



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103476419 A

(43) 申请公布日 2013. 12. 25

(21) 申请号 201280004681. 8

A61K 31/192 (2006. 01)

(22) 申请日 2012. 01. 06

A61K 31/19 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/07 (2006. 01)

61/430, 575 2011. 01. 07 US

A61K 31/355 (2006. 01)

A61K 31/375 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61K 9/20 (2006. 01)

2013. 07. 05

A61K 47/48 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2012/020487 2012. 01. 06

(87) PCT申请的公布数据

W02012/094598 EN 2012. 07. 12

(71) 申请人 梅里翁第三研究有限公司

地址 爱尔兰都柏林

(72) 发明人 阿兰·卡伦 埃德尔·奥图尔

戴维·C·库格兰

基肖尔·巴布·沙拉斯阿尼

托马斯·W·伦纳德

(74) 专利代理机构 上海智信专利代理有限公司

31002

代理人 王洁

(51) Int. Cl.

A61K 33/26 (2006. 01)

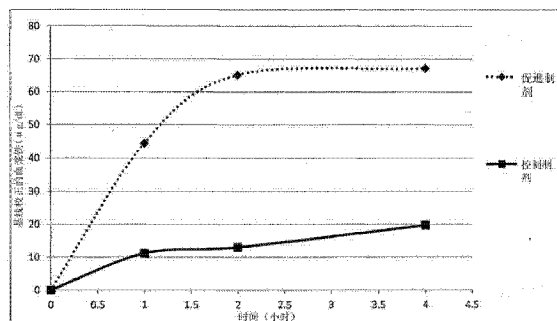
权利要求书3页 说明书66页 附图11页

(54) 发明名称

口服投药的含铁药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及具有中链脂肪酸盐的铁化合物的口服投药的药物组合物。本发明更涉及一种使用药物组合物治疗缺铁和相关病症的方法。



1. 一种药物组合物, 包含一铁化合物及一吸收促进剂, 其中该吸收促进剂是具有碳链长度为约 4 至约 20 个碳原子的一中链脂肪酸盐, 且其中该组合物不具有该铁化合物的化学改质物。

2. 一种药物组合物, 包含一铁化合物和一吸收促进剂, 其中该组合物所提供的铁的生体利用率是大于一组合物中包含有不具吸收促进剂的硫酸亚铁所提供的生体利用率的至少 1.5 倍。

3. 如权利要求 2 所述的药物组合物, 其中该组合物所提供的铁的生体利用率是大于不含有吸收促进剂的一硫酸亚铁药片所提供的生体利用率的至少 4 倍。

4. 如权利要求 1 至 3 中任一项所述的药物组合物, 其中该铁化合物为一盐铁、一铁螯合物、或一铁错合物。

5. 如权利要求 4 所述之药物组合物, 其中该铁化合物为一三价铁错合物。

6. 如权利要求 4 所述的药物组合物, 其中该铁化合物为一具有乙二胺四乙酸和钠的铁错合物。

7. 如权利要求 4 所述的药物组合物, 其中该铁化合物为一三价铁螯合物。

8. 如权利要求 4 所述的药物组合物, 其中该铁化合物为焦磷酸铁。

9. 如权利要求 4 所述的药物组合物, 其中该铁化合物为可溶性焦磷酸铁。

10. 如权利要求 1 所述的药物组合物, 其中该中链脂肪酸盐在室温下是固体。

11. 如权利要求 1 所述的药物组合物, 其中该碳链长度为 8 至 14 个碳原子。

12. 如权利要求 1 所述的药物组合物, 其中该吸收促进剂是中链脂肪酸的钠盐。

13. 如权利要求 1 所述的药物组合物, 其中该吸收促进剂是选自包括辛酸钠、癸酸钠、及月桂酸钠的群组。

14. 如权利要求 1 所述的药物组合物, 其中该铁化合物及该吸收促进剂以铁化合物: 促进剂为 1:100,000 至 10:1 的比例而存在。

15. 如权利要求 1 所述的药物组合物, 其中该中链脂肪酸为该组合物中唯一的吸收促进剂。

16. 如权利要求 1 所述的药物组合物, 其中该药物组合物包含一个以上的中链脂肪酸盐。

17. 如权利要求 1 所述的药物组合物, 其中该铁化合物是该组合物中唯一的活性剂。

18. 如权利要求 1 所述的药物组合物, 其中该组合物还包括一附加的活性剂。

19. 如权利要求 18 所述的药物组合物, 其中该附加的活性剂系选自包括叶酸、维生素 A、维生素 B (全系列)、维生素 C、维生素 D、维生素 E、钙、铬、铜、镁、锰、钾、硒、锌、磷、碘、生物素、肌醇、对氨基苯甲酸、胆碱、或其中的任意组合的群组。

20. 如权利要求 1 所述的药物组合物, 其中该组合物还包括一辅助赋形剂。

21. 如权利要求 20 所述的药物组合物, 其中该赋形剂为一增溶剂。

22. 如权利要求 21 所述的药物组合物, 其中该增溶剂为一有机螯合剂。

23. 如权利要求 21 所述的药物组合物, 其中该增溶剂为柠檬酸、一柠檬酸盐、抗坏血酸或一抗坏血酸盐。

24. 如权利要求 21 所述的药物组合物, 其中该增溶剂以足以让该铁化合物和该吸收促进剂的溶出速率增加约 5%, 且让该铁化合物及该吸收促进剂在 3 小时内的溶出率皆达到

至少约 80% 的量存在。

25. 一种口服剂型, 包含权利要求 1 或 2 所述的药物组合物。
26. 如权利要求 25 所述的口服剂型, 其中该口服剂型为一液体口服剂型。
27. 如权利要求 25 所述的口服剂型, 其中该口服剂型为一固体口服剂型。
28. 如权利要求 25 所述的口服剂型, 其中该口服剂型包括约 1mg 至约 200mg 的铁元素。
29. 如权利要求 27 所述的口服剂型, 其中该固体口服剂型为一药片、一胶囊、一多颗粒、或一粉末剂型。
30. 如权利要求 25 所述的口服剂型, 其中该口服剂型是一控制释放剂型。
31. 如权利要求 25 所述的口服剂型, 其中该口服剂型是一延迟释放剂型。
32. 如权利要求 25 所述的口服剂型, 其中该口服剂型还包含一控制速率高分子材料。
33. 如权利要求 27 所述的口服剂型, 其中该固体口服剂型为肠溶剂型。
34. 如权利要求 32 所述的口服剂型, 其中该控制速率高分子为羟丙基甲基纤维素。
35. 如权利要求 32 所述的口服剂型, 其中该控制速率高分子为一丙烯或甲基丙烯酸、或其各自的酯, 或丙烯或甲基丙烯酸的聚合物、或其各自的酯。
36. 如权利要求 27 所述的口服剂型, 在涂布一控制速率高分子或一延迟释放高分子之前, 该铁化合物、该吸收促进剂、及至少一辅助赋形剂被压制成药片。
37. 如权利要求 32 所述的口服剂型, 其中该铁化合物、该吸收促进剂、该控制速率高分子、及至少一辅助赋形剂被压制成一控制释放基质药片, 且选择性地涂布有一控制速率高分子或一延迟释放高分子。
38. 如权利要求 27 所述的口服剂型, 在涂布一控制速率高分子或一延迟释放高分子之前, 该其中该铁化合物、该吸收促进剂、该控制速率高分子、及至少一辅助赋形剂系被压制成一多层药片。
39. 如权利要求 27 所述的口服剂型, 其中该铁化合物及该吸收促进剂为分散于该控制速率高分子材料, 并被压制成一多层药片, 且选择性地涂布有一控制速率高分子或一延迟释放高分子。
40. 如权利要求 27 所述的口服剂型, 其中该铁化合物、该吸收促进剂、至少一辅助赋形剂、及该控制速率高分子材料为被结合成一多颗粒形式。
41. 如权利要求 40 所述的口服剂型, 其中该多颗粒形式包含离散颗粒、药丸、小药片、或其组合。
42. 如权利要求 40 所述的口服剂型, 其中还包括具有不同的体内释放特征或体外释放特征的具颗粒、药丸、或小药片的其中二个或二个以上的一混合物。
43. 如权利要求 40 所述的口服剂型, 其中该多颗粒系被装入胶囊中, 且选择性地涂布有一控制速率高分子或一延迟释放高分子。
44. 如权利要求 40 所述的口服剂型, 其中该多颗粒系被混合于一囊袋中。
45. 如权利要求 41 所述的口服剂型, 其中该离散颗粒或该药丸系被压制成药片形式, 且选择性地涂布有一控制速率高分子或一延迟释放高分子。
46. 如权利要求 41 所述的口服剂型, 其中该离散颗粒或该药丸系被压制成一多层药片, 且选择性地涂布有一控制速率高分子或一延迟释放高分子。
47. 一种口服投递铁至一受试者的方法, 包含将权利要求 25 所述的该口服剂型投药给

该受试者。

48. 一种用于增加需要的受试者的血液中的铁的水平的方法,包含将权利要求 25 所述的该口服剂型投药给该受试者。

49. 一种用于增加需要的受试者的血液中的血红蛋白的水平的方法,包含将权利要求 25 所述的该口服剂型投药给该受试者。

50. 一种用于治疗需要的受试者的铁缺乏的方法,包含将权利要求 25 所述的该口服剂型投药给该受试者。

51. 一种用于治疗需要的受试者的特征为铁缺乏的一疾病或病症的方法,包含将权利要求 25 所述的该口服剂型投药给该受试者。

52. 一种用于增加需要的受试者的红血球生成促进剂的效果的方法,包含将权利要求 25 所述的该口服剂型投药给该受试者。

53. 一种减少受试者的治疗效果所需的红血球生成促进剂的剂量的方法,包含将权利要求 25 所述的该口服剂型投药给该受试者。

54. 一种用于延迟受试者对红血球生成促进剂的需要的方法,包含将权利要求 25 所述的该口服剂型投药给该受试者。

口服投药的含铁药物组合物

[0001] 相关申请

[0002] 本申请案请求基于 2011 年 1 月 7 日所申请的美国临时专利申请案案号 61/430,575 的 35U. S. C. § 119(e) 的优惠,其揭示内容兹以提述方式纳入。

技术领域

[0003] 本发明涉及具有中链脂肪酸盐的铁化合物的口服投药的药物组合物 (pharmaceutical composition)。本发明更涉及一种使用药物组合物治疗缺铁和相关病症的方法。

背景技术

[0004] 各种形式的铁以供给最低每日建议量被施用于铁缺乏、相关病症(例如:贫血)、以及预防性的治疗。各种铁化合物(iron compound)已被施用,包括元素铁如盐类、络合物、水合物、螯合物、及键结于高分子的三价铁和二价铁形式。目前的口服铁制剂的生体利用率(bioavailability)不足且伴随有大量的副作用。众多的制剂已被制成为提供足够的铁吸收以治疗缺铁而副作用少的剂型。口服给药的副作用主要来自于为了促进药物能被充分吸收而使用大剂量的结果。这很可能是因为未被吸收的铁留存在胃肠道,且造成了严重地刺激,因此副作用也与生体利用率的不足有关。其副作用包括腹痛、胃灼热、便秘、腹泻、恶心、及呕吐。结合来自胃肠道的不良反应的顺从性不良的口服投递的吸收不足表示在大量铁不足的情况下,必须进行非口服的注射的治疗,无论是静脉注射或是肌肉注射。非口服的治疗也伴随着大量的副作用,包括过敏性休克、注射部位的问题、低血压、肌肉痉挛、头晕、头痛、移植并发症、高血压、胸痛、味觉障碍、耳朵痛、及外周性水肿,还伴随着成本和注射药物的不适。

[0005] 为了达到更好的生体利用率,口服制剂是需要被改进的。这样的制剂藉由非注射(non-parenteral)途径给予治疗剂量提供相对现在的制剂较少的副作用。这样的一种改进的制剂可以用于替换非口服治疗,并进一步改善患者的生活品质。藉由改进口服的生体利用率,在胃肠道中的铁的总剂量的残留量将会降低,这将改善副作用样态、提高顺从性、并允许注射的产品达到一定的治疗效果。然后,口服剂量就可以用于达到所需的血液浓度和身体的负荷量,其目前只能藉由非口服给药来提高血红素和血铁蛋白的水平,例如,在严重贫血患者。

[0006] 快速释放的口服铁制剂是优选的,因为铁最容易在小肠上部被吸收。含铁的控制制剂和延迟释放制剂在最小且位于低处的小肠和结肠是无法被吸收的。理想的吸收位置是小肠上部,小肠上部可主动运输二价金属转运蛋白且具有适合的 pH 值而可促进吸收。

[0007] 世界专利 WO 2005/041928 中描述了一种一组合物,包含铁和一个转运部分(moiety),例如脂肪酸。该组合物以铁和转运部分形成一紧离子结合对,即一盐类,的方式制备。新的铁的盐类形式的设计伴随有其固有的问题,包括需要建立安全、稳定、且商业化的制造程序。制剂的开发可以与现有的盐类及/或螯合物结合是优选的。

[0008] 适合于口服给药的铁制药的新药物的发展是有持续需要的,其不仅提供了方便的口服投药,还提供了增加的铁的生体利用率而没有过多的副作用。

发明内容

[0009] 本发明系关于一种药物组合物及铁和吸收促进剂(absorption enhancer)的口服剂型。该组合物提供了增加的铁的生体利用率。此组合物还克服了会限制铁吸收的负面反馈机制。

[0010] 在一方面,本发明提供了一种用于口服投药的药物组合物,包含基本上组成由、或是组成由一铁化合物及一吸收促进剂,其中该吸收促进剂是具有碳链长度为约 4 至约 20 个碳原子的中链脂肪酸盐。在一些方面,该铁化合物不涉及该铁化合物的化学改质物。在另一些方面,该铁化合物和该吸收促进剂不涉及一紧离子结合对。本发明允许使用传统的铁化合物(如:铁的盐类,像是铁的硫酸盐或螯合物、以及铁的错合物,像是乙二胺四乙酸(EDTA)和焦磷酸盐错合物)于含有中链脂肪酸盐的口服剂型。口服剂型包括固体剂型及液体剂型,固体剂型像是药片、胶囊、及粉末,液体剂型像是溶液、悬浮液、酏剂、及酏浆等。

[0011] 在进一步的方面,本发明系涉及一种用于口服投药且含有一铁化合物和一吸收促进剂的药物组合物,该组合物所提供的铁的生体利用率是大于含有硫酸亚铁但不含有吸收促进剂的一组合物所提供的生体利用率的至少 1.5 倍。

[0012] 在另一方面,本发明系涉及一种口服剂型(如:固体、半固体、或液体的口服剂型),包含基本上组成由、或组成由本发明的药物组何物。

[0013] 在另一方面,本发明系涉及一种口服投递铁至一受试者的方法,包含将本发明的口服剂型投药给该受试者。

[0014] 在另一方面,本发明系涉及一种于需要的一受试者的血液中增加铁的水平的方法,包含将本发明的该口服剂型投药给该受试者。

[0015] 在另一方面,本发明系涉及一种于需要的一受试者的血液中增加血红素的水平的方法,包含将本发明的该口服剂型投药给该受试者。

[0016] 在另一方面,本发明系涉及一种用于治疗铁缺乏(iron deficiency)给一需要的受试者的方法,包含将本发明的该口服剂型投药给该受试者。

[0017] 在另一方面,本发明系涉及一种维持一受试者的铁指数(以确保红细胞生成素及/或其他红血球生成促进剂的最大效果,包含将本发明的该口服剂型投药给该受试者。

[0018] 在另一方面,本发明系涉及一种在需要的受试者治疗一疾病或病症其特征是缺乏铁的方法,包含将本发明的该口服剂型投药给该受试者。

附图说明

[0019] 图 1 系显示在第 1 期间和第 2 期间将测试制剂投药给狗后,其血浆中的铁浓度与时间的样态。

[0020] 图 2 系显示含有可溶性焦磷酸铁(ferric pyrophosphate, FPP)及不同的增溶赋形剂的增强片中 C10 和铁的溶出率。

[0021] 图 3 系显示含有可溶性焦磷酸铁但不含有任何增溶赋形剂(无柠檬酸)的促进药片的 C10 和铁的溶出率样态。

[0022] 图 4 系显示含有可溶性 FPP 且以柠檬酸作为增溶剂的促进药片中 C10 和铁的溶出率样态。

[0023] 图 5 系显示含有可溶性 FPP 且同时含有柠檬酸及山梨糖的促进药片中 C10 和铁的溶出率样态。

[0024] 图 6 系显示含有可溶性 FPP 及高浓度柠檬酸(每一药片含 148mg)的促进药片中 C10 和铁的溶出率样态,铁的含量经正常化为 100%。

[0025] 图 7 系显示 n=2 个药片时,含有可溶性 FPP 及柠檬酸钠(每一药片含 148mg)的促进药片中 C10 和铁的溶出率样态。

[0026] 图 8 系显示含有可溶性 FPP 及不同的增溶赋形剂的促进药片中铁的溶出率样态。

[0027] 图 9 系显示含有可溶性 FPP、抗坏血酸、及安慰剂 C10 药片的促进药片中 C10 和铁的溶出率样态。

[0028] 图 10 系显示含有可溶性 FPP 及抗坏血酸的促进药片中铁和 C10 的正常溶出率样态。

[0029] 图 11 系显示含有可溶性 FPP 及不同的增溶赋形剂的促进药片中 C10 和铁的溶出率样态。

[0030] 图 12 系显示含有不同浓度的柠檬酸的铁促进药片中铁和 C10 的溶出率样态(n=2 个药片)。

[0031] 图 13 系显示用于评估 C10 回收和共同释放(EXP 1642)的含有可溶性 FPP 及柠檬酸的铁促进药片中 C10 和铁的溶出率样态。

[0032] 图 14 系显示用于评估 C10 回收和共同释放(EXP 1649)的含有可溶性 FPP 及柠檬酸的铁促进药片中 C10 和铁的溶出率样态。

[0033] 图 15 系显示用于评估 C10 回收和共同释放(EXP 1650)的含有可溶性 FPP 及抗坏血酸的铁促进药片中 C10 和铁的溶出率样态。

[0034] 图 16 系显示含有 FPP/FCC 和不同水平的增溶赋形剂的铁促进药片中 C10 的溶出率。

[0035] 图 17 系显示不同的铁促进药片中的铁的相对溶出率样态。

[0036] 图 18 系显示不同的铁促进药片中的 C10 的相对溶出率样态。

[0037] 图 19 系显示在投药后,不同的族群及不同时期的母的米格鲁犬的测试项目的基线校正血浆铁的平均血浆浓度与时间(6 小时)样态的测试项目(n=12)。

[0038] 图 20 系显示在关键期间时,血浆铁的水平研究。

[0039] 图 21 系显示硫酸亚铁的 AUC 与用药前血浆铁浓度的图。

[0040] 图 22 系显示 B 型铁的 AUC 与用药前血浆铁浓度的图。

具体实施方式

[0041] 本发明的上述和其它方面涉及本文所提供的描述和方法将更详细地描述于下。应当理解本发明可以以不同的形式表现,本文所阐述的具体实施例不得被解释为限制本发明。相反地,本文提供的具体实施例是为了彻底且完整地揭露本发明,而可充分传达本发明的范围予本领域中的技术人员。

[0042] 本文提及的所有专利、专利申请、及出版物都藉由引用的方式纳入。若有用词上的

不一致,本说明书作出调整。

[0043] 在本发明的说明书中所使用的用词是用于描述特定具体实施例,而目的不是要限制本发明。

[0044] 除非上下文另有清楚地指示,否则在本发明的说明书及所附的请求项中,单数形态「一」及「该」皆包括复数形态。

[0045] 在本文所用的「及 / 或」系指包括的一个或多个相关联的所列项目的任何和所有可能的组合。

[0046] 在本文所用的用语「约」系指的可测量的量,如化合物的含量、剂量、时间、温度等,是指包括变化为 20%、10%、5%、1%、0.5%,甚至 0.1% 的特定量。

[0047] 在本说明书中所用的用语「包含」系阐述所述的特征、整体、步骤、操作、元素、及 / 或成分的存在,但不排除一个或多个其它的特征、整体、步骤、操作、元素、成分、及 / 或其组合的存在或添加。

[0048] 在本发明的组合物的用语「基本上组成由」系只要附加成分不实质性地改变该组合物,该组合物可包含其他成分。本组合物所用的用语「重大改变」系指组合物的治疗的有效性相较于包含所述成分的组合物有效性增加或减少至少约 20% 或以上。

[0049] 除非文中另有说明,本文所描述的本发明的各种特征是专用的,且可以被以任意组合使用。

[0050] 此外,本发明亦假设在本发明的一些具体实施例中,本文阐述的特征或特征的组合可以被排除或省略。

[0051] 如本文所用的用语「药片」包括立即释放(immediate release, IR) 药片、持续释放(sustained release, SR) 药片、基质(matrix) 药片、多层(multilayer) 药片、多层基质(multilayer matrix) 药片、延长释放(extended release) 药片、延迟释放(delayed release) 药片、及和脉冲释放(pulsed release) 药片,可任选地将任一或全部的药片涂覆一种或多种涂层材料,包括聚合物涂层材料,例如:肠溶性涂料、速率控制涂料、半渗透涂料、和其他类似物等,但本文并不以此为限。用语「药片(tablet)」也包括渗透性投递系统,在该系统中药物化合物系结合有一渗透剂(以及任选的其它的赋形剂),且涂布有一半透膜,详细而言,半透膜系一可释放药物化合物的小孔。在本发明的实施例中,固体口服剂型药片是有益的,包括选自群组中的 IR 药片、SR 药片、涂层 IR 药片、涂层 SR 药片、基质药片、基质涂层药片、多层药片、多层涂层药片、多层基质药片、及多层基质涂层药片。在一些具体实施例中,药片剂型为一肠溶性涂层急速作用(enteric-coated rapid onset)药片剂型。

[0052] 本文中所用的用语「胶囊」包括立即释放胶囊、持续释放胶囊、立即释放涂层胶囊、及含有延迟释放胶囊的持续释放涂层胶囊,但本文并不以此为限。胶囊可填充有粉末、细粒、多颗粒、药片、半固体、或液体。在一些具体实施例中,胶囊剂型系一肠溶性涂层胶囊剂型。在一些具体实施例中,胶囊剂型系一肠溶性涂层急速作用胶囊剂型。胶囊可以是由硬明胶、软明胶、淀粉、纤维素聚合物、或其他本领域习知的材料制成。

[0053] 本文中所用的用语「多颗粒」系指数个离散颗粒、药丸、小药片、或其组合。若口服形式是一多颗粒胶囊,可由硬明胶胶囊、软明胶胶囊、或是其他适合的材料来容纳多颗粒。在一些具体实施例中,一囊袋可以被适用于容纳多颗粒。在一些具体实施例中,多颗粒可以被涂布有一具有速率控制高分子材料层。在一些具体实施例中,根据本发明的多颗粒口服

剂型包含一具有二个或二个以上的母群的颗粒、药丸、或小药片的混合物，且不同母群具有不同的体内释放特征或体外释放特征。例如：一个多颗粒口服剂型的形成可以包含在一适合的胶囊中具有一瞬间释放成分和一延迟释放成分的一混合物。

[0054] 在一些具体实施例中，多颗粒及一或多个辅助赋形剂材料可以被压缩成药片的形式，例如：一多层药片。在一些具体实施例中，一多层药片可以包含二个层，二个层容纳的相同活性成分的水平可彼此相同或不同而具有相同或不同的释放特征。在一些具体实施例中，多层药片的每一层可以含有不同的活性成分。例如一个药片，无论是单层或是多层，可选择性的被涂布有一控制释放高分子以提供附加的控制释放性能。在一些具体实施例中，一多颗粒剂型包含具有延迟释放急速作用小药片的一胶囊。在一些具体实施例中，一多颗粒剂型包含具有瞬间释放小药片的一延迟释放胶囊。在一些具体实施例中，一多颗粒剂型包含具有延迟释放细粒的一胶囊。在一些具体实施例中，一多颗粒剂型包含具有瞬间释放细粒的一延迟释放胶囊。在一些具体实施例中，多颗粒为相同组合物。在一些具体实施例中，多颗粒为不同组合物。

[0055] 用语「治疗」是指受试者的病情的严重程度降低、至少部分地改善、或稳定，及 / 或至少一种临床症状的缓和、缓解、减轻、或稳定，及 / 或数值被达成，及或疾病或病症的发展被延缓。

[0056] 在本发明的方法中，用语「预防」是指一受试者的一疾病、一病症、及 / 或一临床症状 (clinical symptom) 的作用 (the onset of a disease) 的避免、阻止、及 / 或延迟，及 / 或该疾病、该病症、该临床症状的严重程度相较于原本存有的该疾病、该病症、及 / 或该临床症状减少。预防可以为完整的，例如该疾病、该病症、及 / 或该临床症状的不存在。在本发明的方法中，预防也可以是局部的，例如，该受试者存有的该疾病、该病症、及 / 或该临床症状，及 / 或发病严重程度相较于原本存有的该疾病、该病症、及 / 或该临床症状减少。

[0057] 本文中所用的「有效量」系指，能给予所期望的效果，且系可选的一治疗或一预防效果的量。

[0058] 本文中所用的「治疗有效」量系指，是足以提供受试者一些改善或益处的量。换句话说，「治疗有效」量是可以提供受试者的至少一临床症状的一些缓和、缓解、减轻、或稳定的量。本领域技术人员应可理解，治疗效果不需要是完整的或有治病效力的，只要提供受试者一些益处。

[0059] 本文中所用的「预防有效」量系指，足以防止及 / 或延缓一受试者的一疾病、一病症、及 / 或一临床症状 (clinical symptom) 的作用的量，及 / 或减少、及 / 或延缓一受试者的一疾病、一病症、及 / 或一临床症状 (clinical symptom) 的作用的量，相较于原本存有的该疾病、该病症、及 / 或该临床症状减少。本领域技术人员应可理解，预防的水平不需要是完整的，只要提供受试者一些益处。

[0060] 本文中所用的「治疗有效 (therapeutically effective)」或「治疗接受 (therapeutically acceptable)」量是指会引起一受试者治疗上有用的反应的量。治疗有用的反应可提供一受试者在至少一临床症状上的一些缓和、缓解、或减轻的临床症状。在本发明的方法中，该用语「治疗有效 (therapeutically effective)」或「治疗接受 (therapeutically acceptable)」量也包括可防止或延缓受试者的至少一个临床症状，让受试者的至少一个临床症状相较于原本的减少、及 / 或延缓的量。本领域技术人员应可理

解,治疗上有用的反应不需要是完整的、或有治病效力的、或永久地防止,只要提供受试者一些益处。

[0061] 根据本发明受试者包括哺乳动物、禽鸟类、爬行类、两栖类、及鱼类。在一些具体实施例中,受试者为哺乳动物受试者包括人类、非人类的哺乳动物、非人类的灵长类动物(例如:猴子、黑猩猩、狒狒等)、狗、猫、小老鼠、仓鼠、大白鼠、马、牛、猪、兔、羊、及山羊,但不限于此。禽鸟类受试者包括鸡、火鸡、鸭、鹅、鹌鹑、及雉鸡、以及作为宠物饲养的鸟(例如:长尾鹦鹉、鸚鵡、金刚鸚鵡、凤头鸚鵡等),但不限于此。在一些具体实施例中,受试者为一种濒临绝种的物种。在一些具体实施例中,受试者为一种实验动物。人类受试者包括新生儿、婴幼儿、青少年、成人、及老年受试者。在某些具体实施例中,受试者需要本发明的方法,例如:具有缺铁的受试者。在其他具体实施例中,受试者可能具有缺铁的风险。

[0062] 「本组合物不涉及铁化合物的化学改质」的用词是指在该组合物在制备、储存、及使用该化合物的过程中,该化合物中的铁化合物是未经化学改质的、或未与任何化合物产生化学作用的。

[0063] 本文中使用的「紧离子结合对」是指一对离子在生理 pH 值和水性环境中不会立即与其他可能存在于环境中的配对松散或自由的离子 互换离子。一紧离子结合对可以在生理 pH 值和水性环境中,利用同位素标定和核磁共振、及质谱分析仪以实验检测出成对离子的其中一部分与另一离子的一交换的情况。紧离子结合对也可以在生理 pH 值和水性环境中,利用逆相高效能液相层析仪以实验检测出缺少成对离子的分离。

[0064] 本文中使用的「铁化合物」是指一包含有元素离子和一附加的原子、离子、或分子,且包括盐铁(iron salt)、铁的螯合物(iron chelate)、铁的错合物、及高分子键结的铁的合成物。

[0065] 本文中使用的「铁化合物」是指元素铁在中性或阳离子形式以共价键结或静电连接到一附加的原子、离子、或分子。

[0066] 本文中使用的「铁的螯合物」是指一环绕在铁阳离子外且加入静电键结的铁阳离子和阴离子。

[0067] 本文中使用的「活性剂(active agent)」是指当施用给一受试者,具有一治疗、预防、或有营养的作用的一化合物或一分子。

[0068] 本文中使用的「特征为缺铁乏的疾病或病症」是指全身储存的铁小于预期的任一疾病或病症。全身储存低可指各种症状(symptoms),包括一血液的铁水平低于正常值、低铁蛋白水平、及 / 或低血红素水平。模范的低水平可能是疾病或病症的一原因及 / 或症状,且包括任一疾病或病症的受试者的铁水平提升,例如:在血液中,一种或多种症状的治疗及 / 或预防的疾病或病症,其铁的指数的维持是需要另一药剂的有效性,例如:红血球生成促进剂(erythropoiesis-stimulating agent)。对于成人的正常血清(serum)的铁水平被认为是约 50 至约 170 μ g/dL。

[0069] 本发明提供用于口服给药的药物组合物,包含,其基本组成由、或组成由一铁化合物(例如:盐铁、螯合物、铁化合物、错合物、或高分子键结)及一吸收促进剂,其中该吸收促进剂是具有碳链长度为约 4 至约 20 个碳原子的中链脂肪酸盐。在一些具体实施例中,该铁化合物是一铁螯合物、或铁错合物。在一些具体实施例中,该组合物不涉及该铁化合物的化学改质物。在一些具体实施例中,该铁化合物和该吸收促进剂并非紧离子键结对的一部份。

在一些具体实施例中,铁螯合物或铁错合物的使用,其中铁是强键结到另一用于防止在铁和脂肪酸之间形成一个紧离子结合对的部分。在某些具体实施例中,铁化合物具有一治疗有效量而存在于该化合物。在其他具体实施例中,铁化合物具有一预防有效量而存在于该化合物。在某些具体实施例中,药物组合物包含一或数个辅助赋形剂、或实质上由一或数个辅助赋形剂组成、或由一或数个辅助赋形剂所组成,此外还包含该铁化合物和该吸收增强剂。

[0070] 在进一步的方面,本发明系涉及一口服给药的药物组合物,其包含,其基本组成由,或组成由一铁化合物(例如:盐铁、螯合物、铁化合物、错合物、或高分子键结)及一吸收促进剂,其中该组合物所提供的一铁的生体利用率至少 1.5 倍大于传统的口服铁药剂(preparations)(如:包含硫酸亚铁的一组合物(如:一硫酸亚铁药片)、或任何其他现有铁剂型)所提供的生体利用率,如:不包含吸收促进剂的一口服铁药剂。在某些具体实施例中,铁的生体利用率为至少 1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、或 10 倍大于传统的口服铁药剂。

[0071] 在一些具体实施例中,铁化合物是一盐铁(例如:一亚盐铁、或一正盐铁)、一铁螯合物、铁化合物、铁错合物、或高分子键结铁。在某些实施例中,铁化合物是一铁离子化合物,因为它可能会产生相较于铁离子化合物少的副作用。

[0072] 盐铁包括,但不限于,硫酸亚铁、葡萄糖酸亚铁、反丁烯二酸亚铁、氯化铁、次磷酸铁、白蛋白铁(ferric albuminate)、氯化铁、柠檬酸铁、含糖氧化铁(ferric oxide saccharate)、柠檬酸铁铵、氯化亚铁、碘化亚铁、乳酸亚铁、三甘氨酸铁(ferric trisglycinate)、二甘氨酸亚铁(ferrous bisglycinate)、硝酸铁、含糖氢氧化亚铁(ferrous hydroxide saccharate)、硫酸铁、葡萄糖酸铁、天冬氨酸铁(ferric aspartate)、七水合硫酸亚铁(ferrous sulfate heptahydrate)、磷酸亚铁、氯化铁、抗坏血酸铁、甲酸亚铁、乙酸亚铁、苹果酸亚铁(ferrous malate)、麸氨酸亚铁(ferrous glutamate)、柠檬酸胆碱亚铁(ferrous cholinisocitrate)、甘氨酸硫酸盐亚铁(ferroglycine sulfate)、水合氧化铁(ferric oxide hydrate)、可溶性焦磷酸铁(ferric pyrophosphate soluble)、含糖氢氧化铁(ferric hydroxide saccharate)、含糖铁锰(ferric manganese saccharate)、次硫酸铁(ferric subsulfate)、硫酸铁铵(ferric ammonium sulfate)、硫酸亚铁铵(ferrous ammonium sulfate)、乙二胺四水硫酸亚铁(ferrous ethylenediammonium sulfate tetrahydrate)、三氯化二铁(ferric sesquichloride)、柠檬酸胆碱铁(ferric choline citrate)、柠檬酸铁锰(ferric manganese citrate)、柠檬酸铁奎宁(ferric quinine citrate)、乙二胺四乙酸铁钠(ferric sodium edetate)、甲酸铁(ferric formate)、草酸铁铵(ferric ammonium oxalate)、草酸铁钾(ferric potassium oxalate)、草酸铁钠(ferric sodium oxalate)、蛋白胍化铁(ferric peptonate)、蛋白胍化铁锰(ferric manganese peptonate)、乙酸铁(ferric acetate)、氟化铁(ferric fluoride)、磷酸铁(ferric phosphate)、焦磷酸铁(ferric pyrophosphate)、焦磷酸亚铁(ferrous pyrophosphate)、含糖碳酸亚铁(ferrous carbonate saccharate)、碳酸亚铁(ferrous carbonate mass)、琥珀酸亚铁(ferrous succinate)、柠檬酸亚铁(ferrous citrate)、酒石酸亚铁(ferrous tartrate)、反丁烯二酸铁(ferric fumarate)、琥珀酸铁(ferric succinate)、氢氧化亚铁(ferrous hydroxide)、硝酸亚铁(ferrous nitrate)、碳酸亚铁(ferrous carbonate)、

焦磷酸铁钠(ferric sodium pyrophosphate)、酒石酸铁(ferric tartrate)、酒石酸铁钾(ferric potassium tartrate)、次碳酸铁(ferric subcarbonate)、甘油磷酸铁(ferric glycerophosphate)、蔗糖酸铁(ferric saccharate)、含糖氢氧化铁(ferric hydroxide saccharate)、蔗糖酸铁锰(ferric manganese saccharate)、硫酸亚铁铵(ferrous ammonium sulfate)、焦磷酸铁钠(ferric sodium pyrophosphate)、碳酸亚铁(ferrous carbonate)、氢氧化铁(ferric hydroxide)、氧化亚铁(ferrous oxide)、水合氧化铁(ferrous oxyhydroxide)、草酸亚铁(ferrous oxalate)、及 / 或其组合。

[0073] 铁螯合物和复合物包括,但不限于,焦磷酸铁(ferric pyrophosphate)、可溶性焦磷酸铁(soluble ferric pyrophosphate)、多糖铁(iron polysaccharide)、二甘氨酸铁(iron bis glycinate)、铁蛋白(iron proteinate)、亚甲基铁错合物(methylidene-iron complex)、乙二胺四乙酸铁错合物(EDTA-iron complex)、邻二氮菲铁错合物(phenanthroline iron complex)、对甲苯胺铁错合物(p-toluidine iron complex)、蔗糖亚铁错合物(ferrous saccharate complex)、葡萄糖酸铁钠(ferric gluconate)、葡萄糖酸亚铁错合物(ferrous gluconate complex)、葡萄糖(ferrum vitis)、含糖氢氧化亚铁错合物(ferrous hydroxide saccharate complex)、芳烃 铁层错合物(iron-arene sandwich complexes)、错合物(acetylacetone iron complex salt)乙酰丙酮酸铁错合物、聚葡萄糖铁错合物(iron-dextran complex)、糊精铁错合物(iron-dextrin complex)、麦芽糊精铁错合物(iron-maltodextrin complex)、山梨醇柠檬酸铁错合物(iron-sorbitol-citric acid complex)、含糖氧化铁(saccharated iron oxide)、反丁烯二酸铁错合物(ferrous fumarate complex)、卟啉铁错合物(iron porphyrin complex)、iron phthalocyanine 错合物、环己胺磺酸铁错合物(iron cyclam complex)、二巯羧基铁错合物(dithiocarboxy-iron complex)、去铁胺铁错合物(desferrioxamine-iron complex)、博来霉素铁错合物(bleomycin-iron complex)、氯化亚铁错合物(ferrozine-iron complex)、全卤代卟啉铁错合物(iron perhaloporphyrin complex)、仲烷二胺-N(alkylenediamine-N)、N'-二琥珀酸铁(III)错合物(N'-disuccinic acid iron(III) complex)、水合吡啶酮铁(III)错合物(hydroxypyridone-iron(III) complex)、胺基糖苷铁错合物(aminoglycoside-iron complex)、铁转运蛋白错合物(transferrin-iron complex)、硫氰化铁错合物(iron thiocyanate complex)、氰化铁错合物(iron complex cyanides)、卟啉铁(III)错合物(porphyrinato iron(III) complex)、多氨基聚碳酸酯铁错合物(polyaminopolycarbonate iron complexes)、二硫代氨基甲酸铁错合物(dithiocarbamate iron complex)、阿霉素铁错合物(adriamycin iron complex)、铁铁的错合物错合物(anthracycline-iron complex)、MGD-铁错合物(MGD-iron complex)、铁草胺 B(ferrioxamine B)、柠檬酸亚铁错合物(ferrous citrate complex)、错合物错合物(ferrous sulfate complex)、葡萄糖酸铁错合物(ferric gluconate complex)、琥珀酸亚铁错合物(ferrous succinate complex)、聚葡萄糖吡喃糖铁错合物(polyglucopyranosyl iron complex)、聚氨基二琥珀酸铁错合物(polyaminodisuccinic acid iron complex)、胆绿素铁错合物(biliverdin-iron complex)、去铁酮铁错合物(deferiprone iron complex)、氢氧化正铁-葡萄糖聚糖错合物(ferric oxyhydride-dextran complex)、二亚硝酰基铁错合物(dinitrosyl dithiolato iron complex)、乳铁传递蛋白错合物(iron

lactoferrin complexes)、1-3- 丙二胺四乙酸铁错合物(1-3-PDTA ferric complex salts)、二亚乙基三胺五乙酸铁错合物(diethylenetriaminepentaacetic acid iron complex salts)、环己二胺四乙酸铁错合物(cyclohexanediaminetetraacetic acid iron complex salts)、甲基亚酸铁错合物(methyliminodiacetic acid iron complex salts)、乙二醇醚二胺四乙酸铁错合物(glycol ether diaminetetraacetic acid iron complex salts)、水合吡喃酮铁错合物(ferric hydroxypyrrone complexes)、琥珀铁错合物(ferric succinate complex)、氯化铁错合物(ferric chloride complex)、甘氨酸硫酸铁错合物(ferric glycine sulfate complex)、天冬氨酸铁错合物(ferric aspartate complex)、葡萄糖酸亚铁钠错合物(sodium ferrous gluconate complex)、水合聚麦芽铁错合物(ferrous hydroxide polymaltose complex)、及 / 或其组合物。

[0074] 在本文中,用于本发明的药物组合物中的合适的铁化合物,可以确定使用在本领域习知的。例如,下面的实施例 2 中所描述的离心技术,可用于评估铁化合物和促进剂的相容性。此外,相容性可藉由评估铁化合物和促进剂形成混合式微粒的能力。

[0075] 在本发明的某些具体实施例中,铁化合物是该组合物中唯一的活性剂。在其他具体实施例中,组合物包括一附加的活性剂。在一实施例中,该附加的活性剂是有益于治疗缺铁与缺铁有关的疾病。在其他实施例中,该附加的活性剂是一有益于供应铁的剂,例如:红血球生成促进剂,如以下列举的各种红血球生成素 erythropoietin、epoetin alfa (PROCRIT/EPOGEN)、epoetin beta (NEORECORMON)、darbepoetin alfa (ARANESP)、及 methoxy polyethylene glycol-epoetin beta (MIRCERA)。在其他实施例中,该附加的活性剂是营养素(例如,维生素和 / 或矿物质),其提供的每日建议量的营养素及 / 或病症的治疗及 / 或预防有效量。在某些具体实施例中,该附加的活性剂是选自一群组、包含有叶酸(folic acid)、维生素 A、维生素 B (所有系列、包括 B1、B2、B3、B5、B6、B9、B12)、维生素 C、维生素 D、维生素 E、钙、铬、铜、镁、锰、钾、硒、锌、磷、碘、生物素(biotin)、肌醇(inositol)、对氨基苯甲酸(para-amino benzoic acid)、胆碱(choline)、和其任意组合。在本文中使用的用语「维生素 B1」为硫胺素(thiamine)。在本文中使用的用语「维生素 B2」为核黄素(riboflavin)。在本文中使用的用语「维生素 B3」为烟碱酸(niacin 及 nicotinic acid)。在本文中使用的用语「维生素 B5」为泛酸(pantothenic acid)。在本文中使用的用语「维生素 B6」为吡哆醛(pyridoxal)、吡哆胺(pyridoxamine)、及吡哆醇化合物(pyridoxine compounds)。在本文中使用的用语「维生素 B9」为叶酸。用语「维生素 B12」是所有形式的含钴维生素,包括,但不限于,羟钴胺(hydroxocobalamin),氰钴胺(cyanocobalamin)、及甲钴胺(methylcobalamin)。在本文所使用的用语「维生素 C」是所有形式的维生素 C,包括抗坏血酸盐及 L- 苏酤酸(L-threonate)。在本文所使用的用语「维生素 D」是胆钙化固醇(维生素 D3)及麦角钙化固醇(维生素 D2)。在本文所使用的用语「维生素 E」是 α -生育酚、d- α -生育酚、d- α -生育酚琥珀酸酯(或醋酸酯)、d1- α -生育酚、d1- α -生育酚醋酸酯(或琥珀酸酯)、 γ -生育酚、混合生育酚、d1- α -生育酚烟碱。在本文所使用的用语「钙」是任何形式的钙,包括碳酸钙、磷酸钙、乳酸钙、葡萄糖酸钙、柠檬酸钙、及其组合。本文所使用的用语「镁」指任何形式的镁,包括氧化镁、氯化镁、乳酸镁、硫酸镁、及葡萄糖酸镁。

[0076] 在某些具体实施例中,该促进剂是具有碳链长为约 4 至约 20 个碳原子的中链脂肪酸盐,例如 6 至 20 个碳原子,又例如,从 8 至 14 个碳原子。在某些具体实施例中,该促进剂

在室温下为固体。在一些具体实施例中,该中链脂肪酸盐口服剂型中的为一吸收促进剂。在另外的具体实施例中,该药物组合物包括超过一种的中链脂肪酸盐,例如 2、3、4、或更多种的中链脂肪酸盐。在某些具体实施例中,该促进剂是选自一由辛酸钠(sodium caprylate)、癸酸钠(sodium caprate)、及月桂酸钠(sodium laurate)组成的群组。促进剂的范例更进一步地描述于美国专利公开号 7,658,938、7,670,626、以及美国公开号 2003/0091623、2007/0238707,其是以引用的方式纳入本文。在某些具体实施例中,该吸收促进剂的铁:促进剂的存在比例是 1:100,000 至 10:1。

[0077] 一方面,本发明系涉及一固体口服剂型,其包含本发明的药物组合物、其基本组成为本发明的药物组合物、或由本发明的药物组合物所组成。该剂型可以包含一定量的铁,其为有治疗效果的(例如:对于治疗缺铁及/或某种疾病或病症的特点是缺铁)或有预防效果的(例如:提供铁的每日建议的需求及/或,防止具有缺铁性特点的疾病或病症的发病)。在一具体实施例中,该固态口服剂型包含约 1 至 200mg 铁,例如:包括 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、或 200mg 或更多的铁或其中任一范围。在本组合物中的该铁的量是该组合物中铁元素的重量,而非铁化合物。

[0078] 在某一具体实施例中,该剂型是一固体口服剂型(例如:药片、一胶囊、一多颗粒、或一粉末)、或一液体口服剂型(例如:溶液、悬浮液、糖浆、或酞剂)。在某些具体实施例中,该剂型是一延迟释放或一控制释放剂型。例如,该剂型可以是一药片或其他形式,其包含有一速率控制高分子材料,例如羟丙基甲基纤维素(hydroxypropyl methylcellulose)、一丙烯酸或甲基丙烯酸高分子或其相关酯类、或丙烯酸或甲基丙烯酸的共聚物或其相关酯类。

[0079] 在某些具体实施例中,在涂布一控制速率高分子之前,该铁化合物、该吸收促进剂、及该至少一辅助赋形剂是被压制成药片形式。在某些具体实施例中,在某些具体实施例中,在涂布一延迟释放高分子之前,该铁化合物、该吸收促进剂、及该至少一辅助赋形剂是被压制成药片形式。在某些具体实施例中,该铁化合物、该吸收促进剂、该控制速率高分子、及至少一辅助赋形剂系被压制成一控制释放基质药片(controlled release matrix tablet)。在某些具体实施例中,该控制释放基质药片被涂布有一控制速率高分子。在某些具体实施例中,该控制释放基质药片被涂布有一延迟释放高分子。在某些具体实施例中,在涂布一速率控制高分子之前,该铁化合物、该吸收促进剂、该控制速率高分子、及至少一辅助赋形剂系被压制成一多层药片。在某些具体实施例中,在涂布一延迟释放高分子之前,该铁化合物、该吸收促进剂、该控制速率高分子、及至少一辅助赋形剂系被压制成一多层药片。然而,在另一具体实施例中,该铁化合物和该吸收促进剂是被分散于该控制速率高分子材料,并被压制成一多层药片。在某些具体实施例中,该多层药片是涂布有一控制速率高分子。在某些具体实施例中,该多层药片是涂布有一延迟释放高分子。

[0080] 在一些具体实施例中,该铁化合物、该吸收促进剂、该控制速率高分子、该至少一辅助赋形剂、该控制速率高分子是被结合成一多颗粒形式。在某些具体实施例中,该多颗粒形式包含离散颗粒(discrete particles)、药丸(pellets)、小药片(minitables)、或其组合。在某些具体实施例中,本发明的该离散形式包括具有二个或二个以上的母群的颗粒、药丸、或小药片的一混合物,且不同母群具有不同的体内释放特征或体外释放特征。在某些具体实施例中,该多颗粒系被封于胶囊中,例如:硬明胶或软明胶胶囊。在另一具体实施例

中,该胶囊被涂布有一速率控制高分子。在某些具体实施例中,该胶囊被涂布有一延迟释放高分子。在某些具体实施例中,该多颗粒系被装填于一囊袋中。

[0081] 在某些具体实施例中,该离散颗粒或该药丸被压缩成一药片形式。在某些具体实施例中,该药片形式涂布有一控制速率高分子。然而,在另一具体实施例中,该药片形式涂布有一延迟释放高分子。

[0082] 在所有上述的具体实施例中,一控制释放涂层(例如:一肠溶性涂层)可能会被用于该最后的剂型(例如:胶囊、药片、多层药片等)。该控制释放涂层通常可包括如上所定义的速率控制高分子材料。如此的该涂层材料的溶解特性可能取决于 pH 值或与 pH 值无关。

[0083] 本发明的药物组合物及口服剂型可包含一个或多个辅助赋形剂,像是例如速率控制高分子材料、增溶剂(solubilizers)、稀释剂(diluents)、润滑剂(lubricants)、分解剂(disintegrants)、塑化剂(plasticizers)、抗粘着剂(anti-tack agents)、失透剂(opacifying agents)、助流剂(glidants)、颜料(pigments)、调味料、及其他等。在本领域的技术人员,确切的赋形剂的选择及其相对的量在某些程度上将取决于最后的剂型。

[0084] 包含在该组合物中的一赋形剂可以是一种或多种糖。任合适的糖都可被用于本发明的该组合物中。在本文中,本发明所用的「糖」包括,但不限于糖醇(sugar alcohols)、单糖(monosaccharides)、二糖(disaccharides)、及寡糖(oligosaccharides)。糖醇示范性地包括,但不限于木糖醇(xylitol)、甘露糖醇(mannitol)、山梨糖醇(sorbitol)、赤藓糖醇(erythritol)、乳糖醇(lactitol)、戊五醇(pentitol)、及己糖醇(hexitol)。单糖示范性地包括,但不限于葡萄糖(glucose)、果糖(fructose)、醛糖(aldose)、及酮糖(ketose)。二糖示范性地包括,但不限于蔗糖(sucrose)、异麦芽酮糖醇(isomalt)、乳糖(lactose)、海藻糖(trehalose)、及麦芽糖(maltose)。寡糖示范性地包括,但不限于低聚果糖(fructo-oligosaccharides)、菊糖(inulin)、半乳-寡糖(galacto-oligosaccharides)、及甘露聚糖-寡糖(mannan-oligosaccharides)。在某些具体实施例中,糖类为山梨糖醇、甘露醇、或木糖醇。在某些具体实施例中,糖类为山梨糖。在某些具体实施例中,糖类为蔗糖。

[0085] 任何合适的量的糖类接可以被加入本发明的组合物中。在本发明的某些实施例中,促进剂和糖类的比例可进行调整,以实现所得到的药物组合物的期望的溶解速率及/或可压缩性。在某些具体实施例中,促进剂和糖类的比例为 2:1 至 20:1。根据一些具体实施例,促进剂和糖类的比例是约 4:1 至 6:1。在另一个实施例中,促进剂和糖类的比例是约 5:1。

[0086] 本发明的组合物中,可以使用任何合适等级(grade)的糖。然而,在一些具体实施例中,糖等级的选择可能依赖于一个特定等级的糖的粒度分布(particle size distribution, PSD)。此外,在另一具体实施例中,特定等级的糖可能会影响所得到的药物组合物的特性,如溶解速率及/或可压缩性。在一些具体实施例中,糖等级的选择是依赖其他的赋形剂及有治疗活性的成分的粒度分布。在某些具体实施例中,糖类是 Pardeck SI 150 (德国达姆施塔特的默克公司),一直接压缩的山梨糖醇。在其它实施例中,糖类是 Pardeck SI 400 (德国达姆施塔特的默克公司)。

[0087] 合适的稀释剂包括,例如,药学上可接受的惰性填料,像是微晶纤维素、乳糖、磷酸氢钙、糖、及/或上述的任意混合物。稀释剂的例子包括微晶纤维素,像是根据商标

艾维素(Avicel)所贩卖的(宾州费城 FMC 公司),例如 Avicel™ pH101、Avicel™ pH102、及 Avicel™ pH112。乳糖像是单水合乳糖(lactose monohydrate)、无水乳糖(lactose anhydrous)、及 Pharmatose DCL21。磷酸氢钙像是 Emcompress、甘露糖醇、淀粉、山梨糖醇、蔗糖、葡萄糖、其组合、及其混合物。

[0088] 合适的润滑剂包括一具有流动性剂的剂而可被压缩的,例如:胶状二氧化硅,像是 Aerosil™200、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、其组合物、及其混合物。

[0089] 合适的分解剂包括,例如,轻度交联的聚乙烯吡咯烷酮(lightly crosslinked polyvinyl pyrrolidone)、玉米淀粉、马铃薯淀粉、玉米淀粉、改质淀粉、交联羧甲基纤维素钠(croscarmellose sodium)、聚乙烯聚吡咯烷酮(crospovidone)、羟基乙酸淀粉钠(sodium starch glycolate)、其组合、及其混合物。

[0090] 在本文中使用的用语「速率控制」包括亲水性高分子、疏水性聚合物、以及亲水性及/或疏水性高分子的混合物,而能够控制或延缓释放本发明的一固体口服剂型中的肽(peptide)或蛋白质。合适的速率控制高分子材料包括选自该群组,其由羟烷基纤维素,像是羟丙基纤维素及羟丙基甲基纤维素、聚亚乙烯氧化物、烷基纤维素,像是乙基纤维素及甲基纤维素、羧甲基纤维素、亲水性纤维素衍生物、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidone, PVP)、醋酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯、聚乙烯乙缩醛乙基氨基醋酸(polyvinyl acetal diethylamino acetate)、聚甲基丙烯酸烷基酯、及聚乙酸乙烯酯所组成。其他合适的疏水性高分子包括来自丙烯酸或甲基丙烯酸和其酯类、玉米蛋白(zein)、蜡状物(waxes)、虫胶(waxes)、氢化植物油的高分子及/或共聚物。本发明的实施例中特别有用的是聚丙烯酸、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸、及聚甲基丙烯酸酯高分子,像是这些都以丙烯酸树脂商品名称被贩卖(德国达姆施塔特 Rohm GmbH 公司)特别是 Eudragit® L、Eudragit® S、Eudragit® RL、及 Eudragit® RS 涂层材料和其混合物。其中的部分高分子可被作为延迟释放高分子,用于控制药物在哪个位置被释放。其包括聚甲基丙烯酸酯聚合物,像是这些以丙烯酸树脂商品名称备贩卖(德国达姆施塔特 Rohm GmbH 公司)特别是 Eudragit® L、Eudragit® S、Eudragit® RL、及 Eudragit® RS 涂层材料和其混合物。

[0091] 该药物组合物还可包含作为一赋形剂的一增溶剂。在本文使用的用语「增溶剂」是任何可以增加体外的铁的溶解度的化合物,且包括有机螯合剂,像是,但不限于,柠檬酸或其盐类,抗坏血酸及其盐类,乙二胺四乙酸、或其任意组合。在一具体实施例中,该增溶剂是柠檬酸及/或柠檬酸钠。存在于该药物组合物中的该增溶剂存在的量是足以增加到可以让铁化合物及/或吸收促进剂的溶解的程度。在某些具体实施例中,该增溶剂是以约 2% 到 25% 重量存在,例如:约 5% 至约 20%,又例如:约 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、或 25%。

[0092] 一个不作为限制的具体机制,可以相信,在本发明的组合物中增溶剂的存在可提高该铁化合物和该促进剂的溶解速率。然而,增溶剂的比率在过去的某个时点,该铁化合物和该促进剂的溶解速率开始发散,而使得所需的该铁化合物和该促进剂的共同溶解不再存在。这是由于该铁化合物的溶解速率的持续增加,而该促进剂的溶解速率随着该铁化合

物的溶解速率的持续增加而下降并减少。每个铁化合物和增溶剂的理想的比例将不相同。增溶剂可使该铁化合物及该促进剂的溶解速率具有不同的效果而令人惊讶和意外。因此,在某一具体实施例中,本发明的药物组合物中的增溶剂的量是可以同时增加该铁化合物及该促进剂的溶解速率,且维持该铁化合物和该增强剂基本上相似的释放(substantially similar release)。

[0093] 在本文使用的用语「基本上相似的释放」定义为在剂形没有涂层且在一同时间比率的状态下,从剂形中被释放的铁化合物百分率对比于该促进剂被释放的百分率在一约 2.0 至约 0.5 的范围,例如:约 1.3 至约 0.7,又例如:约 1.1 至约 0.9。在其他实施例中,用语「基本上相似的释放」定义为剂形在有涂层且在一同时间比率的状态下,从剂形中被释放的铁化合物百分率对比于该促进剂被释放的百分率在一约 1.3 至约 0.7 的范围。要被认为是基本类似的,该比率必须落入至少两个不同的时间点的该范围内,例如,至少为 3、4、或 5 个不同的时间点。在一具体实施例中,该溶解是在 37°C 下,900 毫升、pH 为 6.8 的磷酸盐缓冲液中用 50rpm USP 搅拌器进行。在一具体实施例中,溶出速率的测定法包括酸处理的预备步骤(例如,0.1N HCl、2 小时)。例如,如果该铁化合物在约 20 分钟时,具有一 80% 的溶解率,癸酸钠(促进剂)的溶解率必须在 14 分钟至 26 分钟时具有 80% 的溶解率,如此才可以是基本上相似。在一具体实施例中,该比率是在约 1.1 制约 0.9 的一范围中。例如,如果该铁化合物在约 20 分钟时,具有一 80% 的溶解率,癸酸钠(促进剂)的溶解率必须在 18 分钟至 22 分钟时具有 80% 的溶解率。

[0094] 在某些具体实施例中,该药物组合物中存在的该增溶剂的含量足以增加到使该铁化合物和该增强剂中的至少一个的溶解速率为至少约 5%,例如,至少约 10%、15%、20%、或以上。在其他具体实施例中,该药物组合物中存在的该增溶剂具有一含量是可以让该铁化合物和该增强剂具有一基本上相似的释放。在某一具体实施例中,该药物组合物中存在的该增溶剂具有一个量是足以增加该铁化合物和该增强剂的溶解速率,使其溶解速率在 3 小时内达到约 80%,例如在 2.5、2、1.5、或 1 小时内至少约 80%。

[0095] 该药物组合物和本发明的口服剂型可包含液体口服剂型(溶液、糖浆、悬浮液、酞剂、或乳剂等)或粉末口服剂型(无论是用于再保健(reconstitution)或摄取)。本领域技术人员将可理解,赋形剂和其量确切选择在某个程度上是取决于最后的剂型。

[0096] 这是众所周知的,铁的吸收主要藉由主动转运而发生在十二指肠和空肠上段。一个反馈机制存在于使一缺铁的受试者对铁的吸收增加。而在具有铁过量的受试者,此反馈机制会抑制铁的吸收。

[0097] 对实施例 12 中所收集的数据进行评估,以测定每个研究期间,在基线,铁的吸收量和铁的量之间的关系。在此分析中发现在未促进剂中被吸收的铁随着基线的铁的水平而减少。图 21 显示了这种关系。未促进 AUCs 相较于用药前的铁水平显示了一个明显的用药前的铁含量及被吸收的铁之间的关系。具有较高用药前铁水平的动物于未促进测试剂中吸收较少的铁的铁。这符合铁藉由主动转运被吸收的理论,且具有一个反馈机制。

[0098] 相反地,对于促进剂,吸收作用随着基线校正血浆铁水平的提升而降低并不同样地可见。事实上,具有第三高基线水平的狗是吸收第二高的受试者。图 22 中,促进的铁的 AUCs 与给药前的铁水平的图说明了这一点。这由可能是由于铁的混合微粒及促进系统的形成造成铁的吸收作用的旁细胞(paracellular)和跨细胞(transcellular)受到促 进

制剂推动的结果。因此,用药前的铁水平上升,且藉由主动运输的铁的吸收被抑制时,被本发明的促进剂推动且藉由旁细胞和跨细胞的吸收的吸收作用将不受反回馈的影响。不限制于一特定机制,本发明的组合物对于铁的吸收克服负反馈机制的能力对于促进铁的生体利用率为至少部分反应是可能的。

[0099] 本发明一方面涉及一种口服元素铁施用给一受试者的方法,元素铁系包含在一铁化合物中,该方法包含给受试者服用本发明的口服剂型。本发明另一方面涉及一种使受试者的铁水平提升的方法,例如:在血液中,及/或储存作为骨髓肝脏、及/或脾脏中的铁蛋白,该方法包括给受试者服用本发明的口服剂型。本发明另一方面涉及一种使一受试者血液中血红素水平增加的方法,该方法包括给一受试者服用本发明的口服剂型。该受试者可以是一有需要的受试者,例如:有铁缺乏、或有铁缺乏风险的受试者、或希望维持正常血液或培养铁的水平的一受试者。在某些具体实施例中,本发明的该方法可增加血液中铁的水平至少约 5 μ g/dl,例如:至少约 10、20、30、40、50、60、70、80、90、100 μ g/dl 或以上。在某些具体实施例中,本发明的该方法可增加血液中血红素的水平至少约 0.5g/dl,例如:至少约 1、2、3、4、5g/dl 或以上。用于测量血液中的血红蛋白的铁水平的方法在本技术领域是众所周知的。

[0100] 本发明的一方面涉及一种用于治疗或预防缺铁性贫血对一需要的受试者,该方法包括给一受试者服用本发明的口服剂型。本发明的另一方面涉及治疗或预防一铁缺乏特征的一疾病或病症对一有需要的受试者的方法,该方法包括给一受试者服用本发明的口服剂型。

[0101] 在一些具体实施例中,该方法治疗或预防各种贫血症状。在某些具体实施例中,该贫血症状是一种铁缺乏症状,像是与慢性失血(chronic blood loss)、急性失血(acute blood loss)、怀孕、分娩、孩童发展、孩童精神运动和认知能力的发展、婴儿摒息症、严重子宫出血、生理期、慢性反复咳血、自发性铁肺症、慢性内脏出血、消化道出血、寄生虫感染、慢性肾脏疾病、血液透析、手术或急性创伤和长期摄取酒精、长期摄取水杨酸盐、长期摄取类固醇、长期摄取非类固醇类消炎剂、或长期摄取红血球生成促进剂。在一些方面,贫血是慢性疾病的贫血,例如:类风湿关节炎,癌症,霍奇金淋巴瘤,非何杰金氏淋巴瘤,癌症化疗,炎性肠道疾病,溃疡性结肠炎,甲状腺炎,肝炎,系统性红斑狼疮,硬皮症,风湿性多肌痛,混合性结缔组织病,修格兰氏症候群,充血性心脏衰竭/心肌病,或自发性老年性贫血。在某些具体时施例中,贫血是由于铁的吸收障碍或营养差,像是与克罗恩病相关的贫血,胃手术,药品,长期摄取抑制铁吸收的药物产品、及长期使用钙。在某些具体时施例中,病症是一种功能性缺铁可能是由于铁的释放不及于骨髓血红素生成的需求所造成的不足(如红血球生成治疗的受试者)。在其他具体时施例中,该方法治疗腿部不安症候群(restless leg syndrome)、捐血、帕金森氏症、脱发,或注意力缺乏症。

[0102] 该受试者是否需要治疗可以藉由在本技术领域的技术人员习知的方法来进行判别。例如:需要治疗与否可藉由监测一受试者的铁状态而作评估。缺铁的诊断可以根据实验测试,例如:血红素(hemoglobin, Hb)、血清铁蛋白(serum ferritin)、血清铁(serum iron)、运铁蛋白饱和度(transferrin saturation, TfS)、及低色素红血球(hypochromic red cells)。其他的铁水平量测技术已被揭露于美国专利公告号 7,659,074、7,609,369、7,601,684、7,412,275、7,361,512、及 7,361,510,其中每一专利皆被引用而纳入本文。

[0103] 在另一方面,本发明系涉及一种维持一受试者的红血球生成素(erythropoietin)及 / 或红血球生成促进剂(erythropoiesis-stimulating agent, ESA)的最大效果的方法,该方法包括给予该受试者服用本发明的该口服剂型。该受试者可能现在正施用红血球生成促进剂或即将要施用红血球生成促进剂。在某些具体实施例中,本发明的该口服剂型在红血球生成促进剂施用之前、期间、及 / 或之后被施用于该受试者。在某些具体实施例中,本发明的该口服剂型可能具有以一个量以防止该受试者在红血球生成促进剂施用,血液中铁的水平下降,且 / 或相较于该受试者在红血球生成促进剂施用之前的铁的水平,防止血液中铁的水平提升。

[0104] 在本发明的一具体实施例中,本发明的该口服剂型是施用于需要提升血清铁水平及 / 或治疗及 / 或预防一病症的该受试者。该口服剂型可以被连续地或间歇地施用。在本发明的一具体实施例中,该剂型是 1 日 中多次地被施用于该受试者,如:每日 2、3、4、或更多次,或者是每 1、2、3、4、5、6、或 7 日被施用一次。在另一具体实施例中,该剂型是每周不超过 1 次地被施用于该受试者,如:每 2 个星期、每 1 个月、每 2 个月、每 3 个月、每 4 个月、每 5 个月、每 6 个月或更长的时间。在另外一具体实施例中,该剂型是以两个或以上排程被施用,例如:初期平凡地(例如:增加到一定程度,如每天一次或更多)而后少量地(如:每星期一次或更少)。在另一具体实施例中,该剂型是以任何间断投药(discontinuous administration)的方法被施用。在一例子中,该剂型可以每 2 日、每 3 日、每 4 日、每 5 日、每 6 日、每 7 日、每 8 日、每 9 日、每 10 日、或更长的时间不超过一次地被施用。该剂型可以连续的被施用 1、2、3、或 4 周,或者 1、2、3 个月,或者更长时间。较佳的,在测试期后,该剂型可以以相同或不同排程被施用。该测试期可以是 1、2、3、或 4 周,或者更长,依据该剂型对该受试者的药效(pharmacodynamic effects)而定。

[0105] 该口服剂型是具有有效提高血清铁水平、血红素水平、及 / 或治疗、及 / 或预防一病症的一剂量而被投递至该受试者。该有效剂量是取决于该受试者的许多因子,包括性别、年龄、体重、及一般生体状况、该疾病的严重程度、该特定组合物被施用、该治疗的持续时间、任何自然并发的治疗(the nature of any concurrent treatment)、所使用的载体(carrier)、以及在本技术领域的知识和专门技术中的类似因素。适当地,治疗有效量(treatment effective amount)在任何个别的情况下可以被本领域的一技术人员藉由参考相关文件、文献、及 / 或藉由使用常规实验而判定出来(详见,如,雷明顿(Remington)所著作的药学的科学和实践(第 21 版,2005))。在一具体实施例中,该剂型是以一约 1 至约 200mg 铁的量被施用,如:约 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、或 200mg、或更多的铁。在某些例证中,该剂量甚至更高,如:高至 500 或 1000mg 或更高。本发明涵盖(encompass)引用的范围和量的每个子范围。

[0106] 在另一方面,本发明提供了制造一药物组合物的一固态口服剂型的一过程,包括步骤(a)将铁混合一吸收促进剂,并选择性地附加赋形剂以形成一混合物;其中该促进剂是具有碳链长度为约 4 至约 20 个碳原子的一中链脂肪酸盐、以及步骤(b)形成一固态口服配药(dosage)藉由(i)直接压制该混合物以形成该固态口服剂型、或(ii)粒化(granulating)该混合物以形成一粒状物而混合于该固态口服剂型、或者(iii)以喷雾干燥出该混合物以形成一多颗粒物而结合于该固态口服剂型。在某些实施例中,该铁及该促

进剂具有 1:100,000 至 10:1 的一比例。

[0107] 本发明将配合参考文献及以下实施例作更详细的描述。然而,这些实施例的目的是用来说明,而不可被解释为限制本发明的范围。

[0108] 在该实施例中,可以发现本发明的该制剂可以达到一生体利用率,藉由在未促进制剂中,增加超过 5 倍以上的乙二胺四乙酸铁钠及可溶性焦磷酸铁。

[0109] 实施例一

[0110] 乙二胺四乙酸铁钠错合物的药品动力学的研究

[0111] 以前的制剂实验指出在被提议的癸酸钠制剂 (55mg/mL) 及乙二胺四乙酸铁错合物之间没有严重的不相溶性 (incompatibility) (表 1)。在室温下以视觉观察 2 周显示出,所有制剂中除了样品 5 及样品 6 (5.43 及 8.14mg 元素铁),都具有良好的溶液稳定性 (solution stability),其中发现有些许的沉淀物。该数据也同时显示此铁化合物是顺从于具有临床上使用所需的一可接受的元素铁浓度的剂量溶解度的一促进铁制剂。在内部分析方法并没有对铁含量进行检测,但是该研发是基于标示所主张的元素铁含量。最终的制剂在狗身上的剂量的铁含量分析是由一契约实验室进行。

[0112] 表 1 乙二胺四乙酸铁螯合物与癸酸钠的溶液稳定性

[0113]

样品编号	浓度 (mg/mL)		
	癸酸钠	乙二胺四乙酸盐	元素铁
1	55	3.26	0.47
2	55	6.50	0.93
3	55	9.77	1.40
4	55	19.00	2.71
5	55	38.00	5.43
6	55	57.00	8.14

[0114] 基于上述结果,接下来的铁错合物、乙二胺四乙酸铁钠 (ethylenediaminetetraacetic acid ferric sodium) (或一乙二胺四乙酸螯合物) 的制剂是在体内给药前被制备。铁浓度是基于卷标主张元素铁含量 (产品编号 E6760, 批号 019K01541), 且假设是纯的元素。该测试物是被储存于玻璃容器中。该制剂是在室温下被运送到契约分析中心作铁含量的化验。

[0115] 1. 控制未促进制剂: 铁错合物 (0.783mg/mL 元素铁) 的水性制剂单独在去离子水中。

[0116] 2. 促进的铁测试制剂 A: 铁错合物 (0.783mg/mL 元素铁) 的水性制剂在 55mg/mL 癸酸钠水溶液中。

[0117] 一双向交叉临床前研究被进行于米格鲁犬的铁缺乏模型。将 8 只母的成犬的不活化十二指肠 (intra-duodenally, ID) 插入 23-40 个月大的米格鲁犬 (5.3-7.2 公斤), 并以每组四只 (n=4) 区分为二组 (组别 A 及 B)。一缺铁状态藉由静脉切开术 (phlebotomy) 被诱

发,其中血浆铁下降至超过 $\geq 25\%$ 及血比容下降 20% 被认为是足够的。为了达到剂量投药的目的,在这项研究中所用的狗被以植入型人工血管(vascular access ports, VAPs)手术。每个VAP连接一插置于十二指肠的插管。液态测试制剂藉由VAP(在剂量为 7.83mg 元素铁/动物)被分二个期间地施用到所有受试者的十二指肠内,且二个期间之间具有一洗净期(wash-out period)(表2)。血液标本在预定的时间间隔被取回,以估计血浆铁水平而用来计算PK参数。整个研究过程中,每次给药(dosing)之前先记录体重。在剂量给药(dose administration)之前,狗至少被禁食12小时且给药后食物被退回约4小时。禁食结束之前收集的数据被估算用于铁吸收的实证,作为含有附加的铁的规定喂食。测试项目1及2的 10mL 体积藉由连接到插管的VAPs而进入十二指肠给药。随着剂量给药,该装置被以 0.9% 盐水冲洗,以确定整个测试项目被递送至十二指肠。在预定的时间间隔收集血液,以估计血浆药物水平。

[0118] 表2 测试制剂及给药细节的实验排程

[0119]

期间 编号	动物群 组(n=4)	给药 天数	路径	制剂	制剂 编码	剂量(mg/给药)
1	A	8	ID♦(溶液)	TI1: 未促进控制	UC1	51.5 铁的螯合物
1	B	8	ID♦(溶液)	TI2: 促进制剂 I	EF1	51.5 铁的螯合物 550 mg 癸酸钠
2	A	14	ID♦(溶液)	TI2: 促进制剂 I	EF1	51.5 铁的螯合物 550 mg 癸酸钠
2	B	14	ID♦(溶液)	TI1: 未促进控制	UC1	51.5 铁的螯合物

[0120] ID= 十二指肠内的, 每毫升含 5.15mg 铁的螯合物(0.783mg 元素铁)及 550mg 癸酸钠(TI2)。

[0121] 在给药的当天, 每条狗都被单独安置观察, 且在包括相关各测试项目的投药的各期间的24小时的采血时间点之后被送回群体宿舍。除了指示的服药期间之外, 每天喂食一次Teklad21%实验室狗饲料(W)8755, 且自来水为自由地饮用。环境控制被设定于维持温度 $18\text{--}29^{\circ}\text{C}$, 湿度 $30\text{--}70\%$ 。除了标本采集需要之外, 光源是12小时/12小时开/关循环的荧光灯照明。

[0122] 研究开始前, 每条狗都被确认是健康的。在给药及研究持续时间之前, 至少7天每天观察狗一次。临床观察被记录是每天一次地、或是当注意到有临床显著的变化时

其它任何时候。在生活期间评估包括,但不限于,活动、姿势、呼吸、水合状态(hydration status)、及整体的身体状况的评估。在本研究的生活期间的末期,动物被送回圈养地。

[0123] 在给药前(T0)、以及在剂量给药的 1、2、4、6、8、10、12、14、16、20、24 和 48 小时,血液(约 1.5ml)经由头部或颈部静脉被采集到肝素化血液采集管。护理是为了避免在血液采集过程中发生溶血现象。血液直到离心前存放于冰中最多 20 分钟。上述离心过程在 4℃、3000rpm 下进行 10 分钟。离心之后立即将所有的血浆递送到适当的、有标记的玻璃瓶中,予以冷冻(在 -70℃)并运送到生物分析中心作血浆总铁含量的测定。

[0124] 在生物分析中心,血浆样品被以一血浆铁含量的方法(日立 917 化学分析仪的罗氏诊断)作测定。这项研究的最终报告公布后,所有存留的血浆被以试验设备作焚化处理。

[0125] 当收到生物分析数据后,个别动物的血浆浓度随时间变化的数据被存载到 Excel 电子表格(Microsoft® office2007)。PK 参数包括 AUC0-t、最大血浆浓度(maximum plasma concentrations, Cmax)、及达到 Cmax 的时间(Tmax),其皆是用 Usansky 及其他人所写的 MS Excel 所计算出来的。上述血浆数据是用于计算平均 PK 参数、标准偏差、及平均标准误差(mean Standard errors, SE)。相关的生体利用率表示为相对于未促进制剂有倍数的成长。数据进行评估作为报告,并与一基线校正,在各期间每只狗的 0 小时样品的值在此期间基于那条狗的后续水平。假设变化相同,各群组之间的统计学意义被以双尾 t 检定(two tail student T test)作分析。数据表示为平均值 ±SD 或平均值 ±SE。只有在禁食期间采集的数据被用于作饲料喂养的狗的铁吸收量的分析。

[0126] 本研究的生活期间部分是为期 16 天,其中包括利用静脉切开术诱发的缺铁状态以及相隔有 6 天洗净期间的二个期间地交叉给药。所有的狗在第 0 天、第 1 天、第 2 天被从颈部静脉采集估计 20% 血液体积,且狗 4、6、7 及 8 在第 4 天被采集 10% 体积而致使其铁缺乏。该铁缺乏状态,当作静脉切开术之前,发现平均血比容或血球容积比(packed cell volume, PCV)下降至 $\geq$ 原本的 20%,且目标平均血浆铁下降至 $\leq$ 正常范围的 25%,即可视为是足够的。虽然在第 2 天,平均血比容达到要求的水平,但是第 2 天血浆铁水平相较之下是高于作静脉切开术之前(第 0 天)。参阅表 3 和表 4 的在第 1 期间和第 2 期间给药时,血浆铁和血比容的值。

[0127] 在第 8 天,第 1 期间给药在各自的群体中进行(表 2),随之是计划血液采集时间点。基于对血浆铁含量,决定不需要在第 2 期间投药之前进行静脉切开术,而是在第 1 期间给药后在第 6 天洗净期间之后进行。

[0128] 表 3 第 1 期间测试项目投药之前的血浆铁和血比容水平

[0129]

群组		诱发期间的血比容% (血浆铁($\mu\text{g}/\text{dL}$))						第 1 期间	在第 1 期间之前的减少率%	
	动物 ID 号码	第 0 天 07dec	第 1 天 07dec	第 2 天 07dec	第 3 天 07dec	第 4 天 07dec	第 7 天 07dec	第 8 天 07dec	第 8 天 PCV%	第 8 天 血浆铁
A	1 (1135491)	51 (129)	40	38 (169)	27 (62)	32 (93)	35 (118)	31 (87)	39	33
	2 (1142837)	52 (117)	43	39 (143)	30 (55)	33 (65)	37 (113)	34 (60)	35	49
	3 (1144694)	50 (134)	39	35 (188)	26 (203)	32 (186)	35 (99)	30 (68)	40	49
	4 (1146522)	52 (109)	45	36 (114)	25 (78)	28 (137)	32 (151)	30 (78)	42	28
B	5 (1138520)	49 (161)	40	35 (127)	28 (61)	30 (71)	35 (113)	31 (66)	37	59
	6 (1141482)	49 (177)	37	32 (283)	28 (264)	29 (208)	32 (160)	32 (132)	35	25
	7 (1144546)	50 (115)	39	33 (210)	26 (224)	29 (139)	34 (300)	30 (66)	40	43
	8 (1145526)	46 (141)	31	37 (181)	25 (90)	28 (109)	32 (93)	31 (108)	33	23

[0130] 血浆铁规程(protocol) 范围 =145-153 $\mu\text{g}/\text{dL}$, 目标 =-25%

[0131] * 平均减少率群组 A40% $\pm$ 11、群组 B38% $\pm$ 17, 血比容 - 标准值 =40-55%, 群组 A39% $\pm$ 3、群组 B36% $\pm$ 3

[0132] 表 4 第 2 期间测试项目投药之前的血浆铁和血比容含量

[0133]

群 组	动物 ID 号码	诱发期间 血比容% (血浆铁($\mu\text{g}/\text{dL}$))			第 2 期间 第 14 天 21dec	在第 2 期间之前的 减少率%	
		第 0 天 07dec	第 8 天 15dec	第 11 天 18ec		第 14 天 血比容*	第 14 天 血浆铁
A	1 (1135491)	51 (129)	31 (87)	36	41 (93)	20	28
	2 (1142837)	52 (117)	34 (60)	38	39 (78)	25	33
	3 (1144694)	50 (134)	30 (68)	34	42 (104)	16	22
	4 (1146522)	52 (109)	30 (78)	37	40 (73)	23	33
	5 (1138520)	49 (161)	31 (66)	35	40 (120)	18	26
B	6 (1141482)	49 (177)	32 (132)	37	39 (118)	20	33
	7 (1144546)	50 (115)	30 (66)	38	36 (75)	28	35
	8 (1145526)	46 (141)	31 (108)	35	37 (74)	20	48

[0134] 血浆铁, 目标 = -25%, * 平均减少率群组 A 29% $\pm$ 5、群组 B 35% $\pm$ 9, 血比容 - 标准值 = 40-55%, 群组 A 21% $\pm$ 4、群组 B 22% $\pm$ 4

[0135] 在一个双向交叉的设计中, 该相关促进铁制剂 A 的口服吸收率相较于一未促进制剂。在每一期间, 二个液态制剂都以剂量 7.83mg/ 受试者的元素铁二个期间地被施用于 4 条狗 (n=4) 的群组 (表 2)。

[0136] 测试制剂口服投药之后的血浆总铁浓度显示于表 5。个别动物的原始数据显示于表 6。

[0137]

表 5 第 1 期间及第 2 期间测试制剂的血浆铁浓度

促进制剂											
	群组 A					群组 B					
时间 (小时)	1135491	1142837	1144694	1146522	1138520	1141482	1144546	1145526	平均		
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
1	36	115	11	22	21	73	48	29	44.375		
2	49	169	14	29	29	123	71	37	65.125		
4	42	128	15	30	44	164	79	35	67.125		
控制制剂											
	群组 A					群组 B					
时间 (小时)	1135491	1142837	1144694	1146522	1138520	1141482	1144546	1145526	平均		
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
1	9	9	11	8	12	23	17	0	11.125		
2	6	5	19	2	7	37	20	8	13		
4	25	9	26	19	18	35	20	5	19.625		

[0138]

表 6 个别动物的测试制剂的血浆铁浓度

动物编号	群组	基线	投药前	基线中铁的变化量%	1小时	2小时	4小时	6小时	8小时	10小时	12小时	14小时	16小时	20小时	24小时	48小时	基线中铁的变化量%
1135491	A	129	87	-32.56%	96	93	112	169	218	280	319	403	402	262	158	86	-33.33%
1142837	A	117	60	-48.72%	69	65	69	100	134	147	179	286	325	320	110	57	-51.28%
1144694	A	134	68	-49.25%	79	87	94	145	196	278	362	347	337	113	46	59	-55.97%
1146522	A	109	78	-28.44%	86	80	97	142	184	202	226	268	314	211	79	71	-34.86%
	平均	122.3	73.3	-39.7%	82.5	81.3	93.0	139.0	183.0	226.8	271.5	326.0	344.5	226.5	98.3	68.3	-43.9%
	SD	11.4	11.8	10.8%	11.4	12.1	17.8	28.7	35.6	64.4	83.8	61.5	39.5	87.8	47.6	13.4	11.5%
1138520	B	161	66	-59.01%	87	95	110	145	165	136	105	175	353	307	122	97	-39.75%
1141482	B	177	132	-25.42%	205	255	296	343	352	337	328	333	339	333	189	104	-41.24%
1144546	B	115	66	-42.61%	114	137	145	178	204	207	189	198	297	205	113	81	-29.57%
1145526	B	141	108	-23.40%	137	145	143	188	282	366	365	349	359	269	73	54	-61.70%
	平均	148.5	93.0	-37.6%	135.8	158.0	173.5	213.5	250.8	261.5	246.8	263.8	337.0	278.5	124.3	84.0	-43.1%
	SD	26.8	32.7	16.7%	50.5	68.3	83.2	88.3	83.2	108.5	121.1	89.9	28.0	55.6	48.1	22.2	13.5%

A = TT1: 未促进控制, B = TT2:促进制剂 I

动物编号	群组	基线	投药前	基线中铁的变化量%	1小时	2小时	4小时	6小时	8小时	10小时	12小时	14小时	16小时	20小时	24小时	48小时	基线中铁的变化量%
1135491	A	129	93	-27.91%	129	142	135	159	198	221	283	439	405	274	164	95	-26.36%
1142837	A	117	78	-33.33%	193	247	206	188	194	202	220	249	348	333	173	62	-47.01%
1144694	A	134	104	-22.39%	115	118	119	144	174	178	210	309	358	292	158	41	-69.40%
1146522	A	109	73	-33.03%	95	102	103	126	151	167	199	285	315	263	90	75	-31.19%
	平均	122.3	87.0	-29.2%	133.0	152.3	140.8	154.3	179.3	192.0	228.0	320.5	356.5	290.5	146.3	68.3	-43.5%
	SD	11.4	14.2	5.2%	42.4	65.3	45.4	26.2	21.6	24.2	37.7	82.8	37.2	30.8	38.0	22.7	19.4%
1138520	B	161	120	-25.47%	132	127	138	184	218	225	328	358	367	285	76	39	-75.78%
1141482	B	177	118	-33.33%	150	155	153	174	170	167	167	200	288	378	257	215	21.47%
1144546	B	115	75	-34.78%	92	95	95	131	162	206	283	379	373	233	102	97	-15.65%
1145526	B	141	74	-47.52%	65	82	79	127	246	380	381	374	366	277	93	64	-54.61%
	平均	148.5	96.8	-35.3%	109.8	114.8	116.3	154.0	199.0	244.5	289.8	327.8	348.5	293.3	132.0	103.8	-31.1%
	SD	26.8	25.7	9.1%	38.4	32.8	34.9	29.2	39.9	93.5	91.1	85.6	40.5	61.0	84.0	77.9	43.0%

A=TI2: 促进制剂 I, TI1: 未促进控制

[0140] 相关的生体利用率是以 AUC₀₋₄ 小时分析,铁促进制剂有显著的改善受到注意(图1)。

[0141] 吸收率的程度是高于基线校正的铁数据的 5.8 倍。二期间的投药分析(n=8, 群组 A 及 B) 中, 证实了促进铁形式 A 相较于铁吸收率的口服生体利用率(5.48 倍) 具有显著的改善 ($P < 0.02$) (表 7)。总体而言, 体内交叉分析显示促进铁形式 A 可满足受试者的口服生体利用率的铁的提高的可能性。

[0142] 表 7 促进铁 A 的相关的口服生体利用率的总结

[0143]

群组	0-4 小时相对生体利用率	
	铁总量	被吸收的铁
全部 (n=8**)	1.55 ± 0.24 (0.05)	5.48 ± 2.09 (0.02)

[0144] 结论

[0145] 本研究显示一促进铁制剂在该口服吸收元素铁与一未促进控制的相对表现。当动物被喂食的含有铁的标准餐 4 小时后, 只有这些数据被用于计算相对生体利用率。此分析显示该铁的比率及口服吸收率程度具有显著的进步(即, 相对生体利用率高出 5.5 倍)。因此, 该吸收促进技术具有潜在的效用可用来替换 (1) 目前使用的非口服制剂、及 (2) 口服制剂而可排除相关的胃肠道副作用。

[0146] 实施例二

[0147] 具有促进系统的铁的形式评估

[0148] 本研究开发过程是对现有的和潜在的使用在口腔促进制剂的盐铁和铁螯合物进行评估。铁化合物与癸酸钠(C10)的相溶性被筛选出。具有最佳溶出曲线的适当制剂被开发出。这个过程可以用来筛选其他盐类和螯合物, 并开发出适当的促进铁制剂。

[0149] 溶解率及相溶性(制剂前) 实验

[0150] 沉淀测试被进行。该溶液制剂以 1000 转初步离心 5 分钟。没有沉淀物被注意到。然后更进一步地以 5000 转离心 5 分钟。仍没有沉淀物被注意到。因此, 这被认为是铁化合物与 C10 相溶。参考表 8 的结果。

[0151] 讨论

[0152] 可溶性焦磷酸铁及焦磷酸铁的水溶性研究进行于 50mg/mL 的纯化水中。C10 的相溶性以铁化合物(上至 50mg/ml) 在 55mg/mL 癸酸钠中的溶解增加量作测试。

[0153] 焦磷酸铁(CAS No 10058-44-3) 是部分地溶解在水中, 且 C10 并未改变其水溶性(表 8)。可溶性焦磷酸铁(CAS No 85338-24-5) 是可作为一焦磷酸铁(46%) 及柠檬酸钠(54%) 的错合混合物使用, 因此, 其不具有特定的分子量, 但它被预期是一低分子量化合物(<1000 道尔顿)。

[0154] 可溶性焦磷酸铁具有高于测试范围(50mg/mL, 绿色溶液) 的良好水溶性。在高于测试范围(5mg/mL) 时, 此化合物呈现出 C10 (55mg/mL) 的溶液相溶性, 其为一朦胧的橙黄色溶液。离心分离后没有沉淀显示出来, 表示铁是分散的 / 溶解的, 且可能以一微胞溶液(micelle solution) 的方式存在。

[0155] 表 8 铁的螯合物的前制剂(Pre-formulation)

[0156]

材料	材料规格		观察	
	铁规格	COA	水溶性	癸酸钠溶液的相溶性
可溶性焦磷酸铁 N 101578	最小值 11%	11.32	50mg/mL 溶解, 绿色 溶液	5mg/mL、10mg/mL 在 55mg/mL 的 C10 中为浅 黄色溶液 在更高浓度(高于 50mg/mL) 该溶液呈混浊 黄色但没沉淀(离心测 试)
焦磷酸铁**	10.5-12.5%	11.1%#	不溶于水	即使在 55mg/mL 的癸酸钠中也不溶

[0157] ** $\text{Fe}_4(\text{P}_2\text{O}_7)_3$ 分子量为 745.21, 由于铁的含量需要达 20% 至 30% 以上而注意到其差异

[0158] 天冬氨酸甘氨酸铁(ferrous asparto glycinate) 及二甘氨酸铁(ferrous bis glycinate)的水溶性以 0-50mg/mL 在纯化水中进行研究。C10 的相溶性测试以这些铁化合物(最高至 10mg/mL) 在 55mg/mL C10 中的溶解增加量。参照表 9 的结果。

[0159] 尽管具有良好的水溶性, 以氨基酸为基底的铁的螯合物被发现是不相溶于 C10 的(表 9)。由于包含在 **Ferrochel**® 产品(Albion; 二价铁(Ferrous)/ 三价铁(Ferric)二甘氨酸)中的铁化合物被报导是可以溶在酸性及碱性环境中, 此化合物在纯化水、pH6.8 的磷酸盐缓冲液、及 C10 溶液中测试溶解率(表 10)。尽管具有良好的水溶性, 由于 **Ferrochel**® 会在 C10 溶液出现时而沉淀, 因此 **Ferrochel**® 仍被认为不适合用于作为溶解促进剂。葡萄糖酸亚铁也显示不相溶于 C10 (参阅表 10)。

[0160] 表 9 铁的螯合物的前制剂 (EXP-NB GIPET Iron1-23*)

[0161]

材料	观察	
	水溶性	癸酸钠溶液的相溶性
天冬胺酸甘胺 酸铁	10 mg/mL 溶解， 浅绿色溶液	溶液转变成黑色至灰黑色，且有明显的沉淀物 尽管良好的水溶性，它与 C10 却不具有相溶性
二甘氨酸铁	50 mg/mL 溶解， 澄清溶液	发现 5 mg/mL 在 55 mg/mL C10 中也有沉淀物，稀释 50%也无助于提升溶解率

[0162] 表 10 铁化合物的前制剂

[0163]

材料*	观察	
	水溶性	癸酸钠溶液的相溶性
二甘氨酸铁 (甘氨酸亚铁)	50 mg/mL 溶解, 浅绿色溶液 50 mg/mL 溶解于 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液	当 10 mg/mL 在 55 mg/mL C10, 发现到明显的沉淀物, 稀释 50%发现也是相同 (即, 27.5 mg/mL C10 及 5 mg/mL API) 以 DW 稀释到 90%前述的沉淀物没有溶解 当 2 mg/mL API 不溶于 55 mg/mL 癸酸钠 300 mg API 及 550 mg 癸酸钠无法共同溶解于 250mL 水 尽管有良好的水溶性 (在 pH 6.8 亦同), 此化合物仍是不相溶于 C10
葡萄糖酸铁 FCC/USP*	85 g/L (MSDS) 50 mg/mL 溶解, 澄清溶液	5 mg/mL 在 55 mg/mL 癸酸钠中发现到明显的沉淀物
葡萄糖酸铁 FCC/USP* 低 HM	测试到的 溶解率为 50 mg/mL, 澄清溶液	5 mg/mL 在 55 mg/mL 癸酸钠中发现到明显的沉淀物

[0164] 实施例三

[0165] 含糖或柠檬酸的药片的药剂

[0166] 可溶性焦磷酸铁被用于制成含有约 33mg 元素铁和不同增溶赋形剂 (solubilizing excipients) 药片, 且其中的元素铁及 C10 的溶解作用 (dissolution) 已被测试。所有成分都被置入称量皿, 并转移到 250mL 布朗 PP 瓶中进行称重。手动在瓶中进行混合 3-5 分钟。混合时间包括一分钟与硬脂酸作最后混合。混合物 (blend) 被小心地转移

到一称量皿以进行压制药片。称量出相对于目标重量略为过量(2-5mg)的混合物以避免压片造成的转移损失。压制是以一 Globe Pharma 出厂型号为 MTCM1、压制尺寸为 18×8mm(S/N426539931995-04 上冲头、下冲头、及冲模)的压制工具进行,压制被进行于 1500-2000psi。

[0167] 药片以平均重量和硬度作特征。此外,药片以元素铁和 C10 的溶出曲线作评估。在一些实验中,测试药片在纯化水(800ml)中的瓦解时间。制剂的制备和结果被列于表 11 至表 13 及图 2。提出以下观察。

[0168] 1. 当药片的制备没有任何糖类赋形剂时,表现出非常慢的瓦解,其中的铁及 C10 在 3 小时发生瓦解 76-77%,在 5.5 小时发生完全溶解或达到稳定。

[0169] 2. 含糖(山梨糖)药片的制备提升了溶出曲线,其中 78% 的铁和 74% 的 C10 在 2 小时内释放,随后在 5 小时完全释放。

[0170] 3. 含柠檬酸作为增溶剂的药片的制备明显的提升了铁及 C10 的溶出曲线,且在 3 小时发生铁及 C10 的完全释放(>97%)。

[0171] 这些实验结果表明,柠檬酸剂(或类似功能的剂)对于制订可溶性焦磷酸铁作为促进铁药片以达到可接受的溶解作用是必要的。

[0172] 表 11 具有及不具有山梨糖的可溶性 FPP 药片

[0173]

材料	不具有山梨糖的药片 铁 1-27 EXP 1560A		具有山梨糖的药片 铁 1-27 EXP 1560B	
	量/药片 (mg)	%	量/药片 (mg)	%
可溶性 FPP	290	34.41	290	30.38
癸酸钠	550	65.18	550	57.54
Partek	0.00	0.00	112	11.72
硬脂酸	3.5	0.41	3.5	0.37
总数	844	100	956	100
特性描述 平均重量 (mg) 平均硬度 (N)	846.41 ± 2.45 mg (n = 6) 硬度 126 ± 7N		846.41 ± 2.45 mg (n = 6) 硬度 126 ± 7N	

[0174] 混合约 5 分钟,其中包括与硬脂酸及压制至约 1500psi 的 1 分钟

[0175] 表 12 具有柠檬酸的可溶性 FPP 药片

[0176]

材料	柠檬酸药片 EXP 1563	
	量/药片 (mg)	%
可溶性 FPP	290	30.27
癸酸钠	550	57.41
柠檬酸	115	11.95
硬脂酸	3.5	0.37
总数	958	100
药片重量	平均药片重量 960 mg (n=25) 平均药片硬度 117N (=3)	

[0177] 将除了硬脂酸之外的所有成分进行混合 5 分钟,且在加入硬脂酸之后再混合 2 分钟。压制是在 100bar (约 1450psi) 的压力下进行。

[0178] 表 13 具有不同赋形剂的药片中铁、C10、及不同含量的可溶性焦磷酸铁的溶出曲线

[0179]

时间	不具有山梨酐的药片		具有山梨酐的药片		柠檬酸药片	
	铁%	C-10%	铁%	C-10%	铁*%	C-10%
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
10	24.8	45.2	37.4	48.9	28.9	23.4
20	36.3	52.2	49.8	57.0	43.9	35.1
30	41.0	55.1	53.5	59.2	54.2	43.7
60	50.0	60.6	64.2	66.1	74.2	63.3
90	50.0	60.6	64.2	66.1	74.2	63.3
120	69.2	69.8	78.2	74.0	95.1	87.9
150	72.5	73.3	82.1	78.5	98.2	95.0
180	77.5	76.6	84.8	79.6	99.0	97.3
210	82.3	79.6	87.8	82.1	100.2	99.6
240	86.0	82.8	90.0	84.6	99.6	100.4
270	92.3	86.1	93.6	85.4	101.0	n/a
300	97.2	90.8	96.8	88.2	101.2	n/a
330	98.7	90.5	97.7	89.2	100.8	n/a

[0180] 铁*% 释放达到 107% 的最高值,因此该曲线标准是 100%

[0181] 实施例四

[0182] 含 65mg 元素铁或柠檬酸的药片的药剂

[0183] 制备含 65mg 元素铁的可溶性 FPP 药片类似于实施例三。表 14 包含药片的细节。

这些药片都被进行评估溶出曲线(图 3 及图 4)。之前有注意到,没有柠檬酸的药片显示出非常缓慢的溶出曲线,即使超过 3 小时仍无法达到完全释放;只有 77% 铁及 82% C10 被溶解(表 15)。另一方面,包含柠檬酸(9%)的药片显示良好的溶出曲线,其 >97% 铁的释放发生在 2 小时。C10 的释放是不完整的,但它在 2 小时到达曲线高区段(plateau)(84%)。

[0184] 表 14 含 65mg 元素铁的可溶性 FPP 药片

[0185]

材料	不具有柠檬酸的药片 EXP 1574 样品 A		具有柠檬酸的药片 EXP 1574 样品 B	
	量/药片 (mg)	%	量/药片 (mg)	%
可溶性 FPP	574	50.91	574	46.22
癸酸钠	550	48.78	550	44.28
柠檬酸	--	--	114.5	9.22
硬脂酸	3.5	0.31	3.5	0.28
总数	1128	100	1242	100
药片特 性描述	药片平均重量 1132 mg (n = 10) 平均硬度 146 N (n = 3) 尺寸长度 18 mm、宽度 8 mm、 及厚度 8.2 mm 瓦解时间 第 1 药片 18 分 40 秒 最后药片 23 分 10 秒		药片平均重量 1247 mg (n = 10) 平均硬度 168 N (n = 3) 尺寸长度 18 mm、宽度 8 mm、 及厚度 9 mm 瓦解时间 第 1 药片 15 分 56 秒 最后药片 19 分 12 秒	

[0186] 所有材料被分配,以 355 筛网过筛,并混合 3 分钟,且以 18×8mm 的工具以 2000psi 压制力压制。

[0187] 表 15 有及无柠檬酸的可溶性 FPP 的促进药片中铁及 C10 的溶出曲线(n=2 药片)

[0188]

时间	无柠檬酸溶出率%		有柠檬酸溶出率%	
	铁%	C-10%	铁%	C-10%
0	0.0	0.0	0.0	0.0
10	18.4	29.3	40.7	18.3
20	28.0	35.1	56.4	32.5
30	34.5	39.1	64.3	41.8
60	45.6	47.4	85.2	65.2
90	54.0	53.9	92.8	77.1
120	61.9	61.6	97.6	83.5
150	69.8	68.4	ND	ND
180	77.3	81.7	98.3	85.6
240			98.2	84.1

[0189] 实施例五

[0190] 含 65mg 元素铁及具有 / 不具有酯类的柠檬酸的药片

[0191] 根据使用实施例 3 的过程的表 16 的制剂, 含有 65mg 元素铁的药片以中心位置具有柠檬酸被制成。药片被制成具有酯类及不具有酯类。以下几点总结的结果被提供于表 16 及表 17。

[0192] 1. 高浓度柠檬酸(11.6%) (148mg/ 药片)。铁的完全溶解于 60 分钟时被观察到, C10 的溶解是不完全的, 但在 90 分钟时达到曲线高区段(图 5)。

[0193] 2. 具有柠檬酸和酯类(8.4% 每一个) 的药片。铁的完全溶解于 60 分钟时被注意到, C10 的溶解是不完全的, 但在 90 分钟时达到曲线高区段平(图 6)。

[0194] 表 16 可溶性 FPP 药片包含有 65mg 元素铁和不同浓度的增溶赋形剂

[0195]

材料	酏类+柠檬酸 NB 铁 1-第 37 页 EXP 1579 样品 A		高浓度柠檬酸 NB 铁 1-第 38 页 EXP 1580 样品 B	
	量/药片 (mg)	%	量/药片 (mg)	%
可溶性 FPP	574	42.31	574	44.98
癸酸钠	550	40.55	550	443.10
柠檬酸	115	8.48	148	11.60
酏类	115	8.48	0	0
硬脂酸	3.5	0.26	3.5	0.27
总数	1357	100	1276	100
药片特性 描述	药片平均重量 1359 mg (n = 25) 平均硬度 180 N (n = 3) 尺寸长度 18 mm、宽度 8 mm、 及厚度 9.7 mm 瓦解时间 第 1 药片 13 分 24 秒 最后药片 17 分 44 秒		药片平均重量 1278mg (n = 25) 平均硬度 158 N (n = 3) 尺寸长度 18 mm、宽度 8 mm、 及厚度 9.1 mm 瓦解时间 第 1 药片 13 分 40 秒 最后药片 16 分 57 秒	

[0196] 所有材料被分配,以 355 筛网过筛,并混合 3 分钟,且以 18×8mm 的工具以 2000psi 压制力压制。

[0197] 表 17 含有不同浓度的增溶赋形剂的可溶性 FPP 药片的溶出率 (n=2 药片)

[0198]

时间	加醋类的柠檬酸溶出率%		高浓度柠檬酸溶出率%	
	*铁	C-10	*铁	C-10
0	0.0	0.0	0.0	0.0
10	45.3	17.3	58.7	20.4
20	65.0	34.3	81.8	39.8
30	76.5	48.5	90.8	52.7
60	93.7	69.6	100	64.5
90	100.7	81.1	100.1	73.9
120	99.7	85.7	99.4	75.7
180	100.4	86.8	100.9	78.0
240	100.0	83.8	100.0	79.4

[0199] 铁 % 达到约 114% 的最高值,因此已经被制式化为 100% 的释放

[0200] 结论

[0201] 含有柠檬酸(12% 或 148mg/ 药片)的药片为优选的。这些实验显示对于制订可溶性焦磷酸铁铁药片以达到一可接受的溶解曲线,柠檬酸(或类似功能的剂)是必要的。该目标溶解曲线是迅速的,提供铁和促进剂共同瓦解。

[0202] 实施例六

[0203] 含不同的增溶赋形剂的药片的制剂

[0204] 下面的实验对柠檬酸、柠檬酸钠、或抗坏血酸作为增溶赋形剂进行了调查。

[0205] 评估系统建立如实施例二。柠檬酸及柠檬酸钠被评估作为具有随着 55mg/mL 癸酸钠的溶液中的柠檬酸或柠檬酸钠(15mg)的相对浓度的可溶性焦磷酸铁(7.83mg 铁)的增溶剂。

[0206] 当柠檬酸作为增溶剂(表 18),铁达到 17 毫克时注意到有沉淀物,而铁超过 21 毫克时注意到一朦胧的橙色分散液。另一方面,作为增溶剂的柠檬酸钠(表 19)从铁超过 7.6mg 被观察到其分散特性为相对优越的。

[0207] 表 18 存在有不同浓度的柠檬酸中,可溶性 FPP(API) 与癸酸钠的溶液相溶性

[0208]

元素铁 (mg)		铁化合物浓度 (mg)		观察
平稳	实际	加入 API 的增加	API 总量	
			62.2	在底部有混浊白色#ppt (C10)
7.83	7.62	5.1	67.3	可溶解, pH 8.45
10	8.93	11.6	78.90	在底部有 ppt
12	16.93	70.6	149.50	在底部有 ppt
15	20.57	32.17	181.67	朦胧的浅橙色分散液
20	32.27	103.3	284.97	澄清胶状 8.06
NC*	47.27	132.45	417.42	如上
65	66.00	165.58	583	如上

[0209] #ppt:沉淀物(precipitate);*NC:未计算

[0210] 表 19 存在有不同浓度的柠檬酸钠中,可溶性 FPP(API) 与癸酸钠的溶液相溶性

[0211]

元素铁 (mg)		铁化合物浓度 (mg)		观察
平稳	实际	加入 API 的增加	API 总量	
			62.2	在底部有细白色 PPT
7.83	7.98	8.3	70.5	可溶解, pH 8.45
10	10.45	21.8	92.3	
12	11.40	8.4	100.7	
15	15.06	32.3	133	
20	20.16	45	178	澄清胶状 8.15
25	26.35	54.7	232.7	
30	30.59	37.4	270.1	
40	40.88	90.9	361	
50	51.07	90	451	
65	66.00	132	583	

[0212] #ppt :沉淀物 (precipitate)

[0213] 实施例七

[0214] 含有柠檬酸钠的药片的制剂

[0215] 根据实施例三所用的过程,使用柠檬酸钠取代柠檬酸制成铁药片。药片的细节如表 20 所示。铁及 C10 的溶解作用都是缓慢的,然而,铁及 >80%C10 在 4 小时达到完全释放 (图 7)。

[0216] 在柠檬酸及柠檬酸钠中的铁的相对溶解曲线显示于图 8。此结果表示柠檬酸是较佳的增溶剂。

[0217] 表 20 具有 65mg 元素铁和柠檬酸钠作为增溶赋形剂的有可溶性 FPP 铁药片

[0218]

材料	具有柠檬酸钠的可溶性 FPP 铁药片	
	EXP 1598	
	量药片 (mg)	%
可溶性 FPP	574	44.98
癸酸钠	550	43.10
柠檬酸钠	148	11.64
硬脂酸	3.5	0.28
总数	1276	100
特性描述	1278.90 ± 1.35	
平均重量 (mg± SD; n = 6)	硬度 131 ± 6N	
平均硬度 (N± SD; n = 4)		

[0219] 混合 5 分钟且在 1500psi 下进行压制

[0220] 实施例八

[0221] 含有抗坏血酸的药片的制剂

[0222] 因为已知抗坏血酸是铁的口服吸收催化剂,所以根据实施例二的过程使用抗坏血酸取代柠檬酸制成药片。药片的细节如表 21 所示。结果表示铁在 60 分钟内被瓦解,且 C10 的溶解作用达到平稳而释放 80% (图 9)。一仅有 C10 (确切的药片组成 :C10550mg、硬脂酸 3.5mg、及山梨糖醇 115mg) 的控制实验进行而显示释放 100%。此数据被藉由标准化 C10 重制图表,且在 90 分钟后,显示出瓦解 97%C10,且达到平稳(图 10)。柠檬酸和抗坏血酸的药片的溶出曲线的比较被描述于图 11,且结果显示用柠檬酸会急速且完全释放。抗坏血酸药片显示铁和 C10 的相对优越的共同释放,但却无法达到完全释放。

[0223] 表 21 含有 65mg 元素铁及抗坏血酸作为增溶赋形剂的可溶性 FPP 铁药片

[0224]

材料	抗坏血酸药片 EXP 1615	
	量/药片 (mg)	%
可溶性 FPP	574	44.98
癸酸钠	550	43.10
抗坏血酸	148.4	11.64
硬脂酸	3.5	0.28
总数	1276	100
特性描述 平均重量 (mg± SD; n = 6) 平均硬度 (N± SD; n = 4)	1279.27 ± 2.20 硬度 135 ± 6N	

[0225] 混合 5 分钟且在 1500psi 下进行压制

[0226] 实施例九

[0227] 具有不同浓度柠檬酸的铁药片的制剂

[0228] 其他批次的促进药片是用不同浓度的柠檬酸所制成的。这些浓度是根据实施例三的过程的 12%、15%、及 21%。15% 的药片具有一降低的铁的浓度。药片的细节如表 22 所示。

[0229] 铁在所有批次中的释放是快速的且完全的(图 12)。12% 和 15% 的(API 装载 50%) 药片显示出在 120 分钟 C10 的释放。这些结果显示 100%C10 的回收是可以被达到的。

[0230] 表 22 含有 65mg 元素铁和抗坏血酸作为增溶赋形剂的可溶性 FPP 铁药片

[0231]

材料	目标药片 EXP 1622		55% 铁浓度 EXP 1623		极高柠檬酸 EXP 1624	
	数量/药片 (mg)	%	数量/药片 (mg)	%	数量/药片 (mg)	%
可溶性 FPP	574	44.98	287	29.02	574	40.31
癸酸钠	550	43.10	550	55.62	550	38.62
柠檬酸	148.4	11.63	148.4	15.00	296.8	20.84
硬脂酸	3.5	0.27	3.5	0.35	3.5	0.25
总数	1276	100	989	100	1424	100
药片特性描述	药片平均重量 1282mg (n=20)		药片平均重量 989 mg (n=20)		药片平均重量 1428mg (n=20)	

[0232] 所有材料被分配,以 355 筛网过筛,并混合 3 分钟,且以 18×8mm 的工具以 2000psi 压制力压制。

[0233] 实施例十

[0234] 铁药片的复制批次

[0235] 铁药片的复制批次根据实施例三的过程被制备,且对其制造及效益作评估。药片批次的细节如表 23 所示。结果显示有柠檬酸会急速且完全地释放。抗坏血酸药片显示出铁和 C10 的相对优越的共同释放,但却无法达到完全释放(表 24 及图 13-15)。

[0236] 表 23 含 65mg 元素铁及增溶赋形剂的可溶性 FPP 铁药片

[0237]

材料	操纵子 1/柠檬 EXP 1642		操纵子 2/柠檬 EXP 1649		操纵子 2/抗坏血酸 EXP 1650	
	数量/药 片 (mg)	%	数量/药 片 (mg)	%	数量/药 片 (mg)	%
可溶性 FPP	574	44.98	580	45.24	580	45.24
癸酸钠	550	43.10	550	42.90	550	42.90
柠檬酸	148.4	11.63	148.4	11.58	0	0
抗坏血酸	0	0	0	0	148.4	11.58
硬脂酸	3.5	0.27	3.5	0.27	3.5	0.27
总数	1276	100	989	100	1282	100
药片特性 描述 平均重量 (mg± SD; n = 6) 平均硬度 (N± SD; n = 4)	1275.07 mg ± 0.91 未量测药片硬度		1282.15 mg ± 0.93 128 ± 2N		1283.75 mg ± 3.28 130 ± 6N	

[0238] 所有材料被分配,以 355 筛网过筛,并混合 5-6 分钟,且以 18×8mm 的工具以 1500-2000psi 压制力压制。

[0239]

表 24 含 65mg 元素铁及增溶赋形剂的可溶性 FPP 铁药片

时间	EXP 1642 (Ope 1 柠檬) 溶解%				EXP 1649 (Ope 2 柠檬) 溶解%				EXP 1650 (Ope 1 柠檬) 溶解%			
	(n=2 药片)				(n=6 药片)				(n=6 药片)			
	C10	铁	C10	% RSD	铁	% RSD	C-10	% RSD	铁	% RSD		
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
10	22.2	50.5	15.0	21.0	23.2	16.4	7.4	11.7	11.6	7.3		
20	43.6	74.4	28.1	13.9	39.1	9.3	11.6	8.0	18.7	8.8		
30	62.4	89.4	41.2	10.6	53.6	7.0	15.9	7.5	25.4	9.9		
60	88.2	96.9	75.8	6.3	84.6	4.2	27.9	11.5	41.9	11.2		
90	92.6	96.8	94.7	2.3	96.3	1.7	38.8	10.3	56.0	10.7		
120	93.6	96.7	99.1	1.7	98.6	0.7	48.2	10.1	67.3	9.6		
180	94.8	97.3	99.9	1.1	98.8	0.5	61.9	8.2	81.7	7.2		
240	95.2	96.7	99.4	1.2	99.6	0.5	71.5	5.3	90.8	4.1		

[0240] 实施例十一

[0241] 含有不同含量的柠檬酸及柠檬酸钠的铁药片的制备

[0242] 含有焦磷酸铁(食品添加物法规(FCC))的铁药片是根据实施例三的过程以不同含量的柠檬酸及柠檬酸钠被制备。药片的细节如表 25 及 26。

[0243] 癸酸钠的溶解在 15% 柠檬酸或柠檬酸钠的存在下是急速的。在 2 小时以内, C10 的溶出率达到平稳的 80-84% 的释放(图 16)。在药片中增加柠檬酸的含量, 会降低 C10 的溶出率, 30% 柠檬酸其 C10 的释放为 <60%, 36% 柠檬酸其 C10 的释放为 <40%。这些药片中没有铁瓦解(或溶解), 因此独自的或结合相似于可溶解形式的含量柠檬酸钠的焦磷酸铁也是适合的。这些数据符合于在实施例二中获得的结论, 且与可溶性焦磷酸铁及焦磷酸铁有关。

[0244] 表 25 含有 65mg 元素铁及柠檬酸作为增溶赋形剂的 FPP/FCC 铁药片

[0245]

材料	15%柠檬酸 EXP 1639		36%柠檬酸 EXP 1640		30%柠檬酸 EXP 1641	
	数量/药片 (mg)	%	数量/药片 (mg)	%	数量/药片 (mg)	%
FPP FCC	260	27.01	260	20.51	260	22.35
癸酸钠	550	57.19	550	43.42	550	47.32
柠檬酸	148.4	15.43	453	35.79	349	30.03
硬脂酸	3.5	0.36	3.5	0.28	3.5	0.30
总数	962	100	1267	100	1162	100
药片特性描述 平均重量 (mg± SD; n = 6) 平均硬度 (N± SD; n = 4)	962.59 mg ± 1.39 140 ± 6N		1267.31 mg ± 0.72 142 ± 5N		1162.93 mg ± 0.52 141 ± 5N	

[0246] 所有材料被分配且混合 5 分钟, 并以 18×8mm 的工具以 1000-2000psi 压制力(平均 1500psi)压制。

[0247] 表 26 含有 65mg 元素铁及柠檬酸加上柠檬酸钠作为增溶赋形剂的 FPP/FCC 铁药片
[0248]

材料	含有柠檬酸及柠檬酸钠的 FPP/FCC 铁药片 EXP 1644	
	数量/药片 (mg)	%
FPP FCC	260	19.84
癸酸钠	550	42.01
柠檬酸钠	347	26.54
柠檬酸	148.4	11.34
硬脂酸	3.5	0.27
总数	1309	100
药片特性描述	$1309.70 \pm 1.26 \text{ mg}$ $142 \pm 4\text{N}$	
平均重量 (mg $\pm$ SD; n = 6)		
平均硬度 (N $\pm$ SD; n = 4)		

[0249] 所有材料被分配且混合 5 分钟,并以 18×8mm 的工具以 1500–2000psi 压制力压制。

[0250] 实施例十二

[0251] 焦磷酸铁剂型的药品动力学研究

[0252] 一临床前的双向交叉研究被执行用以评估一缺铁、十二指肠插管的米格鲁犬模型对照于硫酸亚铁的一未促进控制制剂的生体利用率,其空腹时的相对口服铁(可溶性焦磷酸铁)制剂的生体利用率。12 只母狗被列入本研究,且被区分成二个族群,每个族群六只动物(族群 A (n=6)和族群 B (n=6))。这些狗先被作了静脉切开术而缺铁,以进行测试制剂的给药。一滴血约 25% 血浆铁浓度及 / 或一滴约 20% 血比容(以相对于前静脉切开术之前的血球容积比 % 做评估)被视为缺铁。

[0253] 实验细节

[0254] 本研究的生活期部份是为期 18 天(包括铁缺乏的诱发);在第 3 天期间开始临床观察及在生活期结束后的第二期的 24 小时血液采集。

[0255] 本研究的诱发期是去诱发缺铁状态,其被选定在第 0–10 天。铁缺乏是在第 0、1、4、5、8、及 11 天由从狗的颈静脉采集估计的 20% 血液体积而被诱发。

[0256] 在贫血诱发期所获取的静脉切开术的血液样本用于量测铁水平及血球容积比。动物根据研究前的体重被以随机分组的方式被分配成二个群组(群组 A 及群组 B)。

[0257] 铁缺乏的目标在第 11 天达成。在一交叉设计中,二个制剂被分别施用于每一群组。在每次给药之间会有 24 小时的洗净期(参阅表 27)。血液样品在给药前(T0)、及随着测试物品投药的 0.5、1、2、4、6、及 24 小时被采集以及作为血浆铁含量分析。促进铁 TI2 的口服生体利用率为相对于仅有控制制剂硫酸铁的未促进 TI1 而作估计。

[0258]

表 27 测试项目的交叉给药的研究设计

期别 编号	动物群 组 (n=6)	给药天数	路径	制剂名称	剂量 (mg/狗**)	制剂批次编号	血液采集时间点
1	A	12-13	ID* (溶液)	未促进 T11	硫酸铁约 15 mg 铁/狗	UC2** EXP1667A	T0(给药前)、0.5、1、 2、4、6、及 24 小时
1	B	12-13	ID (溶液)	铁 T12	型式 B 的焦磷酸铁约 15 mg 铁及 550mg 促进剂/狗	EF2*** EXP1668A	T0(给药前)、0.5、1、 2、4、6、及 24 小时
2	A	13-14	ID (溶液)	铁 T12	型式 B 的焦磷酸铁约 15 mg 铁及 550mg 促进剂/狗	EF2 EXP1668A	T0(给药前)、0.5、1、 2、4、6、及 24 小时
2	B	13-14	ID (溶液)	未促进 T11	硫酸铁约 15 mg 铁/狗	UC2 EXP1667A	T0(给药前)、0.5、1、 2、4、6、及 24 小时

ID=十二指肠内的

** UC2: 未促进控制制剂 2; 每 mL 包含 1.5mg 元素铁

***EF2: 促进制剂 2。每 mL 包含 1.5mg 元素铁、55mg 癸酸钠、及 3.43mg 柠檬酸。

[0259] 数据分析

[0260] 当收到生物分析数据后,个别动物的血浆浓度数据被存载到 Excel 电子表格

(Microsoft® office Excel2003)。PK 参数包括 AUC_{0-t}、最大血浆浓度(maximum plasma concentrations, C_{max})、及达到 C_{max} 的时间(T_{max}),其皆是用 Usansky 及其他人所写的 MS Excel 宏所计算出来的。

[0261] 因为系统铁含量包含内生的储存铁、以及从制剂中吸收的外生地施用的铁,所以进行下面的分析:(1) 评估总血浆铁和时间曲线、及(2) 评估以基线含量(CT-T₀)校正的血浆铁,藉由将每个时间点(CT)的总血浆铁扣除每个动物在剂量给药前(T₀)的总血浆铁。血浆铁对比于时间的数据、以及基线校正的血浆铁对比于时间的数据都被用于计算 PK 参数。基线校正的血浆铁, AUC 的计算中负值视为 0。

[0262] 仅有 AUC₀₋₆ 被用于评估相对口服生体利用率(Fre₁),其呈现铁 TI2 的倍数增加相关于硫酸铁制剂。产生自静脉切开术实验的给药前的数据、血浆铁含量、及血球容积比也作出总结。

[0263] 结果

[0264] 此总结包括(1) 药物动力学(pharmacokinetic, PK)数据分析、及(2) 铁缺乏的诱发的主要观察

[0265] 药物动力学参数的总结

[0266] 促进 TI1 及铁 TI2 的个别动物基线校正的血浆铁浓度显示于表 28、表 29,并绘制于图 19。

[0267] PK 参数经使用血浆铁水平以及用于校正基线数据的血浆铁水平(用药前的血浆铁浓度)而被估算。经校正的基线数据被使用作为不同周期值或动物的 T₀ 血浆铁,且可以被推测是反映内生的储存铁的变化。针对基线校正血浆铁的水平,对于 AUC 的计算,负值视为 0。测试的平均 PK 参数及基于总血浆铁和基线校正的相关项目被总结于表 30。

[0268] 铁 TI2 的相关口服生体利用率(Fre₁) 计算使用动物被喂食正常铁含量的餐点后的 6 小时中的(AUC₀₋₆)吸收的程度。AU₀₋₆ 及 C_{max} 比率证明铁 TI2 相对于硫酸铁溶液(TI1)具有优越的铁的口服吸收率。铁 TI2 相较于 TI1 (未促进口服硫酸铁)的相对口服生体利用率增加 3.45 倍(n=11) (表 31)。

[0269] 二个制剂(参阅表 32)的群组 B 的吸收幅度的差异是相对较低。这可能是由于在参考制剂的给药之前的给药前铁水平是低于铁制剂的给药之前的给药前铁水平(66±10 μg/dL 相对于 83±18 μg/dL)。

[0270] 表 28 个别硫酸铁未促进 TI1 动物基线校正血浆铁浓度(μg/dL) 及 AUCs

[0271]

血浆铁浓度（μg/dL）									AUC (0-6 小 时)
狗 ID	期 别	测试 项目	时间（小时）						
			0	0.5	1	2	4	6	
狗 1	1	TI1	0	0	0	0	0	0	—
狗 2	1	TI1	0	149	123.5	78.5	53.5	0.5	392.38
狗 3	1	TI1	0	22	52.5	4	0	0	56.38
狗 4	1	TI1	0	44.5	43.5	30.5	2.5	3.5	109.13
狗 5	1	TI1	0	56.5	39.5	20.5	0	0	88.63
狗 6	1	TI1	0	135.5	158.5	94.5	7.5	0	343.38
狗 7	2	TI1	0	52	46	0	0	0	60.5
狗 8	2	TI1	0	57	72	35	7	2	151
狗 9	2	TI1	0	132	89	40	15	11	233.75
狗 10	2	TI1	0	177	154	69	35	27	404.5
狗 11	2	TI1	0	185	183	113	14	0	427.25
狗 12	2	TI1	0	51	116	89	19	11	295

[0272] 表 29 铁 TI2 个别动物基线校正血浆铁浓度 ($\mu\text{g/dL}$)、AUCs、及 F_{rel} (倍数及控制)

[0273]

血浆铁浓度（μg/dL）									AUC （0-6 小时）	F _{rel} （倍 数及控 制）
狗 ID	期 别	测 试 项 目	时间（小时）							
			0	0.5	1	2	4	6		
狗 1	2	TI2	0	171	142	100	25	0	392.00	—
狗 2	2	TI2	0	245	173	68	0	0	354.25	0.90
狗 3	2	TI2	0	219	173	149	41	0	544.75	9.66
狗 4	2	TI2	0	231	238	243	105	31	899.50	8.24
狗 5	2	TI2	0	238	166	101	14	0	423.00	4.77
狗 6	2	TI2	0	313	325	224	63	7	869.25	2.53
狗 7	1	TI2	0	236.5	164.5	108.5	23.5	11.5	462.88	7.65
狗 8	1	TI2	0	187.5	155	81	5	0	341.50	2.26
狗 9	1	TI2	0	132.5	81	0	0	0	127.00	0.54
狗 10	1	TI2	0	172.5	87	11.5	0	0	168.75	0.42
狗 11	1	TI2	0	157.5	124	58	0	0	258.75	0.61
狗 12	1	TI2	0	116.5	66.5	0	0	0	108.13	0.37

[0274] 表 30 测试项目的平均药物动力学 (n=12or11)

[0275]

PK 参数	未促进 (TI1)		铁 (TI2)	
	总血浆铁	基线校正*	总血浆铁	基线校正*
AUC ₀₋₆ $\mu\text{g/dl}\cdot\text{h}$ (%RSD)	626.90 $\pm$ 43.43 (24.00)	213.49 $\pm$ 44.57 (72.31)	874.13 $\pm$ 77.48 (30.70)	412.48 $\pm$ 74.47 (62.54)
F _{rel (0-6)} 倍数及未 促进			1.47 $\pm$ 0.17 (40.48)	3.45 $\pm$ 1.07** (102.44)
C _{max} $\mu\text{g/dl}$ (%RSD)	179.17 $\pm$ 12.63 (24.43)	108.64 $\pm$ 15.75** (50.21)	289.71 $\pm$ 14.75 (17.64)	203.67 $\pm$ 16.87 (28.69)
T _{max} 小时 (%RSD)	0.63 $\pm$ 0.09 (49.73)	0.68 $\pm$ 0.07** (37.00)	0.67 $\pm$ 0.13 (66.57)	0.67 $\pm$ 0.13 (66.57)
C _{max} 与未促进比 率			1.71 $\pm$ 0.16 (31.92)	2.59 $\pm$ 0.51 (65.73)

[0276] ** 由于负值表示没有 / 或可以忽略的吸收,所以在 AUC 计算中,负值设置为 0

[0277] ** 计算的 T₀₋₆ 小时间隔

[0278] **n=11 如同动物在为促进族群的值没有大于基线,因此无法被作为 F_{rel} 的计算。
狗 1 的分析被忽略。

[0279] 表 31 于不同群组及不同间隔时间投药测试项目相对口服生体利用率的总结

[0280]

群组	相对口服生体利用率 (F_{rel} 倍数增加 $\pm$ SEM)	
	总血浆铁	基线校正血浆铁
全部 (n=12)	1.47 ± 0.17 (1.71 ± 0.16)	$3.45 \pm 1.07^*$ (2.59 ± 0.51)
群组 A	1.86 ± 0.25 (2.01 ± 0.23)	5.22 ± 1.66 (3.51 ± 1.44)
群组 B	1.08 ± 0.09 (1.41 ± 0.14)	1.97 ± 1.17 (1.83 ± 0.61)

[0281] *n=11, F_{rel} 估算于每个投药期, 因为基线的铁负载会影响铁的吸收

[0282] 铁缺乏诱发的总结

[0283] 在初次投药之前, 动物达到如协议 (降低血浆铁含量的约 25% 且 / 或血细胞比容约下降为 20%) 中定义的缺铁状态 (表 32、图 20)。

[0284] 在剂量投药之前, 所有动物的血浆铁含量在第 0、5、11、12 天被分析, 且相对于诱发期前 (第 0 天) 减少至少约 25%, 除了一受试者狗 3。然而, 这只动物也被包含于血比容含量在可接受的目标范围的本研究的分析中 (参阅表 33 和表 34)。

[0285] 在 24 小时的洗净期结束后, 接着是第 1 期剂量投药, 二个群组的铁含量仍然是缺乏的 (群组 A 为 $82.5 \mu\text{g/dL}$ 、群组 B 为 $66.0 \mu\text{g/dL}$)。

[0286] 表 32 在关键期间时, 血浆铁和血比容的含量的总结 (平均 $\pm$ SD, n=6)

[0287]

测试期	群组 A		群组 B	
诱发前	%PCV	血浆铁 ($\mu\text{g/dL}$)	%PCV	血浆铁 ($\mu\text{g/dL}$)
第 1 期投药前	52 ± 2	165 ± 69	51 ± 4	147 ± 28
第 2 期投药前	35 ± 2	93 ± 55	32 ± 2	90 ± 30

[0288] 表 33 在缺铁诱发状态时, 个别动物的血浆铁含量

[0289]

狗编号 (ID)	第 0 天	第 5 天	第 11 天	第 12 天	减少率%
狗 1 (1437284)	293	412	87	147.5	50
狗 2 (1544676)	128	270	94	55.5	57
狗 3 (1454138)	121	134	111	176.5	-46
狗 4 (1544749)	118	243	133	69.5	41
狗 5 (1175018)	n/a*	196	83	71.5	64
狗 6 (1451716)	135	203	41	38.5	71
狗 7 (1544765)	149	138	71	57.5	61
狗 8 (1439686)	112	163	46	73	35
狗 9 (1444264)	152	258	183	88	42
狗 10 (1544382)	196	219	132	144.5	26
狗 11 (1436946)	133	108	71	80	40
狗 12 (1439163)	139	178	70	94.5	32

[0290] * 因为这条狗在稍后的日子才被加入到本研究中,所以这个点的数据不存在

[0291] 表 34 动物在缺铁状态的诱发期的血比容含量 (%PCV)

[0292]

狗编号(ID)	血比容含量(% PCV)									减少率%
	第0天	第1天	第4天	第5天	第6天	第7天	第8天	第11天	第12天	
狗 1 (1437284)	52	54	48	30	38	42	36	46	34	35
狗 2 (1544676)	54	42	54	38	40	40	34	44	34	37
狗 3 (1454138)	52	56	56	38	42	42	34	42	38	27
狗 4 (1544749)	48	44	44	40	40	38	32	40	36	25
狗 5 (1175018)	n/a*	n/a*	n/a*	54	44	40	34	36	34	37
狗 6 (1451716)	54	44	50	42	36	38	28	42	32	41
狗 7 (1544765)	44	42	36	38	36	38	28	32	34	23
狗 8 (1439686)	56	46	52	40	38	26	36	42	36	36
狗 9 (1444264)	50	44	46	48	34	36	34	42	30	40
狗 10 (1544382)	48	40	42	48	32	40	36	46	32	33
狗 11 (1436946)	52	52	52	40	36	42	36	40	30	42
狗 12 (1439163)	54	50	52	44	38	42	38	42	32	41

[0293] * 因为这条狗在稍后的日子才被加入到本研究中,所以这些点的数据不存在

[0294] 投药影响 / 潜在问题

[0295] 在测试项目投药之后所注意到的临床观察的总结被细述于表 35。如同 预期的一样,在贫血诱发期的完成时,狗具有不同的血浆铁 % 及 %PCV 含量。所有动物都符合了铁缺乏标准,且对于本研究的目的而言被视为是足够的。

[0296] 表 35 每个测试项目的投药后的临床观察的总结

[0297]

研究期	测试项目	临床观察*
第 1 期	测试项目 1 硫酸铁	无不良的临床观察
	测试项目 2 铁	狗 7 (1544765) 剂量投药后 1 小时内呕吐 5 mL。 注意到约 2 小时内手术端口位置水肿/肿胀 (注意到 4 小时 13 分钟) 狗 11 (1436946) 剂量投药后 8 分钟内呕吐 20 mL 狗 12 (1439163) 剂量投药后在以下间隔时间有严重的呕吐。4 分钟 20 mL+之后的 9 分钟 10 mL+之后的 7 分钟 10 mL+之后的 1 小时 13 分钟 5 mL+之后的 1 小时 38 分钟 6 mL
第 2 期	测试项目 2 铁	狗 1 (1437284) 剂量投药后 10 分钟内呕吐 8 mL, 之后的 53 分钟呕吐另外的 10 mL, 且之后还腹泻 5 分钟 (投药后 1 小时 5 分钟) 狗 3 (1454138) 在剂量投药后 1 小时 2 分钟腹泻。
	测试项目 1 硫酸铁	狗 7 (1544765) 被注意到在剂量投药前手术端口位置水肿/肿胀。 其他狗无不良的临床观察

[0298] * 仅包括表现出副作用的明显迹象的受试者(狗), 在本研究中的所有其他的动物都没有出现副作用的迹象。

[0299] 结论

[0300] 本研究总结了本研究设计的一缺铁狗模型对于铁的口服吸收中的一促进铁制剂与一未促进硫酸铁的制剂的相关表现。为了评估相对口服生体利用率, 根据使用测量水平的空腹时的血浆铁水平(动物被喂食后 6 小时给药), 及以基线水平校正的水平(给药前立即获得) 计算 PK 参数。当在每一期剂量给药前达到选定的血浆铁和血比容的目标, 对于本研究的目的而言缺铁状态被视为是足够的。本研究的结果显示, 在双向交叉研究的不同群组及不同的给药期, 较于硫酸铁 TI1, 铁 TI2 表现出更高的铁的系统吸收。铁 TI2 的相对口服生体利用率 (Fre1) 系以持续到 6 小时 (AUC0-6) 的吸收程度作计算, 其相对口服生体利用率显示 3.45 倍高于十二指肠内投药的硫酸亚铁溶液 (n=11) (这两种溶液中含有等量的元素铁)。被以二个单一 TI1 (硫酸铁制剂) 剂量及铁 TI2 (促进制剂) 以十二指肠给药的 12 只缺铁的母的米格鲁被并未出现死亡、发病、或严重不良的临床症状。有涉及铁 TI2 制剂的剂量投药的临床症状是轻度且仅限于呕吐及腹泻。

[0301] 个别动物的原始数据

[0302] 表 36-47 显示增加的平均药物动力学值及个别动物的数据。

[0303] 表 36 在不同期别及不同群组的测试项目投药的平均血浆铁浓度及时间曲线

[0304]

时间 (小时)	总血浆铁浓度: $\mu\text{g/dL}$ 平均 $\pm$ SEM, n=6 (*基线校正血浆铁 平均 $\pm$ SEM, n=6)			
	第 1 期		第 2 期	
	群组 A 未促进 TI1	群组 B 铁 TI2	群组 A 铁 TI2	群组 B 未促进 TI1
0	93 $\pm$ 23 (0 $\pm$ 0)	90 $\pm$ 12 (0 $\pm$ 0)	83 $\pm$ 18 (0 $\pm$ 0)	66 $\pm$ 10 (0 $\pm$ 0)
0.5	153 $\pm$ 18 (60 $\pm$ 30)	257 $\pm$ 17 (167 $\pm$ 17)	319 $\pm$ 15 (236 $\pm$ 19)	175 $\pm$ 25 (109 $\pm$ 26)
1	151 $\pm$ 24 (58 $\pm$ 33)	203 $\pm$ 13 (113 $\pm$ 17)	285 $\pm$ 18 (203 $\pm$ 28)	176 $\pm$ 17 (110 $\pm$ 21)
2	117 $\pm$ 17 (24 $\pm$ 26)	132 $\pm$ 14 (42 $\pm$ 19)	230 $\pm$ 26 (148 $\pm$ 29)	123 $\pm$ 13 (57 $\pm$ 17)
4	79 $\pm$ 13 (-14 $\pm$ 20)	64 $\pm$ 6 (-26 $\pm$ 15)	124 $\pm$ 19 (41 $\pm$ 16)	77 $\pm$ 6 (11 $\pm$ 8)
6	65 $\pm$ 9 (-28 $\pm$ 16)	56 $\pm$ 5 (-34 $\pm$ 16)	79 $\pm$ 13 (-4 $\pm$ 9)	69 $\pm$ 6 (3 $\pm$ 8)
24	83 $\pm$ 18 (-11 $\pm$ 14)	66 $\pm$ 10 (-24 $\pm$ 20)	167 $\pm$ 31 (84 $\pm$ 24)	162 $\pm$ 31 (96 $\pm$ 34)

[0305] * 基线校正血浆铁(CT-T0);计算系以扣除基线校正血浆铁值(T0)。即每个时间间隔的血浆浓度 CT,在剂量给药前的血浆浓度 T0。

[0306] 表 37 于不同群组的总血浆铁浓度的测试项目的平均药物动力学

[0307]

PK 参数	第 1 期		第 2 期	
	群组 A 未促进	群组 B B 型铁	群组 A B 型铁	群组 B 未促进
AUC ₀₋₆ μg/dL*h (%RSD)	611.04 ± 77.03 (30.88)	683.13 ± 52.30 (18.75)	1065.13 ± 95.31 (21.92)	642.75 ± 47.61 (18.14)
F _{rel (0-6)} 倍数 与未促进	*	1.08±0.09** (19.96)	1.86±0.25* (32.30)	**
C _{max} μg/dL (%RSD)	170.00 ± 18.98 (27.35)	256.75 ± 17.14 (16.35)	322.67 ± 15.15 (11.50)	188.33 ± 17.56 (22.84)
T _{max} 小时 (%RSD)	0.58 ± 0.15 (64.52)	0.50 ± 0.00 (0.00)	0.83 ± 0.25 (72.66)	0.67 ± 0.11 (38.73)
C _{max} 与未促 进比率	*	1.41 ± 0.14**	2.01 ± 0.23*	**

[0308] # 平均 ± SEM (n=6)。* 群组 A 的比较 ;** 群组 B 的比较。

[0309] 表 38 基线校正血浆铁的测试项目的平均药物动力学

[0310]

PK 参数	第 1 期		第 2 期	
	群组 A 未促进	群组 B B 型铁	群组 A B 型铁	群组 B 未促进
AUC ₀₋₆ μg/dL*h (%RSD)	164.98 ± 66.21 (98.30)	244.50 ± 56.40 (56.51)	580.46 ± 99.66 (42.05)	262.00 ± 58.43 (53.63)
F _{rel(0-6)} 倍数与 未促进	*	1.97 ± 1.17** (145.47)	5.22 ± 1.66*# (70.96)	**
C _{max} μg/dL (%RSD)	92.90 ± 25.25 (61.23)	167.17 ± 17.43 (25.54)	240.17 ± 20.38 (20.79)	122.33 ± 22.01 (44.06)
T _{max} 小时 (%RSD)	0.67 ± 0.11 (38.73)	0.50 ± 0.00 (0.00)	0.83 ± 0.25 (72.66)	0.67 ± 0.11 (38.73)
C _{max} 与未促进 比率	*	1.83 ± 0.61**	3.51 ± 1.44*#	**

[0311] # 平均 ± SEM (n=6)。*#n=5* 群组 A 的比较 ;** 群组 B 的比较。

[0312]

表 39 群组 A 动物在第 1 期，未促进-TII（硫酸铁）剂量投药后，个别狗的血浆铁浓度及 PK 数据

时间	总血浆铁浓度 µg/dL						%RSD (n=6)
	狗 1 ID	狗 2 ID	狗 3 ID	狗 4 ID	狗 5 ID	狗 6 ID	平均± SEM, (n=6)
	1437284	1544676	1454138	1544749	1175018	1451716	
0	147.5	55.5	176.5	69.5	71.5	38.5	93.17 ± 22.61
0.5	99.0	204.5	198.5	114.0	128.0	174.0	153.00 ± 18.46
1	76.0	179.0	229.0	113.0	111.0	197.0	150.83 ± 24.26
2	61.0	134.0	180.5	100.0	92.0	133.0	116.75 ± 16.96
4	59.0	109.0	124.0	72.0	63.0	46.0	78.83 ± 12.54
6	64.0	56.0	101.0	73.0	67.0	31.0	65.33 ± 9.31
24	104.0	52.0	136.0	54.0	122.0	27.0	82.50 ± 17.99
AUC ₀₋₆ (µg/dL*h)	416.88	725.38	934.88	526.13	496.13	566.88	611.04 ± 77.03
C _{max} (µg/dL)	147.5	204.5	229.0	114.0	128.0	197.0	170.00 ± 18.98
T _{max} (小时)	0.0	0.5	1.0	0.5	0.5	1.0	0.58 ± 0.15

[0313]

表 40 群组 B 动物在第 1 期，铁 T12（可溶性焦磷酸铁）剂量投药后，个别血浆铁浓度和 PK 数据

时间	总血浆铁浓度 µg/dL						%RSD (n=6)
	狗 7 ID	狗 8 ID	狗 9 ID	狗 10 ID	狗 11 ID	狗 12 ID	平均± SEM, (n=6)
	1544765	1439686	1444264	1544382	1436946	1439163	
0	57.5	73.0	88.0	144.5	80.0	94.5	89.58 ± 12.16
0.5	294.0	260.5	220.5	317.0	237.5	211.0	256.75 ± 17.14
1	222.0	228.0	169.0	231.5	204.0	161.0	202.58 ± 12.54
2	166.0	154.0	83.0	156.0	138.0	92.0	131.50 ± 14.44
4	81.0	78.0	46.0	64.0	62.0	51.0	63.67 ± 5.72
6	69.0	73.0	45.0	48.0	54.0	46.0	55.83 ± 4.99
24	99.0	87.0	58.0	49.0	68.0	35.0	66.00 ± 9.74
AUC ₀₋₆ (µg/dL*h)	807.88	779.50	520.50	778.25	676.75	535.88	683.13 ± 52.30
F _{rel} (0-6) 与未促进 倍数	1.42	1.16	0.89	1.11	0.81	1.06	1.08 ± 0.09
C _{max} (µg/dL)	294.0	260.5	220.5	317.0	237.5	211.0	256.75 ± 17.14
T _{max} (小时)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.50 ± 0.00

[0314]

表 41 群组 B 动物在第 2 期, 未促进 TII (硫酸铁) 剂量投药后, 个别狗的总血浆铁浓度和 PK 数据

时间	吸收的铁浓度 $\mu\text{g/dL}^*$ (T0-CT)						%RSD (n=6)
	狗 7 ID	狗 8 ID	狗 9 ID	狗 10 ID	狗 11 ID	狗 12 ID	
	1544765	1439686	1444264	1544382	1436946	1439163	平均 $\pm$ SEM, (n=6)
0	99.0	87.0	58.0	49.0	68.0	35.0	66.00 $\pm$ 9.74
0.5	151.0	144.0	190.0	226.0	253.0	86.0	175.00 $\pm$ 24.74
1	145.0	159.0	147.0	203.0	251.0	151.0	176.00 $\pm$ 17.39
2	92.0	122.0	98.0	118.0	181.0	124.0	122.50 $\pm$ 12.88
4	75.0	94.0	73.0	84.0	82.0	54.0	77.00 $\pm$ 5.51
6	70.0	89.0	69.0	76.0	64.0	46.0	69.00 $\pm$ 5.79
24	152.0	136.0	123.0	314.0	151.0	98.0	162.33 $\pm$ 31.42
AUC ₀₋₆ ($\mu\text{g/dL}^*\text{h}$)	567.00	673.00	581.75	698.50	831.25	505.00	642.75 $\pm$ 47.61
C _{max} ($\mu\text{g/dL}$)	151.0#	159.0	190.0	226.0#	253.0	151.0	188.33 $\pm$ 17.56
T _{max} (小时)	0.5#	1.0	0.5	0.5#	0.5	1.0	0.67 $\pm$ 0.11

#基于 0-6 个时间间隔

表 42 群组 A 动物在第 2 期, 铁 T12 (可溶性焦磷酸铁) 剂量投药后, 个别狗的总血浆铁浓度和 PK 数据

时间	总血浆铁浓度 µg/dL						%RSD (n=6)
	狗 1 ID	狗 2 ID	狗 3 ID	狗 4 ID	狗 5 ID	狗 6 ID	平均± SEM, (n=6)
	1437284	1544676	1454138	1544749	1175018	1451716	
0	104.0	52.0	136.0	54.0	122.0	27.0	82.50 ± 17.99
0.5	275.0	297.0	355.0	285.0	360.0	340.0	318.67 ± 15.27
1	246.0	225.0	309.0	292.0	288.0	352.0	285.33 ± 18.48
2	204.0	120.0	285.0	297.0	223.0	251.0	230.00 ± 26.32
4	129.0	52.0	177.0	159.0	136.0	90.0	123.83 ± 18.75
6	104.0	43.0	112.0	85.0	93.0	34.0	78.50 ± 13.25
24	300.0	131.0	166.0	149.0	184.0	71.0	166.83 ± 30.99
AUC ₀₋₆ (µg/dL*h)	1016.00	657.25	1336.75	1223.50	1126.00	1031.25	1065.13 ± 95.31
F _{rel} (0-6) 倍数 与未促进	2.44	0.91	1.43	2.33	2.27	1.82	1.86 ± 0.25
C _{max} (µg/dL)	275.0#	297.0	355.0	297.0	360.0	352.0	322.67 ± 15.15
T _{max} (小时)	0.5#	0.5	0.5	2.0	0.5	1.0	0.83 ± 0.25

#基于 0-6 个时间间隔

表 43 群组 A 动物在第 1 期, 未促进 TII (硫酸铁) 剂量投药后, 个别狗的基线校正血浆铁浓度和 PK 数据

时间	吸收的铁浓度 µg/dL* (T0-CT)						%RSD (n=6)
	狗 1 ID	狗 2 ID	狗 3 ID	狗 4 ID	狗 5 ID	狗 6 ID	
	1437284	1544676	1454138	1544749	1175018	1451716	平均± SEM, (n=6)
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.00 ± 0.00
0.5	-48.5	149.0	22.0	44.5	56.5	135.5	59.83 ± 30.05
1	-71.5	123.5	52.5	43.5	39.5	158.5	57.67 ± 32.53
2	-86.5	78.5	4.0	30.5	20.5	94.5	23.58 ± 26.21
4	-88.5	53.5	-52.5	2.5	-8.5	7.5	-14.33 ± 20.29
6	-83.5	0.5	-75.5	3.5	-4.5	-7.5	-27.83 ± 16.45
24	-43.5	-3.5	-40.5	-15.5	50.5	-11.5	-10.67 ± 13.89
AUC ₀₋₆ (µg/dL*h)	0.00	392.38	56.38	109.13	88.63	343.38	164.98 ± 66.21
C _{max} (µg/dL)	-48.5**	149.0	52.5	44.5	56.5	158.5	92.90 ± 25.25#
T _{max} (小时)	0.5**	0.5	1.0	0.5	0.5	1.0	0.67 ± 0.11

*T0 血浆铁浓度, CT 在每次剂量投药后的每个时间间隔的血浆铁浓度。为了要计算 AUC, 所有负值设置为 0。 **计算包括 0-6 小时的期间。 #n=5

表 44 群组 B 动物在第 1 期，铁 T12（可溶性焦磷酸铁）剂量投药后，个别狗的基线校正血浆铁浓度和 PK 数据

时间	吸收的铁浓度 $\mu\text{g/dL}^*$ (T0-CT)						%RSD (n=6)	
	狗 7 ID	狗 8 ID	狗 9 ID	狗 10 ID	狗 11 ID	狗 12 ID		平均 $\pm$ SEM, (n=6)
	1544765	1439686	1444264	1544382	1436946	1439163		
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.00 $\pm$ 0.00	0.00
0.5	236.5	187.5	132.5	172.5	157.5	116.5	167.17 $\pm$ 17.43	25.54
1	164.5	155.0	81.0	87.0	124.0	66.5	113.00 $\pm$ 16.73	36.27
2	108.5	81.0	-5.0	11.5	58.0	-2.5	41.92 $\pm$ 19.42	113.51
4	23.5	5.0	-42.0	-80.5	-18.0	-43.5	-25.92 $\pm$ 15.28	-144.45
6	11.5	0.0	-43.0	-96.5	-26.0	-48.5	-33.75 $\pm$ 15.80	-114.66
24	41.5	14.0	-30.0	-95.5	-12.0	-59.5	-23.58 $\pm$ 20.24	-210.19
AUC ₀₋₆ ($\mu\text{g/dL}\cdot\text{h}$)	462.88	341.50	127.00	168.75	258.75	108.13	244.50 $\pm$ 56.40	56.51
F _{rel} (0-6) 倍数与未促进	7.65	2.26	0.54	0.42	0.61	0.37	1.97 $\pm$ 1.17	145.47
C _{max} ($\mu\text{g/dL}$)	236.5	187.5	132.5	172.5	157.5	116.5	167.17 $\pm$ 17.43	25.54
T _{max} (小时)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.50 $\pm$ 0.00	0.00

*T0 血浆铁浓度，CT 在每次剂量投药后的每个时间间隔的血浆铁浓度。为了要计算 AUC，所有负值设置为 0。 **计算包括 0-6 小时的期间。

表 45 群组 B 动物在第 2 期, T11 (硫酸铁) 剂量投药后, 个别狗的基线校正血浆铁浓度和 PK 数据

时间	总血浆铁浓度 µg/dL							%RSD (n=6)
	狗 7 ID	狗 8 ID	狗 9 ID	狗 10 ID	狗 11 ID	狗 12 ID	平均± SEM, (n=6)	
0	1544765	1439686	1444264	1544382	1436946	1439163	0.00 ± 0.00	0.00
0.5	52.0	57.0	132.0	177.0	185.0	51.0	109.00 ± 25.98	58.38
1	46.0	72.0	89.0	154.0	183.0	116.0	110.00 ± 21.04	46.85
2	-7.0	35.0	40.0	69.0	113.0	89.0	56.50 ± 17.48	75.80
4	-24.0	7.0	15.0	35.0	14.0	19.0	11.00 ± 7.97	177.49
6	-29.0	2.0	11.0	27.0	-4.0	11.0	3.00 ± 7.70	628.58
24	53.0	49.0	65.0	265.0	83.0	63.0	96.33 ± 34.08	86.65
AUC ₀₋₆ (µg/dL*h)	60.50	151.00	233.75	404.50	427.25	295.00	262.00 ± 58.43	54.63
C _{max} (µg/dL)	52.0#	72.0	132.0	177.0#	185.0	116.0	122.33 ± 22.01	44.06
T _{max} (小时)	0.5#	1	0.5	0.5#	0.5	1	0.67 ± 0.11	38.73

#基于 0-6 个时间间隔

表 46 群组 A 动物在第 2 期，TI2（B 型铁）剂量投药后，个别狗的基线校正血浆铁浓度相对于时间样态及 PK 数据

时间	总血浆铁浓度 $\mu\text{g/dL}$						%RSD (n=6)
	狗 1 ID	狗 2 ID	狗 3 ID	狗 4 ID	狗 5 ID	狗 6 ID	平均 $\pm$ SEM, (n=6)
	1437284	1544676	1454138	1544749	1175018	1451716	
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.00 $\pm$ 0.00
0.5	171.0	245.0	219.0	231.0	238.0	313.0	236.17 $\pm$ 18.76
1	142.0	173.0	173.0	238.0	166.0	325.0	202.83 $\pm$ 27.69
2	100.0	68.0	149.0	243.0	101.0	224.0	147.50 $\pm$ 29.28
4	25.0	0.0	41.0	105.0	14.0	63.0	41.33 $\pm$ 15.54
6	0.0	-9.0	-24.0	31.0	-29.0	7.0	-4.00 $\pm$ 8.97
24	196.0	79.0	30.0	95.0	62.0	44.0	84.33 $\pm$ 24.28
AUC ₀₋₆ $\mu\text{g/dL}\cdot\text{h}$ (%RSD)	392.00	354.25	544.75	899.50	423.00	869.25	580.46 $\pm$ 99.66
F _{rel} (0-6) 倍数与未促进	#DIV/0!	0.90	9.66	8.24	4.77	2.53	5.22 $\pm$ 1.51
C _{max} $\mu\text{g/dL}$ (%RSD)	171.0#	245.0	219.0	243.0	238.0	325.0	240.17 $\pm$ 20.38
T _{max} 小时 (%RSD)	0.5#	0.5	0.5	2.0	0.5	1.0	0.83 $\pm$ 0.25

#基于 0-6 个时间间隔

表 47 测试项目的整体平均血浆铁浓度 (µg/dL, 平均± SEM, n = 12) 相对于时间样态

时间	未促进		B 型铁	
	总血浆铁	基线校正*	总血浆铁	基线校正*
0	79.58 ± 12.43	0.00 ± 0.00	86.04 ± 10.41	0.00 ± 0.00
0.5	164.00 ± 15.09	84.42 ± 20.34	287.71 ± 14.38	201.67 ± 16.04
1	163.42 ± 14.73	83.83 ± 20.08	243.96 ± 16.40	157.92 ± 20.53
2	119.63 ± 10.19	40.04 ± 15.82	180.75 ± 20.62	94.71 ± 23.11
4	77.92 ± 6.54	-1.67 ± 11.07	93.75 ± 13.02	7.71 ± 14.52
6	67.17 ± 5.26	-12.42 ± 9.83	67.17 ± 7.56	-18.88 ± 9.75
24	122.42 ± 21.04	42.83 ± 23.83	116.42 ± 21.70	30.38 ± 22.18

*基线校正血浆铁的量 (CT-T0)；计算系扣除基线校正血浆铁值 (T0)。即每个时间间隔的血浆浓度 CT, 在剂量给药前血浆铁浓度 T0

[0321] 实施例十三
[0322] 剂型的铁回馈机制的效果

[0323] 在实施例十二所收集到的资料被评估作判断每个研究时期的铁吸收和基线铁水平之间的关系。此分析中发现,从未促进制剂中吸收铁的量随着基线铁水平的提升而降低。图 21 证实了此关系。未促进 AUCs 相较于投药前铁水平表现出未促进铁含量与吸收的铁之间一明显的关系。在投药前,具有较高给药前铁水平的动物从在未促进测试制剂中吸收较少的铁。这符合了铁是藉由主动运输被吸收且具有一回馈机制的理论。

[0324] 相反地,对于促进制剂,伴随着基线血浆铁水平的提升而吸收作用降低并不同样可见。事实上,具有第三高的基线水平的狗是吸收第二高的受试者。图 22,促进铁 AUCs 与给药前铁水平的图,说明了这一点。这由可能是由于铁的混合微粒及促进系统的形成造成铁的旁细胞和跨细胞吸收作用受到促进制剂促进的结果。因此,当用药前的铁含量上升而藉由主动运输的铁的吸收被抑制时,被本发明的促进剂促进的旁细胞和跨细胞的吸收作用不受反回馈的影响。

[0325] 前述是本发明的说明,并且不被解释为限制本发明。尽管本发明中有描述一些示范性具体实施例,本领域的技术人员将轻易地了解实质上不脱离本发明的新分析法和优点,示范性具体实施例可能还能被作许多的修改。因此,所有这样的修改是预期的被包括在依照定义于权利要求的本发明的范围之内。所以,应当理解前述是本发明的说明,且不被解释为限制于被揭露的特定具体实施例,并且被揭露的具体时施例的修改,如同其他实施例一样,都是预期中被包括在所附的权利要求的范围中。本发明是由于下的权利要求所定义,权利要求的相等物也是被包括在其中。

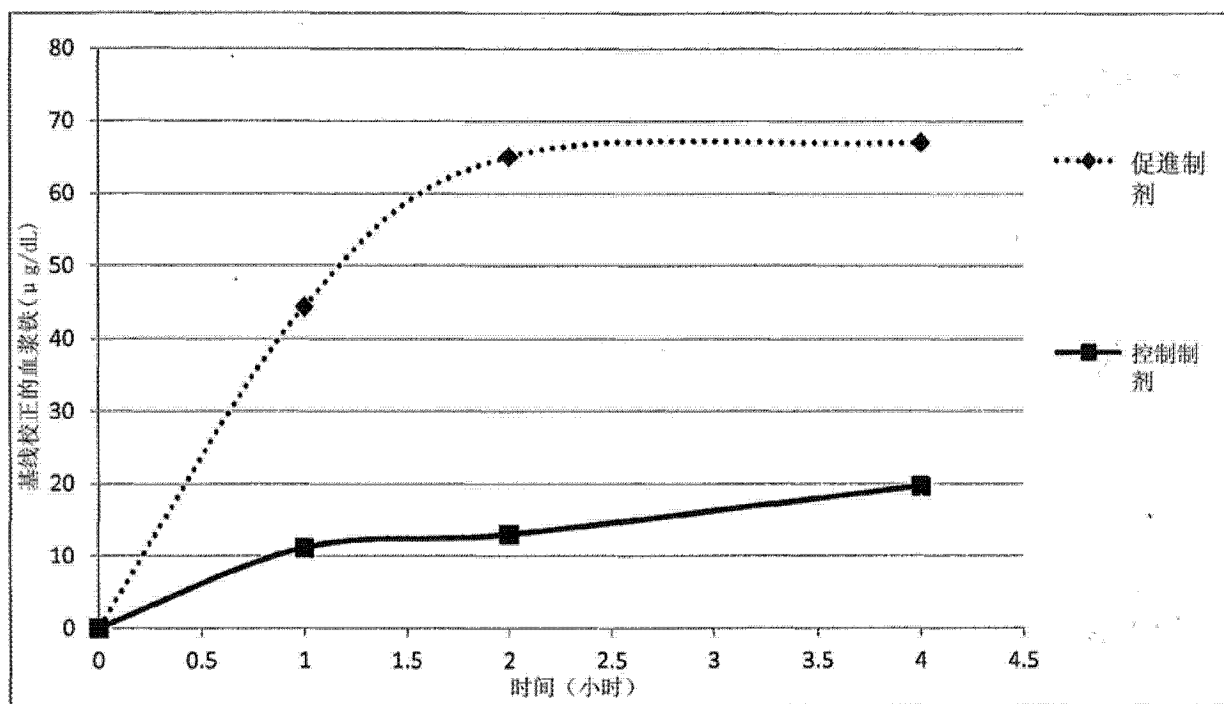


图 1

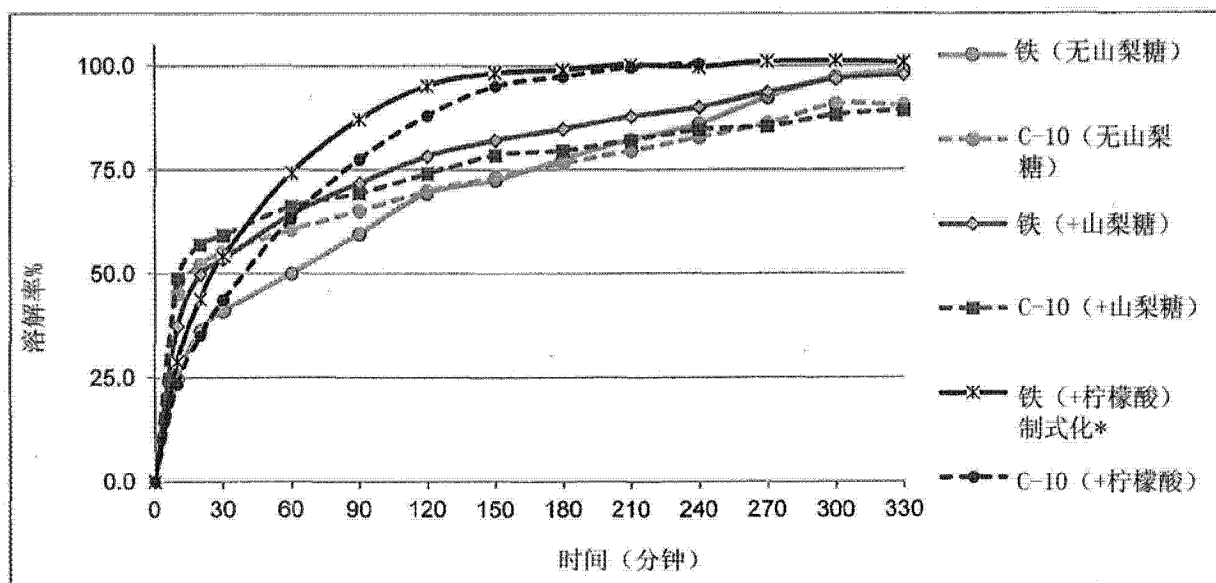


图 2

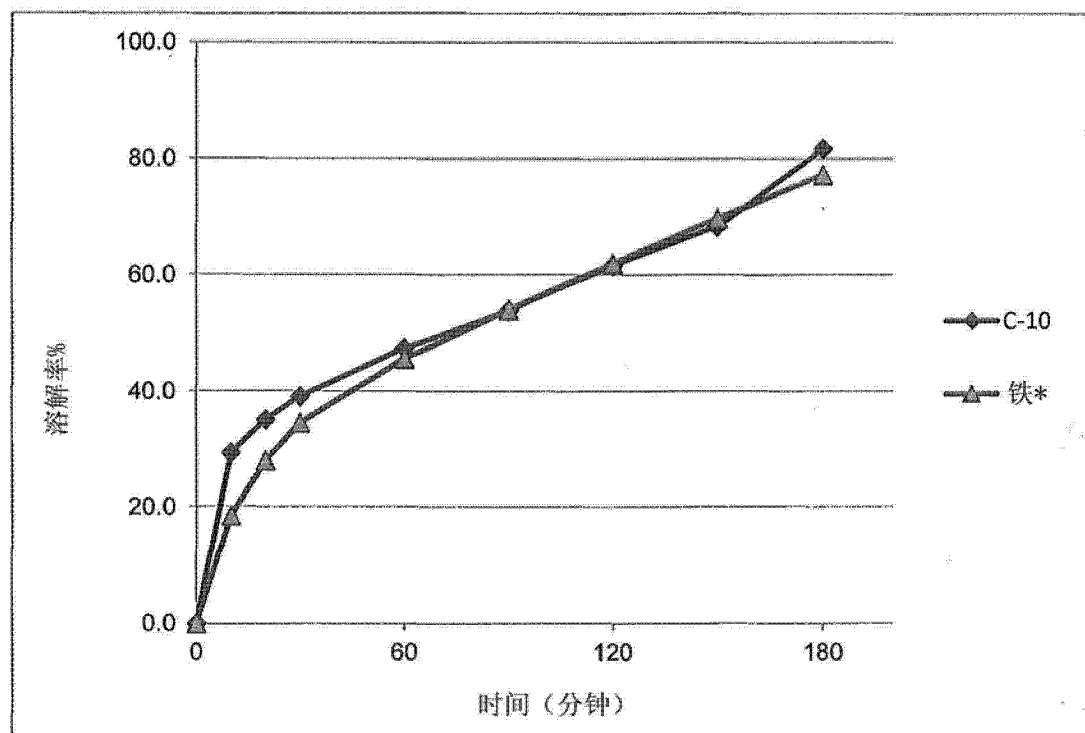


图 3

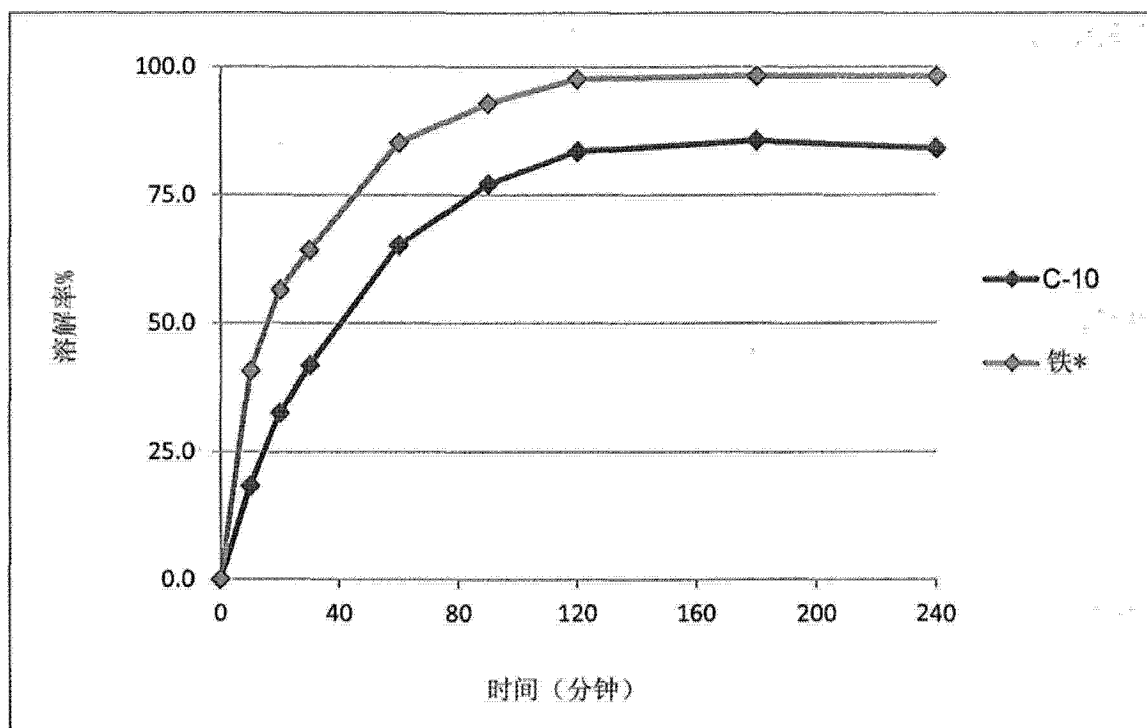


图 4

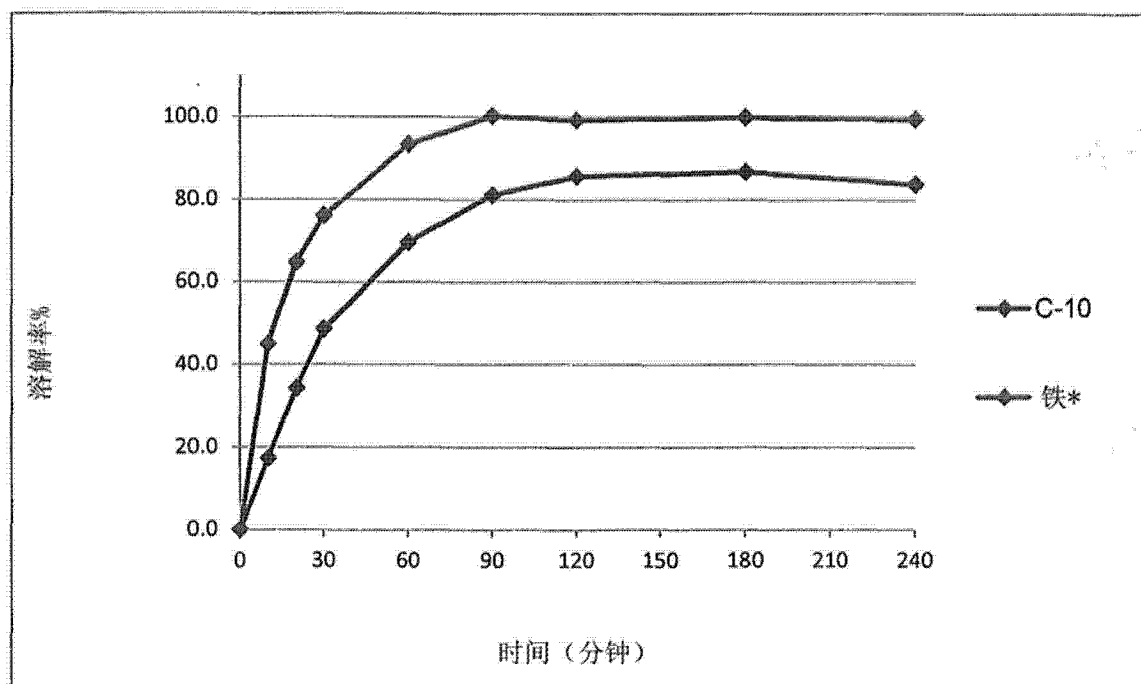


图 5

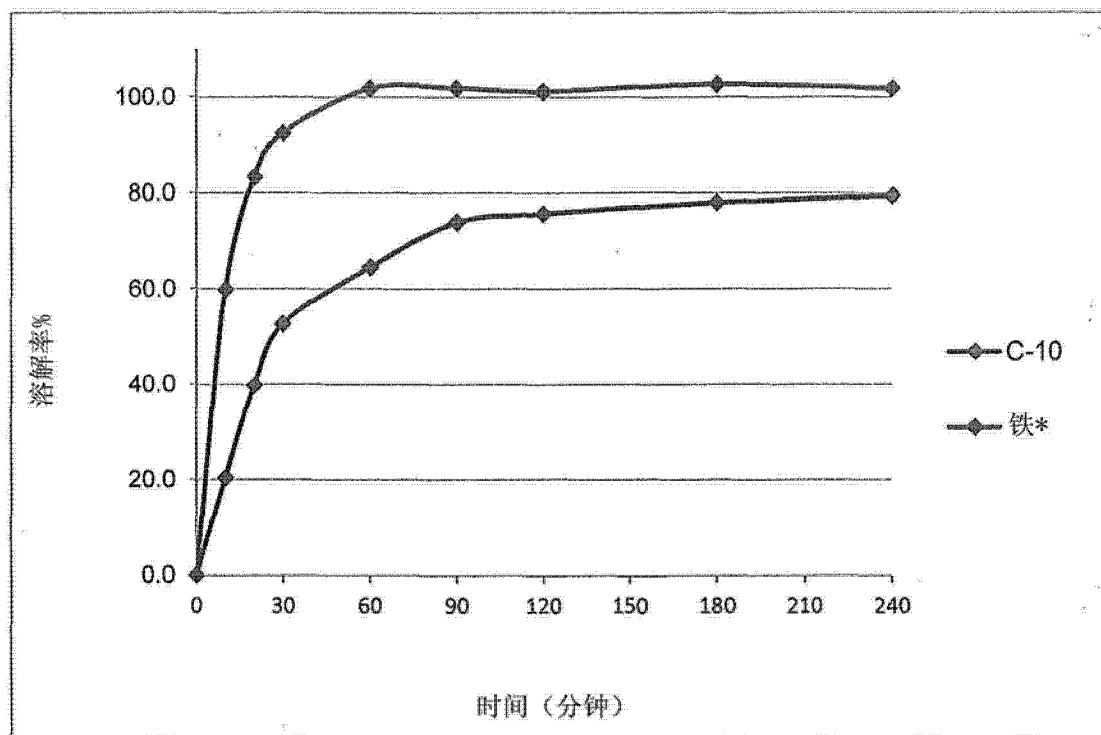


图 6

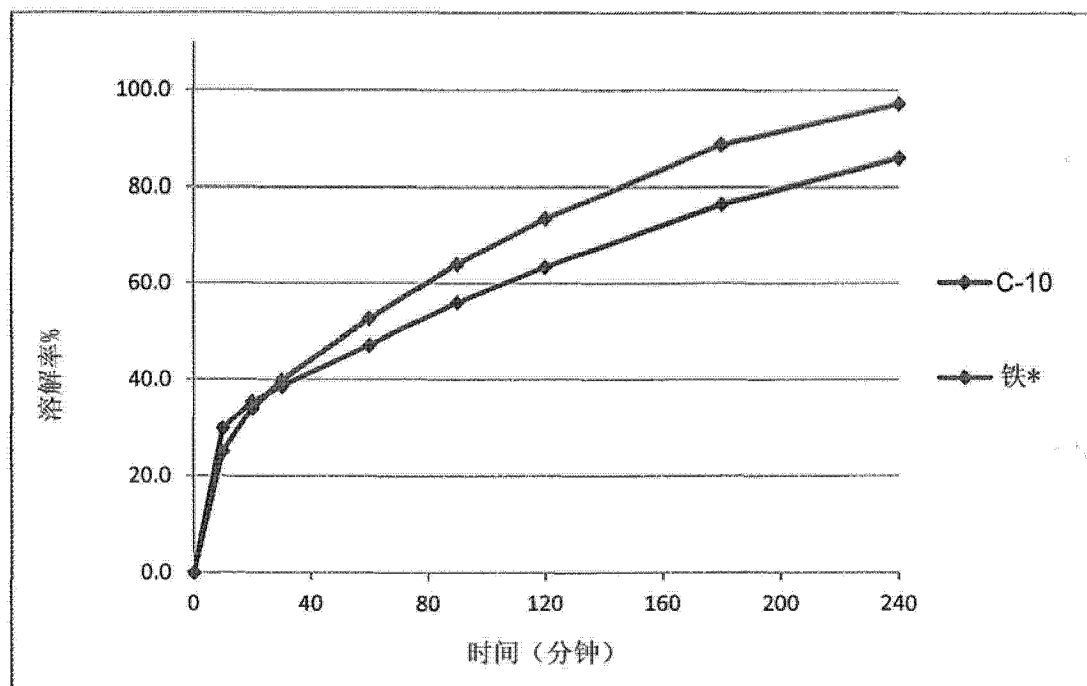


图 7

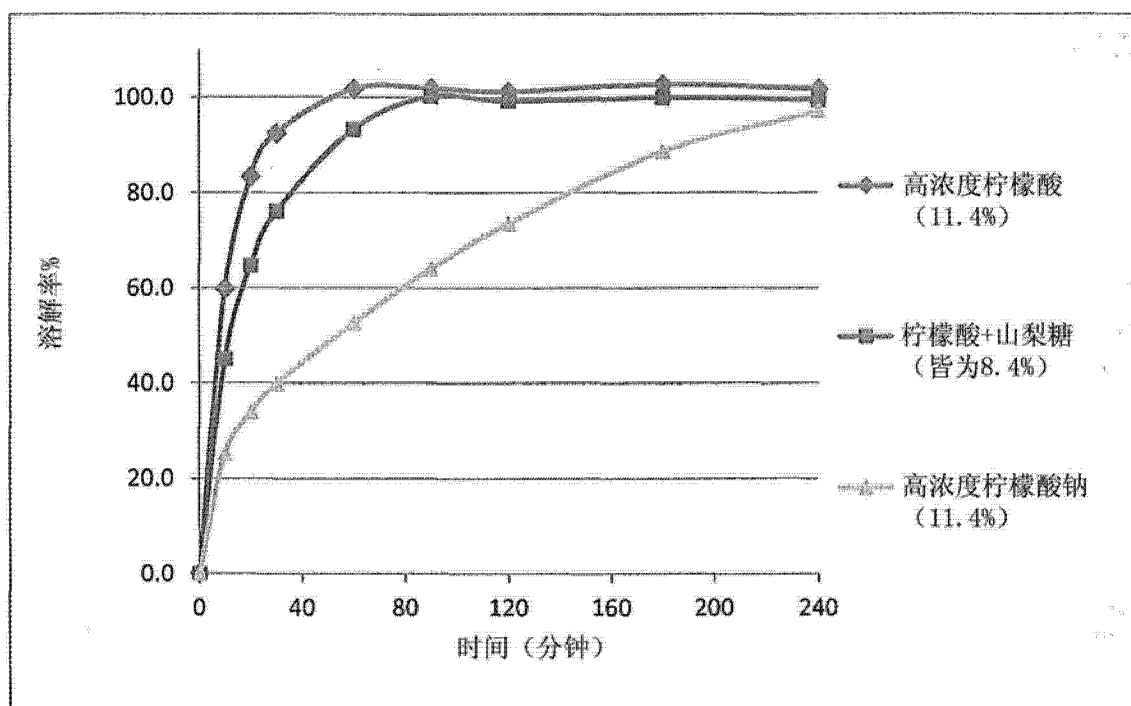


图 8

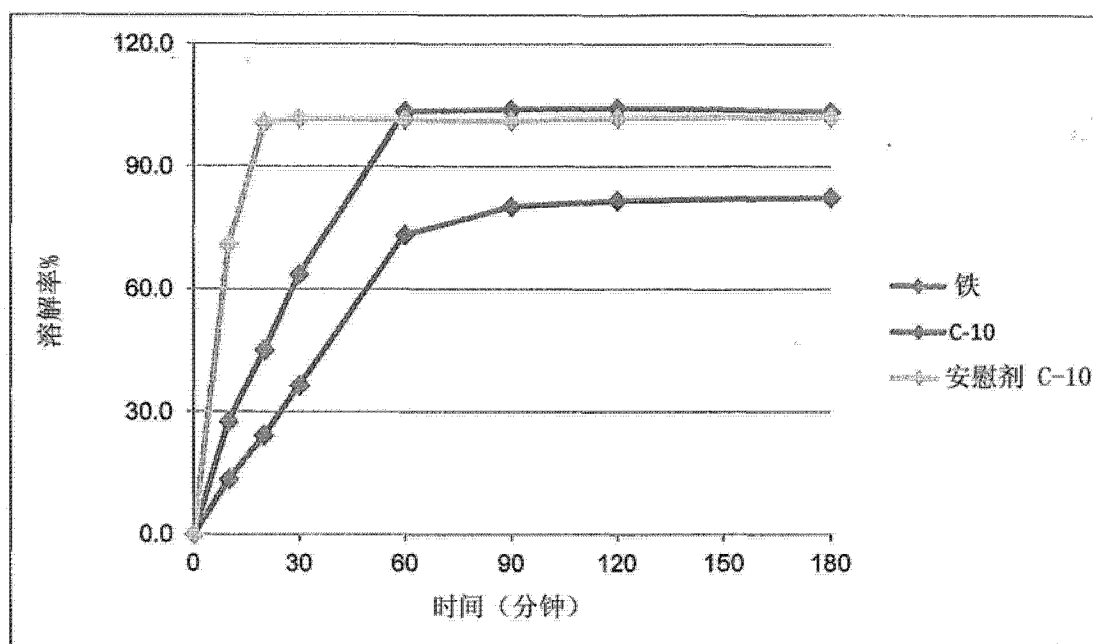


图 9

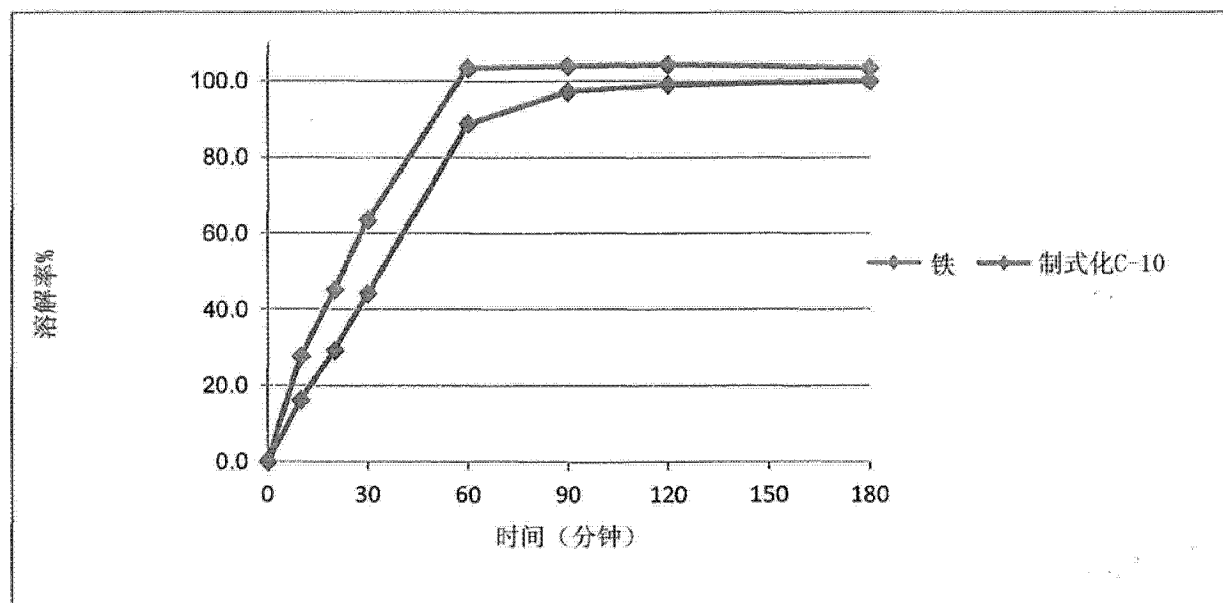


图 10

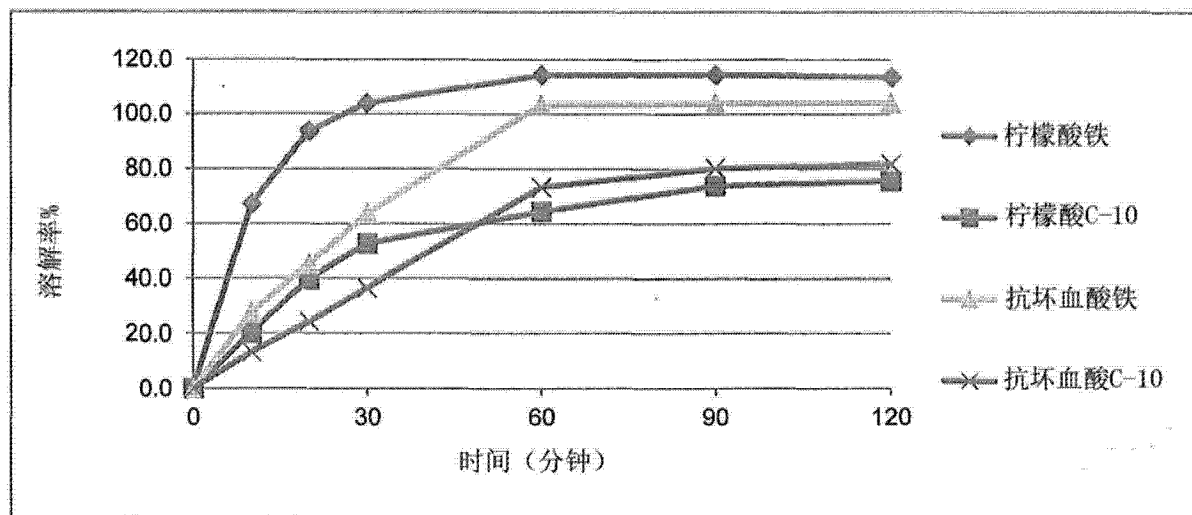


图 11

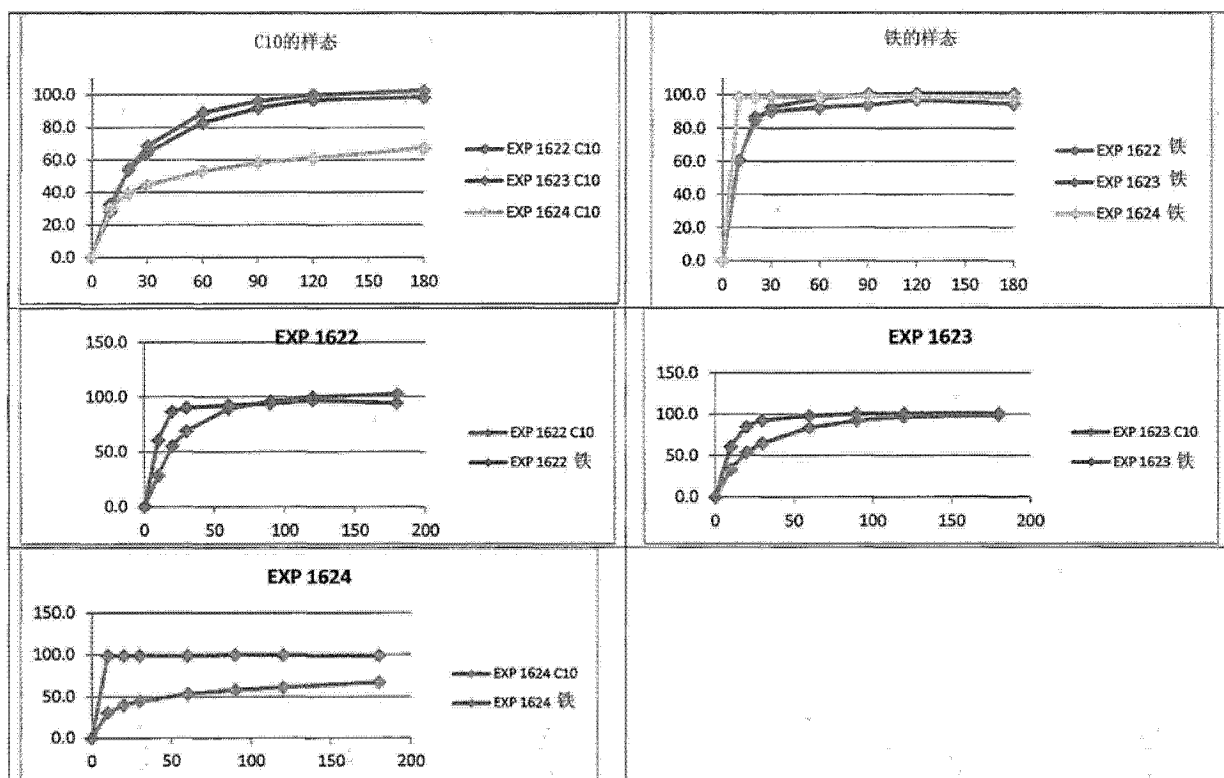


图 12

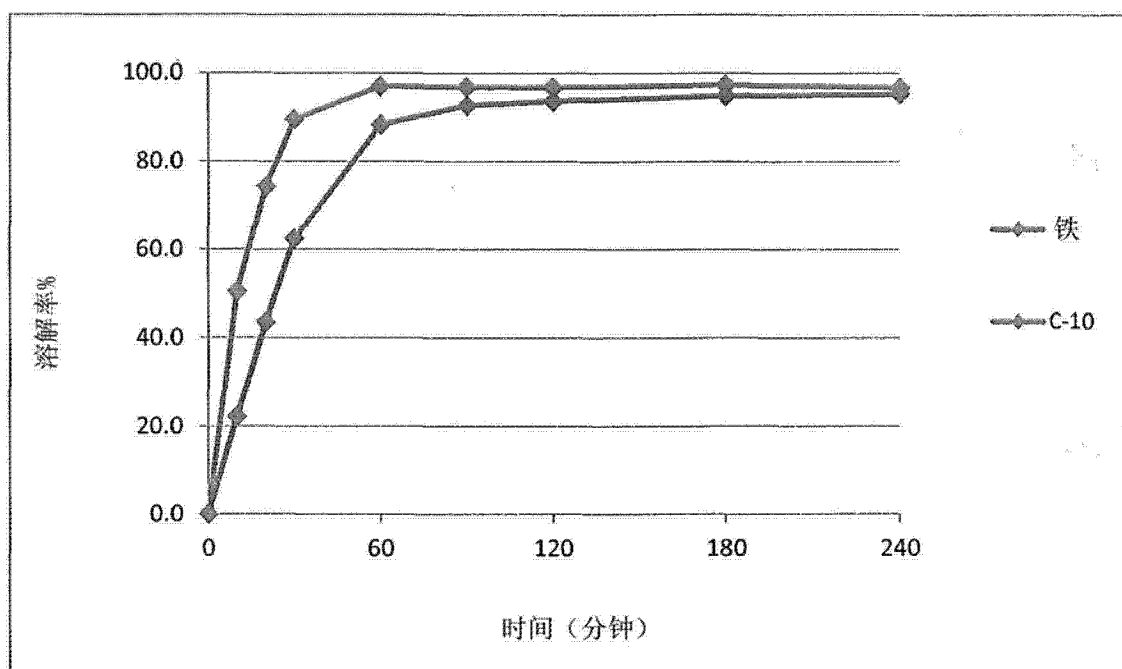


图 13

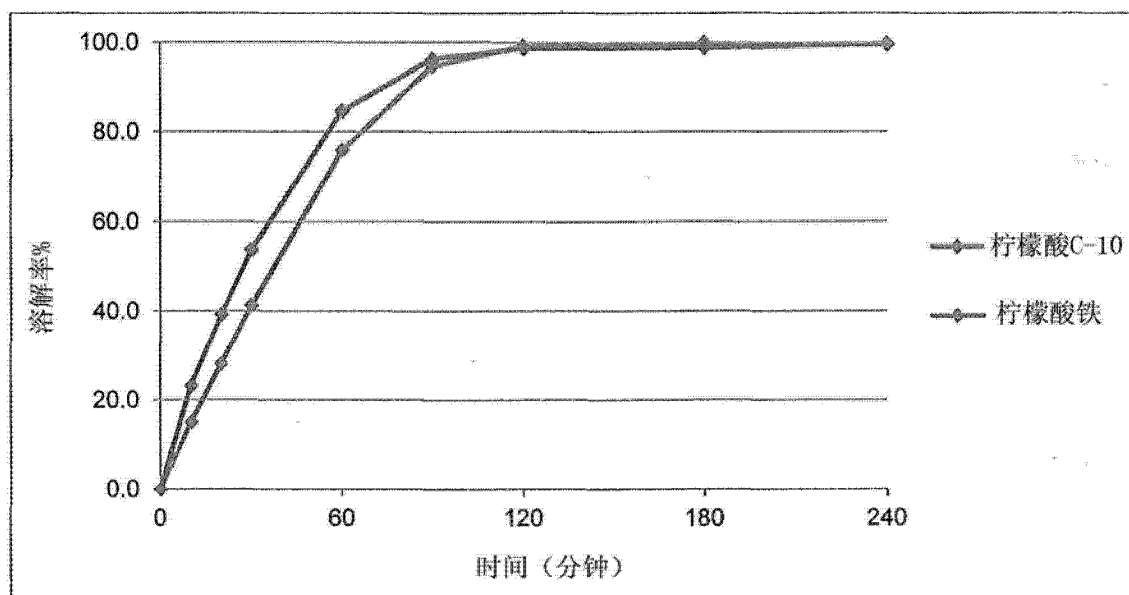


图 14

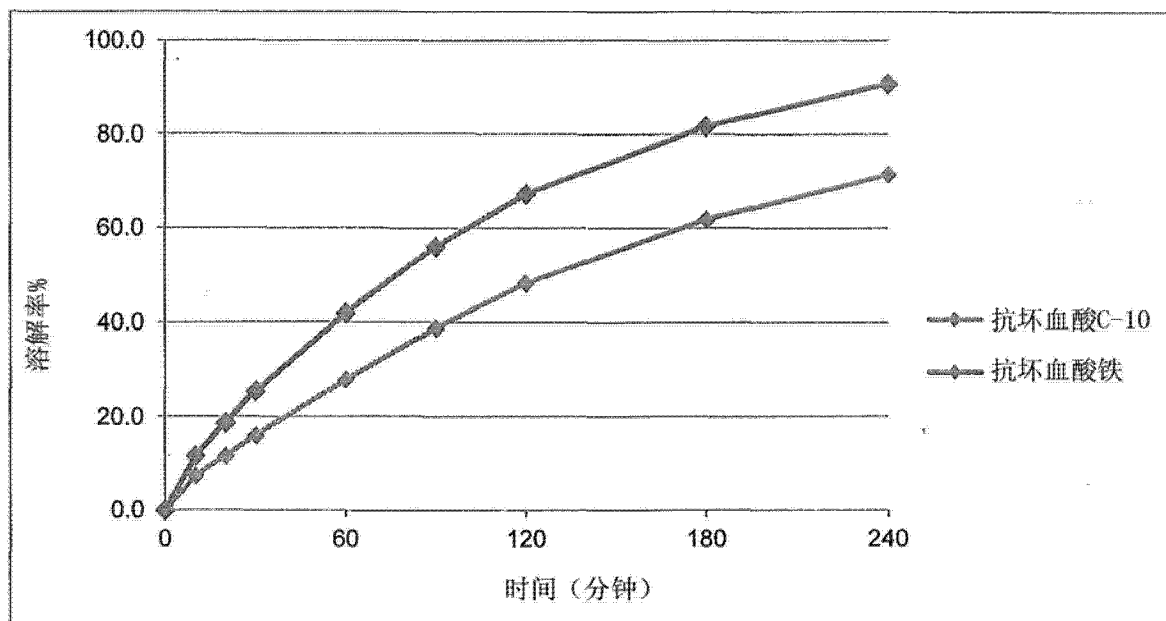


图 15

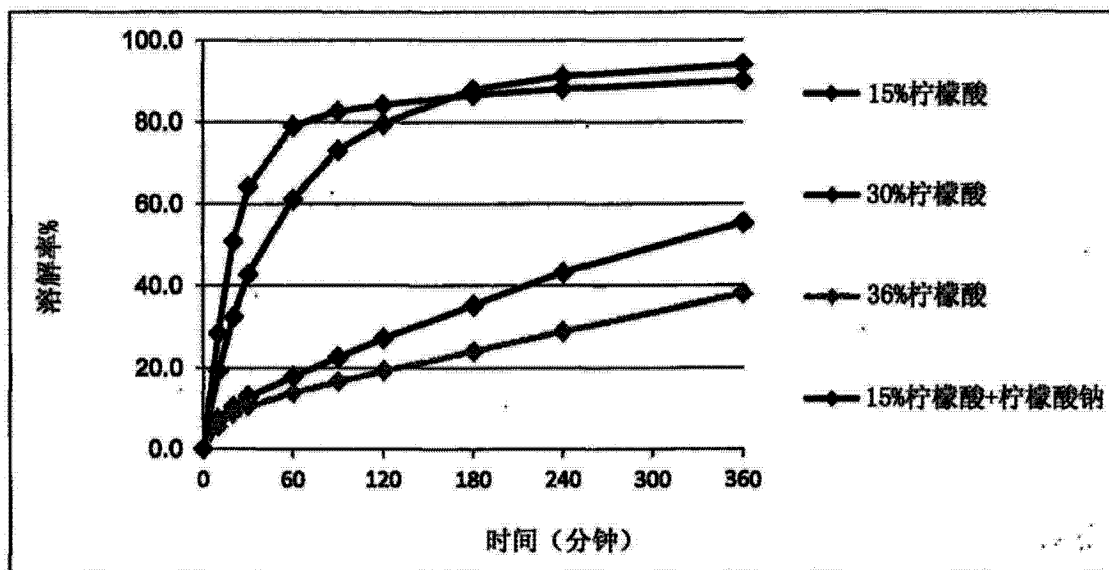


图 16

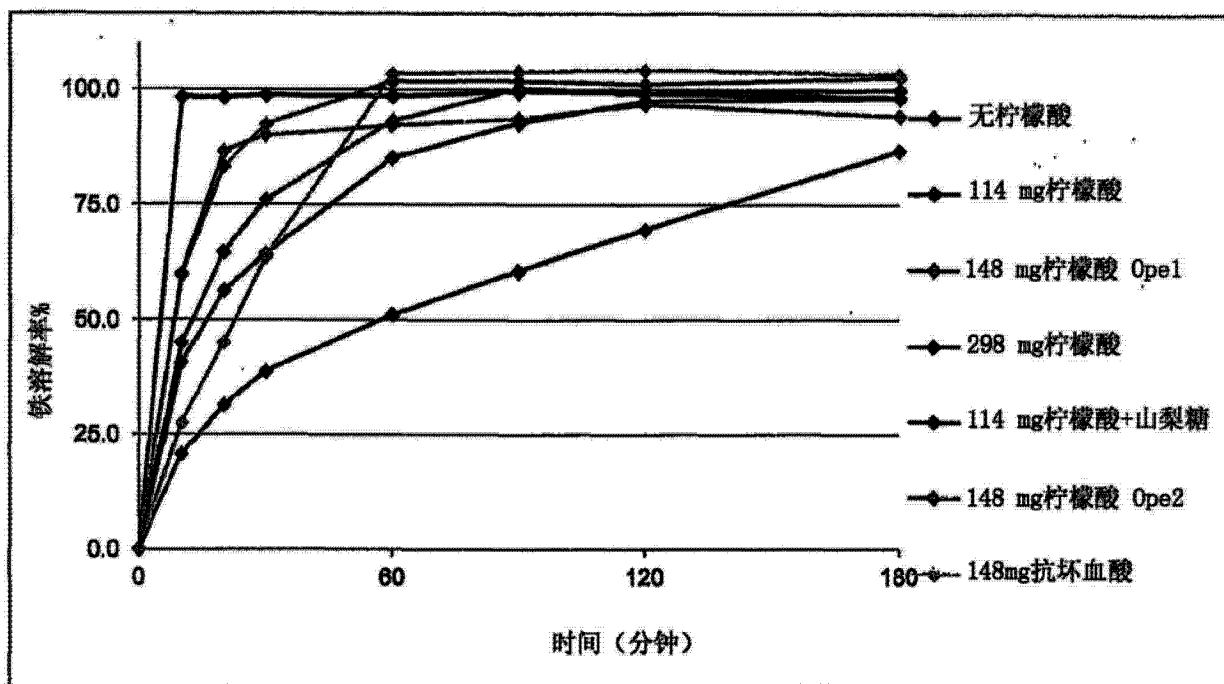


图 17

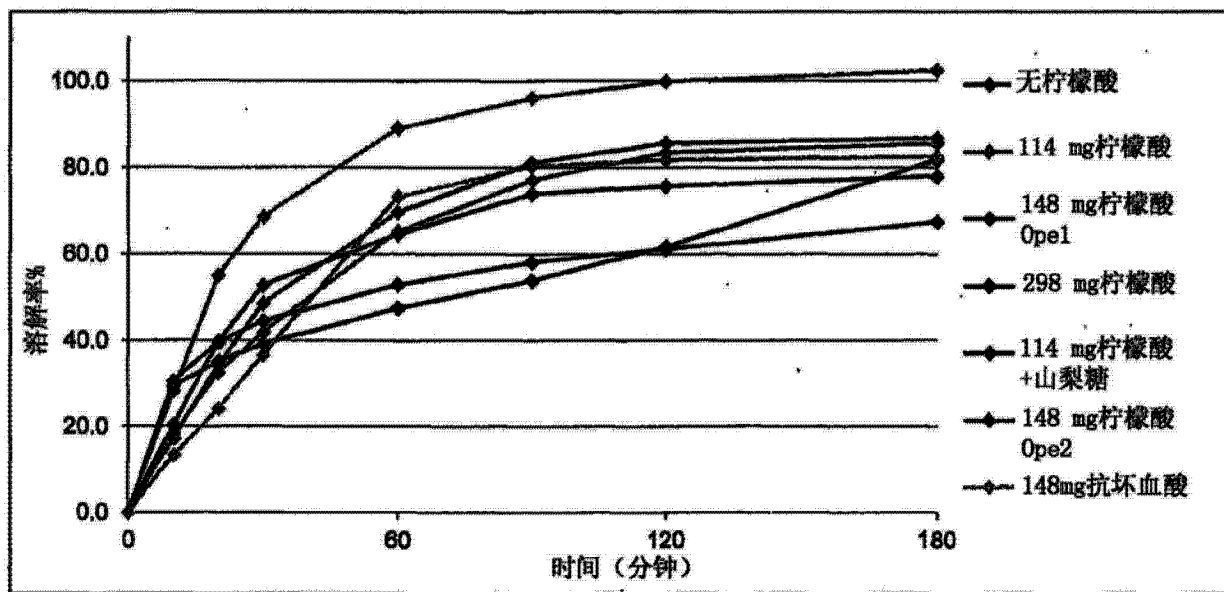


图 18

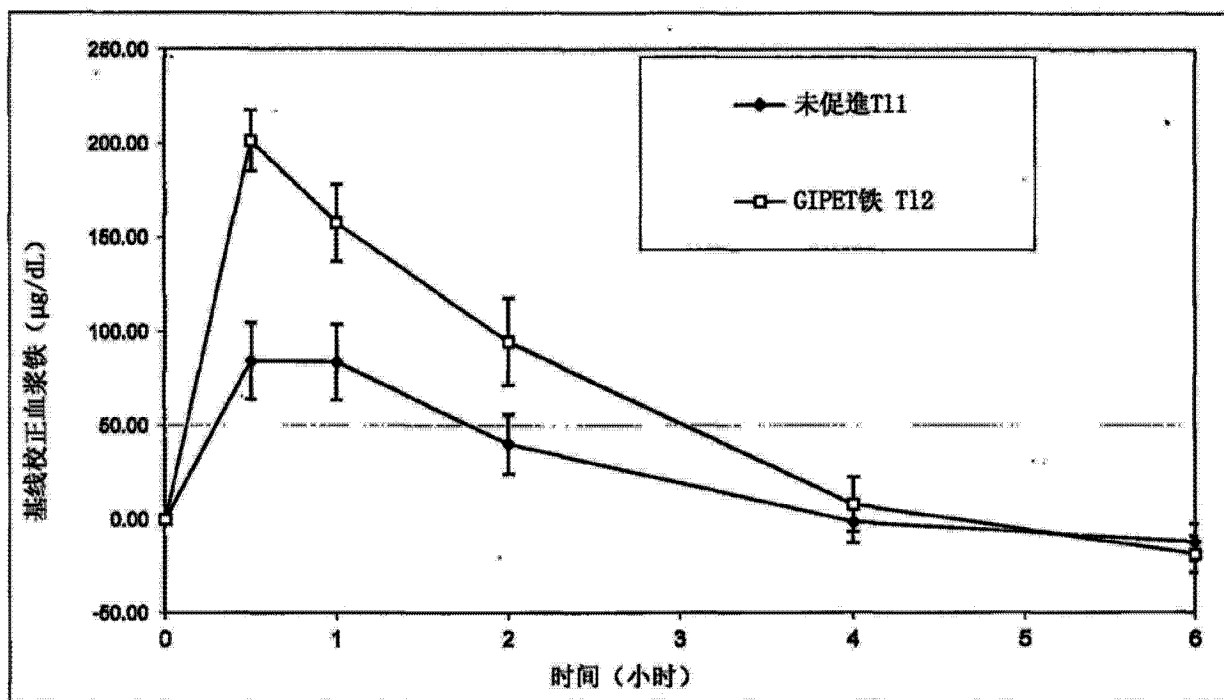


图 19

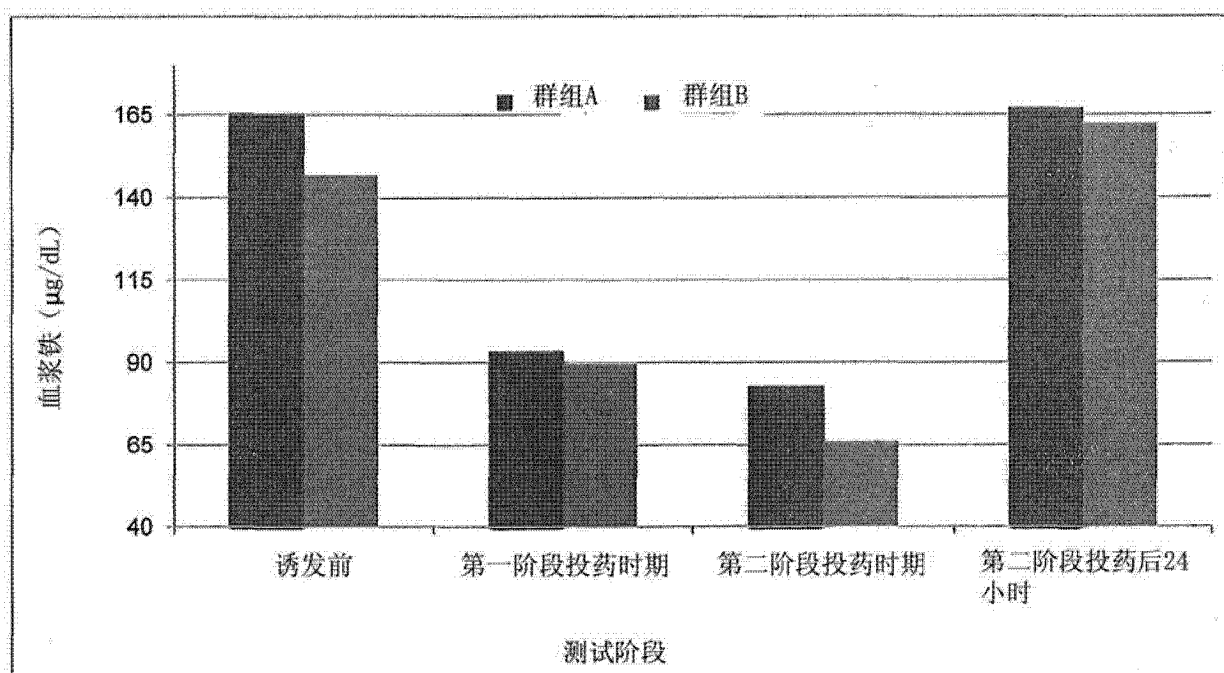


图 20

硫酸亚铁
AUC v 投药前血浆铁浓度

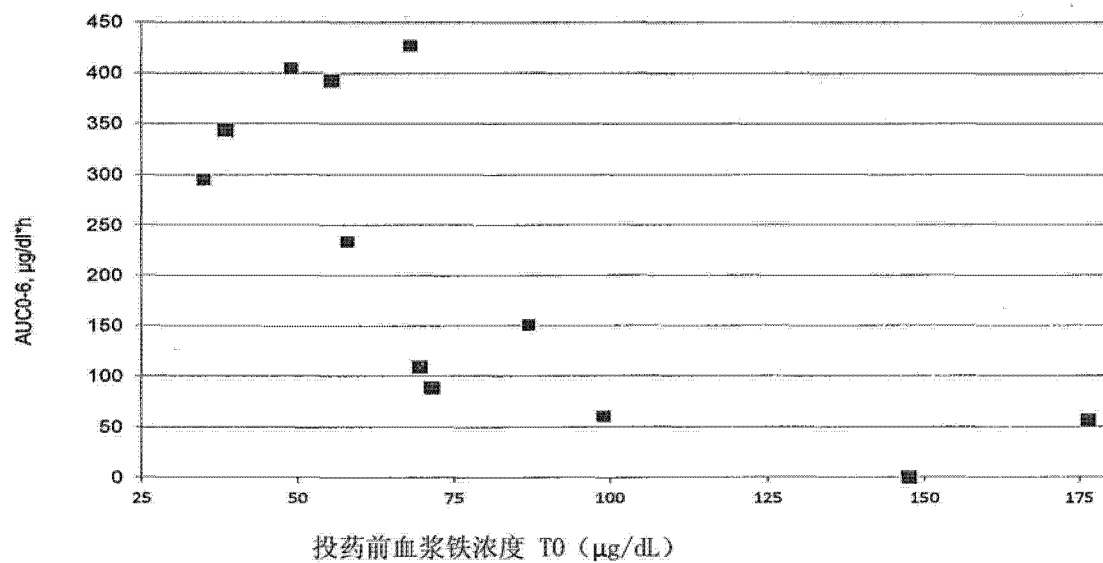


图 21

GIPET®铁形式B
AUC v 投药前血浆铁浓度

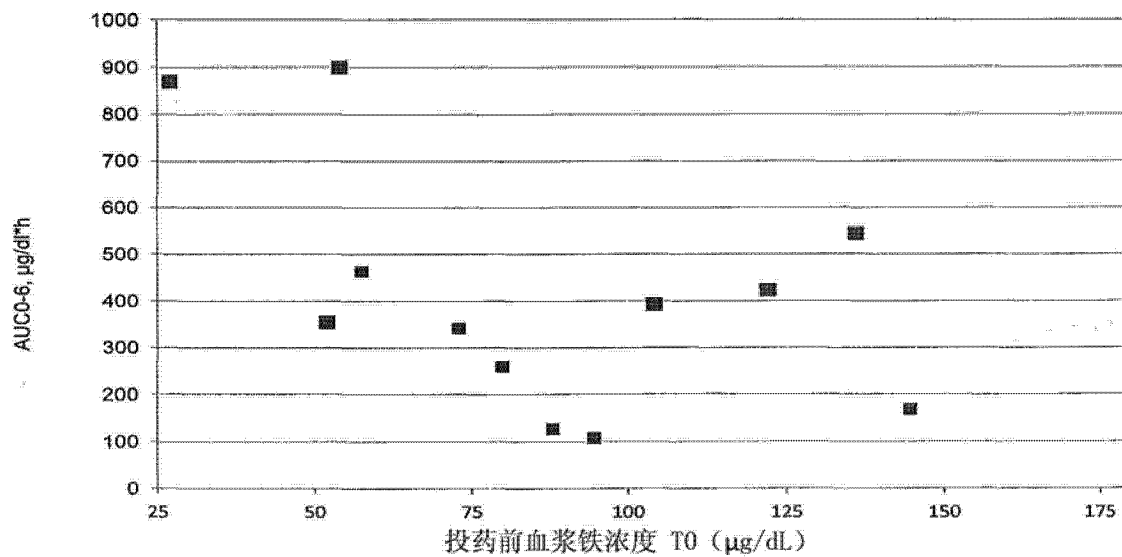


图 22