



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0154264
(43) 공개일자 2021년12월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/22 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/28 (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 38/22 (2013.01)
A61K 47/38 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-7040315(분할)

(22) 출원일자(국제) 2017년05월01일
심사청구일자 없음

(62) 원출원 특허 10-2020-7023790
원출원일자(국제) 2017년05월01일
심사청구일자 2020년09월02일

(85) 번역문제출일자 2021년12월08일

(86) 국제출원번호 PCT/US2017/030435

(87) 국제공개번호 WO 2017/192458
국제공개일자 2017년11월09일

(30) 우선권주장
62/331,148 2016년05월03일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
스펙트릭스 테라퓨틱스, 엘엘씨
미국, 텍사스 76092, 사우스레이크, 스위트 249,
1256 메인 스트리트

(72) 발명자
탱글러 마크
미국, 텍사스 76092, 사우스레이크, 스위트 249,
1256 메인 스트리트

(74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 발명의 명칭 **갑상샘 호르몬 또는 이의 유사체를 제공하는 조성물 및 방법**

(57) 요약

본 발명은 하나 이상의 갑상샘 호르몬(들) 또는 이의 유사체를 포함하는 약제학적 조성물, 및 약제학적 조성물을 제조 및 사용하는 방법을 포함하며, 여기서 갑상샘 호르몬(들)의 제1 부위는 즉시 방출용으로 제형화되고 갑상샘 호르몬(들)의 제2 부위는 예를 들면, 이온 교환 수지를 지닌 약물-수지 입자를 형성시킴으로써, 변형된 방출로 제형화된다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/00 (2021.05)
A61K 9/2866 (2013.01)

(30) 우선권주장

62/344,271 2016년06월01일 미국(US)
15/583,695 2017년05월01일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

하나 이상의 갑상샘 호르몬 또는 이의 유사체를 포함하고, 여기서 갑상샘 호르몬의 제1 부위는 즉시 방출(immediate release)용으로 제형화되고 갑상샘 호르몬의 제2 부위는 변형된 방출(modified release)용으로 제형화되며 하나 이상의 갑상샘 호르몬은 갑상선기능저하증을 치료하기에 효과적인 양으로 제공되는 약제학적 조성물.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 갑상샘 호르몬(들)의 제1 또는 제2 부위 중 적어도 하나가 이온 수지에 결합되고, 상기 하나 이상의 갑상샘 호르몬은 T4, T3, T4 또는 T3 N-메틸, T4 또는 T3 N-에틸, T4 또는 T3 N-트리페닐, T4 또는 T3 N-프로필, T4 또는 T3 N-이소프로필, T4 또는 T3-N-3급 부틸, GC-1, DIPTA, 테트락(Tetrac), 또는 트리악(Triac) 중 적어도 하나로부터 선택되고, 임의로, 변형된 방출 갑상샘 호르몬이 T3인 조성물.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 조성물이 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체, 하나 이상의 추가의 생물학적으로 활성인 물질을 추가로 포함하고, 여기서 조성물이 갑상선기능저하증의 치료용으로 조정된 조성물.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 적어도 하나의 갑상샘 호르몬이 T4 또는 T3이고, 이온 교환 수지가 결합된 호르몬의 결정성 구조내 다형성을 방지하는 조성물.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 수지에 대한 갑상샘 호르몬의 결합이 기하학적 회석을 제공하여 제조의 용이성에 있어서 보조하고 용량의 일관성을 증가시키는 조성물.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 조성물이 액체 현탁액, 저장가능한 조성물, 경구 붕해성 정제(orally disintegrating tablet), 설하제, 변형된 방출성의 경구 붕해성 정제, 또는 연하 정제 조성물(swallowed tablet composition)인 조성물.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 하나 이상의 갑상샘 호르몬이 T4 및 T3이며, T4:T3의 비가 1:1 내지 20:1로 제공되는 조성물.

청구항 8

청구항 1에 있어서, 이온-교환 수지 입자가 산성 양이온 교환 수지, 염기성 음이온 교환 수지이고, 이들이 pH 변화에 의해 트리거(trigger)되는 트리거된-방출 코팅 또는 비-pH 의존성의 제어된 방출 코팅으로 임의로 코팅되는 조성물.

청구항 9

청구항 1에 있어서, 조성물이 코팅되고 코팅이 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로즈 아세테이트 트리멜리테이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 카복시메틸에틸 셀룰로즈, 공-중합된 메타크릴산/메타크릴산 메틸 에스테르, 공-중합된 메타크릴산/아크릴산 에틸 에스테르, 또는 이의 혼합물로부터 선택되는 조성물.

청구항 10

청구항 1에 있어서, 하나 이상의 갑상샘 호르몬의 양이 용량당 0.013 내지 0.30 mg 당량의 레보티록신 나트륨인 조성물.

청구항 11

청구항 1에 있어서, 제1의 갑상샘 호르몬의 40%, 50%, 60%, 70%, 또는 80% 이상이 생성물이 시험관내 용해 검정 내로 도입된 후 처음 45분 내에 방출되며, 여기서 용해 검정의 조건은 0.1 N HCl의 초기 용해 매질이고, 2시간 후, 매질은 약 6.8의 pH로 조절되며, 용해 검정은 USP 장치(Apparatus) 2를 사용하여 수행되는 조성물.

청구항 12

청구항 1에 있어서, 상기 조성물이 적어도 2개의 갑상샘 호르몬 또는 이의 유사체로 필수적으로 이루어지고, 여기서 제1의 갑상샘 호르몬 또는 이의 유사체는 즉시 방출용으로 제형화되며, 여기서 제2의 갑상샘 호르몬 또는 이의 유사체는 이온 수지 입자에 결합되며, 여기서 약물-수지 입자는 코팅되지 않을 수 있거나 즉시 방출 코팅으로 코팅될 수 있고, 여기서 약물의 적어도 80%가 1시간 이내에 방출되며, 여기서 하나 이상의 갑상샘 호르몬이 T4, T3, T4 또는 T3 N-메틸, T4 또는 T3 N-에틸, T4 또는 T3 N-트리페닐, T4 또는 T3 N-프로필, T4 또는 T3 N-이소프로필, T4 또는 T3-N-3급 부틸, GC-1, DIPTA, 테트라, 또는 트리악 중 적어도 하나로부터 선택되는 조성물.

청구항 13

이온 교환 수지 입자와 복합체화되어 약물 수지 입자를 형성하는 갑상샘 호르몬(들)을 포함하는 약제학적 조성물로서, 여기서 조성물은 제1의 다수의 즉시 방출성 약물-수지 입자 및 변형된 방출을 위해 코팅된 제2의 다수의 약물-수지 입자를 포함하며, 여기서 조성물은 제1 및 제2 피크를 지닌 생체내(in vivo) 절식 혈청 프로파일(fasted serum profile)을 가지고, 여기서 제1 피크는 조성물의 섭취 후 3시간 전에 일어나며 제2 피크는 섭취 후 3시간 후에 일어나는, 약제학적 조성물.

청구항 14

하나 이상의 갑상샘 호르몬(들) 또는 이의 유사체를 이온-교환 수지 입자에 부착시켜 약물-수지 입자를 형성시키는 단계를 포함하는, 약제학적 조성물을 제조하는 방법으로서, 여기서 갑상샘 호르몬(들)의 제1 부위의 적어도 30중량% 이상은 갑상선기능저하증을 치료하는 데 효과적인 양으로 즉시 방출용으로 제형화되고;

갑상샘 호르몬(들)의 제2 부위는 변형된 방출용으로 및 임의로 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체로 제형화되는 방법.

청구항 15

청구항 14에 있어서, 하나 이상의 갑상샘 호르몬이 T4, T3, T4 또는 T3 N-메틸, T4 또는 T3 N-에틸, T4 또는 T3 N-트리페닐, T4 또는 T3 N-프로필, T4 또는 T3 N-이소프로필, T4 또는 T3-N-3급 부틸, GC-1, DIPTA, 테트라 및 트리악으로부터 선택되고, 임의로 변형된 방출 갑상샘 호르몬이 T3인 방법.

청구항 16

청구항 14에 있어서, 조성물이 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체, 하나 이상의 추가의 생물학적으로 활성인 물질을 추가로 포함하고, 여기서 조성물이 갑상선기능저하증의 치료용으로 조정되는 방법.

청구항 17

청구항 14에 있어서, 하나 이상의 갑상샘 호르몬이 T4 및 T3이고, 이온 교환 수지가 결합된 호르몬의 결정성 구조내에서 다형성을 방지하는 방법.

청구항 18

청구항 14에 있어서, 갑상샘 호르몬을 수지에 결합시켜 기하학적 회석을 제공함으로써 제조 용이성 및 용량에 있어서 일관성을 증가시킴을 추가로 포함하는 방법.

청구항 19

청구항 14에 있어서, 조성물을 액체 현탁제, 저작가능한 조성물, 경구 봉해성 정제, 설하 정제, 변형된 방출성 경구 봉해성 정제, 또는 연하 정제로서 제형화함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 20

청구항 14에 있어서, 하나 이상의 갑상샘 호르몬이 T4 및 T3이고, T4:T3의 비가 1:1 내지 20:1로 제공되는 방법.

청구항 21

청구항 14에 있어서, 수지 입자가 산성의 양이온 교환 수지 또는 염기성 음이온 교환 수지 중 적어도 하나로부터 선택된 이온-교환 수지 입자이고, 수지 입자가 pH 변화에 의해 트리거된 트리거된-방출 코팅 또는 비-pH 의존성의 조절된 방출 코팅으로 임의로 코팅되는 방법.

청구항 22

청구항 14에 있어서, 조성물을 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로즈 아세테이트 트리멜리테이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 카복시메틸에틸셀룰로즈, 공-중합된 메타크릴산/메타크릴산 메틸 에스테르, 공-중합된 메타크릴산/아크릴산 에틸 에스테르, 또는 이의 혼합물 중 적어도 하나로부터 선택된 코팅으로 코팅함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 23

청구항 14에 있어서, 하나 이상의 갑상샘 호르몬(들)의 양이 용량당 0.013 내지 0.30 mg 당량의 레보티록신 나트륨인 방법.

청구항 24

청구항 14에 있어서, 제1의 갑상샘 호르몬 중 40%, 50%, 60%, 70%, 또는 80% 이상이 생성물이 시험관내(in vitro) 용해 검정으로 도입된 후 처음 45분 이내에 방출되며, 여기서 용해 검정의 조건은 0.1 N HCl의 초기 용해 매질이고, 2시간 후, 매질은 약 6.8의 pH로 조절되며; 용해 검정은 USP 장치 2로 수행되는 방법.

청구항 25

청구항 14에 있어서, 변형된 방출용으로 제공된 갑상샘 호르몬의 제2 부위가 10 중량% 이상을 포함하는 방법.

청구항 26

청구항 14에 있어서, 갑상샘 호르몬(들) 또는 이의 유사체를 이온-교환 수지 입자에 부착시켜 약물-수지 입자를 형성함을 추가로 포함하는 방법으로서, 여기서 약물-수지 입자에서 적어도 30% 이상의 중량 획득(weight gain)이 존재하는 방법.

청구항 27

갑상선기능저하증을 치료하는 데 유용한 것으로 여겨지는 제형의 평가 방법으로서, 상기 방법이:

- (a) 갑상선기능저하증을 가진 것으로 의심된 대상체의 제1 집합로부터 하나 이상의 갑상샘 호르몬의 혈액 수준을 측정하는 단계;
- (b) 환자의 제1 부분집합에게 제형을 투여하고, 환자의 제2 부분집합에게 위약(placebo)을 투여하는 단계(여기서 제형은 하나 이상의 갑상샘 호르몬 또는 이의 유사체를 포함하고, 여기서 갑상샘 호르몬의 제1 부위는 즉시 방출용으로 제형화되고 갑상샘 호르몬의 제2 부위는 변형된 방출로 제형화되고 하나 이상의 갑상샘 호르몬은 갑상선기능저하증을 치료하는 데 효과적인 양으로 제공된다);
- (c) 제형 또는 위약의 투여 후에 단계 (a)를 반복하는 단계; 및
- (d) 제형이 환자의 제2 부분집합에서 발생하는 어떠한 감소와 비교하여 통계적으로 유의적인 갑상선기능저하증의 수를 감소시키는지의 여부를 측정하는 단계(여기서, 통계적으로 유의적인 감소는 제형이 갑상선기능저하증을 치료하는 데 유용함을 나타낸다)를 포함하는, 제형의 평가 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 일반적으로 갑상샘 호르몬 또는 이의 유사체의 조성물 및 이의 전달 방법의 분야, 및 보다 특히, 갑상샘 호르몬의 전달을 위한 신규 제형에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 본 발명의 영역을 제한하지 않고, 이의 배경을 갑상선기능저하증의 치료와 관련하여 기술한다.
- [0003] 다비스(Davis) 등에게 허여된 미국 특허 제9,220,788호는 "갑상샘 호르몬 유사체, 길항제에 대한 나노입자 및 중합체 제형, 및 이의 제형 및 용도"를 발명의 명칭으로 한다. 요약하면, 상기 발명은 갑상샘 호르몬 효능제, 부분적 효능제 또는 이의 길항제의 중합체성 나노입자 형태의 유효량을 투여함을 포함하는 혈관형성과 관련된 상태(condition)를 지닌 대상체를 치료하는 방법을 포함하고, 대상체에서 혈관형성을 촉진하거나 억제하는 것이라고 한다.
- [0004] 가라바니(Garavani) 등에게 허여된 미국 특허 제7,723,390호는 "갑상샘 호르몬에 대한 약제학적 제형"을 발명의 명칭으로 한다. 요약하면, 상기 발명은 갑상샘 장애의 경우에 처방된 엄격한 치료 지수의 체계내에서 안전하고 안정한 경구 투여를 가능하게 하는 갑상샘 호르몬을 기반으로 한 약제학적 제형을 제공하는 것이라고 한다.
- [0005] 몬크리프(Moncrief) 등에 의해 출원된 미국 특허 공보 제20070099841호는 "생체이용율(bioavailability)이 향상된 T3 및 T4의 전구약물"을 발명의 명칭으로 한다. 이들 출원인들은 T3 및/또는 T4를 포함하는 아미노산 및 펩타이드 접합체(peptide conjugate)의 조성물을 교시하기 위한 것이라고 한다. T3 또는 T4는 N-말단, C-말단, 펩타이드 담체의 측쇄를 통해 적어도 하나의 아미노산에 공유결합으로 부착되고/되거나 펩타이드 쇄내에 배치된다. 또한 활성제를 보호하고 투여하기 위한 방법 및 갑상샘 장애를 치료하기 위한 방법이 논의되어 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0006] 본 발명의 목적은 갑상샘 호르몬(들)의 제1 부위는 즉시 방출용으로 제형화되고 갑상샘 호르몬(들)의 제2 부위는 예를 들면, 이온 교환 수지를 지닌 약물-수지 입자를 형성시킴으로써, 변형된 방출로 제형화되는, 하나 이상의 갑상샘 호르몬(들) 또는 이의 유사체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [0007] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 약제학적 조성물을 제조하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0008] 또 다른 본 발명의 목적은 상기 약제학적 조성물을 사용하는 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0009] 일 구현예에서, 본 발명은 하나 이상의 갑상샘 호르몬 또는 이의 유사체를 포함하는 약제학적 조성물을 포함하며, 여기서 갑상샘 호르몬의 제1 부위는 즉시 방출(immediate release)용으로 제형화되고 갑상샘 호르몬의 제2 부위는 변형된 방출(modified release)용으로 제형화된다. 일 국면에서, 갑상샘 호르몬(들)의 제1 또는 제2 부위 중 적어도 하나는 이온 수지에 결합된다. 다른 국면에서, 하나 이상의 갑상샘 호르몬은 T4, T3, T4 또는 T3 N-메틸, T4 또는 T3 N-에틸, T4 또는 T3 N-트리페닐, T4 또는 T3 N-프로필, T4 또는 T3 N-이소프로필, T4 또는 T3-N-3급 부틸, GC-1, DIPTA, 테트라(Tetrac) 및 트리아(Triac)로부터 선택된다. 다른 국면에서, 하나 이상의 갑상샘 호르몬이 갑상선기능저하증을 치료하는 데 효과적인 양으로 제공된다. 다른 국면에서, 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함한다. 다른 국면에서, 조성물은 하나 이상의 추가의 생물학적으로 활성인 물질을 추가로 포함한다. 다른 국면에서, 조성물은 갑상선기능저하증의 치료용으로 조정된다. 다른 국면에서, 갑상샘 호르몬 중 적어도 하나는 T4 또는 T3이고, 이온 교환 수지는 결합된 호르몬의 결정 구조내의 다형성(morphism)을 방지한다. 다른 국면에서, 수지에 대한 갑상샘 호르몬의 결합은 기하학적 희석을 제공하여 제조 용이성 및 투여시 증가된 일관성(consistency)을 보조한다. 다른 국면에서, 갑상샘 호르몬의 변형된 방출은 T3이다. 다른 국면에서, 조성물은 액체 현탁액, 저작가능한 조성물, 경구 분해성 정제(orally disintegrating tablet), 설하제, 또는 연하 정제(swallowed tablet) 조성물이다. 다른 국면에서, 하나 이상의 갑상샘 호르몬은 T4 및 T3이며, 1:1 내지 20:1인 T4:T3의 비로 제공된다. 다른 국면에서, 조성물은 변형된 방출의 경구 분해성 정제이다. 다른 국면에서, 이온-교환 수지 입자는 산성 양이온 교환 수지이다. 다른 국면에서,

이온-교환 수지 입자는 염기성 이온 교환 수지이다. 다른 국면에서, 조성물은 코팅되고 하나 이상의 변형된 방출 약물 수지 입자의 코팅은 pH 변화에 의해 트리거(trigger)되는 트리거된-방출 코팅을 포함한다. 다른 국면에서, 조성물은 코팅되고 코팅은 셀룰로즈 아세테이트, 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로즈 아세테이트 트리멜리테이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 카복시메틸에틸셀룰로즈, 공-중합된 메타크릴산/메타크릴산 메틸에스테르, 공-중합된 메타크릴산/아크릴산 에틸 에스테르, 또는 이의 혼합물 중 적어도 하나로부터 선택된다. 다른 국면에서, 변형된 방출 코팅은 비-pH 의존성의 조절된 방출 코팅이다. 다른 국면에서, 하나 이상의 갑상샘 호르몬의 양은 용량당 0.013 내지 0.30 당량의 레보티록신 나트륨이다. 다른 국면에서, 제1의 갑상샘 호르몬의 40%, 50%, 60%, 70%, 또는 80% 이상이 생성물이 시험관내 용해 검정내로 도입된 후 처음 45분 내에 방출되며, 여기서 용해 검정의 조건은 0.1 N HCl의 초기 용해 매질이고, 2시간 후, 매질은 약 6.8의 pH로 조절되며, 용해 검정은 USP 장치 2를 사용하여 수행된다. 다른 국면에서, 조성물은 표 1, 2, 또는 3에 제시된 바와 같다.

[0010] 본 발명의 다른 국면은 약물 수지 입자를 형성하기 위한 이온-교환 수지 입자와 복합체화된 갑상샘 호르몬(들)을 포함하는 약제학적 조성물이며, 여기서 조성물은 제1의 다수의 즉시 방출성 약물-수지 입자 및 변형된 방출 용으로 코팅된 제2의 다수의 약물-수지 입자를 포함하고, 여기서 조성물은 제1 및 제2 피크의 생체내(in vivo) 절식 혈청 프로파일을 가지며, 여기서 제1 피크는 조성물의 섭취 후 3시간 전에 일어나고 제2 피크는 섭취 후 3시간 후에 일어난다.

[0011] 본 발명의 여전히 다른 구현에는 갑상샘 호르몬(들) 또는 이의 유사체를 이온-교환 수지 입자에 부착시켜 약물-수지 입자를 형성시키는 단계를 포함하는, 약제학적 조성물을 제조하는 방법을 포함하며, 여기서 갑상샘 호르몬(들)의 제1 부위의 적어도 30중량% 이상이 즉시 방출용으로 제형화되고; 갑상샘 호르몬(들)의 제2 부위는 변형된 방출용으로 제형화된다. 다른 국면에서, 제1 및 제2의 갑상샘 호르몬은 T4, T3, T4 또는 T3 N-메틸, T4 또는 T3 N-에틸, T4 또는 T3 N-트리페닐, T4 또는 T3 N-프로필, T4 또는 T3 N-이소프로필, T4 또는 T3-N-3급 부틸, GC-1, DIPTA, 테트라 및 트리악 중 적어도 하나로부터 선택된다. 다른 국면에서, 하나 이상의 갑상샘 호르몬은 갑상선기능저하증을 치료하기에 효과적인 양으로 제공된다. 다른 국면에서, 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함한다. 다른 국면에서, 조성물은 하나 이상의 생물학적으로 활성인 물질을 추가로 포함한다. 다른 국면에서, 조성물은 갑상선기능저하증의 치료용으로 조정된다. 다른 국면에서, 하나 이상의 갑상샘 호르몬은 T4 및 T3이고, 이온 교환 수지는 결정성 구조내에서 다형성을 방지한다. 다른 국면에서, 변형된 방출 갑상샘 호르몬은 T3이다. 다른 국면에서, 조성물은 액체 현탁액, 저작가능한 조성물, 경구 붕해성 정제, 설하제, 또는 연하 정제 조성물(swallowed tablet composition)이다. 다른 국면에서, 하나 이상의 갑상샘 호르몬은 T4 및 T3이고, 1:1 내지 20:1의 T4:T3의 비로 제공된다. 다른 국면에서, 조성물은 변형된 방출의 경구 붕해성 정제이다. 다른 국면에서, 이온-교환 수지 입자는 산성의 양이온 교환 수지이다. 다른 국면에서, 이온-교환 수지 입자는 염기성 음이온 교환 수지이다. 다른 국면에서, 하나 이상의 연장된 방출 약물 수지입자의 코팅은 pH 변화에 의해 트리거되는 트리거된-방출 코팅을 포함한다. 다른 국면에서, 코팅은 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로즈 아세테이트 트리멜리테이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 카복시메틸에틸셀룰로즈, 공-중합된 메타크릴산/메타크릴산 메틸 에스테르, 공-중합된 메타크릴산/아크릴산 에틸 에스테르, 또는 이의 혼합물 중 적어도 하나로부터 선택된다. 다른 국면에서, 변형된 방출 코팅은 비-pH 의존성의 조절된 방출 코팅이다. 다른 국면에서, 하나 이상의 갑상샘 호르몬(들)의 양은 용량당 0.013 내지 0.30 mg 당량의 레보티록신 나트륨이다. 다른 국면에서, 제1의 갑상샘 호르몬 중 40%, 50%, 60%, 70%, 또는 80% 이상이 생성물이 시험관내(in vitro) 용해 검정으로 도입된 후 처음 45분 이내에 방출되며, 여기서 용해 검정의 조건은 0.1 N HCl의 초기 용해 매질이고, 2시간 후, 매질은 약 6.8의 pH로 조절되며; 용해 검정은 USP 장치 2를 사용하여 수행한다. 다른 국면에서, 변형된 방출을 위해 제공된 갑상샘 호르몬의 제2 부위는 10 중량% 이상을 포함한다. 다른 국면에서, 조성물은 표 1, 2, 또는 3에 제시된 바와 같다.

[0012] 본 발명의 여전히 다른 구현에는 갑상선기능저하증을 치료하는 데 유용한 것으로 여겨진 제형의 평가 방법을 포함하며, 이러한 방법은: (a) 갑상선기능저하증을 가진 것으로 예측된 대상체의 제1 집합으로부터 하나 이상의 갑상샘 호르몬의 혈액 수준을 측정하는 단계; (b) 환자의 제1 집합에게 제형을 투여하고, 환자의 제2 집합에게 위약(placebo)을 투여하는 단계; (c) 제형 또는 위약의 투여 후에 단계 (a)를 반복하는 단계; 및 (d) 제형이 환자의 제2 집합에서 발생하는 어떠한 감소와 비교하여 통계적으로 유의적인 수의 갑상선기능저하증을 감소시키는지의 여부를 측정하는 단계를 포함하고, 여기서 통계적으로 유의적인 감소는 제형이 갑상선기능저하증을 치료하는 데 유용함을 나타낸다.

[0013] 본 발명의 여전히 다른 구현에는 적어도 2개의 갑상샘 호르몬 또는 이의 유사체를 포함하는 약제학적 조성물을

포함하며, 여기서 제1의 갑상샘 호르몬 또는 이의 유사체는 즉시 방출용으로 제형화되고, 여기서 제2의 갑상샘 호르몬 또는 이의 유사체는 이온 수지 입자에 결합된다. 일 국면에서, 약물-수지 입자는 즉시 방출 코팅으로 코팅되거나 코팅되지 않을 수 있다. 일 국면에서, 약물의 적어도 80%가 1시간 이내에 방출된다.

[0014] 본 발명의 여전히 다른 국면은 갑상샘 호르몬(들) 또는 이의 유사체를 이온-교환 수지 입자에 부착시켜 약물-수지 입자를 형성시킴을 포함하는, 약제학적 조성물의 제조 방법을 포함하며, 여기서 약물-수지 입자 속에 적어도 30% 이상의 중량 획득(weight gain)이 존재한다. 일 국면에서, 약물-수지 입자는 즉시 방출 코팅으로 코팅되거나 코팅되지 않는다. 일 국면에서, 약물의 적어도 80%가 1시간 이내에 방출된다.

발명의 효과

[0015] 본 발명은 갑상샘 호르몬(들)의 제1 부위는 즉시 방출용으로 제형화되고 갑상샘 호르몬(들)의 제2 부위는 예를 들면, 이온 교환 수지를 지닌 약물-수지 입자를 형성시킴으로써, 변형된 방출로 제형화되는, 하나 이상의 갑상샘 호르몬(들) 또는 이의 유사체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 본 발명의 다양한 구현예의 제조 및 사용이 하기에 상세히 논의되어 있지만, 본 발명은 광범위한 구체적인 맥락에서 구현될 수 있는 많은 적용가능한 발명 개념을 제공함이 인식되어야 한다. 본원에 논의된 구체적인 구현예는 본 발명의 제조 및 사용을 위한 구체적인 방식을 단순히 예시한 것이며 본 발명의 영역을 한정하지 않는다.

[0017] 본 발명의 이해를 촉진하기 위해, 다수의 용어가 하기에 정의된다. 본원에 정의된 용어는 본 발명과 관련된 분야에서 통상의 기술자가 일반적으로 이해하는 바와 같은 의미를 갖는다. 단수("a", "an" 및 "the") 용어는 단수 개념뿐 만이 아니라 이의 구체적인 예가 예시를 위해 사용될 수 있는 일반적인 범주를 포함한다. 본원에서 전문 용어는 본 발명의 구체적인 구현예를 기술하기 위해 사용되지만, 이들의 사용이 청구범위에 요약된 것을 제외하고는, 본 발명을 한정하지는 않는다.

[0018] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적 유효량"은 갑상선기능저하증을 감소시키고/시키거나 예방하는 의도된 효과를 생산하는 데 효과적인 제제의 양을 지칭한다. 갑상선기능저하증은 갑상샘 호르몬의 감소된 생산에 의해 유발될 수 있다. 이러한 인자는 질환 또는 수술로 인한 갑상선 조직의 손실을 포함한다.

[0019] 약제학적 조성물은 동물 또는 동물 세포주 내에서 약제학적 용도에 적합한 조성물을 지칭한다. 동물은 사람과 같은 포유동물일 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물은 약제학적 유효량의 하나 이상의 갑상샘 호르몬 또는 이의 유사체, 및 임의로 약제학적으로 허용되는 수지를 포함한다.

[0020] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "풍미제"는 약제학적 제제에 유쾌한 풍미와 흔히 냄새를 부여하는 데 사용된 화합물을 의미하기 위해 의도된다. 천연 풍미제 외에도, 많은 합성 풍미제가 또한 사용된다. 이러한 화합물은, 예로서 및 이에 제한 없이, 아니스 오일(anise oil), 계피 오일, 코코아, 박하, 오렌지 오일 및 바닐라 등을 포함한다.

[0021] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "감미제"는 제제에 감미를 부여하는 데 사용된 화합물을 의미하기 위해 의도된다. 이러한 화합물은 예로서 및 제한 없이, 아스파르탐, 텍스트로즈, 글리세린, 만니톨, 사카린 나트륨, 소르비톨 및 슈크로스 등을 포함한다.

[0022] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "정제 항부착제"는 정제 제형 성분의 끈적거림을 방지하여 생산 동안 타정기(tableting machine) 속에서 펀치(punch)되어 없어지도록 하는 제제를 의미하기 위해 의도된다. 이러한 화합물은 예로서 및 제한 없이, 스테아르산마그네슘, 활석 등을 포함한다.

[0023] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "정제 결합제"는 정제 과립 속의 분말 입자의 부착을 유발하는 데 사용된 물질을 의미하기 위해 의도된다. 이러한 화합물은 예로서 및 제한 없이, 아카시아, 알긴산, 카복시메틸 셀룰로스, 나트륨, 압축가능한 당 에틸셀룰로스, 젤라틴, 액체 글루코즈, 메틸셀룰로스, 포비돈 및 예비젤라틴화된 전분 등을 포함한다.

[0024] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "정제 및 캡셀 희석제"는 정제 및 캡셀제의 제조시 바람직한 용적, 유동 특성, 및 압축 특성을 생성하기 위한 충전제로서 사용된 불활성 물질을 의미하기 위해 의도된다. 이러한 화합물은 예로서 및 제한 없이, 이염기성 인산칼슘, 카올린, 락토즈, 만니톨, 미세결정성 셀룰로스, 분말 셀룰로스, 침전된 탄산칼슘, 소르비톨, 및 전분 등을 포함한다.

- [0025] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "정제 직접적인 타정 부형제"는 직접적인 압축 정제 제형에 사용된 화합물을 의미하기 위해 의도된다. 이러한 화합물은 예로서 및 제한 없이, 이염기성 인산칼슘 등을 포함한다.
- [0026] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "정제 봉해제"는 보다 용이하게 분산되거나 용해되는 보다 작은 입자로의 고체 덩어리의 파열을 촉진하는 고체 투여형으로 사용된 화합물을 의미하기 위해 의도된다. 이러한 화합물은 예로서 및 제한 없이, 알긴산, 카복시메틸셀룰로즈, 칼슘, 미세결정성 셀룰로즈, 폴라크틸린 칼슘, 알긴산나트륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 및 전분 등을 포함한다.
- [0027] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "정제 활주제"는 정제 압축 동안 마찰을 감소시키기 위해 정제 및 캡셀에 사용된 제제를 의미하기 위해 의도된다. 이러한 화합물은 예로서 및 제한없이, 콜로이드성 실리카, 옥수수전분, 활석 등을 포함한다.
- [0028] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "정제 윤활제"는 정제 압축 동안에 마찰을 감소시키기 위해 정제 제형에 사용된 물질을 의미하기 위해 의도된다. 이러한 화합물은 예로서 및 제한없이, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 미네랄 오일(mineral oil), 스테아르산, 스테아르산아연 등을 포함한다.
- [0029] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "정제/캡셀제 유백화제"는 캡셀 또는 정제 코팅이 불투명해지도록 하는 데 사용된 화합물을 의미하기 위해 의도된다. 유백화제는 단독으로 또는 착색제와 함께 사용될 수 있다. 이러한 화합물은 예로서 및 제한없이, 이산화티탄 등을 포함한다.
- [0030] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "정제 연마제(tablet polishing agent)"는 코팅된 정제에 매력적인 광택을 부여하는 데 사용된 화합물을 의미하기 위해 의도된다. 이러한 화합물은 예로서 및 제한없이 카르나우바 왁스, 화이트 왁스(white wax) 등을 포함한다.
- [0031] 약제학적 제형 분야에서 사용된 화합물은 일반적으로 다양한 기능 및 목적을 제공하기 위한 것임이 이해되어야 한다. 따라서, 본원에 명명된 화합물이 1회만 언급되거나 본원에서 하나 이상의 용어를 정의하는 데 사용된 경우, 이의 목적 또는 기능은 목적(들) 또는 기능(들)을 지명한 것(들)로만 한정되는 것으로 고려되어서는 안된다.
- [0032] 경구 치료학적 투여를 위해, 활성 화합물(들)을 함유하는 입자는 부형제와 혼합될 수 있고 섭취가능한 정제, 봉정제, 트로키제(troche), 캡셀제, 엘릭서르제(elixir), 현탁제, 시럽제, 웨이퍼(wafer) 등의 형태로 사용된다. 이러한 조성물 및 제제는 투여량당 적어도 최소의 치료학적 양을 함유하여야 한다. 조성물 및 제제의 퍼센트는 물론 변할 수 있으며 편리하게는 단위의 약 0.0)1% 내지 약 80%일 수 있다. 이러한 치료학적으로 유용한 조성물 속에서 활성 화합물(들)을 함유하는 입자의 양은 적합한 투여량이 수득되도록 하는 양이다.
- [0033] 본 발명을 사용하는 유용한 투여형을 제조하기 위한 기술 및 조성물이 다음 참고문헌들 중 하나 이상에 기술되어 있으며, 이들 모두는 참고문헌 등으로 포함되고, 관련 부분도 참고로 본원에 포함된다: Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 2007; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999).
- [0034] 예를 들면, 하나 이상의 갑상샘 호르몬이 정제 내에 포함될 수 있다. 정제는 예컨대, 적합한 결합제, 윤활제, 봉해성 제제, 착색제, 풍미제, 유동-유도제 및/또는 용융제를 함유할 수 있다. 예를 들면, 경구 투여는 정제, 겔캡(gelcap), 카플렛(caplet) 또는 캡셀의 투여 단위 형태로 존재할 수 있으며, 활성 약물 성분은 락토즈, 젤라틴, 아가(agar), 전분, 슈크로즈, 글루코즈, 메틸 셀룰로즈, 스테아르산마그네슘, 인산이칼슘, 황산칼슘, 만니톨, 소르비톨, 이의 혼합물 등과 같은 무-독성의, 약제학적으로 허용되는, 불활성 담체와 조합될 수 있다. 본 발명과 함께 사용하기에 적합한 결합제는 다음을 포함한다: 전분, 젤라틴, 천연 당(예컨대, 글루코즈 또는 베타-락토즈), 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검(예컨대, 아카시아, 트라가칸트 또는 알긴산나트륨), 카복시메틸셀룰로즈, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 등. 본 발명과 함께 사용하기 위한 윤활제는 다음을 포함할 수 있다: 올레산나트륨, 스테아르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 이의 혼합물 등. 봉해제는 전분, 메틸 셀룰로즈, 아가, 벤토나이트, 크산탄 검, 이의 혼합물 등을 포함할 수 있다.
- [0035] 갑상샘 호르몬(들) 또는 이의 유사체는 또한 약물 담체로서 또는 프로드럭(prodrug)으로서 하나 이상의 가용성

의, 생분해가능한 중합체에 커플링(coupling)될 수 있다. 이러한 중합체는 다음을 포함할 수 있다. 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리하이드록실프로필메타크릴아미드-페놀, 폴리하이드록시에틸아스파르타-미데페놀, 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥사이드-폴리라이신, 이의 혼합물 등. 또한, 갑상샘 호르몬(들) 또는 이의 유사체는 하나 이상의 생분해가능한 중합체에 커플링되어 갑상샘 호르몬(들) 또는 이의 유사체의 조절된 방출을 달성할 수 있으며, 본 발명과 함께 사용하기 위한 생분해가능한 중합체는 다음을 포함한다: 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산과 폴리글리콜산의 공중합체, 폴리엩실론 카프로락톤, 폴리하이드록시 부티르산, 폴리 오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디하이드로피란, 폴리시아노아실레이트, 및 하이드로겔의 가교결합되거나 양친매성 블록 공중합체, 이의 혼합물 등.

[0036] 일 구현예에서, 젤라틴 캡슐(젤캡)은 갑상샘 호르몬(들) 또는 이의 유사체 및, 락토즈, 전분, 셀룰로즈 유도체, 스테아르산마그네슘, 스테아르산 등과 같은 분말 담체를 포함할 수 있다. 유사한 희석제를 사용하여 압착 정제를 제조할 수 있다. 정제 및 캡셀체 둘 다는 즉시-방출, 혼합-방출 또는 변형-방출 제형으로서 제작되어 수분 내지 수시간의 기간에 걸쳐 의약의 다양한 방출을 제공할 수 있다. 압착 정제는 당 코팅되거나 필름 코팅되어 어떠한 불쾌한 맛도 차폐하고 대기로부터 정제를 보호할 수 있다. 장 코팅을 사용하여 예컨대, 위장관내에서 선택적인 봉해를 제공할 수 있다. 또한, 이들 특성을 입자 자체에 직접 부여하여 동일한 효과를 달성할 수 있다.

[0037] 액체 투여형의 경구 투여를 위해, 경구 약물 성분을 에탄올, 글리세롤, 물 등과 같은 어떠한 경구의, 무-독성의, 약제학적으로 허용되는 불활성 담체와 조합할 수 있다. 적합한 액체 투여형의 예는 물 속의 액체 또는 현탁제, 약제학적으로 허용되는 지방 및 오일, 알코올 또는 에스테르를 포함하는 다른 유기 용매, 에멀전, 시럽 또는 엘릭서(elixir), 현탁액, 비-발포성 과립으로부터 재구성된 액체 및/또는 현탁제 및 발포성 과립으로부터 재구성된 발포성 제제를 포함한다. 이러한 액체 투여형은 예를 들면, 적합한 용매, 방부제, 유화제, 현탁제, 희석제, 감미제, 증점제, 및 용융제, 이의 혼합물 등을 함유할 수 있다.

[0038] 경구 투여용의 액체 용량형은 또한 환자의 용인(patient acceptance)을 증가시켜 용량 요법(dosing regimen)을 준수하도록 하는 착색제 및 풍미제를 또한 포함할 수 있다. 일반적으로, 물, 적합한 오일, 염수, 수성 텍스트로즈(예컨대, 글루코즈, 락토즈 및 관련된 당 용액) 및 글리콜(예컨대, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜)을 비경구 용액에 적합한 담체로서 사용할 수 있다. 비경구 투여용 용액은 일반적으로 활성 성분의 수용성 염, 적합한 안정화제, 및 경우에 따라, 완충 염을 포함한다. 단독 또는 조합된, 아황산수소나트륨, 아황산나트륨 및/또는 아스코르브산과 같은 항-산화제가 적합한 안정화제이다. 시트르산 및 이의 염 및 나트륨 EDTA가 또한 안정성을 증가시키기 위해 포함될 수 있다. 또한, 비경구 용액은 약제학적으로 허용되는 방부제, 예컨대, 벤즈알코늄 클로라이드, 메틸- 또는 프로필-파라벤, 및/또는 클로로부탄올을 포함할 수 있다. 적합한 약제학적 담체는 당해 분야의 표준 참고 교과서인, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company에 기술되어 있으며, 관련 부분은 본원에 참고로 포함된다.

[0039] 캡셀. 캡셀은 활성 성분을 함유하는 각각 10 내지 500 밀리그램의 2-조각의 경질 젤라틴 캡셀을 충전시켜 제조할 수 있다.

[0040] 연질 젤라틴 캡셀. 활성 입자를 대두 오일, 면화씨 오일 또는 올리브 오일과 같은 소화가능한 오일 속에 현탁시킨다. 활성 입자를 제조하고 양성의 교체 펌프(positive displacement pump)를 사용함으로써 젤라틴내로 주입하여 예컨대, 10 내지 500 마이크로그램의 활성 갑상샘 호르몬을 함유하는 연질 젤라틴 캡셀을 형성시킨다. 캡셀을 세척하고 건조한다.

[0041] 정제. 다수의 정제는 통상의 과정으로 제조하여 투여량 단위가 10 내지 500 마이크로그램의 활성 갑상샘 호르몬, 0.2 밀리그램의 콜로이드성 이산화규소, 5 밀리그램의 스테아르산마그네슘, 50 내지 275 밀리그램의 미세결정성 셀룰로즈, 11 밀리그램의 전분 및 98.8 밀리그램의 락토스이도록 한다. 적절한 코팅을 적용시켜 기호성(palatability)을 증가시키거나 흡수를 지연시킬 수 있다.

[0042] 발포성 정제를 제공하기 위하여 적절한 양의 예컨대, 시트르산나트륨 및 중탄산나트륨을 함께 배합한 후 물의 부재하에 롤러 압축시켜, 플레이크(flake)를 형성하고 이를 이후 과쇄하여 과립을 제공할 수 있다. 과립은 이후에 갑상샘 호르몬(들) 입자 또는 이의 유사체, 이의 약물 및/또는 염, 통상의 비딩(beading) 또는 충전제 및, 임의로 감미제, 풍미제 및 윤활제와 합한다.

[0043] 주사가능한 용액. 주사에 의한 투여에 적합한 비경구 조성물을 탈이온수 속에서 1.5 중량%의 갑상샘 호르몬(들) 또는 이의 유사체를 교반하고 예컨대, 10 용적% 이하의 프로필렌 글리콜 및 물과 혼합함으로써 제조한다. 용액은 염화나트륨으로 등장성이 되도록 예컨대, 한외여과를 사용하여 멸균시킨다.

- [0044] 현탁제. 수성 현탁제를 경구 투여용으로 제조하여 각각 5 ml가 10 내지 500 마이크로그램의 미분된 갑상샘 호르몬(들) 또는 이의 유사체, 200 mg의 나트륨 카복시메틸 셀룰로즈, 5 mg의 벤조산나트륨, 1.0 g의 소르비톨 용액, U.S.P., 및 0.025 ml의 바닐린 또는 적합한 풍미제를 함유하도록 한다.
- [0045] 미니-정제의 경우, 활성의 갑상샘 호르몬 입자는 경도(hardness)가 0.5 내지 12 Kp의 범위인 정제로 압착된다. 최종 정제의 경도는 과립제의 제조시 사용된 선형의 롤러 압축 강도에 의해 영향받으며, 이는 예컨대, 탄산수소 일나트륨 및 탄산수소나트륨의 입자 크기에 의해 영향받는다. 보다 작은 입자 크기의 경우, 약 15 내지 20 KN/cm의 선형의 롤러 압축 강도가 사용될 수 있다.
- [0046] 본 발명은 또한 예를 들면, 갑상선기능저하증의 치료용으로 유용한 약제학적 키트(kit)를 포함하며, 이는 치료학적 유효량의 하나 이상의 갑상샘 호르몬을 포함하는 약제학적 조성물을 함유하는 하나 이상의 용기를 포함한다. 이러한 키트는 필요에 따라, 예를 들면, 당해 분야의 기술자에게 매우 명백한 것으로서, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 지닌 용기, 추가의 용기 등과 같은 하나 이상의 다양한 통상의 약제학적 키트 성분을 추가로 포함할 수 있다. 투여될 성분의 양, 투여를 위한 안내, 및/또는 성분을 혼합하기 위한 가이드라인을 나타내는, 삽입물 또는 표지로서, 인쇄된 지시사항이 또한 키트내에 포함될 수 있다. 규정된 물질 및 상태가 본 발명을 실시하는 데 있어서 중요하지만, 규정되지 않은 물질 및 상태도 이들이 실현되는 것으로부터 본 발명의 이점을 방지하지 않는 한, 제외되지 않는다.
- [0047] 하나의 예에서, 본 발명은 하나 이상의 갑상샘 호르몬 또는 이의 유사체를 포함하는 약제학적 조성물을 포함하며, 여기서 제1의 갑상샘 호르몬은 즉시 방출용으로 제형화되고 제2의 갑상샘 호르몬은 변형된 방출로 제형화된다. 예를 들면, 하나 이상의 갑상샘 호르몬은 이온 수지에 결합된다. 본 발명과 함께 사용하기 위한 하나 이상의 갑상샘 호르몬의 비-제한적 예는 T4, T3, T4 또는 T3 N-메틸, T4 또는 T3 N-에틸, T4 또는 T3 N-트리페닐, T4 또는 T3 N-프로필, T4 또는 T3 N-이소프로필, T4 또는 T3-N-3급 부틸, GC-1, DIPTA, 테트라 및 트리악로부터 선택될 수 있다. 2개 이상의 갑상샘 호르몬이 갑상선기능저하증을 치료하는 데 효과적인 양으로 제공된다.
- [0048] 2개 이상의 갑상샘 호르몬 외에도, 본 발명의 조성물은 갑상샘 호르몬(들) 또는 이의 유사체의 활성을 강화하는 데 도움을 주는 하나 이상의 생물학적으로 활성인 물질을 추가로 포함할 수 있다. 일반적으로, 조성물은 등가의 호르몬(들)에 대해 가장 일반적인 투여량을 제공함으로써 갑상선기능저하증의 치료를 위해 적용될 것이다.
- [0049] 하나의 구체적인 구현예에서, 2개 이상의 갑상샘 호르몬은 결정성 구조에 있어서 다형성을 방지하는 이온 교환 수지에 부착된 T4 및/또는 T3이다. 다른 예에서, 수지에 대한 갑상샘 호르몬의 결합은 기하학적 회석을 제공하여 제조 용이성을 보조하고 용량에 있어서 일관성을 증가시킨다. 흔히, 변형된 방출 갑상샘 호르몬은 T3이다. 본 발명의 조성물은 액체 현탁제, 저장가능한 조성물, 경구 붕해성 정제, 또는 연하 정제 조성물로 제형화될 수 있다.
- [0050] 다른 구체적인 예에서, 2개 이상의 갑상샘 호르몬은 T4 및 T3이고, 1:1 내지 20:1인 T4:T3의 비로 제공된다. 이러한 호르몬은 변형된 방출의 경구 붕해성 정제로서 제공될 수 있다. 예를 들면, T4, T3, 및/또는 이의 유사체는 산성 양이온 교환 수지인 이온-교환 수지 입자에 부착될 수 있다. 예를 들면, 이온-교환 수지 입자는 염기성 음이온 교환 수지일 수 있다. 수지는 추가로 코팅될 수 있는데, 예컨대, 하나 이상의 변형된 방출 약물 수지 입자의 코팅은 pH 변화에 의해 트리거되는 트리거된-방출 코팅을 포함한다. 본 발명과 함께 사용하기 위한 코팅의 특성의 비-제한적 예는 예컨대, 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로즈 아세테이트 트리멜리테이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 카복시메틸에틸셀룰로즈, 공-중합된 메타크릴산/메타크릴산 메틸 에스테르, 공-중합된 메타크릴산/아크릴산 에틸 에스테르, 또는 이의 혼합물을 포함한다. 변형된 방출 코팅은 또한 비-pH 의존성 조절된 방출 코팅일 수 있다.
- [0051] 본 발명의 투여량은 개개 사용자의 요구를 충족하도록 변할 수 있거나, 가장 일반적으로 사용된 양을 기준으로 하여 구체적인 양의 하나 이상의 갑상샘 호르몬 또는 이의 등가물을 갖는 큰 배치(batch)로 생산될 수 있다. 예를 들면, 하나 이상의 갑상샘 호르몬의 양은 용량당 레보티록신 나트륨의 0.013 내지 0.30 mg 당량일 수 있다.
- [0052] 이온 교환 수지 및 코팅은 제1 갑상샘 호르몬의 40% 이상이 생성물이 시험관내 용해 검정으로 도입된 후 처음 45분 이내에 방출되도록 선택될 수 있으며, 여기서 용해 검정의 조건은 0.1 N HCl의 초기 용해 배지이고, 2시간 후, 배지는 약 6.8의 pH로 조절되며; 용해 검정은 USP 장치 2를 사용하여 수행된다.
- [0053] 본 발명의 다른 예는 이온-교환 수지 입자와 복합체화된(complexed) 갑상샘 호르몬을 포함함으로써 약물 수지 입자를 형성하는 약제학적 조성물을 포함하며, 여기서 조성물은 제1의 다수의 즉시 방출 약물-수지 입자 및 변형된 방출 코팅을 위해 코팅된 제2의 다수의 약물-수지 입자를 포함하며, 여기서 조성물은 제1 및 제2의 피크를

지닌 생체내 절식된 혈청 프로파일을 가지고, 여기서 제1 피크는 조성물의 섭취 후 3시간 전에 일어나며 제2 피크는 섭취 후 3시간 후에 발생한다.

[0054] 본 발명의 다른 예는 하나 이상의 갑상샘 호르몬 또는 이의 유사체를 이온-교환 수지 입자와 부착시켜 약물-수지 입자를 형성시키는 단계(여기서, 제1의 갑상샘 호르몬의 적어도 30 중량% 이상은 즉시 방출용으로 제형화되고; 제2 갑상샘 호르몬은 변형된 방출용으로 제형화된다)를 포함하는, 약제학적 조성물의 제조 방법을 포함한다.

[0055] 본 발명의 다른 예는 갑상선기능저하증을 치료하는 데 유용한 것으로 여겨지는 제형을 평가하는 방법을 포함하며, 이러한 방법은: a) 갑상선기능저하증을 가진 것으로 의심된 대상체의 제1 집합으로부터 하나 이상의 갑상샘 호르몬(들)의 혈액 수준을 측정하는 단계; b) 환자의 제1 부분집합에게 제형을 투여하고, 환자의 제2 부분집합에게 위약을 투여하는 단계; c) 제형 또는 위약의 투여 후 단계 a)를 반복하는 단계; 및 d) 제형이 환자의 제2 부분집합에서 발생하는 어떠한 감소와 비교하여 통계적으로 유의적인 갑상선기능저하증의 수를 감소시키는지의 여부를 측정하는 단계를 포함하며, 여기서 실질적으로 유의적인 감소는 제형이 갑상선기능저하증을 치료하는 데 유용함을 나타낸다.

표 1

경구 봉해성 정제 (ODT)

| 실시예 제형 #1 ODT | | 용량당 양 (mg) | | |
|--------------------------|--------|------------|--------|--------------------|
| 성분 | 기능 | 제 | 고 | |
| 레보티록신 나트륨 | 활성 T4 | 0.01300 | 0.500 | |
| 리오티로닌 나트륨 | 활성 T3 | 0.00065 | 0.500 | |
| 듀올라이트 AP143 | 교환 수지 | 0.00065 | 33.333 | |
| 메타크릴산 | DR 중합체 | 0.00163 | 83.333 | 함께 또는 별도로 사용될 수 있음 |
| 에틸셀룰로즈 | XR 중합체 | 0.00007 | 55.556 | |
| 만니톨 | | 40.0 | 400.0 | |
| 크로스포비돈 | | 6.0 | 60.0 | |
| 미세결정성 셀룰로즈 | | 4.0 | 40.0 | |
| 프락토스 | | 6.0 | 200.0 | |
| 풍미제 | | 2.0 | 10.0 | |
| 콜로이드성 미산화규소 | | 2.0 | 20.0 | |
| 트리에틸 시트레이트 | | 2.0 | 8.0 | |
| 슈크랄로스 | | 2.0 | 8.0 | |
| 레이크 블렌드 (Lake Blend) 착색료 | | 0.4 | 2.0 | |
| 스테아르산 마그네슘 | | 0.4 | 2.0 | |
| 폴리에틸렌 글리콜 | | 0.2 | 1.0 | |

[0056]

표 2

정제

| 실시예 제형 #2 정제 | | | 용량당 양 (mg) | |
|--------------|--------|---------|------------|------------------|
| 성분 | 기능 | 저 | 고 | |
| 레보티록신 나트륨 | 활성 T4 | 0.01300 | 0.500 | |
| 리오티로닌 나트륨 | 활성 T3 | 0.00065 | 0.500 | |
| 듀올라이트 AP143 | 교환 수지 | 0.00065 | 33.333 | |
| 메타크릴산 | DR 중합체 | 0.00163 | 83.333 | 함께 또는 별도로 사용될 |
| 에틸셀룰로즈 | XR 중합체 | 0.00007 | 55.556 | 수 있음 |
| 이염기성 인산칼슘 | | 30.0 | 300.0 | |
| 글리세릴 베헤베이트 | | 10.0 | 100.0 | |
| 스테아릴 알코올 | | 20.0 | 200.0 | |
| 미세결정성 셀룰로즈 | | 30.0 | 300.0 | |
| 스테아르산 마그네슘 | | 0.4 | 2.0 | |
| 폴리에틸렌 글리콜 | | 0.2 | 1.0 | |

[0057]

표 3

설하 정제

| 실시예 제형 #3 설하 정제 | | | 용량당 양 (mg) | |
|-----------------|--------|---------|------------|-----------------------|
| 성분 | 기능 | 저 | 고 | |
| 레보티록신 나트륨 | 활성 T4 | 0.01300 | 0.500 | |
| 리오티로닌 나트륨 | 활성 T3 | 0.00065 | 0.500 | |
| 듀올라이트 AP143 | 교환 수지 | 0.00065 | 33.333 | |
| 메타크릴산 | DR 중합체 | 0.00163 | 83.333 | 함께 또는 별도로 사용될 수 |
| 에틸셀룰로즈 | XR 중합체 | 0.00007 | 55.556 | 있음 |
| 올레산 | | 0.3 | 3.0 | |
| 폴리에틸렌 글리콜 | | 4.0 | 20.0 | |
| 실리카 | | 4.0 | 15.0 | |
| 만니톨 | | 20.0 | 50.0 | |
| 나트륨 전분 글리콜레이트 | | 1.0 | 3.0 | |
| 나트륨 스테아릴 푸마레이트 | | 0.2 | 1.5 | |

[0058]

표 4

| 실시예 제형 #4 ODI | | 용량당 양 (mg) | |
|---------------|-------|------------|--------|
| 성분 | 기능 | 저 | 고 |
| 레보티록신 나트륨 | 활성 T4 | 0.01300 | 0.500 |
| 리오티로닌 나트륨 | 활성 T3 | 0.00065 | 0.500 |
| 듀올라이트 AP143 | 교환 수지 | 0.00065 | 33.333 |
| 만니톨 | | 40.0 | 400.0 |
| 크로스포비돈 | | 6.0 | 60.0 |
| 미세결정성 셀룰로즈 | | 4.0 | 40.0 |
| 포락토스 | | 6.0 | 200.0 |
| 풍미제 | | 2.0 | 10.0 |
| 콜로이드성 이산화규소 | | 2.0 | 20.0 |
| 슈크랄로스 | | 2.0 | 8.0 |
| 레이크 블렌드 착색제 | | 0.4 | 2.0 |
| 스테아르산 마그네슘 | | 0.4 | 2.0 |
| 폴리에틸렌 글리콜 | | 0.2 | 1.0 |

[0059]

표 5

| 실시예 제형 #5 정제 | | 용량당 양 (mg) | |
|--------------|-------|------------|--------|
| 성분 | 기능 | 저 | 고 |
| 레보티록신 나트륨 | 활성 T4 | 0.01300 | 0.500 |
| 리오티로닌 나트륨 | 활성 T3 | 0.00065 | 0.500 |
| 듀올라이트 AP143 | 교환 수지 | 0.00065 | 33.333 |
| 이염기성 인산칼슘 | | 30.0 | 300.0 |
| 스테아릴 알코올 | | 20.0 | 200.0 |
| 미세결정성 셀룰로즈 | | 30.0 | 300.0 |
| 스테아르산 마그네슘 | | 0.4 | 2.0 |
| 폴리에틸렌 글리콜 | | 0.2 | 1.0 |

[0060]

표 6

| 실시예 제형 #6 설하 정제 | | 용량당 양 (mg) | |
|-----------------|-------|------------|--------|
| 성분 | 기능 | 저 | 고 |
| 레보티록신 나트륨 | 활성 T4 | 0.01300 | 0.500 |
| 리오티로닌 나트륨 | 활성 T3 | 0.00065 | 0.500 |
| 듀올라이트 AP143 | 교환 수지 | 0.00065 | 33.333 |
| 올레산 | | 0.3 | 3.0 |
| 폴리에틸렌 글리콜 | | 4.0 | 20.0 |
| 실리카 | | 4.0 | 15.0 |
| 만니톨 | | 20.0 | 50.0 |
| 나트륨 전분 글리콜레이트 | | 1.0 | 3.0 |
| 나트륨 스테아릴 푸마레이트 | | 0.2 | 1.5 |

[0061]

[0062]

본 명세서에 논의된 어떠한 구현에도 본 발명의 어떠한 방법, 키트, 시약, 또는 조성물과 관련하여 시행될 수 있고, 이의 역으로도 시행될 수 있는 것으로 고려된다. 또한, 본 발명의 조성물을 사용하여 본 발명의 방법을 달성할 수 있다.

[0063]

본원에 기술된 특수한 구현에는 예시의 방식으로 나타내며 본 발명을 제한하지 않는 것으로 이해될 것이다. 본 발명의 기본 원리는 본 발명의 영역으로부터 벗어나지 않고 다양한 구현예에서 사용될 수 있다. 당해 분야의 기술자는 본원에 기술된 특수한 과정에 대해 단지 통상의 실험, 다수의 등가물을 사용하여 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 본 발명의 영역 내에 있는 것으로 고려되며 청구범위에 의해 포함된다.

[0064]

본 명세서에 언급된 모든 공부 및 특허원은 본 발명이 속한 분야의 기술자의 기술 수준의 지표이다. 모든 공부 및 특허원은 각각의 개개 공부 또는 특허원이 구체적으로 및 개별적으로 참고에 의해 포함되는 것으로 나타난 경우와 동일한 정도로 참고에 의해 본원에 포함된다.

[0065]

본원의 청구범위 및/또는 명세서에서 용어 "포함하는"과 관련하여 사용된 경우 단어("a" 또는 "an")의 사용은 "하나"를 의미할 수 있지만, 이는 또한 "하나 이상의", "적어도 하나" 및 "하나 또는 하나 초과"의 의미와 일치한다. 본 청구범위에서 용어 "또는"의 사용은, 개시내용이 대안만을 및 "및/또는"을 지칭하는 정의를 뒷받침 하지만, 대안 만을 언급하는 것으로 명확하게 나타내거나 대안이 상호 배타적임을 지칭하기 위해 명확하게 나타내지 않는 한 "및/또는"을 의미하기 위해 사용된다. 본 명세서 전체에서, 용어 "약"은 값이 장치, 값을 측정하기 위해 사용된 방법, 또는 연구 대상체 중에 존재하는 변화에 대한 고유한 오류의 변화를 포함하는 값을 나타내기 위해 사용된다.

[0066]

본 명세서 및 청구범위(들)에서 사용된 바와 같이, 단어 "포함하는"(및 "포함하다(comprise 및 comprises)와 같은, '포함하는'의 어떠한 형태), "갖는"("가지다(have 및 has)"와 같은, '갖는'의 어떠한 형태), "포함하는"(및 "포함하다(includes 및 include)"의 어떠한 형태) 또는 "함유하는"(및 "함유하다(contains 및 contain)"의 어떠한 형태)은 포괄적이거나 개방형이며 추가의, 인용하지 않은 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않는다. 본원에 제공된 조성물 및 방법 중 어느 것의 구현예에서도, "포함하는"은 "로 필수적으로 이루어진" 또는 "로 이루어진"으로 대체될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은, 어구 "로 필수적으로 이루어진"은 명시된 정수(들) 또는 단계뿐만 아니라 청구된 발명의 특징 또는 기능에 실질적으로 영향을 미치지 않는 것들을 필요로 한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "이루어진"은 인용된 정수(예컨대, 속성, 요소, 특징, 특성, 방법/공정 단계 또는 제한) 또는 정수의 그룹(예컨대, 속성(들), 요소(들), 특징(들), 특성(들), 방법/공정 단계들 또는 제한(들))만을 나타내기 위해 사용된다.

- [0067] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "또는 이의 조합"은 해당 용어 앞에 나열된 항목의 모든 순열 및 조합을 지칭한다. 예를 들어, "A, B, C, 또는 이의 조합"은 A, B, C, AB, AC, BC, 또는 ABC, 및 순서가 특수한 맥락에서 중요한 경우, 또한 BA, CA, CB, CBA, BCA, ACB, BAC, 또는 CAB 중 적어도 하나를 포함하는 것으로 의도된다. 본 실시예에 계속해서, BB, AAA, AB, BBC, AAABCCCC, CBBAAA, CABABB 등과 같은, 하나 이상의 항목 또는 용어의 반복을 포함하는 조합도 표현적으로 포함된다. 기술자들은 내용으로부터 달리 명확하지 않은 한, 어떠한 조합의 항목 또는 항목들의 수에 있어서 제한이 없음이 이해될 것이다.
- [0068] 본원에 사용된 바와 같이, 제한 없이 "약", "실질적인" 또는 "실질적으로"와 같은 대략의 단어는 이렇게 변형된 경우 필수적으로 절대적이지 않거나 완전하지 않지만 당해 분야의 기술자가 존재하는 조건의 정의를 보장하는데 충분히 근접한 것으로 고려될 수 있는 것으로 이해되는 상태를 지칭한다. 설명이 변할 수 있는 정도는 얼마나 큰 변화가 도입될 수 있고 여전히 당해 분야의 통상의 기술자가 요구되는 특성 및 변형되지 않은 특성의 수용력을 가진 것으로 인식하느냐에 의존할 것이다. 일반적으로, 그러나 앞서의 논의에 속하여, "약"과 같은 대략의 단어로 변형된 본원의 수치는 기술된 값으로부터 적어도 $\pm 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 12$ 또는 15%까지 변형될 수 있다.
- [0069] 본원에 개시되고 청구된 조성물 및/또는 방법 모두는 본 개시내용의 측면에서 과도한 실험없이 이루어지고 실행될 수 있다. 본 발명의 조성물 및 방법이 바람직한 구현예의 측면에서 기술되었지만, 당해 분야의 숙련가에게는 변화가 본 발명의 개념, 취지 및 영역에 벗어나지 않고 조성물 및/또는 방법에 대해서 및 본원에 기술된 방법의 단계 또는 단계의 순서에서 적용될 수 있음이 명백할 것이다. 당해 분야의 기술자에게 명백한 이러한 유사한 치환 및 변형 모두는 첨부된 청구범위에 의해 정의된 바와 같은, 발명의 취지, 영역 및 개념 내에 있는 것으로 고려된다.