

(72) 발명자

클라인, 어윈

미국 11030 뉴욕주 맨하셋 라쿠어 로드 8

팜린, 찰스, 엘.

미국 27517 노스 캐롤라이나주 채플 힐 슬리피 할
로우 로드 608

레이놀즈, 데이비드 존

미국 27702 노스 캐롤라이나주 더럼 선 벨리 드라
이브 4508

실즈, 케빈, 에이치.

미국 27523-5412 노스 캐롤라이나주 아팩스 마캄
레인 200

특허청구의 범위

청구항 1

리오티로닌 (liothyronine) 또는 그의 의약적으로 허용가능한 염을 포함하고, 여기서 의약 조성물의 투여 후 2 시간이 되기 전에는, 리오티로닌의 혈장 농도가 기준 농도의 3.5 배가 넘게 리오티로닌 기준 농도를 초과하지는 않으며, 조성물의 투여는 심장 유해 효과의 발생의 빈도를 감소시키거나 제거하는 것인, 지속 방출 경구용 의약 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 심장 유해 효과는 심박수의 요동, 빠르거나 불규칙한 심박, 심장 두근거림, 혈압의 상승, 심장마비 위험성 증가, 가슴 통증, 및 울혈성 심부전으로 구성되는 군에서 선택되는 증상 중 하나 이상인 의약 조성물.

청구항 3

제 1항에 있어서, 의약 조성물의 투여 후 1시간이 되기 전에는, 리오티로닌의 혈장 농도가 기준 농도의 3.5 배가 넘게 리오티로닌 기준 농도를 초과하지는 않는 것인 의약 조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서, 투여시, 리오티로닌의 혈장 농도가 기준 농도의 3 배가 넘게 기준 농도를 초과하지는 않는 것인 의약 조성물.

청구항 5

제 1항에 있어서, 투여시, 리오티로닌의 혈장 농도가 기준 농도의 2.5 배가 넘게 기준 농도를 초과하지는 않는 것인 의약 조성물.

청구항 6

제 1항에 있어서, 투여시, 리오티로닌의 혈장 농도가 기준 농도의 2 배가 넘게 기준 농도를 초과하지는 않는 것인 의약 조성물.

청구항 7

제 1항에 있어서, 투여시, 리오티로닌의 혈장 농도가 기준 농도의 1.5 배가 넘게 기준 농도를 초과하지는 않는 것인 의약 조성물.

청구항 8

제 1항에 있어서, 리오티로닌 또는 그의 의약적으로 허용가능한 염의 영-차 방출 속도 (zero-order release rate)를 나타내는 의약 조성물.

청구항 9

제 1항에 있어서, 리오티로닌 또는 그의 의약적으로 허용가능한 염의 일-차 방출 속도 (first-order release rate)를 나타내는 의약 조성물.

청구항 10

제 1항에 있어서, 리오티로닌의 의약적으로 허용가능한 염은 리오티로닌 나트륨인 의약 조성물.

청구항 11

제 1항에 있어서, 리오티로닌 또는 그의 의약적으로 허용가능한 염의 양은 중량 기준 약 0.01 % 내지 0.1 %인 의약 조성물.

청구항 12

제 1항에 있어서, 리오티로닌 또는 그의 의약적으로 허용가능한 염의 양은 중량 기준 약 0.05 % 내지 0.6 %인 의약 조성물.

청구항 13

제 1항에 있어서, 리오티로닌 또는 그의 의약적으로 허용가능한 염은 8시간 이상의 기간 동안 방출되는 것인 의약 조성물.

청구항 14

제 1항에 있어서, 리오티로닌 또는 그의 의약적으로 허용가능한 염은 12시간 이상의 기간 동안 방출되는 것인 의약 조성물.

청구항 15

제 1항에 있어서, 리오티로닌 또는 그의 의약적으로 허용가능한 염은 24시간 이상의 기간 동안 방출되는 것인 의약 조성물.

청구항 16

제 1항에 있어서, 리오티로닌 또는 그의 의약적으로 허용가능한 염의 80 퍼센트는 약 8, 12, 20 또는 24시간 내에 방출되는 것인 의약 조성물.

청구항 17

제 1항에 있어서, 리오티로닌 또는 그의 의약적으로 허용가능한 염의 약 75 내지 약 90 퍼센트는 약 24시간 이상 내에 방출되는 것인 의약 조성물.

청구항 18

제 1항에 있어서, 리오티로닌 또는 그의 의약적으로 허용가능한 염의 약 85 퍼센트는 약 24시간 내에 방출되는 것인 의약 조성물.

청구항 19

제 1항에 있어서, 속도-제한 매트릭스를 더 포함하는 의약 조성물.

청구항 20

제 19항에 있어서, 속도-제한 매트릭스는 셀룰로오스 기반의 중합체인 의약 조성물.

청구항 21

제 20항에 있어서, 셀룰로오스 기반의 중합체는 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 하이드록시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 또는 그의 조합인 의약 조성물.

청구항 22

제 19항에 있어서, 속도-제한 매트릭스의 양은 의약 조성물 중량 기준 약 20 % 내지 60 %인 의약 조성물.

청구항 23

제 19항에 있어서, 속도-제한 매트릭스의 양은 의약 조성물 중량 기준 약 30 % 내지 50 %인 의약 조성물.

청구항 24

제 19항에 있어서, 속도-제한 매트릭스의 양은 의약 조성물 중량 기준 약 40%인 의약 조성물.

청구항 25

제 19항에 있어서, 충전제, 활택제, 윤활제, 바인더, 분해제 또는 그의 조합을 더 포함하는 의약 조성물.

청구항 26

제 25항에 있어서, 충전제는 미세결정 셀룰로오스인 의약 조성물.

청구항 27

제 25항에 있어서, 활택제는 실리콘 디옥사이드인 의약 조성물.

청구항 28

제 25항에 있어서, 윤활제는 스테아르산인 의약 조성물.

청구항 29

제 1항에 있어서, 정제 또는 캡슐인 의약 조성물.

청구항 30

리오티로닌 또는 그의 의약적으로 허용가능한 염을 포함하며, 여기서 의약 조성물 투여 후 1시간 후에, 리오티로닌의 혈장 농도는 시간당 65 %를 초과하여 요동하지는 않는 것인 지속 방출 경구용 의약 조성물.

청구항 31

제 30항에 있어서, 리오티로닌의 농도는 시간당 50 %를 초과하여 요동하지는 않는 것인 의약 조성물.

청구항 32

제 30항에 있어서, 리오티로닌의 농도는 시간당 40 %를 초과하여 요동하지는 않는 것인 의약 조성물.

청구항 33

제 30항에 있어서, 리오티로닌의 농도는 시간당 30 %를 초과하여 요동하지는 않는 것인 의약 조성물.

청구항 34

제 30항에 있어서, 리오티로닌의 농도는 시간당 10 %를 초과하여 요동하지는 않는 것인 의약 조성물.

청구항 35

제 30항에 있어서, 리오티로닌 또는 그의 의약적으로 허용가능한 염은 8시간 이상의 기간 동안 방출되는 것인 의약 조성물.

청구항 36

제 30항에 있어서, 리오티로닌 또는 그의 의약적으로 허용가능한 염은 12시간 이상의 기간 동안 방출되는 것인 의약 조성물.

청구항 37

제 30항에 있어서, 리오티로닌 또는 그의 의약적으로 허용가능한 염은 24시간 이상의 기간 동안 방출되는 것인 의약 조성물.

청구항 38

제 30항에 있어서, 리오티로닌의 의약적으로 허용가능한 염은 리오티로닌 나트륨인 의약 조성물.

청구항 39

제 30항에 있어서, 속도-제한 매트릭스를 더 포함하는 의약 조성물.

청구항 40

제 39항에 있어서, 속도-제한 매트릭스는 셀룰로오스 기반의 중합체인 의약 조성물.

청구항 41

제 40항에 있어서, 셀룰로오스 기반의 중합체는 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 하이드록시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 또는 그의 조합인 의약 조성물.

청구항 42

제 39항에 있어서, 속도-제한 매트릭스의 양은 의약 조성물 중량 기준 약 20 % 내지 60%인 의약 조성물.

청구항 43

제 39항에 있어서, 속도-제한 매트릭스의 양은 의약 조성물 중량 기준 약 30 % 내지 50%인 의약 조성물.

청구항 44

제 39항에 있어서, 속도-제한 매트릭스의 양은 의약 조성물 중량 기준 약 40%인 의약 조성물.

청구항 45

제 39항에 있어서, 충전제, 활택제, 윤활제, 바인더, 분해제 또는 그의 조합을 더 포함하는 의약 조성물.

청구항 46

제 45항에 있어서, 충전제는 미세결정 셀룰로오스인 의약 조성물.

청구항 47

제 45항에 있어서, 활택제는 실리콘 디옥사이드인 의약 조성물.

청구항 48

제 45항에 있어서, 윤활제는 스테아르산인 의약 조성물.

청구항 49

제 39항에 있어서, 정제 또는 캡슐인 의약 조성물.

청구항 50

(a) 리오티로닌 또는 그의 의약적으로 허용가능한 염; 및

(b) 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 (여기서 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스의 양은 중량 기준 약 30 % 내지 70 %이며, 리오티로닌의 C_{max} 는 투여 1시간 이상 후에 발생한다)

를 포함하는 지속 방출 경구용 의약 조성물.

청구항 51

제 50항에 있어서, C_{max} 는 투여 2시간 이상 후에 발생하는 것인 의약 조성물.

청구항 52

제 50항에 있어서, C_{max} 는 투여 3시간 이상 후에 발생하는 것인 의약 조성물.

청구항 53

제 50항에 있어서, 리오티로닌 또는 그의 의약적으로 허용가능한 염의 영-차 방출 속도를 나타내는 의약 조성물.

청구항 54

제 50항에 있어서, 리오티로닌 또는 그의 의약적으로 허용가능한 염의 일-차 방출 속도를 나타내는 의약

조성물.

청구항 55

제 50항에 있어서, 리오티로닌의 의약적으로 허용가능한 염은 리오티로닌 나트륨인 의약 조성물.

청구항 56

제 50항에 있어서, 리오티로닌 또는 그의 의약적으로 허용가능한 염의 양은 중량 기준 약 0.01 % 내지 0.1 % 인 의약 조성물.

청구항 57

제 50항에 있어서, 리오티로닌 또는 그의 의약적으로 허용가능한 염의 양은 중량 기준 약 0.05 % 내지 0.6 % 인 의약 조성물.

청구항 58

제 50항에 있어서, 충전제, 활택제, 윤활제, 바인더, 분해제 또는 그의 조합을 더 포함하는 의약 조성물.

청구항 59

제 58항에 있어서, 충전제는 미세결정 셀룰로오스인 의약 조성물.

청구항 60

제 58항에 있어서, 활택제는 실리콘 디옥사이드인 의약 조성물.

청구항 61

제 58항에 있어서, 윤활제는 스테아르산인 의약 조성물.

청구항 62

제 61항에 있어서, 정제 또는 캡슐인 의약 조성물.

청구항 63

- (a) 약 1.25 μg 내지 100 μg 양의 리오티로닌 또는 그의 의약적으로 허용가능한 염;
 - (b) 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(여기서 하이드록시프로필메틸셀룰로오스의 양은 중량 기준 약 40 내지 60 %이다);
 - (c) 실리콘 디옥사이드;
 - (d) 미세결정 셀룰로오스; 및
 - (e) 스테아르산
- 을 포함하는 지속 방출 경구용 의약 조성물.

청구항 64

제 63항에 있어서, 칼슘 설페이트를 더 포함하는 의약 조성물.

청구항 65

제 63항에 있어서, 리오티로닌 또는 그의 의약적으로 허용가능한 염은 약 25 μg 내지 75 μg 의 양으로 존재하는 것인 의약 조성물.

청구항 66

제 63항에 있어서, 리오티로닌 또는 그의 의약적으로 허용가능한 염은 약 50 μg 의 양으로 존재하는 것인 의약 조성물.

청구항 67

제 1항의 의약 조성물을 개인에게 투여하는 것을 포함하는 갑상선 호르몬 결핍의 치료 방법.

청구항 68

제 63항의 의약 조성물을 개인에게 투여하는 것을 포함하는 갑상선 호르몬 결핍의 치료 방법.

명세서

기술분야

<1> 본 출원은 2005년 3월 31일에 출원된 미국 가출원 일련번호 60/666,621호의 우선권 수혜를 주장하는 바; 그 개시된 내용 전체가 여기에 참조로써 개재되어 있다.

<2> 본 발명은 일반적으로 제어 방출 의약 조성물에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 리오티로닌, 또는 그의 염이나 유도체를 포함하는 제어 방출 의약 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 본 발명 의약 조성물의 제조 방법 및 사용 방법에 관한 것이다.

배경기술

<3> 800만명 이상의 미국인들이 갑상선기능저하증(hypothyroidism)으로 고통받고 있다. 갑상선기능저하증은 갑상선이 불충분한 양의 갑상선 호르몬을 생성할 때 발생한다. 갑상선 호르몬의 낮은 농도는 대사 속도가 느려지는 것으로 귀결됨으로써 개인에게 추위, 쇠약, 둔화 및 피곤 증상을 야기시키게 된다. 갑상선 호르몬의 낮은 농도는 또한 모발을 거칠어지게 하고 피부를 건조하고 가려워지게 한다.

<4> 60세 이상인 여성의 17 % 및 남성의 8 %가 갑상선기능저하증으로 고통받는 것으로 추정된다. 저조한 갑상선 생산성의 가장 통상적인 원인은 하시모토의 갑상선염(Hashimoto's Thyroiditis)이라 불리우는 자가면역 질병으로서, 이것은 림프구가 갑상선의 호르몬-생성 세포를 서서히 그리고 점차적으로 무력화시키는 항체를 만들어 낼 때 발생한다. 갑상선기능저하증은 인체 내 요오드 농도 결핍에 의해서 발생할 수도 있다. 예를 들어, 요오드가 부족한 음식물은 갑상선기능저하증 및 그와 관련된 많은 심각한 신체적 및 정신적 문제점을 발생시키는 데에 기여할 수 있다.

<5> 불행히도, 인체 내 갑상선 자극 호르몬 (TSH)의 양을 측정하는 간단한 혈액 시험이 있음에도 불구하고, 빈번하게 갑상선기능저하증은 잘 진단되지 못하고 있다. 높은 TSH는 갑상선이 충분한 양의 갑상선 호르몬을 생산하지 않고 있음을 표시한다.

<6> 그러나, 일단 적절하게 진단되고 나면, 치료는 간단하다. 부족한 갑상선 호르몬은 현재 정제 투여 형태로 구입 가능한 티록신 (T4)으로 대체된다. 그러나, 많은 환자들이 있어서 티록신의 단독 투여만으로는 부족한데, 이것은 티록신을 생물학적으로 티록신에 비해 더 활성이 있는 리오티로닌 (T3)으로 전환하는 인체의 한정된 능력에 기인한다. 연구에 따르면, 이러한 개인에게는 갑상선 호르몬인 티록신과 리오티로닌의 혼합물이 티록신 단독에 비해 더 효과적인 치료 형태일 것으로 제안되고 있다.

<7> 현재, 리오티로닌은 싸이토멜[®](Cytomel[®]) (테네시 브리스톨(TN, Bristol)의 킹 파마슈티칼스, 인크.(King Pharmaceuticals, Inc.) 사)이라는 명칭 아래 즉시 방출 형태로 구입가능하다. 그러나, 싸이토멜[®]의 사용에 결점이 없는 것은 아니다. 예를 들어, 싸이토멜[®]의 투여는 바람직하지 않은, 최초의, 급격한 리오티로닌 혈장 농도 피크로 귀결된다. 리오티로닌 혈장 농도의 이러한 돌발적인 변화는 심박수 증가, 신경과민, 불안 및 초조와 같은 단기 부작용 및 골밀도 감소와 같은 장기 부작용 등 유해효과를 발생시킬 수 있다. 또한, 즉시 방출 형태로 투여되었을 때, 리오티로닌은 약 10시간의 반감기를 가지며, 이에 따라 하루에 2회 투여되어야 한다. 하루 2회의 투여는 환자에게 추가적인 부담을 지우게 되며 환자를 두번의 바람직하지 않은 최초 급격한 리오티로닌 혈장 농도 피크에 노출시키게 된다.

<8> 따라서, 제어 방출 의약 조성물은 통상적인 즉시 방출 의약 조성물에 비해 많은 장점을 제공한다. 장점에는 투여 회수 감소, 환자 순응도 증가, 더 지속적인 약물 혈액 농도 반응, 약물 섭취가 덜하고 부작용이 더 적은 치료 활동이 포함된다. 제어 방출 조성물 사용에 의한 장시간에 걸친 느리고 안정적인 약제의 방출을 제공함으로써, 더 고르고 더 지속적인 혈액 농도 반응을 초래하여 흡수 농도 피크가 완화되거나 심지어는 제거된다.

- <9> 따라서, 다른 질병은 물론 갑상선기능저하증을 치료적으로 및 예방적으로 치료함에 있어, 생물학적 활성 물질, 바람직하게는 갑상선기능저하증 치료에 적합한 것을 연장된 기간 동안 제어된 약제 방출 속도를 제공하는 제어 방출 형태로 제공하는 것이 바람직하다.
- <10> <발명의 개요>
- <11> 정의
- <12> 다르게 지정되지 않는 한, 여기에서 사용되는 "기준 농도(baseline concentration)"라는 어구는 본 발명의 지속 방출 의약 조성물 투여 직전 피술자의 체내 순환 리오티로닌 농도를 의미한다.
- <13> 다르게 지정되지 않는 한, 여기에서 사용되는 "제어 방출", "지속 방출" 및 "변형 방출(modified release)"이라는 용어는 호환적으로 사용될 수 있으며, 동일한 약물의 즉시 방출 의약 조성물과 비교하여 즉각적이고 급격한 혈장 농도 피크가 완화된거나 제거되도록 활성 의약 성분 (API)의 방출이 이루어지는 본 발명 의약 조성물을 기술하기 위하여 사용된다.
- <14> 다르게 지정되지 않는 한, 여기에서 사용되는 "개인", "피술자" 또는 "환자"는 호환적으로 사용될 수 있는데, 어떤 의사가 돌보는 한 개인에 국한되는 것은 아니다.
- <15> 다르게 지정되지 않는 한, 여기에서 사용되는 "관리하다", "관리하는" 및 "관리"는 이미 질병 또는 이상으로 고통받은 바 있는 환자에게서 그 질병 또는 이상의 재발을 방지하는 것, 및/또는 질병 또는 이상으로 고통받는 환자가 경감된 상태로 있는 시간을 연장하는 것을 포함한다. 상기 용어는 질병 또는 이상의 역치(threshold), 진단 및/또는 기간을 변화시키는 것, 또는 환자가 질병 또는 이상에 반응하는 방식을 변화시키는 것을 포함한다.
- <16> "의약적으로 허용가능한 염"이라는 용어는 무기 산 및 염기와 유기 산 및 염기를 포함하여 의약적으로 허용가능한 무독성 산 또는 염기로부터 제조되는 염을 말한다. 의약적으로 허용가능한 적합한 염기 부가 염에는 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연으로부터 제조되는 금속염 및 라이신, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로케인, 클로린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민(N-메틸글루카민) 및 프로케인으로부터 제조되는 유기염이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 적합한 무독성 산에는 아세트산, 알긴산, 안스라닐산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포설폰산, 시트르산, 에탄설폰산, 포름산, 푸마르산, 푸로산, 갈락투론산, 글루콘산, 글루쿠론산, 글루탐산, 글리콜산, 하이드로브롬산, 하이드로클로르산, 이세치온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설폰산, 무크산, 니트르산, 파모산, 판토텐산, 페닐아세트산, 포스포르산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 설파닐산, 설푸르산, 타르타르산, 및 p-톨루엔설폰산과 같은 무기 및 유기 산이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 구체적인 무독성 산에는 하이드로클로르산, 하이드로브롬산, 포스포르산, 설푸르산, 및 메탄설폰산이 포함된다. 따라서, 구체적인 염의 예에는 하이드로클로라이드 및 메실레이트염이 포함된다. 다른 것들은 업계에 잘 알려져 있다. 예컨대 문헌 ([Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing, Easton PA: 1990)] 및 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy (19th ed., Mack Publishing, Easton PA: 1995)])를 참조하라.
- <17> 다르게 지정되지 않는 한, 여기에서 사용되는 "적정 혈장 수준 농도"는 피술자가 갑상선기능저하증 또는 갑상선기능저하증과 관련된 증상으로부터 더 이상 고통받지 않는 리오티로닌의 혈장 수준 농도를 의미한다. 적정 혈장 수준 농도는 피술자에 따라 다른데, 피술자의 연령, 키, 몸무게 및 성에 많은 부분이 달려 있을 것이다. 그러나, 일반적으로 갑상선기능저하증의 시험 또는 모니터링시 0.5 내지 5.0 uIU/ml 사이의 TSH 범위이면 리오티로닌의 적정 혈장 수준 농도를 나타낸다고 할 것이다.
- <18> 다르게 지정되지 않는 한, 여기에서 사용되는 "예방적 유효량" 또는 "치료적 유효량"은 호환적으로 사용될 수 있으며, 질병이나 질환, 또는 질병이나 질환과 관련된 하나 이상의 증상을 방지하기, 또는 그의 재발을 방지하기, 충분한 화합물의 양을 의미한다. 화합물의 예방적 유효량은 질병의 방지에 예방적 이익을 제공하는 치료제의 단독 또는 다른 제제와 조합된 상태의 양을 의미한다. "예방적 유효량"이라는 용어는 전체적인 예방을 개선하거나 또는 다른 예방제의 예방 효능을 향상시키는 양을 포함할 수 있다.
- <19> 다르게 지정되지 않는 한, 여기에서 사용되는 "방지하다", "방지하는" 및 "방지"라는 용어는 환자가 특정 질병 또는 이상으로 고통받기 시작하기 전에 발생하는, 질병 또는 이상의 심각성을 억제하거나 감소시키는 활동을 의도한다.
- <20> 다르게 지정되지 않는 한, 여기에서 사용되는 화합물의 "치료적 유효량"은 질병 또는 질환의 치료 또는 관리시 치료적 이익을 제공하기, 또는 질병 또는 질환과 관련된 하나 이상의 증상을 지연하거나 최소화하기에 충분한

양이다. 화합물의 치료적 유효량은 질병 또는 질환의 치료 또는 관리에 치료적 이익을 제공하는 치료제의 단독 또는 다른 치료와 조합된 상태의 양을 의미한다. "치료적 유효량"이라는 용어는 전체적인 치료를 개선하거나, 질병 또는 질환의 증상 또는 원인을 감소 또는 제거하거나, 또는 다른 치료제의 치료적 효능을 향상시키는 양을 포함할 수 있다.

- <21> 여기에서 사용되는 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"라는 용어는 환자가 구체적인 질병 또는 질환으로 고통받는 동안에 발생하는, 질병 또는 이상의 심각성을 감소시키거나 또는 질병 또는 질환의 진행을 지체시키거나 늦추는 활동을 의도한다.
- <22> 본 발명은 최초의, 급격한 리오티로닌 혈장 농도 피크를 제거하거나 또는 적어도 완화하도록 리오티로닌을 방출할 수 있는, 리오티로닌 또는 그의 의약적으로 허용가능한 염을 포함하는 제어 방출 의약 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 바람직하지 않은 리오티로닌 혈장 농도 요동(fluctuation)을 감소시키거나 효과적으로 제거하도록 리오티로닌을 방출할 수 있는, 리오티로닌 또는 그의 의약적으로 허용가능한 염을 포함하는 제어 방출 의약 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 리오티로닌 농도의 안정된 상태를 유지하도록 리오티로닌을 방출할 수 있는, 리오티로닌 또는 그의 의약적으로 허용가능한 염을 포함하는 제어 방출 의약 조성물에 관한 것이다.
- <23> 추가적으로, 본 발명은 심장 유해 효과와 같은 바람직하지 않은 부작용 발생의 빈도를 감소시키거나 제거하도록 리오티로닌을 방출할 수 있는, 리오티로닌 또는 그의 의약적으로 허용가능한 염을 포함하는 제어 방출 의약 조성물에 관한 것이다.
- <24> 본 발명자들은 리오티로닌 또는 그의 의약적으로 허용가능한 염을 속도-제한 매트릭스에 도입함으로써, 최초의 급격한 혈장 농도 피크를 제거하거나 또는 적어도 완화할 뿐만 아니라 즉시 방출 리오티로닌 제제와 관련된 바람직하지 않은 부작용 발생의 빈도를 감소시키거나 제거하도록 리오티로닌의 방출이 제어될 수 있다는 놀라운 발견을 하였다. 또한, 리오티로닌 또는 그의 의약적으로 허용가능한 염을 속도-제한 매트릭스에 도입함으로써, 리오티로닌의 혈장 농도 요동을 감소시키고 리오티로닌 농도의 안정된 상태를 유지하도록 리오티로닌의 방출이 제어될 수 있다.
- <25> 구체적으로, 본 발명자들은 리오티로닌을 속도-제한 매트릭스에 도입함으로써 리오티로닌의 방출이 제어될 수 있고 이에 따라 리오티로닌의 최초의, 급격한 피크 혈장 농도가 현재 구입가능한 즉시 방출 조성물에 비해 완화된다는 것을 증명하였다. 또한, 본 발명자들은 리오티로닌 또는 그의 의약적 염을 속도-제한 매트릭스에 도입함으로써 최대 혈장 농도 (C_{max})가 현재 구입가능한 즉시 방출 조성물에 비해 지연된다는 것을 발견하였다.
- <26> 따라서, 본 발명이 의도하는 의약 조성물은 리오티로닌 또는 그의 의약적 염, 및 하나 이상의 의약적으로 허용가능한 첨가제를 포함하며, 여기서 의약 조성물은 현재의 즉시 방출 리오티로닌 조성물의 최초 급격한 리오티로닌 농도 피크 특성을 완화하거나 제거할 수 있을 뿐만 아니라, 리오티로닌 농도의 최대 수준 (C_{max})의 발생을 지연시킬 수 있다. 따라서, 의도된 조성물은 현재 구입가능한 즉시 방출 조성물에 비해 C_{max} 에 도달하는데 걸리는 시간 (T_{max})을 연장할 수도 있다. 더욱이, 본 발명의 의약 조성물은 리오티로닌 또는 그의 의약적 염, 및 하나 이상의 의약적으로 허용가능한 첨가제를 포함하며, 여기서 의약 조성물은 갑상선 호르몬 혈장 농도의 요동을 장시간 완화하거나 제거할 수 있다.
- <27> 구체적으로, 본 발명자들은 본 발명의 조성물이 싸이토멜[®]에 비해 개선된 생물학적이용가능성(bioavailability)을 가진다는 것을 보였다. 또한, 본 발명의 의약 조성물은 리오티로닌의 역가가 유지되도록 함으로써 보건 제공자와 환자에게 그들이 일관되고 정확한 치료를 주고 받는다는 것을 확실하게 한다.
- <28> 본 발명은 또한, 본 발명의 의약 조성물을 투여함으로써 갑상선 결핍을 치료하는 방법에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

<29> 1. 리오티로닌

- <30> 어떤 구현예에서, 본 발명의 의약 조성물은 리오티로닌 또는 그의 의약적으로 허용가능한 염, 전구약물 또는 입체이성체를 포함한다. 리오티로닌은 천연 호르몬의 합성 형태이다. 리오티로닌의 바람직한 형태는 리오티로닌 염이며, 본 발명에서 바람직한 염은 리오티로닌 나트륨이다.
- <31> 본 발명이 리오티로닌 및 그의 의약적 염의 지속 방출 의약 조성물을 포함한다 할지라도, 본 발명이 리오티로닌

의 지속 방출 의약 조성물에 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 지속 방출 의약 조성물은 다른 호르몬 (천연 또는 합성 모두) 및 특히 다른 갑상선 호르몬과 같은 다른 활성 의약 성분 ("APIs")과 관련하여 사용될 수도 있다. 다른 갑상선 호르몬의 예에는 L-티록신 및 트리요오도티로닌이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.

2. 조성물

본 발명은 현재 구입가능한 즉시 방출 리오티로닌 제제의 특성인 최초의 리오티로닌 혈장 농도 피크를 제거하거나 또는 적어도 완화할 수 있는 리오티로닌의 지속 방출 의약 조성물에 관한 것이다. 어떤 구현예에서, 본 발명 의약 조성물의 투여 후 1시간이 되기 전에는, 리오티로닌의 혈장 농도가 기준 농도의 그것의 3.5 배가 넘게 리오티로닌 기준 농도를 초과하지는 않았다. 다른 구현예에서, 투여 후 1시간이 되기 전에는, 리오티로닌 농도가 기준 농도의 그것의 3.0 배를 넘게, 또는 2.5 배를 넘게, 또는 2.0 배를 넘게, 또는 1.5 배를 넘게, 또는 1.0 배를 넘게 리오티로닌 기준 농도를 초과하지는 않았다.

다른 구현예에서, 본 발명 의약 조성물의 투여 후 2시간이 되기 전에는, 리오티로닌의 혈장 농도가 기준 농도의 그것의 3.5 배가 넘게 리오티로닌 기준 농도를 초과하지는 않았다. 다른 구현예에서, 투여 후 2시간이 되기 전에는, 리오티로닌 농도가 기준 농도의 그것의 3.0 배를 넘게, 또는 2.5 배를 넘게, 또는 2.0 배를 넘게, 또는 1.5 배를 넘게, 또는 1.0 배를 넘게 리오티로닌 기준 농도를 초과하지는 않았다.

본 발명의 지속 방출 의약 조성물은 또한, 현재 구입가능한 즉시 방출 리오티로닌 제제에 비해 치료 동안 리오티로닌 혈장 농도의 요동을 감소시키도록 되어 있다. 또한, 본 발명의 제어 방출 의약 조성물은 피술자가 리오티로닌의 적정 혈장 수준 농도를 달성하도록 해주고, 피술자의 리오티로닌 적정 혈장 수준 농도의 위 또는 아래로의 바람직하지 않은 혈장 농도 요동을 감소시키거나 제거하게 해줄 수 있도록 고안된다. 대부분의 피술자에서 리오티로닌의 적정 혈장 수준 농도는 80-180 ng/dL이다. 예를 들어, 어떤 구현예에서, 본 발명의 의약 조성물은 리오티로닌의 적정 혈장 수준 농도의 80 %, 75 %, 70 %, 65 %, 60 % 또는 55 %, 50 %, 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 5 %를 초과하는 혈장 수준 농도 요동을 방지하거나 감소시킨다.

어떤 구현예에서, 본 발명의 의약 조성물 투여 후 1시간 후에, 리오티로닌의 혈장 농도는 시간당 80 %, 75 %, 70 %, 65 %, 60 % 또는 55 %를 초과하여 요동하지는 않았다. 다른 구현예에서, 리오티로닌의 혈장 농도는 시간당 50 %를 초과하여 요동하지는 않았다. 예를 들어, 본 발명의 의약 조성물 투여 1시간 후 리오티로닌 농도가 0.209 ng/ml라면, 투여 후 2시간에서의 리오티로닌 혈장 농도는 0.104 ng/ml 내지 0.314 ng/ml 사이일 것이다. 다른 구현예에서, 본 발명의 의약 조성물 투여 후 1시간 후에, 리오티로닌의 혈장 농도는 시간당 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 % 또는 1 %를 초과하여 요동하지는 않는다.

또한, 본 발명의 일부 구현예에서, 본 발명의 의약 조성물 투여 후 1시간 후에, 리오티로닌의 혈장 농도는 \pm 5, 4.5, 4, 3.5, 3, 2.5, 2, 1.5, 1 또는 0.5 ng/dL/hr를 초과하여 요동하지는 않는다. 다른 구현예에서, 리오티로닌의 혈장 농도는 \pm 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15 또는 10 ng/dL/hr를 초과하여 요동하지는 않는다.

어떤 구현예에서, 본 발명의 의약 조성물은 리오티로닌 기준 혈장 수준 농도의 95 %, 90 %, 85 %, 80 %, 75 %, 70 %, 65 %, 60 %, 55 %, 50 %, 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 % 또는 5 %를 초과하는 혈장 수준 농도를 방지하거나 또는 적어도 감소시킬 수 있다.

또한, 본 발명의 지속 방출 조성물은 현재 구입가능한 즉시 방출 제제에 비해 리오티로닌의 C_{max} 를 지연시킬 수 있는 리오티로닌 조성물, 뿐만 아니라 치료적 유효량의 리오티로닌을 연장된 시간 기간 동안 방출할 수 있는 조성물에 관한 것이다.

리오티로닌의 C_{max} 는 본 발명의 의약 조성물 투여 후 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8시간 또는 그 이상에 발생할 수 있다. 어떤 구현예에서, 리오티로닌의 C_{max} 는 본 발명 의약 조성물의 투여 후 약 3 내지 8시간에 발생한다. 본 발명의 바람직한 구현예에서 리오티로닌의 C_{max} 는 본 발명 의약 조성물의 투여 후 약 3, 4 또는 5시간에 발생한다.

본 발명의 지속 방출 조성물은 또한, 리오티로닌의 T_{max} 를 연장할 수 있는 리오티로닌 조성물에 관한 것이다. T_{max} 는 C_{max} 가 달성되는 시간이다. 리오티로닌의 T_{max} 는 투여 후 1시간 보다 클 수 있다. 어떤 구현예에서, T_{max} 는 투여 후 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8시간 보다 클 수 있다. 다른 구현예에서, T_{max} 는 본 발명 제어 방출 조성물

의 투여 후 10, 12, 16, 24, 36 또는 48시간 보다 클 수 있다. 이상적으로는, 리오티로닌의 T_{max} 가 본 발명 제어 방출 조성물의 투여 후 6 내지 12시간 사이에 발생한다. 일부 바람직한 구현예에서, 리오티로닌의 T_{max} 는 본 발명 제어 방출 조성물의 투여 후 2 내지 4시간 사이에 발생한다.

- <42> 리오티로닌, 또는 그의 의약적으로 허용가능한 염을 포함하는 제어 방출 의약 조성물은 바람직하지 않은 부작용 발생의 빈도를 감소시키거나 또는 제거하도록 리오티로닌을 방출한다. 이러한 바람직하지 않은 부작용에는 심장 유해 효과가 포함된다. 이러한 심장 유해 효과에는 심박수의 요동, 빠르거나 불규칙한 심박, 심장 두근거림, 혈압의 상승, 심장마비 위험성 증가, 가슴 통증, 및 울혈성 심부전이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 다른 바람직하지 않은 부작용에는 두통, 피부 발진 또는 두드러기, 혼란, 감정 기복, 초조, 근육 약화, 정신 이상, 안절부절증, 신경과민, 발한, 열 민감증, 불안, 과도 발한, 홍조, 숨가쁨, 골다공증 및 골밀도 감소가 포함될 수 있다.
- <43> 본 발명의 제어 방출 조성물을 투여함으로써, 이러한 바람직하지 않은 부작용이 현재 구입가능한 즉시 방출 제제에 비해 약 10 % 이상 감소될 수 있다. 어떤 구현예에서는, 바람직하지 않은 부작용이 리오티로닌의 즉시 방출 제제에 비해 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % 또는 100 % 이상 감소될 수 있다.
- <44> 일부 부작용에 있어서, 즉시 방출 제제와 관련한 바람직하지 않은 부작용의 빈도 또는 발생의 감소가 본 발명의 제어 방출 제제 투여 후 첫 한시간 이내에 측정될 수 있다. 다른 부작용에 있어서는, 부작용의 감소가 본 발명의 제어 방출 제제 투여 후 24 또는 48시간 또는 더 긴 시간 이내에 측정될 수 있다.
- <45> 바람직하지 않은 부작용의 빈도 감소 또는 제거는 업계에 알려진 어떠한 방법에 의해서도 측정될 수 있다. 예를 들어, 갑상선기능항진증(hyperthyroidism) 증상을 측정하는 데에 사용되는 크룩스 스케일(Crooks scale) 및 클라인 하이퍼티로이드 심프롬 스케일 (Klein Hyperthyroid Symptom Scale)과 유사한 스케일이 현재 구입가능한 즉시 방출 리오티로닌 제제와 관련한 바람직하지 않은 부작용의 감소를 측정하는 데에 사용될 수 있다. 클라인 (Klein) 등의 문헌 [*Symptom Rating Scale for Assessing Hyperthyroidism*, 148 Arch. Intern. Med. 387(1988)]를 참조하라. 또한, 혈압의 상승 및 심박수의 요동과 같은 부작용은 업계에 알려진 방법을 사용하여 바로 측정될 수 있다.
- <46> 본 발명의 지속 방출 의약 조성물은 치료적 유효량의 리오티로닌을 2시간 이상 또는 더 긴 기간 동안 방출할 수 있다. 본 발명의 의약 조성물은 치료적 유효량의 리오티로닌을 약 2 내지 24시간 또는 더 긴 기간 동안 방출할 수 있다. 또한, 치료적 유효량의 리오티로닌은 약 4 내지 12시간의 기간 동안 방출될 수 있다. 다르게는, 본 발명의 조성물은 치료적 유효량의 리오티로닌을 8 내지 12시간의 기간 이상 동안 방출할 수 있다. 어떤 구현예에서, 본 발명의 의약 조성물은 치료적 유효량의 리오티로닌을 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24시간 또는 더 긴 기간 동안 방출할 수 있다. 바람직한 의약 조성물은 유효량의 리오티로닌을 8, 12, 20 또는 24시간의 기간 동안 방출한다.
- <47> 치료적 유효량의 리오티로닌은 약 0.001 $\mu\text{g/kg/hour}$ 내지 약 100 $\mu\text{g/kg/hour}$ 의 양 또는 약 0.01 $\mu\text{g/kg/hour}$ 내지 약 10 $\mu\text{g/kg/hour}$ 의 양 또는 약 0.1 $\mu\text{g/kg/hour}$ 내지 약 1 $\mu\text{g/kg/hour}$ 의 양일 수 있다.
- <48> 또한, 리오티로닌의 방출은 영-차 또는 일-차 동역학을 따를 수 있다. 영-차 동역학은 일정한 리오티로닌 방출 속도에 의해 달성되며, 반면 일-차 동역학은 최초의 빠른 방출 속도와 뒤따르는 늦은 방출 속도에 의해 달성된다.
- <49> 본 발명의 지속 방출 의약 조성물은 중량 기준 약 0.001 % 내지 약 10 %의 리오티로닌을 함유할 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 중량 기준 약 0.01 % 내지 약 1 %의 리오티로닌을 함유한다. 더 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 중량 기준 약 0.01 % 내지 약 0.06 %의 리오티로닌을 함유한다.
- <50> 본 발명의 지속 방출 의약 조성물은 리오티로닌 또는 그의 의약적으로 허용가능한 염의 75 % - 90 %를 약 8, 12, 15, 17, 19, 20, 22 또는 24시간 또는 그 이상 내에 방출할 수 있다. 어떤 구현예에서, 본 발명의 지속 방출 의약 조성물은 리오티로닌 또는 그의 의약적으로 허용가능한 염의 80 %를 약 8, 12, 15, 17, 19, 20, 22 또는 24시간 내에 방출할 수 있다. 다른 구현예에서, 본 발명의 지속 방출 의약 조성물은 리오티로닌 또는 그의 의약적으로 허용가능한 염의 85 %를 24시간 또는 그 이상 내에 방출할 수 있다.
- <51> 어떤 구현예에서, 본 발명 지속 방출 의약 조성물로부터의 리오티로닌의 방출 속도는 리오티로닌 약 0.001 $\mu\text{g/hour}$ 내지 약 100 $\mu\text{g/hour}$ 일 수 있다. 또한, 본 발명 지속 방출 의약 조성물의 방출 속도는 약 0.01 $\mu\text{g/hour}$

내지 약 10 $\mu\text{g}/\text{hour}$, 또는 약 0.1 $\mu\text{g}/\text{hour}$ 내지 약 10 $\mu\text{g}/\text{hour}$, 또는 약 1 $\mu\text{g}/\text{hour}$ 내지 약 5 $\mu\text{g}/\text{hour}$ 일 수 있다.

<52> 본 발명의 의약 조성물은 약 0.001 μg 이하 내지 약 200 μg 이상, 또는 바람직하게는 약 0.01 μg 내지 약 100 μg 또는 바람직하게는 약 0.1 μg 내지 약 50 μg 과 같이 어떠한 치료적 유효량의 리오티로닌도 함유할 수 있다. 바람직하게는 투여량은 5 μg , 10 μg , 25 μg 또는 50 μg 일 것이다. 본 발명의 의약 조성물은 약 0.001 $\mu\text{g}/\text{day}$ 이하 내지 약 200 $\mu\text{g}/\text{day}$ 이상, 또는 바람직하게는 약 0.01 $\mu\text{g}/\text{day}$ 내지 약 100 $\mu\text{g}/\text{day}$ 또는 바람직하게는 약 0.1 $\mu\text{g}/\text{day}$ 내지 약 50 $\mu\text{g}/\text{day}$ 과 같이 어떠한 치료적 유효량의 리오티로닌도 함유할 수 있다. 바람직하게는 투여량은 1 $\mu\text{g}/\text{day}$, 5 $\mu\text{g}/\text{day}$, 10 $\mu\text{g}/\text{day}$, 25 $\mu\text{g}/\text{day}$ 또는 50 $\mu\text{g}/\text{day}$ 일 수 있다. 또한, 본 발명의 의약 조성물은 속도 제한 매트릭스로 작용할 수 있는 중합체와 같은 의약적으로 허용가능한 첨가제를 포함할 수 있다.

<53> **3. 첨가제**

<54> 본 발명의 의약 조성물은 의약적으로 허용가능한 첨가제도 포함할 수 있다. 적합한 의약적 허용가능 첨가제에는 중합체, 희석제, 바인더, 활택제(glidants), 운반체, 캐리어, 분해제, 운할제, 팽윤제, 가용화제, 심지제(wicking agent), 냉각제, 보존제, 안정화제, 감미제, 향미제 등이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 어떠한 의약적으로 허용가능한 첨가제도 본 발명에 부합하지만, 리오티로닌과의 제제화를 위해 선택되는 첨가제가 본 발명의 제어 방출 목적을 훼손해서는 안된다는 것이 이해되어야 한다.

<55> 적합한 중합체는 리오티로닌이 제어된 방식으로 방출될 수 있도록 해주는 속도-제한 매트릭스를 형성할 수 있다. 본 발명의 어떤 구현예에서, 리오티로닌의 제어 방출은 친수성 중합체 매트릭스의 도움으로 달성된다. 본 발명에 사용하기에 적합한 친수성 중합체에는 수용성 중합체, 장에서 용해성인 중합체 (장 중합체), 위에서 용해성인 중합체 (위-용해성 중합체), 및 위와 장 모두에서 용해성인 중합체 (위/장-용해성 중합체)가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.

<56> 적합한 중합체의 예에는 다당류, 셀룰로오스, 및 폴리비닐 피롤리딘과 플라스틱과 같은 유기 요소가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.

<57> 셀룰로오스의 예에는 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 (a.k.a. 하이프로멜로오스), 하이드록시에틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 숙시네이트, 하이드록시프로필 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 하이드록시에틸 메틸 셀룰로오스 숙시네이트, 하이드록시에틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 하이드록시에틸 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 하이드록시에틸 메틸 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 카르복시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 메틸 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 에틸 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 숙시네이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 숙시네이트 프탈레이트, 셀룰로오스 프로피오네이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 셀룰로오스 부티레이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 메틸 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 에틸 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 하이드록시프로필 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 하이드록시프로필 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트 숙시네이트, 셀룰로오스 프로피오네이트 트리멜리테이트, 셀룰로오스 부티레이트 트리멜리테이트, 셀룰로오스 아세테이트 테레프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 이소프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 피리딘 디카르복실레이트, 살리칠산 셀룰로오스 아세테이트, 하이드록시프로필 살리칠산 셀룰로오스 아세테이트, 에틸벤조산 셀룰로오스 아세테이트, 하이드록시프로필 에틸벤조산 셀룰로오스 아세테이트, 에틸 프탈산 셀룰로오스 아세테이트, 에틸 니코틴산 셀룰로오스 아세테이트, 에틸 피콜린산 셀룰로오스 아세테이트가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 이러한 중합체들은 개별적으로 또는 조합되어 사용될 수 있다.

<58> 본 발명에 사용되기에 적합할 수 있는 다른 중합체에는 아크릴레이트 및 메타크릴레이트 공중합체가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예시적인 상용 등급의 그러한 중합체에는 유드라지트®(EUDRAGIT®) 시리즈가 포함된다.

<59> 다른 적합한 중합체에는 젤라틴 및 알부민과 같은 단백질; 카르복실산 작용기화 전분, 전분 글리콜레이트, 및 콘트라미드®(CONTRAMID®)와 같은 가교-결합 고아밀로스 전분과 같은 전분; 카르복실산 작용기화 폴리메틸아크릴

레이트; 카르복실산 작용기화 폴리아크릴레이트; 아민-작용기화 폴리아크릴레이트; 아민-작용기화 폴리메타크릴레이트; 하이드록실, 알킬아실옥시 및 사이클로아미도로 구성되는 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체를 가지는 비닐 중합체 및 공중합체; 그 반복 단위의 적어도 일부가 가수분해되지 않은 (비닐 아세테이트) 형태인 폴리비닐 알콜; 폴리비닐 알콜 폴리비닐 아세테이트 공중합체; 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트; 폴리비닐 피롤리돈; 폴리에틸렌 폴리비닐 알콜 공중합체, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체, 알킬아실옥시-함유 반복 단위, 또는 사이클로아미도-함유 반복 단위; 그 반복 단위의 적어도 일부가 가수분해되지 않은 형태인 폴리비닐 알콜; 폴리비닐 알콜 폴리비닐 아세테이트 공중합체; 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 폴리프로필렌 글리콜 공중합체, 폴리비닐 피롤리돈 폴리에틸렌 폴리비닐 알콜 공중합체, 및 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- <60> 어떤 구현예에서, 바람직한 중합체는 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 하이드록시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 또는 그의 조합이다.
- <61> 본 발명의 지속 방출 의약 조성물은 중량 기준 약 1 % 내지 약 99 %의 중합체, 또는 중량 기준 10 % 내지 약 90 % 사이의 중합체, 또는 중량 기준 20 % 내지 약 80 % 사이의 중합체, 또는 중량 기준 30 % 내지 약 70 % 사이의 중합체를 함유할 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 중량 기준 약 40 % 또는 60 %의 중합체를 함유한다.
- <62> 본 발명의 어떤 구현예에서, 의약 조성물은 중량 기준 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % 또는 95 %의 중합체를 함유할 수 있다.
- <63> 예를 들어, 본 발명의 지속 방출 의약 조성물은 중량 기준 약 20 % 내지 약 80 %의 하이드록시프로필메틸셀룰로오스를 함유할 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 중량 기준 약 30 % 내지 약 70 %의 하이드록시프로필메틸셀룰로오스를 함유한다. 더 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 중량 기준 약 40 % 내지 60 %의 하이드록시프로필메틸셀룰로오스를 함유한다.
- <64> 안정화제 또는 보존제의 예에는 파라하이드록시벤조산 알킬 에스테르, 항산화제, 항진균제, 및 업계에 알려진 다른 안정화제/보존제가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- <65> 착색제의 예에는 수용성 염료, 알루미늄레이크(Aluminum Lake), 이온 산화물, 천연 색소, 티타늄 산화물 등이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 적합한 알루미늄레이크 착색제에는 FD&C Blue#1 알루미늄레이크, FD&C Red#30 알루미늄레이크, FD&C Red#40 알루미늄레이크, FD&C Yellow#6 알루미늄레이크, FD&C Yellow#10 알루미늄레이크 또는 그의 조합이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- <66> 희석제 또는 충전제의 예에는 수용성 및/또는 수불용성 정제화 충전제가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 수용성 희석제는 13 탄소 원자 미만의 폴리올로부터, 바로 압축가능한 물질 (평균 입자 크기가 약 100 및 약 500 마이크론인) 형태로, 분말 (평균 입자 크기가 약 100 마이크론 미만인) 형태로, 또는 그의 혼합물로 구성될 수 있다. 폴리올은 바람직하게는 만니톨, 자일리톨, 소르비톨 및 말티톨로 이루어지는 군에서 선택된다. 수-불용성 충전제는 미세결정 셀룰로오스와 같은 셀룰로오스계 유도체 또는 예비-젤라틴화 전분과 같은 전분일 수 있다. 바람직한 희석제는 락토오스 모노하이드레이트, 미세결정 셀룰로오스, 규화 미세결정 셀룰로오스, 칼슘 설페이트 및 마그네슘 산화물이다.
- <67> 분해제의 예에는 가교-결합 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 크로스포비돈 및 그의 혼합물이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- <68> 윤활제의 예에는 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 및 그의 의약적으로 허용가능한 알칼리 금속염, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 마크로골(Macrogol) 6000, 글리세릴 베헤네이트, 활석, 콜로이드 실리콘 디옥사이드, 칼슘 스테아레이트, 나트륨 스테아레이트, 캡-오-실(Cab-O-Sil), 실로이드(Sylloid), 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 클로라이드, 마그네슘 라우릴 설페이트, 활석 및 그의 혼합물이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- <69> 팽윤제의 예에는 전분; 중합체; 미세결정 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스 및 에틸 셀룰로오스와 같은 셀룰로오스계 물질; 밀랍과 같은 왁스; 고무 및 젤라틴과 같은 천연 물질; 또는 상기 어느 것의 혼합물이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- <70> 활택제의 예에는 실리콘 디옥사이드가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- <71> 향미제는 유리하게는 달콤한 맛의 신속한 개시와 오랜 지속 및 입에서 둥글게 느껴지는 것이, 첨가제의 이질감

과 조합되도록 하기 위해 선택될 수 있다. 입안에서의 느낌을 향상시키고 향미제 및 감미제와의 상승효과를 제공하기 위하여 냉각제도 첨가될 수 있다. 코팅제로서, 아니면 투여 단위의 물리적 형태를 변형시키기 위하여 다양한 다른 물질들이 존재할 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 캡슐은 셀락(shellac), 설탕 또는 이들 모두로 코팅될 수 있다.

<72> 본 발명의 바람직한 의약 조성물은 리오티로닌 나트륨, 중합체, 충전제, 활택제 및 윤활제를 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 바람직한 일 의약 조성물은 리오티로닌 나트륨, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(예, 미시간 미들랜드(Midland, MI) 다우 케미컬 코프.(Dow Chemical Corp.) 사의 메토셀®(Methocel®)), 미세결정 셀룰로오스, 콜로이드 실리콘 디옥사이드 및 스테아르산을 포함한다. 본 발명의 다른 바람직한 의약 조성물은 리오티로닌 나트륨, 중합체, 충전제, 활택제, 희석제 및 윤활제를 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 바람직한 일 의약 조성물은 리오티로닌 나트륨, 칼슘 설페이트 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스(예, 미시간 미들랜드 다우 케미컬 코프. 사의 메토셀®), 미세결정 셀룰로오스, 콜로이드 실리콘 디옥사이드 및 스테아르산을 포함한다.

<73> 4. 투여

<74> 본 발명의 의약 조성물은 리오티로닌, 또는 그의 의학적으로 허용가능한 염, 전구약물 또는 입체이성체를 포함하며, 이들은 효과적으로 환자에게 경구 투여될 수 있다. 본 발명의 경구 의약 조성물은 일반적으로 각각 코팅되거나 코팅되지 않은 정제, 캡슐(caplet), 분말, 서스펜션 정제, 씹는 정제, 빨리 녹는 정제, 캡슐 예컨대 단일 또는 이중 외피의 젤라틴 캡슐, 정제-충전 캡슐, 비등성(effervescent) 분말, 비등성 정제, 펠렛, 다중-미립자, 그라놀, 액체, 용액, 또는 서스펜션과 같이, 개별화되거나 또는 다단위 투여량 형태이다.

<75> 본 발명이 경구 투여에 적합한 소정의 고정 의약 조성물을 의도하고 있으므로, 리오티로닌의 정제, 캡슐, 정제-충전 캡슐 및 캡슐이 특히 바람직하다. 본 발명의 의약 조성물이 정제 또는 캡슐 형태로 형성될 때에는, 정제 또는 캡슐에 새김눈을 낼 수 있으며, 본 발명의 목적이 훼손되지 않는 한 원형, 정사각형, 직사각형, 타원형, 다이아몬드형, 오각형, 육각형 또는 삼각형과 같이 어떠한 적합한 형상 및 크기일 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 정제-충전 캡슐이 선택될 경우, 거기에 이용되는 정제는 (a) 캡슐을 통하여 덮어 코팅하거나 캡슐 화할 수 있도록 캡슐에 상응하는 것 또는 (b) 캡슐 내로 쉽게 들어맞는 것 중 어느 형상으로 형성될 수 있다는 것도 또한 이해되어야 한다. 본 발명의 어떤 구현예에서, 의약 조성물은 원형의 오목한 정제이다.

<76> 본 발명 의약적 투여 형태의 표면적 양은 리오티로닌 방출 추이에 영향을 줄 수 있다. 어떤 구현예에서 본 발명 의약적 투여 형태의 표면적은 1.0 내지 0.01 in^2 일 수 있다. 더 구체적으로, 표면적은 0.5 내지 0.05 in^2 일 수 있다. 바람직한 구현예에서, 투여 형태는 0.2 내지 0.1 in^2 의 표면적을 가지는 원형의 오목한 정제이다. 일 구현예에서, 투여 형태는 0.71 in^2 의 표면적을 가지는 원형의 오목한 정제이다.

<77> 본 발명은, 이에 제한되는 것은 아니나, 갑상선 호르몬 결핍 및 갑상선기능저하증을 포함하여 부족한 갑상선 호르몬에 의해 발생하는 다양한 질병 및 질환의 방지, 치료 및 관리를 위한, 이와 같은 의약 조성물의 사용 방법도 제공한다.

<78> 또한, 본 발명의 바람직한 의약 조성물은 울혈성 심부전 (CHF)을 치료하거나 방지하기 위해 환자에게 투여될 수 있다.

<79> 5. 제조 방법

<80> 본 발명은 여기에 개시되는 의약 조성물의 제조 방법도 제공한다. 본 발명의 의약 조성물은 잘 알려진 다양한 기술에 의해 제조될 수 있다.

<81> 본 발명에 포함되는 의약 조성물의 어떤 제조 방법에서는, 원하는 양의 미세결정 셀룰로오스 및 리오티로닌을 계량하여, 체를 통과시킨 후, 막자를 사용하여 이들을 혼합한다. 이후, 추가적인 첨가제를 체에 통과시킨 다음, 제1 블렌더에 넣고 혼합한다(예, 약 1분 동안). 미세결정 셀룰로오스와 리오티로닌의 혼합물을 블렌더에 첨가하고, 생성되는 조합을 추가적인 시간 기간 동안(예, 약 5분) 혼합한다. 미세결정 셀룰로오스의 추가량을 블렌더에 첨가하고 추가적인 시간량 동안(예, 약 5분 이상) 혼합한다. 이 마지막 단계를 추가 시간 반복한다.

<82> 인텐시파이어(intensifier) 바가 장착된 제2 블렌더에서, 인텐시파이어 바를 끄고 원하는 하이프로멜로오스 양의 반, 실리콘 디옥사이드의 전체 양 및 소정의 추가적인 미세결정 셀룰로오스를 혼합한다(예, 약 5분 동안).

다음에, 제1 블렌더의 내용물을 제2 블렌더로 옮기고 인텐시파이어 바를 끈 채 혼합하는데 (예, 약 5분 동안), 이 이후 바를 켤 수 있으며 혼합물은 추가적인 시간량 (예, 약 30분) 동안 혼합된다. 이후, 하이프로멜로오스의 나머지량을 첨가하고, 인텐시파이어 바를 끈채 혼합물이 혼합되도록 (예, 약 5분 동안) 한다. 다음에, 인텐시파이어 바를 켜고 추가적인 시간량 (예, 약 30분) 동안 혼합물이 혼합되도록 한다. 최종 혼합물은 다음에 통상적인 방법을 사용하여 정제로 형성된다.

<83> 상기 본 발명 조성물 제조 방법의 플로우 차트를 도 1에 나타내었다.

<84> 본 발명에 포함되는 의약 조성물의 다른 제조 방법에서는, 먼저 리오티로닌염과 칼슘 설페이트의 가루 또는 분말 블렌드가 형성된다. 블렌드를 제조하기 위하여, 칼슘 설페이트 디하이드레이트를 플래너터리(planetary) 믹서에 충전한다. 칼슘 설페이트 디하이드레이트의 오탁부에 리오티로닌 나트륨을 충전한다. 플래너터리 믹서에서 성분들을 혼합한다. 일단 혼합이 완료되면, 블렌드를 질소하에서 에어 제트 밀(air jet mill)로 통과시킨다. 분쇄 단계 종료 후, 블렌드를 깨끗한 플래너터리 믹서에 충전하고 블렌딩한다.

<85> 다음에, 미세결정 셀룰로오스의 일부를 덩어리제거하여(delumped) V-블렌더에 충전하고 혼합한다. 미세결정 셀룰로오스의 다른 부분을 덩어리제거하여 혼합 보울(mixing bowl)에 충전한다. 리오티로닌 나트륨 가루를 혼합 보울에 충전하고 (덩어리제거 없이), 시각적으로 균질해질 때까지 미세결정 셀룰로오스와 혼합한다. V-블렌더로부터의 미세결정 셀룰로오스의 일부를 헹굼제(rinse)로 사용하여 혼합 보울로부터 헹구어내면서 가루를 V-블렌더로 옮긴 후 혼합물을 블렌딩한다. 미세결정 셀룰로오스의 또 다른 일부를 덩어리제거하여 V-블렌더에 충전하고 혼합한다. 미세결정 셀룰로오스의 추가적인 일부를 덩어리제거하여 V-블렌더에 충전하고 혼합한다. 콜로이드 실리콘 디옥사이드를 촉진을 위해 미세결정 셀룰로오스의 일부를 사용하여 덩어리제거한다. 하이프로멜로오스의 일부를 덩어리제거하여 나머지 미세결정 셀룰로오스와 함께 다른 V-블렌더 (더 큰 것)에 충전하고 블렌딩한다. 제1 V-블렌더의 내용물을 제2 (더 큰 것) V-블렌더로 옮기고 인텐시파이어 바를 이용하여 블렌딩한다. 하이프로멜로오스의 최종 일부를 덩어리제거하여 (더 큰 V-블렌더)로 옮기고 인텐시파이어 바를 사용하여 블렌딩한다. 물질의 일부 (~ 20 %)를 블렌더로부터 제거한 후, 스테아르산을 덩어리제거하여 블렌더에 첨가하고 제거되었던 물질을 되돌려 놓는다. 최종 블렌드를 균질해질 때까지 인텐시파이어 바 없이 혼합한다. 10점 분석의 블렌드 분석으로 혼합물 균질도를 확인하고, 샘플을 적당히 표지하여 실험실로 보낸 다음, 정제화공정으로의 이동을 위하여 건조제가 구비되고 적당히 표지된 적합한 용기에 블렌드를 방출한다.

<86> 0.2500" 원형의 오탁한 압형(tooling) (제제 1에 대하여 엠보싱 "1" 및 제제 2에 대하여 엠보싱 "2" 구비)이 구비된 로터리 정제 프레스에서 100 mg ($\pm 5\%$)의 중량으로 정제가 압축될 수 있다. 정제는 먼지제거될(dedusted) 수 있다. 포장공정으로의 이동을 위하여 적당히 표지된 적합한 용기에 문제 없는 정제를 넣을 수 있다.

<87> 상기 본 발명 조성물 제조 방법의 플로우 차트를 도 2에 나타내었다.

<88> API들 (예, 리오티로닌)은 열에 민감하기 때문에 의약 제조 공정 동안 다양한 적절치 않은 높이에 노출되는 것을 제한하기 위한 주의가 취해져야 한다. 또한, 의약적 제제에 세올러스[®](Ceolus[®]) KG-802 미세결정 셀룰로오스 (아사히 가세이(Asahi Kasei) 사)과 같은 알려진 안정화제를 첨가하는 것이 사용될 수 있다. 또한, 의약 조성물이 정제인 경우, 역시 API 분해로 이어질 수 있는 과도한 압력을 회피하도록 정제화 공정 자체가 조정될 수 있다. 바람직한 정제화 조건의 예는 약 4 내지 약 5 kp의 정제 경도를 목표로 한다 (예컨대, 하기의 실시예를 참조하라).

실시예

<99> 제제 A 내지 G의 정제

<100> 표 1에 나타낸 제제로부터 0.051 mg의 리오티로닌 나트륨 및 40 %의 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스를 함유하는 100 mg 정제가 제조되었다.

표 1

성분	mg/정제	
	제제 A	제제 B
리오티로닌 나트륨	0.051	0.051
미세결정 셀룰로오스 (Ceolus [®] KG-802)	56.649	56.649
하이프로멜로오스 2208 (Methocel [®] K100LV Premium CR)	40.000	0
하이프로멜로오스 2208 (Methocel [®] K4M Premium CR)	0	40.000
콜로이드 실리콘 디옥사이드 (Cab-o-sil [®] M-5)	0.300	0.300
스테아르산 , NF	3.000	3.000
합계	100	100

표 2에 나타난 제제로부터 0.0602 mg의 리오티로닌 나트륨 및 20 %의 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스를 함유하는 정제가 제조되었다.

표 2

성분	제제 C			제제 D			제제 E		
	Mg/ 정제	% 정제	Mg/ 배치	Mg/ 정제	% 정제	Mg/ 배치	Mg/ 정제	% 정제	g/ 배치
리오티로닌 나트륨	0.0602	0.0602	0.3010	0.0602	0.0602	0.3010	0.0602	0.0602	0.3010
Ceolus [®] KG-802	66.9398	66.9398	334.6990	76.9398	76.9398	334.6990	66.9398	66.9398	334.6990
Methocel [®] K15MP CR	20.0000	20.0000	100.0000	10.0000	10.0000	100.0000	15.0000	15.0000	75.0000
Methocel [®] K100MP CR	0	0	0	0	0	0	5.0000	5.0000	25.0000
Avicel [®] PH 101	10.0000	10.0000	50.0000	10.0000	10.0000	50.0000	10.0000	10.0000	50.0000
스테아르산	3.0000	3.0000	15.0000	3.0000	3.0000	15.0000	3.0000	3.0000	15.0000
합계	100.0000	100.0000	500.0000	100.0000	100.0000	500.0000	100.0000	100.0000	500.0000

표 3에 나타난 제제로부터 0.0602 mg의 리오티로닌 나트륨 및 15 % 내지 25 % 사이의 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스를 함유하는 정제가 제조되었다.

표 3

	제제 F			제제 G		
성분	Mg/ 정제	% 정제	g/ 배치	Mg/ 정제	% 정제	g/ 배치
리오티로닌 나트륨	0.0602	0.0602	0.3010	0.0602	0.0602	0.3010
Ceolus [®] KG-802	71.9398	71.9398	359.6990	81.9398	81.9398	409.6990
Methocel [®] K15MP CR	25.0000	25.0000	125.0000	15.0000	15.0000	75.0000
Methocel [®] K100MP CR	0	0	0	0	0	0
스테아르산	3.0000	3.0000	15.0000	3.0000	3.0000	15.0000
합계	100.0000	100.0000	500.000	100.0000	100.0000	500.0000

제제 A 내지 G의 정제 제조

상기 표 1 내지 표 3에 기재된 성분으로부터 하기 단계로 정제가 제조되었다:

- 100 g의 세올러스[®] KG-802를 계량하여 #40-메쉬 수동 체로 통과시키고, 이어서 리오티로닌 나트륨을 통과시켜 적절한 용기에 수집한 후 막자를 사용하여 혼합하였다.
 - 모든 나머지 성분들을 #40-메쉬 수동 체로 통과시켜 체질하였다.
 - 100 g의 예비-체질된 세올러스[®] KG-802를 4qt PK 블렌더에 충전하고 1분 동안 혼합하였다.
 - 단계 1의 세올러스/API 혼합물을 블렌더에 충전하고 5분 동안 혼합하였다.
 - 200 g의 예비-체질된 세올러스[®] KG-802로 API/세올러스 용기를 행구어 4qt PK 블렌더에 충전하고 5분 동안 혼합하였다.
 - 400 g의 예비-체질된 세올러스[®] KG-802를 블렌더에 충전하고 5분 동안 혼합하였다.
 - 인텐시파이어 바가 장착된 16qt PK 블렌더에, 예비-체질된 메토셀[®]의 1/2, 모든 캡-오-실[®] 및 나머지 예비-체질된 세올러스[®] KG-802를 충전하고, 인텐시파이어 바를 끈 채 5분 동안 혼합하였다.
 - 단계 6의 4qt PK 블렌더로부터의 내용물을 16qt PK 블렌더로 옮기고 인텐시파이어 바를 켜 15분 동안 혼합하였다. 3-점의 블렌드 균일성 샘플을 취하여 "최초-15"로 블렌드 샘플을 표지하였다.
 - 인텐시파이어 바를 켜 추가적인 15분 동안 혼합하고 3-점의 블렌드 균일성 샘플을 취하였다. 블렌드 샘플을 "최초-30"으로 표지하였다.
 - 나머지 1/2의 예비-체질된 메토셀[®]을 16qt PK 블렌더에 충전하고 인텐시파이어를 켜 15분 동안 혼합하였다. 3-점의 블렌드 균일성 샘플을 취하여 "중간-15"로 블렌드 샘플을 표지하였다.
 - 인텐시파이어 바를 켜 추가적인 15분 동안 혼합하고 3-점의 블렌드 균일성 샘플을 취하였다. 블렌드 샘플을 "중간-30"으로 표지하였다.
 - 스테아르산을 16qt PK 블렌더에 충전하고 인텐시파이어를 켜 5분 동안 혼합하였다. 3-점의 블렌드 균일성 샘플을 취하여 "최종-5"로 블렌드 샘플을 표지하였다.
- 0.2500" 원형, 표준 오목면의 평탄 압형(plain tooling)이 구비된 코르쉬[®] (Korsch[®]) PH103 정제 프레스를 사용

하여 약 36 RPM의 프레스 속도로 최종 물질로부터 정제를 제조하였다. 타겟(target) 중량은 5 kp의 타겟 경도로 100.0 mg \pm 5 % 이었다.

<121> 제제 H 내지 K의 정제

<122> 표 4에 나타난 제제로부터 0.051 μ g - 0.052 μ g의 리오티로닌 나트륨 및 40 % 내지 60 %의 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스를 함유하는 정제가 제조되었다.

표 4

성분	mg/정제			
	제제 H	제제 I	제제 J	제제 K
리오티로닌 나트륨	0.052	0.051	0.051	0.051
미세결정 셀룰로오스 (Ceolus® KG-802)	56.649	56.649	56.649	36.649
하이프로멜로오스 2208 (Methocel® K100M Premium CR)	40.000	0	40.000	60.000
하이프로멜로오스 2208 (Methocel® K4M Premium CR)	0	40.000	0	0
콜로이드 실리카 디옥사이드 (Cab-o-sil® M-5)	0.300	0.300	0.300	0.300
스테아르산, NF	3.000	3.000	3.000	3.000
합계	100	100	100	100

<124> 제제 H 내지 K의 정제 제조

<125> 상기 표 4에 기재된 성분으로부터 하기 단계에 의해 정제가 제조되었다:

- <126> 1. 25 g의 세울러스® KG-802를 계량하여 #40-메쉬 수동 체로 통과시키고, 이어서 리오티로닌 나트륨을 통과시켜 적절한 용기에 수집한 후 막자를 사용하여 혼합하였다.
- <127> 2. 모든 나머지 성분들을 #40-메쉬 수동 체로 통과시켜 체질하였다.
- <128> 3. 25 g의 예비-체질된 세울러스® KG-802를 4qt PK 블렌더에 충전하고 1분 동안 혼합하였다.
- <129> 4. 단계 1의 세울러스/API 혼합물을 블렌더에 충전하고 5분 동안 혼합하였다.
- <130> 5. 50 g의 예비-체질된 세울러스® KG-802로 API/세울러스 용기를 행구어 2qt PK 블렌더에 충전하고 5분 동안 혼합하였다.
- <131> 6. 100 g의 예비-체질된 세울러스® KG-802를 블렌더에 충전하고 5분 동안 혼합하였다.
- <132> 7. 인텐시파이어 바가 장착된 4qt PK 블렌더에, 예비-체질된 메토셀®의 1/2, 모든 캡-오-실® 및 나머지 예비체질된 세울러스® KG-802를 충전하고, 인텐시파이어 바를 끈 채 5분 동안 혼합하였다.
- <133> 8. 단계 6의 2qt PK 블렌더로부터의 내용물을 4qt PK 블렌더로 옮기고 인텐시파이어 바를 끈 채 5분, 이어서 인텐시파이어를 켜 30분 동안 혼합하였다.
- <134> 9. 나머지 1/2의 예비-체질된 메토셀®을 4qt PK 블렌더에 충전하고 인텐시파이어를 끈 채 5분, 이어서 인텐시파이어를 켜 30분 동안 혼합하였다.
- <135> 10. 스테아르산을 #60-메쉬 수동 체로 통과시켜 4qt PK 블렌더에 충전하고 인텐시파이어를 켜 5분 동안 혼합하였다.
- <136> 11. 전체 블렌드를 018R 체가 장착된 코밀®(Comil®)로 통과시켰다.
- <137> 12. 분쇄된 블렌드를 다시 4qt PK 블렌더로 돌려 놓고 인텐시파이어를 켜 1분 동안 혼합하였다.

<138> 0.2500" 원형, 표준 오목면의 평탄 압형이 구비된 코르쉬® PH103 정제 프레스를 사용하여 약 36 RPM의 프레스 속도로 최종 물질로부터 정제를 제조하였다. 타겟(target) 중량은 5 kp의 타겟 경도로 100.0 mg ± 5 % 이었다.

<139> 제제 L 및 M의 정제

<140> 표 5에 나타난 제제로부터 0.0595 µg의 리오티로닌 나트륨 및 40 %의 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스를 함유하는 추가적인 정제가 제조되었다.

표 5

성분	제제 L 8 시간 제어 방출		제제 M 12 시간 제어 방출	
	Mg/ 정제	g/ 배치	Mg/ 정제	g/ 배치
리오티로닌 나트륨	0.0595	2.9750	0.0595	2.9750
미세결정 셀룰로오스 (Ceolus® KG-802)	56.6405	2832.0250	56.6405	2832.0250
하이프로멜로오스 2208 (Methocel® K100LV Premium CR)	40.0000	2000.0000	0	0
하이프로멜로오스 2208 (Methocel® K4M Premium CR)	0	0	40.0000	2000.0000
콜로이드 실리콘 디옥사이드 (Cab-o-sil® M-5)	.3000	15.0000	.3000	15.0000
스테아르산 , NF	3.0000	150.0000	3.0000	150.0000
합계	100.0000	5000.0000	100.0000	5000.0000

<141>

<142> 제제 L 및 M의 제조

<143> 상기 표 5에 기재된 성분으로부터 하기 단계에 의해 정제가 제조되었다:

- <144> 1. 리오티로닌을 4qt PK 블렌더에서 기하학적 양식(geometric fashion)으로 소정의 세올러스®와 블렌딩하였다.
- <145> 2. 인텐시파이어 바가 장착된 16qt PK 블렌더에 메토셀®의 절반, 캡-오-실® 및 나머지 세올러스®를 충전하였다.
- <146> 3. 단계 1의 리오티로닌 및 세올러스®을 16qt PK 블렌더에 첨가하였다.
- <147> 4. 혼합물을 30-40분 동안 교반하였다.
- <148> 5. 나머지 메토셀을 첨가하고, 혼합물을 추가적인 30-40분 동안 교반하였다.
- <149> 6. 스테아르산을 첨가하고 혼합물을 블렌딩하여 최종 블렌드를 형성시켰다.
- <150> 7. 다음에, 0.2500" 원형, 표준 오목면의 압형을 사용하여 총 중량 100 mg의 정제로 블렌드를 정제화하였다.

<151> 제제 N 내지 W의 정제

<152> 표 6에 나타난 제제로부터 50 µg의 리오티로닌 나트륨 및 40 %의 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스의 정제가 제조되었다.

표 6

성분	g/ 배치			
	제제 N (non-cGMP)	제제 O (cGMP)	제제 P (non-cGMP)	제제 Q (cGMP)
리오티로닌 나트륨 USP ^{1,2}	2.5	2.6 ^{1,2,3}	2.5	2.6 ^{1,2,3}
칼슘 셀레이트 다하이드레이트 NF ²	28.9 ²	30.1 ^{2,3}	28.9 ²	30.1 ^{2,3}
미세결정 셀룰로오스 NF (Ceolus [®] KG-802)	2803.6 ⁴	2802.3 ⁴	2803.6 ⁴	2802.3 ⁴
하이프로멜로오스 USP Type 2208 (Methocel [®] K4M Premium CR)	0	0	2000	2000
하이프로멜로오스 USP Type 2208 (Methocel [®] K100LV Premium CR)	2000	2000	0	0
콜로이드 실리콘 디옥사이드 NF (Cab-o-sil [®] M-5P)	15.0	15.0	15.0	15.0
스테아르산 NF	150	150	150	150
총 배치 중량	5000.0 ⁵	5000.0 ⁵	5000.0 ⁵	5000.0 ⁵

¹ 2.6 g 리오티로닌 나트륨 = 2.5 g 리오티로닌, 50 마이크로그램의 리오티로닌을 운반하도록 제제화된 정제

² 칼슘 셀레이트 다하이드레이트와 불렌딩된 7.94 %의 리오티로닌 나트륨을 함유하는 리오티로닌 나트륨 가루로서

³ 역가, 수분 및 제조 손실을 고려한 초과생산(2%)에 대해 보장

⁴ 배치에 충전된 활성의 양에 기준하여 조정

⁵ 이론적으로 50,000개의 정제를 생산하는 배치 크기

<153>

<154>

표 7에 나타난 제제로부터 25 µg의 리오티로닌 나트륨 및 40 %의 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스의 정제가 제조되었다.

표 7

	제제 R			제제 S		
성분	Mg/ 정제	% 정제	g/ 배치	Mg/ 정제	% 정제	g/ 배치
리오티로닌 나트륨	0.0259	0.0259	0.2590	0.0259	0.0259	0.2590
칼슘 셀레이트	0.3003	0.3003	3.0030	0.3003	0.3003	3.0030
Ceolus [®] KG-802	56.3738	56.3738	563.7380	56.3738	56.3738	563.7380
Methocel [®] K100LV Premium CR	40.0000	40.0000	400.0000	0	0	0
Methocel [®] K4M Premium CR	0	0	0	40.0000	40.0000	400.0000
Cab-o-Sil [®]	0.3000	0.3000	3.0000	0.3000	0.3000	3.0000
스테아르산	3.0000	3.0000	30.0000	3.0000	3.0000	30.0000
합계	100.0000	100.0000	1000.0000	100.0000	100.0000	1000.0000

<155>

<156>

표 8에 나타난 제제로부터 10 µg의 리오티로닌 나트륨 및 40 %의 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스의 정제가 제조되었다.

표 8

	제제 T 10 µg 정제			제제 U 10 µg 정제		
성분	Mg/ 정제	% 정제	g/ 배치	Mg/ 정제	% 정제	g/ 배치
리오티로닌 나트륨	0.01036	0.01036	0.1036	0.01036	0.01036	0.1036
칼슘 셀레이트	0.1200	0.1200	1.2000	0.1200	0.1200	1.2000
Ceolus® KG-802	56.5696	56.5696	565.6964	56.5696	56.5696	565.6964
Methocel® K100LV Premium CR	40.0000	40.0000	400.0000	0	0	0
Methocel® K4M Premium CR	0	0	0	40.0000	40.0000	400.0000
Cab-o-Sil®	0.3000	0.3000	3.0000	0.3000	0.3000	3.0000
스테아르산	3.0000	3.0000	30.0000	3.0000	3.0000	30.0000
합계	100.0000	100.0000	1000.0000	100.0000	100.0000	1000.0000

<157>

<158>

표 9에 나타난 제제로부터 5 µg의 리오티로닌 나트륨 및 40 %의 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스의 정제가 제조되었다.

표 9

	제제 V 5 µg 정제			제제 W 5 µg 정제		
성분	Mg/ 정제	% 정제	g/ 배치	Mg/ 정제	% 정제	g/ 배치
리오티로닌 나트륨	0.00518	0.00518	0.0518	0.00518	0.00518	0.0518
칼슘 셀레이트	0.0600	0.0600	0.6000	0.0600	0.0600	0.6000
Ceolus® KG-802	56.6348	56.6348	566.3482	56.6348	56.6348	566.3482
Methocel® K100LV Premium CR	40.0000	40.0000	400.0000	0	0	0
Methocel® K4M Premium CR	0	0	0	40.0000	40.0000	400.0000
Cab-o-Sil®	0.3000	0.3000	3.0000	0.3000	0.3000	3.0000
스테아르산	3.0000	3.0000	30.0000	3.0000	3.0000	30.0000
합계	100.0000	100.0000	1000.0000	100.0000	100.0000	1000.0000

<159>

<160>

제제 N 내지 W의 제조

- <161> 상기 표 6 내지 표 9에 기재된 성분으로부터 하기 단계에 의해 정제가 제조되었다:
- <162> 1. 먼저 플래터너리 믹서에 칼슘 설페이트 디하이드레이트를 충전함으로써 리오티로닌 나트륨 가루를 제조하였다. 다음에, 리오티로닌 나트륨을 칼슘 설페이트 디하이드레이트의 오목부 (손으로 형성시킴)에 충전시켰다 (한 스푼(scoop) 정도의 혼합 보울로부터 제거된 칼슘 설페이트 디하이드레이트를 사용하여 리오티로닌 나트륨을 함유하는 백의 건조 행굼이 수행될 수 있다). 성분들을 플래터너리 믹서에서 혼합하였다. 일단 혼합이 완료되면, 블렌드를 질소하에서 에어 제트 밀로 통과시켰다. 분쇄 단계 종료 후, 블렌드를 깨끗한 플래터너리 믹서에 충전하고 블렌딩하였다.
- <163> 2. 다음에, 미세결정 셀룰로오스의 일부를 덩어리제거하여 V-블렌더에 충전하고 혼합하였다.
- <164> 3. 미세결정 셀룰로오스의 다른 부분을 덩어리제거하여 혼합 보울에 충전하였다.
- <165> 4. 리오티로닌 나트륨 가루를 혼합 보울에 충전하고 (덩어리제거 없이), 시각적으로 균질해질 때까지 미세결정 셀룰로오스와 혼합하였다. V-블렌더로부터의 미세결정 셀룰로오스의 일부를 행굼제로 사용하여 혼합 보울로부터 행구어내면서 가루 혼합물을 V-블렌더로 옮겼다. 행굼은 필요한 만큼 반복될 수 있으며, 다음에, 혼합물을 블렌딩하였다.
- <166> 5. 미세결정 셀룰로오스의 또 다른 일부를 덩어리제거하여 V-블렌더에 충전하고 혼합하였다.
- <167> 6. 미세결정 셀룰로오스의 추가적인 일부를 덩어리제거하여 V-블렌더에 충전하고 혼합하였다.
- <168> 7. 콜로이드 실리콘 디옥사이드를 촉진을 위해 미세결정 셀룰로오스의 일부를 사용하여 덩어리제거하였다.
- <169> 8. 하이프로멜로오스 유형 2208의 일부를 덩어리제거하여 나머지 미세결정 셀룰로오스와 함께 다른 V-블렌더 (더 큰 것)에 충전하고 블렌딩하였다.
- <170> 9. 제1 V-블렌더의 내용물을 제2 (더 큰 것) V-블렌더로 옮기고 인텐시파이어 바를 이용하여 블렌딩하였다.
- <171> 10. 하이프로멜로오스의 최종 일부를 덩어리제거하여 (더 큰 V-블렌더)로 옮기고 인텐시파이어 바를 사용하여 블렌딩하였다.
- <172> 11. 물질의 일부 (~ 20 %)를 블렌더로부터 제거한 후, 스테아르산을 덩어리제거하여 블렌더에 첨가하고 제거되었던 물질을 되돌려 놓았다.
- <173> 12. 최종 블렌드를 균질해질 때까지 인텐시파이어 바 없이 혼합하였다.
- <174> 10점 분석의 블렌드 분석으로 혼합물 균질도를 확인하고, 샘플을 적당히 표지하여 실험실로 보낸 다음, 정제화 공정으로의 이동을 위하여 건조제가 구비되고 적당히 표지된 적합한 용기에 블렌드를 방출하였다. 0.2500" 원형의 오목한 압형 (예컨대 제제 1에 대하여 엠보싱 "N" 및 제제 2에 대하여 엠보싱 "M" 구비)이 구비된 로터리 정제 프레스에서 100 mg (\pm 5 %)의 중량으로 정제가 압축되었다. 정제는 먼지제거될 수 있다. 포장공정으로의 이동을 위하여 적당히 표지된 적합한 용기에 문제 없는 정제를 넣었다.
- <175> **정제 용해 추이**
- <176> 표 1, 2 및 3에 따라 제조된 정제의 부력때문에, 본 발명 정제의 용해 속도를 확인하는 데에 와이어 "싱커 케이지"(sinker cage) 또는 "와이어 싱커"(wire sinker)가 사용되었다. 본 방법에서는, 각 정제를 10 메쉬의 와이어 싱커 케이지에 넣고 이것을 용해 미디어 (아세트이트 버퍼, pH 4.5)에 담근 후, USP 아파라터스(Apparatus)-2 패들(paddle) 교반 기구에 100 RPM으로 적용하고, 고성능 액체 크로마토그래피를 사용하여 시간 간격마다 API (활성 의약 성분) 농도를 시험하였다.
- <177> 본 방법을 사용하여, 제제 A 정제의 용해 추이를 도 3에 나타내고; 제제 B 정제의 용해 추이를 도 4에 나타내고; 제제 C 내지 G 정제의 용해 추이를 도 5에 나타내고; 제제 J 및 K 정제의 용해 추이를 도 6에 나타내고; 제제 L 정제의 용해 추이를 도 7에 나타내고; 제제 M 정제의 용해 추이를 도 8에 나타내고; 제제 N 내지 Q 정제의 용해 추이를 도 9에 나타내고; 제제 N 및 P의 50 μ g 정제와 제제 R 및 S의 25 μ g 정제의 용해 추이 비교를 도 10에 나타내었다.
- <178> **안전성 시험**
- <179> 어린이-안전성(child-resistant) 스크류 및 유도 밀봉 라이너가 구비된 수개의 60cc HDPE 병에, 100개의 정제와 1.0 g 실리카 겔 미니팩 건조제 및 6-8 인치의 12 g 저습 폴리에스테르 코일을 함유시켰다. 다음에, 25°C/60%

RH, 40℃/75%RH, 30℃/65%RH (단지 보관)가 포함되는 조건에서 정제의 안정성을 시험하였다. 이러한 시험의 결과들을 표 10에 나타내었다.

표 10

안정성 시험		결과															
시험		00953-047								00953-051							
외관	최초	변화 없음								변화 없음							
	1개월 25℃/60%RH	변화 없음								변화 없음							
	2개월 25℃/60%RH	변화 없음								변화 없음							
	3개월 25℃/60%RH	변화 없음								변화 없음							
	6개월 25℃/60%RH	변화 없음								변화 없음							
	1개월 40℃/75%RH	변화 없음								변화 없음							
	2개월 40℃/75%RH	변화 없음								변화 없음							
	3개월 40℃/75%RH	변화 없음								변화 없음							
해상도 [n=6] (% Dissolved)	시간	2	4	8	12	16	20	24	2	4	8	12	16	20	24		
	최초	20	41	82	96	102	104	107	13	27	54	76	91	102	107		
	1개월 25℃/60%RH	22	43	81	96	105	107	109	16	29	55	79	91	100	106		
	2개월 25℃/60%RH	22	42	80	93	99	104	106	12	26	54	78	97	105	109		
	3개월 25℃/60%RH	20	40	76	88	94	96	99	12	24	50	73	86	95	99		
	6개월 25℃/60%RH	19	40	74	88	93	96	98	11	22	48	71	88	97	103		
	1개월 40℃/75%RH	21	41	77	92	99	101	106	11	25	48	76	94	101	105		
	2개월 40℃/75%RH	19	40	78	87	93	94	98	11	24	50	72	86	93	96		
경도 (%LC)	최초	98.9								96.8							
	1개월 25℃/60%RH	93.3								94.3							
	2개월 25℃/60%RH	96.1								94.6							
	3개월 25℃/60%RH	93.2								95.9							
	6개월 25℃/60%RH	90.5								92.1							
	1개월 40℃/75%RH	95.0								93.8							
	2개월 40℃/75%RH	91.8								92.5							
	3개월 40℃/75%RH	90.4								91.1							
관련 물질 (%LC)	최초	0.5								0.5							
	1개월 25℃/60%RH	0.7								1.0							
	2개월 25℃/60%RH	0.8								1.1							
	3개월 25℃/60%RH	1.5								2.2							
	6개월 25℃/60%RH	1.6								2.5							
	1개월 40℃/75%RH	1.3								1.3							
	2개월 40℃/75%RH	1.5								2.1							
	3개월 40℃/75%RH	2.6								3.6							
경도 [n=10, 범위] (kp)	최초	4.8, 3.0-6.5								5.0, 2.7-7.2							
	1개월 25℃/60%RH	5.4, 2.6-10.4								4.3, 2.7-6.8							
	2개월 25℃/60%RH	4.7, 2.9-9.5								5.3, 3.3-7.5							
	3개월 25℃/60%RH	4.3, 3.3-5.4								5.1, 2.9-6.6							
	6개월 25℃/60%RH	4.6, 3.3-5.7								4.3, 2.8-6.2							
	1개월 40℃/75%RH	4.8, 3.0-5.7								5.4, 2.9-6.7							
	2개월 40℃/75%RH	4.3, 1.4-5.8								4.4, 2.8-6.5							
	3개월 40℃/75%RH	4.0, 1.7-6.7								4.9, 3.4-6.1							
카를 피셔 [n=2] (% 수분)	최초	4.7								4.0							
	1개월 25℃/60%RH	5.2								5.1							
	2개월 25℃/60%RH	4.5								4.4							
	3개월 25℃/60%RH	5.0								4.9							
	6개월 25℃/60%RH	4.0								4.3							
	1개월 40℃/75%RH	5.2								4.9							
	2개월 40℃/75%RH	4.5								4.3							
	3개월 40℃/75%RH	5.0								4.9							
	6개월 40℃/75%RH	4.5								4.3							

또한, 제제 I 내지 L의 50 µg 정제에서 안정성 시험이 수행되었다. 제제 N 및 제제 P 정제의 안정성 결과를 표 11에 나타내었다.

표 11

50 μ g 정제 안정성				
시험	제제 I	제제 J	제제 K	제제 L
	최초	최초	최초	최초
분석 %LC	94.3	98.0	92.7	103.5
3,5 D-L-티로신	0.23%	ND	ND	ND
3,5 D-L- 티로신	0.14%	0.10%	0.15%	0.10%
3,3,5 T-L- 티로신	ND	ND	ND	ND
레보티록신	0.37%	0.45%	0.43%	0.54%
3,3,5-T- 티로아세트산	0.10%	ND	0.14%	ND
3,3,5,5-T- 티로아세트산	ND	0.13%	ND	0.13%
알려지지 않음	ND	ND	ND	ND
Rel Subs(Total)	0.8%	0.7%	0.7%	0.8%
수분 함량(n=2)	3.3%	4.1%	3.3%	4.2%
경도 (n=10)	6.0 kp	5.2 kp	5.5 kp	5.9 kp
용해 (n=6)				
2 hrs (NMT 50%)	34	42	21	26
4 hrs	62	72	35	43
8 hrs (NLT 60%)	97	106	61	71
12 hrs (NLT 75%)	100	109	78	98
16 hrs	103	112	93	110
20 hrs	104	113	97	115
24 hrs	103	115	99	118

제제 H, I 및 K 정제의 생체 시험

리오티로닌 (T3)의 혈액 농도를 확인하기 위하여 개에서 조사가 수행되었다. 본 조사에서는, 4마리씩 3군의 수컷 비글종(beagle) 개에게 표 5에 나타난 바와 같이 본 발명에 따라 제조된 정제가 각각 투여되었다. 1군에게는 8-시간 제어 방출 정제 (제제 H)가 투여되었다. 2군에게는 12-시간 제어 방출 정제 (제제 I)가 투여되었고 3군에게는 20-시간 제어 방출 정제 (제제 K)가 투여되었다. 개에게 투여된 모든 정제는 각각 50 μ g의 리오티로닌을 함유하는 경구 정제이었다.

표 12

군 번호	동물 수	제제	투여경로	투여량 (μ g)
1	4	1 정제 (제제 H)	경구	50
2	4	1 정제 (제제 I)	경구	50
3	4	1 정제 (제제 K)	경구	50

기준을 확립하기 위하여 모든 정제의 투여 전에 혈액 샘플이 채취되었다. 다음에, 혈액 샘플은 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 30, 36 및 48시간에 채취되었다. 표 13에 개별 수집 시간을 나타내었다.

표 13

개의 번호	군 번호 제제	시점 (h)										
		1	2	4	6	8	12	16	24	30	36	48
1	1군 Lot no. 00953-047 8-h	0:59:49	1:59:48	3:59:55	5:59:50	7:59:50	11:59:30	15:59:23	24:00:37	30:00:18	35:59:30	48:00:35
2		0:59:48	1:59:53	3:59:32	5:59:46	7:59:37	11:59:28	15:59:47	23:59:44	29:59:44	35:59:49	48:00:15
3		0:59:52	1:59:46	4:00:31	5:59:42	8:01:25	12:00:31	16:00:34	24:02:22	29:59:26	36:00:20	48:00:43
4		1:02:23	1:59:35	4:00:14	5:59:54	8:00:48	12:00:54	16:01:10	24:01:57	30:00:05	36:00:29	48:00:07
5	2군 Lot no. 00953-051 12-h	1:01:17	2:00:17	3:59:54	5:59:37	8:01:13	12:00:21	16:00:19	24:01:11	29:59:58	36:03:08	48:00:05
6		1:00:15	1:59:56	3:59:38	6:00:26	8:00:27	12:00:28	15:59:48	24:00:16	29:59:45	36:02:34	47:59:58
7		1:00:04	1:59:37	3:59:40	6:00:03	8:00:07	12:00:13	15:59:29	23:59:48	29:59:53	36:01:11	48:00:17
8		0:59:32	2:01:37	4:00:22	5:59:30	8:00:07	11:59:44	16:00:30	23:59:33	30:00:48	36:01:30	48:00:20
9	3군 Lot no. 00953-070 20-h	0:59:21	2:01:02	3:59:29	5:59:38	7:59:38	12:00:00	15:59:39	23:59:36	30:00:00	36:00:35	47:59:39
10		0:59:32	2:00:00	3:59:17	5:59:33	7:59:32	12:00:38	15:59:29	23:59:29	30:00:06	36:00:00	47:59:59
11		0:59:21	2:01:58	3:59:41	5:59:36	7:59:51	11:59:44	15:59:52	23:59:33	29:59:41	36:00:37	47:59:33
12		0:59:37	2:01:56	4:01:13	5:59:25	8:00:16	12:02:36	15:59:39	24:00:26	30:00:21	38:02:54	47:59:38

(표 제목: 8-시간, 12-시간 또는 20-시간 제어 방출 정제로 제제화된 리오티로닌의 경구 50 μ g 투여량 1개를 투

여한 개에서의 실제 대 명목상 혈액 샘플 수집 시간)

<189> 리오티로닌 (T3) 및 테트라요오도티로닌 (T4) 모두의 농도가 측정되었다. 8-시간 제어 방출 정제가 투여된 개의 군인 1군의 결과를 표 14 및 15에 나타내었다. 12-시간 제어 방출 정제가 투여된 개의 군인 2군의 결과를 표 16 및 17에 나타내었다. 20-시간 제어 방출 정제가 투여된 개의 군인 3군의 결과를 표 18 및 19에 나타내었다.

표 14

피술자	T3 농도 (ng/mL)											
	기준	1	2	4	6	8	12	16	24	30	36	48
1	1.02*	1.62	2.94*	2.72*	2.05*	1.62*	1.32*	1.01*	0.997	0.901	0.884	1.11*
2	0.842*	0.791	1.17*	1.12*	1.13	0.966	1.05	0.999	1.11	1.00	0.811	0.933
3	0.859*	0.906*	1.50*	2.15*	1.57	1.17*	1.06*	0.777*	0.814	1.05	0.998	1.05
4	0.917	1.39*	3.65*	2.35	2.09	1.24	0.947*	1.01*	1.30	1.21	1.07	0.934
평균	0.91	1.18	2.32	2.08	1.71	1.25	1.09	0.95	1.05	1.04	0.94	1.01
SD	0.07	0.34	1.02	0.59	0.39	0.24	0.14	0.10	0.17	0.11	0.10	0.37
%CV	7.7	28.9	43.9	28.4	22.9	19.0	12.5	10.4	16.6	10.6	10.5	7.4
n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

* 표시된 혈청은 용혈된 것으로 보임

<190>

<191> (표 제목: 50 μ g 경구 정제 투여량의 8-시간 제어 방출 정제 1개가 투여된 수컷 개 (1군)의 혈청 내 T3 농도 (ng/ml))

표 15

피술자	T4 농도 (ng/mL)											
	기준	1	2	4	6	8	12	16	24	30	36	48
1	28*	29	35*	35*	30*	24*	15*	10*	13	19	13	22*
2	30*	21	23*	23*	25	17	15	17	13	22	16	22*
3	27*	22*	26*	28*	28	23*	16*	15*	17	28	23	28
4	18	13*	10*	14	12	11	BQL*	BQL*	BQL	18	14	12
평균	26	21	24	25	24	19	15	14	14	22	17	21
SD	5	6	9	8	7	5	0	3	2	4	4	6
%CV	17.9	26.7	38.1	30.6	29.5	27.8	3.1	21.0	13.2	17.9	23.7	27.4
n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

* 표시된 혈청은 용혈된 것으로 보임
BQL = 정량 한계 미만

<192>

<193> (표 제목: 50 μ g 경구 정제 투여량의 8-시간 제어 방출 정제 1개가 투여된 수컷 개 (1군)의 혈청 내 T4 농도 (ng/ml))

표 16

피술자	T3 농도 (ng/mL)											
	기준	1	2	4	6	8	12	16	24	30	36	48
5	1.11	1.07	0.943	1.02	1.12	1.10	1.08*	1.05	1.04	0.859	0.826	0.958
6	0.851	0.761*	1.19*	0.998*	0.911	0.857	0.735*	0.712*	0.727	0.989	0.710	0.849
7	1.08*	0.800	1.27	0.991	0.969	0.860	0.895	0.984	0.811	0.810	0.833	0.944
8	1.19	1.13*	1.27	1.39*	1.18	1.08	1.08*	1.18*	1.43	0.894	1.17*	0.936*
평균	1.058	0.941	1.168	1.100	1.044	0.975	0.949	0.982	1.002	0.888	0.885	0.922
SD	0.126	0.162	0.134	0.168	0.109	0.116	0.145	0.172	0.272	0.066	0.173	0.043
%CV	11.9	17.3	11.4	15.3	10.4	11.9	15.3	17.5	27.2	7.4	19.5	4.6
n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

* 표시된 혈청은 용혈된 것으로 보임

<194>

<195> (표 제목: 50 μ g 경구 정제 투여량의 12-시간 제어 방출 정제 1개가 투여된 수컷 개 (2군)의 혈청 내 T3 농도 (ng/ml))

표 17

피술자	T4 농도 (ng/mL)											
	기준	1	2	4	6	8	12	16	24	30	36	48
5	22	27	12	16	22	21	14*	15	18	18	16	16
6	21	11*	29*	25*	20	16	13*	10*	14	24	14	15
7	23*	17	17	13	12	11	17	20	19	20	20	25
8	21	17*	20	22*	23	21	14*	11*	ND	BQL	24*	BQL*
평균	22	18	20	19	19	17	15	14	17	21	19	19
SD	1	6	6	5	4	4	2	4	2	2	4	4
%CV	3.8	31.9	31.7	25.0	23.5	24.0	10.3	28.1	12.7	12.1	20.8	26.1
n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

* 표시된 혈청은 용혈된 것으로 보임
ND = 데이터 없음
BQL = 정량 한계 미만

<196>

<197>

(표 제목: 50 μ g 경구 정제 투여량의 12-시간 제어 방출 정제 1개가 투여된 수컷 개 (2군)의 혈청 내 T4 농도 (ng/ml))

표 18

피술자	T3 농도 (ng/mL)											
	기준	1	2	4	6	8	12	16	24	30	36	48
9	0.757	0.813*	0.877	0.757	0.702	0.701	0.861*	0.710	0.676	0.714	0.746	0.690
10	1.05	0.84*	1.17	1.44	1.28	0.987	0.899*	0.815	0.850	0.917	0.873	0.811
11	0.890*	0.744*	1.23	0.871	0.727	0.780	0.731*	0.661*	0.595	0.589	0.659	0.817
12	1.03	1.06	1.05	0.964*	0.897	0.807	1.07*	0.973	0.954	0.794	0.969*	0.983
평균	0.932	0.863	1.081	1.008	0.902	0.819	0.890	0.790	0.769	0.754	0.812	0.825
SD	0.118	0.117	0.134	0.260	0.232	0.105	0.121	0.120	0.141	0.119	0.118	0.104
%CV	12.7	13.5	12.4	25.8	25.7	12.8	13.6	15.1	18.4	15.8	14.6	12.6
n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

* 표시된 혈청은 용혈된 것으로 보임

<198>

<199>

(표 제목: 50 μ g 경구 정제 투여량의 20-시간 제어 방출 정제 1개가 투여된 수컷 개 (3군)의 혈청 내 T3 농도 (ng/ml))

표 19

피술자	T4 농도 (ng/mL)											
	기준	1	2	4	6	8	12	16	24	30	36	48
9	19	28*	27	24	23	20	25*	16	20	23	23	22
10	23	20*	24	31	30	26	19*	17	17	25	20	17
11	25*	27*	29	25	22	23	18*	23*	23	22	22	29
12	17	31	31	26*	22	21	27*	22	24	23	27*	28
평균	21	27	28	27	24	23	22	20	21	23	23	24
SD	3	4	3	3	3	2	4	3	3	1	3	3
%CV	15.1	15.2	9.3	10.2	13.8	10.2	17.2	15.6	13.0	4.7	11.1	20.2
n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

* 표시된 혈청은 용혈된 것으로 보임

<200>

<201>

(표 제목: 50 μ g 경구 정제 투여량의 20-시간 제어 방출 정제 1개가 투여된 수컷 개 (3군)의 혈청 내 T4 농도 (ng/ml))

<202>

제제 L 및 M 정제의 생체 시험

<203>

개의 리오티로닌 (T3) 혈액 농도를 확인하기 위하여, 제제 L 및 M의 정제를 사용하여 추가적인 조사가 수행되었다. 본 조사에서는, 3마리씩 4군의 수컷 비글종 개에게 표 20에 나타난 바와 같이 싸이토멜[®] 정제 또는 본 발명에 따라 제조된 제제 L 또는 M의 정제가 각각 투여되었다. 1군에게는 25 μ g 즉시 방출 ("IR") 정제가 투여되었다. 2군에게는 50 μ g 즉시 방출 정제가 투여되었다. 3군에게는 8-시간 제어 방출 정제 (제제 L)가 투여되었으며, 4군에게는 12-시간 제어 방출 정제 (제제 M)가 투여되었다

표 20

군 번호	동물 수	제제	투여경로	투여량 (μg)
1	3	IR 정제	경구	25
2	3	IR 정제	경구	50
3	3	8 hr MR 정제 (제제 G)	경구	50
4	3	12 hr MR 정제 (제제 H)	경구	50

<204>

<205>

기준을 확립하기 위하여 모든 정제의 투여 전에 혈액 샘플이 채취되었다. 다음에, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 30, 36 및 48시간에 혈액 샘플이 채취되었다. 수컷 비글종 개의 혈청 내 T3의 농도를 표 21-24에 나타내었다.

표 21

시간 (h)	T3 농도 (ng/mL)					%CV
	동물 1	동물 2	동물 3	평균	SD	
0	0.709	1.040	1.037	0.929	0.190	20
1	1.119	1.213	0.998	1.110	0.108	10
2	0.769	1.037	0.858	0.888	0.136	15
4	1.744	0.783	0.918	1.148	0.520	45
6	0.831	1.260	0.777	0.956	0.265	28
8	1.038	1.294	0.872	1.068	0.213	20
12	1.134	0.752	1.012	0.966	0.195	20
16	1.466	0.975	1.035	1.159	0.268	23
24	1.739	1.969	1.095	1.601	0.453	28
30	2.469	1.102	2.981	2.184	0.971	44
36	2.377	1.213	1.033	1.541	0.730	47
48	1.034	0.736	0.955	0.908	0.154	17

SD = 표준 편차

%CV = 퍼센트 변이 계수

<206>

<207>

(표 제목: 25 μg IR 정제 투여량의 T3가 투여된 수컷 비글종 개의 혈청 내 T3 농도)

표 22

시간 (h)	T3 농도 (ng/mL)					%CV
	동물 4	동물 5	동물 6	평균	SD	
0	0.919	0.698	0.789	0.802	0.111	14
1	5.137	1.077	4.409	3.541	2.165	61
2	3.993	1.017	2.966	2.659	1.512	57
4	2.439	1.001	2.085	1.842	0.749	41
6	1.656	0.754	1.733	1.381	0.544	39
8	1.255	0.742	1.550	1.182	0.409	35
12	0.837	0.787	1.018	0.881	0.122	14
16	0.699	0.660	0.887	0.749	0.121	16
24	0.809	0.652	0.718	0.726	0.079	11
30	0.887	0.670	0.824	0.794	0.112	14
36	0.855	0.826	0.975	0.885	0.079	9
48	0.890	0.732	0.711	0.778	0.098	13

SD = 표준 편차

%CV = 퍼센트 변이 계수

<208>

<209>

(표 제목: 50 μ g IR 정제 투여량의 T3가 투여된 수컷 비글종 개의 혈청 내 T3 농도)

표 23

시간 (h)	T3 농도 (ng/mL)					%CV
	동물 7	동물 8	동물 9	평균	SD	
0	0.885	0.828	0.922	0.878	0.047	5
1	0.946	0.989	0.897	0.944	0.046	5
2	1.049	1.047	0.773	0.956	0.159	17
4	1.115	0.834	0.958	0.969	0.141	15
6	0.983	0.946	1.096	1.008	0.078	8
8	1.262	0.896	1.396	1.185	0.259	22
12	1.102	0.819	1.759	1.227	0.482	39
16	1.092	1.046	2.287	1.475	0.704	48
24	0.950	0.722	0.898	0.857	0.119	14
30	1.074	1.156	1.353	1.194	0.143	12
36	0.897	0.893	1.485	1.092	0.341	31
48	0.818	0.598	1.018	0.811	0.210	26

SD = 표준 편차

%CV = 퍼센트 변이 계수

<210>

<211>

(표 제목: 50 μ g 8-시간 변형 방출 정제 투여량의 T3가 투여된 수컷 비글종 개의

<212>

혈청 내 T3 농도)

표 24

시간 (h)	T3 농도 (ng/mL)					%CV
	동물 10	동물 11	동물 12	평균	SD	
0	0.880	0.973	0.902	0.918	0.049	5
1	0.913	1.249	0.927	1.030	0.190	18
2	1.365	1.247	1.103	1.238	0.131	11
4	2.868	1.181	1.011	1.687	1.027	61
6	2.759	1.241	0.846	1.615	1.010	63
8	1.727	1.061	0.847	1.212	0.459	38
12	1.335	1.316	0.906	1.186	0.242	20
16	1.025	1.165	0.828	1.006	0.169	17
24	0.921	1.438	0.923	1.094	0.298	27
30	0.813	1.111	0.882	0.935	0.156	17
36	0.946	1.125	0.852	0.974	0.139	14
48	0.792	0.911	0.807	0.837	0.065	8

SD = 표준 편차

%CV = 퍼센트 변이 계수

(표 제목: 50 μ g 12-시간 변형 방출 정제 투여량의 T3가 투여된 수컷 비글종 개의

혈청 내 T3 농도)

수컷 비글종 개에 경구 투여된 T3의 약리역학적 조사

제제 L 및 M 생체 시험으로부터의 개 혈청 샘플에서 인체 총 T3 농도의 정량적 확인을 위하여, 고품-상 125 I 방사선면역측정법이 사용되었다.

표준, 정성 대조구(quality control) 샘플, 비-특이적 결합 대조구 및 시료(unknown) 샘플은 각 전개당 2개의 튜브씩 검정되었다. 확인된 비-구획(non-compartmental) 약리역학적 파라미터들을 표 25에 나타내었다.

표 25

50 μ g 투여량 제제	기준 농도 (ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	증가 배수	AUC (ng/mL·hr)	AUC _{BC} (ng/mL·hr)
IR-1	0.92	5.14	5.6	55.1	21.5
	0.70	1.08	1.5	36.2	5.01
	0.79	4.41	5.6	53.9	19.9
평균 (SD)			4.2 (2.3)	48.4 (10.5)	15.5 (9.1)
IR-2	1.03	4.54	4.4	63.9	19.7
	1.01	3.21	3.2	57.7	9.25
	0.71	4.27	6.0	50.1	16.1
평균 (SD)			4.5 (1.4)	57.2 (6.9)	15.0 (5.3)
8-HR-1	0.89	1.26	1.4	47.9	8.62
	0.83	1.16	1.4	42.3	13.6
	0.92	2.29	2.5	65.5	28.5
평균 (SD)			1.8 (0.6)	51.9 (12.1)	16.9 (10.3)
8-HR-2	1.19	1.48	1.2	56.8	10.3
	1.13	1.79	1.6	53.6	15.2
	0.64	1.16	1.8	40.5	15.6
평균 (SD)			1.5 (0.3)	50.3 (8.6)	13.7 (3.0)
12-HR-1	0.88	2.87	3.3	55.9	18.0
	0.97	1.44	1.5	56.2	12.5
	0.90	1.10	1.2	42.1	3.26
평균 (SD)			2.0 (1.1)	51.4 (8.1)	11.3 (7.4)
12-HR-2	0.70	1.15	1.6	47.6	17.9
	0.98	3.05	3.1	50.0	16.1
	1.23	1.48	1.2	61.2	12.3
평균 (SD)			2.0 (1.0)	52.9 (7.3)	15.4 (2.9)

AUC는 48시간에서 사다리꼴 공식을 사용하고 끝수를 버림으로써 평가되었다. (C_{last})
AUC_{BC}값(백그라운드 보정된)은 48시간에서 시간 경과 동안의 다른 모든 혈장 값으로부터 관찰된 가장 낮은 농도를 뺀 후 사다리꼴 공식을 사용하고 끝수를 버려 내생적인 T3를 초과하는 실제 노출을 평가함으로써 확인되었다.

(표 제목: 비글종 개에의 경구 투여 후 T3 제제의 누적 결과)

변형 방출 제제 모두가 50 μ g 즉시 방출 (IR) 제제에서 관찰되는 농도 피크 (C_{max})를 완화하였다. 50 μ g 8-시간 투여량의 전체 평균 노출은 본질적으로 전체 평균 IR 제제와 동가였다.

50 μ g 12-시간 투여량의 전체 평균 노출은 전체 평균 IR 제제에서 확인된 노출의 대략 90 % 이었다.

본 발명이 많은 다른 형태로 구현될 수 있음에도 불구하고, 본 개시가 본 발명의 원리의 단지 예시로 간주될 것이라는 이해 하에 여기에서는 수개의 구현예만 논의되었으며, 본 발명을 기재되거나 또는 설명된 구현예로 한정 하고자하는 것은 아니다.

도면의 간단한 설명

도 1은 제조 플로우 차트를 나타낸다.

도 2는 제조 플로우 차트를 나타낸다.

도 3은 제제 A로부터 제조된 정제의 용해 추이 정보를 나타낸다.

도 4는 제제 B로부터 제조된 정제의 용해 추이 정보를 나타낸다.

도 5는 제제 C 내지 G로부터 제조된 정제의 용해 추이 정보를 나타낸다.

도 6은 제제 J 및 K로부터 제조된 정제의 용해 추이 정보를 나타낸다.

도 7은 제제 L로부터 제조된 정제의 용해 추이 정보를 나타낸다.

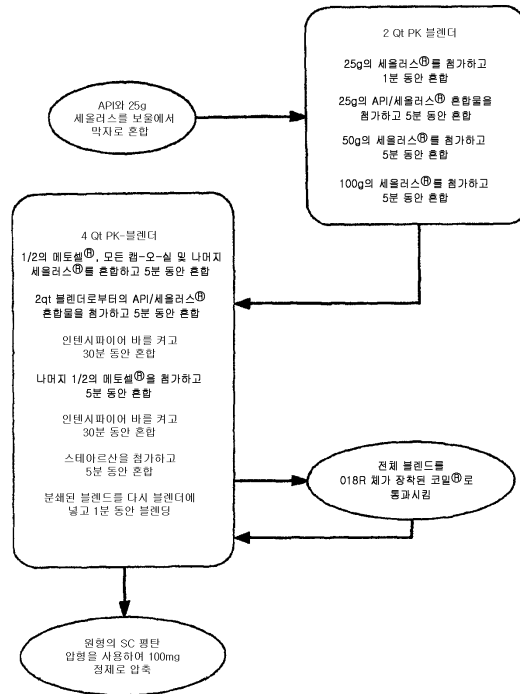
도 8은 제제 M으로부터 제조된 정제의 용해 추이 정보를 나타낸다.

도 9는 제제 N 내지 Q로부터 제조된 정제의 용해 추이 정보를 나타낸다.

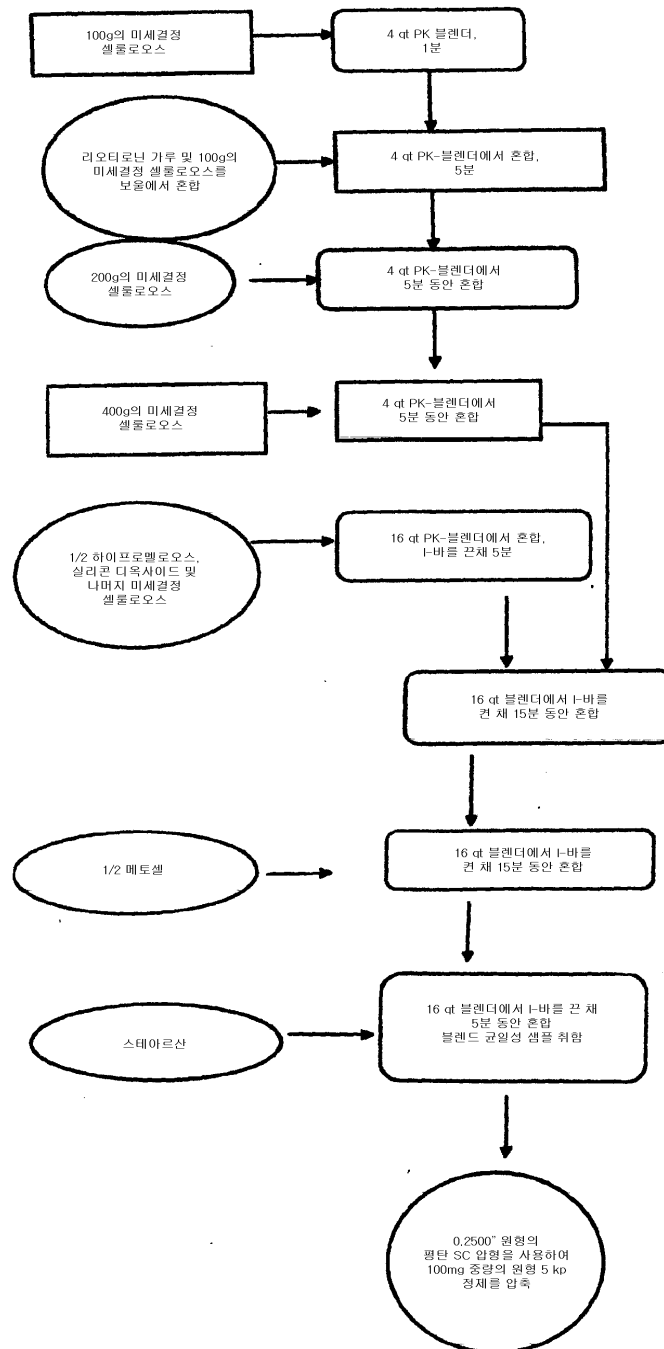
<98> 도 10은 제제 R 및 S로부터 제조된 정제의 용해 추이 정보를 나타낸다.

도면

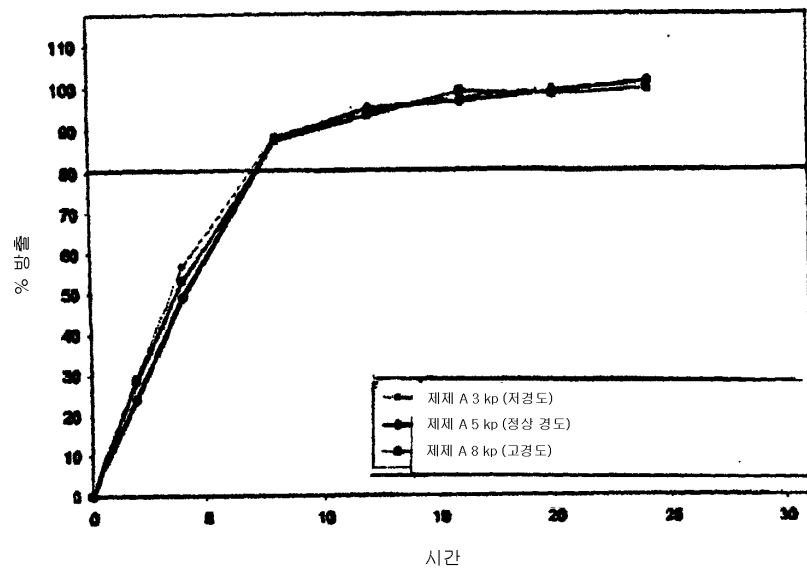
도면1



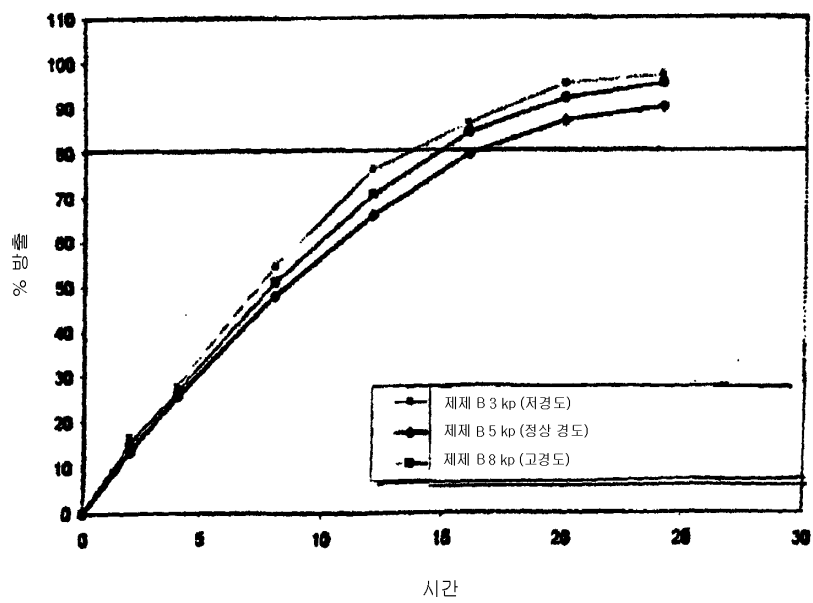
도면2



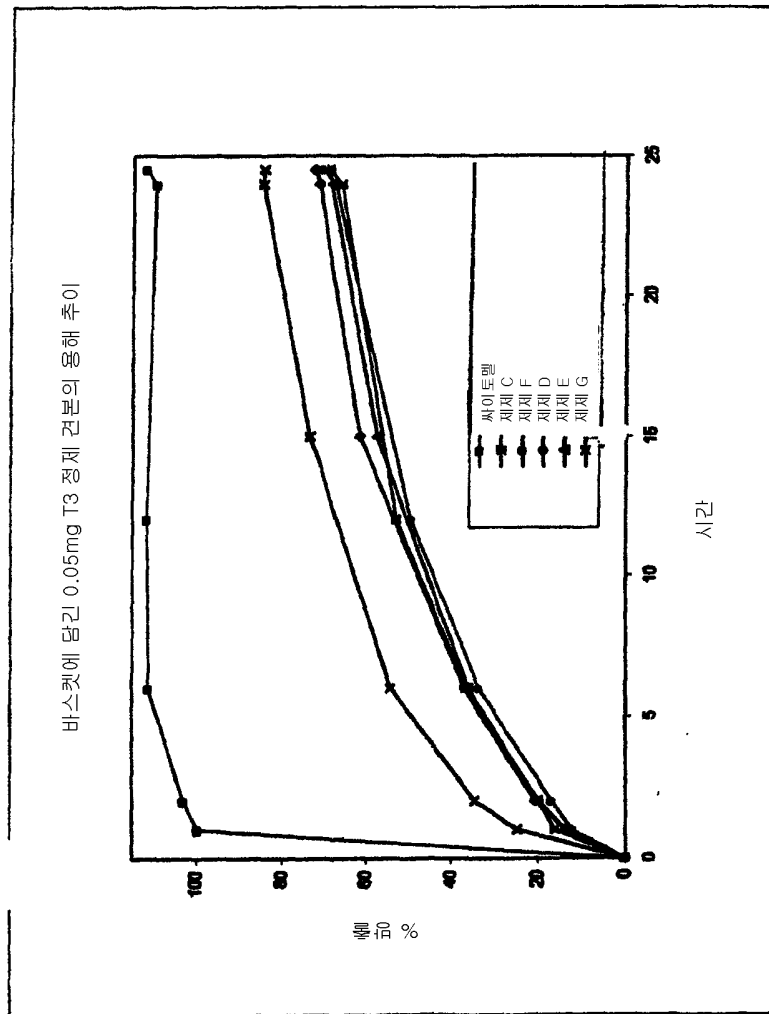
도면3



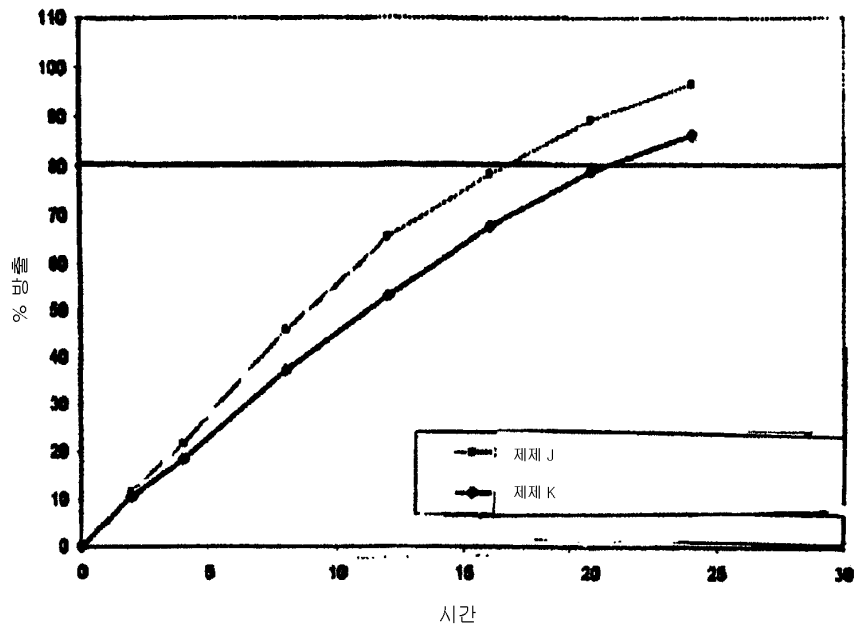
도면4



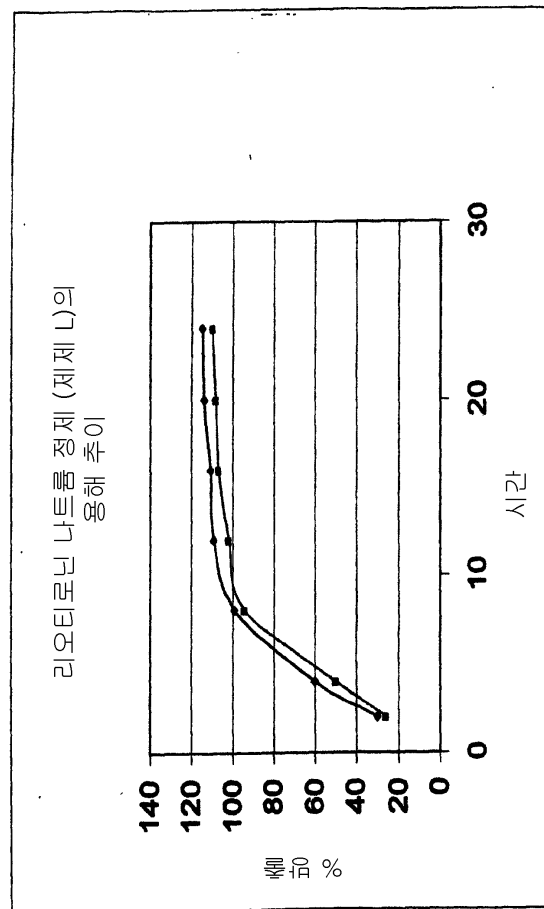
도면5



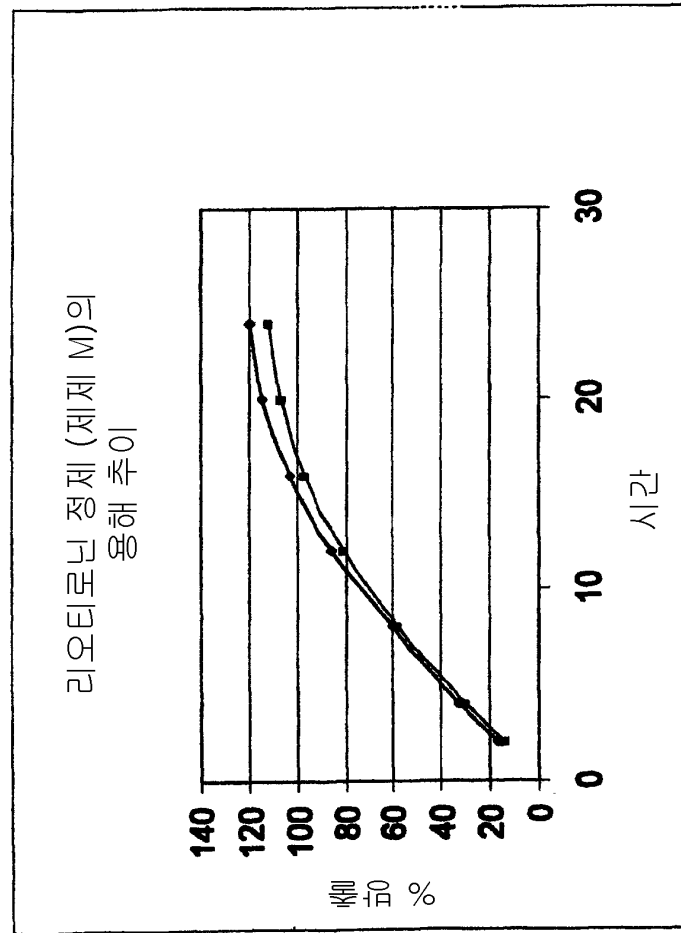
도면6



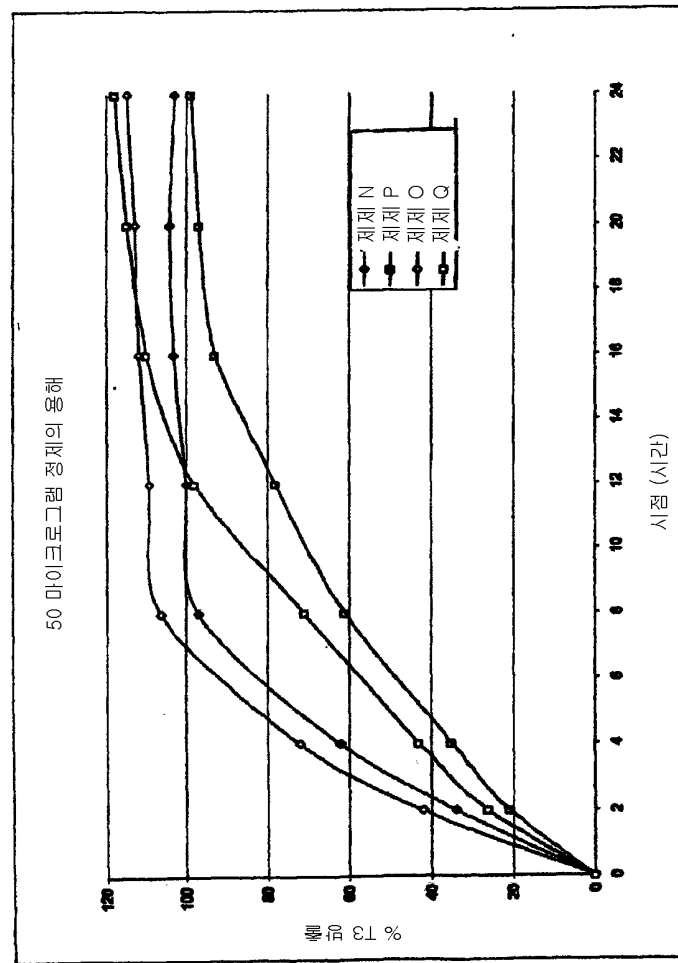
도면7



도면8



도면9



도면10

