

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680016334.1

[51] Int. Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 5 月 7 日

[11] 公开号 CN 101175477A

[22] 申请日 2006.3.31

[21] 申请号 200680016334.1

[30] 优先权

[32] 2005.3.31 [33] US [31] 60/666,621

[86] 国际申请 PCT/US2006/012272 2006.3.31

[87] 国际公布 WO2006/105482 英 2006.10.5

[85] 进入国家阶段日期 2007.11.12

[71] 申请人 国王医药研究与发展有限公司

地址 美国北卡罗来纳

[72] 发明人 马丁·维德·毕斯利

大卫·P·浩斯 欧文·克莱恩

查尔斯·L·潘普林

大卫·约翰·雷诺茨

凯文·H·希尔斯

[74] 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司

代理人 陶贻丰 郑霞

权利要求书 9 页 说明书 37 页 附图 6 页

[54] 发明名称

碘塞罗宁的控释药物组合物及其制备和使用方法

[57] 摘要

本发明涉及包含碘塞罗宁 (liothyronine)、或其盐或衍生物的缓释药物组合物。此外,本发明还涉及本发明药物组合物的制备方法和使用方法。

1. 一种缓释口服药物组合物，其包含碘塞罗宁或其药学上可接受的盐，其中在施用所述药物组合物后 2 小时之内，碘塞罗宁的血浆浓度不会超过碘塞罗宁基线浓度的 3.5 倍，且其中施用所述组合物可降低心脏副作用的频率或消除其发生。

2. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其中所述心脏副作用为选自下列的一种或多种症状：心率波动、心跳过快或不规律、心悸增加的血压升高、心脏病发作危险增加、胸痛、和充血性心力衰竭。

3. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其中在施用所述药物组合物后 1 小时之内，碘塞罗宁的血浆浓度不会超过碘塞罗宁基线浓度的 3.5 倍。

4. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其中一旦施用，碘塞罗宁的血浆浓度不会超过碘塞罗宁基线浓度的 3 倍。

5. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其中一旦施用，碘塞罗宁的血浆浓度不会超过碘塞罗宁基线浓度的 2.5 倍。

6. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其中一旦施用，碘塞罗宁的血浆浓度不会超过碘塞罗宁基线浓度的 2 倍。

7. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其中一旦施用，碘塞罗宁的血浆浓度不会超过碘塞罗宁基线浓度的 1.5 倍该基线浓度。

8. 如权利要求 1 所述的药物组合物, 其中所述药物组合物表现出碘塞罗宁或其药学上可接受盐的零级释放速率。

9. 如权利要求 1 所述的药物组合物, 其中所述药物组合物表现出碘塞罗宁或其药学上可接受盐的一级释放速率。

10. 如权利要求 1 所述的药物组合物, 其中所述碘塞罗宁的药学上可接受盐为碘塞罗宁钠。

11. 如权利要求 1 所述的药物组合物, 其中碘塞罗宁或其药学上可接受盐的量为约 0.01% 至 0.1% 重量。

12. 如权利要求 1 所述的药物组合物, 其中碘塞罗宁或其药学上可接受盐的量为约 0.05% 至 0.6% 重量。

13. 如权利要求 1 所述的药物组合物, 其中碘塞罗宁或其药学上可接受的盐在 8 小时或更长时间内释放。

14. 如权利要求 1 所述的药物组合物, 其中碘塞罗宁或其药学上可接受的盐在 12 小时或更长时间内释放。

15. 如权利要求 1 所述的药物组合物, 其中碘塞罗宁或其药学上可接受的盐在 24 小时或更长时间内释放。

16. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其中 80% 碘塞罗宁或其药学上可接受的盐在约 8、12、20 或 24 小时内释放。

17. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其中约 75% 至约 90% 的碘塞罗宁或其药学上可接受的盐在约 24 小时或更长时间内释放。

18. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其中约 85% 的碘塞罗宁或其药学上可接受的盐在约 24 小时内释放。

19. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其还包含限速基质。

20. 如权利要求 19 所述的药物组合物，其中所述限速基质是纤维素基聚合物。

21. 如权利要求 20 所述的药物组合物，其中所述纤维素基聚合物是羟丙基甲基纤维素、羟甲基纤维素、乙基纤维素或其组合。

22. 如权利要求 19 所述的药物组合物，其中所述限速基质的量为所述药物组合物的约 20% 至 60% 重量。

23. 如权利要求 19 所述的药物组合物，其中所述限速基质的量为所述药物组合物的约 30% 至 50% 重量。

24. 如权利要求 19 所述的药物组合物，其中所述限速基质的量为所述药物组合物的约 40% 重量。

25. 如权利要求 19 所述的药物组合物，其还包含填充剂、助流剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂或其组合。

26. 如权利要求 25 所述的药物组合物，其中所述填充剂是微晶纤维素。

27. 如权利要求 25 所述的药物组合物，其中所述助流剂是二氧化硅。

28. 如权利要求 25 所述的药物组合物，其中所述润滑剂是硬脂酸。

29. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其中所述药物组合物是片剂或胶囊。

30. 一种缓释口服药物组合物，其包含碘塞罗宁或其药学上可接受的盐，其中在施用所述药物组合物后 1 小时，每小时碘塞罗宁血浆浓度的波动不会超过 65%。

31. 如权利要求 30 所述的药物组合物，其中每小时碘塞罗宁的浓度波动不会超过 50%。

32. 如权利要求 30 所述的药物组合物，其中每小时碘塞罗宁的浓度波动不会超过 40%。

33. 如权利要求 30 所述的药物组合物，其中每小时碘塞罗宁的浓度波动不会超过 30%。

34. 如权利要求 30 所述的药物组合物，其中每小时碘塞罗宁的浓度波动不会超过 10%。

35. 如权利要求 30 所述的药物组合物，其中碘塞罗宁或其药学上可接受的盐在 8 小时或更长时间内释放。

36. 如权利要求 30 所述的药物组合物，其中碘塞罗宁或其药学上可接受的盐在 12 小时或更长时间内释放。

37. 如权利要求 30 所述的药物组合物，其中碘塞罗宁或其药学上可接受的盐在 24 小时或更长时间内释放。

38. 如权利要求 30 所述的药物组合物，其中所述碘塞罗宁的药学上可接受盐为碘塞罗宁钠。

39. 如权利要求 30 所述的药物组合物，其还包含限速基质。

40. 如权利要求 39 所述的药物组合物，其中所述限速基质是纤维素基聚合物。

41. 如权利要求 40 所述的药物组合物，其中所述纤维素基聚合物是羟丙基甲基纤维素、羟甲基纤维素、乙基纤维素或其组合。

42. 如权利要求 39 所述的药物组合物，其中所述限速基质的量为所述

药物组合物的约 20%至 60%重量。

43. 如权利要求 39 所述的药物组合物，其中所述限速基质的量为所述药物组合物的约 30%至 50%重量。

44. 如权利要求 39 所述的药物组合物，其中所述限速基质的量为所述药物组合物的约 40%重量。

45. 如权利要求 39 所述的药物组合物，其还包含填充剂、助流剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂或其组合。

46. 如权利要求 45 所述的药物组合物，其中所述填充剂是微晶纤维素。

47. 如权利要求 45 所述的药物组合物，其中所述助流剂是二氧化硅。

48. 如权利要求 45 所述的药物组合物，其中所述润滑剂是硬脂酸。

49. 如权利要求 39 所述的药物组合物，其中所述药物组合物是片剂或胶囊。

50. 一种缓释口服药物组合物，其包含：

(a) 碘塞罗宁或其药学上可接受的盐；和

(b) 羟丙基甲基纤维素，其中羟丙基甲基纤维素的量为约 30%至 70%重量，和

其中在施用后至少 1 小时达到碘塞罗宁的 $C_{\max}$ 。

51. 如权利要求 50 所述的药物组合物, 其中在施用后至少 2 小时到达 $C_{\max}$ 。

52. 如权利要求 50 所述的药物组合物, 其中在施用后至少 3 小时到达 $C_{\max}$ 。

53. 如权利要求 50 所述的药物组合物, 其中所述药物组合物表现出碘塞罗宁或其药学上可接受盐的零级释放速率。

54. 如权利要求 50 所述的药物组合物, 其中所述药物组合物表现出碘塞罗宁或其药学上可接受盐的一级释放速率。

55. 如权利要求 50 所述的药物组合物, 其中所述碘塞罗宁的药学上可接受盐是碘塞罗宁钠。

56. 如权利要求 50 所述的药物组合物, 其中碘塞罗宁或其药学上可接受盐的量为约 0.01% 至 0.1% 重量。

57. 如权利要求 50 所述的药物组合物, 其中碘塞罗宁或其药学上可接受盐的量为约 0.05% 至 0.6% 重量。

58. 如权利要求 50 所述的药物组合物, 还包含填充剂、助流剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂或其组合。

59. 如权利要求 58 所述的药物组合物，其中所述填充剂是微晶纤维素。

60. 如权利要求 58 所述的药物组合物，其中所述助流剂是二氧化硅。

61. 如权利要求 58 所述的药物组合物，其中所述润滑剂是硬脂酸。

62. 如权利要求 61 所述的药物组合物，其中所述药物组合物是片剂或胶囊。

63. 一种缓释口服药物组合物，其包含：

- (a) 碘塞罗宁或其药学上可接受的盐，其量为约 1.25 μg 至 100 μg ；
- (b) 羟丙基甲基纤维素，其中羟丙基甲基纤维素的量为约 40-60%重量；
- (c) 二氧化硅；
- (d) 微晶纤维素；和
- (e) 硬脂酸。

64. 如权利要求 63 所述的药物组合物，其还包含硫酸钙。

65. 如权利要求 63 所述的药物组合物，其中碘塞罗宁或其药学上可接受盐的含量为约 25 μg 至 75 μg 。

66. 如权利要求 63 所述的药物组合物，其中碘塞罗宁或其药学上可接受盐的含量为约 50 μg 。

67. 一种治疗甲状腺激素缺乏的方法，该方法包括向个体施用权利要求

1 的药物组合物。

68. 一种治疗甲状腺激素缺乏的方法，该方法包括向个体施用权利要求
63 的药物组合物。

碘塞罗宁的控释药物组合物及其制备和使用方法

本申请要求2005年3月31日提交的美国临时申请号60/666,621的优先权；该申请的全部内容被纳入本文作为参考。

1. 技术领域

本发明一般性地涉及控释药物组合物。具体地，本发明涉及包含碘塞罗宁、或其盐或衍生物的控释药物组合物。此外，本发明涉及本发明药物组合物的制备方法和使用方法。

2. 背景技术

超过八百万美国人有甲状腺功能减退。当甲状腺不能产生足量的甲状腺激素时，发生甲状腺功能减退。甲状腺激素水平低可以导致较低的代谢速率，从而使个体感到寒冷、虚弱、行动迟缓和疲劳。甲状腺激素水平低还能造成毛发变脆、皮肤变干燥和发痒。

据估计60岁或以上者中有17%女性和8%男性经历甲状腺功能减退。甲状腺生成低的最常见原因是被称为桥本甲状腺炎的自身免疫疾病，当淋巴细胞产生使甲状腺内的激素生成细胞缓慢地逐步地失去功能的抗体时发生该疾病。甲状腺功能减退还可由体内碘水平不足引起。例如，低碘饮食能导致甲状腺功能减退和许多与之相关的严重生理和精神问题的发生。

不幸地是，即使简单的血液检查即可测量体内甲状腺刺激激素(TSH)的量，对甲状腺功能减退的诊断仍然不足。高TSH暗示甲状腺没有产生足够

量的甲状腺激素。

然而，一旦正确诊断，治疗很简单。目前可以用片剂型的甲状腺素(T4)代替缺乏的甲状腺激素。然而，对于许多患者，单独施用甲状腺素是不够的，因为身体将甲状腺素转化为碘塞罗宁(T3)的能力有限，碘塞罗宁的生物学活性比甲状腺素更强。研究显示对于这些个体，与单独的甲状腺素相比甲状腺激素与碘塞罗宁的混合物可能是更有效的治疗形式。

目前，碘塞罗宁可以是名为 Cytomel[®](King Pharmaceuticals, Inc. Bristol, TN)的速释形式。然而，使用 Cytomel[®]并非没有其缺点。例如，施用 Cytomel[®]会导致不希望的碘塞罗宁初始血浆峰水平。碘塞罗宁血浆水平的这种突然变化可以引起有害的短期副作用，例如心率增加、神经质、焦虑和易怒以及长期的副作用如骨密度降低。而且，当以速释形式施用时，碘塞罗宁的半衰期为约 10 小时，因此必须每天施用两次。每天施用两次增加了患者的负担，使患者面临两次不希望的碘塞罗宁初始血浆峰水平。

因此，与传统的速释药物组合物相比，控释药物组合物会提供许多优点。所述优点包括给药频率减少、患者依从性增加、更持续的药物血液水平响应、治疗作用相同而药物服用减少和副作用减少。通过使用控释组合物提供随时间缓慢和稳定释放的药物，通过提供更稳定更持续的血液水平响应，使吸收浓度峰减轻或者甚至消失。

因此，在治疗甲状腺功能减退以及其它疾病时，希望以控释形式治疗或预防性地提供生物学活性物质，优选适合治疗甲状腺功能减退的活性物质，该控释形式可提供药物在延长时间内的控释。

3. 发明概述

3.1. 定义

用于本文时，除非另有说明，术语“基线浓度”指就在施用本发明的缓释药物组合物前，个体体内碘塞罗宁的循环内生浓度。

用于本文时，除非另有说明，术语“控释”、“缓释”和“改良释放”能够互换使用，用于描述本发明的药物组合物，其中与相同药物的即刻释放药物组合物相比，活性药物成分(API)的释放使得快速尖锐的血浆峰水平减轻或消失。

用于本文时，除非另有说明，术语“个体”、“受者”或“患者”能够互换使用，并不限于接受医师护理的个体。

用于本文时，除非另有说明，术语“控制”包括防止具体疾病和病变在已患过该疾病或病变的患者体内复发，和/或延长已患过该疾病或病变的患者处于缓解状态的时间。该术语包括调整所述疾病或病变的发生、发展和/或持续时间，或者改变患者对所述疾病或病变的响应方式。

术语“药学上可接受的盐”指由药学上可接受的无毒酸或碱制备的盐，包括无机酸和碱以及有机酸和碱。合适的药学上可接受的碱加成盐包括但不限于由铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌制备的金属盐，以及由赖氨酸、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二醇、甲葡胺(N-甲基葡萄糖胺)和普鲁卡因制备的有机盐。合适的无毒酸包括但不限于无机酸和有机酸，例如乙酸、褐藻酸、邻氨基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、甲酸、富马酸、糠酸、半乳糖醛酸、葡糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、乙醇酸、氢溴酸、盐酸、羧乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、双羧萆酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、硫酸、酒石酸和对甲苯磺酸。具体的无

毒酸包括盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和甲磺酸。因此具体盐的例子包括盐酸盐和甲磺酸盐。其它在本领域中是公知的。参见例如 *Remington's Pharmaceutical Sciences* (第 18 版, Mack Publishing, Easton PA: 1990) 和 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (第 19 版, Mack Publishing, Easton PA: 1995)。

用于本文时, 除非另有说明, 短语“最佳血浆水平浓度”指个体不再有甲状腺功能减退或与甲状腺功能减退相关症状的碘塞罗宁血浆水平浓度。最佳血浆水平浓度将根据个体而变化, 很大程度上取决于个体的年龄、身高、体重和性别。但是, 通常当甲状腺功能减退患者的 TSH 检验或监测范围为 0.5 至 5.0 uIU/ml 时, 很可能预示着碘塞罗宁的最佳血浆水平浓度。

用于本文时, 除非另有说明, “预防有效量”或“治疗有效量”能够互换使用, 指化合物的量足以防止疾病或病症、或者与该疾病或病症相关的一个或多个症状, 或者防止其复发。化合物的预防有效量指单独或其它药剂联合的治疗剂的量可为防止疾病提供预防益处。术语“预防有效量”可以包括改进总体预防效果或增强另一种预防剂的预防效果的量。

用于本文时, 除非另有说明, 术语“预防”预期在患者开始遭受具体疾病或病变前发挥作用, 从而抑制或减少所述疾病或病变的严重性。

用于本文时, 除非另有说明, 化合物的“治疗有效量”是如下所述的量: 它足以在治疗或控制疾病或病症时提供治疗益处, 或者足以延迟与所述疾病或病症相关的一个或多个症状或使其最小化。化合物的治疗有效量指单独或其它疗法联合的治疗剂的量可在治疗或控制所述疾病或病症时提供治疗益处。术语“治疗有效量”可以包括如下所述的量, 它可改进总体治疗效果、减少或消除疾病或病症的症状或原因、或增强另一种预防剂

的治疗功效。

用于本文时，术语“治疗”预期在患者遭受特定疾病或病症时发挥作用，从而减少所述疾病或病症的严重性，或者延迟或减缓所述疾病或病症的进程。

本发明涉及包含碘塞罗宁或其药学上可接受盐的控释药物组合物，该组合物能够释放碘塞罗宁，从而消除、或至少降低碘塞罗宁的初始血浆浓度峰。本发明还涉及包含碘塞罗宁或其药学上可接受盐的控释药物组合物，该组合物能够释放碘塞罗宁，从而减少或有效消除不需要的碘塞罗宁血浆水平波动。本发明还涉及包含碘塞罗宁或其药学上可接受盐的控释药物组合物，该组合物能够释放碘塞罗宁，从而保持碘塞罗宁的稳态浓度。

此外，本发明涉及包含碘塞罗宁或其药学上可接受盐的控释药物组合物，该组合物能够释放碘塞罗宁，从而减少不需要的副作用如心脏副作用的频率或消除其发生。

本发明人惊讶地发现，通过将碘塞罗宁或其药学上可接受的盐掺入限速基质中，可以控制碘塞罗宁的释放，从而消除或至少降低初始血浆水平峰，以及减少与速释碘塞罗宁配方相关的不需要的副作用的频率或消除其发生。而且通过将碘塞罗宁或其药学上可接受的盐掺入限速基质中，能够控制碘塞罗宁的释放，从而减少或消除碘塞罗宁的血浆水平波动，并保持碘塞罗宁的稳态浓度。

尤其是，本发明人已经证实，通过将碘塞罗宁掺入限速基质中，能够控制碘塞罗宁的释放，从而与目前应用的速释组合物相比，减轻碘塞罗宁的初始血浆水平峰。而且，本发明人已经发现，通过将碘塞罗宁或其药学上可接受的盐掺入限速基质中，与目前应用的速释组合物相比，可延迟最

大血浆浓度(“ $C_{\max}$ ”)。

因此,本发明的药物组合物包含碘塞罗宁或其药学上可接受的盐、和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述药物组合物能够减轻或消除目前的速释碘塞罗宁组合物所特有的碘塞罗宁初始浓度尖峰,以及延迟碘塞罗宁最大浓度水平(“ $C_{\max}$ ”)的发生。这样,与目前利用的速释组合物相比,本发明的组合物还能够延长到达 $C_{\max}$ 的时间(“ $T_{\max}$ ”)。此外,本发明的药物组合物包含碘塞罗宁或其药学上可接受的盐、和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述药物组合物可减轻或消除甲状腺激素血浆水平随时间的波动。

具体地,本发明人已经证实,本发明的组合物与 Cytomel[®]相比具有改进的生物利用度。此外,本发明的药物组合物允许碘塞罗宁保持效能,从而确保健康管理提供者和患者提供和接受稳定和精确的治疗。

本发明还涉及通过施用本发明的药物组合物来治疗甲状腺缺陷的方法。

4. 附图的简要说明

图 1 显示制造流程图。

图 2 显示制造流程图。

图 3 显示根据配方 A 制备的片剂的溶出曲线信息。

图 4 显示根据配方 B 制备的片剂的溶出曲线信息。

图 5 显示根据配方 C 至 G 制备的片剂的溶出曲线信息。

图 6 显示根据配方 J 和 K 制备的片剂的溶出曲线信息。

图 7 显示根据配方 L 制备的片剂的溶出曲线信息。

图 8 显示根据配方 M 制备的片剂的溶出曲线信息。

图 9 显示根据配方 N 至 Q 制备的片剂的溶出曲线信息。

图 10 显示根据配方 R 和 S 制备的片剂的溶出曲线信息。

5. 发明详述

5.1. 碘塞罗宁

在某些实施方案中，本发明的药物组合物包含碘塞罗宁或其药学上可接受的盐、前药或异构体。碘塞罗宁是天然激素的合成形式。碘塞罗宁的优选形式是碘塞罗宁盐，在本发明中，优选的盐是碘塞罗宁钠。

尽管本发明包括碘塞罗宁及其盐的缓释药物组合物，但本发明并不限于碘塞罗宁的缓释药物组合物。本发明的缓释药物组合物还能够与其它活性药物成分(“API”)组合使用，例如其它激素(天然或合成的)，尤其是其它甲状腺激素。其它甲状腺激素的例子包括但不限于 L-甲状腺素和三碘甲状腺原氨酸。

5.2. 组合物

本发明涉及碘塞罗宁的缓释药物组合物，该组合物消除或至少减轻当前可获得的速释碘塞罗宁制剂所特有的碘塞罗宁初始血浆浓度峰。在某些实施方案中，在施用本发明药物组合物后 1 小时内，碘塞罗宁的血浆浓度不会超过碘塞罗宁基线浓度的 3.5 倍。在其它实施方案中，在施用后 1 小时内，碘塞罗宁浓度不会超过碘塞罗宁基线浓度的 3.0 倍，或超过 2.5 倍、或超过 2.0 倍、或超过 1.5 倍、或超过 1.0 倍。

在其它实施方案中，在施用本发明药物组合物后 2 小时内，碘塞罗宁的血浆浓度不会超过碘塞罗宁基线浓度的 3.5 倍。在其它实施方案中，在施

用后 2 小时内，碘塞罗宁浓度不会超过碘塞罗宁基线浓度的 3.0 倍，或超过 2.5 倍、或超过 2.0 倍、或超过 1.5 倍、或超过 1.0 倍。

与目前使用的速释碘塞罗宁配方相比，本发明的缓释药物组合物可以在治疗过程中减少碘塞罗宁血浆浓度的波动。而且，本发明的控释药物组合物被设计成能够使接受者获得最佳的碘塞罗宁血浆水平浓度，并且减少或消除高于或低于接受者最佳碘塞罗宁血浆水平浓度的不需要的血浆水平波动。在大多数接受者中，碘塞罗宁的最佳血浆水平浓度为 80-180 ng/dL。例如，在本发明药物组合物的某些实施方案中，可防止或减少超过最佳碘塞罗宁血浆水平浓度 80%、75%、70%、65%、60%或 55%、50%、45%、40%、35%、30%、35%、20%、25%、20%、15%、10%、5%的血浆水平浓度波动。

在某些实施方案中，在施用本发明药物组合物后 1 小时，碘塞罗宁的血浆浓度波动不会超过 80%、75%、70%、65%、60%或 55%每小时。在其它实施方案中，碘塞罗宁的血浆浓度波动不会超过 50%每小时。例如，如果在施用本发明药物组合物后 1 小时，碘塞罗宁浓度为 0.209 ng/ml，则在施用后 2 小时碘塞罗宁血浆浓度将为 0.104 ng/ml 至 0.314 ng/ml。在其它实施方案中，在施用本发明药物组合物后 1 小时，碘塞罗宁的血浆浓度波动不会超过 45%、40%、35%、30%、35%、20%、25%、20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%或 1%每小时。

此外，在本发明的一些实施方案中，在施用本发明药物组合物后 1 小时，碘塞罗宁血浆浓度波动不会超过 ± 5 、4.5、4、3.5、3、2.5、2、1.5、1 或 0.5 ng/dL/hr。在其它实施方案中，碘塞罗宁血浆浓度波动不会超过 ± 50 、45、40、35、30、25、20、15 或 10 ng/dL/hr。

在某些实施方案中，本发明的药物组合物能够防止或至少减少超过碘塞罗宁基线血浆水平浓度 95%、90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%、或 5% 的血浆水平浓度。

此外，本发明的缓释组合物涉及碘塞罗宁组合物，与目前使用的速释配方相比，该组合物可延迟碘塞罗宁的 C_{max} ，而且该组合物还能够在延长的时间内释放治疗有效量的碘塞罗宁。

碘塞罗宁的 C_{max} 可发生在施用本发明药物组合物后至少 1、2、3、4、5、6、7、8 小时或更长时间。在某些实施方案中，碘塞罗宁的 C_{max} 发生在施用本发明药物组合物后约 3 至 8 小时。在本发明的优选实施方案中，碘塞罗宁的 C_{max} 发生在施用本发明药物组合物后约 3、4 或 5 小时。

本发明的缓释组合物还涉及能够延长碘塞罗宁 T_{max} 的碘塞罗宁组合物。 T_{max} 是到达 C_{max} 的时间。碘塞罗宁的 T_{max} 可能大于施用后 1 小时。在某些实施方案中， T_{max} 可能大于施用后 2、3、4、5、6、7 或 8 小时。在其它实施方案中， T_{max} 可能大于施用本发明控释组合物后 10、12、16、24、36 或 48 小时。理想地，碘塞罗宁的 T_{max} 发生在施用本发明控释组合物后 6 至 12 小时。在一些优选实施方案中，碘塞罗宁的 T_{max} 发生在施用本发明控释组合物后 2 至 4 小时。

包含碘塞罗宁或其药学上可接受盐的控释药物组合物可释放碘塞罗宁，从而减少不需要的副作用的频率或消除其发生。这些不需要的副作用包括不利的心脏副作用。所述不利的心脏副作用包括但不限于心率波动、心跳过快或不规则、心悸、血压升高、心脏病危险增加、胸痛、和充血性心力衰竭。其它不需要的副作用可以包括头疼、皮疹或麻疹、意识错乱、

情绪波动、易怒、肌肉虚弱、精神病、多动症、神经质、出汗、对热敏感、焦虑、多汗、潮红、呼吸急促、骨质疏松和骨密度降低。

在施用本发明的控释组合物后，与目前使用的速释配方相比，所述不需要的副作用能够减少约 10%或更多。在某些实施方案中，与碘塞罗宁速释配方相比，不需要的副作用能减少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。

对于一些副作用，在施用本发明控释配方后第一小时内，能够测得与速释配方相关的不需要的副作用的频率或发生减少。对于其它副作用，在施用本发明控释配方后 24 或 48 小时、或更长时间内，能够测得副作用减少。

通过本领域已知的任何手段能够测到不需要的副作用频率减少或消失。例如，能够使用与用于测量甲状腺机能亢进症状的 Crooks 测量法和 Klein 甲状腺机能亢进症状测量法类似的测量法来测量与目前使用的速释碘塞罗宁配方相关的不需要的副作用的减少。参见 Klein 等人, *Symptom Rating Scale for Assessing Hyperthyroidism*, 148 Arch. Intern. Med. 387(1988)。而且，能够直接用本领域已知的方法测量副作用如血压升高和心率波动。

本发明的缓释药物组合物能够在至少 2 小时或更长时间内释放治疗有效量的碘塞罗宁。本发明的药物组合物能够在约 2 至 24 小时或更长时间内释放治疗有效量的碘塞罗宁。此外，能够在约 4 至 12 小时内释放治疗有效量的碘塞罗宁。可选择地，本发明的组合物能够在至少 8 至 12 小时内释放治疗有效量的碘塞罗宁。在某些实施方案中，本发明的组合物能够在 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、

22、23、24 小时或更长时间内释放治疗有效量的碘塞罗宁。优选的药物组合物在 8、12、20 或 24 小时内释放有效量的碘塞罗宁。

碘塞罗宁的治疗有效量可能为约 0.001 $\mu\text{g/kg/小时}$ 至约 100 $\mu\text{g/kg/小时}$ ，或约 0.01 $\mu\text{g/kg/小时}$ 至约 10 $\mu\text{g/kg/小时}$ ，或约 0.1 $\mu\text{g/kg/小时}$ 至约 1 $\mu\text{g/kg/小时}$ 。

此外，碘塞罗宁的释放能够遵循零级或一级动力学。零级动力学是恒速释放碘塞罗宁，而一级动力学是最初快速释放然后较慢释放。

本发明的缓释药物组合物能够包含约 0.001% 至约 10% 重量的碘塞罗宁。优选地，本发明的组合物包含约 0.01% 至约 1% 重量的碘塞罗宁。更优选地，本发明的组合物包含约 0.01% 至约 0.06% 重量的碘塞罗宁。

本发明的缓释药物组合物能够在约 8、12、15、17、19、20、22 或 24 小时或更长时间内释放 75%-90% 碘塞罗宁或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中，本发明的缓释药物组合物能够在约 8、12、15、17、19、20、22 或 24 小时内释放 80% 碘塞罗宁或其药学上可接受的盐。在其它实施方案中，本发明的缓释药物组合物能够在 24 小时或更长时间内释放 85% 碘塞罗宁或其药学上可接受的盐。

在某些实施方案中，碘塞罗宁从本发明缓释药物组合物中释放的速率可以为约 0.001 $\mu\text{g/小时}$ 至约 100 $\mu\text{g/小时}$ 碘塞罗宁。此外，本发明缓释药物组合物的释放速率可以为约 0.01 $\mu\text{g/小时}$ 至约 10 $\mu\text{g/小时}$ ，或约 0.1 $\mu\text{g/小时}$ 至约 10 $\mu\text{g/小时}$ ，或约 1 $\mu\text{g/小时}$ 至约 5 $\mu\text{g/小时}$ 。

本发明的药物组合物可以包含任何治疗有效量的碘塞罗宁，例如约 0.001 μg 或更少至约 200 μg 或更多，或优选约 0.01 μg 至约 100 μg ，或优选约 0.1 μg 至约 50 μg 。优选地，剂量将为 5 μg 、10 μg 、25 μg 或 50 μg 。本发

明的药物组合物可以包含任何治疗有效量的碘塞罗宁，例如约 0.001 $\mu\text{g}/\text{天}$ 或更少至约 200 $\mu\text{g}/\text{天}$ 或更多，或优选约 0.01 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至约 100 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，或优选约 0.1 $\mu\text{g}/\text{天}$ 至约 50 $\mu\text{g}/\text{天}$ 。优选地，剂量将为 1 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、5 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、10 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、25 $\mu\text{g}/\text{天}$ 或 50 $\mu\text{g}/\text{天}$ 。此外，本发明的药物组合物可以包含药学上可接受的赋形剂，例如能够作为限速基质的聚合物。

5.3. 赋形剂

本发明的药物组合物还可以包含药学上可接受的赋形剂。合适的药学上可接受赋形剂包括但不限于聚合物、稀释剂、粘合剂、助流剂、运载体(vehicle)、载体、崩解剂、润滑剂、溶胀剂、助溶剂、导湿剂(wicking agent)、着色剂、防腐剂、稳定剂、甜味剂、调味剂等。尽管本发明可以使用任何药学上可接受的赋形剂，但应该理解选择用于与碘塞罗宁一起配制的赋形剂不应该损害本发明的控释目标。

合适的聚合物能够形成限速基质，从而允许以可控方式释放碘塞罗宁。在本发明的某些实施方案中，借助于亲水聚合物基质实现碘塞罗宁的控释。适用于本发明的亲水聚合物包括但不限于水溶性聚合物、可溶于肠的聚合物(肠溶聚合物)、可溶于胃的聚合物(胃溶聚合物)、和可溶于胃和肠的聚合物(胃/肠溶聚合物)。

合适聚合物的例子包括但不限于多糖、纤维素、和有机部分如聚乙烯吡咯烷酮和塑料。

纤维素的例子包括但不限于羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素(也称为羟丙甲纤维素)、羟乙基纤维素、乙基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸纤维素、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、琥珀酸羟丙基甲基纤维素、乙

酸琥珀酸羟丙基纤维素、琥珀酸羟乙基甲基纤维素、乙酸琥珀酸羟乙基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙酸琥珀酸羟乙基甲基纤维素、乙酸邻苯二甲酸羟乙基甲基纤维素、羧乙基纤维素、羧甲基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸邻苯二甲酸甲基纤维素、乙酸邻苯二甲酸乙基纤维素、乙酸邻苯二甲酸羟丙基纤维素、乙酸邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙酸邻苯二甲酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、琥珀酸邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、丙酸邻苯二甲酸纤维素、丁酸邻苯二甲酸羟丙基纤维素、乙酸苯三酸纤维素、乙酸苯三酸甲基纤维素、乙酸苯三酸乙基纤维素、乙酸苯三酸羟丙基纤维素、乙酸苯三酸羟丙基甲基纤维素、乙酸苯三酸琥珀酸羟丙基纤维素、丙酸苯三酸纤维素、丁酸苯三酸纤维素、乙酸对苯二甲酸纤维素、乙酸间苯二甲酸纤维素、乙酸吡啶二羧酸纤维素、水杨酸乙酸纤维素、羟丙基水杨酸乙酸纤维素、乙基苯甲酸乙酸纤维素、羟丙基乙基苯甲酸乙酸纤维素、乙基邻苯二甲酸乙酸纤维素、乙基烟酸乙酸纤维素、乙基吡啶甲酸乙酸纤维素。这些聚合物能够单独或组合使用。

适用于本发明的其它聚合物包括但不限于丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯共聚物。这些共聚物的示例性商业级别包括 EUDRAGIT® 系列。

其它合适的聚合物包括但不限于蛋白质如明胶和白蛋白；淀粉如羧酸官能化的淀粉、淀粉乙二醇酯、和交联的高分子直链淀粉如 CONTRAMED®；羧酸官能化的聚甲基丙烯酸酯；羧酸官能化的聚丙烯酸酯；胺官能化的聚丙烯酸酯；胺官能化的聚甲基丙烯酸酯；乙烯基聚合物和共聚物，其中包含选自羟基、烷基酰氧基和环酰氨基的至少一个取代基；聚乙烯醇，其中至少一部分重复单元是未水解(醋酸乙烯酯)的形式；聚乙烯醇

-聚醋酸乙烯酯共聚物；聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯；聚乙烯吡咯烷酮；聚乙烯-聚乙烯醇共聚物、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物，包含烷基酰氧基重复单元或环酰氨基重复单元；聚乙烯醇，其中至少一部分重复单元为未水解的形式；聚乙烯醇-聚醋酸乙烯酯共聚物；聚乙二醇、聚乙二醇-聚丙二醇共聚物、聚乙烯吡咯烷酮-聚乙烯-聚乙烯醇共聚物、和聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物。

在某些实施方案中，优选的聚合物是羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟甲基纤维素、乙基纤维素或其组合。

本发明的缓释药物组合物可以包含约 1%至约 99%重量的聚合物，或 10%至约 90%重量的聚合物，或 20%至约 80%重量的聚合物，或 30%至约 70%重量的聚合物。优选地，本发明的组合物包含约 40%或 60%重量的聚合物。

在本发明的某些实施方案中，所述药物组合物可以包含 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或 95%重量的聚合物。

例如，本发明的缓释药物组合物可以包含约 20%至约 80%重量的羟丙基甲基纤维素。优选地，本发明的组合物包含约 30%至约 70%重量的羟丙基甲基纤维素。更优选地，本发明的组合物包含约 40%至约 60%重量的羟丙基甲基纤维素。

稳定剂或防腐剂的例子包括但不限于对羟基苯甲酸烷基酯、抗氧化剂、抗真菌剂、和本领域已知的其它稳定剂/防腐剂。

着色剂的例子包括但不限于水溶性染料、Aluminum Lake、氧化铁、天然色素、二氧化钛等。合适的 Aluminum Lake 着色剂包括但不限于 FD&C

蓝#1 Aluminum Lake、FD&C 红#30 Aluminum Lake、FD&C 红#40 Aluminum Lake、FD&C 黄#6 Aluminum Lake、FD&C 黄#10 Aluminum Lake 或其组合。

稀释剂或填充剂的例子包括但不限于水溶性和/或非水溶性制片填充剂。水溶性稀释剂可以由少于 13 个碳原子的多元醇组成，作为可直接压片材料的形式(平均粒度为约 100 至约 500 微米)、作为粉末的形式(平均粒度小于约 100 微米)或其混合物。多元醇优选选自甘露醇、木糖醇、山梨醇和麦芽糖醇。非水溶性填充剂可为纤维素衍生物，例如微晶纤维素或淀粉，例如预胶化淀粉。优选的稀释剂为乳糖一水合物、微晶纤维素、硅酸化微晶纤维素、硫酸钙和氧化镁。

崩解剂的例子包括但不限于交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮及其混合物。

润滑剂的例子包括但不限于硬脂酸镁、硬脂酸及其药学上可接受的碱金属盐、硬脂酰醇富马酸钠、Macrogol 6000、甘油二十二烷酸酯、滑石、胶态二氧化硅、硬脂酸钙、硬脂酸钠、Cab-O-Sil、Syloid、十二烷基硫酸钠、氯化钠、十二烷基硫酸镁、滑石及其混合物。

溶胀剂的例子包括但不限于淀粉；聚合物；纤维素材料，例如微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和乙基纤维素；蜡如蜂蜡；天然材料如树脂和明胶；或其混合物。

助流剂的例子包括但不限于二氧化硅。

可以有益地选择调味剂以提供快速发生和长期持续的甜味，并用不同质地或添加剂在口中得到“圆润感”。为了改进口感并提供与味道和甜味的协同，还可以添加冷却剂。各种其它材料可以作为包衣存在，或以其它方式改良剂量单元的物理形式。例如，可以用虫胶、糖或两者将片剂或胶囊

包衣。

本发明的优选药物组合物包含碘塞罗宁钠、聚合物、填充剂、助流剂和润滑剂。例如，本发明的一个优选药物组合物包含碘塞罗宁钠、羟丙基甲基纤维素(例如 Methocel[®], Dow Chemical Corp., Midland, MI)、微晶纤维素、胶态二氧化硅和硬脂酸。本发明的其它优选药物组合物包含碘塞罗宁钠、聚合物、填充剂、助流剂、稀释剂和润滑剂。例如，本发明的一个优选药物组合物包含碘塞罗宁钠、硫酸钙、羟丙基甲基纤维素(例如 Methocel[®], Dow Chemical Corp., Midland, MI)、微晶纤维素、胶态二氧化硅和硬脂酸。

5.4. 施用

本发明的药物组合物包含碘塞罗宁或其药学上可接受的盐、前药或立体异构体，该组合物可有效地口服施用至患者。本发明的口服药物组合物通常是单个或多个单位剂量的形式，例如分别为包衣或未包衣的片剂、囊片剂、粉剂、悬浮片剂、咀嚼片、速熔片、胶囊，例如单壳或双壳明胶胶囊、片剂填充的胶囊、泡腾粉剂、泡腾片、小球剂、多微粒剂、颗粒剂、液体、溶液剂、或悬浮剂。

尽管本发明包含适合口服施用的任何固体药物组合物，但碘塞罗宁片、胶囊、片剂填充的胶囊和囊片是特别优选的。当本发明的药物组合物被成型为片剂或囊片时，理解为片剂或囊片可以有刻痕，只要不会损害本发明的目的，它们可以为任何合适的形状和尺寸，例如圆形、方形、长方形、卵形、菱形、五边形、六边形或三角形。还可以理解当选择片剂填充的胶囊时，其中所用的片剂可以成型的形状将(a)对应于胶囊以允许涂布或通过胶囊包封或(b)易于适应胶囊内部。在本发明的某些实施方案中，药物组合

物是圆形凹片。

本发明药物剂型的表面积量可以影响碘塞罗宁的释放曲线。在某些实施方案中，本发明药物剂型的表面积可能为 1.0 至 0.01 in^2 。更具体地，所述表面积可能为 0.5 至 0.05 in^2 。在优选实施方案中，所述剂型为圆形凹片，其表面积为 0.2 至 0.1 in^2 。在一个实施方案中，所述剂型为圆形凹片，其表面积为 0.71 in^2 。

本发明还提供了使用所述药物组合物来预防、治疗和控制由甲状腺激素缺乏引起的各种疾病和病症的方法，所述疾病和病症包括但不限于甲状腺激素缺乏和甲状腺功能减退。

此外，可以将本发明的优选药物组合物施用至患者，以治疗或预防充血性心力衰竭(CHF)。

5.5. 制备方法

本发明还提供了制备本文所述药物组合物的方法。可通过各种公知技术制备本发明的药物组合物。

在制备本发明药物组合物的某些方法中，称量出所需量的微晶纤维素和碘塞罗宁，过筛，然后用研棒将它们混合。然后，将另外的赋形剂过筛，放入第一搅拌机并混合(例如约 1 分钟)。将微晶纤维素和碘塞罗宁混合物添加到搅拌机中，将所得组合物再混合一段时间(例如约 5 分钟)。将另外量的微晶纤维素添加到该搅拌机中，再混合一段时间(例如约 5 分钟)。将这个最后的步骤再重复一次。

在第二搅拌机中装配有增强棒，关闭增强棒，将一半所需量的羟丙甲纤维素、全部量的二氧化硅和任何另外量的微晶纤维素混合(例如约 5 分钟)。

然后将第一搅拌机的内容物转移到第二搅拌机中，在增强棒关闭下混合(例如约 5 分钟)，然后打开增强棒，将混合物再混合一段时间(例如约 30 分钟)。然后，添加剩余量的羟丙甲纤维素，关闭增强棒，搅拌混合物(例如约 5 分钟)。然后打开增强棒，将混合物再混合一段时间(例如约 30 分钟)。然后使用常规方法将所得混合物成型为片剂。

用于制备本发明组合物的上述方法的流程图示于图 1。

在制备本发明药物组合物的其它方法中，首先形成碘塞罗宁盐与硫酸钙的研磨物或粉末掺混物。为了制备掺混物，将硫酸钙二水合物加入行星式搅拌机中。将碘塞罗宁钠加入硫酸钙二水合物内的凹陷处。在行星式搅拌机中混合各成分。一旦混合完成，在氮下将掺混物通过空气粉碎机。在完成粉碎步骤后，将掺混物加入干净的行星式搅拌机中并掺混。

然后将一部分微晶纤维素破碎，投入 V 型搅拌机中并混合。将另一部分微晶纤维素破碎并加入混合碗中。将碘塞罗宁钠研磨物加入混合碗中(未经破碎)并与微晶纤维素混合，直到视觉上是均匀的。使用来自 V 型搅拌机的一部分微晶纤维素作为漂洗物，通过漂洗将研磨物从混合碗转移到 V 型搅拌机中，将混合物掺混。将另一部分微晶纤维素破碎，加入 V 型搅拌机中并混合。将再一部分微晶纤维素破碎，加入 V 型搅拌机中并混合。使用一部分微晶纤维素帮助破碎胶态二氧化硅。将一部分羟丙甲纤维素破碎并与剩余的微晶纤维素一起加入另一个 V 型搅拌机(较大)中并掺混。将第一 V 型搅拌机的内容物转移到第二(较大)V 型搅拌机中，利用增强棒掺混。将最后部分的羟丙甲纤维素破碎并转移到较大的 V 型搅拌机中，用增强棒掺混。从搅拌机中取出一部分(约 20%)材料，将硬脂酸破碎并添加到搅拌机中，把取出的材料放回去。不使用增强棒混合最后的掺混物，直到均匀。通过 10

点分析掺混物分析确定掺混的均匀性，将样品正确标记并送到实验室，将掺混物加到正确标记的含干燥剂的适当容器中，供转移进行片剂制备。

可以在旋转式压片机上，用 0.2500"圆形凹冲将片剂压制成 100 mg (± 5%)的重量(对于配方 1 压纹“1”，对于配方 2 压纹“2”)。可以将片剂除尘。可接受的片剂可以进一步放入正确标记的适当容器中，供转移进行包装。

制备本发明组合物的上述方法的流程图示于图 2。

由于 API(例如碘塞罗宁)对热敏感，所以在药物制造过程中，应该小心限制暴露于不适当量的各种水平。此外，将已知的稳定剂如 Ceolus® KG-802 微晶纤维素(Asahi Kasei)添加到药物配方中可能是有用的。而且，如果药物组合物是片剂，则能够调整片剂制备过程本身以避免过度的压力，因为这也可能导致 API 降解。优选片剂制备条件的例子是片剂硬度为约 4 至约 5 kp(参见例如下文的实施例)。

6. 实施例

配方 A 至 G 的片剂

由表 1 所示的配方制备包含 0.051 mg 碘塞罗宁钠和 40%羟丙基甲基纤维素的 100 mg 片剂。

表 1

成分	mg/片	
	配方 A	配方 B
碘塞罗宁钠	0.051	0.051
微晶纤维素(Ceolus® KG-802)	56.649	56.649
Hypromellose 2208(Methocel® K100LV Premium CR)	40.000	0
Hypromellose 2208(Methocel® K4M Premium CR)	0	40.000
胶态二氧化硅(Cab-o-sil® M5)	0.300	0.300
硬脂酸, NF	3.000	3.000
总计	100	100

由表 2 所示的配方制备包含 0.0602 mg 碘塞罗宁钠和 20% 羟丙基甲基纤维素的片剂。

表 2

	配方 C			配方 D			配方 E		
成分	mg/片	%片	mg/批	mg/片	%片	mg/批	mg/片	%片	mg/批
碘塞罗宁钠	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 [®] K15 MP CR	20.0000	20.0000	100.0000	10.0000	10.0000	100.0000	15.0000	15.0000	75.0000
Methocel [®] K100 MP CR	0	0	0	0	0	0	5.0000	5.0000	25.0000
Avicel [®] PH101	10.0000	10.0000	50.0000	10.0000	10.0000	50.0000	10.0000	10.0000	50.0000
硬脂酸	3.0000	3.0000	15.0000	3.0000	3.0000	15.0000	3.0000	3.0000	15.0000
总计	100.0000	100.0000	500.0000	100.0000	100.0000	500.0000	100.0000	100.0000	500.0000

由表 3 所示的配方制备包含 0.0602 mg 碘塞罗宁钠和 15% 至 25% 羟丙基甲基纤维素的片剂。

表 3

	配方 F			配方 G		
成分	mg/片	%片	mg/批	mg/片	%片	mg/批
碘塞罗宁钠	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
硬脂酸	3.0000	3.0000	15.0000	3.0000	3.0000	15.0000
总计	100.0000	100.0000	500.000	100.0000	100.0000	500.0000

配方 A 至 G 片剂的制备

按照下列步骤，由上述表 1 至表 3 所述的成分制备片剂：

1. 称取 100 g Ceolus[®] KG-802 并通过#40 目手工筛，然后添加碘塞罗宁

钠，收集到适当的容器内并用研棒混合。

2. 将所有剩余赋形剂通过#40 目手工筛。
3. 将 100 g 预筛的 Ceolus[®] KG-802 加入 4qt PK 搅拌机中并混合 1 分钟。
4. 将步骤 1 的 Ceolus/API 混合物加入搅拌机并混合 5 分钟。
5. 用 200 g 预筛的 Ceolus[®] KG-802 漂洗 API/Ceolus 容器，加入 4qt PK 搅拌机中并混合 5 分钟。
6. 将 400 g 预筛的 Ceolus[®] KG-802 投入搅拌机中并混合 5 分钟。
7. 向装配有增强棒的 16 qt. PK 搅拌机中投入 1/2 预筛的 Methocel[®]、所有的 Cab-o-sil[®]和剩余的预筛的 Ceolus[®] KG-802，关闭增强棒混合 5 分钟。
8. 将步骤 6 中 4 qt. PK 搅拌机的内容物转移到 16 qt. PK 搅拌机中，打开增强棒混合 15 分钟。取出 3-点掺混均匀性样品并将掺混样品标记为“初始-15”。
9. 打开增强棒再混合 15 分钟，取出 3-点掺混均匀性样品。将掺混样品标记为“初始-30”。
10. 将剩余 1/2 预筛的 Methocel[®]投入 16 qt. PK 搅拌机中，打开增强棒混合 15 分钟。取出 3-点掺混均匀性样品并将掺混样品标记为“中间-15”。
11. 打开增强棒再混合 15 分钟，取出 3-点掺混均匀性样品。将掺混样品标记为“中间-30”。
12. 将硬脂酸加入 16 qt. PK 搅拌机中，关闭增强棒混合 5 分钟。取出 3-点掺混均匀性样品并将掺混样品标记为“最后-5”。

使用装配有 0.2500"圆形标准凹平冲的 Korsch[®] PH 103 压片机，用最终材料制备片剂，压力速度为约 36 RPM。目标重量为 100.0 mg ± 5%，目标硬度为 5 kp。

配方 H 至 K 的片剂

由表 4 所示的配方制备包含 0.051 µg 至 0.052 µg 碘塞罗宁钠和 40%至 60%羟丙基甲基纤维素的片剂。

表 4

成分	mg/片			
	配方 H	配方 I	配方 J	配方 K
碘塞罗宁钠	0.052	0.051	0.051	0.051
微晶纤维素 (Ceolus®KG-802)	56.649	56.649	56.649	36.649
羟丙甲纤维素 2208 (Methocel®K100M Premium CR)	40.000	0	40.000	60.000
羟丙甲纤维素 2208 (Methocel®K4M Premium CR)	0	40.000	0	0
胶态二氧化硅 (Cab-o-sil®M-5)	0.300	0.300	0.300	0.300
硬脂酸, NF	3.000	3.000	3.000	3.000
总计	100	100	100	100

配方 H 至 K 片剂的制备

按照下列步骤，由上面表 4 所述的成分制备片剂：

1. 称取 25g Ceolus® KG-802 并通过#40 目手工筛，然后添加碘塞罗宁钠，收集到适当的容器内并用研棒混合。
2. 将所有剩余赋形剂通过#40 目手工筛。
3. 将 25 g 预筛的 Ceolus® KG-802 加入 4qt PK 搅拌机中并混合 1 分钟。
4. 将步骤 1 的 Ceolus/API 混合物加入搅拌机并混合 5 分钟。
5. 用 50 g 预筛的 Ceolus® KG-802 漂洗 API/Ceolus 容器，加入 2qt PK 搅拌机中并混合 5 分钟。

- 6. 将 100 g 预筛的 Ceolus® KG-802 加入搅拌机中并混合 5 分钟。
 - 7. 向装配有增强棒的 4 qt. PK 搅拌机中加入 1/2 预筛的 Methocel®、所有 Cab-o-sil® 和剩余的预筛的 Ceolus® KG-802，关闭增强棒混合 5 分钟。
 - 8. 将步骤 6 中 2 qt. PK 搅拌机的内容物转移到 4 qt. PK 搅拌机中，关闭增强棒混合 5 分钟，然后打开增强棒混合 30 分钟。
 - 9. 将剩余的 1/2 预筛的 Methocel® 加入 4 qt. PK 搅拌机中，关闭增强棒混合 5 分钟，然后打开增强棒混合 30 分钟。
 - 10. 将硬脂酸同过#60 目手工筛，加入 4 qt. PK 搅拌机中，关闭增强棒混合 5 分钟。
 - 11. 使全部掺混物通过装配有 018R 筛的 Comil®。
 - 12. 将经研磨的掺混物放回 4 qt. PK 搅拌机，关闭增强棒混合 1 分钟。
- 使用装配有 0.2500" 圆形标准凹平冲的 Korsch® PH 103 压片机，用最终材料制备片剂，压力速度为约 36 RPM。目标重量为 100.0 mg ± 5%，目标硬度为 5 kp。

配方 L 和 M 的片剂

由表 5 所示的配方制备包含 0.0595 µg 碘塞罗宁钠和 40% 羟丙基甲基纤维素的其它片剂。

表 5

成分	配方 L 8 小时控释		配方 M 12 小时控释	
	mg/片	g/批	mg/片	g/批
碘塞罗宁钠	0.0595	2.9750	0.0595	2.9750
微晶纤维素 (Ceolus® KG-802)	56.6405	2832.0250	56.6405	2832.0250
羟丙甲纤维素 2208 (Methocel® K100M)	40.0000	2000.0000	0	0

Premium CR)				
羟丙甲纤维素 2208 (Methocel® K4M Premium CR)	0	0	40.0000	2000.0000
胶态二氧化硅 (Cab-o-sil® M-5)	0.3000	15.0000	0.3000	15.0000
硬脂酸, NF	3.0000	150.0000	3.0000	150.0000
总计	100.0000	5000.0000	100.0000	5000.0000

配方 L 和 M 的制备

按照下列步骤，由上面表 5 所述的成分制备片剂：

1. 在 4 qt. PK 搅拌机中，以几何方式将碘塞罗宁与一些 Ceolus® 掺混。
2. 向装配有增强棒的 16 qt. PK 搅拌机中加入一半 Methocel®、Cab-o-sil® 和剩余的 Ceolus®。
3. 将步骤 1 的碘塞罗宁和 Ceolus® 添加到 16 qt. PK 搅拌机中。
4. 将混合物搅拌 30-40 分钟。
5. 添加剩余的 Methocel，将混合物再搅拌 30-40 分钟。
6. 添加硬脂酸，将混合物掺混以形成最终的掺混物。
7. 然后使用 0.2500" 圆形标准凹冲，将掺混物压制成 100 mg 总重的片剂。

配方 N 至 W 的片剂

由表 6 所示的配方制备包含 50 µg 碘塞罗宁钠和 40% 羟丙基甲基纤维素的片剂。

表 6

成分	g/批			
	配方 N (无 cGMP)	配方 O (cGMP)	配方 P (无 cGMP)	配方 Q (cGMP)
碘塞罗宁钠 USP ¹	2.5	2.6 ^{1,2,3}	2.5	2.6 ^{1,2,3}

2				
硫酸钙 二水合物 NF ²	28.9 ²	30.1 ^{2,3}	28.9 ²	30.1 ^{2,3}
微晶纤维素 NF (Ceolus [®] KG-802)	2803.6 ⁴	2802.3 ⁴	2803.6 ⁴	2802.3 ⁴
羟丙甲纤维素 USP 2208 型 (Methocel [®] K4M Premium CR)	0	0	2000	2000
羟丙甲纤维素 USP 2208 型 (Methocel [®] K100LV Premium CR)	2000	2000	0	0
胶态二氧化硅 NF (Cab-o-sil [®] MP-5)	15.0	15.0	15.0	15.0
硬脂酸 NF	150	150	150	150
总批重	5000.0 ⁵	5000.0 ⁵	5000.0 ⁵	5000.0 ⁵

¹. 2.6 g 碘塞罗宁钠= 2.5g 碘塞罗宁。片剂配制成递送 50 µg 碘塞罗宁。

². 作为包含 7.94% 碘塞罗宁钠的碘塞罗宁钠研磨物与硫酸钙二水合物掺混。

³. 校正含量、水分和余量(2%)以计算制造损失。

⁴. 基于加入批的活性量调整。

⁵. 批量理论上产生 50,000 片。

由表 7 所示的配方制备包含 25 µg 碘塞罗宁钠和 40% 羟丙基甲基纤维素的片剂。

表 7

	配方 R			配方 S		
成分	mg/片	%片	mg/批	mg/片	%片	mg/批
碘塞罗宁钠	0.0259	0.0259	0.2590	0.0259	0.0259	0.2590
硫酸钙	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
硬脂酸	3.0000	3.0000	30.0000	3.0000	3.0000	30.0000
总计	100.0000	100.0000	1000.0000	100.0000	100.0000	1000.0000

由表 8 所示的配方制备包含 10 µg 碘塞罗宁钠和 40%羟丙基甲基纤维素的片剂。

表 8

	配方 T 10 µg 片剂			配方 U 10 µg 片剂		
成分	mg/片	%片	mg/批	mg/片	%片	mg/批
碘塞罗宁钠	0.01036	0.01036	0.1036	0.01036	0.01036	0.1036
硫酸钙	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
硬脂酸	3.0000	3.0000	30.0000	3.0000	3.0000	30.0000
总计	100.0000	100.0000	1000.0000	100.0000	100.0000	1000.0000

由表 9 所示的配方制备包含 5 µg 碘塞罗宁钠和 40%羟丙基甲基纤维素的片剂。

表 9

	配方 V 5 µg 片剂			配方 W 5 µg 片剂		
成分	mg/片	%片	mg/批	mg/片	%片	mg/批
碘塞罗宁钠	0.00518	0.00518	0.0518	0.00518	0.00518	0.0518
硫酸钙	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
硬脂酸	3.0000	3.0000	30.0000	3.0000	3.0000	30.0000
总计	100.0000	100.0000	1000.0000	100.0000	100.0000	1000.0000

配方 N 至 W 的制备

按照下列步骤，由上面表 6 至表 9 所述的成分制备片剂：

1. 通过首先将硫酸钙二水合物加入行星式搅拌机中，制备碘塞罗宁钠研磨物。然后将碘塞罗宁钠加入硫酸钙二水合物的凹陷内(用手做出)(可用一铲从混合碗中取出的硫酸钙二水合物干漂洗包含碘塞罗宁钠的袋子)。在行星式搅拌机中混合成分。一旦混合完成，就在氮下使掺混物通过空气研磨机。在完成粉碎步骤后，将掺混物投入干净的行星式搅拌机中掺混。

2. 将一部分微晶纤维素破碎，加入 V 型搅拌机中并混合。

3. 将另一部分微晶纤维素破碎并加入混合碗中。

4. 将碘塞罗宁钠研磨物加入混合碗中(未经破碎)，与微晶纤维素混合直到视觉上均匀。使用来自 V 型搅拌机的一部分微晶纤维素作为漂洗物，通过漂洗将研磨混合物从混合碗转移到 V 型搅拌机中。可以按需要重复漂洗，然后将混合物掺混。

5. 将另一部分微晶纤维素破碎，加入 V 型搅拌机并混合。

6. 将再一部分微晶纤维素破碎，加入 V 型搅拌机并混合。

7. 用一部分微晶纤维素帮助破碎胶态二氧化硅。

8. 将一部分羟丙甲纤维素 2208 型破碎，与剩余的微晶纤维素一起加入另一个 V 型搅拌机(较大)并掺混。

9. 将第一 V 型搅拌机的内容物转移到第二(较大)V 型搅拌机中，利用增强棒掺混。

10. 将最后部分的羟丙甲纤维素破碎并转移到较大的 V 型搅拌机中，用增强棒掺混。

11. 将一部分(约 20%)材料从搅拌机中取出，将硬脂酸破碎并添加到搅拌机中，将取出的材料放回去。

12. 不使用增强棒混合最后的掺混物，直到均匀。

通过 10 点分析掺混物分析确定掺混的均匀性，将样品正确标记并送到实验室，将掺混物置于正确标记的包含干燥剂的适当容器中，供转移进行片剂制备。在旋转式压片机上，用 0.2500" 圆形凹冲将片剂压制成 100 mg ($\pm$ 5%) 的重量(例如对于配方 1 压纹 “N”，对于配方 2 压纹 “M”)。可以将片剂除尘。将可接受的片剂置于正确标记的适当容器中，供转移进行包装。

片剂溶出曲线

由于根据表 1、2 和 3 制备的片剂有浮性，使用铁丝“沉降笼”或“铁丝沉降器”来确定本发明片剂的溶出速率。在该方法中，将各片剂置于 10 目铁丝沉降笼中，沉入溶出介质(乙酸盐缓冲液, pH 4.5)，利用 UPS 装置-2，以 100 RPM 浆法搅拌，利用高效液相色谱法在间隔时间段检测 API(活性药物成分)浓度。

使用该方法，图 3 显示配方 A 片剂的溶出曲线；图 4 显示配方 B 片剂的溶出曲线；图 5 显示配方 C 至 G 片剂的溶出曲线；图 6 显示配方 J 和 K 片剂的溶出曲线；图 7 显示配方 L 片剂的溶出曲线；图 8 显示配方 M 片剂的溶出曲线；图 9 显示配方 N 至 Q 片剂的溶出曲线；图 10 显示配方 N 和 P 的 50 μ g 片剂与配方 R 和 S 的 25 μ g 片剂的溶出曲线比较。

稳定性实验

几个 60 cc HDPE 瓶子具有防儿童螺丝帽和感应密封线，内有 100 个片剂和 1.0 g 硅胶小袋干燥剂以及 6-8 英寸 12 g 低湿聚酯卷。然后在包括 25 °C/60%RH、40 °C/75%RH 和 30 °C/65%RH(只是贮存)的条件下检测片剂的稳定性。这些检测的结果示于表 10 中。

表 10

稳定性 实验	时间点	结果															
		00953-047								00953-051							
外观	起始	未改变								未改变							
	1个月 25°C/60%RH	未改变								未改变							
	2个月 25°C/60%RH	未改变								未改变							
	3个月 25°C/60%RH	未改变								未改变							
	6个月 25°C/60%RH	未改变								未改变							
	1个月 40°C/75%RH	未改变								未改变							
	2个月 40°C/75%RH	未改变								未改变							
	3个月 40°C/75%RH	未改变								未改变							
溶出度 [n=6] (%溶解)	小时	2	4	8	12	16	20	24		2	4	8	12	16	20	24	
	起始	20	41	82	96	102	104	107		13	27	54	76	91	102	107	
	1个月 25°C/60%RH	22	43	81	96	105	107	109		16	29	55	79	91	100	106	
	2个月 25°C/60%RH	22	42	80	93	99	104	105		12	26	54	78	97	105	109	
	3个月 25°C/60%RH	20	40	76	88	94	96	99		12	24	50	73	86	95	99	
	6个月 25°C/60%RH	19	40	74	88	93	96	98		11	22	48	71	88	97	103	
	1个月 40°C/75%RH	21	41	77	92	99	101	106		11	25	48	76	94	101	105	
	2个月 40°C/75%RH	19	40	78	87	93	94	98		11	24	50	72	86	93	96	
分析 (%LC)	起始	98.9								96.8							
	1个月 25°C/60%RH	93.3								94.3							
	2个月 25°C/60%RH	96.1								94.6							
	3个月 25°C/60%RH	93.2								95.9							
	6个月 25°C/60%RH	90.5								92.1							
	1个月 40°C/75%RH	95.0								93.8							
	2个月 40°C/75%RH	91.8								92.5							
	3个月 40°C/75%RH	90.4								91.1							
有关 物质 (%LC)	起始	0.5								0.5							
	1个月 25°C/60%RH	0.7								1.0							
	2个月 25°C/60%RH	0.8								1.1							
	3个月 25°C/60%RH	1.5								2.2							
	6个月 25°C/60%RH	1.6								2.5							
	1个月 40°C/75%RH	1.3								1.3							
	2个月 40°C/75%RH	1.5								2.1							
	3个月 40°C/75%RH	2.6								3.6							
硬度 [n=10, 范围] (kp)	起始	4.8, 3.0-6.5								5.0, 2.7-7.2							
	1个月 25°C/60%RH	5.4, 2.6-10.4								4.5, 2.7-6.8							
	2个月 25°C/60%RH	4.7, 2.9-9.5								5.3, 3.3-7.5							
	3个月 25°C/60%RH	4.3, 3.3-5.4								5.1, 2.9-6.6							
	6个月 25°C/60%RH	4.6, 3.5-5.7								4.3, 2.8-6.2							
	1个月 40°C/75%RH	4.8, 3.0-5.7								5.4, 2.9-6.7							
	2个月 40°C/75%RH	4.3, 1.4-5.8								4.4, 2.8-6.5							
	3个月 40°C/75%RH	4.0, 1.7-6.7								4.9, 3.4-6.1							
卡尔-费休 [n=2] (%水分)	起始	4.7								4.0							
	1个月 25°C/60%RH	5.2								5.1							
	2个月 25°C/60%RH	4.5								4.4							
	3个月 25°C/60%RH	5.0								4.9							
	6个月 25°C/60%RH	4.0								4.5							
	1个月 40°C/75%RH	5.2								4.9							
	2个月 40°C/75%RH	4.5								4.5							
	3个月 40°C/75%RH	5.0								4.9							
	6个月 40°C/75%RH	4.5								4.3							

此外,对配方I至L的50 µg片剂进行稳定性实验。配方N和配方P的片剂稳定性实验结果示于表11中。

表 11

50 µg片剂稳定性				
实验	配方I	配方J	配方K	配方L
	起始	起始	起始	起始
分析%LC	94.3	98.0	92.7	103.5
3,5-D-L-酪氨酸	0.23%	ND	ND	ND
3,5-D-L-甲状腺原氨酸	0.14%	0.10%	0.15%	0.10%
3,3,5-T-L-甲状腺原氨酸	ND	ND	ND	ND
左甲状腺素	0.37%	0.45%	0.43%	0.54%
3,3,5-T-L-碘乙酸	0.10%	ND	0.14%	ND
3,3,5,5-T-L-碘乙酸	ND	0.13%	ND	0.13%
未知物	ND	ND	ND	ND
有关物质(总)	0.8%	0.7%	0.7%	0.8%
含水量(n=2)	3.3%	4.1%	3.3%	4.2%
硬度(n=10)	6.0 kp	5.2 kp	5.5 kp	5.9 kp
溶出度(n=6)				
2小时(NMT 50%)	34	42	21	26
4小时	62	72	35	43
8小时(NLT 60%)	97	106	61	71
12小时(NLT 75%)	100	109	78	98
16小时	103	112	93	110
20小时	104	113	97	115
24小时	103	115	99	118

配方H、I和K片剂的体内实验

进行研究以确定碘塞罗宁(T3)在狗体内的血药浓度。在该研究中,给三组四只雄性比格狗分别服用按本发明制备的片剂,如表5所示。组1服用8小时控释片(配方H)。组2服用12小时控释片(配方I),组3服用20小时控释片(配方K)。狗服用的所有片剂均是各包含50 µg碘塞罗宁的口服片。

表 12

组号	动物数量	配方	途径	剂量(µg)
1	4	1片(配方H)	口服	50
2	4	1片(配方I)	口服	50
3	4	1片(配方K)	口服	50

为了建立基线,在施用所有片剂前采集血样。然后在1、2、4、6、8、

12、16、24、30、36 和 48 小时采集血样。表 13 显示狗的采血时间。

表 13

狗单次口服配制成 8 小时、12 小时或 20 小时控释片的 50 µg 碘塞罗宁剂量的
真实对名义采血时间

狗编号	组号 配方	时间点										
		1	2	4	6	8	12	16	24	30	36	48
1	组1 批号 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	16:00:54	24:02:22	29:59:26	36:00:26	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	组2 批号 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	29:59:43	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	4:00:27	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	组3 批号 00953-070 20-h	0:59:21	2:01:02	3:59:29	5:59:38	7:59:38	12:00:09	15:59:39	23:59:36	30:00:09	36:00:35	47:59:39
10		0:59:32	2:00:00	3:59:17	5:59:43	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	2:01:54	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	36:02:54	47:59:38

测量碘塞罗宁(T3)和四碘甲状腺原氨酸(T4)的水平。表 14 和 15 显示组 1 的狗服用 8 小时控释片的结果。表 16 和 17 显示组 2 的狗服用 12 小时控释片的结果。表 18 和 19 显示组 3 的狗服用 20 小时控释片的结果。

表 14

雄性狗单次口服 50 µg 剂量 8 小时控释片的血清 T3 浓度(ng/ml)(组 1)

个体	T3 浓度(ng/ml)											
	基线	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	1.03	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*	2.53	2.09	1.24	0.947*	1.01*	1.30	1.21	1.07	0.934
平均	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	0.07
%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

*: 指血清出现溶血

BQL=低于定量限界

表 15

雄性狗单次口服 50 µg 剂量 8 小时控释片的血清 T4 浓度(ng/ml)(组 1)

个体	T4浓度(ng/ml)											
	基线	1	2	4	6	8	12	16	24	30	36	48
1	28*	29	33*	35*	30*	24*	15*	10*	13	19	13	22*
2	30*	21	23*	21*	25	17	15	17	13	22	16	22
3	27*	22*	26*	23*	28	23*	16*	15*	17	26	23	26
4	18	13*	10*	14	12	11	BQL*	BQL*	BQL	15	14	12
平均	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

*: 指血清出现溶血

BQL=低于定量限界

表 16

雄性狗单次口服 50 μ g 剂量 12 小时控释片的血清 T3 浓度(ng/ml)(组 2)

个体	T3浓度(ng/ml)											
	基线	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	0.959	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*
平均	1.058	0.941	1.168	1.100	1.044	0.975	0.949	0.983	1.002	0.888	0.885	0.922
SD	0.126	0.162	0.134	0.163	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	4.5
n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

*: 指血清出现溶血

表 17

雄性狗单次口服 50 μ g 剂量 12 小时控释片的血清 T4 浓度(ng/ml)(组 2)

个体	T4浓度(ng/ml)											
	基线	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*	21	21	14*	11*	ND	BQL	24*	BQL*
平均	22	18	20	19	19	17	15	14	17	21	19	15
SD	1	6	6	5	4	4	2	4	2	2	4	4
%CV	3.8	31.9	31.7	25.0	22.5	24.0	10.3	26.1	12.7	12.1	20.8	24.1
n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

*: 指血清出现溶血

ND=没有数据

BQL=低于定量限界

表 18

雄性狗单次口服 50 μ g 剂量 20 小时控释片的血清 T3 浓度(ng/ml)(组 3)

个体	T3 浓度(ng/mL)											
	基线	1	2	4	6	8	12	16	24	30	36	48
9	0.757	0.833*	0.877	0.757	0.702	0.701	0.861*	0.710	0.676	0.714	0.746	0.696
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*	0.743*	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	0.897	1.07*	0.973	0.954	0.794	0.969*	0.983
平均	0.932	0.863	1.081	1.008	0.902	0.819	0.899	0.799	0.769	0.754	0.812	0.825
SD	0.118	0.117	0.134	0.260	0.232	0.103	0.121	0.120	0.141	0.119	0.118	0.104
%CV	13.7	15.5	12.4	25.8	25.7	12.8	13.6	15.1	18.3	15.8	14.6	12.6
n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

*: 指血清出现溶血

表 19

雄性狗单次口服 50 μ g 剂量 20 小时控释片的血清 T4 浓度(ng/ml)(组 3)

个体	T4 浓度(ng/mL)											
	基线	1	2	4	6	8	12	16	24	30	36	48
9	19	23*	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
平均	21	27	28	27	24	23	23	20	21	23	23	24
SD	3	4	3	3	3	2	4	3	3	1	3	5
%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

*: 指血清出现溶血

配方 L 和 M 片剂的体内实验

使用配方 L 和 M 的片剂, 进行另外的研究以确定狗体内碘塞罗宁(T3)的血液浓度。在该研究中, 四组每组三只雄性比格狗分别服用 Cytomel[®]片或按本发明配方 L 或 M 制备的片剂, 如表 20 所示。组 1 服用 25 μ g 速释(“IR”)片。组 2 服用 50 μ g 速释片。组 3 服用 8 小时控释片(配方 L), 组 4 服用 12 小时控释片(配方 M)。

表 20

组号	动物数量	配方	途径	剂量(μ g)
1	3	IR 片	口服	25
2	3	IR 片	口服	50
3	3	8hr MR 片(配方 G)	口服	50
4	3	12hr MR 片(配方 H)	口服	50

为了建立基线，在施用所有片剂前采集血样。然后在1、2、4、6、8、12、16、24、30、36和48小时采集血样。表21-24显示雄性比格狗体内的T3血清浓度。

表 21

雄性比格狗服用 25 µg 剂量 T3 的 IR 片剂的血清 T3 浓度

时间 (h)	T3 浓度(ng/mL)					%CV
	动物1	动物2	动物3	平均	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 = 标准偏差

%CV = 变异系数百分比

表 22

雄性比格狗服用 50 µg 剂量 T3 的 IR 片剂的血清 T3 浓度

时间 (h)	T3 浓度(ng/mL)					%CV
	动物4	动物5	动物6	平均	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 = 标准偏差

%CV = 变异系数百分比

表 23

雄性比格狗服用 50 μg 剂量 T3 的 8h 改良释放片剂的血清 T3 浓度

时间 (h)	T3 浓度(ng/mL)					%CV
	动物7	动物8	动物9	平均	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 = 标准偏差

%CV = 变异系数百分比

表 24

雄性比格狗服用 50 μg 剂量 T3 的 12h 改良释放片剂的血清 T3 浓度

时间 (h)	T3 浓度(ng/mL)					%CV
	动物10	动物11	动物12	平均	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 = 标准偏差

%CV = 变异系数百分比

雄性比格狗口服施用 T3 的药动学研究

使用固相 ^{125}I 放射免疫测定法定量确定来自配方 L 和 M 体内研究的狗血清样品中的人总 T3 浓度。

对于每轮实验，重复测定标准品、质控样品、非特异性结合对照品和未知样品。表 25 显示确定的非房室药物动力学参数。

表 25

比格狗口服管饲后累积的 T3 配方结果

50 μg 剂量 配方	基线浓度 (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	增加倍数	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
平均(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
平均(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
平均(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
平均(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
平均(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
平均(SD)			2.0 (1.0)	52.9 (7.3)	15.4 (2.9)

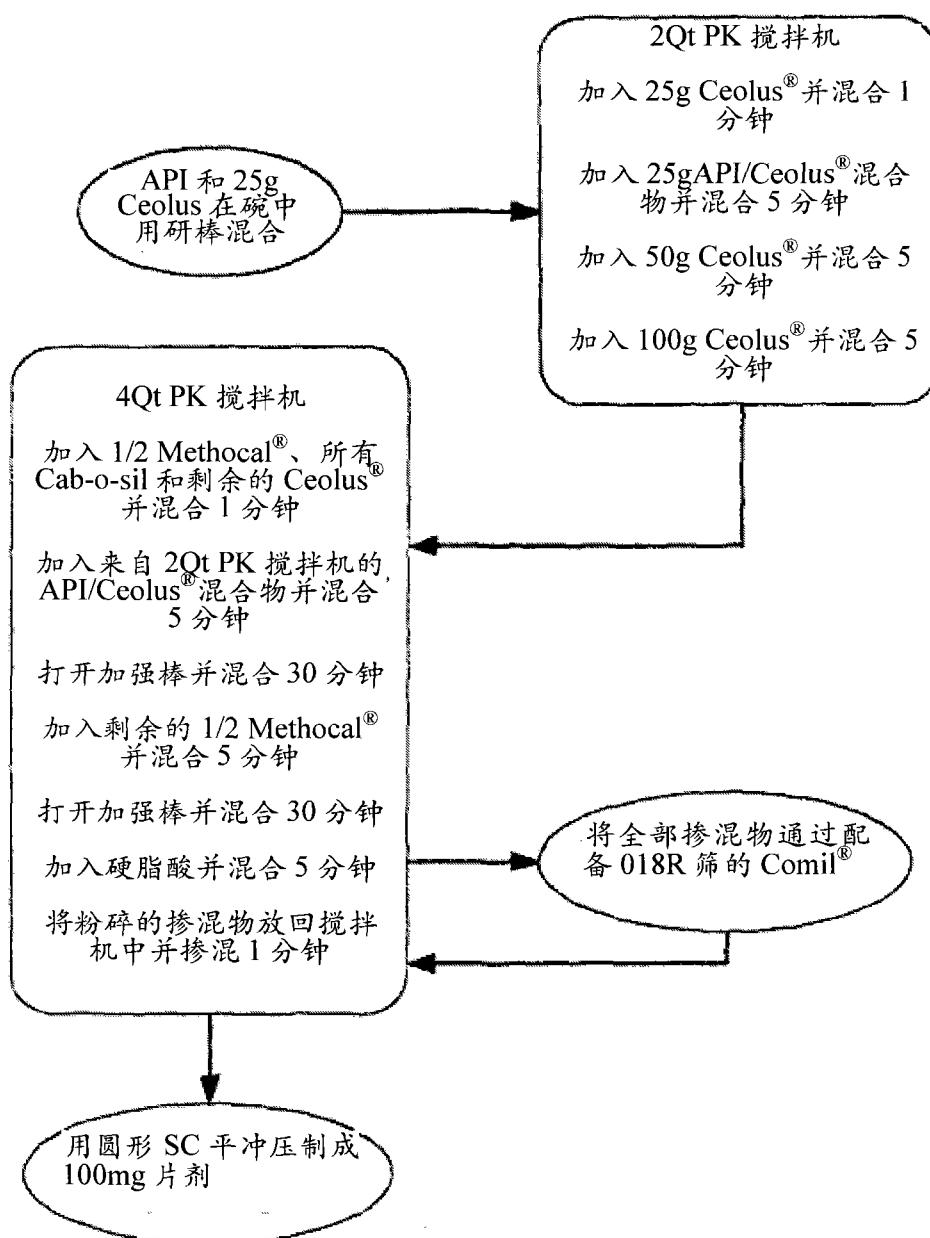
使用梯形规则并在 48 小时处(C_{last})截断来估计 AUC 值

通过减去在时间过程中从所有其它血浆值测得的最低浓度并使用梯形规则在 48 小时处截断以估计内生 T3 之上的实际暴露，来确定 AUC_{BC} 值(背景校正)

两种改良的释放配方都减轻了用 50 μg 速释(IR)配方观察到的浓度峰 (C_{max})。50 μg 8-HR 剂量的总平均暴露基本上等于总平均 IR 配方。

50 μg 12-HR 剂量的总平均暴露为总平均 IR 配方暴露的约 90%。

尽管可以以许多不同形式实现本发明，但本文还是讨论了几个实施方案，应当理解本公开只是本发明原理的示例，并非用于将本发明限于所述或所示的实施方案。



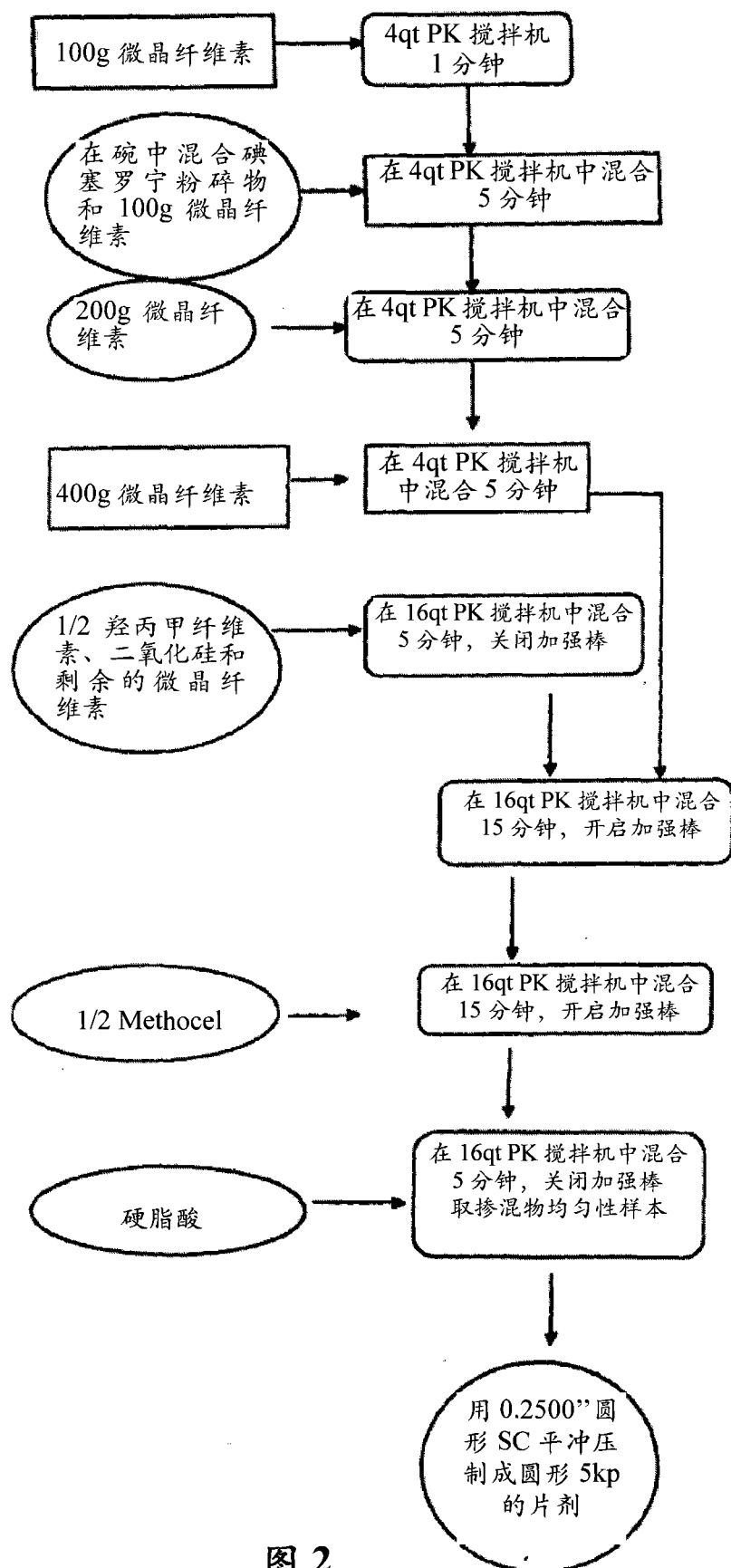


图 2

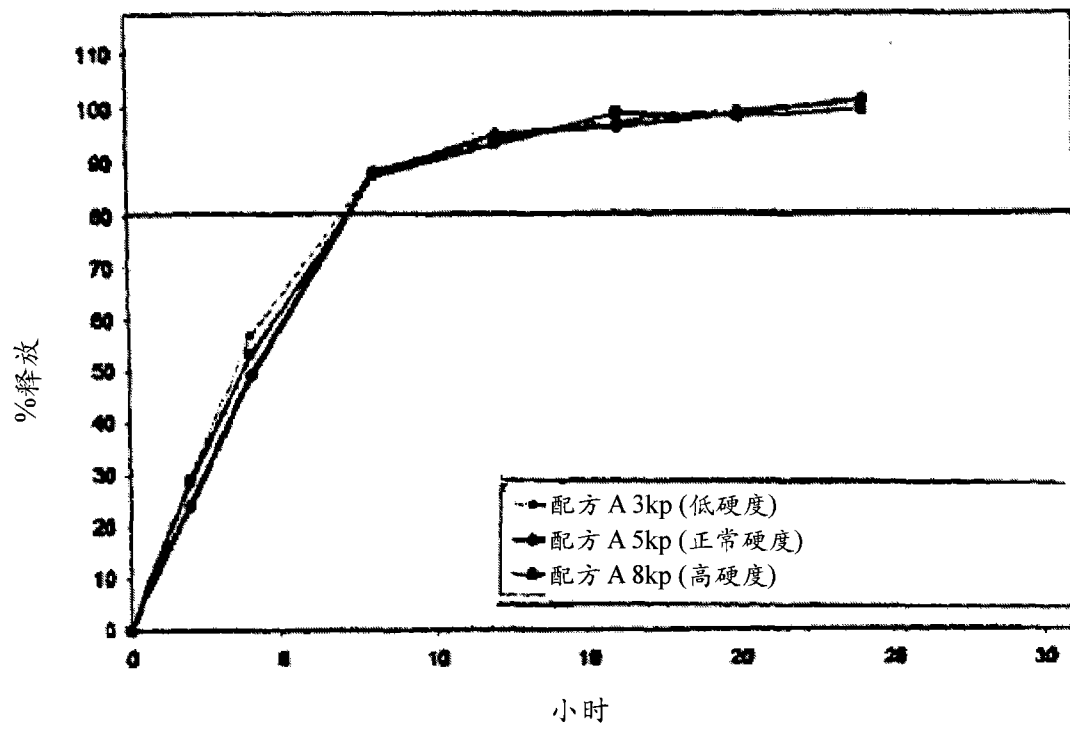


图 3

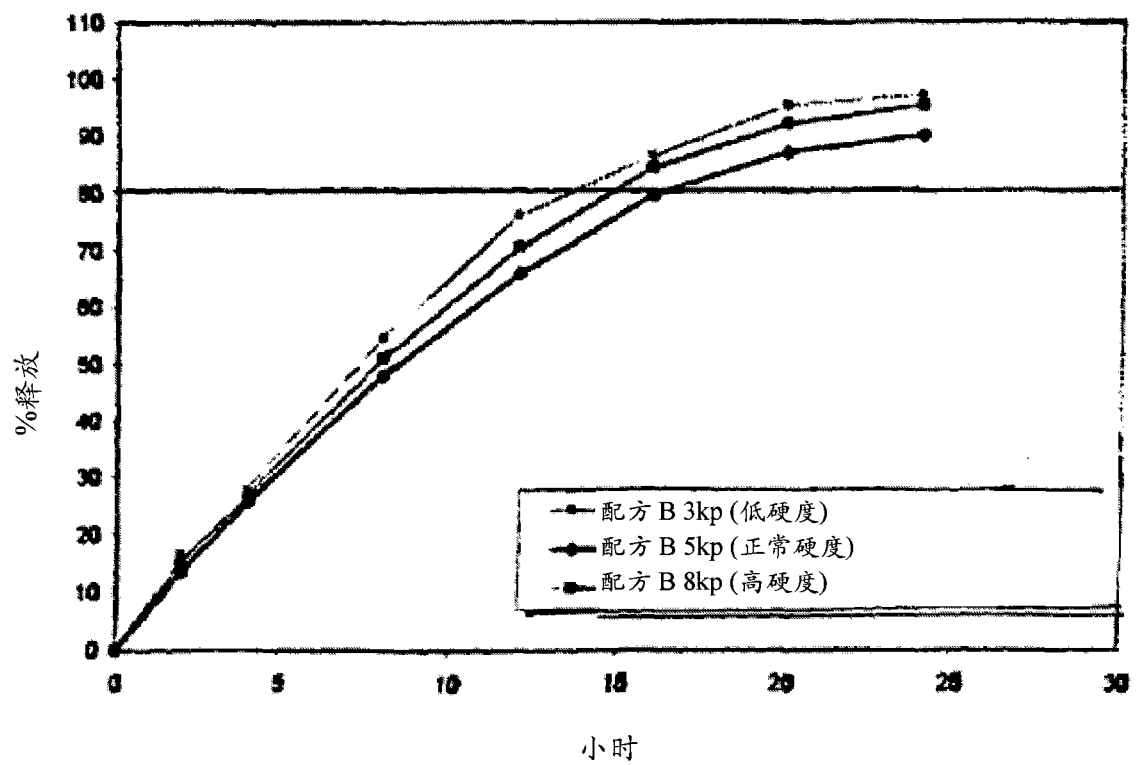


图 4

用笼测试的 0.05mg T3 片剂试制品溶出曲线

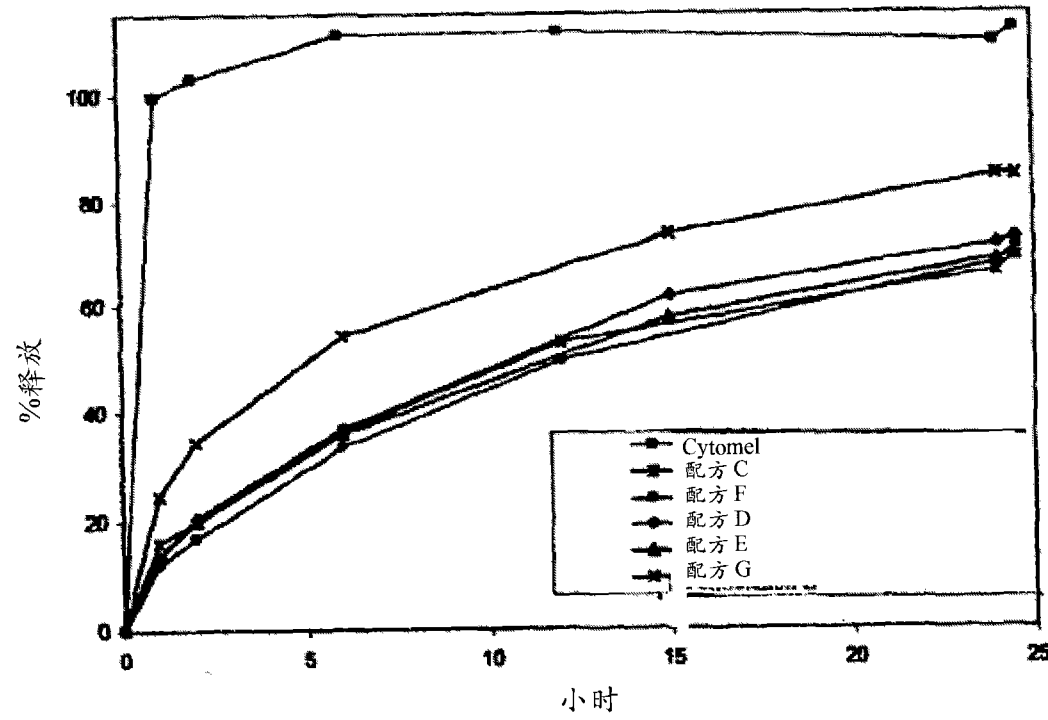


图 5

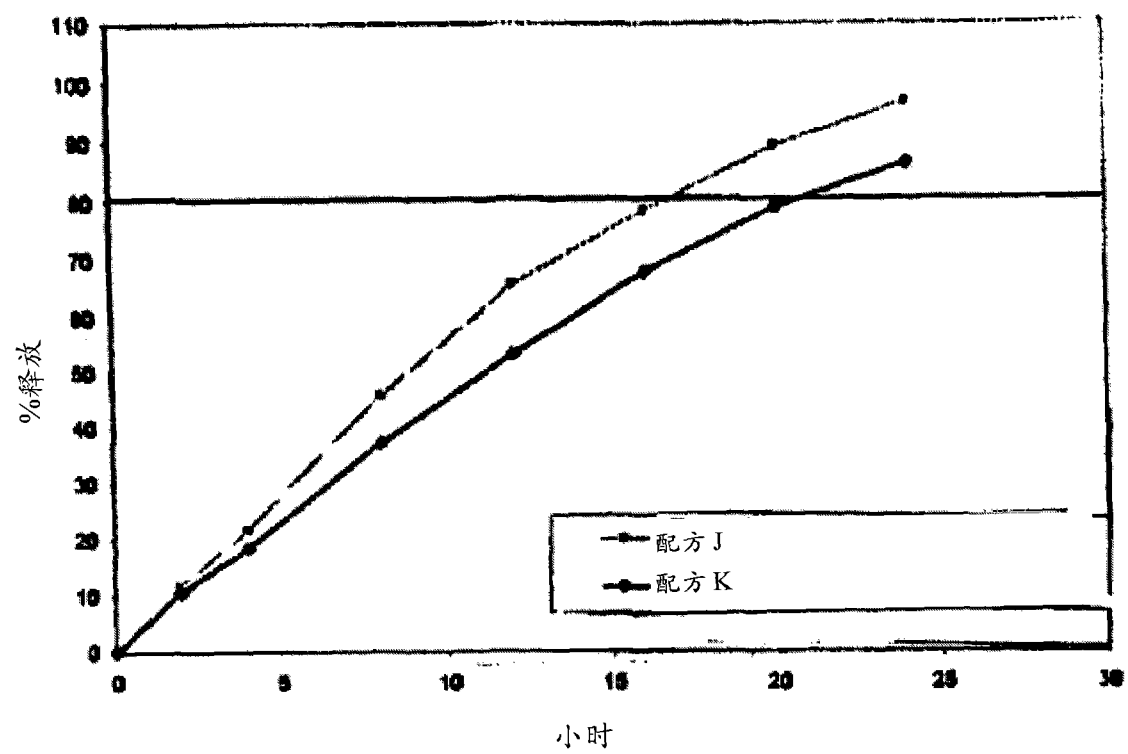


图 6

碘塞罗宁纳片剂(配方 L)的溶出曲线

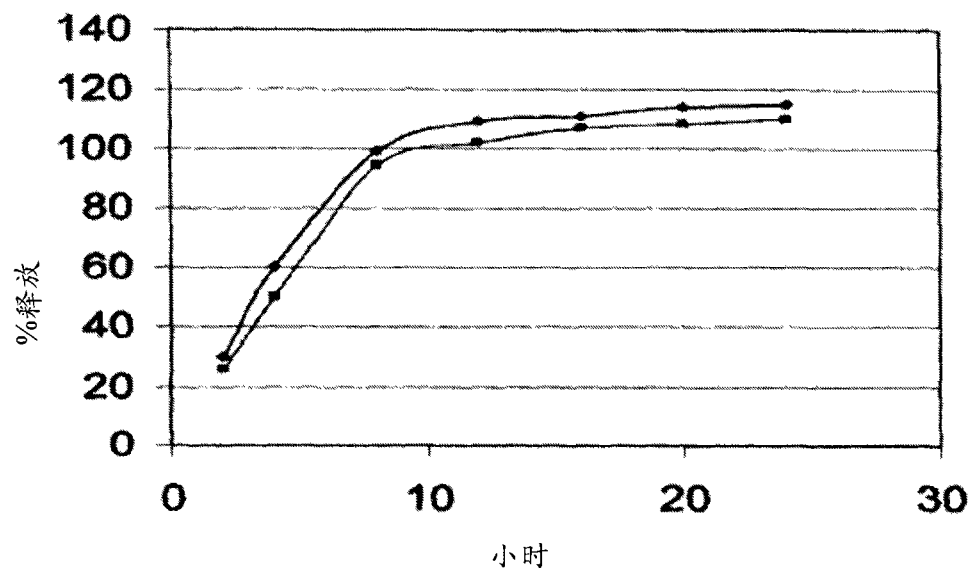


图 7

碘塞罗宁纳片剂(配方 M)的溶出曲线

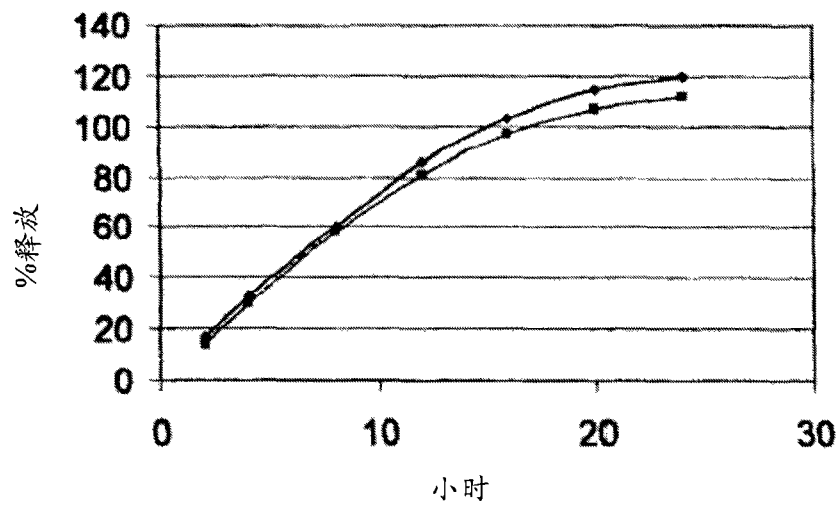


图 8

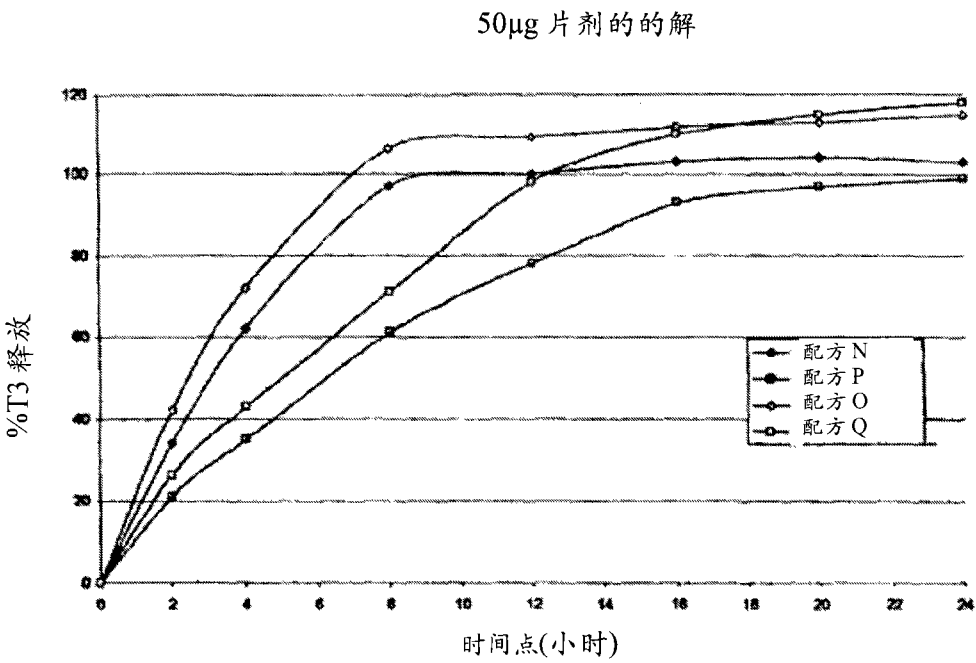


图 9

用 King Triturate 制备的 0.010mg T3 片剂对 0.05mg T3 片剂的溶出曲线

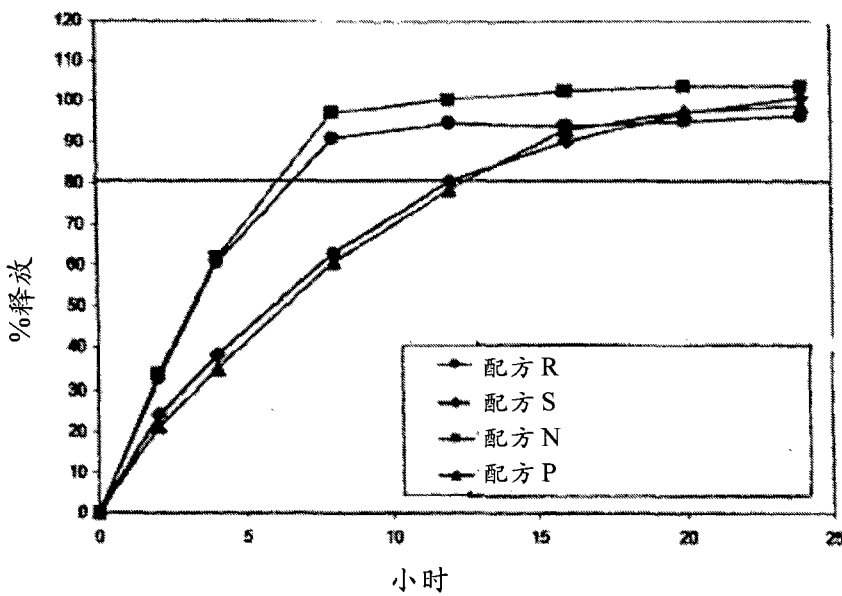


图 10