đến khoảng 35% ở 2 giờ;

ít nhất 40% ở 6 giờ; và

ít nhất 75% ở 12 giờ.

38. Dược phẩm dạng liều theo đoạn 36 hoặc 37, trong đó việc giải phóng hợp chất vitamin D là 75% hoặc ít hơn ở 6 giờ.

39. Dược phẩm dạng liều theo đoạn 38, trong đó việc giải phóng hợp chất vitamin D là 65% hoặc ít hơn ở 6 giờ.

40. Dược phẩm dạng liều theo đoạn 39, trong đó việc giải phóng hợp chất vitamin D là 60% hoặc ít hơn ở 6 giờ.

41. Dược phẩm dạng liều giải phóng kéo dài được làm ổn định chứa hợp chất vitamin D khác biệt ở chỗ,  $t_{max}$  sau sử dụng dược phẩm dạng liều này cho bệnh nhân là ít nhất 4 giờ.
42. Dược phẩm dạng liều theo đoạn 41, trong đó  $t_{max}$  là ít nhất 8 giờ.
43. Dược phẩm dạng liều theo đoạn 42, trong đó  $t_{max}$  là ít nhất 12 giờ.
44. Dược phẩm dạng liều theo đoạn 43, trong đó  $t_{max}$  là ít nhất 18 giờ.
45. Dược phẩm dạng liều theo đoạn 44, trong đó  $t_{max}$  là ít nhất 20 giờ.
46. Dược phẩm dạng liều theo đoạn 45, trong đó  $t_{max}$  là ít nhất 24 giờ.
47. Dược phẩm dạng liều theo đoạn 46, trong đó  $t_{max}$  là ít nhất 28 giờ.
48. Dược phẩm dạng liều theo đoạn 41, trong đó  $t_{max}$  nằm trong khoảng từ 4 đến 96 giờ.
49. Dược phẩm dạng liều theo đoạn 48, trong đó  $t_{max}$  nằm trong khoảng từ 18 đến 30 giờ.
50. Dược phẩm dạng liều theo đoạn 49, trong đó  $t_{max}$  nằm trong khoảng từ 13 đến 28 giờ.
51. Dược phẩm dạng liều theo đoạn 50, trong đó  $t_{max}$  là khoảng 28 giờ.
52. Dược phẩm dạng liều giải phóng kéo dài được làm ổn định chứa hợp chất 25-hydroxyvitamin D, dược phẩm dạng liều này khác biệt ở chỗ tạo ra  $C_{max}$  được điều chỉnh dựa trên mức cơ sở tính theo microgam của 25-hydroxyvitamin D nằm trong khoảng từ 0,0133 ng/mL đến khoảng 0,04 ng/mL khi được dùng cho người trưởng thành.
53. Dược phẩm dạng liều giải phóng kéo dài được làm ổn định chứa hợp chất 25-hydroxyvitamin D, trong đó lượng hữu hiệu dược phẩm dạng liều được sử dụng cho bệnh nhân để tạo ra  $C_{max}$  được điều chỉnh dựa trên mức cơ sở nhỏ nhất bằng khoảng 0,2 ng/mL và nhỏ hơn 110 ng/mL.

54. Dược phẩm dạng liều theo đoạn 53, trong đó  $C_{max}$  được điều chỉnh dựa trên mức cơ sở nằm trong khoảng từ 0,2 đến khoảng 24 ng/mL.

55. Dược phẩm dạng liều giải phóng kéo dài được làm ổn định chứa hợp chất 25-hydroxyvitamin D, trong đó lượng hữu hiệu dược phẩm dạng liều được sử dụng cho bệnh nhân để tạo ra  $AUC_{0-inf}$  được điều chỉnh dựa trên mức cơ sở ít nhất bằng 52 ng\*giờ/mL và nhỏ hơn 34500 ng\*giờ/mL.

56. Dược phẩm dạng liều theo đoạn 55, trong đó  $AUC_{0-inf}$  được điều chỉnh dựa trên mức cơ sở nằm trong khoảng 52 ng\*giờ/mL đến khoảng 12000 ng\*giờ/mL.

57. Phương pháp bổ sung vitamin D bao gồm việc cho đối tượng có nhu cầu sử dụng chế phẩm hoặc dược phẩm dạng liều theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn trước đó.

58. Phương pháp điều trị hoặc phòng bệnh với bệnh phản ứng vitamin D ở đối tượng bao gồm việc cho đối tượng này sử dụng chế phẩm hoặc dược phẩm dạng liều theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn trước đó.

59. Phương pháp theo đoạn 58, trong đó bệnh này được chọn từ bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư vú, phổi, da, u melanin, ruột kết, kết trực tràng, trực tràng, tuyến tiền liệt và xương), bệnh tự miễn, ví dụ, bệnh đái tháo đường loại I, đa xơ cứng, thấp khớp, viêm đa cơ, viêm bì cơ, xơ cứng bì, chứng xơ hóa, Bệnh Grave, Bệnh Hashimoto, thải bỏ mẫu ghép nhanh hoặc mạn tính, bệnh vật cây ghép phản ứng lại vật chủ nhanh hoặc mạn tính, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng Sjogren, eczema và bệnh vẩy nến, viêm da, bao gồm viêm da tạng dị ứng, viêm da tiếp xúc, viêm da dị ứng và/hoặc viêm da mạn tính, các bệnh viêm, ví dụ, bệnh suyễn, bệnh nghẽn phổi mạn tính, bệnh thận đa nang, hội chứng buồng trứng đa nang, viêm tuyến tụy, viêm thận, bệnh viêm gan, và/hoặc nhiễm trùng, cao huyết áp, bệnh tim mạch, ví dụ, các đối tượng bị xơ vữa động mạch, xơ cứng động mạch, bệnh động mạch vành, bệnh mạch máu não, bệnh mạch máu ngoại biên, nhồi máu cơ tim, thiếu máu cục bộ, thiếu máu não, tai biến mạch máu não, bệnh suy tim sung huyết, bệnh cơ tim, bệnh béo phì hoặc các bệnh rối loạn trọng lượng khác, rối loạn lipid (ví dụ máu nhiễm mỡ, rối loạn mỡ máu bao gồm rối loạn mỡ máu liên quan đến đái tháo đường

và rối loạn mỡ máu hỗn tạp hypoalphalipoproteinemia, tăng mỡ máu, tăng cholesterol máu, và HDL (high density lipoprotein - lipoprotein tỷ trọng cao) thấp), rối loạn chuyển hóa (ví dụ hội chứng chuyển hóa, bệnh đái tháo đường tuýp II, bệnh đái tháo đường tuýp I, tăng insulin trong máu, rối loạn dung nạp đường, kháng insulin, biến chứng đái tháo đường bao gồm bệnh thần kinh, bệnh thận, bệnh loãng xương, bệnh vồng mạc, chứng lở loét bàn chân và đục thể thủy tinh do bệnh đái tháo đường), và/hoặc huyết khối.

60. Phương pháp theo đoạn 59, trong đó bệnh được chọn từ (i) trong tuyến cận giáp-- chứng giảm năng tuyến cận giáp, giảm năng tuyến cận giáp giả, chứng tăng năng tuyến cận giáp thứ phát; (ii) trong tuyến tụy--bệnh đái tháo đường; (iii) trong tuyến giáp-- ung thư tuyến giáp thể tủy; (iv) trong da--bệnh vẩy nến; lành vết thương; (v) trong phổi-- bệnh u hạt lympho lành tính và bệnh lao; (vi) trong thận-- bệnh thận mạn tính, giảm photphat trong máu VDRR, bệnh còi xương phụ thuộc vitamin D; (vii) trong xương--điều trị động kinh, bệnh xương sụn giòn, bệnh viêm xương xơ nang, bệnh nhuyễn xương, bệnh loãng xương, thiếu xương, xơ cứng xương, bệnh loạn dưỡng xương thận, bệnh còi xương; (viii) trong ruột--đôi kháng glucocorticoid, tăng canxi trong máu không rõ nguyên nhân, hội chứng hấp thụ kém, chứng phân mỡ, bệnh tiêu chảy mỡ nhiệt đới; và (ix) rối loạn tự miễn dịch.

61. Phương pháp theo đoạn 60, trong đó bệnh nêu trên được chọn từ bệnh ung thư, rối loạn da (ví dụ bệnh vẩy nến), rối loạn tuyến cận giáp (ví dụ, chứng tăng năng tuyến cận giáp và chứng tăng năng tuyến cận giáp thứ phát), rối loạn xương (ví dụ, bệnh loãng xương) và rối loạn tự miễn dịch.

62. Phương pháp theo đoạn 61, trong đó bệnh nêu trên là chứng tăng năng tuyến cận giáp thứ phát.

63. Phương pháp theo đoạn 62, trong đó đối tượng bị mắc bệnh thận mạn tính (chronic kidney disease - CKD).

64. Phương pháp theo đoạn 63, trong đó CKD là ở giai đoạn 3 hoặc 4.

65. Phương pháp theo đoạn 64, trong đó bệnh nhân bị thiếu vitamin D.

66. Phương pháp theo đoạn bất kỳ trong số các đoạn trước đó, trong đó bệnh nhân là người.
67. Phương pháp theo đoạn 66, trong đó người này là người trưởng thành.
68. Chế phẩm về cơ bản được mô tả trong bản mô tả này.

### Yêu cầu bảo hộ

1. Chế phẩm dùng qua đường miệng giải phóng có kiểm soát hợp chất vitamin D chứa một trong hai hoặc cả hai 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> và 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, chế phẩm này chứa chất nền liên kết theo cách giải phóng được và giải phóng có kiểm soát hợp chất vitamin D, chất nền này chứa ete xenluloza, trong đó ete xenluloza này có mặt với lượng ít nhất là 5% chế phẩm, dựa trên tổng trọng lượng chế phẩm không bao gồm lớp phủ hoặc vỏ bổ sung bất kỳ (% trọng lượng).

2. Chế phẩm dùng qua đường miệng được làm ổn định để giải phóng có kiểm soát hợp chất vitamin D, chế phẩm này chứa hỗn hợp gồm:

một trong hai hoặc cả hai 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> và 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>;

chất nền dạng sáp; và

chất làm ổn định, chứa ete xenluloza, trong đó ete xenluloza này có mặt với lượng ít nhất là 5% chế phẩm, dựa trên tổng trọng lượng chế phẩm không bao gồm lớp phủ hoặc vỏ bổ sung bất kỳ (% trọng lượng).

3. Chế phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó chế phẩm này chứa hỗn hợp gồm:

một trong hai hoặc cả hai 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> và 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>;

chất nền dạng sáp; và

lượng hữu hiệu chất làm ổn định, chứa ete xenluloza, để duy trì sự chênh lệch ít hơn 30% giữa lượng hợp chất vitamin D được giải phóng ở một thời điểm nhất định bất kỳ sau bốn giờ trong thử nghiệm hòa tan *in vitro* sau khi đặt trong hai tháng trong các điều kiện bảo quản là 25°C và độ ẩm tương đối 60% và lượng được giải phóng ở cùng thời điểm hòa tan trong quá trình hòa tan *in vitro* được tiến hành trước khi đặt chế phẩm trong các điều kiện bảo quản.

4. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-3, trong đó chế phẩm này chứa:

chất nền dạng sáp mang hoạt chất chứa một trong hai hoặc cả hai 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> và 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>; và

chất làm ổn định xenluloza;

trong đó chế phẩm giải phóng lượng 25-hydroxyvitamin D trong quá trình hòa tan *in vitro* sau khi đặt trong hai tháng trong các điều kiện bảo quản là 25°C và độ ẩm tương đối 60% mà thay đổi ở một thời điểm hòa tan nhất định bất kỳ so với lượng được giải phóng ở cùng thời điểm hòa tan trong quá trình hòa tan *in vitro* được tiến hành trước khi đặt chế phẩm trong các điều kiện bảo quản là 30% hoặc ít hơn khi không có chất làm ổn định xenluloza.

5. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-4, trong đó ete xenluloza chứa:

(a) ete xenluloza được chọn từ nhóm gồm metylxenluloza, hydroxyl propyl metylxenluloza, hydroxyl etyl metylxenluloza, hydroxyl etyl xenluloza, hydroxyl propyl xenluloza; hoặc

(b) hydroxyl propyl metylxenluloza.

6. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-5, trong đó chất nền chứa chất nền dạng sáp chứa chất giải phóng có kiểm soát, chất nhũ hóa, và chất tăng cường sự hấp thu.

7. Chế phẩm theo điểm 6, trong đó:

(a) chất giải phóng có kiểm soát chứa parafin; và/hoặc

(b) chất nhũ hóa có giá trị HLB nhỏ hơn 7, trong đó tùy ý chất nhũ hóa chứa glyxerol monostearat; và/hoặc

(c) chất tăng cường sự hấp thu có giá trị HLB nằm trong khoảng từ 13 đến 18, trong đó tùy ý chất tăng cường sự hấp thu là hỗn hợp của lauroyl macrogolglyxerit và lauroyl polyoxylglyxerit.

8. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm 6-7, trong đó chế phẩm này còn chứa:

(a) chất dẫn dạng dầu; hoặc

(b) dầu khoáng.

9. Chế phẩm theo điểm 8, trong đó chế phẩm này chứa khoảng 20% trọng lượng parafin, khoảng 20% trọng lượng đến khoảng 25% trọng lượng glyxerol monostearat, khoảng 10% trọng lượng hỗn hợp của lauroyl macrogolglyxerit và lauroyl polyoxylglyxerit, khoảng 30% trọng lượng đến khoảng 35% trọng lượng dầu khoáng, và khoảng 10% trọng lượng đến khoảng 15% trọng lượng hydroxyl propyl metylxenluloza.
10. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm 6-9, trong đó chế phẩm này chứa:
- (a) glyxerol monostearat; và/hoặc
  - (b) một hoặc nhiều glyxerit được polyglycol hóa.
11. Dược phẩm dạng liều giải phóng kéo dài ở dạng viên nang, viên nén, dạng được bao gói, hoặc viên bao đường chứa chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-10.

1/10

Fig.1A

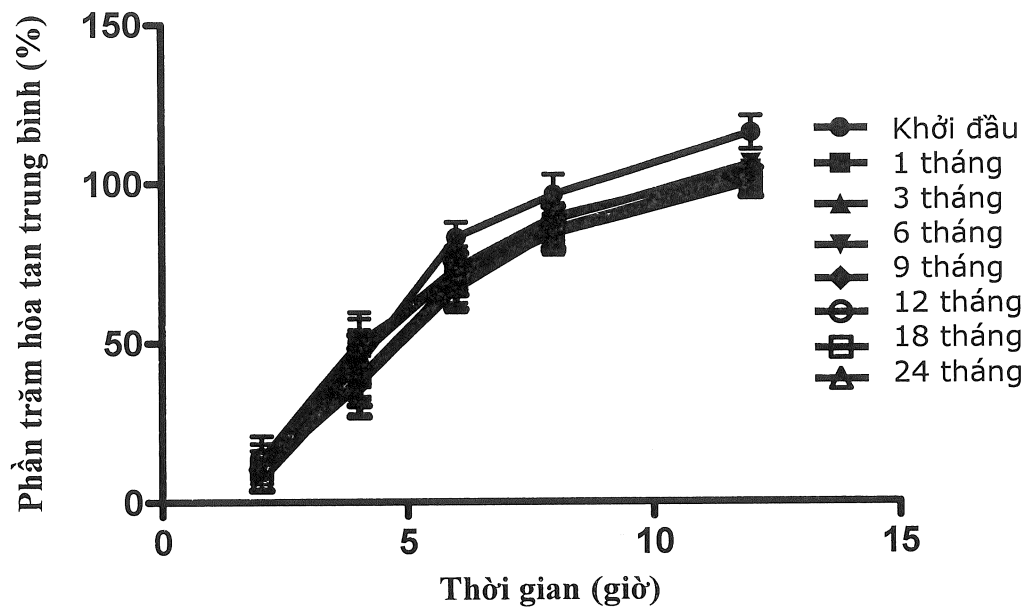
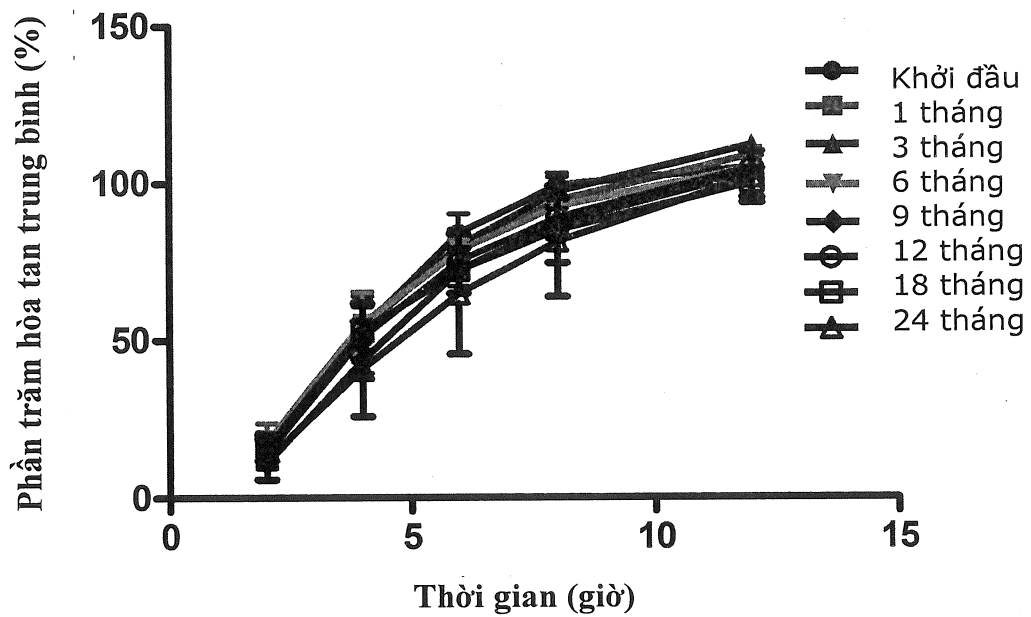
**30  $\mu$ g - 25°C/60%RH**

Fig.1B

**60  $\mu$ g - 25°C/60% RH**

2/10

Fig.1C

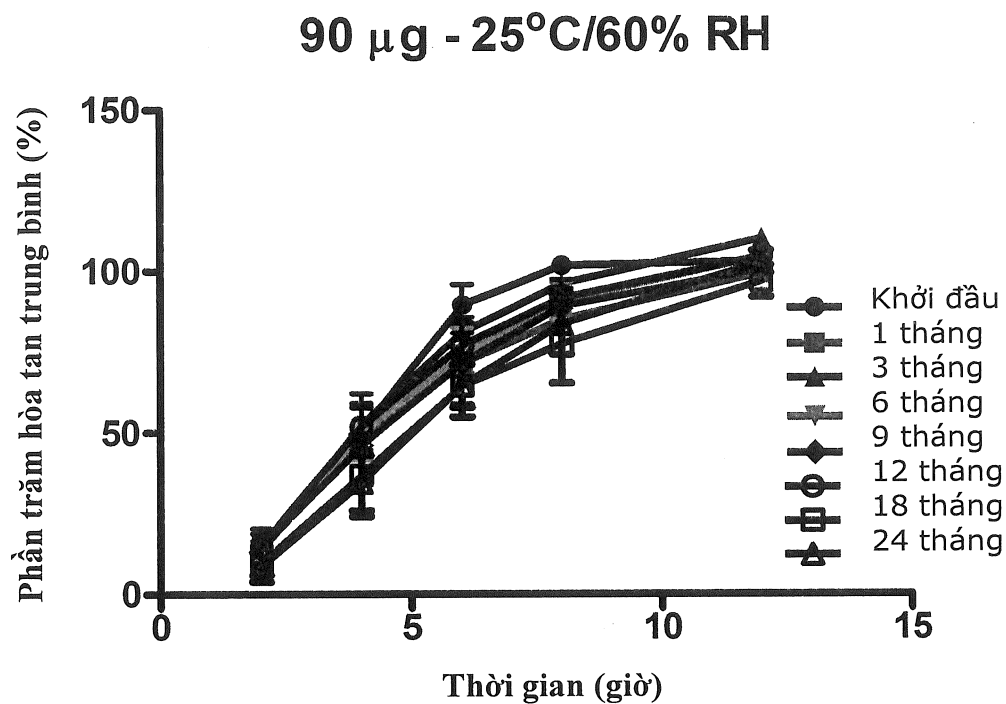
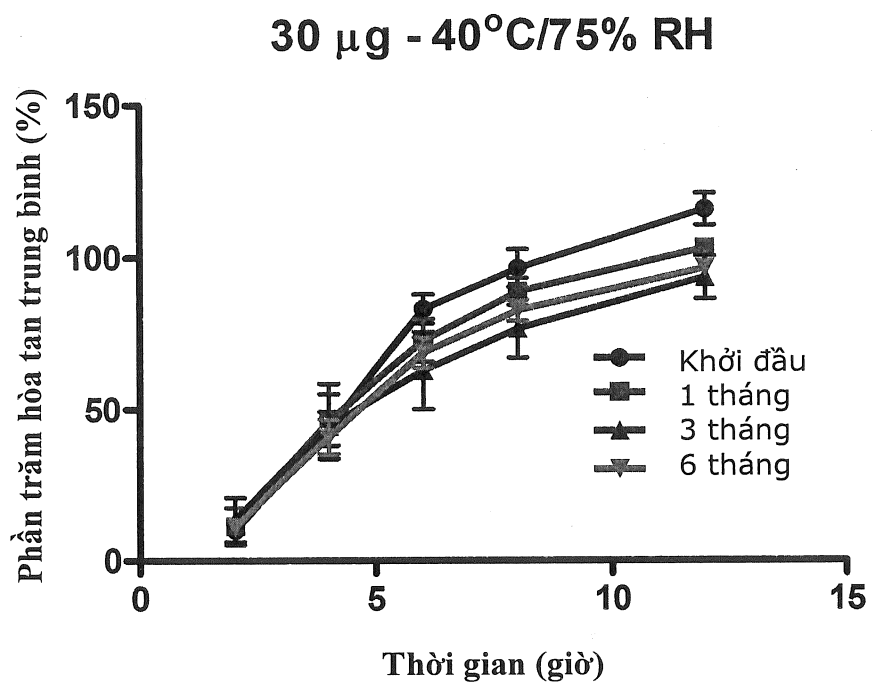


Fig.2A



3/10

Fig.2B

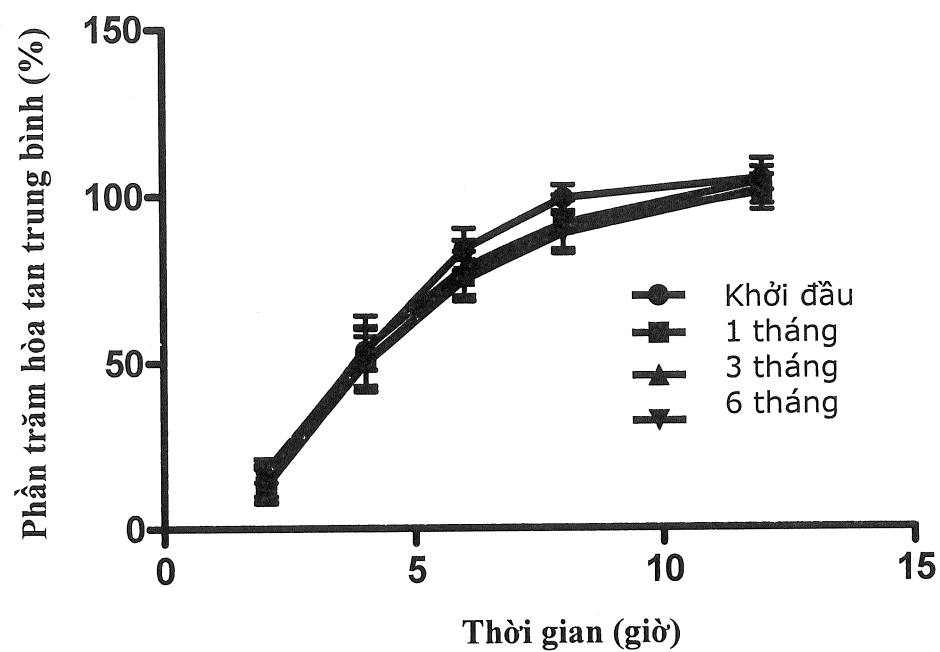
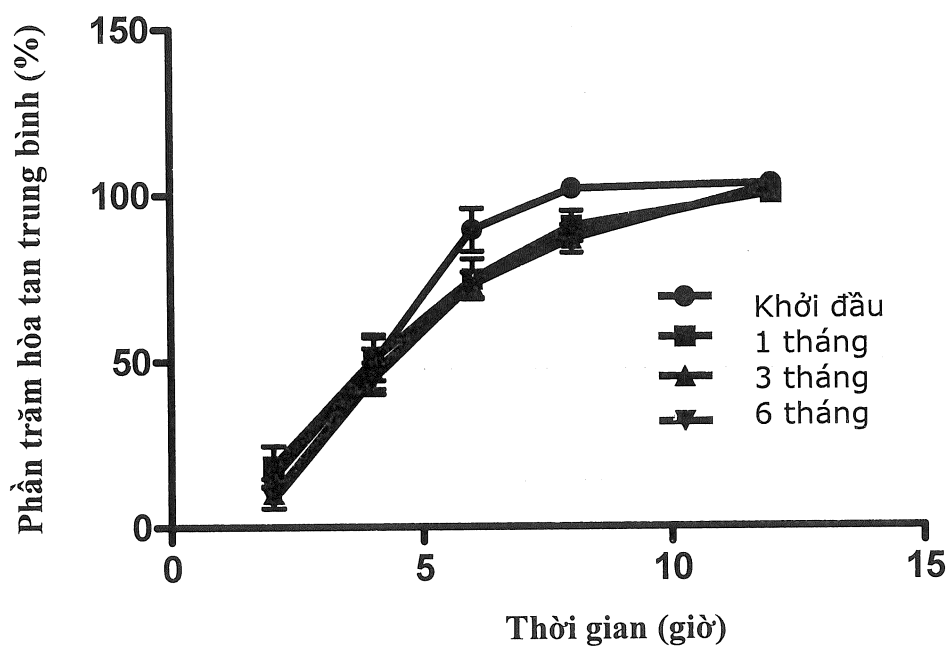
**60  $\mu$ g - 40°C/75% RH**

Fig.2C

**90  $\mu$ g - 40°C/75% RH**

4/10

Fig.3

Fig.3A

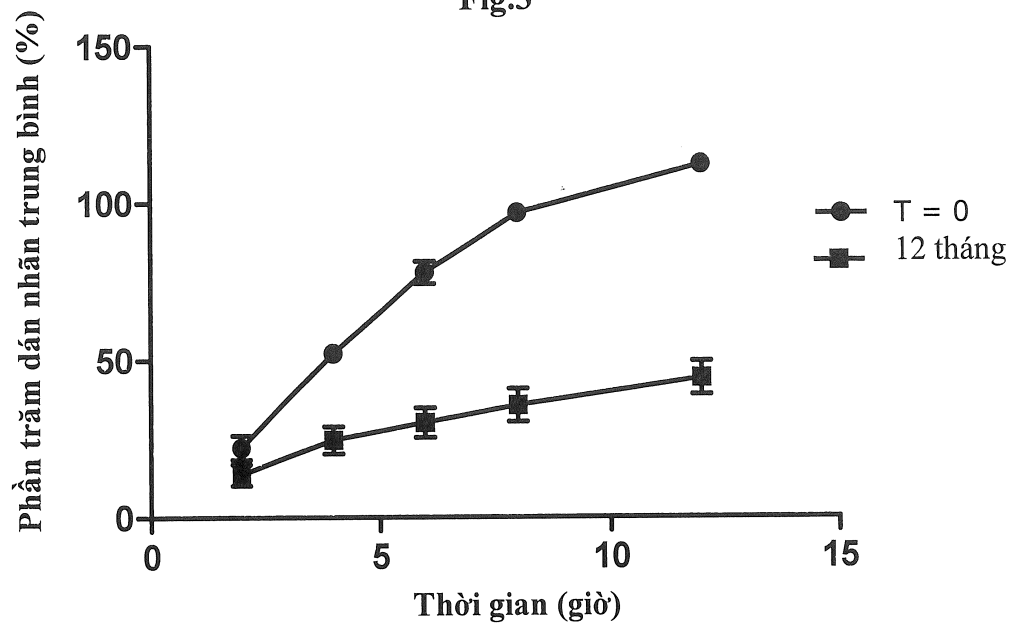
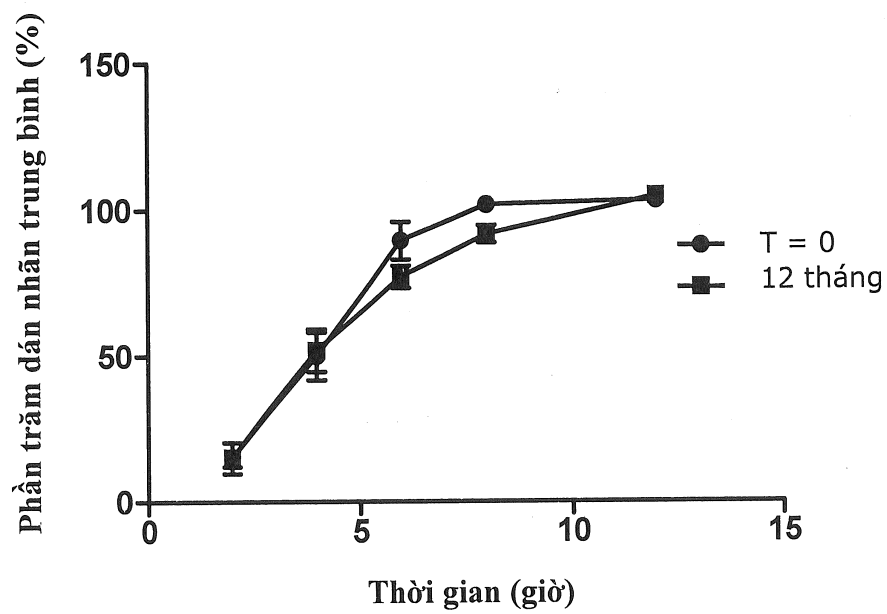
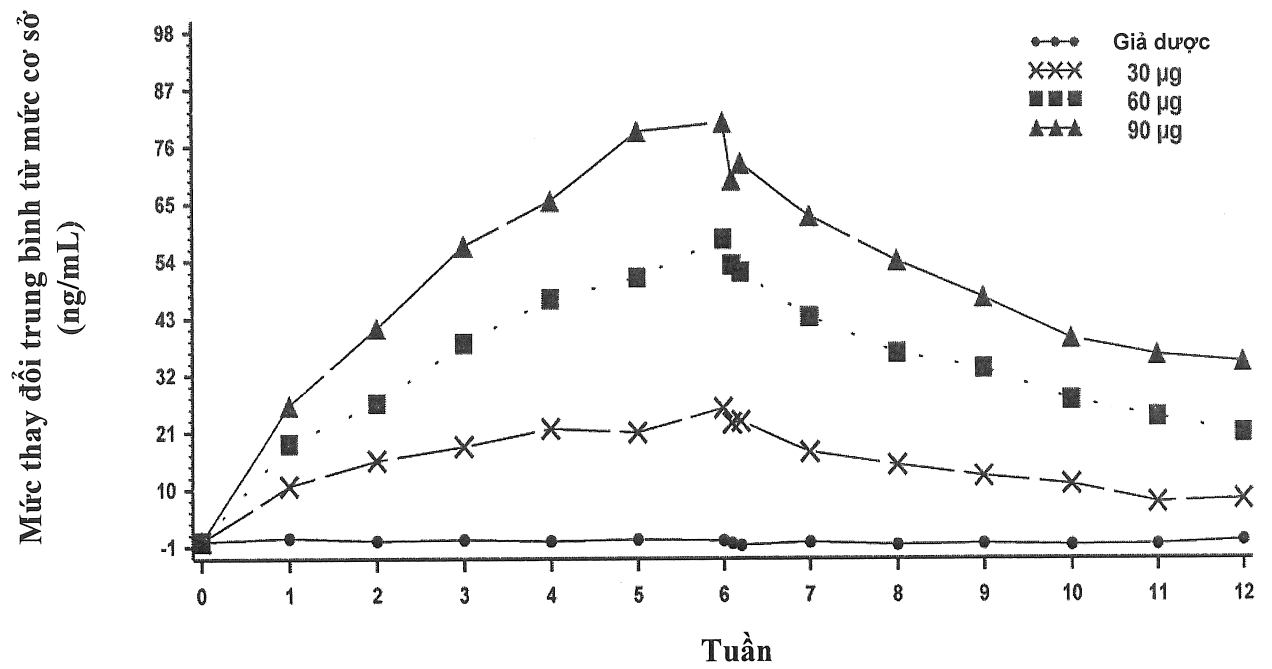


Fig.3B



5/10

Fig.4



6/10

Fig. 5

| Các đặc tính                          | Giả dược<br>N=29         | 30µg<br>N=12              | 60µg<br>N=16               | 90µg<br>N=14                |
|---------------------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Mức cơ sở<br>(ng/mL)                  | 16,23 (8,29)             | 16,21 (7,34)              | 19,79 (8,69)               | 18,37 (9,77)                |
| Trung bình (SD)                       | 12,87                    | 17,24                     | 21,21                      | 16,65                       |
| Trung bình<br>Cực tiểu, Cực đại       | 4,35; 30,43              | 5,02; 25,83               | 5,83; 32,45                | 6,67; 38,86                 |
| C <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>1</sup> |                          |                           |                            |                             |
| Trung bình (SD)                       | 3,58 (3,61)              | 27,75 (8,21)              | 60,33 (18,97)              | 85,69 (26,90)               |
| Trung bình<br>Cực tiểu, Cực đại       | 2,97<br>-0,58; 13,83     | 28,13<br>10,75; 43,39     | 60,77<br>30,31; 89,54      | 76,04<br>55,44; 146,35      |
| AUC <sub>0-6 tuần</sub> (ngd/mL)      |                          |                           |                            |                             |
| Trung bình (SD)                       | 9,19 (85,66)             | 689,15 (238,14)           | 1477,80 (360,22)           | 2060,95 (586,86)            |
| Trung bình<br>Cực tiểu, Cực đại       | 22,62<br>-171,75; 214,62 | 657,19<br>303,97; 1208,29 | 1472,18<br>685,75; 2141,08 | 1896,27<br>1316,39; 3206,31 |
| T <sub>max</sub> (d) <sup>1</sup>     |                          |                           |                            |                             |
| Trung bình (SD)                       | 34,97 (30,79)            | 37,75 (10,41)             | 41,13 (5,24)               | 42,50 (5,06)                |
| Trung bình<br>Cực tiểu, Cực đại       | 23,00<br>1,00; 87,00     | 42,50<br>8,00; 44,00      | 43,00<br>29,00; 45,00      | 43,00<br>35,00; 56,00       |
| T <sub>1/2</sub> (d) <sup>1</sup>     |                          |                           |                            |                             |
| Trung bình (SD)                       | - (-)                    | 25,32 (13,98)             | 32,67 (8,59)               | 49,52 (51,09)               |
| Trung bình<br>Cực tiểu, Cực đại       | -<br>-, -                | 24,06<br>5,16; 49,35      | 30,85<br>19,44; 48,11      | 36,32<br>23,15; 224,03      |

<sup>1</sup>Dữ liệu lên tới EOS

7/10

Fig.6

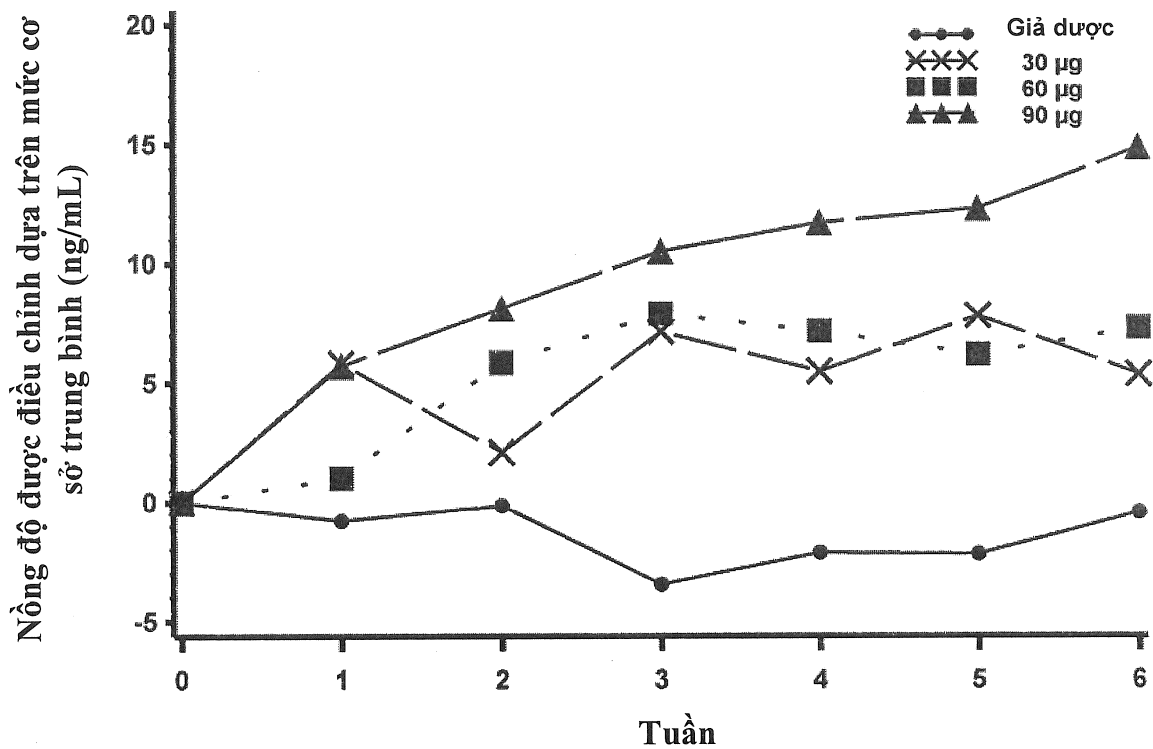


Fig.7

| Các đặc tính                      | Già được<br>N=29 | 30µg<br>N=12     | 60µg<br>N=16    | 90µg<br>N=14    |
|-----------------------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| Giá trị cơ sở (ng/mL)             | 23,14 (12,51)    | 18,47 (7,97)     | 20,96 (6,56)    | 21,38 (7,70)    |
| Trung bình (SD)                   | 18,57            | 15,52            | 18,73           | 21,02           |
| Trung bình                        | 7,00; 52,07      | 5,07; 30,67      | 12,77; 33,63    | 10,70; 36,63    |
| Cực tiểu, Cực đại                 |                  |                  |                 |                 |
| $C_{max}$ (ng/mL) <sup>1</sup>    | 9,07 (7,99)      | 18,05 (20,24)    | 16,58 (9,30)    | 23,71 (13,63)   |
| Trung bình (SD)                   | 7,30             | 9,95             | 17,35           | 20,92           |
| Trung bình                        | -1,57; 34,13     | 3,53; 78,37      | -10,33; 29,90   | 5,50; 48,30     |
| Cực tiểu, Cực đại                 |                  |                  |                 |                 |
| $AUC_{0-6 \text{ tuần}}$ (ngd/mL) | -44,08(262,50)   | 252,70 (390,07)  | 198,86 (295,73) | 396,03 (291,81) |
| Trung bình (SD)                   | -12,17           | 165,83           | 290,33          | 393,36          |
| Trung bình                        | -726,25; 509,95  | -112,18; 1295,40 | -593,93; 553,00 | 72,05; 1186,60  |
| Cực tiểu, Cực đại                 |                  |                  |                 |                 |
| $T_{max}$ (d) <sup>1</sup>        | 21,55 (16,86)    | 30,67 (8,12)     | 25,19 (10,81)   | 26,64 (13,30)   |
| Trung bình (SD)                   | 23,00            | 30,00            | 22,50           | 23,00           |
| Trung bình                        | 1,00; 44,00      | 16,00; 42,00     | 8,00; 43,00     | 7,00; 44,00     |
| Cực tiểu, Cực đại                 |                  |                  |                 |                 |

<sup>1</sup>Dữ liệu lên tới EOS

8/10

Fig.8

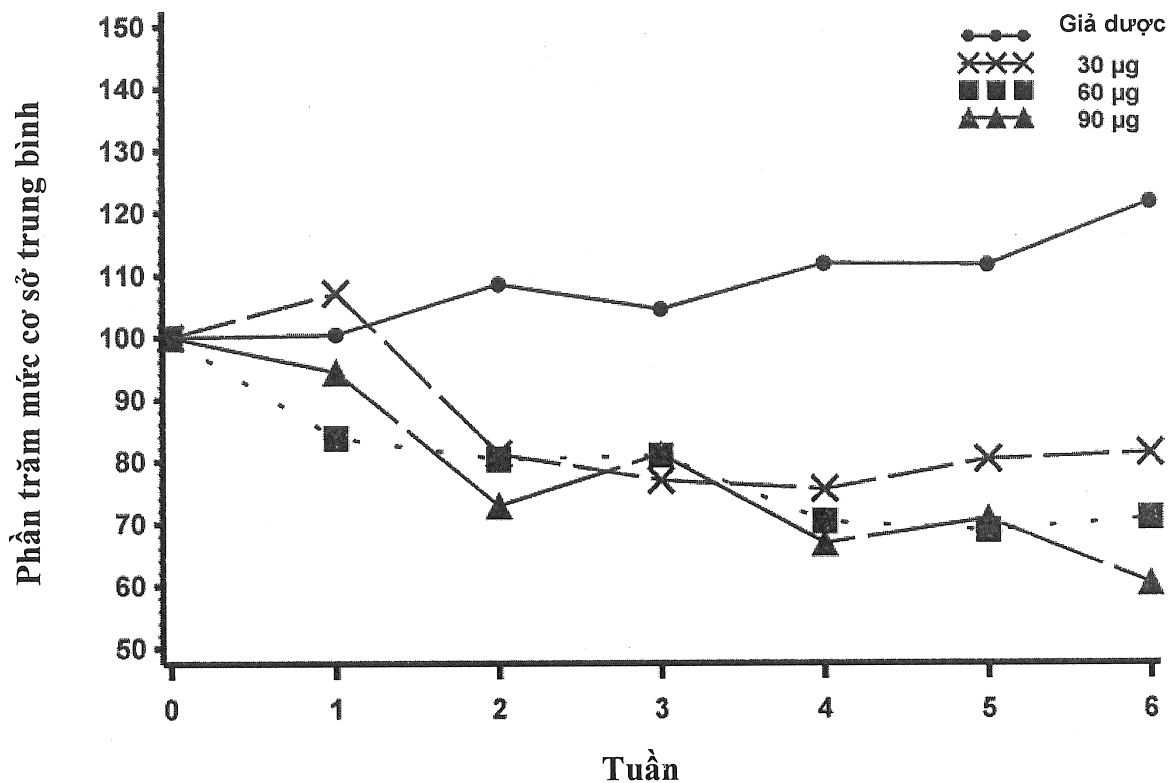


Fig.9

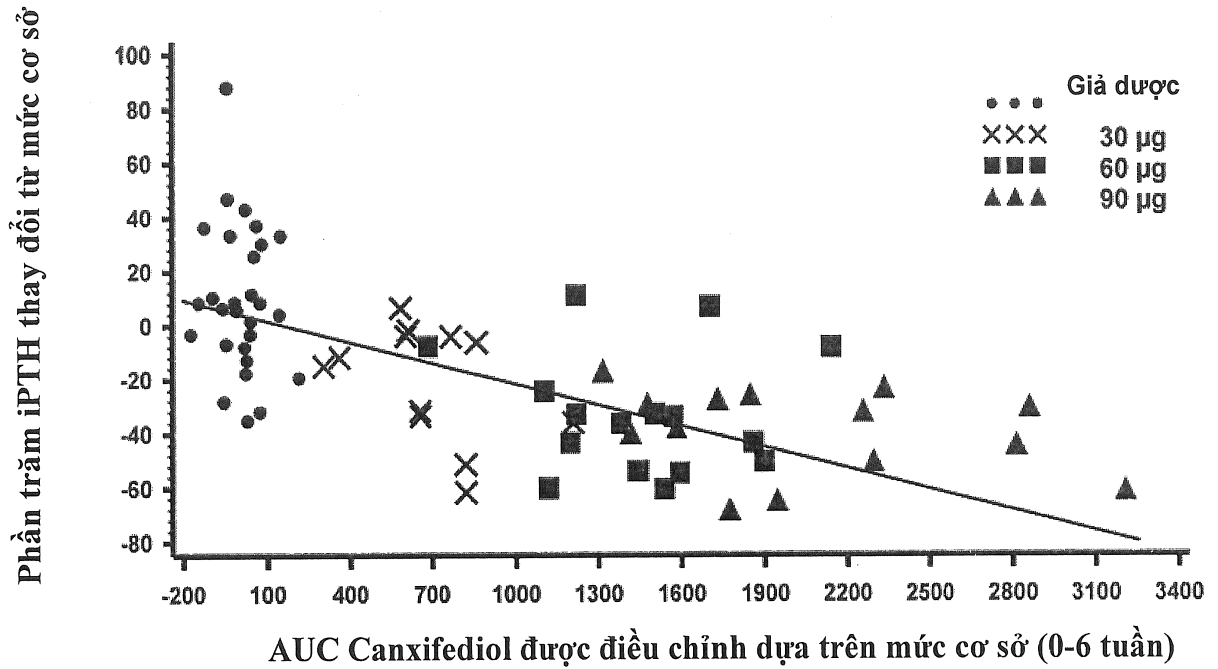
| Các đặc tính                                 | Giả dược<br>N=29  | 30µg<br>N=12      | 60µg<br>N=16      | 90µg<br>N=14      |
|----------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| <b>Giá trị cơ sở<sup>1</sup><br/>(ng/mL)</b> |                   |                   |                   |                   |
| Trung bình (SD)                              | 144,62 (67,47)    | 156,28 (57,92)    | 118,46 (25,89)    | 155,88 (58,51)    |
| Trung bình                                   | 130,63            | 161,22            | 113,78            | 135,08            |
| Cực tiểu, Cực đại                            | 64,10; 323,27     | 81,03; 253,97     | 82,23; 167,85     | 96,33; 291,25     |
| <b>C<sub>min</sub> (ng/mL)</b>               |                   |                   |                   |                   |
| Trung bình (SD)                              | -38,80 (33,35)    | -67,84 (36,71)    | -63,09 (21,57)    | -86,04 (37,39)    |
| Trung bình                                   | -32,63            | -62,48            | -63,33            | -80,51            |
| Cực tiểu, Cực đại                            | -133,03; -3,90    | -140,27; -29,83   | -104,77; -24,83   | -184,10; -41,27   |
| <b>AUC<sub>0-6 tuần</sub> (ngd/mL)</b>       |                   |                   |                   |                   |
| Trung bình (SD)                              | 176,02 (1575,81)  | -896,76 (1215,80) | -1322,53 (723,32) | -1560,91 (820,99) |
| Trung bình                                   | 180,95            | -1029,50          | -1325,92          | -1303,40          |
| Cực tiểu, Cực đại                            | -3059,00; 4463,65 | -2812,60; 1457,05 | -2228,40; -177,45 | -3743,70; -575,75 |
| <b>T<sub>min</sub> (d)<sup>1</sup></b>       |                   |                   |                   |                   |
| Trung bình (SD)                              | 21,14 (14,21)     | 32,08 (8,53)      | 29,38 (10,39)     | 32,29 (12,61)     |
| Trung bình                                   | 21,00             | 32,50             | 32,00             | 37,00             |
| Cực tiểu, Cực đại                            | 1,00; 44,00       | 15,00; 42,00      | 8,00; 43,00       | 8,00; 44,00       |

<sup>1</sup>Mức cơ sở là trung bình của lượt 1 (hoặc 2 nếu rửa trôi), 3, và 4.

9/10

Fig.10

## Canxifediol



10/10

Fig.11

