

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3662942号
(P3662942)

(45) 発行日 平成17年6月22日(2005.6.22)

(24) 登録日 平成17年4月1日(2005.4.1)

(51) Int. Cl.⁷

F I

A 6 1 K 31/195

A 6 1 K 31/195

A 6 1 P 5/14

A 6 1 P 5/14

請求項の数 9 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願平4-348447	(73) 特許権者	390009612
(22) 出願日	平成4年12月28日(1992.12.28)		アクゾ ノーベル ナムローゼ フェンノ ートシャップ
(65) 公開番号	特開平5-255081		A k z o N o b e l N . V .
(43) 公開日	平成5年10月5日(1993.10.5)		オランダ国、6824 ペーエム アンヘ ム、フェルペルウェヒ 76
審査請求日	平成11年10月29日(1999.10.29)	(74) 代理人	100062007
審査番号	不服2003-19984(P2003-19984/J1)		弁理士 川口 義雄
審査請求日	平成15年10月10日(2003.10.10)	(72) 発明者	エリック・ポール・クレンニンヒ
(31) 優先権主張番号	91203438.6		オランダ国、3062・イエー・セー・ロ ツテルダム、ホフラーン・71
(32) 優先日	平成3年12月30日(1991.12.30)	(72) 発明者	ヘオルヒ・ハンネマン
(33) 優先権主張国	オランダ(NL)		オランダ国、3062・イエー・ペー・ロ ツテルダム、バイベルウェヒ・32
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 持続性放出甲状腺作用性組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

チロキシン及び持続性もしくは延長性放出形態の3, 5, 3'-トリヨードチロニンを含む薬剤調製物であって、チロキシンとリオチロニンをモル比10から50:1で含む薬剤調製物。

【請求項2】

5から25 µgのリオチロニンを放出する請求項1の薬剤調製物。

【請求項3】

請求項2の薬剤調製物であって、チロキシンが当該薬剤調製物からの持続性もしくは延長性様式でのレボチロキシンである薬剤調製物。

【請求項4】

請求項2または3の薬剤調製物であって、リオチロニンを当該調製物から1.5から24時間の期間にわたり放出する薬剤調製物。

【請求項5】

チロキシンとリオチロニンをモル比10から50:1で含み、かつ1.5から24時間の期間にわたる持続性もしくは延長性放出様式でチロキシン及び3, 5, 3'-トリヨードチロニンを放出することを特徴とする薬剤調製物。

【請求項6】

レボチロキシン及びリオチロニンの両方の塩類を含む薬剤調製物であって、それらが各々10から50:1のモル比において放出され、かつ少なくともリオチロニンが持続性も

しくは延長性放出形態で当該調製物に含まれていることを特徴とする薬剤調製物。

【請求項 7】

請求項 1 から 6 のいずれかの薬剤調製物を製造する方法であって、リオチロニンを持続性もしくは延長性放出用量形態内に取り込むことを特徴とする方法。

【請求項 8】

更に、レボチロキシンを持続性もしくは延長性放出用量形態で調製物内に取り込むことを含む請求項 7 の方法。

【請求項 9】

レボチロキシン及びリオチロニンを含む薬剤用量単位であって、放出形態のレボチロキシン 25 から 200 μg および持続性放出形態のリオチロニン 5 から 25 μg を総量において 10 から 50 : 1 のモル比で含むことを特徴とする前記薬剤用量単位。

10

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、一般的には薬剤調製物類に、更に、より具体的には通常甲状腺により供給される甲状腺作用性物質のための置換療法に有用な調製物に関する。

【0002】

【従来の技術】

甲状腺はとりわけ身体のエネルギー代謝を調節する。様々なヨード化されたチロニン類の放出によりそのような調節を行っている。これらのヨード化されたチロニン類の内の 2 つのものは、チロキシン (3, 5, 3', 5' - テトラヨードチロニン、もしくは「T - 4」)、及びリオチロニン (3, 5, 3' - トリヨードチロニン、もしくは「T - 3」) である。

20

【0003】

甲状腺もしくは脳下垂体に影響を与える様々な疾患類により、結果として甲状腺機能低下症を生じ得る。甲状腺機能低下症は、更に甲状腺手術、もしくは放射活性ヨウ素での治療の結果からも生じ得る。「甲状腺機能低下」状態においては、身体の基本的な代謝状態が低下し、更に成長及び発育が損なわれることがある。

【0004】

甲状腺機能低下症は、一般的には、外因性の「甲状腺ホルモン」(実際には、チロキシンとリオチロニンとの配合物)、あるいはレボチロキシンもしくはリオチロニンのみを投与することによって治療する。

30

【0005】

他の治療法には、レボチロキシン対リオチロニンの 4 : 1 の混合物を含む配合用量形態の投与がある。このような配合用量形態は、通常「リオトリックス錠剤類」と呼ばれており、かつ「ユースロイド」(パーク・デービス社)及び「チロラル」(ローレル社)という商標名において入手することができる。このような錠剤類は、典型的には、25 μg : 6.25 μg 、30 μg : 7.5 μg 、50 μg : 12.5 μg 、60 μg : 15 μg 、100 μg : 25 μg 、150 μg : 37.5 μg 、あるいは、180 μg : 45 μg (レボチロキシン : リオチロニン) を含む。

40

【0006】

この T - 4 対 T - 3 の 4 : 1 の比率は、特許刊行物において一貫して貫かれている。例えば、米国特許番号 3, 577, 535 及び 3, 477, 954 は、広く 2.3 : 1 (実施例 1) から 8 : 1 (実施例 3) まで変化する比率を開示しているが、4 : 1 が依然として理想的であるとされている。WO 91/06569 は、持続性放出特性を有するヨードチロニン重合体を開示しているが、開示されている比率が 10 から 30 % の T - 3 に対して 70 から 90 % の T - 4 と変化するものの、4 : 1 の比率が依然として好ましいとされている。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

50

これらの配合調製物類での甲状腺機能低下症の治療でさえ、アンギナ (a n g i n a)、動悸、骨粗鬆症の発生率の上昇、及び高血圧症のような、好ましくない副作用を依然として生じることがある。

【 0 0 0 8 】

更に、T - 4のみを含む錠剤類では、リオチロニン血漿レベルに対する正常値より高いチロキシンが結果として生じる場合には、準正常なTSHレベルが生じ、これは明らかに脳下垂体が甲状腺機能低下症状態にあることによる。この甲状腺機能低下症は、更に他の器官類及び身体機能類にも影響を与え得る。

【 0 0 0 9 】

【課題を解決するための手段】

検討の結果、リオチロニンを持続性もしくは延長性放出用量形態内に取り入れること、及び予め選択してある比率でチロキシン（これもやはり持続性もしくは延長性放出形態であることが好ましい）と共に同時投与することにより、甲状腺ホルモン置換療法に一般的に伴う副作用が大幅に低減もしくは除去されることを発見した。しかも、投与するリオチロニンの用量は、一般的に初期の頃の治療法に用いるものに比較して低いものである。

【 0 0 1 0 】

従って、本発明は、チロキシンと組合せたリオチロニンの持続性放出形態よりなる甲状腺ホルモン置換療法において有用な薬剤調製物を含む。このような調製物類は薬剤学的に有用な量のリオチロニンを含む。

【 0 0 1 1 】

本発明は、更に、調節的リオチロニン放出、及び調節的もしくは正常なチロキシン放出を有するリオチロニンとチロキシンとの両方を含む薬剤学的調製物をも含む。

【 0 0 1 2 】

この調製物は、その化合物類のレボ - 回転異性体類を使用する場合、モル比が約 1 0 : 1（大まかなモル比は 5 0 : 1 であり、5 から 2 0 : 1 であるのが好ましい）でのチロキシンとリオチロニンとの両方の塩類を含む単一の単位用量形態であり得る。リオチロニンは緩慢な放出型での単位用量形態であるのに対し、チロキシンは正常に放出し得るが、そうでなければならぬ必要はない。用量形態は、リオチロニンとチロキシンとを、それらの代謝の相対速度を考慮に入れて、それらのホルモン類の生理学的レベルを模倣するような方法で用量形態から放出するように処方する。

【 0 0 1 3 】

本発明は、更に薬剤調製物類を製造する方法をも含む。

【 0 0 1 4 】

一度作成すれば、本発明の組成物は、一般的に甲状腺ホルモンによる治療に感受性を示す疾患状態の治療に有効である。このようは疾患状態には、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症（メチマゾール、プロビルチオウラシル、もしくは、カルビマゾールのような抗 - 甲状腺剤類と配合させて）、いわゆる「TSH」抑制療法、及び鬱病がある。

【 0 0 1 5 】

この調製物の利用により、より自然的な方法で生理学的な甲状腺ホルモン及び甲状腺刺激ホルモン（TSH）レベルを増強させることができ、従って器官内での局所的な甲状腺機能低下症もしくは甲状腺中毒症の可能性を低減することを発見した。更に、慣習的な放出養生法と比較してTSHレベルが上昇することも発見した。それは、更に、ホルモン置換療法を受けている患者の血清甲状腺ホルモンレベルの解明について見られる混乱をも低減するが、それは、結果として生じる甲状腺ホルモンの血中レベルが「正常」個体において見られるものに類似するためである。

【 0 0 1 6 】

甲状腺ホルモンのレボ回転異性体類は本発明の用途に非常に好ましい。レボチロキシン及びリオチロニンは両者とも市販品として入手することができる。この化合物類は、甲状腺から誘導するか、あるいは化学合成により調製することもできる。例えば、良く知られている教科書である、Stewart C. Harvey et al.、Reming

10

20

30

40

50

ton's Pharmaceutical Sciences、(第18版、マックパブリッシング社、イーストン、ペンシルバニア州、米国、1990年)(「レミントンズ」)の979から981ページを参照。これらの化合物類の一ナトリウム塩類が好ましいが、他の元素の塩類、特に、IA群(例えば、カリウム)も有効であり得る。

【0017】

本発明の薬剤調製物におけるリオチロニンとチロキシンの用量は、念頭にある特別な患者について選択することが好ましい。しかしながら、5から25、好ましくは10 - 18 μ g (例えば、13 μ g)のT - 3、及び25から200 μ g、好ましくは80 - 140 μ g (例えば、110 μ g)のT - 4という一日の用量を供給するために十分なT - 3及びT - 4を含み本発明に従い製造した薬剤調製物は、本発明の実施に当たり極めて有用である。生理学的な甲状腺ホルモン置換体を供給する至適用量は、個体の特質は別として、残存する甲状腺機能の度合い、その調製物の胃腸吸収、患者の体重及び年令に依存する。

10

【0018】

更に、薬剤調製物内に含まれるT - 3もしくはT - 4の量もやはり、調製物から胃腸管内へ実際に放出する薬剤の量に依存する。この配慮は、現在使用することができる持続性もしくは延長性放出調製物類、特に、薬剤の全体量が患者の系内に放出されないものについて特に重要である。

【0019】

この薬剤調製物は、例えば、延長性もしくは持続性放出様式でT - 3とT - 4との両方の記載されている用量を含有しかつ放出する錠剤もしくはカプセルのような経口用量単位であることが好ましい。このような持続性放出もしくは延長性放出用量単位を作成するために有効である方法及び用量単位は当業者に良く知られている。

20

【0020】

しかしながら、T - 4が正常な放出を有しT - 3が延長性放出を有する2相性の放出曲線を有する錠剤類もしくはカプセル類もやはり本発明の実施に有用である。このような様式における本発明の実施に有用である調製物は、欧州特許出願384 514 A(1989年2月21日に提出された米国特許出願番号314,627に相当する)において記載されているいわゆる「二重作用性」錠剤類；米国特許番号4,915,954において記載されているような浸透装置；米国特許4,666,702において記載されているような用量単位類；あるいは、EP 396,425 Aにおいて開示されているような組成物類であることができる。

30

【0021】

他の二重作用性用量形態には、T - 4含有性基質内に埋め込んであるT - 3の比較的小さな延長性放出ペレットがある。この基質は標準的な放出組成物のものである。その後、結果として生じた混合物を錠剤化もしくはカプセル内に取り入れることができる。このような用量形態は一度取り入れると、T - 4含有性基質が溶解し、このホルモンの緩慢な放出のためにT - 3の小さな延長性放出ペレット類を遊離する。

【0022】

T - 3及びT - 4、もしくはそれらの内のいずれかを、経口投与のための用量単位内へ取り入れることが好ましい。用語「用量単位」は、一般的に、ヒトもしくは動物類のための単位用量(例えば錠剤やカプセル)として適切な物理的に分離した単位であり、各々が希望する効果を産生するように計算された活性物質(例えば、T - 3もしくはT - 4)の予め決定された量を含むものを意味する。

40

【0023】

用量単位中のT - 3及びT - 4の量は、延長性放出用量形態がT - 3を放出し、かつT - 4が患者の系において残存する時間の長さに幾分依存する。理想的には、放出時間は、定常状態に達した後、血清T - 3もしくはT - 4レベルにおける任意の有意な変化を回避するようなものである。T - 3及びT - 4を12から24時間の期間放出するのが好ましい。この24時間という期間は、一日一回という至適投与を考慮にいれると特に好ましい。このような事例において、13 μ gのT - 3及び110 μ gのT - 4が、典型的には、7

50

0 キログラムの人に対して用いられる。しかしながら、患者の系からの用量単位の通過のため、 $7\mu\text{g}$ の T - 3 及び $55\mu\text{g}$ の T - 4 を持続性放出様式で放出する錠剤を使用する 12 時間 (一日 2 回) の投与計画がより一般的である。しかしながら、更に、より短い (例えば、6 から 8 時間) の期間の持続性放出も有用である。より短い期間では一日複数回の投与が好ましい。

【0024】

「持続性放出」、「延長性放出」、及び「延長性作用」は、当業者には良く知られている用語である。例えばレミントنزの 1676 から 1693 ページを参照。関連する他の用語には、「調節的放出」がある。例えば、米国特許 4,666,702 を参照。

【0025】

本発明を実施するために有用な用量単位を作成するための方法及び組成物は当業者には良く知られている。例えば、「二重作用性」用量単位を開示している本明細書内に引用されている特許刊行物以外にも、延長作用性薬剤物を作成するための方法及び組成物が、レミントنزの 1682 から 1693 ページにおいて記載されている。薬剤用量形態を被覆加工するための方法は レミントنزの 1666 から 1675 ページに記載されている。

【0026】

例えば、錠剤類のような用量単位を作成するために、例えば、充填剤類、着色剤類、重合性結合剤類、及びその類のもののような慣習的な添加物類を熟慮する。一般的には、活性化化合物の機能を妨害しない、任意の薬剤学的に受容される添加物を、1 種類もしくは複数の組成物中に使用することができる。

【0027】

組成物類を投与することができる適切な担体には、適切な量の乳糖、デンプン、セルロースの誘導體類、及びその類のものがある。担体の混合物も使用することができる。

【0028】

本発明について使用することができる他の持続性放出用量形態には、以下に示す特許文書において記載されているものが含まれる：米国特許 No. 4,851,232、米国特許 No. 4,970,075、GB 2,219,206、米国特許 No. 4,680,323、米国特許 No. 4,357,469、米国特許 No. 4,369,172、米国特許 No. 4,389,393、米国特許 No. 3,344,029、米国特許 No. 4,012,498、米国特許 No. 3,939,259、及び、米国特許 No. 3,065,143 であり、これら全ての内容は、本明細書の引用文献として取り込まれている。

【0029】

本発明による薬剤産物の製造法は、好ましくは、T - 3 もしくは T - 4 の希望する用量を、既知の技術を応用することにより、ある用量単位 (例えば、錠剤) 内へ取り入れることを含む。T - 3、T - 4、もしくはそれらの混合物を含む錠剤を最初に製造し、その後プラスチックパック内に保存することができる。T - 3 と T - 4 の延長性放出ペレットを含むカプセルは充填剤と混合させることができ、更にカプセル類を、ゼラチンカプセル内に希望の用量を封入することにより製造することができる。

【0030】

本発明の薬剤調製物を使用する甲状腺ホルモン置換療法を提供する方法は、それを必要とするヒトに対して記載してある薬剤調製物を投与することを含む。この治療は、希望する限り長く継続することができる。特に、この治療により供給される甲状腺ホルモンの量が適切であるか、多すぎるか、あるいは少なすぎるかを決定するために、患者の血清甲状腺刺激ホルモンレベルを記録することが好ましい。

【0031】

ある実施態様においては、希望する量の T - 3 のみを含む緩和放出錠剤を、T - 4 を含む持続性もしくは正常放出錠剤と共に同時投与する。しかしながら、T - 3 と T - 4 との両方を含む持続性放出調製物 (用量単位) が好ましく、それは、中でも、一般的には安価であり、かつより「患者に馴染みがある」ため、患者の応諾を受けやすいためであり、単一用量単位のみを一日に 1 回もしくは 2 回服用すればよいためである。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 2 】

本発明の理論に縛られたくはないのであるが、以下に記載する事柄は、従来の技術の配合物を上回る本発明の配合物を用いて達成される利益を説明するのに役立つ。従来の技術の配合物における T - 4 対 T - 3 の比率は、ヒトにおける総 T - 4 / T - 3 産生が互いに独立的に起こるという間違っただ理念に基づいているという点で非生理学的なものである。従って、正常ピーク以上の T - 3 血清レベルが、従来の技術の治療法における非生理学的な T - 3 / T - 4 比率のため生じる。このような正常以上のレベルは、結果として希望しない副作用を生じ得る。

【 0 0 3 3 】

しかしながら、本発明を使用すると、T - 3 と T - 4 のピークレベルは減少し、それは T - 3 の総量の減少、及びその調製物からの T - 3 及び / 又は T - 4 の持続性放出のためであり、従って一般的に従来の技術の外因性甲状腺ホルモンの投与により普通に見られる副作用がより少なくなるという結果を生じる。更に、本発明の調製物を用いると、実際に体循環に達した血清 T - 3 対 T - 4 の比率は、甲状腺機能が正常の個体において見られるレベルにかなり近い。

【 0 0 3 4 】

【 実施例 】

本発明を、以下に示す説明としての実施例により更に説明する。

【 0 0 3 5 】

実施例 1

調節的放出錠剤

以下に示すものを含む親水性の膨潤可能な基質系を有する錠剤を作成する：

化合物	量 (m g / 錠剤)
T - 3 Na	0 . 0 0 3
T - 4 Na	0 . 0 7 5
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	8 0 . 0
カルボキシメチルセルロースナトリウム	4 0 . 0
リン酸カルシウム	7 8 . 8 8
ステアリン酸マグネシウム	1 . 1 2
総重量	2 0 0 . 1 m g

錠剤は、T - 3 及び T - 4 を、1 . 5 から 2 4 時間の期間にわたり放出する。

【 0 0 3 6 】

実施例 2

調節的放出 T - 3 及び T - 4 錠剤

再び、米国特許 No . 4 , 6 6 6 , 7 0 2 において記載されているように、記載されている活性成分を T - 3 及び T - 4 で置換して、以下に記載のものを含む錠剤を作成する：

化合物	量 (m g / 錠剤)
T - 3	0 . 0 0 3
T - 4	0 . 0 7 5
マンニトール	1 0 . 0 0 0
ステアリン酸マグネシウム	0 . 0 6 5
リン酸カルシウム	1 0 0 . 0 0 0 になるまで

これらの「核」錠剤は、一度作成したら、7 5 % の空間を有する微小孔ポリプロピレン (Accurel P . P .) と混合し、更に被覆加工した錠剤類へと圧縮する (圧縮力は 3 0 0 k g / c m ²) 。被覆加工した錠剤を、経口投与後約 4 時間の一定速度で T - 3 及び T - 4 を放出するように設計する。

【 0 0 3 7 】

実施例 3

浸透配給装置：

米国特許 No . 4 , 9 1 5 , 9 5 4 に記載されている装置内に T - 3 及び T - 4 を取り入

10

20

30

40

50

れる。150 μ g (浸透配給装置当たり)のT-4を、ヒドロキシプロピルセルロースと共に組成物(A)中に取り入れる。6 μ g (浸透配給装置当たり)のT-3を、ヒドロキシプロピルメチルセルロースと共に組成物(B)中に取り入れる。このようにしてT-3を1.5から24時間にわたり放出する。

【0038】

実施例4

調節的放出T-3錠剤

米国特許No. 4,666,702において記載されているように、記載されている活性成分類をT-3で置換して、以下に示すものを含む錠剤を作成する：

化合物	量 (mg / 錠剤)
-----	-------------

T-3	0.006
トウモロコシのデンプン	10.000
セルロース	0.100
ステアリン酸マグネシウム	0.065
リン酸カルシウム	100.000まで

これらの「核」錠剤類は、一度作成したら、75%の空間を有する微小孔ポリプロピレンと混合し、更に、被覆加工した錠剤類へと圧縮する(圧縮力は300 kg/cm²)。被覆加工した錠剤を、経口投与後約4時間の一定速度でT-3を放出するように設計する。これらの錠剤類は、適切な量のT-4のみを含む錠剤類(例えば、オルガノン社、オランダ、bv-Oss、NL、によるTyratm)と同時投与することを意図している。

【0039】

実施例5

調節的放出T-3錠剤

T-3のエタノール溶液をリン酸二カルシウムに注ぎ、乾燥させ、記載されている成分類と混合し、更に圧縮して、以下に記載のものを含む錠剤類を取得する：

化合物	量 (mg / 錠剤)
-----	-------------

T-3	0.005
メトセル(Methocel) K100M (顆粒内)	16.125
リン酸二カルシウム・二水物	181.670
メトセル K100M (顆粒間)	16.125
ステアリン酸マグネシウム	1.075
錠剤の総重量	215mg

特別の実施態様もしくは実施例に対する本明細書内の引用文献は、本発明の範囲に対する制限として取り込まれるべきではなく、本発明は添付の特許請求の範囲により定義される。

10

20

30

フロントページの続き

合議体

審判長 竹林 則幸

審判官 深津 弘

審判官 亀田 宏之

- (56)参考文献 国際公開第 / (WO, A1) 91 / 06569
米国特許第 (US, A) 3689669
英国特許出願公開第 (GB, A) 2191695
大阪府病院薬剤師会編「医薬品要覧第4版」896～897頁

- (58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)
A61K31/00-31/44