



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020021812-0 A2



(22) Data do Depósito: 24/04/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 23/02/2021

(54) **Título:** FORMA DE DOSAGEM, MÉTODO PARA TRATAR UMA DOENÇA, DISTÚRBO, SÍNDROME E/OU AFECÇÃO EM UM PACIENTE COM NECESSIDADE DO MESMO, E MÉTODO PARA PRODUIR UMA FORMA DE DOSAGEM

(51) **Int. Cl.:** A61K 31/191; A61K 45/06.

(30) **Prioridade Unionista:** 25/04/2018 US 62/662,756.

(71) **Depositante(es):** NEUROCENTRIA, INC..

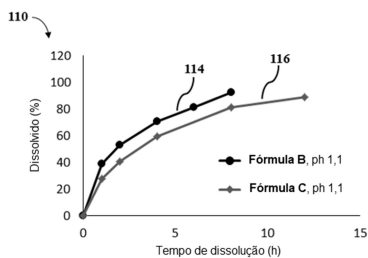
(72) **Inventor(es):** GUOSONG LIU; FEI MAO; JASON GREGORY WEINGER.

(86) **Pedido PCT:** PCT US2019028903 de 24/04/2019

(87) **Publicação PCT:** WO 2019/209943 de 31/10/2019

(85) **Data da Fase Nacional:** 23/10/2020

(57) **Resumo:** Trata-se de uma forma de dosagem que compreende treonato de magnésio que tem eficácia intensificada. Além disso, é fornecido um perfil farmacocinético de treonato de magnésio que tem eficácia intensificada. As formas de dosagem e o perfil farmacocinético de treonato de magnésio são usados para tratar uma variedade de doenças, distúrbios, síndromes e/ou afecções.



FORMA DE DOSAGEM, MÉTODO PARA TRATAR UMA DOENÇA, DISTÚRPIO, SÍNDROME E/OU AFECÇÃO EM UM PACIENTE COM NECESSIDADE DO MESMO, E MÉTODO PARA PRODUZIR UMA FORMA DE DOSAGEM

[001] O magnésio é um dos minerais mais abundantes no corpo humano e tem múltiplas funções em manter a saúde satisfatória. Os exemplos das funções de magnésio em células vivas incluem a homeostase de outros minerais, como sódio, potássio e cálcio, assim como a formação, transferência, armazenamento e utilização de adenosina trifosfato (ATP), uma fonte principal de energia em células vivas. Outras funções de magnésio no corpo humano incluem a manutenção de atividade muscular e nervosa normais, ritmo cardíaco, força óssea e saúde de sistema imunológico.

[002] Pode ser estimado que uma maioria das pessoas nos E.U.A. podem não estar ingerindo magnésio o suficiente e, então, podem ser deficientes em magnésio. A deficiência de magnésio, incluindo hipomagnesemia, se refere à ingestão inadequada de magnésio dietético ou absorção comprometida de magnésio. A deficiência de magnésio também é associada a vários sintomas e doenças, incluindo hipertensão, aterosclerose, arritmia, diabetes, e síndromes metabólicas. A deficiência de magnésio também pode ser correlacionada com distúrbios neurológicos, incluindo demência, doença de Alzheimer e depressão.

[003] Tipicamente, compostos de magnésio têm baixa biodisponibilidade e são ineficazes no aumento de concentrações de magnésio no sistema nervoso central (CNS). Entretanto, treonato de magnésio tem alta biodisponibilidade em relação a outros compostos de magnésio e é unicamente capaz de elevar significativamente as concentrações de magnésio de

CNS. Especificamente, treonato de magnésio pode aumentar uma concentração de magnésio em sinapses neuronais, importantes para funções sinápticas e neurológicas apropriadas. Os estudos demonstraram que treonato de magnésio pode amenizar várias doenças, distúrbios, síndromes e afecções. Por exemplo, os mesmos podem melhorar o aprendizado e a memória, reduzir sintomas neuropsiquiátricos, reduzir dores neuropáticas e prevenir o crescimento e a migração de células cancerígenas.

SUMÁRIO

[004] É fornecida uma forma de dosagem que compreende treonato de magnésio para o tratamento de uma doença, distúrbio, síndrome ou afecção em um paciente com necessidade do mesmo, em que:

(a) pelo menos uma porção de magnésio (Mg) e de treonato (T) do treonato de magnésio está presente em uma forma de sal de MgT_2 ;

(b) o treonato de magnésio está presente em uma quantidade entre cerca de 200 a 6.000 mg;

(c) quando administrado ao paciente com necessidade do mesmo, a forma de dosagem é suficiente para fornecer um perfil plasmático in vivo de ácido treônico que compreende uma C_{avg} média entre cerca de 5 $\mu g/ml$ a cerca de 20 $\mu g/ml$.

[005] Também é fornecida uma forma de dosagem que compreende treonato de magnésio, em que:

(a) pelo menos uma porção de magnésio (Mg) e de treonato (T) do treonato de magnésio está presente em uma forma de sal de MgT_2 ;

(b) o treonato de magnésio está presente em uma quantidade entre cerca de 200 a 6.000 mg; e

(c) perfil plasmático in vivo da dita forma de

dosagem exibe um índice de flutuação que é inferior a cerca de 170%.

[006] Também é fornecida uma forma de dosagem que compreende treonato de magnésio, em que:

(a) pelo menos uma porção de magnésio (Mg) e de treonato (T) do treonato de magnésio está presente em uma forma de sal de MgT_2 ;

(b) o treonato de magnésio está presente em uma quantidade entre cerca de 200 a 6.000 mg; e

(c) a liberação do treonato de magnésio da forma de dosagem exibe uma constante de liberação de primeira ordem entre cerca de $0,2 \text{ h}^{-1}$ e $0,6 \text{ h}^{-1}$ calculada a partir das medições obtidas com o uso de um sistema de dissolução do tipo II USP (pá) a 75 rpm, a uma temperatura de cerca de $37 \text{ }^\circ\text{C}$.

[007] Também é fornecida uma forma de dosagem que compreende treonato de magnésio, em que:

(a) pelo menos uma porção de magnésio (Mg) e de treonato (T) do treonato de magnésio está presente em uma forma de sal de MgT_2 ;

(b) o treonato de magnésio está presente em uma quantidade de cerca de $17,5 \text{ mg/kg}$ de LBM/dose; e

(c) quando administrado a um paciente em um estado alimentado, a forma de dosagem é suficiente para fornecer um perfil plasmático in vivo de ácido treônico que compreende:

(i) uma AUC média por 24 horas (AUC_{0-24}) de pelo menos cerca de $70 \text{ } \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$;

(ii) uma C_{max} média inferior a cerca de $13 \text{ } \mu\text{g/ml}$.

[008] Também são fornecidos métodos para usar as formas de dosagem descritas no presente documento para o tratamento de uma doença, distúrbio, síndrome ou afecção.

[0009] Também são fornecidos métodos para preparar as formas de dosagem descritas no presente documento.

[009] Estes e outros aspectos da invenção serão evidentes mediante referência à descrição detalhada a seguir. Para esse fim, todas as publicações, patentes e pedidos de patente mencionados neste relatório descritivo são incorporados ao presente documento a título de referência na mesma medida como se cada publicação individual, patente ou pedido de patente estivessem específica e individualmente indicados como incorporados a título de referência.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[010] Os recursos inovadores da invenção são apresentados com particularidade nas reivindicações anexas. Um melhor entendimento dos recursos e vantagens da presente invenção será obtido por referência à descrição detalhada a seguir que apresenta modalidades ilustrativas, nas quais os princípios da invenção são utilizados, e os desenhos anexos (também como "Figura" e "FIG." no presente documento) dos quais:

[011] As FIG. 1A a 1D mostram perfis de dissolução de ácido treônico de formas de dosagem que compreendem treonato de magnésio.

[012] As FIG. 2A a 2F mostram perfis de concentração plasmática de formas de dosagem que compreendem treonato de magnésio.

[013] A FIG. 3 mostra perfis de concentração plasmática de modelo de dosagem repetida teórica de formas de dosagem que compreendem treonato de magnésio.

[014] A FIG. 4 ilustra pontuações z de bateria de teste neuropsicológico de pacientes tratados com

administração de treonato de magnésio com base na dosagem de peso corporal total (TBW) ou dosagem de massa corporal magra (LBM).

[015] As FIG. 5A a 5C ilustram humor (pontuação z de ansiedade e depressão), cognição global (composto de pontuação z que consiste em memória de trabalho, velocidade de processamento e flexibilidade cognitiva), e memória de trabalho (intervalo de dígito posterior), respectivamente, de indivíduos humanos oralmente administrados com formas de dosagem que compreendem treonato de magnésio.

[016] A FIG. 6 mostra um perfil de dissolução de ácido treônico de formas de dosagem que compreendem treonato de magnésio.

[017] A FIG. 7 mostra perfis de dissolução de ácido treônico de formas de dosagem que compreendem treonato de magnésio.

[018] A FIG. 8 mostra uma curva de resposta de dose para o treonato de magnésio.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[019] Embora modalidades preferenciais da presente invenção tenham sido mostradas e descritas no presente documento, será óbvio para aqueles versados na técnica que tais modalidades são fornecidas apenas a título de exemplo. Diversas variações, mudanças e substituições ocorrerão agora àqueles versados na técnica sem se afastar da invenção. Deve ser entendido que várias alternativas às modalidades da invenção descrita no presente documento podem ser empregadas na prática da invenção. Pretende-se que as reivindicações seguintes definam o escopo da invenção e que métodos e estruturas no escopo destas reivindicações e seus equivalentes

sejam assim cobertos.

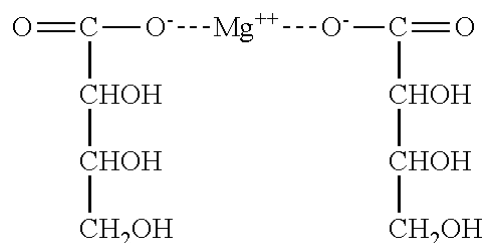
[020] Na seguinte descrição, certos detalhes específicos são apresentados a fim de fornecer um entendimento completo de várias modalidades. Entretanto, um indivíduo versado na técnica entenderá que a invenção pode ser praticada sem estes detalhes. Em outros casos, as estruturas bem conhecidas não foram mostradas ou descritas em detalhes para evitar o obscurecimento desnecessário de descrições das modalidades. A menos que o contexto necessite de outro modo, ao longo do relatório específico e reivindicações a seguir, a palavra "compreende" e variações da mesma, como "compreende" e "que compreende", devem ser interpretadas em um sentido aberto inclusivo, isto é, como "incluindo, mas sem limitação". Adicionalmente, os cabeçalhos fornecidos no presente documento são apenas por conveniência e não interpretam o escopo ou significado da invenção reivindicada.

[021] A referência ao longo deste relatório descritivo a "uma (01) modalidade" ou "uma modalidade" ou "algumas modalidades" ou "uma certa modalidade" significa que um recurso, estrutura ou característica particular descrita em conexão com a modalidade é incluída em pelo menos uma modalidade. Desse modo, as aparições das expressões "em uma (01) modalidade" ou "em uma modalidade" ou "em algumas modalidades" ou "em uma certa modalidade" em vários locais ao longo deste relatório descritivo não necessariamente se referem todas à mesma modalidade. Adicionalmente, os recursos, estruturas ou características particulares podem ser combinados de qualquer maneira adequada em uma ou mais modalidades.

[022] Adicionalmente, conforme usado neste

relatório descritivo e nas reivindicações anexas, as formas singulares "um", "uma", "o" e "a" incluem referentes no plural, a menos que o conteúdo dite claramente de outro modo.

[023] Em geral, o termo "**treonato de magnésio**" se refere a uma a forma de sal de MgT_2 , conforme ilustrado na fórmula fornecida abaixo:



[024] O treonato de magnésio também pode ser denominado como L-treonato de magnésio, (2R,3S)-2,3,4-tri-hidroxi-butanoato de magnésio, sal de magnésio de ácido L-treônico (L-TAMS), MgT, ou magtein.

[025] Em geral, o termo "**treonato**" significa treonato e/ou um precursor de treonato.

[026] Em geral, o termo "**precursor de treonato**" significa uma molécula precursora que pode ser prontamente convertida em treonato quando a composição é dissolvida em um meio aquoso ou ingerida como resultado de ionização ou hidrólise com ou sem o auxílio de uma enzima. O precursor pode ser um ácido treônico, um derivado de éster de ácido treônico ou treonato, ou um ácido treônico lactonizado. Em geral, treonato se refere a L-treonato. Por exemplo, um L-precursor de treonato é ácido L-treônico, um derivado de éster de ácido L-treônico ou L-treonato, ou um ácido L-treônico lactonizado. Em algumas modalidades, D-treonato ou precursores dos mesmos são usados.

[027] Em geral, o termo "**magnésio elementar**"

conforme usado em conexão com um composto de contraíon de magnésio descrito no presente documento, se refere a uma quantidade total de magnésio que está presente como íon livre e magnésio que é ligado com um ou mais contraíons. Em geral, tal termo não é usado para se referir ao magnésio que é associado a um agente diferente de um composto de contraíon de magnésio que é um componente de uma composição de contraíon de magnésio (por exemplo, uma composição farmacêutica, uma composição de suplemento dietético, um alimento suplementado com um composto de contraíon de magnésio). Uma pequena quantidade de magnésio pode estar naturalmente presente em ou associada de outro modo a tal agente. Por exemplo, um extrato de suco de frutas ou agente aromatizante pode compreender uma quantidade de magnésio daquele naturalmente presente na fruta da qual foi derivado.

[028] Em geral, o termo "**biodisponibilidade**" se refere à taxa e extensão à qual o agente ativo, ou a forma ativa do mesmo, é absorvida de um produto de fármaco (por exemplo, uma forma de dosagem oral) e se torna disponível no sítio de ação. Consultar o Código de Regulamentos Federais dos E.U.A., Título 21, Parte 320.1 (2001 ed.). Para formas de dosagem oral, uma biodisponibilidade se refere geralmente aos processos pelos quais o ingrediente ativo é liberado da forma de dosagem oral (por exemplo, um comprimido), convertido na forma ativa (se o ingrediente ativo já não está na forma ativa), e movido para o local de ação, por exemplo, absorvido na circulação sistêmica. Uma mudança em biodisponibilidade de fármaco atribuível a formas de dosagem oral pode ser determinada medindo-se concentrações totais de fármaco sistêmico ao longo do tempo após a administração de formas de

dosagem oral diferentes. A biodisponibilidade de fármaco é definida como a área sob a curva (AUC). A AUC pode ser a medida integrada de concentrações de fármaco sistêmico ao longo do tempo em unidades de massa-tempo/volume (por exemplo, micrograma-hora/mililitro, ou $\mu\text{g-hora/ml}$). Alternativamente ou além disso, a AUC pode ser a medida integrada de concentrações de fármaco sistêmico por um comprimento de tempo definido mensurável. A AUC pelas primeiras 12 ou 24 horas após a administração de uma forma de dosagem oral pode ser denominada AUC_{0-12} ou AUC_{0-24} , respectivamente.

[029] Em geral, o termo C_{max} se refere à concentração plasmática de pico de um fármaco.

[030] Em geral, o termo T_{max} se refere ao tempo para alcançar a concentração plasmática de pico.

[031] Em geral, o termo $T_{1/2}$ ou meia-vida terminal se refere ao tempo necessário para dividir a concentração plasmática do fármaco por dois após alcançar pseudoequilíbrio.

[032] Em geral, o termo "**cognição**" se refere a um processo de obter, organizar, entender, processar e/ou usar as informações ou de conhecimento. Em geral, intensificar a função cognitiva se refere a intensificar qualquer aspecto de tal processo, como aprendizado, o desempenho de operações mentais, o armazenamento, recuperação e/ou uso de informações e/ou pensamentos, memória e/ou impedimento de um declínio de um estado cognitivo de indivíduo, por exemplo. Vários testes padronizados podem ser usados para avaliar cognição, função cognitiva e/ou estado cognitivo e podem ser usados para identificar um indivíduo que pode ser condutivo a, se beneficiar de e/ou ter necessidade de manutenção e/ou intensificação dos mesmos e/ou monitorar um efeito de

tratamento em relação ao mesmo. Os exemplos de testes adequados incluem o Miniexame do Estado Mental (Folstein, 1975), os componentes da bateria de testes neuropsicológicos PROSPER (Houx, 2002), e/ou semelhantes. Histórico familiar, idade e/ou outros fatores também podem ser usados para identificar um indivíduo que pode ser condutivo a, se beneficiar de e/ou necessitar de manutenção e/ou intensificação de cognição, função cognitiva e/ou estado cognitivo.

[033] Em geral, um "**perfil de dissolução**", isto é, a extensão de liberação do magnésio e/ou ácido treônico por um tempo desejável, pode ser convenientemente determinado por um dado tempo medindo-se a liberação sob condições controladas, por exemplo, com o uso de um aparelho de dissolução USP. Os perfis de liberação preferenciais são aqueles que atrasam a taxa de ingestão do ácido treônico e/ou magnésio no fluxo sanguíneo enquanto fornecem níveis terapeuticamente eficazes de treonato e/ou magnésio. De acordo com diretrizes de teste de dissolução padronizada para perfis de liberação estendida, a dissolução do ingrediente ativo é medida em dados intervalos por um período de tempo. Um mínimo de três pontos no tempo é recomendado e geralmente cobre os estágios inicial, intermediário e tardio do perfil de dissolução. A última medição não deve ser anterior ao ponto no tempo em que pelo menos 80 por cento (%) do ingrediente ativo é dissolvido (Guidance for Industry, "Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations", Food and Drug Administration, CDER, setembro de 1997, Página 17). A amostragem adequada é importante: por exemplo, em 1, 2 e 4 horas e a cada duas horas após isso até 80% do ingrediente ativo ser liberado (Guidance for Industry,

SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms", Food and Drug Administration, CDER, setembro de 1997, página 6). O preferencial aparelho de dissolução é o aparelho USP I (cesta) ou II (pá), usado em velocidades de rotação reconhecidas, por exemplo, 100 revoluções por minuto (rpm_ para a cesta e 50 a 75 rpm para a pá (Guidance for Industry, "Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations", Food and Drug Administration, CDER, setembro de 1997, Página 4). As formas de dosagem de liberação estendida permitem a liberação do ingrediente ativo por um período de tempo estendido. Por outro lado, os materiais que dissolvem pelo menos 80% nos primeiros 30 a 60 minutos em solução se qualificam como perfis de liberação imediata (IR). ("Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms", emitido em agosto de 1997, Seção IV-A).

[034] Em geral, o termo "**proporcional à dose**", conforme usado no presente documento, se refere à relação entre a dose de um ingrediente ativo e sua biodisponibilidade. Por exemplo, a proporcionalidade de dose existe se o dobro da mesma composição administrar duas vezes o ingrediente ativo e fornecer a mesma biodisponibilidade que uma dose da forma de dosagem. A dose se aplica proporcionalmente a uma ampla faixa de doses, conforme discutido em detalhes no presente documento.

[035] Em geral, o termo "**quantidade eficaz**" em referência a um agente ativo se refere à quantidade do agente ativo suficiente para elicitar uma afecção, efeito e/ou resposta biológica particular. A quantidade absoluta de um agente particular que é eficaz desta maneira pode variar dependendo de vários fatores, como o ponto final biológico desejável, o agente em si, o indivíduo ou parte alvejada do

mesmo, e/ou semelhantes, por exemplo. Uma quantidade eficaz de um agente ativo pode ser administrada em uma dose única ou em múltiplas doses. Os exemplos de uma afecção, efeito ou resposta biológica que pode resultar de uma quantidade eficaz de um agente ativo incluem um mantimento e/ou melhora de um desempenho do indivíduo em uma tarefa que envolve ou está associada à função cognitiva, um mantimento e/ou melhora de um desempenho do indivíduo em um teste que mede algo relacionado ou associado à função cognitiva, um mantimento e/ou melhora (atraso, por exemplo) de uma taxa de declínio em função cognitiva, e/ou semelhantes, por exemplo. Um componente pode ser descrito no presente documento como tendo pelo menos uma quantidade eficaz, ou pelo menos uma quantidade eficaz, como aquela associada a um objetivo ou propósito particular, como qualquer um descrito no presente documento.

[036] Em geral, o termo "**estado de jejum**" se refere a um estado dietético do indivíduo, em que o paciente consome uma refeição padrão e jejua por cerca de 6 horas (h), 7 h, 8 h, 9 h, 10 h, 11 h, 12 h, 6 a 10 h, 8 a 12 h, ou 6 a 16 h antes da administração de uma forma de dosagem. O paciente pode jejuar por cerca de 4 horas adicionais pós-dose.

[037] Em geral, o termo "**estado alimentado**" se refere a um estado dietético do indivíduo, em que o paciente consome uma refeição padrão, jejua por cerca de 6 h, 7 h, 8 h, 9 h, 10 h, 11 h, 12 h, 6 a 10 h, 8 a 12 h, ou 6 a 16 h, e consome outra refeição 30 minutos antes da administração de uma forma de dosagem. O paciente pode jejuar por cerca de 4 horas adicionais pós-dose.

[038] Em geral, o termo "**valor de flutuação**" se refere à diferença entre a concentração plasmática de pico do

fármaco (C_{max}) e a concentração plasmática mínima (C_{min}) que o fármaco alcança após o fármaco ser administrado e antes da administração de uma segunda dose. Sem se atrelar à teoria, um valor de flutuação menor pode indicar uma biodisponibilidade de estado mais estável do agente ativo.

[039] Em geral, o termo "**índice de flutuação**" se refere ao valor de flutuação ($C_{max}-C_{min}$) como uma porcentagem de C_{avg} , isto é, $((C_{max}-C_{min})/C_{avg}) * 100\%$ em que C_{avg} se refere ao AUC/intervalo de tempo.

[040] Em geral, o termo "liberação modificada" se refere a um mecanismo que administra um fármaco com um atraso após sua administração (dosagem de liberação atrasada) ou por um período de tempo prolongado (dosagem de liberação estendida) ou a um alvo específico no corpo (dosagem de liberação alvejada). A liberação estendida inclui liberação sustentada e liberação controlada. A liberação sustentada se refere a manter a liberação de fármaco por um período de tempo sustentado, mas não a uma taxa constante, por exemplo, liberação de primeira ordem. A liberação controlada se refere a manter a liberação de fármaco por um período de tempo sustentado a uma taxa quase constante, por exemplo, liberação de ordem zero.

[041] Em geral, o termo "**farmacocinética**" (PK) se refere ao estudo do destino de produtos farmacêuticos a partir do momento em que são ingeridos até serem eliminados do corpo. A sequência de eventos para uma composição oral pode incluir a absorção através das várias superfícies mucosais, a distribuição por meio da corrente sanguínea para vários tecidos, a biotransformação no fígado e outros tecidos, ação no sítio-alvo, e eliminação de fármaco ou metabólitos na urina

ou bile.

[042] Em geral, o termo "**fisiologicamente aceitável**," ou "**farmaceuticamente aceitável**," se refere a biológica ou farmacologicamente compatível para uso in vivo use em animais ou seres humanos, por exemplo, aprovado por uma agência reguladora federal ou um governo do estado ou listada na Farmacopeia dos E.U.A. ou outra farmacopeia geralmente reconhecida para uso em animais e, mais particularmente, em seres humanos.

[043] Em geral, o termo "**dose oral**" ou "**forma de dosagem oral**" se refere a qualquer composição oralmente administrada que contém magnésio (Mg) e treonato (T) como um agente ativo. Em alguns casos, uma forma de dosagem oral inclui um tipo único de forma de dosagem oral (por exemplo, um comprimido, gel, etc.). Cada tipo único de forma de dosagem oral pode incluir uma ou mais doses unitárias ou incluir 1 a 10 doses unitárias (por exemplo, 1 a 10 comprimidos), 1 a 5 doses unitárias, ou 1 a 3 doses unitárias. As doses unitárias podem assumir um formato de um comprimido, pílula, gel, cápsula, cápsulas de gelatina moles, ou quaisquer outros formatos revelados no presente documento ou conhecidos na técnica. Em alguns casos, uma forma de dosagem oral inclui dois ou mais tipos de formas de dosagem oral (por exemplo, uma pílula e um comprimido), ou 2 a 5 tipos de formas de dosagem oral. Cada um dos dois ou mais tipos de formas de dosagem oral pode incluir uma ou mais doses unitárias (por exemplo, uma pílula e dois comprimidos, duas pílulas e um comprimido, duas pílulas e dois comprimidos, etc.).

[044] Em geral, o termo "**concentração de fármaco sistêmico**" se refere a uma concentração de fármaco em fluidos

corporais do mamífero, como sangue ou plasma, soro, urina, saliva e/ou outros fluidos corporais facilmente amostrados. O termo também pode incluir concentrações de fármaco em tecidos banhados pelos fluidos sistêmicos, incluindo a pele.

[045] Em geral, o termo "**curtose**" se refere a uma caracterização do grau de assimetria do perfil de concentração plasmática em torno do valor de concentração plasmática médio.

[046] Em geral, o termo "**indivíduo**" se refere a qualquer animal. Exemplos de tais animais incluem, mas sem limitação, animais exotérmicos, animais endotérmicos, mamíferos, mamíferos domesticados, primatas, seres humanos e indivíduos ou um paciente ao qual uma composição deve ser administrada com propósitos experimentais, diagnósticos, nutricionais e/ou terapêuticos. Um indivíduo ou paciente pode ser um indivíduo ou paciente de saúde, humor, estado cognitivo e/ou nutricional normal, satisfatório ou excelente, ou de saúde, humor, estado cognitivo e/ou nutricional comprometido, incluindo de estado anormal, insatisfatório, danificado, não saudável, comprometido, com doença e/ou nutricionalmente deficiente. O indivíduo pode ser de qualquer idade, incluindo idade avançada.

[047] Conforme usado no presente documento o termo "**comprimido**" se refere geralmente a comprimidos, cápsulas ovais, cápsulas, incluindo cápsulas de gelatina moles e losangos.

[048] Conforme usado no presente documento, o termo "**tratar**", em todas as suas formas verbais, incluído para amenizar ou aliviar pelo menos um sintoma de um distúrbio em um indivíduo, o distúrbio incluindo, por exemplo, dor, doença

de Alzheimer, vascular demência ou doença de Parkinson. O termo "tratar" pode significar amenizar ou aliviar a intensidade e/ou duração de uma manifestação de um distúrbio experimentado por um paciente em resposta a um dado estímulo (por exemplo, pressão, lesão de tecido, temperatura fria, etc.). Por exemplo, em relação à demência, o termo "tratar" pode significar amenizar ou aliviar comprometimento cognitivo (como comprometimento de memória e/ou orientação) ou comprometimento de funcionamento global (atividades de vida diária, ADL) e/ou atraso ou reversão da deterioração progressiva em ADL ou cognição. O termo "tratar" também denota deter, atrasar o início (isto é, o período anterior à manifestação clínica de uma doença) e/ou reduzir o risco de desenvolver ou piorar uma doença. O termo "proteger" é usado no presente documento como significando impedir o atraso ou tratar, ou todos, conforme apropriado, o desenvolvimento ou continuidade ou agravação de uma doença em um indivíduo. A demência é associada a um distúrbio de CNS, incluindo, sem limitação, doenças neurodegenerativas, como doença de Alzheimer (AD), síndrome de Down e demência cerebrovascular (VaD). O termo "tratamento" inclui o ato de "tratar", conforme definido acima.

[049] São fornecidas formas de dosagem que contêm magnésio (Mg) e treonato (T), formuladas e/ou administradas para fornecer uma concentração sérica ou plasmática por um período de tempo desejável que é alto o suficiente para ser fisiologicamente eficaz, mas em qualquer dado tempo, não tão alto de modo a acionar eventos adversos ou reduzir efeitos fisiológicos.

[050] A curva de resposta de dose para treonato de magnésio tem um formato de sino (**FIG. 8**), de modo que a

eficácia seja diminuída quando a dosagem aumenta para acima de um certo ponto. A faixa de concentração para treonato de magnésio alcançar uma resposta terapêutica é relativamente pequena. Esta propriedade única de treonato de magnésio indica que, para uma dada AUC, a eficácia poderia ser afetada pelo formato do perfil de concentração sérica ou plasmática. Para uma forma de dosagem, a liberação sustentada do treonato de magnésio pode ser usada para reduzir e atrasar o nível plasmático de pico enquanto se mantém as concentrações sanguíneas fisiologicamente eficazes. Uma formulação de liberação sustentada tem flutuação mais baixa tanto em relação às formas de dosagem de liberação rápida quanto às formas de dosagem de liberação controlada de ordem zero (**Tabela 2**), resultando em melhor eficácia (consultar, por exemplo, **FIG. 5**). Adicionalmente, como resultado do atraso no tempo para obter o nível sérico ou plasmático e o período de tempo estendido no nível sérico ou plasmático terapêutico ou eficaz, a frequência de dosagem pode ser reduzida a, por exemplo, dosagem em uma ou duas vezes por dia, assim melhorando o cumprimento e a aderência do indivíduo. Reduzir a flutuação de concentração também reduz a concentração do ingrediente ativo em seu ponto de tempo máximo e fornece uma quantidade mais constante de treonato de magnésio ao indivíduo em tratamento por um dado período de tempo.

[051] É fornecida uma forma de dosagem que compreende treonato de magnésio para o tratamento de uma doença, distúrbio, síndrome ou afecção em um paciente com necessidade do mesmo, em que:

(a) pelo menos uma porção de magnésio (Mg) e de treonato (T) do treonato de magnésio está presente em uma forma

de sal de MgT_2 ;

(b) o treonato de magnésio está presente em uma quantidade entre cerca de 200 a 6.000 mg;

(c) quando administrado ao paciente com necessidade do mesmo, a forma de dosagem é suficiente para fornecer um perfil plasmático in vivo de ácido treônico que compreende uma C_{avg} média entre cerca de 5 $\mu\text{g/ml}$ a cerca de 20 $\mu\text{g/ml}$.

[052] Também é fornecida uma forma de dosagem que compreende treonato de magnésio, em que:

(a) pelo menos uma porção de magnésio (Mg) e de treonato (T) do treonato de magnésio está presente em uma forma de sal de MgT_2 ;

(b) o treonato de magnésio está presente em uma quantidade entre cerca de 200 a 6.000 mg; e

(c) perfil plasmático in vivo da dita forma de dosagem exibe um índice de flutuação que é inferior a cerca de 170%.

[053] Também é fornecida uma forma de dosagem que compreende treonato de magnésio, em que:

(a) pelo menos uma porção de magnésio (Mg) e de treonato (T) do treonato de magnésio está presente em uma forma de sal de MgT_2 ;

(b) o treonato de magnésio está presente em uma quantidade entre cerca de 200 a 6.000 mg; e

(c) a liberação do treonato de magnésio da forma de dosagem exibe uma constante de liberação de primeira ordem entre cerca de $0,2 \text{ h}^{-1}$ e $0,6 \text{ h}^{-1}$ calculada a partir das medições obtidas com o uso de um sistema de dissolução do tipo II USP (pá) a 75 rpm, a uma temperatura de cerca de $37 \text{ }^\circ\text{C}$.

[054] Também é fornecida uma forma de dosagem

que compreende treonato de magnésio, em que:

(a) pelo menos uma porção de magnésio (Mg) e de treonato (T) do dito treonato de magnésio está presente em uma forma de sal de MgT_2 ;

(b) o dito treonato de magnésio está presente em uma quantidade entre cerca de 200 a 6.000 mg; e

(c) perfil plasmático in vivo da dita forma de dosagem exibe uma curtose que é inferior a cerca de 0,2.

[055] Também é fornecida uma forma de dosagem que compreende treonato de magnésio, em que:

(a) pelo menos uma porção de magnésio (Mg) e de treonato (T) do treonato de magnésio está presente em uma forma de sal de MgT_2 ;

(b) o treonato de magnésio está presente em uma quantidade de cerca de 17,5 mg/kg de LBM/dose; e

(c) quando administrado a um paciente em um estado alimentado em uma dosagem terapêutica, a forma de dosagem é suficiente para fornecer um perfil plasmático in vivo de ácido treônico que compreende:

(i) uma AUC média por 24 horas (AUC_{0-24}) de pelo menos cerca de 70 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$; e

(ii) uma C_{max} média inferior a cerca de 13 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

[056] Em algumas modalidades, a forma de dosagem é formulada para administração oral. Em algumas modalidades, a forma de dosagem é suficiente para fornecer um perfil plasmático in vivo de ácido treônico que compreende um T_{max} médio de pelo menos cerca de 4,5 horas.

[057] Em algumas modalidades, a forma de dosagem é líquida, semilíquida, semissólida ou sólida. Em algumas modalidades, a forma de dosagem é um gel, pílula, comprimido,

cápsula, microesfera, emulsão, grânulo, pasta, grânulo perolado, pó, xarope, suspensão, pasta fluida ou aerossol.

[058] Em algumas modalidades, a forma de dosagem compreende pelo menos 2 ou mais doses unitárias, por exemplo, dois comprimidos são administrados ao mesmo tempo. Quando compreendendo duas ou mais doses unitárias, cada dose unitária exibe substancialmente o mesmo perfil de dissolução in vitro em um meio de dissolução. Alternativamente, quando compreendendo duas ou mais doses unitárias, cada dose unitária exibe perfis de dissolução in vitro em um meio de dissolução. Em algumas modalidades, a forma de dosagem inclui três comprimidos idênticos, e os três comprimidos idênticos exibem substancialmente o mesmo perfil de dissolução in vitro em um meio de dissolução. Em algumas modalidades, a forma de dosagem inclui um comprimido e uma cápsula, e o comprimido e a cápsula exibem perfis de dissolução in vitro em um meio de dissolução. Em algumas modalidades, a forma de dosagem compreende duas ou mais doses unitárias individuais, em que cada dose unitária exibe substancialmente o mesmo perfil de dissolução in vitro em um meio de dissolução.

[059] Em algumas modalidades, a liberação do treonato de magnésio da forma de dosagem exibe uma constante de liberação de primeira ordem entre cerca de $0,2 \text{ h}^{-1}$ e $0,6 \text{ h}^{-1}$ calculada a partir de medições obtidas com o uso de um sistema de dissolução do tipo II USP (pá) a 75 rpm, a uma temperatura de cerca de $37 \text{ }^{\circ}\text{C}$. Em algumas modalidades, a constante de liberação de primeira ordem está entre cerca de 0,25 e 0,45 calculada a partir de medições obtidas com o uso de um sistema de dissolução do tipo II USP (pá) a 75 rpm, a uma temperatura de cerca de $37 \text{ }^{\circ}\text{C}$. Em algumas modalidades, a constante de

liberação de primeira ordem está entre cerca de $0,3 \text{ h}^{-1}$ e $0,4 \text{ h}^{-1}$ calculada a partir de medições obtidas com o uso de um sistema de dissolução do tipo II USP (pá) a 75 rpm, a uma temperatura de cerca de $37 \text{ }^{\circ}\text{C}$.

[060] Em algumas modalidades, o perfil plasmático in vivo da dita forma de dosagem exhibe um índice de flutuação que é inferior a cerca de 170%. Em algumas modalidades, o perfil plasmático in vivo da dita forma de dosagem exhibe um índice de flutuação que é inferior a cerca de 165%. Em algumas modalidades, o perfil plasmático in vivo da dita forma de dosagem exhibe um índice de flutuação que é inferior a cerca de 160%. Em algumas modalidades, o perfil plasmático in vivo da dita forma de dosagem exhibe um índice de flutuação que é inferior a cerca de 155%.

[061] Em algumas modalidades, o perfil plasmático in vivo da dita forma de dosagem exhibe uma curtose que é inferior a cerca de 0,2.

[062] Em algumas modalidades, a constante de liberação de primeira ordem é entre cerca de $0,25 \text{ h}^{-1}$ e $0,45 \text{ h}^{-1}$ calculada a partir de medições obtidas com o uso de um sistema de dissolução do tipo II USP (pá) a 75 rpm, a uma temperatura de cerca de $37 \text{ }^{\circ}\text{C}$ e o perfil plasmático in vivo da dita forma de dosagem exhibe um índice de flutuação que é inferior a cerca de 170%. Em algumas modalidades, a constante de liberação de primeira ordem é entre cerca de $0,3 \text{ h}^{-1}$ e $0,4 \text{ h}^{-1}$ calculada a partir de medições obtidas com o uso de um sistema de dissolução do tipo II USP (pá) a 75 rpm, a uma temperatura de cerca de $37 \text{ }^{\circ}\text{C}$ e o perfil plasmático in vivo da dita forma de dosagem exhibe um índice de flutuação que é inferior a cerca de 170%.

[063] Em algumas modalidades, quando administrada a uma paciente em um estado alimentado, a forma de dosagem é suficiente para fornecer um perfil plasmático in vivo de ácido treônico que compreende um valor de flutuação médio inferior a cerca de 14 µg/ml. Em algumas modalidades, a forma de dosagem fornece um valor de flutuação médio (C_{max} a C_{min}) inferior a cerca de 14 µg/ml, 13 µg/ml, 12 µg/ml, 11 µg/ml, 10 µg/ml, 9 µg/ml, 8 µg/ml, 7 µg/ml, 6 µg/ml, 5 µg/ml ou menor. Em algumas modalidades, o valor de flutuação (C_{max} a C_{min}) é de cerca de 14 µg/ml a cerca de 5 µg/ml, de cerca de 12 µg/ml a cerca de 8 µg/ml, de cerca de 11 µg/ml a cerca de 9 µg/ml, de cerca de 11 µg/ml a cerca de 10 µg/ml. Em algumas modalidades, a forma de dosagem fornece um perfil plasmático in vivo de ácido treônico que compreende o valor de flutuação médio inferior a cerca de 10 µg/ml por grama de treonato de magnésio administrado. Em algumas modalidades, quando administrado a um paciente em um estado alimentado, a forma de dosagem é suficiente para fornecer um perfil plasmático in vivo de ácido treônico que compreende o valor de flutuação médio inferior a cerca de 10 µg/ml por grama de treonato de magnésio administrado.

[064] Um gráfico de modelo indica que uma administração teórica da Fórmula B a cada 12 horas pode render um valor de flutuação (10,9) menor do que aquele da Fórmula A (14,2) (**FIG. 3**).

[065] Em algumas modalidades, o perfil de dissolução in vitro da forma de dosagem no meio de dissolução está na faixa entre cerca de 10 a 50% em cerca de 1 hora. Em algumas modalidades, o perfil de dissolução in vitro da forma de dosagem no meio de dissolução está na faixa entre cerca de

10 a 60% em cerca de 2 horas. Em algumas modalidades, o perfil de dissolução in vitro da forma de dosagem no meio de dissolução está na faixa entre cerca de 20 a 80% em cerca de 4 horas. Em algumas modalidades, o perfil de dissolução in vitro da forma de dosagem no meio de dissolução está na faixa entre cerca de 50 a 90% em cerca de 6 horas. Em algumas modalidades, o perfil de dissolução in vitro da forma de dosagem no meio de dissolução está na faixa entre (i) cerca de 10 a 50% em cerca de 1 hora, (ii) cerca de 10 a 60% em cerca de 2 horas, (iii) cerca de 20 a 80% em cerca de 4 horas, (iv) cerca de 50 a 90% em cerca de 6 horas, e (v) maior ou igual a cerca de 80% em cerca de 8 horas conforme medido com o uso de a sistema de dissolução do tipo II USP (pá) a 75 rpm, a uma temperatura de cerca de 37 °C.

[066] Em algumas modalidades, quando administrado ao paciente com necessidade do mesmo, a forma de dosagem é suficiente para fornecer um perfil plasmático in vivo de ácido treônico que compreende uma C_{avg} média entre cerca de 5 µg/ml a cerca de 20 µg/ml. Em algumas modalidades, quando administrado ao paciente com necessidade do mesmo, a forma de dosagem é suficiente para fornecer um perfil plasmático in vivo de ácido treônico que compreende uma C_{avg} média entre cerca de 5 µg/ml a cerca de 15 µg.

[067] Em algumas modalidades, a forma de dosagem fornece um perfil plasmático in vivo de ácido treônico que compreende a AUC_{0-24} média é pelo menos cerca de 55 µg·h/ml com base em uma dosagem de 17,5 mg/kg de LBM/dose. Em algumas modalidades, quando administrada a um paciente em um estado alimentado, a forma de dosagem é suficiente para fornecer um perfil plasmático in vivo de ácido treônico que compreende a

AUC₀₋₂₄ média de pelo menos cerca de 55 µg·h/ml com base em uma dosagem de 17,5 mg/kg de LBM/dose. Em algumas modalidades, a forma de dosagem é formulada de modo que, quando administrada in vivo, a mesma fornece um perfil plasmático in vivo de ácido treônico que compreende uma AUC média por 24 horas (AUC₀₋₂₄) de pelo menos cerca de 50 µg·h/ml, 80 µg·h/ml, 90 µg·h/ml, 100 µg·h/ml, 110 µg·h/ml, 120 µg·h/ml, 130 µg·h/ml, 140 µg·h/ml, 150 µg·h/ml, 160 µg·h/ml, 170 µg·h/ml, 180 µg·h/ml, 190 µg·h/ml, 200 µg·h/ml, 300 µg·h/ml, 400 µg·h/ml, 500 µg·h/ml ou mais. Em algumas modalidades, a AUC₀₋₂₄ é de cerca de 100 µg·h/ml a cerca de 500 µg·h/ml, cerca de 100 µg·h/ml a cerca de 200 µg·h/ml, ou cerca de 103 µg·h/ml a cerca de 120 µg·h/ml. Em algumas modalidades, a porcentagem de flutuação entre AUC₀₋₂₄ medida sob condição alimentada a condição em jejum ((AUC₀₋₂₄ alimentado - AUC₀₋₂₄ em jejum) / AUC₀₋₂₄ em jejum) é pelo menos maior que 50%, 100%, 150% ou mais. Em algumas modalidades, a flutuação absoluta entre AUC₀₋₂₄ medida sob condição alimentada a condição em jejum é pelo menos cerca de 20 µg·h/ml, 25 µg·h/ml, 30 µg·h/ml, 35 µg·h/ml, ou mais.

[068] Em algumas modalidades, a forma de dosagem fornece um perfil plasmático in vivo de ácido treônico que compreende uma C_{max} média inferior a cerca de 13 µg/ml com base em uma dosagem de 17,5 mg/kg de LBM/dose. Em algumas modalidades, quando administrado a um paciente em um estado alimentado, a forma de dosagem é suficiente para fornecer um perfil plasmático in vivo de ácido treônico que compreende uma C_{max} média inferior a cerca de 13 µg/ml com base em uma dosagem de 17,5 mg/kg de LBM/dose.

[069] Em algumas modalidades, a forma de dosagem

fornece um perfil plasmático in vivo de ácido treônico que compreende um C_{\max} média inferior a cerca de 12 $\mu\text{g/ml}$, 11 $\mu\text{g/ml}$, 10 $\mu\text{g/ml}$, 9 $\mu\text{g/ml}$, 8 $\mu\text{g/ml}$, 7 $\mu\text{g/ml}$, 6 $\mu\text{g/ml}$ ou 5 $\mu\text{g/ml}$. Em algumas modalidades, a forma de dosagem fornece um perfil plasmático in vivo de ácido treônico que compreende um C_{\max} média de cerca de 17 $\mu\text{g/ml}$ a cerca de 10 $\mu\text{g/ml}$, de cerca de 17 $\mu\text{g/ml}$ a cerca de 15 $\mu\text{g/ml}$, de cerca de 16 $\mu\text{g/ml}$ a cerca de 10 $\mu\text{g/ml}$, de cerca de 16 $\mu\text{g/ml}$ a cerca de 12 $\mu\text{g/ml}$.

[070] Em algumas modalidades, a forma de dosagem fornece um perfil plasmático in vivo de ácido treônico que compreende um T_{\max} médio de pelo menos cerca de 4,5 horas (h), 5 h, 5,5 h, 6 h, 6,5 h, 7 h, 7,5 h, 8 h, 8,5 h, 9 h, 9,5 h, 10 h ou maior.

[071] Em algumas modalidades, a forma de dosagem é suficiente para fornecer pelo menos cerca de 15 a 30 mg/kg de massa corporal magra/dose de treonato de magnésio (30 a 60 mg/kg de LBM/dia), dada a cada 12 horas em um paciente com necessidade de tratamento de uma doença, distúrbio, síndrome ou afecção. Em algumas modalidades, a forma de dosagem é suficiente para fornecer pelo menos cerca de 15 mg/kg de massa corporal magra/dose de treonato de magnésio, dada a cada 12 horas em um paciente com necessidade de tratamento de uma doença, distúrbio, síndrome ou afecção. Em algumas modalidades, a forma de dosagem é suficiente para fornecer pelo menos cerca de 15 mg/kg de massa corporal magra/dose de treonato de magnésio, dada a cada 24 horas em um paciente com necessidade de tratamento de uma doença, distúrbio, síndrome ou afecção. Em algumas modalidades, a forma de dosagem é suficiente para fornecer de cerca de 10 a 30 mg/kg de massa corporal magra/dose de treonato de magnésio, dada a cada 24

horas em um paciente com necessidade de tratamento de uma doença, distúrbio, síndrome e/ou afecção. Em algumas modalidades, a forma de dosagem é suficiente para fornecer pelo menos cerca de 30 mg/kg de massa corporal magra/dia de treonato de magnésio. Em algumas modalidades, a forma de dosagem é suficiente para fornecer cerca de 20 a 60 mg/kg de massa corporal magra/dia de treonato de magnésio.

[072] Em algumas modalidades, a forma de dosagem é suficiente para fornecer treonato de magnésio em uma quantidade de cerca de 35 mg/kg de LBM/dia a cerca de 50 mg/kg de LBM/dia. Em algumas modalidades, a forma de dosagem é suficiente para fornecer treonato de magnésio em uma quantidade de pelo menos cerca de 35 mg/kg de LBM/dia. Em algumas modalidades, a forma de dosagem é suficiente para fornecer treonato de magnésio em uma quantidade de no máximo cerca de 50 mg/kg de LBM/dia. Em algumas modalidades, a forma de dosagem é suficiente para fornecer treonato de magnésio em uma quantidade de cerca de 35 mg/kg de LBM/dia a cerca de 36 mg/kg de LBM/dia, cerca de 35 mg/kg de LBM/dia a cerca de 37 mg/kg de LBM/dia, cerca de 35 mg/kg de LBM/dia a cerca de 38 mg/kg de LBM/dia, cerca de 35 mg/kg de LBM/dia a cerca de 39 mg/kg de LBM/dia, cerca de 35 mg/kg de LBM/dia a cerca de 40 mg/kg de LBM/dia, cerca de 35 mg/kg de LBM/dia a cerca de 42 mg/kg de LBM/dia, cerca de 35 mg/kg de LBM/dia a cerca de 44 mg/kg de LBM/dia, cerca de 35 mg/kg de LBM/dia a cerca de 46 mg/kg de LBM/dia, cerca de 35 mg/kg de LBM/dia a cerca de 48 mg/kg de LBM/dia, cerca de 35 mg/kg de LBM/dia a cerca de 50 mg/kg de LBM/dia, cerca de 36 mg/kg de LBM/dia a cerca de 37 mg/kg de LBM/dia, cerca de 36 mg/kg de LBM/dia a cerca de 38 mg/kg de LBM/dia, cerca de 36 mg/kg de LBM/dia a cerca de 39 mg/kg

de LBM/dia, cerca de 36 mg/kg de LBM/dia a cerca de 40 mg/kg
de LBM/dia, cerca de 36 mg/kg de LBM/dia a cerca de 42 mg/kg
de LBM/dia, cerca de 36 mg/kg de LBM/dia a cerca de 44 mg/kg
de LBM/dia, cerca de 36 mg/kg de LBM/dia a cerca de 46 mg/kg
de LBM/dia, cerca de 36 mg/kg de LBM/dia a cerca de 48 mg/kg
de LBM/dia, cerca de 36 mg/kg de LBM/dia a cerca de 50 mg/kg
de LBM/dia, cerca de 37 mg/kg de LBM/dia a cerca de 38 mg/kg
de LBM/dia, cerca de 37 mg/kg de LBM/dia a cerca de 39 mg/kg
de LBM/dia, cerca de 37 mg/kg de LBM/dia a cerca de 40 mg/kg
de LBM/dia, cerca de 37 mg/kg de LBM/dia a cerca de 42 mg/kg
de LBM/dia, cerca de 37 mg/kg de LBM/dia a cerca de 44 mg/kg
de LBM/dia, cerca de 37 mg/kg de LBM/dia a cerca de 46 mg/kg
de LBM/dia, cerca de 37 mg/kg de LBM/dia a cerca de 48 mg/kg
de LBM/dia, cerca de 37 mg/kg de LBM/dia a cerca de 50 mg/kg
de LBM/dia, cerca de 38 mg/kg de LBM/dia a cerca de 39 mg/kg
de LBM/dia, cerca de 38 mg/kg de LBM/dia a cerca de 40 mg/kg
de LBM/dia, cerca de 38 mg/kg de LBM/dia a cerca de 42 mg/kg
de LBM/dia, cerca de 38 mg/kg de LBM/dia a cerca de 44 mg/kg
de LBM/dia, cerca de 38 mg/kg de LBM/dia a cerca de 46 mg/kg
de LBM/dia, cerca de 38 mg/kg de LBM/dia a cerca de 48 mg/kg
de LBM/dia, cerca de 38 mg/kg de LBM/dia a cerca de 50 mg/kg
de LBM/dia, cerca de 39 mg/kg de LBM/dia a cerca de 40 mg/kg
de LBM/dia, cerca de 39 mg/kg de LBM/dia a cerca de 42 mg/kg
de LBM/dia, cerca de 39 mg/kg de LBM/dia a cerca de 44 mg/kg
de LBM/dia, cerca de 39 mg/kg de LBM/dia a cerca de 46 mg/kg
de LBM/dia, cerca de 39 mg/kg de LBM/dia a cerca de 48 mg/kg
de LBM/dia, cerca de 39 mg/kg de LBM/dia a cerca de 50 mg/kg
de LBM/dia, cerca de 40 mg/kg de LBM/dia a cerca de 42 mg/kg
de LBM/dia, cerca de 40 mg/kg de LBM/dia a cerca de 44 mg/kg
de LBM/dia, cerca de 40 mg/kg de LBM/dia a cerca de 46 mg/kg

de LBM/dia, cerca de 40 mg/kg de LBM/dia a cerca de 48 mg/kg de LBM/dia, cerca de 40 mg/kg de LBM/dia a cerca de 50 mg/kg de LBM/dia, cerca de 42 mg/kg de LBM/dia a cerca de 44 mg/kg de LBM/dia, cerca de 42 mg/kg de LBM/dia a cerca de 46 mg/kg de LBM/dia, cerca de 42 mg/kg de LBM/dia a cerca de 48 mg/kg de LBM/dia, cerca de 42 mg/kg de LBM/dia a cerca de 50 mg/kg de LBM/dia, cerca de 44 mg/kg de LBM/dia a cerca de 46 mg/kg de LBM/dia, cerca de 44 mg/kg de LBM/dia a cerca de 48 mg/kg de LBM/dia, cerca de 44 mg/kg de LBM/dia a cerca de 50 mg/kg de LBM/dia, cerca de 46 mg/kg de LBM/dia a cerca de 48 mg/kg de LBM/dia, cerca de 46 mg/kg de LBM/dia a cerca de 50 mg/kg de LBM/dia, ou cerca de 48 mg/kg de LBM/dia a cerca de 50 mg/kg de LBM/dia. Em algumas modalidades, a forma de dosagem é suficiente para fornecer treonato de magnésio em uma quantidade de cerca de 35 mg/kg de LBM/dia, cerca de 36 mg/kg de LBM/dia, cerca de 37 mg/kg de LBM/dia, cerca de 38 mg/kg de LBM/dia, cerca de 39 mg/kg de LBM/dia, cerca de 40 mg/kg de LBM/dia, cerca de 42 mg/kg de LBM/dia, cerca de 44 mg/kg de LBM/dia, cerca de 46 mg/kg de LBM/dia, cerca de 48 mg/kg de LBM/dia, ou cerca de 50 mg/kg de LBM/dia.

[073] Em algumas modalidades, a forma de dosagem é suficiente para fornecer treonato de magnésio em uma quantidade de pelo menos cerca de 24 mg/kg de TBW/dia, 25 mg/kg de TBW/dia, 26 mg/kg de TBW/dia, 27 mg/kg de TBW/dia, 28 mg/kg de TBW/dia, 29 mg/kg de TBW/dia, 30 mg/kg de TBW/dia, 31 mg/kg de TBW/dia, 32 mg/kg de TBW/dia, 33 mg/kg de TBW/dia, 34 mg/kg de TBW/dia, 35 mg/kg de TBW/dia ou mais. Em algumas modalidades, a forma de dosagem é suficiente para fornecer treonato de magnésio em uma quantidade de no máximo cerca de 35 mg/kg de TBW/dia, 34 mg/kg de TBW/dia, 33 mg/kg de TBW/dia,

32 mg/kg de TBW/dia, 21 mg/kg de TBW/dia, 30 mg/kg de TBW/dia, 29 mg/kg de TBW/dia, 28 mg/kg de TBW/dia, 27 mg/kg de TBW/dia, 26 mg/kg de TBW/dia, 25 mg/kg de TBW/dia, 24 mg/kg de TBW/dia ou menos.

[074] Em algumas modalidades, o MgT_2 está presente em uma quantidade igual a pelo menos cerca de 20 miligramas (mg) de magnésio (Mg) em peso. Em algumas modalidades, o magnésio (Mg) está presente em uma quantidade maior que cerca de 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15% ou mais em peso. Em algumas modalidades, o magnésio (Mg) está presente em uma quantidade maior que cerca de 1%, 5%, ou maior que cerca de 7% em peso. Em algumas modalidades, o tamanho de comprimido médio para tabletes redondos é cerca de 10 mg a 150 mg de Mg elementar e para comprimidos em formato de cápsula cerca de 20 mg a 200 mg de Mg elementar.

[075] Em algumas modalidades, a razão molar entre o treonato (T) e o magnésio (Mg) é maior que ou igual a cerca de 0,1 a 2.

[076] Em algumas modalidades, a forma de dosagem compreende treonato de magnésio em uma quantidade de pelo menos cerca de 200 mg. Em algumas modalidades, a forma de dosagem compreende treonato de magnésio em uma quantidade de no máximo cerca de 6.000 mg. Em algumas modalidades, a forma de dosagem compreende treonato de magnésio em uma quantidade de cerca de 200 mg a cerca de 6.000 mg. Em algumas modalidades, o treonato de magnésio está presente em uma quantidade entre cerca de 200 a 4.000 mg. Em algumas modalidades, a forma de dosagem compreende treonato de magnésio em uma quantidade de cerca de 200 mg a cerca de 300 mg, cerca de 200 mg a cerca de 400 mg,

cerca de 200 mg a cerca de 500 mg, cerca de 200 mg a cerca de 1.000 mg, cerca de 200 mg a cerca de 1.500 mg, cerca de 200 mg a cerca de 2.000 mg, cerca de 200 mg a cerca de 2.500 mg, cerca de 200 mg a cerca de 3.000 mg, cerca de 200 mg a cerca de 4.000 mg, cerca de 200 mg a cerca de 5.000 mg, cerca de 200 mg a cerca de 6.000 mg, cerca de 300 mg a cerca de 400 mg, cerca de 300 mg a cerca de 500 mg, cerca de 300 mg a cerca de 1.000 mg, cerca de 300 mg a cerca de 1.500 mg, cerca de 300 mg a cerca de 2.000 mg, cerca de 300 mg a cerca de 2.500 mg, cerca de 300 mg a cerca de 3.000 mg, cerca de 300 mg a cerca de 4.000 mg, cerca de 300 mg a cerca de 5.000 mg, cerca de 300 mg a cerca de 6.000 mg, cerca de 400 mg a cerca de 500 mg, cerca de 400 mg a cerca de 1.000 mg, cerca de 400 mg a cerca de 1.500 mg, cerca de 400 mg a cerca de 2.000 mg, cerca de 400 mg a cerca de 2.500 mg, cerca de 400 mg a cerca de 3.000 mg, cerca de 400 mg a cerca de 4.000 mg, cerca de 400 mg a cerca de 5.000 mg, cerca de 400 mg a cerca de 6.000 mg, cerca de 500 mg a cerca de 1.000 mg, cerca de 500 mg a cerca de 1.500 mg, cerca de 500 mg a cerca de 2.000 mg, cerca de 500 mg a cerca de 2.500 mg, cerca de 500 mg a cerca de 3.000 mg, cerca de 500 mg a cerca de 4.000 mg, cerca de 500 mg a cerca de 5.000 mg, cerca de 500 mg a cerca de 6.000 mg, cerca de 1.000 mg a cerca de 1.500 mg, cerca de 1.000 mg a cerca de 2.000 mg, cerca de 1.000 mg a cerca de 2.500 mg, cerca de 1.000 mg a cerca de 3.000 mg, cerca de 1.000 mg a cerca de 4.000 mg, cerca de 1.000 mg a cerca de 5.000 mg, cerca de 1.000 mg a cerca de 6.000 mg, cerca de 1.500 mg a cerca de 2.000 mg, cerca de 1.500 mg a cerca de 2.500 mg, cerca de 1.500 mg a cerca de 3.000 mg, cerca de 1.500 mg a cerca de 4.000 mg, cerca de 1.500 mg a cerca de 5.000 mg, cerca de 1.500 mg a cerca de 6.000 mg, cerca de 2.000 mg a cerca de

2.500 mg, cerca de 2.000 mg a cerca de 3.000 mg, cerca de 2.000 mg a cerca de 4.000 mg, cerca de 2.000 mg a cerca de 5.000 mg, cerca de 2.000 mg a cerca de 6.000 mg, cerca de 2.500 mg a cerca de 3.000 mg, cerca de 2.500 mg a cerca de 4.000 mg, cerca de 2.500 mg a cerca de 5.000 mg, cerca de 2.500 mg a cerca de 6.000 mg, cerca de 3.000 mg a cerca de 4.000 mg, cerca de 3.000 mg a cerca de 5.000 mg, cerca de 3.000 mg a cerca de 6.000 mg, cerca de 4.000 mg a cerca de 5.000 mg, cerca de 4.000 mg a cerca de 6.000 mg, ou cerca de 5.000 mg a cerca de 6.000 mg. Em algumas modalidades, a forma de dosagem compreende treonato de magnésio em uma quantidade de cerca de 200 mg, cerca de 300 mg, cerca de 400 mg, cerca de 500 mg, cerca de 1.000 mg, cerca de 1.500 mg, cerca de 2.000 mg, cerca de 2.500 mg, cerca de 3.000 mg, cerca de 4.000 mg, cerca de 5.000 mg, ou cerca de 6.000 mg.

[077] Em algumas modalidades, o treonato de magnésio está presente em uma quantidade de inferior a cerca de 77,5% em peso na forma de dosagem. Em algumas modalidades, o treonato de magnésio está presente em uma quantidade de inferior a cerca de 77% em peso. Em algumas modalidades, o treonato de magnésio está presente em uma quantidade entre cerca de 40 e cerca de 77% em p/p. Em algumas modalidades, o treonato de magnésio está presente em uma quantidade entre cerca de 45 e cerca de 70% em p/p. Em algumas modalidades, o treonato de magnésio está presente em uma quantidade de cerca de 70%. Em algumas modalidades, o treonato de magnésio está presente em uma quantidade de cerca de 53%.

[078] Em algumas modalidades, a forma de dosagem compreende adicionalmente cera de carnaúba como um ligante. Em algumas modalidades, a cera de carnaúba está presente em uma

quantidade entre cerca de 10 e cerca de 30% em p/p. Em algumas modalidades, a cera de carnaúba está presente em uma quantidade de cerca de 28% em p/p. Em algumas modalidades, a cera de carnaúba está presente em uma quantidade de cerca de 10% em p/p.

[079] Em algumas modalidades, a forma de dosagem compreende adicionalmente um lubrificante. O lubrificante compreende, por exemplo, estearato de cálcio ou estearato de magnésio. Em algumas modalidades, a forma de dosagem compreende adicionalmente estearato de magnésio como um lubrificante. Em algumas modalidades, o estearato de magnésio está presente em uma quantidade entre cerca de 1 e cerca de 3% em p/p. Em algumas modalidades, o estearato de magnésio está presente em uma quantidade entre cerca de 1 e cerca de 2% em p/p. Em algumas modalidades, o estearato de magnésio está presente em uma quantidade de cerca de 1,4% em p/p. Em algumas modalidades, o estearato de magnésio está presente em uma quantidade de cerca de 2% em p/p.

[080] Em algumas modalidades, a forma de dosagem compreende adicionalmente cera de carnaúba e estearato de magnésio. Em algumas modalidades, uma razão de peso entre a cera de carnaúba e o estearato de magnésio é maior que cerca de 12. Em algumas modalidades, uma razão de peso entre a cera de carnaúba e o estearato de magnésio é pelo menos cerca de 13. A razão de peso entre a cera de carnaúba e o estearato de magnésio é pelo menos cerca de 13, 13,5, 14, 14,5, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 40, 50 ou mais. Em algumas modalidades, uma razão de peso entre a cera de carnaúba e o estearato de magnésio é cerca de 20. Em algumas modalidades, a cera de carnaúba e o estearato de magnésio, em combinação, estão presentes em uma

quantidade de pelo menos cerca de 22,5% em peso na forma de dosagem.

[0081] Em algumas modalidades, uma razão de peso entre a cera de carnaúba e o estearato de magnésio é inferior a cerca de 8. Em algumas modalidades, uma razão de peso entre a cera de carnaúba e o estearato de magnésio está entre cerca de 4 e 8. Em algumas modalidades, uma razão de peso entre a cera de carnaúba e o estearato de magnésio está entre cerca de 4 e 6. Em algumas modalidades, uma razão de peso entre a cera de carnaúba e o estearato de magnésio é cerca de 5.

[0082] Em algumas modalidades, o treonato de magnésio está presente em uma quantidade de inferior a cerca de 77% em peso, e uma combinação entre a cera de carnaúba e o estearato de magnésio está presente em uma quantidade de pelo menos cerca de 23% em peso. Em algumas modalidades, o treonato de magnésio está presente em uma quantidade de cerca de 77%, 76%, 75%, 74%, 73%, 72%, 71%, 70%, 60%, 50%, 40% 30%, 20%, 10% ou menos em peso. Alternativamente ou além disso, a combinação da cera de carnaúba e do estearato de magnésio está presente em uma quantidade de pelo menos 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 90%, 90% ou mais em peso.

[0083] Em algumas modalidades, o treonato de magnésio está presente em uma quantidade de inferior a cerca de 77% em peso, e uma combinação da cera de carnaúba e do estearato de magnésio está presente em uma quantidade de inferior a cerca de 15% em peso. Em algumas modalidades, o treonato de magnésio está presente em uma quantidade de inferior a cerca de 60% em peso, e uma combinação da cera de carnaúba e do estearato de magnésio está presente em uma quantidade de inferior a cerca de 15% em peso. Em algumas

modalidades, o treonato de magnésio está presente em uma quantidade entre cerca de 40% e 60% em peso, e a combinação da cera de carnaúba e do estearato de magnésio está presente em uma quantidade entre cerca de 10% e 15% em peso. Em algumas modalidades, o treonato de magnésio está presente em uma quantidade entre cerca de 50% e 55% em peso, e a combinação da cera de carnaúba e do estearato de magnésio está presente em uma quantidade entre cerca de 10% e 15% em peso. Em algumas modalidades, o treonato de magnésio está presente em uma quantidade de cerca de 53% em peso, e a combinação da cera de carnaúba e do estearato de magnésio está presente em uma quantidade entre cerca de 12% em peso.

[0084] Em algumas modalidades, a forma de dosagem compreende um agente adicional.

[0085] Em algumas modalidades, o agente adicional é um carreador farmacologicamente aceitável. Em algumas modalidades, o carreador farmacologicamente aceitável é selecionado dentre o grupo que consiste em micelas, lipossomos, microsferas, nanofibras e qualquer combinação dos mesmos.

[0086] Em algumas modalidades, o agente adicional é um excipiente farmacologicamente aceitável. As composições descritas no presente documento compreendem uma ou quaisquer combinações de excipientes como, mas sem limitação, diluentes, ligantes, desintegrantes, deslizantes, lubrificantes, corantes, agentes aromatizantes, solventes, polímeros formadores de filme, plastificantes, opacificadores, antiadesivos e agentes de polimento. Em algumas modalidades, o excipiente farmacologicamente aceitável é selecionado dentre o grupo que consiste em um ligante, carga, lubrificante, auxílio de dissolução e qualquer combinação dos mesmos. Em

algumas modalidades, o excipiente farmacologicamente aceitável é selecionado dentre o grupo que consiste em lactose, celulose microcristalina, dióxido de silício, dióxido de titânico, ácido esteárico, amido, glicolato de amido de sódio, povidona, amido pré-gelatinizado, croscarmellose, etilcelulose, fosfato dicálcico, talco, sacarose, estearato de cálcio, hidroxipropilcelulose, hidroxipropil metilcelulose, shellac, óleo vegetal hidrogenado, cera de abelha, e qualquer combinação dos mesmos.

[081] Em algumas modalidades, as composições descritas no presente documento são formuladas com o uso de qualquer um dos seguintes excipientes ou combinações dos mesmos.

TABELA 1

Excipientes exemplificativos		
Nome de excipiente	Nome de produto químico	Função exemplificativa
PH102	Avicel Microcristalina	Celulose Carga, ligante, absorção por capilaridade, desintegrante
PH101	Avicel Microcristalina	Celulose Carga, ligante, desintegrante
Excipiente RS-30D	Eudragit ilato Poli(acrilato de etila), metacrilat	Polimetacr filme, ligante de comprimido, comprimido diluyente;

		o de metila, metacrilat o de timetilamonioetila cloreto) 1:2:0,1	Polímero de controle de taxa para liberação estendida
el K100M CR	Methoc Premium	Hidroxi pil metilcelulose	Polímero de controle de taxa para liberação estendida; ligante; agente de aumento de viscosidade
el K100M	Methoc	Hidroxi pil metilcelulose	Polímero de controle de taxa para liberação estendida; ligante; agente de aumento de viscosidade
	Talco	Talco	Controle de dissolução; antiaderente, deslizante
	Citrat	Citrato de	Plastifican

o de trietila	trietila	te
el E5	Methoc pil metilcelulose	Hidroxi Formador de filme
®	Opadry pil metilcelulose	Sistema de revestimento personalizado de uma etapa que combina polímero, plastificante e, se desejável, pigmento em um concentrado seco.
ase®	Surele de aquosa	Dispersão etilcelulose Polímero formador de filme; plastificante e estabilizad ores. Revestimento de polímero de controle de taxa.

[082] Em algumas modalidades, as composições de magnésio descritas no presente documento incluem um carreador como um solvente, mídia de dispersão, revestimentos, agentes antibacterianos e antifúngicos, agentes de atraso isotônico e de absorção. O uso de tais meios e agentes para substâncias farmacologicamente ativas é bem conhecido na técnica. Os sais

aceitáveis também podem ser usados na composição, por exemplo, sais minerais, como cloridratos, bromidratos, fosfatos ou sulfatos, assim como os sais de ácidos orgânicos, como acetatos, proprionatos, malonatos ou benzoatos. Em algumas modalidades, a composição também contém líquidos, como água, solução salina, glicerol e etanol, assim como substâncias, como agentes umectantes, agentes emulsificantes, ou agentes tamponantes de pH. Lipossomos, como aqueles descritos na Patente nº U.S. 5.422.120, os pedidos PCT nº WO 95/13796 ou WO 91/14445, ou a patente europeia nº EP 524,968 B1, também podem ser usados como um carreador.

[083] Em algumas modalidades, um material adicional é adicionado ao treonato de magnésio como um agente de aumento de compressibilidade. Tais materiais adicionais incluem dióxidos de silício, óxidos de metal não silício, amidos, derivados de amido, tensoativos, óxidos de polialquileno, éteres de celulose A, ésteres de celulosas, misturas dos mesmos e semelhantes. Materiais adicionais específicos que podem ser incluídos na pasta fluida aquosa (e, conseqüentemente, no excipiente de celulose microcristalina aglomerada resultante) são óxido de alumínio, ácido esteárico, caulim, polidimetilsiloxano, gel de sílica, dióxido de titânio, terra diatomácea, amido pré-gelatinizado, amido de milho, amido de milho de alto teor de amilose, amido de milho de alto teor de amilopectina, glicolato de amido de sódio, amido hidroxilado, amido de batata modificado, misturas dos mesmos e semelhantes. Esses aditivos podem ser incluídos em quantidades desejáveis que aparentam ser aquelas versadas na técnica.

[084] Além de um ou mais ingredientes ativos,

aditivos adicionais conhecidos por aqueles versados na técnica podem ser adicionados ao excipiente inovador antes da preparação do produto final. Por exemplo, se desejável, qualquer material solúvel geralmente aceitado ou carga inerte insolúvel (diluyente) pode ser incluído no produto final (por exemplo, uma forma de dosagem sólida). Em algumas modalidades, tais cargas inertes compreendem um monossacarídeo, um dissacarídeo, um álcool poli-hídrico, fosfatos inorgânicos, sulfatos ou carbonatos, e/ou misturas dos mesmos. Os exemplos de cargas inertes incluem sacarose, dextrose, lactose, xilitol, frutose, sorbitol, fosfato de cálcio, sulfato de cálcio, carbonato de cálcio, celulose microcristalina, misturas dos mesmos e semelhantes.

[085] Em algumas modalidades, a composição compreende um excipiente que é um material dilatável, como um hidrogel em quantidades que podem dilatar e se expandir. Os exemplos de materiais incháveis incluem polímeros hidrofílicos que são levemente reticulados, como reticulações formadas por ligação covalente ou iônica, que interage com água e fluidos biológicos aquosos e incham ou expandem para algum estado de equilíbrio. Os materiais dilatáveis, como hidrogéis, exibem a capacidade para dilatar em água e retêm uma fração significativa de água em sua estrutura e, quando reticulados, não dissolvem na água. Os polímeros dilatáveis podem dilatar ou expandir a um grau muito alto, exibindo um aumento de volume de 2 a 50 vezes. Os exemplos específicos de materiais poliméricos hidrofílicos incluem poli(hidroxialquil metacrilato), poli(N-vinil-2-pirrolidona), hidrogéis aniônicos e catiônicos, complexos de polieletrólitos, poli(álcool vinílico) que tem um baixo teor de acetato residual

e reticulado com glioxal, formaldeído, ou glutaraldeído, metil celulose reticulada com dialdeído, uma mistura de ágar reticulada e carboximetil celulose, um copolímero dilatável em água insolúvel em água produzido formando-se uma dispersão de copolímero finamente dividido de anidrido maleico com estireno, etileno, propileno, butileno, ou isobutileno reticulado com de 0,001 a cerca de 0,5 moles de um agente de reticulação poli-insaturado por mol de anidrido maleico no copolímero, polímeros dilatáveis em água de N-vinil lactamas, óxidos de polietileno reticulados, e semelhantes. Outros exemplos de materiais dilatáveis incluem hidrogéis que exibem uma reticulação de 0,05 a 60%, hidrogéis hidrofílicos conhecidos como polímero carboxiácido Carbopol.™, poliacrilamidas Cyanamer.™, polímeros anidridos indeno-maleicos dilatáveis em água reticulados, ácido poliacrílico Good-rite.™, óxido de polietileno, copolímeros de enxerto de amido, polímero de acrilato Aqua-Keeps.™, poliglucano reticulado de diéster, e semelhantes. Os métodos para testar materiais dilatáveis em relação à pressão de inibição de polímero e interação de interface de hidrogel-água são descritos na Patente nº U.S. 4.327.725 emitido em 4 de maio de 1982, intitulada "Osmotic device with hidrogel driving member".

[086] Em algumas modalidades, as formas de dosagem descritas no presente documento também contêm quantidades eficazes de agentes corantes, (por exemplo, dióxido de titânio, F.D. & C. e D. & C. corantes; consultar a Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, Volume 5, páginas 857 a 884, incorporado ao presente documento a título de referência), estabilizantes, ligantes, agentes de controle

de odor e conservantes.

[087] Em algumas modalidades, o agente adicional é um agente nutricionalmente ativo. Em algumas modalidades, o agente nutricionalmente ativo é selecionado dentre o grupo que consiste em um material que contém cálcio, uma erva, um tempero, vitamina A, vitamina B, vitamina C, vitamina D, vitamina E, vitamina K, niacina, ácido fólico, biotina, um mineral e qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, o agente adicional é um precursor de treonato.

[088] Um exemplo de um comprimido de liberação rápida (Fórmula A) é mostrado no **Exemplo 1**. O comprimido de Fórmula A compreende L-treonato de magnésio (450 mg) como composição de magnésio, cera de carnaúba como ligante, estearato de magnésio como lubrificante, e um revestimento que compreende talco como pós inertes e óleo vegetal hidrogenado. Uma razão de peso entre uma cera de carnaúba e o estearato de magnésio é 12.

[089] Um exemplo de um comprimido de liberação sustentada (Fórmula B) é mostrado no **Exemplo 2**. O comprimido de Fórmula B compreende L-treonato de magnésio (500 mg) como composição de magnésio, cera de carnaúba como ligante, estearato de magnésio como lubrificante, e um revestimento que compreende talco como pós inertes e óleo vegetal hidrogenado. Uma razão de peso entre uma cera de carnaúba e o estearato de magnésio é 20. Os perfis de dissolução in vitro da Fórmula B no pH 1,1 (denotado como 114), 4,5 (denotado como 124) e 6,8 (denotado como 144) são mostrados nas **FIG. 1A, 1B e 1C**. Para Fórmula B, o perfil de liberação de ácido treônico, que pode ser substancialmente equivalente ao perfil de liberação de magnésio, esteve na faixa entre (i) cerca de 10 a 50% em cerca

de 1 hora, (ii) cerca de 10 a 60% em cerca de 2 horas, (iii) cerca de 20 a 80% em cerca de 4 horas, (iv) cerca de 50 a 90% em cerca de 6 horas, e (v) maior que ou igual a cerca de 95% em cerca de 8 horas conforme medido com o uso de um sistema de dissolução do tipo II USP (pá) a 75 rpm, a uma temperatura de cerca de 37 °C, em pH 1,1, 4,5 e 6,8.

[090] Outro exemplo de um comprimido de liberação controlada (Fórmula C) é mostrado no **Exemplo 3**. O comprimido de Fórmula C compreende L-treonato de magnésio (450 mg ou 500 mg) como composição de magnésio, povidona K-90 como ligante, celulose microcristalina como deslizante, dióxido de silício coloidal como carga, carbopol e carboxil metil celulose como materiais dilatáveis, amido Starcap, lubrificante de estearato de magnésio, e talco como pós inertes. Os perfis de dissolução in vitro da Fórmula C em pH 1,1 (denotado como 116) e 4,5 (denotado como 126) são mostrados nas **FIG. 1A, 1B, e 1D**. Para a Fórmula C, o perfil de liberação de ácido treônico, que pode ser substancialmente equivalente ao perfil de liberação de magnésio, esteve na faixa entre (i) cerca de 10 a 30% em cerca de 1 hora, (ii) cerca de 20 a 50% em cerca de 2 horas, (iii) cerca de 40 a 60% em cerca de 4 horas, (iv) maior que ou igual a cerca de 70% em cerca de 8 horas, e (v) maior que ou igual a cerca de 80% em cerca de 12 horas conforme medido com o uso de a sistema de dissolução do tipo II USP (pá) a 75 rpm, a uma temperatura de cerca de 37 °C, em pH 1,1 e 4,5.

[091] Outro exemplo de uma forma de dosagem é mostrado no **Exemplo 7**. O comprimido de Fórmula D compreende uma porção intragranular e uma porção extragranular. O perfil de dissolução in vitro da Fórmula D é mostrado na **FIG. 6**.

[092] Exemplos de perfis de concentração

plasmática in vivo de formas de dosagem que compreendem treonato de magnésio (Fórmula A, Fórmula B, e Fórmula C) são mostrados no **Exemplo 4**. Em um experimento, os indivíduos humanos receberam três comprimidos de Fórmula A, Fórmula B e Fórmula C, que recebem um total de cerca de 1.350 a 1.500 mg de L-treonato de magnésio. Alguns dos indivíduos jejuaram (estado de jejum) por pelo menos 10 horas antes da administração oral dos comprimidos. Alguns dos indivíduos consumiram um café-da-manhã de alto teor de gordura e calorias em 30 minutos ("estado alimentado") antes da administração oral dos comprimidos. As amostras sanguíneas coletadas em pré-dosagem (linha de base) e em vários intervalos de tempo até 24 horas pós-dosagem. Os perfis de concentração plasmática in vivo resultantes são mostrados nas **FIG. 2A a 2F**. Em um estado de jejum, a administração oral de Fórmula C exibiu a AUC_{0-24} média maior (82,3 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) em relação àquela da Fórmula B (66,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) e Fórmula A (79,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) (**FIG. 2A**). Em um estado alimentado, a administração oral de Fórmula C exibiu a AUC_{0-24} média maior (112,1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) em relação àquela da Fórmula B (103,3 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) e Fórmula A (98,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) (**FIG. 2B**). Para todas as três formas de dosagem (Fórmula A, Fórmula B, e Fórmula C), a administração das formas de dosagem quando os indivíduos estiveram em um estado alimentado rendeu uma AUC_{0-24} média mais alta do que quando os indivíduos estiveram em um estado de jejum (**FIG. 2C a 2E**). No estado alimentado, a administração de Fórmula B rendeu a C_{max} média mais baixa (16,1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$), e o T_{max} médio mais alto (5,3 h) em relação àqueles da Fórmula A ou Fórmula C (Tabela 2). No estado alimentado, o perfil de concentração plasmática in vivo da Fórmula B rendeu um valor

de curdose mais baixo do que o da Fórmula A (**FIG. 2F**). Sem se atrelar à teoria, uma curdose mais baixa do perfil de concentração plasmática in vivo de Fórmula B pode indicar uma liberação mais lenta do ingrediente ativo (L-treonato de magnésio) na circulação em relação àquela da Fórmula A.

[093] Também é fornecido um método para tratar uma doença, distúrbio, síndrome ou afecção em um paciente com necessidade do mesmo, que compreende administrar oralmente uma forma de dosagem descrita no presente documento.

[094] Em algumas modalidades, a forma de dosagem que compreende treonato de magnésio é administrada duas vezes por dia. Em algumas modalidades, a forma de dosagem é administrada mais do que duas vezes por dia. A forma de dosagem é administrada três vezes ou mais por dia. Em algumas modalidades, a forma de dosagem é administrada em um intervalo de 12 horas.

[095] Em algumas modalidades, uma administração diária da forma de dosagem é repetida por pelo menos cerca de 5 dias (d). Em algumas modalidades, a forma de dosagem é administrada por pelo menos cerca de 15 dias. A administração diária da forma de dosagem é repetida por pelo menos cerca de 5 d, 6 d, 7 d, 8 d, 9 d, 10 d, 11 d, 12 d, 13 d, 14 d, 15 d, 16 d, 17 d, 18 d, 19 d, 20 d, 21 d, 22 d, 23 d, 24 d, 25 d ou mais. Em algumas modalidades, a administração da forma de dosagem é repetida uma vez por semana, duas vezes por semana, três vezes por semana, quatro vezes por semana, cinco vezes por semana, seis vezes por semana ou sete vezes por semana. Em algumas modalidades, a administração da forma de dosagem é repetida uma vez por mês, duas vezes por mês, três vezes por mês, quatro vezes por mês, cinco vezes por mês, seis vezes por

mês, sete vezes por mês ou mais. Em algumas modalidades, a administração da forma de dosagem (por exemplo, diariamente) é repetida por pelo menos cerca de 1 mês, pelo menos cerca de 2 meses, pelo menos cerca de 3 meses, pelo menos cerca de 4 meses, pelo menos cerca de 5 meses, ou pelo menos cerca de 6 meses ou mais. Em algumas modalidades, a administração da forma de dosagem é repetida de maneira contínua por uma vida útil.

[096] Em algumas modalidades, a forma de dosagem é administrada duas vezes por dia com alimentos. Em algumas modalidades, a forma de dosagem é administrada a um paciente em um estado alimentado. Em algumas modalidades, o método compreende adicionalmente submeter o paciente a um jejum por pelo menos cerca de 4 horas após administrar oralmente a forma de dosagem. Em algumas modalidades, a forma de dosagem é administrada em um intervalo de 12 horas com alimentos. Em algumas modalidades, o paciente consome uma refeição cerca de 0,5 h a cerca de 4 h antes da administração de forma de dosagem. Em algumas modalidades, o paciente consome uma refeição pelo menos cerca de 0,5 h antes da administração de forma de dosagem. Em algumas modalidades, o paciente consome uma refeição no máximo cerca de 4 h antes da administração de forma de dosagem. Em algumas modalidades, o paciente consome uma refeição cerca de 0,5 h a cerca de 1 h, cerca de 0,5 h a cerca de 1,5 h, cerca de 0,5 h a cerca de 2 h, cerca de 0,5 h a cerca de 2,5 h, cerca de 0,5 h a cerca de 3 h, cerca de 0,5 h a cerca de 3,5 h, cerca de 0,5 h a cerca de 4 h, cerca de 1 h a cerca de 1,5 h, cerca de 1 h a cerca de 2 h, cerca de 1 h a cerca de 2,5 h, cerca de 1 h a cerca de 3 h, cerca de 1 h a cerca de 3,5 h, cerca de 1 h a cerca de 4 h, cerca de 1,5 h a cerca de 2 h, cerca de 1,5 h a cerca de 2,5 h, cerca de 1,5 h a cerca

de 3 h, cerca de 1,5 h a cerca de 3,5 h, cerca de 1,5 h a cerca de 4 h, cerca de 2 h a cerca de 2,5 h, cerca de 2 h a cerca de 3 h, cerca de 2 h a cerca de 3,5 h, cerca de 2 h a cerca de 4 h, cerca de 2,5 h a cerca de 3 h, cerca de 2,5 h a cerca de 3,5 h, cerca de 2,5 h a cerca de 4 h, cerca de 3 h a cerca de 3,5 h, cerca de 3 h a cerca de 4 h, ou cerca de 3,5 h a cerca de 4 h antes da administração de forma de dosagem. Em algumas modalidades, o paciente consome uma refeição cerca de 0,5 h, cerca de 1 h, cerca de 1,5 h, cerca de 2 h, cerca de 2,5 h, cerca de 3 h, cerca de 3,5 h, ou cerca de 4 h antes da administração de forma de dosagem.

[097] Em algumas modalidades, o paciente sofre de uma doença, distúrbio, síndrome ou afecção escolhido dentre doença cardiovascular, distúrbio neurodegenerativo, distúrbio do sono, distúrbio neurológico, danos aos nervos, distúrbio do desenvolvimento/distúrbio do espectro autista, doença autoimune, distúrbio genético, doença reumática, doença inflamatória e trauma físico.

[098] Em algumas modalidades, o paciente sofre de comprometimento cognitivo leve, perda de memória de curto prazo, perda de memória de longo prazo, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington, autismo, esquizofrenia, declínio da capacidade cognitiva, depressão, demência, distúrbio de déficit de atenção com hiperatividade (ADHD), esclerose lateral amiotrófica (ALS), Esclerose Múltipla (MS), diabetes, doença cardiovascular, hipertensão, enxaqueca, glaucoma, distúrbio do humor, estresse, ansiedade, depressão, distúrbio do sono, psicose, distúrbio metabólico, fadiga, câncer, HIV, hepatite, lesão na medula espinhal, recuperação pós-cirurgia, distúrbio de estresse pós-

traumático, artrite, dor neuropática, inflamação, tremor e fibromialgia. Em algumas modalidades, o paciente sofre de declínio cognitivo como efeito secundário de doença ou tratamento médico (doença de HIV, câncer, quimioterapia). A suplementação de magnésio também pode ser útil em manter, intensificar e/ou melhorar as afecções que podem resultar em perda de magnésio corporal, incluindo, mas sem limitação, alcoolismo, anorexia, bulimia, síndromes metabólicas e nutrição insatisfatória.

[099] Em algumas modalidades, o paciente é um adulto.

[100] Em algumas modalidades, o método compreende adicionalmente determinar uma concentração fisiológica de ácido treônico no paciente antes de administrar oralmente a forma de dosagem que compreende treonato de magnésio. Em algumas modalidades, o método compreende adicionalmente determinar pelo menos uma concentração fisiológica adicional de ácido treônico no paciente subsequente a administrar oralmente a forma de dosagem. Em algumas modalidades, a concentração fisiológica é concentração sérica, concentração plasmática, concentração de urina, ou concentração de fluido cefalorraquidiano. Em algumas modalidades, a pelo menos uma concentração fisiológica adicional de ácido treônico e/ou magnésio é determinada em cerca de 0,5 h, cerca de 1 h, cerca de 1,5 h, cerca de 2 h, cerca de 2,5 h, cerca de 3 h, cerca de 3,5 h, cerca de 4 h, cerca de 4,5 h, cerca de 5 h, cerca de 6 h, cerca de 7 h, cerca de 8 h, cerca de 9 h, cerca de 10 h, cerca de 11 h, cerca de 12 h, cerca de 13 h, cerca de 14 h, cerca de 15 h, cerca de 16 h, cerca de 17 h, cerca de 18 h, cerca de 19 h, cerca de 20 h,

cerca de 21 h, cerca de 22 h e/ou cerca de 23 h pós-dosagem.

[101] A forma de dosagem B revelada no presente documento exhibe efeito fisiológico superior em comparação com uma dose de liberação rápida (forma de dosagem A) de treonato de magnésio quando administrado *in vivo*. Tais efeitos fisiológicos melhorados incluindo, mas sem limitação, melhora de humor e função cognitiva, como memória de trabalho, velocidade de processamento e flexibilidade cognitiva (consultar **FIG. 5**).

[102] Um exemplo do efeito de dosagem de fármaco por TBW e LBM de um indivíduo é mostrado na **FIG. 4**. Em dois experimentos, indivíduos humanos masculinos e femininos receberam uma forma de dosagem que compreende L-treonato de magnésio diariamente por 9 a 12 semanas. No primeiro experimento, a dosagem da forma de dosagem foi definida para corresponder a (1) aproximadamente 1,5 g de L-treonato de magnésio por dia (1,5 g/dia) para indivíduos entre 50 e 70 kg de TBW, e (2) aproximadamente 2 g de L-treonato de magnésio por dia (2 g/dia) para indivíduos entre 70 e 100 kg de TBW. Os indivíduos masculinos e femininos entre as idades de 50 a 70 foram administrados com L-treonato de magnésio por 12 semanas. Após a administração de L-treonato de magnésio, a eficácia na melhora de capacidade cognitiva geral foi determinada por mudança no desempenho em uma Bateria de Testes Neuropsicológicos (NTB) compreendida de quatro testes cognitivos validados, incluindo função executiva, memória de trabalho, atenção e memória episódica. A pontuação de NTB pode ser representada como uma pontuação compósita das pontuações padronizadas combinadas (pontuação z) da população de teste clínico a partir dos testes cognitivos individuais. No segundo

experimento, pacientes masculinos e femininos com esquizofrenia entre as idades de 18 a 55 anos receberam 2 g de L-treonato de magnésio por dia (2 g/dia). Após a administração de L-treonato de magnésio por 9 semanas, a eficácia na melhora de capacidade cognitiva geral foi determinada por mudança no desempenho na bateria cognitiva de consenso MATRICS (MCCB). MCCB também pode ser representado como uma pontuação z. Para avaliar os efeitos gerais de L-treonato de magnésio nos dois estudos, os dados dos dois estudos foram combinados com o uso de mudança de pontuações z da linha de base. Os indivíduos foram caracterizados em grupos de alta e baixa dosagem que foram definidos com base na dosagem mediana/dia por TBW e por LBM para todos os indivíduos em ambos os estudos. A dosagem mediana/dia por TBW foi aproximadamente 24 mg/kg de TBW/dia e a dosagem mediana/dia por LBM como aproximadamente 35 mg/Kg LBM/dia. Quando as pontuações dos indivíduos foram categorizadas por alta dosagem e baixa dosagem por TBW, os indivíduos que receberam uma alta dosagem do fármaco (mais do que 24 mg/kg de TBW/dia) não tiveram desempenho melhor do que indivíduos que receberam uma baixa dosagem do fármaco (inferior a 24 mg/kg de TBW/dia) (**FIG. 4**, gráfico 410). Alternativamente, quando os indivíduos foram categorizados por alta dosagem e baixa dosagem por LBM, os indivíduos que receberam uma alta dosagem do fármaco (mais do que 35 mg/kg de LBM/dia) exibiram uma melhora significativamente mais alta na capacidade cognitiva geral do que indivíduos que receberam uma baixa dosagem do fármaco (inferior a 35 mg/kg de LBM/dia) (**FIG. 4B**, gráfico 420). Sem se atrelar à teoria, uma dosagem estimativa de treonato de magnésio em cerca de 35 mg/kg de LBM/dia por um ou mais dias pode ser uma dosagem terapêutica mínima para

melhorar a capacidade cognitiva.

[103] Um exemplo de diferenças em eficácia entre formas de dosagem diferentes é mostrado na **FIG. 5**. Conforme indicado na **FIG. 5A**, indivíduos que foram tratados com a forma de dosagem de liberação sustentada (Fórmula B), que tem índice de flutuação mais baixo, exibiram uma pontuação z de humor melhor do que aqueles que foram tratados com a forma de dosagem de liberação rápida (Fórmula A) ou placebo (pontuação de humor mais alta indica humor melhor). Adicionalmente, conforme mostrado na **FIG. 5B** e **5C**, apenas os indivíduos que foram tratados com a forma de dosagem de liberação sustentada (Fórmula B) exibiram uma pontuação z de composto e pontuação z de intervalo posterior significativamente mais altas do que naqueles que foram tratados com placebo. Sem se atrelar à teoria, a forma de dosagem com certo índice de flutuação pode melhorar de modo eficaz a capacidade cognitiva.

[104] Também é fornecido um método para produzir uma forma de dosagem que compreende treonato de magnésio. Em algumas modalidades, o método para produzir a forma de dosagem compreende que forma uma mistura que compreende o treonato de magnésio e um agente adicional. Em algumas modalidades, o método para produzir a forma de dosagem compreende formular adicionalmente a mistura para formar a forma de dosagem. Em algumas modalidades, a forma de dosagem compreende treonato de magnésio em uma quantidade entre cerca de 400 a 2.000 mg.

[105] Os tabletes são feitos por métodos conhecidos na técnica e, em algumas modalidades, compreendem adicionalmente ligantes, cargas, lubrificantes, diluentes, agentes desintegrantes (auxílios de dissolução), corantes, agentes aromatizantes, agentes indutores de fluxo, agentes de

fusão, cujas muitas variedades são conhecidas na técnica. Em algumas modalidades, as formas de dosagem têm um revestimento de filme para proteger os componentes da composição de suplemento de contraíon de magnésio de um ou mais dentre umidificação, oxigênio e luz ou para mascarar qualquer gosto ou aparência indesejável. Os agentes de revestimento adequados incluem, por exemplo, celulose, hidroxipropilmetil celulose, croscarmelose e etilcelulose. Em algumas modalidades, a forma de dosagem compreende uma pluralidade de microesferas encapsuladas em uma cápsula. Tal formato pode ser usado como uma formulação de liberação estendida. Outras formas de comprimidos também podem ser formuladas em formato de liberação estendida. Os métodos para produzir comprimidos de liberação estendida, incluindo liberação controlada e liberação sustentada, são conhecidos na técnica, por exemplo, consultar Publicações de Patente nº U.S. 2006/051416 e 2007/0065512, ou outras referências reveladas no presente documento.

[106] Em algumas modalidades, a forma de dosagem é feita misturando-se um pó que compreende magnésio (Mg) e treonato (T), ambos os quais podem estar presentes em uma forma de sal, com um polímero em uma quantidade suficiente para criar partículas que compreendem o magnésio (Mg), o treonato (T), e o polímero, em que as partículas são de um tamanho suficiente para ser retido por uma peneira de 12 mesh. Em algumas modalidades, o método compreende adicionalmente: filtrar as partículas para remover treonato não ligado com o uso da peneira de 12 mesh; secar as partículas; adicionar uma quantidade aceitável de lubrificante às partículas; comprimir as partículas em uma ou mais pílulas de tamanho total entre cerca de 100 mg e cerca de 2.000 mg e revestir a uma ou mais

pílulas com um revestimento de polímero que compreende um ou mais dentre polivinilpirrolidona, acetato de polivinila e propileno glicol. Em algumas modalidades, as pílulas são feitas com um teor de magnésio elementar de cerca de 10 mg a cerca de 200 mg.

[107] Em algumas modalidades, as formas de dosagem compreendem uma pluralidade de microesferas, em que cada microesfera inclui um núcleo que tem um diâmetro de cerca de 1 micrômetro (μm) a cerca de 1.000 μm e o núcleo inclui um ingrediente ativo que compreende magnésio ou um sal do mesmo na faixa de cerca de 15 a cerca de 350 miligramas (mg) de magnésio (Mg)/grama (g) da forma de dosagem, em que as formas de dosagem incluem inferior a cerca de 2,5% de aduto e tem uma taxa de dissolução do ingrediente ativo de mais do que cerca de 80% dentro dos primeiros 60 minutos após a entrada das formas de dosagem em um ambiente de uso. Em algumas modalidades, a taxa de dissolução é mais do que cerca de 80% em 30 minutos.

[108] Em algumas modalidades, cada microesfera inclui um núcleo e um ingrediente ativo que compreende magnésio. Em algumas modalidades, uma forma de microesfera adequada de magnésio compreende magnésio e treonato misturados por adição com componentes solúveis, por exemplo, açúcares (por exemplo, sacarose, manitol, etc.), polímeros (por exemplo, polietileno glicol, hidroxipropil celulose, hidroxipropil metil celulose, etc.), tensoativos (lauril sulfato de sódio, chremophor, tweens, spans, pluronics e semelhantes), componentes deslizantes insolúveis (celulose microcristalina, cálcio fosfato, talco, sílica fumada e semelhantes), material de revestimento (exemplos de materiais

de revestimento são polietileno glicol, hidroxipropil metil celulose, cera, ácidos graxos, etc.), dispersões em material adequado (exemplos são cera, polímeros, óleos fisiologicamente aceitáveis, agentes solúveis, etc.) ou combinações dos supracitados.

[109] De acordo com algumas modalidades, o núcleo inclui esferas de açúcar (sementes nonpareil), celulose microcristalina ou manitol. Em algumas modalidades, o núcleo é uma esfera de açúcar, USP (Paulaur Cranbury, N.J.). Em algumas modalidades, o tamanho de partícula do núcleo está na faixa de cerca de 1 μm a cerca de 1.000 μm . Em algumas modalidades, o tamanho de partícula do núcleo está na faixa de cerca de 300 μm a cerca de 900 μm . Em algumas modalidades, o tamanho de partícula do núcleo está na faixa de cerca de 450 μm a cerca de 825 μm . Em algumas modalidades, o núcleo é revestido para evitar a interação entre o núcleo e o ingrediente ativo. Por exemplo, materiais de revestimento adequado incluem, mas sem limitação, polietileno glicol, hidroxipropil metil celulose, cera, ácidos graxos, etc.

[110] Em algumas modalidades, as esferas compreendem uma porção da forma de dosagem na faixa de cerca de 50 mg/g a cerca de 500 mg/g, como de cerca de 60 mg de magnésio elementar por g de forma de dosagem (isto é, 60 mg de Mg/g), a cerca de 100 mg magnésio elementar por g de forma de dosagem (isto é, 100 mg de Mg/g). A fração da microesfera dependerá da quantidade de constituintes adicionais, se houver, usados na forma de dosagem.

[111] O núcleo pode ser revestido com magnésio, por exemplo, treonato de magnésio. Em algumas modalidades, treonato de magnésio está presente em quantidades de cerca de

150 mg/g (ou 12,4 mg de Mg/g) a cerca de 950 mg/g (ou 78,4 mg de Mg/g), como de cerca de 500 a 900 mg/g (ou 41,2 a 74,3 mg de Mg/g) com base no peso da microesfera de liberação rápida inteira. Em outras modalidades, o magnésio está presente em quantidades de cerca de 15 a 300 mg/g, como de cerca de 25 a cerca de 250 mg/g.

[112] Em algumas modalidades, o treonato de magnésio é adicionado a uma mistura de um ligante e um deslizando antes de revestir o núcleo. Em algumas modalidades, o deslizando é selecionado dentre, mas sem limitação, celulose microcristalina, cálcio fosfato, talco e sílica fumada. Os deslizandoes podem ser usados em quantidades na faixa de 1,5 mg/g a cerca de 35 mg/g. Em algumas modalidades, os deslizandoes estão na faixa de cerca de 1,5 mg/g a cerca de 30 mg/g. Em algumas modalidades, os deslizandoes estão na faixa de cerca de 2,5 mg/g a cerca de 25 mg/g. Em algumas modalidades, a faixa de deslizando é de cerca de 5 mg/g a cerca de 30 mg/g.

[113] Em algumas modalidades, o ligante é selecionado dentre, mas sem limitação, povidona (PVP), croscarmelose, etilcelulose, hidroxipropil metilcelulose (HPMC, Opadry), hidroxipropil celulose (HPC) ou combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, quando o ligante é HPMC, o ligante está presente em uma quantidade na faixa de cerca de 15 mg/g a cerca de 30 mg/g, como de cerca de 15 mg/g a cerca de 25 mg/g. Em algumas modalidades, quando o ligante é povidona, o ligante está presente em uma quantidade de cerca de 1,5 mg/g a cerca de 35 mg/g, como de cerca de 5 mg/g a cerca de 30 mg/g.

[114] A mistura de ingrediente ativo e ligante/água/deslizando pode ser preparada misturando-se, por

exemplo, com um agitador, por pelo menos 15 minutos, por pelo menos 30 minutos, ou por pelo menos uma hora. Os componentes também podem ser combinados por métodos incluindo mesclagem, mistura, dissolução e evaporação, ou usando-se suspensões.

[115] Em algumas modalidades, a mistura de ingrediente ativo/ligante/inativos é depositada em um núcleo, aglomerada de modo úmido e extrudada, granulada ou seca por aspensão. Em algumas modalidades, as esferas de açúcar são pré-aquecidas a uma temperatura na faixa de cerca de 40 °C a cerca de 55° C antes da aplicação da mistura. Em algumas modalidades, o núcleo é revestido com de cerca de 2% em peso/peso (p/p) a cerca de 10% em p/p de revestimento de vedação antes de aplicar a camada ativa. Em algumas modalidades, o revestimento de vedação é qualquer revestimento aplicável que pode separar quaisquer ingredientes ativos do núcleo, por exemplo, revestimentos de polímero, como Eudragit®, HPMC, HPC, ou combinações dos mesmos.

[116] Em algumas modalidades, a esfera de açúcar é revestida com um revestidor de leito fluidizado conhecido na técnica, por exemplo, um Revestidor Granulador de Pó Glatt, GPCG3 (Ramsey, N.Y.). Condições de revestimento, como velocidade de ar, taxa de aspensão e pressão de atomização são tipicamente controladas conforme observado e conhecido por aqueles versados na técnica. Em algumas modalidades, a temperatura está na faixa de cerca de 43 °C a cerca de 51° C. Em algumas modalidades, a velocidade de ar está na faixa de cerca de 5 a cerca de 9 metros por segundo (m/s). A taxa de aspensão está na faixa de cerca de 9 a cerca de 42 gramas por minuto (g/min). A pressão de atomização pode estar na faixa de cerca de 0,15 MPa a cerca de 0,20 MPa (1,5 a cerca de 2,0 bar).

As microesferas são, então, secas no leito fluidizado do aparelho de revestimento a uma temperatura de cerca de 45° C a cerca de 50° C por pelo menos 5 minutos. Em algumas modalidades, as microesferas são secas por pelo menos 15 minutos, ou por pelo menos 30 minutos. Uma pessoa versada na técnica reconhecerá que muitas condições operacionais alternadas e vários tipos de equipamentos também podem ser usados.

[117] Uma vez que as microesferas são formadas como núcleos que contêm treonato de magnésio conforme fornecido no presente documento, as microesferas podem ser opcional e adicionalmente revestidas com um revestimento de vedação. Em algumas modalidades, o revestimento de vedação é um polímero ou uma combinação de polímeros que pode ser projetada para ser dependente ou independente de pH. Em algumas modalidades, o polímero para o revestimento de vedação é selecionado dentre, mas sem limitação, HPMC (Opadry®, Colorcon, Pa.), HPC, Eudragit® RL, Eudragit® E100, Eudragit® E 12,5, Eudragit®, E PO, Eudragit® NE (por exemplo, NE 30D ou NE 40D) e combinações de dois ou mais dos supracitados. Esses polímeros são insolúveis em meios aquosos, mas exibem dilatação independente de pH em contato com fluidos aquosos. Em algumas modalidades, as microesferas são revestidas com polímeros dependentes de pH, solúveis a um pH, como acima de 5. Nas formulações de liberação rápida, o polímero de revestimento de vedação está presente em quantidades na faixa de cerca de 0% em p/p a cerca de 40% em p/p, como de cerca de 0% em p/p a cerca de 10% em p/p, por exemplo, de cerca de 0% em p/p a cerca de 3% em p/p.

[118] Alternativamente, os núcleos são revestidos com um revestimento de desintegração ou dissolução

rápidas, com propósitos estéticos, manipulação ou estabilidade. Os materiais adequados são polivinilpirrolidona, hidroxipropil celulose, hidroxipropil metil celulose, polietileno glicol, polimetacrilatos que contêm grupos amino livres, em que cada um pode estar com ou sem plastificantes, e com ou sem um agente ou carga antipegajosidade. Uma adição de cerca de 3% do peso do núcleo como material de revestimento é geralmente considerada como fornecendo um revestimento contínuo para essa faixa de tamanho. Em algumas modalidades, o revestimento externo é um polímero selecionado dentre, mas sem limitação, HPMC (Opadry®, Colorcon, Pa.), HPC, Eudragit® RL, Eudragit® E100, Eudragit® E 12,5, Eudragit® E PO, Eudragit® NE e misturas dos mesmos.

[119] Em algumas modalidades, as microesferas ou misturas de microesferas são usadas, por exemplo, em suspensões, carregadas em cápsulas, comprimidas em comprimidos, ou carregadas em sachês. Um ou mais tipos de microesferas de liberação estendida podem ser misturados e encapsulados, ou usados como um tempero no alimento do indivíduo. Em algumas modalidades, a forma de dosagem sólida oral é qualquer uma dessas formas. Em algumas modalidades, a forma de dosagem é uma cápsula. Em algumas modalidades, as microesferas são formuladas em cápsulas com o uso de uma máquina de encapsulação. Vários tamanhos de cápsula podem ser necessários para acomodar a força e peso de carga das formulações-alvo. O tamanho de cápsula está na faixa de 00 a 5 para pesos de carga na faixa de cerca de 15 mg a cerca de 630 mg.

[120] Os tamanhos de partícula da liberação rápida e componentes de microesfera de liberação estendida na

forma de dosagem dependem da tecnologia usada para preparar os mesmos. Os tamanhos de partícula de componente estão na faixa de submícrons a 500 μm para tecnologias de pó (misturas, secagem por aspersão, dispersões etc), 5 a 1.700 μm para tecnologias de revestimento (Wurster®, aspersão superior, aspersão inferior, secagem por aspersão, extrusão, sobreposição, etc.), a 1 a 40 milímetros (mm) para tecnologias de compressão.

[121] Além dos ingredientes ativos que compreendem magnésio e treonato, as formas de dosagem podem compreender quaisquer números de excipientes fisiologicamente aceitáveis, dependendo em parte do mecanismo de liberação estendida a ser usado. "Fisiologicamente aceitável" inclui entidades moleculares e composições que não produzem uma reação adversa, alérgica ou outra indesejável quando administrados a um animal, ou um ser humano, conforme apropriado, por exemplo, aqueles que são farmacologicamente aceitáveis. "Carreador fisiologicamente aceitável" inclui micelas, lipossomos, microesferas, nanofibras e qualquer combinação dos mesmos. O carreador fisiologicamente aceitável inclui quaisquer e todos os solventes, meios de dispersão, revestimentos, agentes antibacterianos e antifúngicos, agentes de atraso isotônico e semelhantes. O uso de tais meios e agentes para substâncias fisiologicamente ativas é bem conhecido na técnica. Exceto até onde qualquer meio ou agente convencional é incompatível com o ingrediente ativo, seu uso nas composições de treonato de magnésio é contemplado. Os ingredientes ativos suplementados também podem ser incorporados às composições. "Sais fisiologicamente aceitos" incluem sais de adição de ácido e que são formados com ácidos inorgânicos, como, por exemplo,

ácidos clorídrico ou fosfórico, ou tais ácidos orgânicos, como acético, oxálico, tartárico, mandélico e semelhantes. Os sais formados com os grupos carboxila livres também podem ser derivados de bases inorgânicas, como, por exemplo, sódio, potássio, amônio, cálcio ou hidróxidos férricos, e como bases orgânicas, como isopropilamina, trimetilamina, histidina, procaína e semelhantes. As técnicas gerais para formulação e administração são encontradas em "Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Vigésima Edição", Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa. Comprimidos, cápsulas, pílulas, pós, granules, drágeas, géis, pastas fluidas, pomadas, soluções, supositórios, injeções, inalantes e aerossóis são exemplos de tais formulações.

[122] A título de exemplo, a formulação oral de liberação estendida pode ser preparada com o uso de métodos adicionais conhecidos na técnica. Por exemplo, em algumas modalidades, uma forma de liberação estendida adequada das composições de treonato de magnésio fornecidas no presente documento é um comprimido matriz ou composição de cápsula. Materiais de formação de matriz adequados incluem, por exemplo, ceras (por exemplo, cera de carnaúba, cera de abelha, cera de parafina, ceresina, cera shellac, ácidos graxos e álcoois graxos), óleos (por exemplo, óleo vegetal hidrogenado), óleos endurecidos ou gorduras (por exemplo, óleo de colza endurecido, óleo de rícino, sebo de carne, óleo de palma e óleo de soja), e polímeros (por exemplo, hidroxipropil celulose, polivinilpirrolidona, hidroxipropil metil celulose e polietileno glicol). Outros materiais de compressão de matriz adequados são celulose microcristalina, celulose em pó, hidroxipropil celulose, etil celulose, com outros carreadores,

e cargas. Em algumas modalidades, os comprimidos contêm granulados, pós revestidos ou péletes. Em algumas modalidades, os comprimidos têm múltiplas camadas. Os comprimidos de múltiplas camadas são úteis quando os ingredientes ativos, por exemplo, formas diferentes de magnésio e treonato, têm perfis farmacocinéticos notavelmente diferentes. Opcionalmente, o comprimido finalizado é revestido ou não revestido.

[123] A composição de revestimento contém tipicamente um polímero de matriz insolúvel (aproximadamente 15 a 85% em peso da composição de revestimento) e um material solúvel em água (por exemplo, aproximadamente 15 a 85% em peso da composição de revestimento). Opcionalmente, um polímero entérico (aproximadamente 1 a 99% em peso da composição de revestimento) é usado ou incluído. Materiais solúveis em água adequados incluem polímeros, como polietileno glicol, hidroxipropil celulose, hidroxipropil metil celulose, polivinilpirrolidona, álcool polivinílico e materiais monoméricos, como açúcares (por exemplo, lactose, sacarose, frutose, manitol e semelhantes), sais (por exemplo, cloreto de sódio, cloreto de potássio e semelhantes), ácidos orgânicos (por exemplo, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico e ácido tartárico), e misturas dos mesmos. Os polímeros entéricos adequados incluem hidroxipropil metil celulose, acetato succinato, hidroxipropil metil celulose, ftalato, acetato ftalato de polivinila, acetato ftalato de celulose, acetato trimelitato de celulose, shellac, zeína e polimetacrilatos que contêm grupos carboxila.

[124] Em algumas modalidades, a composição de revestimento é plastificada de acordo com as propriedades da mescla de revestimento como a temperatura de transição vítrea

do componente principal ou mistura de componentes ou o solvente usado para aplicar as composições de revestimento. Os plastificantes adequados podem ser adicionados de 0 a 50% em peso da composição de revestimento e incluem, por exemplo, dietil ftalato, ésteres de citrato, polietileno glicol, glicerol, glicerídeos acetilados, ésteres de citrato acetilados, dibutilsebacato e óleo de rícino. Se desejável, a composição de revestimento pode incluir uma carga. A quantidade da carga pode ser 1% a aproximadamente 99% em peso com base no total peso da composição de revestimento e pode ser um material insolúvel, como dióxido de silício, dióxido de titânio, talco, caulim, alumina, amido, celulose em pó, composto que contém magnésio, ou poliacrilina potássica.

[125] A composição de revestimento pode ser aplicada como uma solução ou látex em solventes orgânicos ou solventes aquosos ou misturas dos mesmos. Se as soluções são aplicadas, o solvente pode estar presente em quantidades de aproximadamente 25 a 99% em peso com base no peso total de sólidos dissolvidos. Os solventes adequados são água, álcool inferior, hidrocarbonetos clorados inferiores, cetonas, ou misturas dos mesmos. Se látexes são aplicados, o solvente está presente em quantidades de aproximadamente 25 a 97% em peso com base na quantidade de material polimérico no látex. O solvente pode ser predominantemente água.

[126] Em algumas modalidades, utilizar um processo de secagem por aspersão, uma dispersão aquosa de treonato de magnésio e um agente de aumento de compressibilidade (por exemplo, um tensoativo ou dióxido de silício) é colocado junto com um volume suficiente de ar quente para produzir evaporação e secagem das gotículas líquidas. A

pasta fluida altamente dispersa é bombeável e tem capacidade para ser atomizada. A mesma é aspergida em uma corrente de ar filtrado quente, que fornece o calor para evaporação e transporta um produto seco para um dispositivo de coleta. O ar é, então, escapado com a umidificação removida. As partículas de pó secas por aspersão resultantes podem ser aproximadamente esféricas em formato e podem ser relativamente uniformes em tamanho, assim possuindo uma fluxibilidade excelente. As partículas coprocessadas não são necessariamente uniformes ou homogêneas. Outras técnicas de secagem, como secagem rápida, secagem de anel, secagem em microns, secagem de bandeja, secagem a vácuo, secagem por radiofrequência e possivelmente secagem por micro-ondas, também podem ser usadas.

[127] Alternativamente, todo ou parte do excipiente pode ser submetido a uma granulação úmida com um ingrediente ativo. Uma granulação úmida representativa inclui carregar as partículas de excipiente inovadoras para um granulador adequado, como aqueles disponíveis junto à Baker-Perkins, e granular as partículas junto com o ingrediente ativo, como com o uso de um líquido de granulação aquosa. Em algumas modalidades, uma porção da quantidade total do excipiente inovador é granulada de modo úmido com o ingrediente ativo e, após isso, a porção adicional do excipiente inovador é adicionada ao granulado. Em ainda outras modalidades, a porção adicional do excipiente inovador a ser adicionada ao granulado de excipiente/ingrediente ativo pode ser substituída por outros excipientes comumente usados por aqueles versados na técnica, dependendo do curso mediante os requisitos da formulação particular.

[128] A mistura completa, em uma quantidade

suficiente para produzir um lote uniforme de comprimidos pode, então, ser submetida à compressão em uma máquina de compressão em escala de produção convencional em pressões de compressão normal para essa máquina, por exemplo, cerca de 1.054.604 a 7.030.696 quilogramas por metro quadrado (Kg/m²) (1.500 a 10.000 libras por polegada quadrada (lbs/sq in)). A mistura não deve ser comprimida a tal grau em que exista dificuldade subsequente em sua hidratação quando exposta ao fluido gástrico.

[129] Em algumas modalidades, as composições descritas no presente documento são preparadas com o uso de formulações conforme descrito nas Patentes nº U.S. 4.606.909, 4.769.027, 4.897.268, 5.395.626, 6.919.373, 6.923.800, 6.929.803, 6.939.556, 6.797.283, 6.764.697 e 6.635.268.

[130] Além das formas de dosagem oral, as composições podem ser administradas a um indivíduo por quaisquer sistemas de administração disponíveis e eficazes. Tais sistemas de administração incluem, mas sem limitação, modos parenterais, transdérmicos, intranasais, sublinguais, transmucosais, intra-arteriais ou intradérmicos de administração em formulações de unidade de dosagem que contêm carreadores, adjuvantes e veículos fisiologicamente aceitáveis não tóxicos convencionais conforme desejável, como uma formulação de liberação controlada ou de depósito. Dependendo da rota de administração, a composição pode ser formulada como um supositório, loção, emplastro ou dispositivo (por exemplo, um dispositivo de administração subdermicamente implantável ou uma bomba de inalação). As composições podem ser otimizadas para tipos particulares de administração.

[131] Em algumas modalidades, treonato de

magnésio é administrado em uma preparação de aspersão em aerossol de um pacote pressurizado, um nebulizador ou de um inalador de pó seco. Os propulsores adequados que podem ser usados em um nebulizador incluem, por exemplo, diclorodifluoro-metano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano e dióxido de carbono. A dosagem pode ser determinada fornecendo-se uma válvula para administrar uma quantidade regulada do composto no caso de um aerossol pressurizado.

[132] As composições para inalação ou insuflação incluem soluções e suspensões em solventes farmacologicamente aceitáveis, aquosos ou orgânicos, ou misturas dos mesmos, e pós. As composições líquidas ou sólidas podem conter excipientes adequados conforme definido acima. As composições em solventes aceitáveis podem ser nebulizadas por uso de gases inertes. As soluções nebulizadas podem ser respiradas diretamente do dispositivo nebulizante ou o dispositivo nebulizante pode ser fixado a uma máscara facial, manta ou máquina de respiração por pressão positiva intermitente. As composições de solução, suspensão ou pó podem ser administradas, de modo oral ou nasal, a partir de dispositivos que administram a formulação de maneira apropriada.

[133] Em algumas modalidades, as composições podem ser administradas de modo transdérmico, conforme descrito em geral, por exemplo, nas Patentes nº U.S. 5.186.938 e 6.183.770, 4.861.800, 6.743.211, 6.945.952, 4.284.444 e WO 89/09051.

[134] Em algumas modalidades, a composição pode ser administrada por meio de via intranasal, bucal ou sublingual para o cérebro em vez de inalação para possibilitar

a transferência dos agentes ativos ao longo das passagens olfativas no CNS e reduzir a administração sistêmica. Os dispositivos comumente usados para essa via de administração são incluídos na Patente nº U.S. 6.715.485.

[135] A preparação de composições para administração em um dispositivo implantável de modo subdérmico pode ser realizada com o uso de métodos conhecidos na técnica, como aqueles descritos, por exemplo, nas Patentes nº U.S. 3.992.518; 5.660.848; 5.756.115, 5.422,123, 5.601.845, 5.912.013 e 6.194.000.

EXEMPLOS

Exemplo 1

[136] Perfis de Preparação e Dissolução de Comprimidos de Liberação Rápida.

[137] Um exemplo de um comprimido de liberação rápida (Fórmula A) é discutido. O comprimido de Fórmula A compreende L-treonato de magnésio (450 mg) como composição de magnésio, cera de carnaúba como ligante, estearato de magnésio como lubrificante, e um revestimento de barreira de umidificação aquoso. Uma razão de peso entre uma cera de carnaúba e o estearato de magnésio é 12.

Ingredientes	Mg/comprimido	%, p/p
Treonato de Magnésio	450	77,58
Cera de Carnaúba	120	20,69
Estearato de Magnésio, NF	10	1,72
Total	580,00	100,00

[138] O perfil de liberação de comprimidos de Fórmula A preparados acima foi examinado em um sistema de

dissolução do tipo II USP (pá) a 75 rpm, a uma temperatura de cerca de 37 °C em HCl 0,1 N (pH 1,1) ou tampão acetato (pH 4,5). A quantidade de ácido treônico liberado ao longo do tempo foi medida com o uso de HPLC. Os perfis de liberação em pH 1,1 e 4,5 são mostrados na **FIG. 7**.

Exemplo 2

[139] Preparação e Perfis de Dissolução de Comprimidos de Liberação Sustentada.

[140] Um exemplo de um comprimido de liberação estendida (Fórmula B) é discutido. O comprimido de Fórmula B, um comprimido de liberação sustentada, compreende L-treonato de magnésio como composição de magnésio, cera de carnaúba como ligante, estearato de magnésio como lubrificante, e um revestimento que compreende talco como pós inertes e óleo vegetal hidrogenado. Uma razão de peso entre uma cera de carnaúba e o estearato de magnésio é 20. Uma formulação que tem 450 mg de L-treonato de magnésio também foi preparada com os outros excipientes sendo iguais.

Ingredientes	Mg/comprimido	%, p/p
Treonato de Magnésio	500	70,42
Cera de Carnaúba	200	28,17
Estearato de Magnésio, NF	10	1,41
Total	710	100,00

[141] O perfil de liberação de comprimidos de Fórmula B preparado acima foi examinado em um sistema de dissolução do tipo II USP (pá) a 75 rpm, a uma temperatura de cerca de 37 °C em HCl 0,1 N (pH 1,1), tampão acetato (pH 4,5) ou tampão fosfato (pH 6,8). A quantidade de ácido treônico

liberado ao longo do tempo foi medida com o uso de HPLC. Os perfis de liberação em pH 1,1 (denotado como 114), 4,5 (denotado como 124) e 6,8 (denotado como 144) são mostrados nas **FIG. 1A, 1B e 1C**.

Exemplo 3

Preparação e Perfis de Dissolução de Comprimidos de Liberação Controlada.

[142] Outro exemplo de uma formulação de comprimido de liberação estendida (Fórmula C) é discutida. O comprimido de Fórmula C, um comprimido de liberação controlada, compreende L-treonato de magnésio, povidona K-90 como ligante, celulose microcristalina como deslizador, dióxido de silício coloidal como carga, carbopol e carboxil metil celulose como materiais dilatáveis, amido Starcap, lubrificante de estearato de magnésio, e talco como pós inertes.

Ingredientes	Mg/comprimido	%, p/p
Treonato de Magnésio	500,00	67,57
Povidona K-90, USP (Plasdone ® K-90)	44,4	6,00
Celulose Microcristalina, NF (Avicel PH102)	77,85	10,52
Dióxido de silício coloidal, NF (CAB - O - SIL® M-5P)	6,22	0,84
Carbopol 974 P	40,7	5,50
Carboxi metil	33,30	4,50

celulose 7 HF, USP		
Starcap 1500, NF	25,09	3,39
Pó de talco, USP	6,22	0,84
Estearato de Magnésio, NF	6,22	0,84
Total	740,00	100,00

[143] O perfil de liberação de comprimidos de Fórmula C preparados acima foi examinado em um sistema de dissolução do tipo II USP (pá) a 75 rpm, a uma temperatura de cerca de 37 °C em HCl 0,1 N (pH 1,1) ou tampão acetato (pH 4,5). A quantidade de ácido treônico liberado ao longo do tempo foi medida com o uso de HPLC. A quantidade de magnésio liberado ao longo do tempo foi medida com o uso de ICP-MS. Os perfis de liberação em pH 1,1 (denotado como 116) e 4,5 (denotado como 126) são mostrados nas **FIG. 1A, 1B e 1D**.

Exemplo 4

Estudo Farmacocinético de Dosagens de Treonato de Magnésio

[144] O presente exemplo compara o índice de flutuação de três formas de dosagem que compreendem treonato de magnésio (Fórmula A, Fórmula B, e Fórmula C). Em comparação com a forma de dosagem de liberação rápida (Fórmula A), as formas de dosagem de liberação estendida (Fórmula B e Fórmula C) foram objetivadas a promover uma liberação mais lenta do agente ativo (magnésio e/ou ácido treônico). As formas de dosagem de liberação estendida foram destinadas a fornecer a exposição do agente ativo que seria suficiente para dosagem uma vez ou duas vezes por dia.

Indivíduos e Métodos

[145] A concentração de ácido L-treônico no

plasma de indivíduos dosados com uma forma de dosagem única (três comprimidos) de Fórmula A, Fórmula B, ou Fórmula C foi determinada por HPLC. De maneira cruzada aleatorizada, cada um dos 12 indivíduos masculinos recebeu 1.350 mg ou 1.500 mg de Fórmula A, Fórmula B e Fórmula C (separado por um período de lavagem de 3 dias). O plasma foi coletado de indivíduos que recebem a forma de dosagem única em um estado de jejum ou em um estado alimentado que segue uma refeição completa. Catorze amostras plasmáticas foram coletadas por um período de 24 horas para cada indivíduo em administração de forma de dosagem.

[146] As concentrações de plasma foram usadas para gerar curvas PK e calcular a quantidade total de exposição de L-treonato de magnésio por 24 horas (AUC_{0-24}), a concentração plasmática de pico de ácido L-treônico (C_{max}), o tempo para alcançar a concentração plasmática de pico de ácido L-treônico (T_{max}) e a meia-vida terminal ($T_{1/2}$). Os valores apresentados na Tabela 2 são as médias de todos os indivíduos que completaram a dosagem com todas as três fórmulas. AUC_{0-24} e valores de C_{max} foram normalizados para uma dosagem eficaz de 1.500 mg. Qualquer valor de AUC_{0-24} ou C_{max} de um indivíduo que recebeu 1.350 mg da forma de dosagem (três comprimidos que compreendem, cada um, 450 mg de L-treonato de magnésio) foi multiplicado por um valor de 10 dividido por 9. Tanto C_{max} quanto T_{max} são os valores observados e não calculados. Em outras palavras, entre todos os pontos no tempo de retirada de sangue, para cada indivíduo, a concentração mais alta analisada foi considerada como a C_{max} e o ponto no tempo correspondente foi considerado como o T_{max} . AUC_{0-24} foi calculada para cada indivíduo com o uso de uma abordagem retangular com uma aproximação de ponto final esquerdo com o uso de todos os pontos no tempo para os quais

uma concentração plasmática foi obtida de 0 a 24 horas. As seguintes equações foram usadas para calcular $T_{1/2}$:

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{\ln 2}{k_e}$$

$$k_e = \frac{\ln C_{max} - \ln C_{\text{última concentração mensurável}}}{(t_{\text{última concentração mensurável}} - t_{max})}$$

em que k_e é constante de taxa de eliminação;

C é concentração plasmática em $\mu\text{g/ml}$; e
 t é tempo em horas (h).

[147] Para calcular o valor de flutuação e a curtose de cada curva, um gráfico de estado estável teórico foi gerado para simular dosagem repetida, a cada 12 horas. Para calcular o índice de flutuação, os dados de concentração das primeiras 12 horas após a dosagem (intervalo de dosagem) foram usados. A flutuação estimada da concentração plasmática de ácido L-treônico foi calculada subtraindo-se a concentração mínima de estado estável da concentração máxima de estado estável. O estado estável foi teoricamente alcançado em aproximadamente 24 horas.

[148] A curtose, que é a caracterização do grau de assimetria de uma distribuição em torno de sua média, foi calculada com o uso da função SKEW do Excel. A curtose positiva indica uma distribuição com uma cauda assimétrica que se estende em direção a valores mais positivos e a curtose negativa indica uma distribuição com uma cauda assimétrica que se estende em direção a valores mais negativos. A fim de usar a função SKEW do Excel, o eixo geométrico x precisa ser igualmente distribuído. Portanto, os valores y foram estimados para valores x em intervalos de 1 hora para 12 horas (horas 12

a 36 a partir das curvas de estado estável).

Tabela 2

	Fórmula A		Fórmula B		Fórmula C	
	Em jejum	Alimentado	Em jejum	Alimentado	Em jejum	Alimentado
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	16,4±1,2	18,3±1,4	12,3±0,7	16,1±1,3	14,9±1,3	20,4±1,5
C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	1,4±0,1	2,3±0,2	1,3±0,1	3,2±0,4	1,6±0,2	2,9±0,4
T_{max} (h)	2,8±0,2	4,0±0,4	2,9±0,2	5,3±0,2	3,2±0,3	4,7±0,5
$T_{1/2}$ (h)	3,0±0,1	2,9±0,2	3,0±0,2	3,3±0,2	3,3±0,2	2,7±0,1
AUC por 24 horas ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	79,2±6,7	98,2±6,0	66,8±4,8	103,3±6,9	82,3±7,9	112,1±6,9
% de AUC muda com alimento	24,0		54,6		36,2	
Índice de flutuação (%)	214,1±7,5	177,8±9,8	201,0±7,0	151,5±9,7	200,1±9,8	185,9±13,3
Curtose de estado estável		0,222		0,128		
C_{avg}	7,1±0,6	8,8±0,5	5,6±0,3	8,3±0,4	6,8±0,6	9,2±0,4

[149]

A Tabela 3 mostra as concentrações em

escala com o que seria destinado a uma dose terapêutica para um paciente. A tabela acima mostra os dados do estudo farmacocinético (24 mg/kg de LBM/dosagem). A Tabela 3 mostra valores em escala para 17,5 mg/kg de LBM/dosagem.

Tabela 3

	Fórmula A		Fórmula B		Fórmula C	
	Em jejum	Alimentado	Em jejum	Alimentado	Em jejum	Alimentado
C _{max} (µg/ml)	12,0±0,9	13,3±1,0	9,0±0,5	11,7±1,0	10,9±1,0	14,9±1,1
C _{min} (µg/ml)	1,0±0,1	1,7±0,1	0,9±0,1	2,3±0,3	1,2±0,1	2,1±0,3
AUC por 24 horas (µg·h/ml)	57,8±4,9	71,6±4,4	48,7±3,5	75,3±5,0	60,0±5,7	81,7±5,0
C _{avg}	5,2±0,4	6,4±0,4	4,1±0,2	6,1±0,3	5,0±0,4	6,7±0,3

Exemplo 5

Estimativa de Dosagem.

[150] O presente exemplo compara a dosagem de L-treonato de magnésio que é fornecida em uma forma de dosagem. O efeito de tratamento de L-treonato de magnésio em capacidade cognitiva humana foi avaliado por um limiar com base no peso corporal total (TBW) de cada indivíduo e a massa corporal magra (LBM) de cada indivíduo.

[151] Em dois experimentos, indivíduos humanos masculinos e femininos receberam uma forma de dosagem que compreende L-treonato de magnésio diariamente por 9 a 12

semanas. No primeiro experimento, a dosagem da forma de dosagem foi definida para corresponder a (1) aproximadamente 1,5 g de L-treonato de magnésio por dia (1,5 g/dia) para indivíduos entre 50 e 70 kg de TBW, e (2) aproximadamente 2 g de L-treonato de magnésio por dia (2 g/dia) para indivíduos entre 70 e 100 kg de TBW. Os indivíduos masculinos e femininos entre as idades de 50 a 70 foram administrados com L-treonato de magnésio por 12 semanas. Após a administração de L-treonato de magnésio, a eficácia na melhora de capacidade cognitiva geral foi determinada por mudança no desempenho em uma Bateria de Testes Neuropsicológicos (NTB) compreendida de quatro testes cognitivos validados, incluindo função executiva, memória de trabalho, atenção e memória episódica. A pontuação de NTB pode ser representada como uma pontuação compósita das pontuações padronizadas combinadas (pontuação z) da população de teste clínico a partir dos testes cognitivos individuais.

[152] No segundo experimento, pacientes masculinos e femininos com esquizofrenia entre as idades de 18 a 55 anos receberam 2 g de L-treonato de magnésio por dia (2 g/dia). Após a administração de L-treonato de magnésio por 9 semanas, a eficácia na melhora de capacidade cognitiva geral foi determinada por mudança no desempenho na bateria cognitiva de consenso MATRICS (MCCB). MCCB também pode ser representado como uma pontuação z.

[153] Para avaliar os efeitos gerais de L-treonato de magnésio nos dois estudos, os dados dos dois estudos foram combinados com o uso de mudança de pontuações z da linha de base. Os indivíduos foram caracterizados em grupos de alta e baixa dosagem que foram definidos com base na dosagem mediana/dia por TBW e por LBM para todos os indivíduos em ambos

os estudos. A dosagem mediana/dia por TBW foi aproximadamente 24 mg/kg de TBW/dia e a dosagem mediana/dia por LBM como aproximadamente 35 mg/Kg LBM/dia. Quando as pontuações dos indivíduos foram categorizadas por alta dosagem e baixa dosagem por TBW, os indivíduos que receberam uma alta dosagem do fármaco (superior a 24 mg/kg de TBW/dia) não tiveram desempenho melhor do que indivíduos que receberam uma baixa dosagem do fármaco (inferior a 24 mg/kg de TBW/dia) (**FIG. 4**, gráfico 410). Alternativamente, quando os indivíduos foram categorizados por alta dosagem e baixa dosagem por LBM, os indivíduos que receberam uma alta dosagem do fármaco (mais do que 35 mg/kg de LBM/dia) exibiram uma melhora significativamente mais alta na capacidade cognitiva geral do que indivíduos que receberam uma baixa dosagem do fármaco (inferior a 35 mg/kg de LBM/dia) (**FIG. 4B**, gráfico 420).

[154] Testes T de duas amostras compararam a eficácia em baixa dosagem e grupos de alta dosagem com base em TBW e LBM. Conforme mostrado na **Tabela 4**, não houve diferença na eficácia nos grupos de baixa dosagem e alta dosagem com base em TBW ($p=0,81$). Por outro lado, conforme mostrado na **Tabela 5**, quando em escala por LBM, a eficácia no grupo de alta dosagem foi significativamente mais alta do que a eficácia no grupo de baixa dosagem ($p=0,02$). Esses dados indicam que a dosagem deve estar em escala por LBM.

Tabela 4

	<i>Inferior a 24 mg/kg de TBW/dia</i>	<i>Superior a de 24 mg/kg de TBW/dia</i>
Média	0,555151267	0,658768487
Variância	2,024563476	2,190081227
Observações	28	20
Variância	2,092929503	

	<i>Inferior a 24 mg/kg de TBW/dia</i>	<i>Superior a 24 mg/kg de TBW/dia</i>
agrupada		
Diferença média hipotética	0	
df	46	
t Stat	-0,244640316	
P(T<=t) unilateral	0,403911477	
t crítico unilateral	1,678660414	
P(T<=t) bilateral	0,807822954	
t crítico bilateral	2,012895599	

Tabela 5

		<i>Inferior a 35 mg/kg de LBM/dia</i>	<i>Superior a 35 mg/kg de LBM/dia</i>
		0,14318511	1,09304249
Média	4	5	
		2,20530050	1,48476601
Variância	6	9	
Observações			
		25	23
Variância		1,86069705	
agrupada	6		
Diferença média hipotética		0	
df		46	
		-	
t Stat	2,410093383		
P(T<=t) unilateral	8	0,01000229	
t crítico unilateral	4	1,67866041	
P(T<=t) bilateral	5	0,02000459	
t crítico bilateral	9	2,01289559	

Exemplo 6

Melhora de Humor e Cognição

[155] O presente exemplo compara a eficácia in vivo de duas formas de dosagem que compreendem treonato de magnésio (Fórmula A e Fórmula B), cujas duas formas de dosagem exibem perfis de concentração plasmática in vivo diferentes. A Fórmula B exibe o índice de flutuação mais baixo em comparação com as Fórmulas A e C reveladas no presente documento e curtose mais baixa. As duas formas de dosagem foram comparadas em termos de melhorar humor e cognição em indivíduos humanos.

Indivíduos e Métodos

[156] Um estudo de único centro, duplo-cego, aleatorizado, cruzado quadridirecional em 22 indivíduos masculinos e femininos saudáveis, de 35 a 72 anos de idade (inclusivo) foi realizado. Os indivíduos em consenso completaram questionários online para avaliar seu sono, humor e capacidade cognitiva. Os indivíduos com reclamações de humor e sono subjetivas foram incluídos. As reclamações do sono foram necessárias para incluir problemas com manutenção do sono.

[157] A dosagem teve base na presente massa corporal magra (LBM). A dosagem foi aproximadamente a dosagem única de 20 mg/kg de LBM/dia (metade da dosagem de 40 mg/kg de LBM/dia de dia completo), específica para dosagem apenas noturna. Os indivíduos receberam seu L-treonato de magnésio ou placebo por 5 dias, em ordem aleatorizada, cada um separado por uma lavagem de 2 dias. Cada período de estudo incluindo eliminação cobriu uma semana.

[158] Período A: linha de base (uma semana sem administração)

[159] Período B: dose noturna única de L-

treonato de magnésio Fórmula A (1 a 3 de comprimidos de 450 mg).

[160] Período C: placebo que corresponde à Fórmula A

[161] Período D: dose noturna única de L-treonato de magnésio Fórmula B (1 a 3 de comprimidos de 450 mg)

[162] Período E: placebo que corresponde à Fórmula B

[163] [0162] A duração de estudo foi 35 dias (Dia 1 até a última entrada diária no dia 35). Os indivíduos completaram diários de sono e humor diários na manhã e noite e, no fim de cada período de dosagem (antes da eliminação), os indivíduos completaram uma Bateria de Testes Neuropsicológicos computadorizada (NTB). Os testes cognitivos incluídos na NTB foram o Teste de Trilhas (TMT), intervalo de dígito (posterior), Teste de Substituição de Dígitos por Símbolos (DSST).

[164] O diário de sono diário incluiu questões matinais sobre a qualidade do sono e sensação renovadora, e questões noturnas sobre humor (ansiedade e depressão), fatores externos que afetam o humor (eventos emocionalmente carregados e carga de trabalho). Todos os diários foram completados uma vez por dia online dentro de uma hora de intervalo para ir dormir e acordar. Os testes cognitivos foram completados online no dia 6 de cada período de estudo.

Métodos Estatísticos

[165] 15 indivíduos foram incluídos na análise de dados - aqueles que completaram o estudo e cuja dosagem esteve em conformidade com o protocolo ao longo do estudo. As

pontuações de teste cognitivo individual foram convertidas em pontuações z padronizadas. As pontuações Z foram calculadas com o uso dos valores de linha de base de população de estudo. Para gerar uma pontuação cognitiva composta do indivíduo, as pontuações z do indivíduo de três testes tiveram média calculada em cada ponto no tempo. As pontuações compostas cognitivas em 5 períodos (linha de base e 4 períodos de administração) para todos os indivíduos foram comparadas por modelo linear multinível. Um modelo linear geral com tratamento como fator fixo, e idade, sexo, humor com covariantes foi usado (assinatura de estatística SPSS). As questões de ansiedade e depressão no diário do sono diário foram convertidas em pontuações z para cada indivíduo com o uso de todos os valores para cada indivíduo. As pontuações de ansiedade e depressão foram calculadas para cada período calculando-se a média do dia 3 ao 5. As pontuações z de ansiedade e depressão tiveram média calculada para cada indivíduo em cada período de estudo para gerar uma pontuação z de humor. A pontuação de humor para as administrações diferentes (linha de base, fórmula A, fórmula B, placebo A, placebo B de MgT) foi comparada por modelo linear de múltiplos níveis em que o tratamento foi um fator fixo e carga emocional diária, carga de trabalho e qualidade do sono foram covariantes. P inferior a 0,05 foi considerado significativo. Os resultados desse estudo são mostrados nas **FIG. 5A a 5C.**

Exemplo 7

Preparação e Perfis de Dissolução de Comprimidos

[166] Outro exemplo de uma forma de dosagem de comprimido (Fórmula D) que tem o componente intragranular de duas partes e um componente extragranular conforme apresentado

na Tabela 6 foi preparado.

Tabela 6

Materiais	Composição (%)	mg/comprimido (mg)	Fórmula de lote (g)	Quantidade dispensada (g)
Parte 1 Ingredientes intragranulares				
L-treonato de magnésio	53,20%	532,0	1000,0	N/A
Dióxido de sílica (Aerosil 200 Pharma)	2,00%	20,0	37,6	N/A
Klucel EXF	4,00%	40,0	75,2	N/A
METHOCEL K4M	2,40%	24,0	45,1	N/A
Estearato de Magnésio	1,00%	10,0	18,8	N/A
Subtotal	62,6%	626,00	1176,7	N/A
Parte 2 Ingredientes intragranulares				
Cera de Carnaúba	10,0%	100,0	188,0	N/A
Fosfato dicálcico, Anidro	10,70%	107,0	201,1	N/A
Klucel EXF	2,00%	20,0	37,6	N/A
METHOCEL K4M	4,70%	47,0	88,3	N/A
Estearato de Magnésio	0,25%	2,5	4,7	N/A
Subtotal	27,7%	276,5	519,7	N/A
Ingredientes extragranulares				

Materiais	Composição (%)	mg/comprimido (mg)	Fórmula de lote (g)	Quantidade dispensada (g)
Klucel EXF	9,00%	90,0	169,2	N/A
Estearato de Magnésio	0,75%	7,5	14,1	N/A
Total	100,0%	1000,0	1879,7	N/A

[167] Os comprimidos são preparados por pré-mesclagem de cada uma das partes 1 e 2 dos ingredientes intragranulares. Cada parte é, então, submetida à compactação de rolamento e as partes são combinadas. A porção extragranular é, então, adicionada e os comprimidos são formados com o uso de uma máquina de compressão de escala de produção em pressões de compressão normais.

[168] O perfil de liberação de comprimidos de Fórmula D preparados acima foi examinado em um sistema de dissolução do tipo II USP (pá) a 75 rpm, a uma temperatura de cerca de 37 °C em HCl 0,1 N (pH 1,1) ou tampão acetato (pH 4,5). A quantidade de ácido treônico liberado ao longo do tempo foi medida com o uso de HPLC. Os perfis de liberação são mostrados na **FIG. 6**.

[169] Outro exemplo de uma forma de dosagem de comprimido (Fórmula D) que tem o componente intragranular de uma parte e um componente extragranular conforme apresentado na Tabela 7 foi preparado.

Tabela 7

Materiais	Composição (%)	mg/comprimido (mg)	Fórmula de lote (g)	Quantidade dispensada (g)
------------------	-----------------------	---------------------------	----------------------------	----------------------------------

Ingredientes intragranulares				
L-Treonato de Magnésio	53,20%	532,0	212,8	212,8
Dióxido de sílica (Aerosil 200 Pharma)	2,00%	20,0	8,0	8,0477
Klucel EXF	5,00%	50,0	20,0	20,0388
METHOCEL K4M	3,00%	30,0	12,0	12,0467
Estearato de Magnésio	1,00%	10,0	4,0	4,0482
Total	64,2%	642,00	256,8	256,9814
Ingredientes extragranulares				
Cera de Carnaúba	10,0%	100,0	40,0	37,6998
Fosfato dicálcico, Anidro	10,70%	107,0	42,8	40,3327
Klucel EXF	11,10%	111,0	44,5	41,9407
METHOCEL K4M	3,00%	30,0	12,0	11,3160
Estearato de Magnésio	1,00%	10,0	4,0	3,7771
Total	100,0%	1000,0	400,0	392,05
OPADRY amb II 88A180040 WHITE	4,00%	N/A	60,0	60,00

A Tabela 8 fornece dados de dissolução das formulações acima.

Tabela 8

Formulação	Tempo (h)				
	1,00	2,00	4,00	6,00	8,00
Formulação intragranular/extragranular de uma parte da Tabela 7	31,66	50,04	75,57	90,62	98,24
Formulação intragranular/extragranular de duas partes da Tabela 6	28,22	45,25	68,84	84,64	94,09
	29,12	46,94	71,91	88,29	98,05

[170] Embora modalidades preferenciais da presente invenção tenham sido mostradas e descritas no presente documento, será óbvio para aqueles versados na técnica que tais modalidades são fornecidas apenas a título de exemplo. A invenção não é destinada a ser limitada pelos exemplos específicos fornecidos no relatório descritivo. Embora a invenção tenha sido descrita com referência ao relatório descritivo supracitado, as descrições e ilustrações das modalidades no presente documento não são destinadas a serem interpretadas em um sentido limitante. Diversas variações, mudanças e substituições ocorrerão agora àqueles versados na técnica sem se afastar da invenção. Adicionalmente, deve ser entendido que todos os aspectos da invenção não são limitados às representações específicas, configurações ou proporções relativas apresentadas no presente documento que dependem de uma variedade de condições e variáveis. Deve ser entendido que várias alternativas às modalidades da invenção descrita no presente documento podem ser empregadas na prática da invenção.

Portanto, é contemplado que a invenção também deve cobrir quaisquer tais alternativas, modificações, variações ou equivalentes. Pretende-se que as reivindicações seguintes definam o escopo da invenção e que métodos e estruturas no escopo destas reivindicações e seus equivalentes sejam assim cobertos.

REIVINDICAÇÕES

1. FORMA DE DOSAGEM, que compreende treonato de magnésio para o tratamento de uma doença, um distúrbio, uma síndrome e/ou uma afecção em um paciente com necessidade do mesmo caracterizada por:

(a) pelo menos uma porção de magnésio (Mg) e de treonato (T) do dito treonato de magnésio está presente em uma forma de sal de MgT_2 ;

(b) o dito treonato de magnésio está presente em uma quantidade entre cerca de 200 a 6.000 mg;

(c) quando administrado ao paciente com necessidade do mesmo, a dita forma de dosagem é suficiente para fornecer um perfil plasmático *in vivo* de ácido treônico que compreende uma C_{avg} média entre cerca de 5 $\mu g/ml$ acerca de 20 $\mu g/ml$.

2. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo dito perfil plasmático *in vivo* da dita forma de dosagem exibir um índice de flutuação que é inferior a cerca de 170%.

3. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo dito perfil plasmático *in vivo* da dita forma de dosagem exibir um T_{max} médio de pelo menos cerca de 4,5 horas.

4. FORMA DE DOSAGEM, que compreende treonato de magnésio caracterizada por:

(a) pelo menos uma porção de magnésio (Mg) e de treonato (T) do dito treonato de magnésio está presente em uma forma de sal de MgT_2 ;

(b) o dito treonato de magnésio está presente em uma quantidade entre cerca de 200 a 6.000 mg; e

(c) perfil plasmático *in vivo* da dita forma de dosagem exibe um índice de flutuação que é inferior a cerca de 170%.

5. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo dito perfil plasmático *in vivo* da dita forma de dosagem exibir uma curtose que é inferior a cerca de 0,2.

6. FORMA DE DOSAGEM, que compreende treonato de magnésio caracterizada por:

(a) pelo menos uma porção de magnésio (Mg) e treonato (T) do dito treonato de magnésio está presente em uma forma de sal de MgT_2 ;

(b) o dito treonato de magnésio está presente em uma quantidade entre cerca de 200 a 6.000 mg; e

(c) perfil plasmático *in vivo* da dita forma de dosagem exibe uma curtose que é menor que cerca de 0,2.

7. FORMA DE DOSAGEM, que compreende treonato de magnésio caracterizada por:

(a) pelo menos uma porção de magnésio (Mg) e de treonato (T) do dito treonato de magnésio está presente em uma forma de sal de MgT_2 ;

(b) o dito treonato de magnésio está presente em uma quantidade entre cerca de 200 a 6.000 mg; e

(c) a dita liberação do treonato de magnésio da forma de dosagem exibe uma constante de liberação de primeira ordem entre cerca de $0,2 \text{ h}^{-1}$ e $0,6 \text{ h}^{-1}$ calculada a partir das medições obtidas com o uso de um sistema de dissolução do tipo II USP (pá) a 75 rpm, a uma temperatura de cerca de 37 °C.

8. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pela primeira constante de liberação de ordem estar entre cerca de $0,25 \text{ h}^{-1}$ e $0,45 \text{ h}^{-1}$.

9. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pela primeira constante de liberação de ordem estar entre cerca de $0,3 \text{ h}^{-1}$ e $0,4 \text{ h}^{-1}$.

10. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, sendo que a forma de dosagem é caracterizada por ser administrada por via oral ao paciente.

11. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, sendo que a forma de dosagem é caracterizada por ser administrada a um paciente em um estado alimentado.

12. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, sendo que a dita forma de dosagem é caracterizada por ser suficiente para fornecer pelo menos cerca de 15 mg/kg de massa corporal magra/dose de treonato de magnésio, fornecida a cada 12 horas em um paciente com necessidade de tratamento contra a doença, distúrbio, síndrome e/ou afecção.

13. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, sendo que a dita forma de dosagem é caracterizada por ser suficiente para fornecer cerca de 10 a 30 mg/kg de massa corporal magra/dose de treonato de magnésio, fornecida a cada 12 horas em um paciente com necessidade de tratamento contra uma doença, um distúrbio, síndrome e/ou afecção.

14. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, sendo que a dita forma de dosagem é caracterizada por ser suficiente para fornecer pelo menos

cerca de 15 mg/kg de massa corporal magra/dose/dia de treonato de magnésio em um paciente com necessidade de tratamento contra uma doença distúrbio, síndrome e/ou afecção.

15. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, sendo que a dita forma de dosagem é caracterizada por ser suficiente para fornecer cerca de 20 a 60 mg/kg de massa corporal magra/dia de treonato de magnésio.

16. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, sendo que a dita forma de dosagem é caracterizada por ser suficiente para fornecer pelo menos cerca de 30 mg/kg de massa corporal magra/dia de treonato de magnésio.

17. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizada pelo dito treonato de magnésio estar presente em uma quantidade entre cerca de 40 e cerca de 77% em p/p.

18. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizada pelo dito treonato de magnésio estar presente em uma quantidade entre cerca de 45 e cerca de 70% em p/p.

19. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo dito treonato de magnésio estar presente em uma quantidade de cerca de 70%.

20. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo dito treonato de magnésio estar presente em uma quantidade de cerca de 53%.

21. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, caracterizada por compreender cera de carnaúba.

22. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pela dita cera de carnaúba estar presente em uma quantidade entre cerca de 10 e cerca de 30% em p/p.

23. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pela dita cera de carnaúba estar presente em uma quantidade de cerca de 10% em p/p.

24. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pela dita cera de carnaúba estar presente em uma quantidade de cerca de 28% em p/p.

25. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, caracterizada por compreender estearato de magnésio.

26. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com a reivindicação 25, caracterizada pelo dito estearato de magnésio estar presente em uma quantidade entre cerca de 1% e cerca de 3% em p/p.

27. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com a reivindicação 25, caracterizada pelo dito estearato de magnésio estar presente em uma quantidade entre cerca de 1% e cerca de 2% em p/p.

28. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo dito estearato de magnésio estar presente em uma quantidade de cerca de 1,4% em p/p.

29. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo dito estearato de magnésio estar presente em uma quantidade de cerca de 2% em p/p.

30. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com a reivindicação 25, caracterizada pela razão de peso entre a dita cera de carnaúba e o dito estearato de magnésio ser maior que cerca de 12.

31. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com a reivindicação 25, caracterizada pela razão de peso entre a dita cera de carnaúba e o dito estearato de magnésio ser cerca de 20.

32. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31, sendo que a dita forma de dosagem é caracterizada por compreender uma porção intragranular e uma porção extragranular.

33. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com a reivindicação 25, caracterizada pela razão de peso entre a dita cera de carnaúba e o dito estearato de magnésio na porção intragranular estar entre cerca de 5 e cerca de 12.

34. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com a reivindicação 33, caracterizada pela razão de peso entre a dita cera de carnaúba e o dito estearato de magnésio na porção intragranular ser cerca de 5 e cerca de 8.

35. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com a reivindicação 33, caracterizada pela razão de peso entre a dita cera de carnaúba e o dito estearato de magnésio na porção intragranular ser cerca de 5 e cerca de 10.

36. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 35, sendo que a dita forma de dosagem é caracterizada por ser líquida, semilíquida, semissólida ou sólida.

37. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 35, sendo que a dita forma de dosagem é caracterizada por ser um gel, pílula, comprimido, cápsula,

microesfera, emulsão, grânulo, pasta, grânulo perolado, pó, xarope, suspensão, pasta fluida ou aerossol.

38. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 37, caracterizada por compreender adicionalmente um agente adicional.

39. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com a reivindicação 38, caracterizada pelo dito agente adicional ser um excipiente farmacologicamente aceitável.

40. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com a reivindicação 39, caracterizada pelo dito excipiente farmacologicamente aceitável ser selecionado dentre o grupo que consiste em um ligante, carga, lubrificante, auxiliar de dissolução e qualquer combinação dos mesmos.

41. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com a reivindicação 39, caracterizada pelo dito excipiente farmacologicamente aceitável ser selecionado dentre o grupo que consiste em lactose, celulose microcristalina, dióxido de silício, dióxido de titânio, ácido esteárico, amido, glicolato de amido de sódio, povidona, amido pré-gelatinizado, croscarmellose, etilcelulose, fosfato dicálcico, talco, sacarose, estearato de cálcio, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, goma laca, óleo vegetal hidrogenado, cera de abelha e qualquer combinação dos mesmos.

42. MÉTODO PARA TRATAR UMA DOENÇA, DISTÚRBO, SÍNDROME E/OU AFECÇÃO EM UM PACIENTE COM NECESSIDADE DO MESMO, caracterizado por compreender administrar por via oral uma forma de dosagem, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 38.

43. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pela dita forma de dosagem ser suficiente para

fornecer pelo menos cerca de 15 mg/kg de massa corporal magra/dose de MgT₂ para pacientes com uma doença, distúrbio, síndrome e/ou afecção.

44. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 42 ou 43, caracterizado por compreender adicionalmente:

(a) determinar uma concentração fisiológica de ácido treônico no dito paciente antes de administrar a dita forma de dosagem; e

(b) determinar pelo menos uma concentração fisiológica adicional de ácido treônico no dito paciente subsequente para administrar por via oral a dita forma de dosagem.

45. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pela dita concentração fisiológica estar em concentração sérica, concentração plasmática, concentração de urina ou concentração de fluido cefalorraquidiano.

46. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 42 a 45, caracterizado pela dita forma de dosagem ser administrada duas vezes ao dia com alimento.

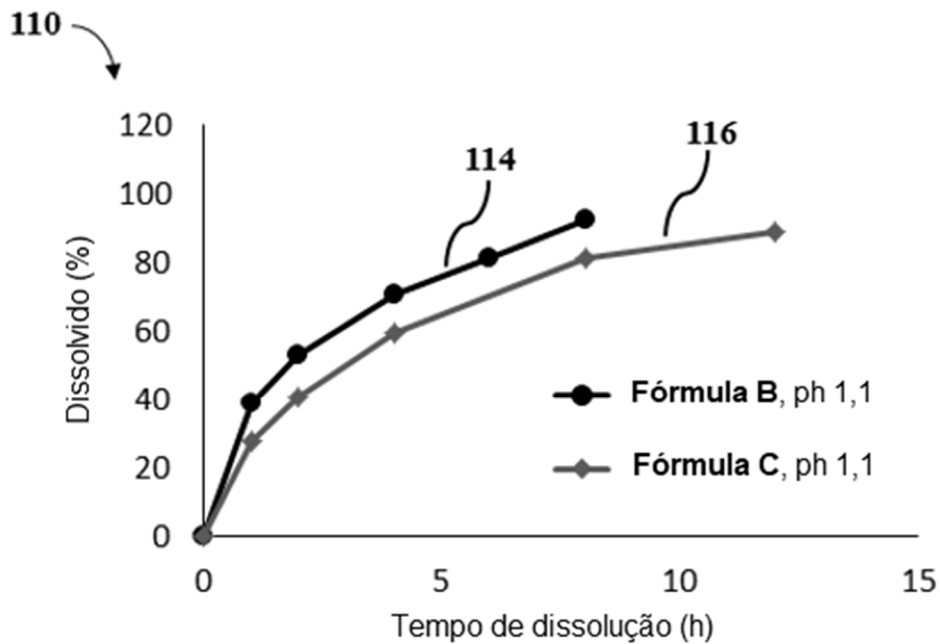
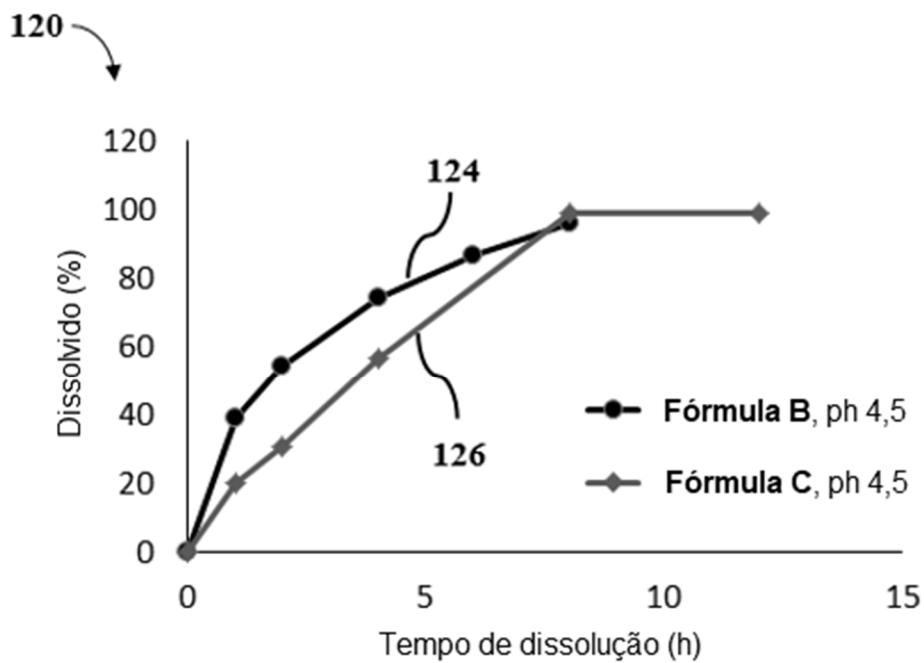
47. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 42 a 45, caracterizado pelo dito paciente sofrer de uma doença, distúrbio, síndrome e/ou afecção selecionada a partir de doença cardiovascular, distúrbio neurodegenerativo, distúrbio do sono, distúrbio neurológico, danos aos nervos, distúrbio do desenvolvimento/distúrbio do espectro autista, doença autoimune, distúrbio genético, doença reumática, doença inflamatória, distúrbio neuropsiquiátrico, câncer, dependência química e trauma físico.

48. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 42 a 47, caracterizado pela doença, distúrbio, síndrome e/ou afecção ser selecionado dentre comprometimento cognitivo leve, perda de memória de curto prazo, perda de memória de longo prazo, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington, autismo, esquizofrenia, declínio da capacidade cognitiva, depressão, demência, distúrbio de déficit de atenção com hiperatividade (ADHD), esclerose lateral amiotrófica (ALS), Esclerose Múltipla (MS), diabetes, doença cardiovascular, hipertensão, enxaqueca, glaucoma, distúrbio do humor, estresse, ansiedade, depressão, distúrbio do sono, psicose, distúrbio metabólico, fadiga, câncer, HIV, hepatite, lesão na medula espinhal, recuperação pós-cirurgia, distúrbio de estresse pós-traumático, artrite, dor neuropática, inflamação, tremor e fibromialgia.

49. MÉTODO PARA PRODUZIR UMA FORMA DE DOSAGEM, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 41, caracterizado por compreender:

(a) formar uma mistura que compreende o dito treonato de magnésio e um agente adicional, em que pelo menos uma porção de magnésio (Mg) e treonato (T) do dito treonato de magnésio está presente em uma forma de sal de MgT_2 ; e

(b) formular a dita mistura para formar a dita forma de dosagem.

**FIG. 1A****FIG. 1B**

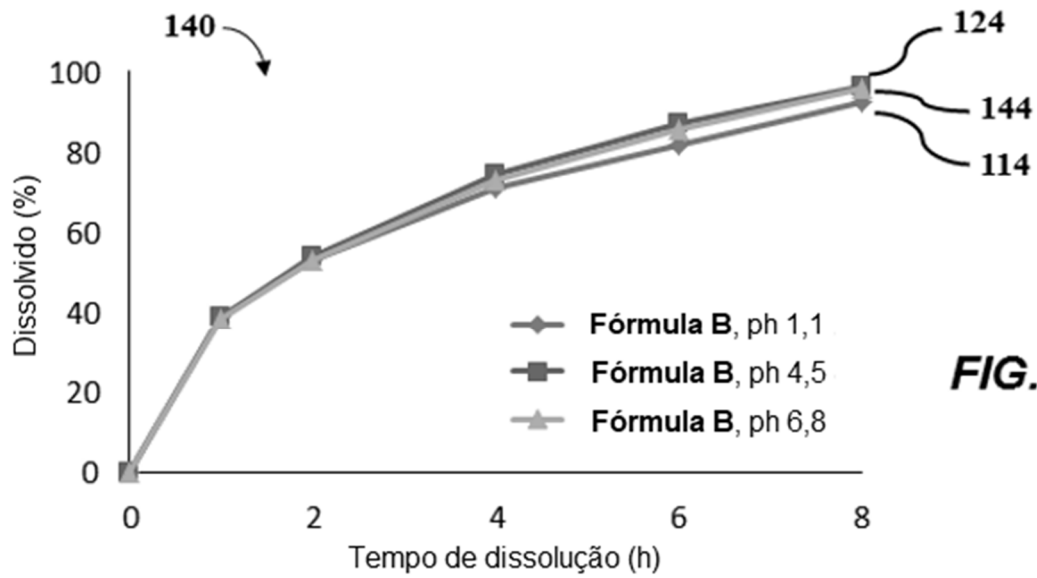


FIG. 1C

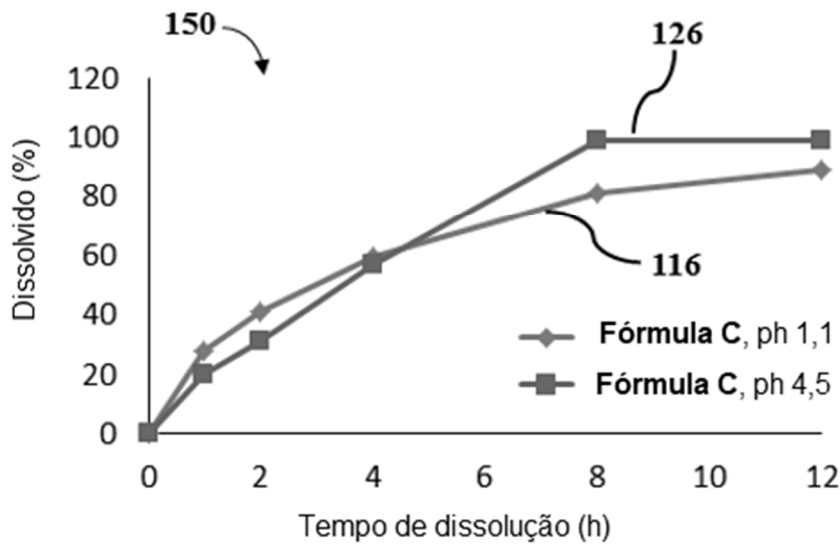


FIG. 1D

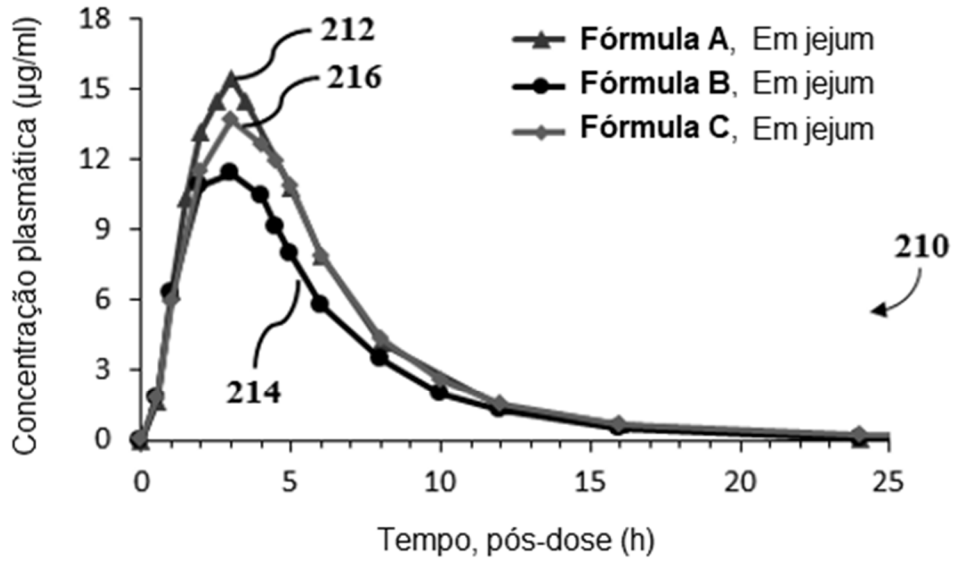


FIG. 2A

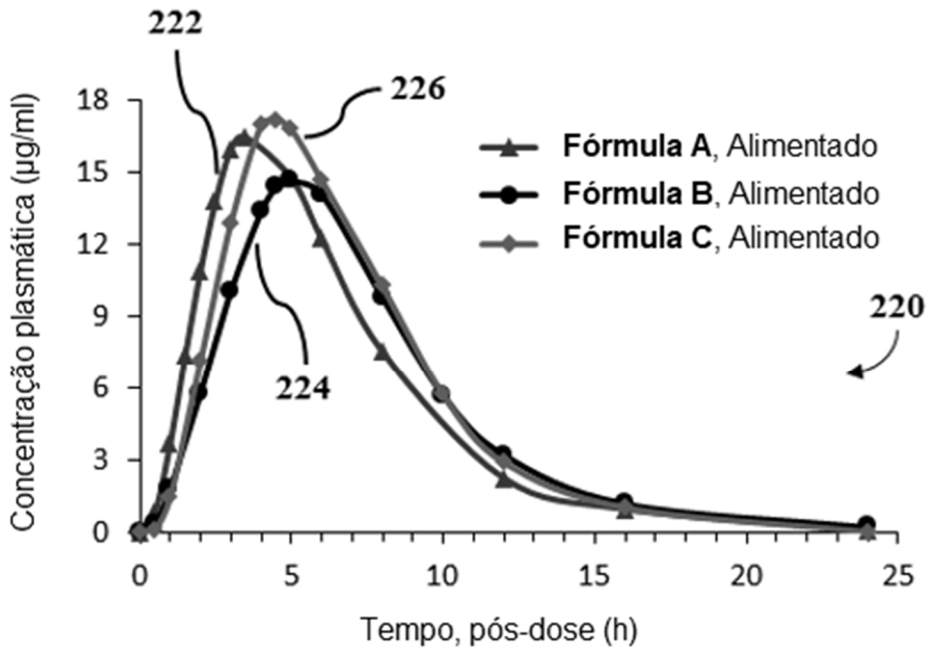


FIG. 2B

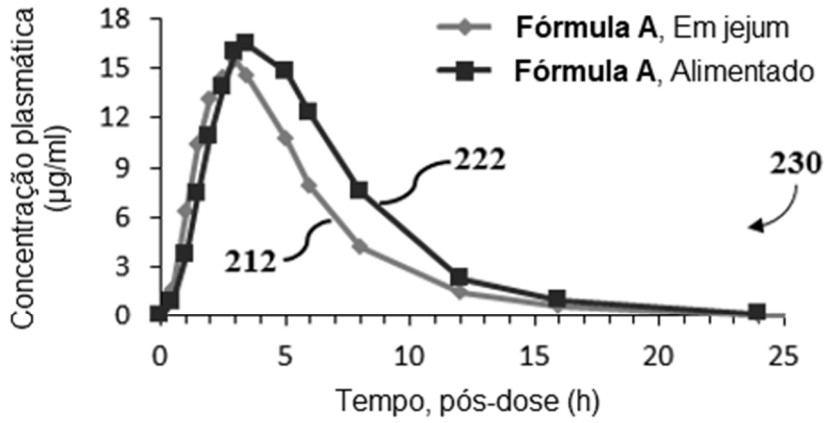


FIG. 2C

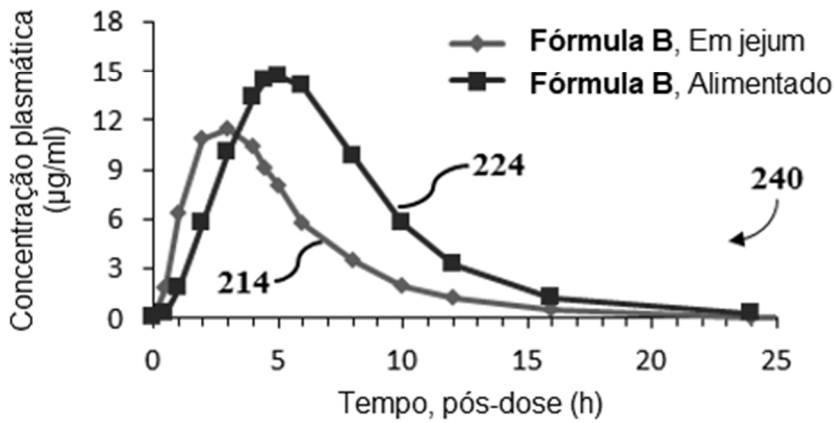


FIG. 2D

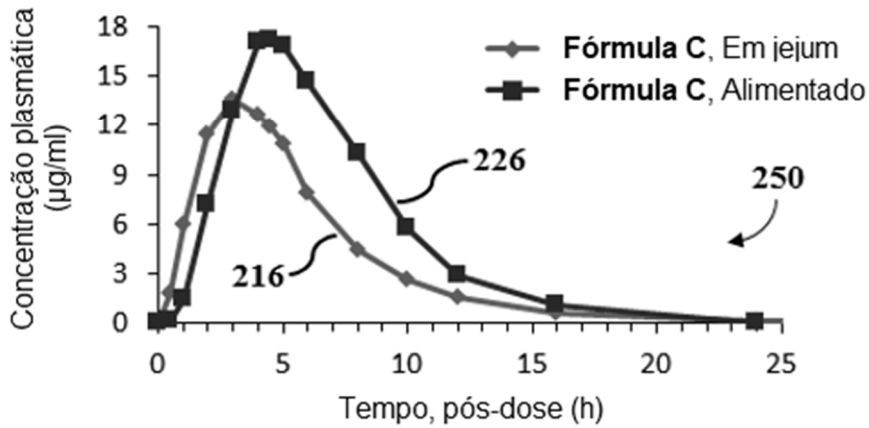
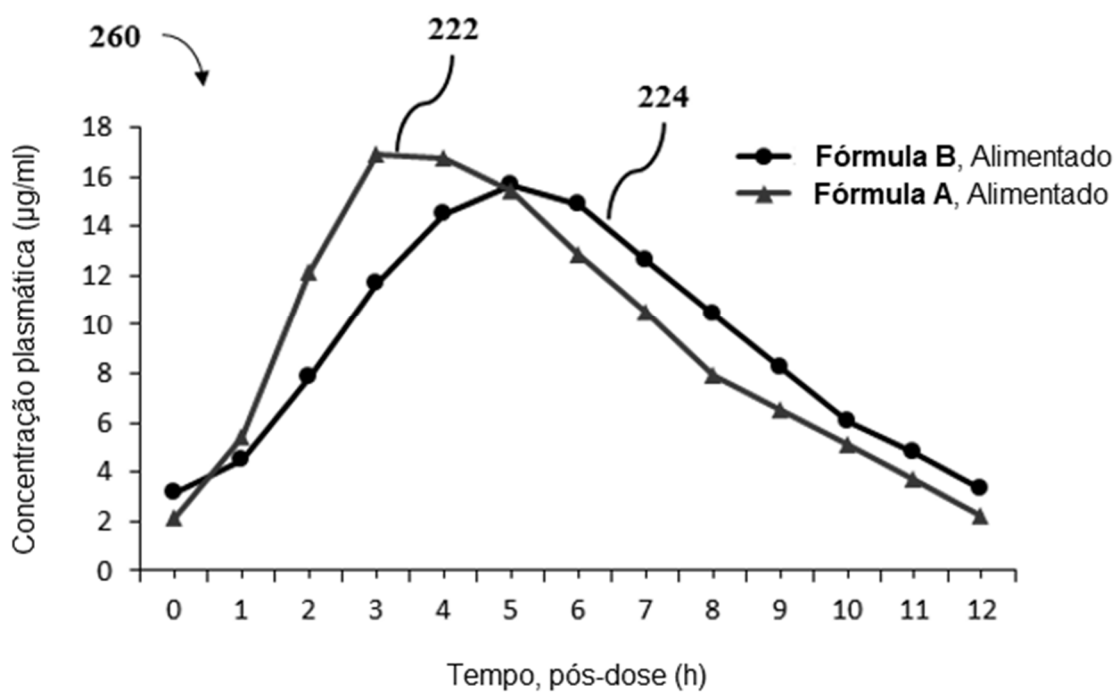
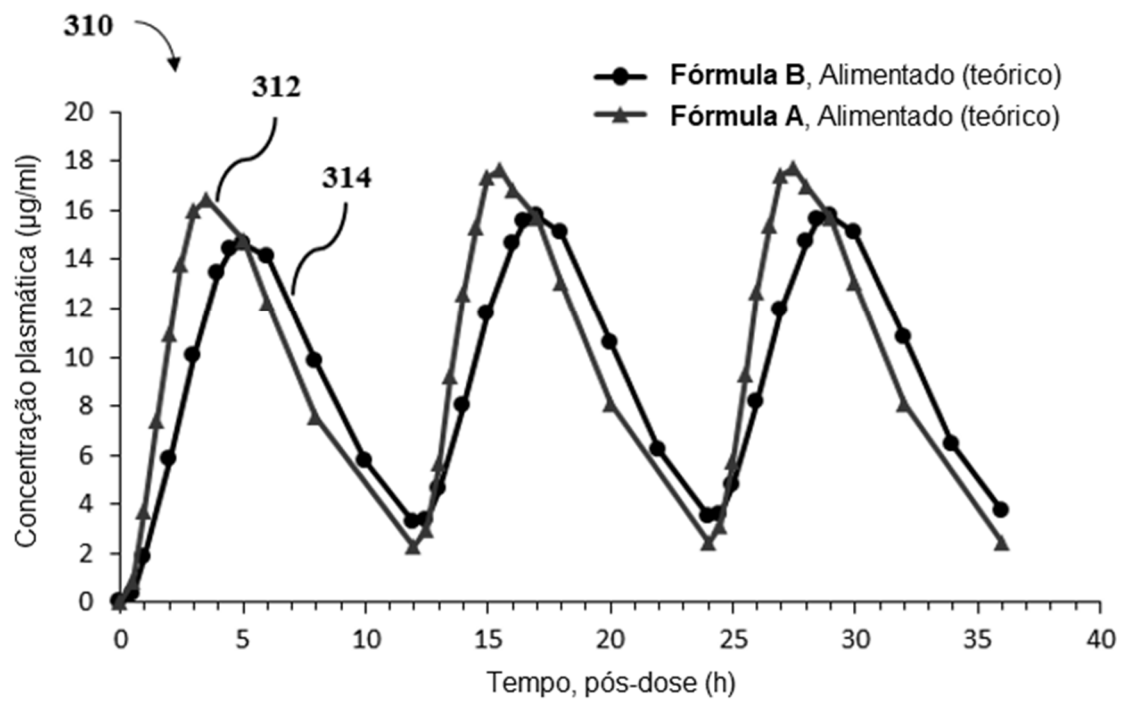
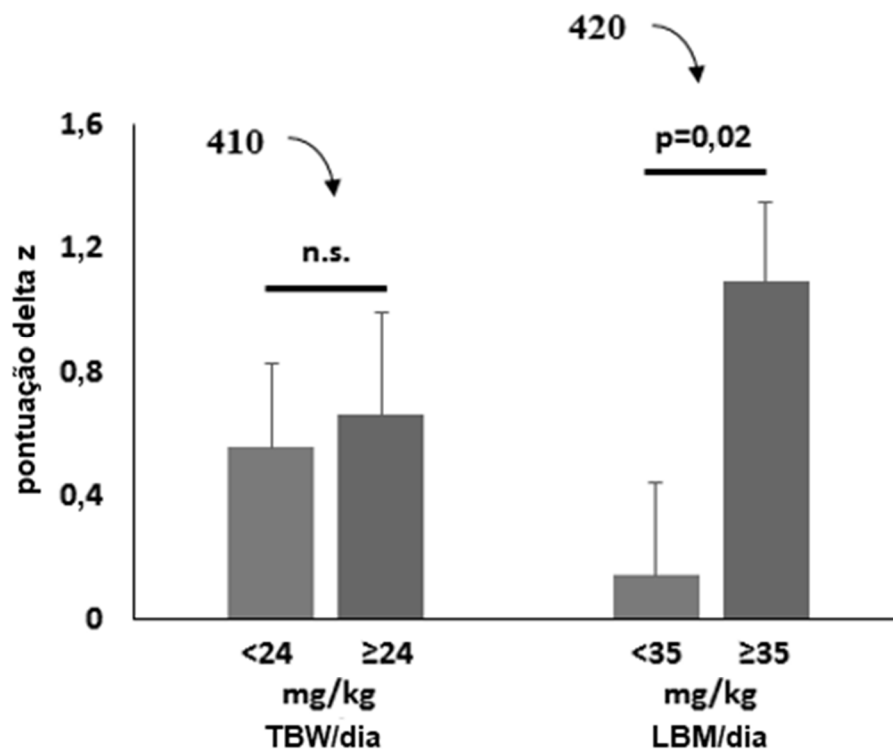
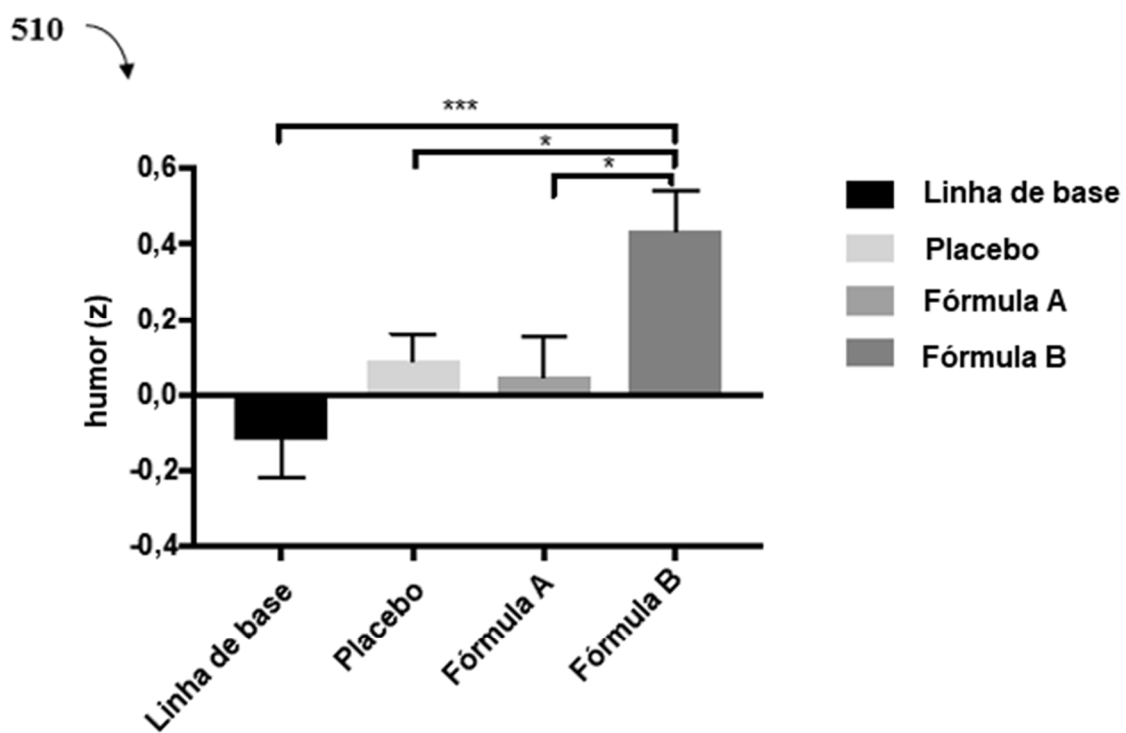


FIG. 2E

**FIG. 2F**

**FIG. 3**

**FIG. 4**

**FIG. 5A**

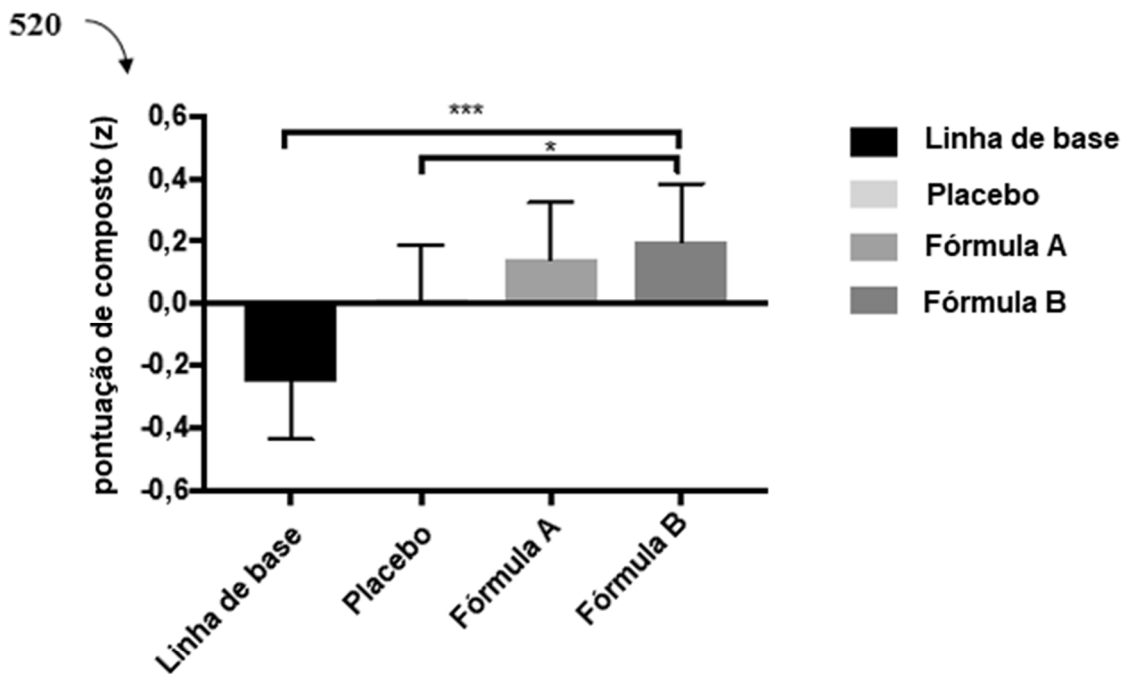
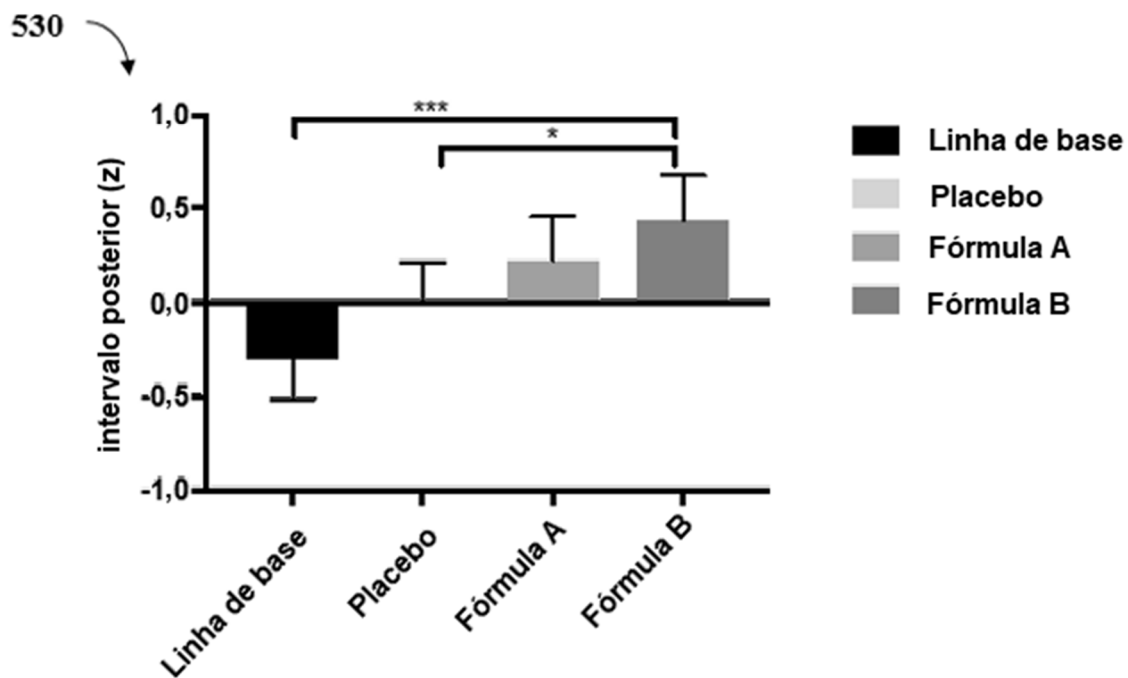
**FIG. 5B****FIG. 5C**

FIG. 6

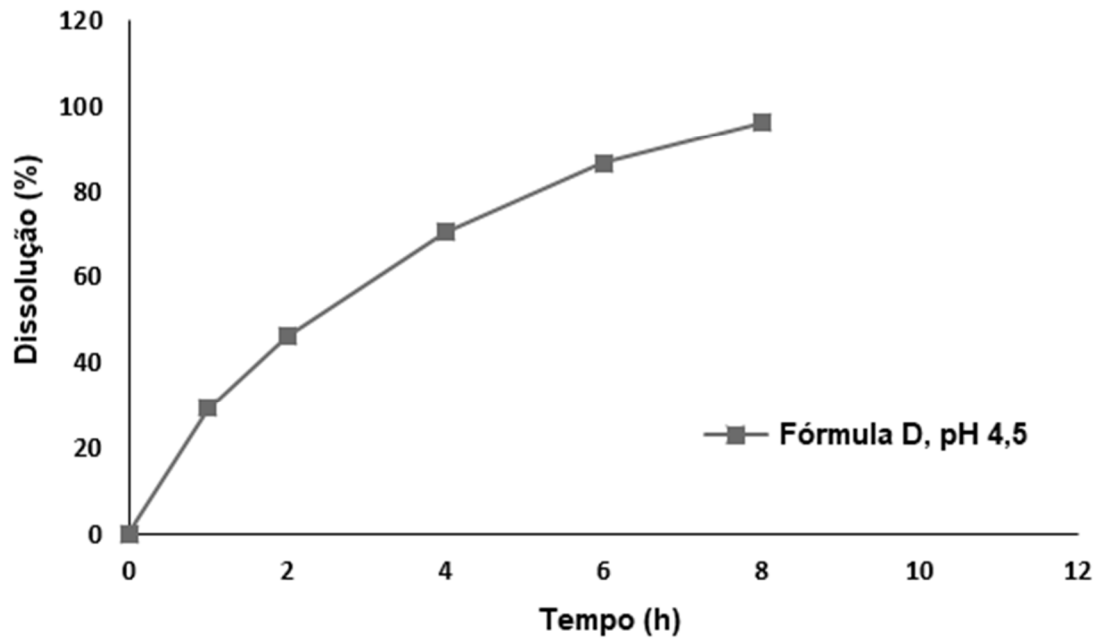


FIG. 7

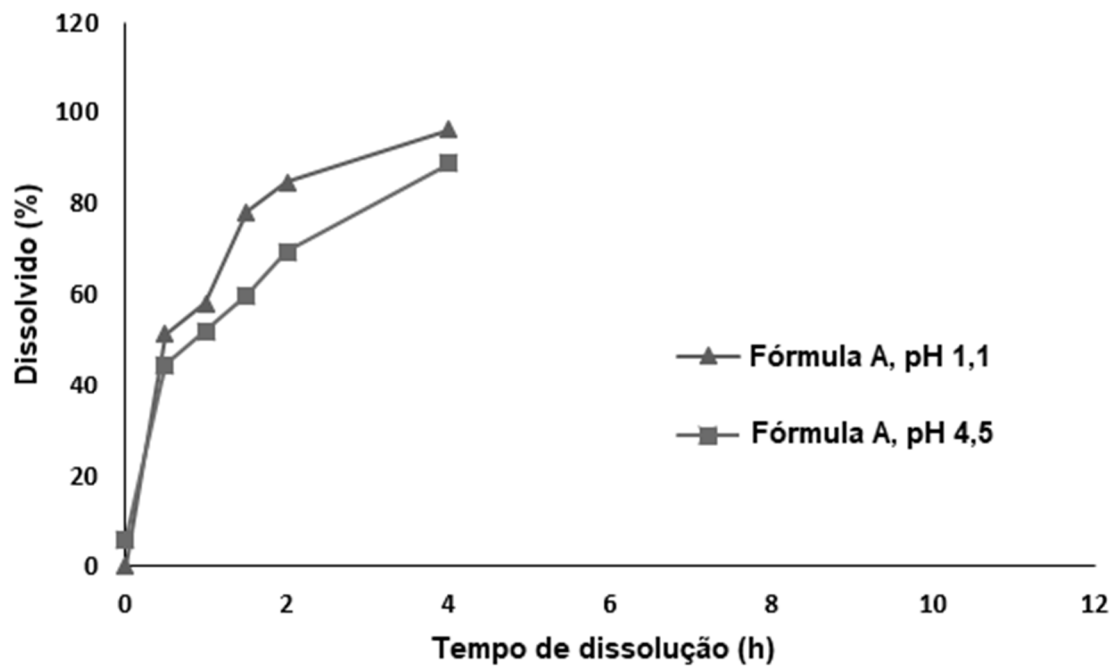
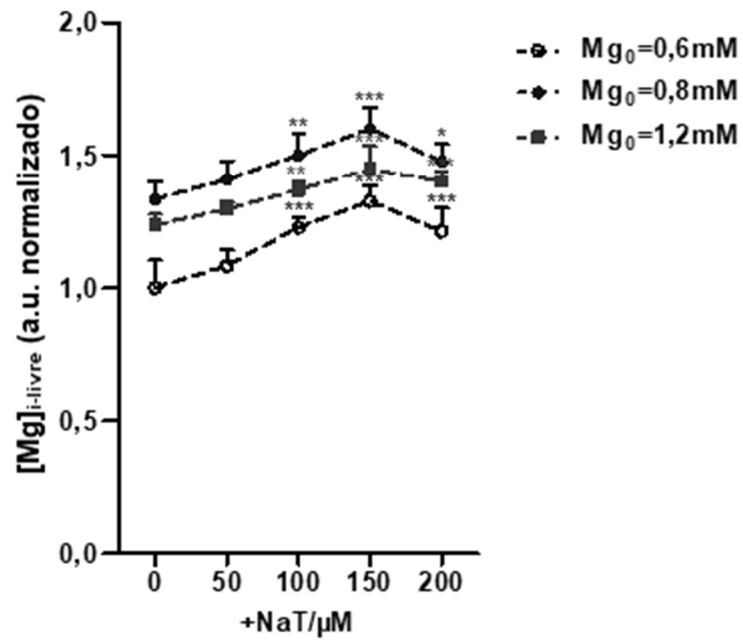


FIG. 8

RESUMO

FORMA DE DOSAGEM, MÉTODO PARA TRATAR UMA DOENÇA, DISTÚRPIO, SÍNDROME E/OU AFECÇÃO EM UM PACIENTE COM NECESSIDADE DO MESMO, E MÉTODO PARA PRODUZIR UMA FORMA DE DOSAGEM

Trata-se de uma forma de dosagem que compreende treonato de magnésio que tem eficácia intensificada. Além disso, é fornecido um perfil farmacocinético de treonato de magnésio que tem eficácia intensificada. As formas de dosagem e o perfil farmacocinético de treonato de magnésio são usados para tratar uma variedade de doenças, distúrbios, síndromes e/ou afecções.