(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 120168449 A
(43)申请公布日 2025.06.20

(21)申请号 202510100404.6
(22)申请日 2019.04.24
(30)优先权数据
62/662,756 2018.04.25 US
(62)分案原申请数据
201980042120.9 2019.04.24
(71)申请人 纽罗森特里亚股份有限公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 刘国松 毛飞 J·G·温格
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 邹宗亮
(51)Int.Cl.
A61K 31/191(2006.01)
A61K 33/06(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)

权利要求书1页 说明书33页 附图8页

(54)发明名称

苏糖酸镁组合物及其用途

(57)摘要

提供了包含具有增强功效的苏糖酸镁的剂型。还提供了具有增强功效的苏糖酸镁的药代动力学特征。苏糖酸镁的这些剂型和药代动力学特征用于治疗多种疾病、病症、综合征和/或病状。

CN 120168449 A

1.一种包含苏糖酸镁的剂型,该剂型用于治疗有需要的患者的疾病、病症、综合征和/或病状,其中:

(a)所述苏糖酸镁的镁(Mg)和苏糖酸根(T)中的至少一部分以MgT_2的盐形式存在;

(b)所述苏糖酸镁以介于约200至6000 mg之间的量存在;

(c)当施用于该有需要的患者时,所述剂型足以提供苏糖酸体内血浆特征,该体内血浆特征包括介于约5 μg/mL至约20 μg/mL之间的平均C_{avg}。

2.如权利要求1所述的剂型,其中来自所述剂型的所述体内血浆特征表现出小于约170%的波动指数。

3.如权利要求1或2所述的剂型,其中来自所述剂型的所述体内血浆特征表现出至少约4.5小时的平均T_{max}。

4.一种包含苏糖酸镁的剂型,其中:

(a)所述苏糖酸镁的镁(Mg)和苏糖酸根(T)中的至少一部分以MgT_2的盐形式存在;

(b)所述苏糖酸镁以介于约200至6000 mg之间的量存在;以及

(c)来自所述剂型的体内血浆特征表现出小于约170%的波动指数。

5.如权利要求1至4中任一项所述的剂型,其中来自所述剂型的所述体内血浆特征表现出小于约0.2的偏度。

6.一种包含苏糖酸镁的剂型,其中:

(a)所述苏糖酸镁的镁(Mg)和苏糖酸根(T)中的至少一部分以MgT_2的盐形式存在;

(b)所述苏糖酸镁以介于约200至6000 mg之间的量存在;以及

(c)来自所述剂型的体内血浆特征表现出小于约0.2的偏度。

7.一种包含苏糖酸镁的剂型,其中:

(a)所述苏糖酸镁的镁(Mg)和苏糖酸根(T)中的至少一部分以MgT_2的盐形式存在;

(b)所述苏糖酸镁以介于约200至6000 mg之间的量存在;以及

(c)该苏糖酸镁从该剂型中的所述释放表现出介于约0.2 h^{-1}与0.6 h^{-1}之间的一级释放常数,该一级释放常数是由使用USP II型(桨式)溶出系统以75 rpm在约37°C的温度下获得的测量值计算得出的。

8.如权利要求7所述的剂型,其中该一级释放常数介于0.25 h^{-1}与0.45 h^{-1}之间。

9.如权利要求7所述的剂型,其中该一级释放常数介于0.3 h^{-1}与0.4 h^{-1}之间。

10.如前述权利要求中任一项所述的剂型,其中该剂型口服施用于该患者。

苏糖酸镁组合物及其用途

[0001] 本申请是申请日为2019年04月24日、申请号为201980042120.9、发明名称为“苏糖酸镁组合物及其用途”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 镁是人体中最丰富的矿物质之一,并且在保持良好的健康方面起着多种作用。镁在活细胞中的作用的实例包括其他矿物质(诸如钠、钾和钙)的体内稳态,以及三磷酸腺苷(ATP)的形成、转移、储存和利用,ATP是活细胞中的主要能量来源。镁在人体中的其他功能包括维持正常的肌肉和神经活动、心律、骨骼强度和免疫系统健康。

[0003] 据估计,美国大多数人可能未摄取足够的镁,因此可能缺镁。包括低镁血症在内的镁缺乏症是指饮食中镁的摄入不足或镁的吸收受损。镁缺乏症还与许多症状和疾病相关,包括高血压、动脉粥样硬化、心律不齐、糖尿病和代谢综合征。镁缺乏症也可能与包括痴呆、阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)和抑郁症在内的神经障碍有关。

[0004] 通常,镁化合物的生物利用率低,并且在增加中枢神经系统(CNS)中的镁浓度方面效率不高。然而,苏糖酸镁相对于其他镁化合物具有高生物利用率,并且独特地能够显著提高CNS的镁浓度。具体而言,苏糖酸镁可以增加神经元突触处的镁浓度,这对于适当的突触功能和神经功能很重要。研究证实苏糖酸镁可以缓解许多疾病、病症、综合征和病状。例如,它可以改善学习和记忆力,减轻神经精神症状,减轻神经性疼痛,并防止癌细胞生长和迁移。

发明内容

[0005] 提供了一种包含苏糖酸镁的剂型,该剂型用于治疗有需要的患者的疾病、病症、综合征或病状,其中:

[0006] (a)苏糖酸镁的镁(Mg)和苏糖酸根(T)中的至少一部分以MgT_2的盐形式存在;

[0007] (b)苏糖酸镁以介于约200至6000mg之间的量存在;

[0008] (c)当施用于有需要的患者时,该剂型足以提供某一苏糖酸体内血浆特征,该体内血浆特征包括介于约5μg/mL至约20μg/mL之间的平均C_{avg}。

[0009] 还提供了一种包含苏糖酸镁的剂型,其中:

[0010] (a)苏糖酸镁的镁(Mg)和苏糖酸根(T)中的至少一部分以MgT_2的盐形式存在;

[0011] (b)苏糖酸镁以介于约200至6000mg之间的量存在;并且

[0012] (c)来自所述剂型的体内血浆特征表现出小于约170%的波动指数。

[0013] 还提供了一种包含苏糖酸镁的剂型,其中:

[0014] (a)苏糖酸镁的镁(Mg)和苏糖酸根(T)中的至少一部分以MgT_2的盐形式存在;

[0015] (b)苏糖酸镁以介于约200至6000mg之间的量存在;并且

[0016] (c)该苏糖酸镁从该剂型中的释放表现出介于约$0.2h^{-1}$与$0.6h^{-1}$之间的一级释放常数,该一级释放常数是由使用USPII型(桨式)溶出系统以75rpm在约37℃的温度下获得的测量值计算得出的。

[0017] 还提供了一种包含苏糖酸镁的剂型,其中:

[0018] (a)苏糖酸镁的镁(Mg)和苏糖酸根(T)中的至少一部分以MgT_2的盐形式存在;

[0019] (b)苏糖酸镁以约17.5mg/kg LBM/剂的量存在;并且

[0020] (c)当施用于进食状态的患者时,该剂型足以提供某一苏糖酸体内血浆特征,该体内血浆特征包括:

[0021] (i)至少约70μg·h/mL的24小时平均AUC(AUC_{0-24});

[0022] (ii)小于约13μg/mL的平均C_{max}。

[0023] 还提供了使用本文所述的剂型治疗疾病、病症、综合征或病状的方法。

[0024] 还提供了用于制备本文所述的剂型的方法。

[0025] 参考以下详细描述时,本发明的这些和其他方面将变得显而易见。为此,本说明书中提到的所有出版物、专利和专利申请案均通过援引并入本文,其程度如同特别且单独地指出将每个单独的出版物、专利或专利申请通过援引并入一样。

附图说明

[0026] 本发明的新颖特征在所附权利要求书中详细阐述。通过参考以下详细描述和附图(本文也称为"图"),将获得对本发明特征和优点的更好理解,以下详细描述阐述了说明性实施例,其中利用了本发明的原理,并且在附

[0027] 图中:

[0028] 图1A-1D示出了包含苏糖酸镁的剂型的苏糖酸溶出曲线。

[0029] 图2A-2F示出了包含苏糖酸镁的剂型的血浆浓度曲线。

[0030] 图3示出了包含苏糖酸镁的剂型理论上重复给药的模型血浆浓度曲线。

[0031] 图4说明了基于总体重(TBW)剂量或瘦体重(LBM)剂量施用苏糖酸镁治疗的患者的神经心理学成套测试z评分。

[0032] 图5A-5C分别说明了口服施用包含苏糖酸镁的剂型的人类受试者的情绪(焦虑和抑郁z评分)、整体认知(由工作记忆、处理速度和认知灵活性组成的复合z评分)和工作记忆(逆序数字广度)。

[0033] 图6示出了包含苏糖酸镁的剂型的苏糖酸溶出曲线。

[0034] 图7示出了包含苏糖酸镁的剂型的苏糖酸溶出曲线。

[0035] 图8示出了苏糖酸镁的剂量反应曲线。

具体实施方式

[0036] 虽然本文已经显示和描述了本发明的优选实施例,但是对于本领域技术人员显而易见的是,此类实施例仅以举例的方式提供。在不脱离本发明的情况下,现在本领域技术人员将想到许多改变、变化和取代。应该理解的是,本文所述的本发明的实施例的各种替代方案可用于实践本发明。其意图是以下权利要求限定本发明的范围,并且由此覆盖这些权利要求及其等同项范围内的方法和结构。

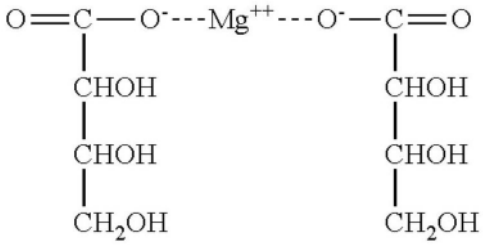
[0037] 在以下描述中,阐述了某些特定细节以便提供对各实施例的透彻理解。然而,本领域的技术人员将理解,可以在没有这些细节的情况下实践本发明。在其他情况下,未示出或详细描述公知的结构,以免不必要地混淆实施例的描述。除非上下文另外要求,否则在以下整个说明书和权利要求书中,词语"包含(comprise)"及其变型(诸如"包含(comprises)"和"包含(comprising)")应以开放、包容的意义来解释,即解释为"包括但不限于"。此外,本文

提供的标题仅是为了方便,而不解释所要求保护的发明的范围或含义。

[0038] 在整个说明书中,提到“一个实施例(one embodiment)”或“实施例(an embodiment)”或“一些实施例(some embodiments)”或“某一实施例(a certain embodiment)”意指结合该实施例描述的特定特征、结构或特性包括在至少一个实施例中。因此,短语“在一个实施例中”或“在实施例中”或“在一些实施例中”或“在某一实施例中”在本说明书全篇各处的出现不一定都指同一实施例。此外,特定特征、结构或特性可以在一个或多个实施例中以任何合适的方式组合。

[0039] 同样,如本说明书和所附权利要求书中所用,除非内容另外明确指出,否则单数形式“一种/个(a/an)”和“该”包括复数指示物。

[0040] 通常,术语“苏糖酸镁”是指MgT_2的盐形式,如下面提供的式中所示:

[0041] 

[0042] 苏糖酸镁也可以称为L-苏糖酸镁、(2R,3S)-2,3,4-三羟基丁酸镁、L-苏糖酸镁盐(L-TAMS)、MgT或magtein。

[0043] 通常,术语“苏糖酸根”意指苏糖酸根和/或苏糖酸根前体。

[0044] 通常,术语“苏糖酸根前体”意指当组合物溶解在水性介质中或在有或无酶的辅助下由于电离或水解而被摄取时,可以容易地转化为苏糖酸根的前体分子。前体可以是苏糖酸、苏糖酸或苏糖酸根的酯衍生物、或内酯化苏糖酸。通常,苏糖酸根是指L-苏糖酸根。例如,L-苏糖酸根前体是L-苏糖酸、L-苏糖酸或L-苏糖酸根的酯衍生物、或内酯化L-苏糖酸。在一些实施例中,使用D-苏糖酸根或其前体。

[0045] 通常,与本文所述的镁抗衡离子化合物结合使用的术语“元素镁”是指作为游离离子存在的镁和与一种或多种抗衡离子结合的镁的总量。一般而言,这个术语不用于指与除镁抗衡离子化合物以外的试剂缔合的镁,镁抗衡离子化合物是镁抗衡离子组合物(例如,药物组合物、膳食补充剂组合物、补充有镁抗衡离子化合物的食品)的组分。少量镁可以天然存在于这种试剂中或以其他方式与之缔合。例如,果汁提取物或调味剂可包含一定量的镁,该镁来自于天然存在于其所来源的水果中的镁。

[0046] 通常,术语“生物利用率”是指从药物产品(例如口服剂型)中吸收活性剂或其活性形式并且变得在作用部位可用的速率和程度。参见U.S.Code of Federal Regulations[美国联邦法规法典],第21卷,第320.1部分(2001版)。对于口服剂型,生物利用率通常涉及活性成分从口服剂型(例如片剂)释放,转化为活性形式(如果活性剂并非已经是活性形式)并移至作用部位(例如吸收到全身循环中)的过程。可归因于口服剂型的药物生物利用率变化可以通过在施用不同口服剂型后随时间测量全身药物总浓度来确定。药物生物利用率定义为曲线下面积(AUC)。AUC可以是随时间变化的全身药物浓度的综合度量,以质量-时间/体积(例如,微克-小时/毫升或μg-小时/ml)为单位。替代性地或另外,AUC可以是在限定的可测量时间长度内全身药物浓度的综合度量。口服剂型施用后的前12小时或24小时内的AUC分别称为AUC_{0-12}或AUC_{0-24}。

[0047] 通常,术语C_{max}是指药物的峰值血浆浓度。

[0048] 通常,术语T_{max}是指达到峰值血浆浓度的时间。

[0049] 通常,术语$T_{1/2}$或终末半衰期是指达到伪平衡后将药物的血浆浓度除以2所需的时间。

[0050] 通常,术语“认知”是指获得、组织、理解、处理和/或使用信息或知识的过程。通常,增强认知功能是指增强这种过程的任何方面,诸如学习,心理操作的执行,信息和/或思想的存储、检索和/或使用,记忆,和/或防止例如受试者认知状态的下降。各种标准化的测试可用于评价认知、认知功能和/或认知状态,并且可用于鉴定可能有助于、受益于和/或需要维持和/或增强认知、认知功能和/或认知状态,和/或监测与认知、认知功能和/或认知状态相关的治疗效果的受试者。合适的测试的实例包括简易精神状态检查(Folstein,1975),PROSPER神经心理学成套测试的组成部分(Houx,2002)和/或类似测试。家族史、年龄和/或其他因素也可用于鉴定可能有助于、受益于和/或需要维持和/或增强认知、认知功能和/或认知状态的受试者。

[0051] 通常,可以通过在受控条件下,例如使用USP溶出度仪测量释放量而方便地测定给定时间的“溶出曲线”,即镁和/或苏糖酸在预期时间内的释放程度。优选的释放曲线是那些减缓苏糖酸和/或镁进入血流的摄入率,同时提供治疗有效水平的苏糖酸根和/或镁的释放曲线。根据用于缓释曲线的标准化溶出度测试指南,活性成分的溶出度是在一段时间内以给定时间间隔测量的。建议至少三个时间点,这些时间点通常覆盖溶出曲线的早期、中期和晚期。最后一次测量应不早于至少百分之80(%)的活性成分溶出的时间点(Guidance forIndustry[行业指南],“Extended Release OralDosage Forms:Development,Evaluation,and Application of In Vitro/In Vivo Correlations[延长释放型口服剂型:体外/体内相关性的开发、评价和应用]”,食品和药物管理局(Food and Drug Administration),CDER,1997年9月,第17页)。足够的采样很重要:例如,在1、2和4小时以及此后每两小时,直到释放出80%的活性成分为止(Guidance forIndustry[行业指南],SUPAC-MR:Modified Release Solid Oral Dosage Forms[SUPAC-MR:调释型固体口服剂型],”食品和药物管理局(Food and Drug Administration),CDER,1997年9月,第6页)。优选的溶出度仪是USPI(篮式)或II(桨式)装置,该装置以公认的转速使用,例如,篮式为100转每分钟(rpm),桨式为50-75rpm(Guidance forIndustry[行业指南],“Extended Release OralDosage Forms:Development,Evaluation,and Application of In Vitro/In Vivo Correlations[延长释放型口服剂型:体外/体内相关性的开发、评价和应用]”,食品和药物管理局(Food and Drug Administration),CDER,1997年9月,第4页)。延长释放剂型容许活性成分在更长的时间段内释放。另一方面,在前30至60分钟内至少80%将溶于溶液中的物质符合立即释放(IR)特征。(“Dissolution Testing ofImmediate Release Solid Oral Dosage Forms[立即释放型固体口服剂型的溶出度测试]”,1997年8月发布,第IV-A节)。

[0052] 通常,如本文所用的术语“剂量比例”是指活性成分的剂量与其生物利用率之间的关系。例如,如果两倍的相同组合物将递送两倍的活性成分并提供与一个剂量的剂型相同的生物利用率,则存在剂量比例性。剂量比例性适用于本文详细讨论的各种剂量。

[0053] 通常,关于活性剂的术语“有效量”是指足以引起特定的生物学状况、作用和/或反应的活性剂的量。以这种方式起效的特定试剂的绝对量可以根据各种因素而变化,诸如预

期的生物学终点、试剂本身、其受试者或靶向部分和/或类似因素。有效量的活性剂可以单剂量或多剂量施用。有效量的活性剂可以产生的生物学状况、作用或反应的实例包括维持和/或改善受试者的涉及认知功能或与认知功能相关的任务的表现,维持和/或改善受试者在测量关于认知功能或与认知功能相关的事物的测试中的表现,维持和/或改善(例如,减缓)认知功能的下降速率,和/或类似实例。组分在本文中可被描述为至少具有有效量或至少具有诸如与特定目标或目的(诸如本文所述的任何目标或目的)相关的有效量。

[0054] 通常,术语“禁食状态”是指受试者的饮食状态,其中患者食用标准餐并在剂型施用之前禁食约6小时(h)、7h、8h、9h、10h、11h、12h、6至10h、8至12h或6至16h。患者可以在给药后再禁食约4小时。

[0055] 通常,术语“进食状态”是指受试者的饮食状态,其中患者食用标准餐,禁食约6h、7h、8h、9h、10h、11h、12h、6至10h、8至12h或6至16h,并且在剂型施用之前约30分钟再次用餐。患者可以在给药后再禁食约4小时。

[0056] 通常,术语“波动值”是指药物施用后和第二剂量施用之前药物的峰值血浆浓度(C_{max})与药物所达到的最低血浆浓度(C_{min})之差。不希望受到理论的束缚,波动值越低可表明活性剂的稳态生物利用率越高。

[0057] 通常,术语“波动指数”是指以C_{avg}的百分比表示的波动值(C_{max}-C_{min}),即((C_{max}-C_{min})/C_{avg})*100%,其中C_{avg}是指AUC/时间间隔。

[0058] 通常,术语“调释”是指在药物施用后延迟递送药物(延迟释放剂量)或释放更长的时间段(延长释放剂量)或释放到体内的特定靶标处(靶向释放剂量)的机制。延长释放包括持续释放和控释。持续释放是指在持续的时间段内保持药物释放,但不是以恒定的速率,例如一级释放。控释是指在持续的时间段内以几乎恒定的速率保持药物释放,例如零级释放。

[0059] 通常,术语“药代动力学”(PK)是指从药品被摄取时到它们从体内消除的命运研究。口服组合物的事件顺序可包括通过各种粘膜表面吸收,经由血流分布到各种组织,在肝脏和其他组织中的生物转化,在靶位点的作用,以及尿液或胆汁中药物或代谢物的消除。

[0060] 通常,术语“生理上可接受的”或“药学上可接受的”是指对于动物或人类体内使用而言是生物学或药理学相容的,例如,经联邦或州政府的监管机构批准或在美国药典或其他普遍认可的药典中列出以供在动物中,更特别地在人类中使用。

[0061] 通常,术语“口服剂量”或“口服剂型”是指含有镁(Mg)和苏糖酸根(T)作为活性剂的任何口服施用的组合物。在一些情况下,口服剂型包括单一类型的口服剂型(例如,片剂、凝胶剂等)。单一类型的口服剂型中的每一种可以包括一个或多个单位剂量或包括1至10个单位剂量(例如1至10片)、1至5个单位剂量或1至3个单位剂量。单位剂量可以采用片剂、丸剂、凝胶剂、胶囊、软明胶胶囊的形式,或本文披露的或本领域已知的任何其他形式。在一些情况下,口服剂型包括两种或更多种类型的口服剂型(例如,丸剂和片剂),或2至5种类型的口服剂型。两种或更多种类型的口服剂型中的每一种可以包括一个或多个单位剂量(例如,一丸和两片、两丸和一片、两丸和两片等)。

[0062] 通常,术语“全身药物浓度”是指哺乳动物的体液,诸如血液或血浆、血清、尿液、唾液和/或其他易于采样的体液中的药物浓度。该术语还可以包括全身性液体浸润的组织(包括皮肤)中的药物浓度。

[0063] 通常,术语“偏度”是指在平均血浆浓度值附近的血浆浓度曲线的不对称程度的表

征。

[0064] 通常,术语“受试者”是指任何动物。此类动物的实例包括但不限于冷血动物、温血动物、哺乳动物、驯养的哺乳动物、灵长类动物、人类,以及为了实验、诊断、营养和/或治疗目的要对其施用组合物的个体或患者。受试者或患者可以是具有正常、良好或优异的健康、情绪、认知和/或营养状态,或健康、情绪、认知和/或营养状态受损,包括异常、虚弱、受损伤、不健康、受损害、患病和/或营养缺乏状态的受试者或患者。受试者可以是任何年龄,包括高龄。

[0065] 如本文所用,术语“片剂”通常是指片剂、囊片、胶囊,包括软明胶胶囊和锭剂。

[0066] 如本文所用,所有动词形式的术语“治疗”包括减轻或缓解受试者的病症的至少一种症状,该病症包括例如疼痛、阿尔茨海默氏病、血管性痴呆或帕金森氏病(Parkinson's disease)。术语“治疗”可以意指减轻或缓解患者响应于给定刺激(例如,压力、组织损伤、低温等)而经历的病症表现的强度和/或持续时间。例如,关于痴呆,术语“治疗”可以意指减轻或缓解认知损害(诸如记忆力和/或定向损害)或整体功能损害(日常生活活动,ADL)和/或减缓或逆转ADL或认知能力的逐步恶化。术语“治疗”还表示阻止、延迟发作(即疾病临床表现之前的时期)和/或降低疾病发展或恶化的风险。术语“防止”在本文中用于意指预防延迟或治疗(或全部,视情况而定)受试者中疾病的发展或持续或加重。痴呆与CNS病症相关,包括但不限于神经退行性疾病,诸如阿尔茨海默氏病(AD)、唐氏综合征(Down'sSyndrome)和脑血管性痴呆(VaD)。术语“治疗”包括以上定义的“治疗”作用。

[0067] 提供了含有镁(Mg)和苏糖酸根(T)的剂型,配制和/或施用该剂型以在预期时间段内提供血清或血浆浓度,该浓度足够高而具有生理学效力,但在任何给定时间不会太高而使其引发不良事件或降低生理作用。

[0068] 苏糖酸镁的剂量反应曲线呈钟形(图8),使得当剂量增加超过某一点时功效降低。苏糖酸镁达到治疗反应的浓度范围相对较小。苏糖酸镁的这种独特性质表明,对于给定的AUC,功效可能受到血清或血浆浓度曲线的形状影响。对于一种剂型而言,苏糖酸镁的持续释放可用于降低和延迟峰值血浆水平,同时保持生理有效的血液浓度。持续释放制剂比速释剂型和零级控释剂型的波动更低(表2),从而产生更好的功效(参见,例如图5)。此外,由于获得峰值血清或血浆水平在时间上的延迟以及治疗上有效的血清或血浆水平的时间段延长,可以将剂量频率降低为例如每日一次或两次剂量,从而提高受试者的依从性和坚持性。降低浓度波动也降低了活性成分在其最大时间点的浓度,并且在给定时间段内向受治疗的受试者提供了更为恒定的量的苏糖酸镁。

[0069] 提供了一种包含苏糖酸镁的剂型,该剂型用于治疗有需要的患者的疾病、病症、综合征或病状,其中:

[0070] (a)苏糖酸镁的镁(Mg)和苏糖酸根(T)中的至少一部分以MgT_2的盐形式存在;

[0071] (b)苏糖酸镁以介于约200至6000mg之间的量存在;

[0072] (c)当施用于有需要的患者时,该剂型足以提供某一苏糖酸体内血浆特征,该体内血浆特征包括介于约5μg/mL至约20μg/mL之间的平均C_{avg}。

[0073] 还提供了一种包含苏糖酸镁的剂型,其中:

[0074] (a)苏糖酸镁的镁(Mg)和苏糖酸根(T)中的至少一部分以MgT_2的盐形式存在;

[0075] (b)苏糖酸镁以介于约200至6000mg之间的量存在;以及

[0076] (c)来自所述剂型的体内血浆特征表现出小于约170％的波动指数。

[0077] 还提供了一种包含苏糖酸镁的剂型,其中:

[0078] (a)苏糖酸镁的镁(Mg)和苏糖酸根(T)中的至少一部分以MgT_2的盐形式存在;

[0079] (b)苏糖酸镁以介于约200至6000mg之间的量存在;以及

[0080] (c)该苏糖酸镁从该剂型中的释放表现出介于约$0.2h^{-1}$与$0.6h^{-1}$之间的一级释放常数,该一级释放常数是由使用USPII型(桨式)溶出系统以75rpm在约37℃的温度下获得的测量值计算得出的。

[0081] 还提供了一种包含苏糖酸镁的剂型,其中:

[0082] (a)所述苏糖酸镁的镁(Mg)和苏糖酸根(T)中的至少一部分以MgT_2的盐形式存在;

[0083] (b)所述苏糖酸镁以介于约200至6000mg之间的量存在;并且

[0084] (c)来自所述剂型的体内血浆特征表现出小于约0.2的偏度。

[0085] 还提供了一种包含苏糖酸镁的剂型,其中:

[0086] (a)苏糖酸镁的镁(Mg)和苏糖酸根(T)中的至少一部分以MgT_2的盐形式存在;

[0087] (b)苏糖酸镁以约17.5mg/kg LBM/剂的量存在;以及

[0088] (c)当以治疗剂量施用于进食状态的患者时,该剂型足以提供某一苏糖酸体内血浆特征,该体内血浆特征包括:

[0089] (i)至少约70μg·h/mL的24小时平均AUC(AUC_{0-24});以及

[0090] (ii)小于约13μg/mL的平均C_{max}。

[0091] 在一些实施例中,该剂型配制用于口服施用。在一些实施例中,该剂型足以提供某一苏糖酸体内血浆特征,该体内血浆特征包括至少约4.5小时的平均T_{max}。

[0092] 在一些实施例中,该剂型为液体、半液体、半固体或固体。在一些实施例中,该剂型为凝胶剂、丸剂、片剂、胶囊、珠粒、乳剂、颗粒剂、糊剂、小丸剂、粉剂、糖浆剂、混悬剂、浆液或气雾剂。

[0093] 在一些实施例中,该剂型包含至少2个或更多个单位剂量,例如,同时施用两个片剂。当包含两个或更多个单位剂量时,每个单位剂量在溶出介质中表现出基本相同的体外溶出特征。替代性地,当包含两个或更多个单位剂量时,每个单位剂量在溶出介质中表现出不同的体外溶出特征。在一些实施例中,该剂型包括三个相同的片剂,并且这三个相同的片剂在溶出介质中表现出基本相同的体外溶出特征。在一些实施例中,该剂型包括一个片剂和一个胶囊,并且该片剂和胶囊在溶出介质中表现出不同的体外溶出特征。在一些实施例中,该剂型包含两个或更多个单独的单位剂量,其中每个单位剂量在溶出介质中表现出基本相同的体外溶出特征。

[0094] 在一些实施例中,苏糖酸镁从该剂型中的释放表现出介于约$0.2h^{-1}$与$0.6h^{-1}$之间的一级释放常数,该一级释放常数是由使用USPII型(桨式)溶出系统以75rpm在约37℃的温度下获得的测量值计算得出的。在一些实施例中,该一级释放常数介于约0.25与0.45之间,是由使用USPII型(桨式)溶出系统以75rpm在约37℃的温度下获得的测量值计算得出的。在一些实施例中,该一级释放常数介于约$0.3h^{-1}$与$0.4h^{-1}$之间,是由使用USPII型(桨式)溶出系统以75rpm在约37℃的温度下获得的测量值计算得出的。

[0095] 在一些实施例中,来自所述剂型的体内血浆特征表现出小于约170％的波动指数。在一些实施例中,来自所述剂型的体内血浆特征表现出小于约165％的波动指数。在一些实

施例中,来自所述剂型的体内血浆特征表现出小于约160%的波动指数。在一些实施例中,来自所述剂型的体内血浆特征表现出小于约155%的波动指数。

[0096] 在一些实施例中,来自所述剂型的体内血浆特征表现出小于约0.2的偏度。

[0097] 在一些实施例中,一级释放常数介于约0.25h^{-1}与0.45h^{-1}之间,是由使用USPII型(桨式)溶出系统以75rpm在约37℃的温度下获得的测量值计算得出的,并且来自所述剂型的体内血浆特征表现出小于约170%的波动指数。在一些实施例中,一级释放常数介于约0.3h^{-1}与0.4h^{-1}之间,是由使用USPII型(桨式)溶出系统以75rpm在约37℃的温度下获得的测量值计算得出的,并且来自所述剂型的体内血浆特征表现出小于约170%的波动指数。

[0098] 在一些实施例中,当施用于进食状态的患者时,该剂型足以提供某一苏糖酸体内血浆特征,该体内血浆特征包括小于约14μg/mL的平均波动值。在一些实施例中,该剂型提供小于约14μg/mL、13μg/mL、12μg/mL、11μg/mL、10μg/mL、9μg/mL、8μg/mL、7μg/mL、6μg/mL、5μg/mL或更低的平均波动值(C_{max}-C_{min})。在一些实施例中,波动值(C_{max}-C_{min})为约14μg/mL至约5μg/mL、约12μg/mL至约8μg/mL、约11μg/mL至约9μg/mL、约11μg/mL至约10μg/mL。在一些实施例中,该剂型提供某一苏糖酸体内血浆特征,该体内血浆特征包括每克施用的苏糖酸镁小于约10μg/mL的平均波动值。在一些实施例中,当施用于进食状态的患者时,该剂型足以提供某一苏糖酸体内血浆特征,该体内血浆特征包括每克施用的苏糖酸镁小于约10μg/mL的平均波动值。

[0099] 模型图表明,配方B每12小时理论施用一次可产生比配方A的波动值(14.2)更低的波动值(10.9)(图3)。

[0100] 在一些实施例中,该剂型在溶出介质中的体外溶出特征的范围在约1小时内介于约10%至50%之间。在一些实施例中,该剂型在溶出介质中的体外溶出特征的范围在约2小时内介于约10%至60%之间。在一些实施例中,该剂型在溶出介质中的体外溶出特征的范围在约4小时内介于约20%至80%之间。在一些实施例中,该剂型在溶出介质中的体外溶出特征的范围在约6小时内介于约50%至90%之间。在一些实施例中,使用USPII型(桨式)溶出系统以75rpm在约37℃的温度下测量的,该剂型在溶出介质中的体外溶出特征的范围为:(i)在约1小时内介于约10%至50%之间;(ii)在约2小时内介于约10%至60%之间;(iii)在约4小时内介于约20%至80%之间;(iv)在约6小时内介于约50%至90%之间;并且(v)在约8小时内大于或等于约80%。

[0101] 在一些实施例中,当施用于有需要的患者时,该剂型足以提供某一苏糖酸体内血浆特征,该体内血浆特征包括介于约5μg/mL至约20μg/mL之间的平均C_{avg}。在一些实施例中,当施用于有需要的患者时,该剂型足以提供某一苏糖酸体内血浆特征,该体内血浆特征包括介于约5μg/mL至约15μg/mL之间的平均C_{avg}。

[0102] 在一些实施例中,该剂型提供某一苏糖酸体内血浆特征,该体内血浆特征包括基于17.5mg/kg LBM/剂的剂量,为至少约55μg·h/mL的平均AUC_{0-24}。在一些实施例中,当施用于进食状态的患者时,该剂型足以提供某一苏糖酸体内血浆特征,该体内血浆特征包括基于17.5mg/kg LBM/剂的剂量为至少约55μg·h/mL的平均AUC_{0-24}。在一些实施例中,将该剂型配制成使得当在体内施用时,其提供某一苏糖酸体内血浆特征,该体内血浆特征包括至少约50μg·h/mL、80μg·h/mL、90μg·h/mL、100μg·h/mL、110μg·h/mL、120μg·h/mL、130μg·h/mL、140μg·h/mL、150μg·h/mL、160μg·h/mL、170μg·h/mL、180μg·h/mL、190μg·h/

mL、200μg·h/mL、300μg·h/mL、400μg·h/mL、500μg·h/mL或更高的24小时平均AUC(AUC_{0-24})。在一些实施例中,AUC_{0-24}为约100μg·h/mL至约500μg·h/mL、约100μg·h/mL至约200μg·h/mL,或约103μg·h/mL至约120μg·h/mL。在一些实施例中,在进食条件下与禁食条件下测量的AUC_{0-24}之间的百分比波动((进食的AUC_{0-24}-禁食的AUC_{0-24})/禁食的AUC_{0-24})至少大于50%、100%、150%或更大。在一些实施例中,在进食条件下与禁食条件下测量的AUC_{0-24}之间的绝对波动为至少约20μg·h/mL、25μg·h/mL、30μg·h/mL、35μg·h/mL或更高。

[0103] 在一些实施例中,该剂型提供某一苏糖酸体内血浆特征,该体内血浆特征包括基于17.5mg/kg LBM/剂的剂量小于约13μg/mL的平均C_{max}。在一些实施例中,当施用于进食状态的患者时,该剂型足以提供某一苏糖酸体内血浆特征,该体内血浆特征包括基于17.5mg/kg LBM/剂的剂量小于约13μg/mL的平均C_{max}。

[0104] 在一些实施例中,该剂型提供某一苏糖酸体内血浆特征,该体内血浆特征包括小于约12μg/mL、11μg/mL、10μg/mL、9μg/mL、8μg/mL、7μg/mL、6μg/mL或5μg/mL的平均C_{max}。在一些实施例中,该剂型提供某一苏糖酸体内血浆特征,该体内血浆特征包括约17μg/mL至约10μg/mL、约17μg/mL至约15μg/mL、约16μg/mL至约10μg/mL、约16μg/mL至约12μg/mL的平均C_{max}。

[0105] 在一些实施例中,该剂型提供某一苏糖酸体内血浆特征,该体内血浆特征包括至少约4.5小时(h)、5h、5.5h、6h、6.5h、7h、7.5h、8h、8.5h、9h、9.5h、10h或更长的平均T_{max}。

[0106] 在一些实施例中,在需要治疗疾病、病症、综合征或病状的患者中每12小时给予一次,该剂型足以提供至少约15至30mg/kg瘦体重/剂的苏糖酸镁(30-60mg/kg LBM/天)。在一些实施例中,在需要治疗疾病、病症、综合征,或病状的患者中每12小时给予一次,该剂型足以提供至少约15mg/kg瘦体重/剂的苏糖酸镁。在一些实施例中,在需要治疗疾病、病症、综合征,或病状的患者中每24小时给予一次,该剂型足以提供至少约15mg/kg瘦体重/剂的苏糖酸镁。在一些实施例中,在需要治疗疾病病症、综合征和/或病状的患者中每24小时给予一次,该剂型足以提供约10至30mg/kg瘦体重/剂的苏糖酸镁。在一些实施例中,该剂型足以提供至少约30mg/kg瘦体重/天的苏糖酸镁。在一些实施例中,该剂型足以提供约20至60mg/kg瘦体重/天的苏糖酸镁。

[0107] 在一些实施例中,该剂型足以提供约35mg/kg LBM/天至约50mg/kg LBM/天的量的苏糖酸镁。在一些实施例中,该剂型足以提供至少约35mg/kg LBM/天的量的苏糖酸镁。在一些实施例中,该剂型足以提供至多约50mg/kg LBM/天的量的苏糖酸镁。在一些实施例中,该剂型足以提供以下量的苏糖酸镁:约35mg/kg LBM/天至约36mg/kg LBM/天、约35mg/kg LBM/天至约37mg/kg LBM/天、约35mg/kg LBM/天至约38mg/kg LBM/天、约35mg/kg LBM/天至约39mg/kg LBM/天、约35mg/kg LBM/天至约40mg/kg LBM/天、约35mg/kg LBM/天至约42mg/kg LBM/天、约35mg/kg LBM/天至约44mg/kg LBM/天、约35mg/kg LBM/天至约46mg/kg LBM/天、约35mg/kg LBM/天至约48mg/kg LBM/天、约35mg/kg LBM/天至约50mg/kg LBM/天、约36mg/kg LBM/天至约37mg/kg LBM/天、约36mg/kg LBM/天至约38mg/kg LBM/天、约36mg/kg LBM/天至约39mg/kg LBM/天、约36mg/kg LBM/天至约40mg/kg LBM/天、约36mg/kg LBM/天至约42mg/kg LBM/天、约36mg/kg LBM/天至约44mg/kg LBM/天、约36mg/kg LBM/天至约46mg/kg LBM/天、约36mg/kg LBM/天至约48mg/kg LBM/天、约36mg/kg LBM/天至约50mg/kg

LBM/天、约37mg/kg LBM/天至约38mg/kg LBM/天、约37mg/kg LBM/天至约39mg/kg LBM/天、约37mg/kg LBM/天至约40mg/kg LBM/天、约37mg/kg LBM/天至约42mg/kg LBM/天、约37mg/kg LBM/天至约44mg/kg LBM/天、约37mg/kg LBM/天至约46mg/kg LBM/天、约37mg/kg LBM/天至约48mg/kg LBM/天、约37mg/kg LBM/天至约50mg/kg LBM/天、约38mg/kg LBM/天至约39mg/kg LBM/天、约38mg/kg LBM/天至约40mg/kg LBM/天、约38mg/kg LBM/天至约42mg/kg LBM/天、约38mg/kg LBM/天至约44mg/kg LBM/天、约38mg/kg LBM/天至约46mg/kg LBM/天、约38mg/kg LBM/天至约48mg/kg LBM/天、约38mg/kg LBM/天至约50mg/kg LBM/天、约39mg/kg LBM/天至约40mg/kg LBM/天、约39mg/kg LBM/天至约42mg/kg LBM/天、约39mg/kg LBM/天至约44mg/kg LBM/天、约39mg/kg LBM/天至约46mg/kg LBM/天、约39mg/kg LBM/天至约48mg/kg LBM/天、约39mg/kg LBM/天至约50mg/kg LBM/天、约40mg/kg LBM/天至约42mg/kg LBM/天、约40mg/kg LBM/天至约44mg/kg LBM/天、约40mg/kg LBM/天至约46mg/kg LBM/天、约40mg/kg LBM/天至约48mg/kg LBM/天、约40mg/kg LBM/天至约50mg/kg LBM/天、约42mg/kg LBM/天至约44mg/kg LBM/天、约42mg/kg LBM/天至约46mg/kg LBM/天、约42mg/kg LBM/天至约48mg/kg LBM/天、约42mg/kg LBM/天至约50mg/kg LBM/天、约44mg/kg LBM/天至约46mg/kg LBM/天、约44mg/kg LBM/天至约48mg/kg LBM/天、约44mg/kg LBM/天至约50mg/kg LBM/天、约46mg/kg LBM/天至约48mg/kg LBM/天、约46mg/kg LBM/天至约50mg/kg LBM/天或约48mg/kg LBM/天至约50mg/kg LBM/天。在一些实施例中,该剂型足以提供以下量的苏糖酸镁:35mg/kg LBM/天、约36mg/kg LBM/天、约37mg/kg LBM/天、约38mg/kg LBM/天、约39mg/kg LBM/天、约40mg/kg LBM/天、约42mg/kg LBM/天、约44mg/kg LBM/天、约46mg/kg LBM/天、约48mg/kg LBM/天或约50mg/kg LBM/天。

[0108] 在一些实施例中,该剂型足以提供以下量的苏糖酸镁:至少约24mg/kg TBW/天、25mg/kg TBW/天、26mg/kg TBW/天、27mg/kg TBW/天、28mg/kg TBW/天、29mg/kg TBW/天、30mg/kg TBW/天、31mg/kg TBW/天、32mg/kg TBW/天、33mg/kg TBW/天、34mg/kg TBW/天、35mg/kg TBW/天或更高。在一些实施例中,该剂型足以提供以下量的苏糖酸镁:至多约35mg/kg TBW/天、34mg/kg TBW/天、33mg/kg TBW/天、32mg/kg TBW/天、21mg/kg TBW/天、30mg/kg TBW/天、29mg/kg TBW/天、28mg/kg TBW/天、27mg/kg TBW/天、26mg/kg TBW/天、25mg/kg TBW/天、24mg/kg TBW/天或更低。

[0109] 在一些实施例中,MgT_2以按重量计为至少约20毫克(mg)镁(Mg)的量存在。在一些实施例中,镁(Mg)以按重量计高于约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%或更多的量存在。在一些实施例中,镁(Mg)以按重量计高于约1%、5%或高于约7%的量存在。在一些实施例中,圆形片剂的平均片剂规格为约10mg至150mg元素Mg,而胶囊状片剂的平均片剂规格为约20mg至200mg元素Mg。

[0110] 在一些实施例中,苏糖酸(T)与镁(Mg)的摩尔比大于或等于约0.1:2。

[0111] 在一些实施例中,该剂型包含至少约200mg量的苏糖酸镁。在一些实施例中,该剂型包含至多约6,000mg量的苏糖酸镁。在一些实施例中,该剂型包含约200mg至约6,000mg量的苏糖酸镁。在一些实施例中,苏糖酸镁以介于约200至4000mg之间的量存在。在一些实施例中,该剂型包含以下量的苏糖酸镁:约200mg至约300mg、约200mg至约400mg、约200mg至约500mg、约200mg至约1,000mg、约200mg至约1,500mg、约200mg至约2,000mg、约200mg至约2,500mg、约200mg至约3,000mg、约200mg至约4,000mg、约200mg至约5,000mg、约200mg至约6,

000mg、约300mg至约400mg、约300mg至约500mg、约300mg至约1,000mg、约300mg至约1,500mg、约300mg至约2,000mg、约300mg至约2,500mg、约300mg至约3,000mg、约300mg至约4,000mg、约300mg至约5,000mg、约300mg至约6,000mg、约400mg至约500mg、约400mg至约1,000mg、约400mg至约1,500mg、约400mg至约2,000mg、约400mg至约2,500mg、约400mg至约3,000mg、约400mg至约4,000mg、约400mg至约5,000mg、约400mg至约6,000mg、约500mg至约1,000mg、约500mg至约1,500mg、约500mg至约2,000mg、约500mg至约2,500mg、约500mg至约3,000mg、约500mg至约4,000mg、约500mg至约5,000mg、约500mg至约6,000mg、约1,000mg至约1,500mg、约1,000mg至约2,000mg、约1,000mg至约2,500mg、约1,000mg至约3,000mg、约1,000mg至约4,000mg、约1,000mg至约5,000mg、约1,000mg至约6,000mg、约1,500mg至约2,000mg、约1,500mg至约2,500mg、约1,500mg至约3,000mg、约1,500mg至约4,000mg、约1,500mg至约5,000mg、约1,500mg至约6,000mg、约2,000mg至约2,500mg、约2,000mg至约3,000mg、约2,000mg至约4,000mg、约2,000mg至约5,000mg、约2,000mg至约6,000mg、约2,500mg至约3,000mg、约2,500mg至约4,000mg、约2,500mg至约5,000mg、约2,500mg至约6,000mg、约3,000mg至约4,000mg、约3,000mg至约5,000mg、约3,000mg至约6,000mg、约4,000mg至约5,000mg、约4,000mg至约6,000mg、或约5,000mg至约6,000mg。在一些实施例中,该剂型包含以下量的苏糖酸镁:约200mg、约300mg、约400mg、约500mg、约1,000mg、约1,500mg、约2,000mg、约2,500mg、约3,000mg、约4,000mg、约5,000mg或约6,000mg。

[0112] 在一些实施例中,苏糖酸镁以按重量计小于约77.5%的量存在于该剂型中。在一些实施例中,苏糖酸镁以按重量计小于约77%的量存在。在一些实施例中,苏糖酸镁以介于约40%与约77%重量/重量之间的量存在。在一些实施例中,苏糖酸镁以介于约45%与约70%重量/重量之间的量存在。在一些实施例中,苏糖酸镁以约70%的量存在。在一些实施例中,苏糖酸镁以约53%的量存在。

[0113] 在一些实施例中,该剂型进一步包含作为粘合剂的巴西棕榈蜡。在一些实施例中,巴西棕榈蜡以介于约10%与约30%重量/重量之间的量存在。在一些实施例中,巴西棕榈蜡以约28%重量/重量的量存在。在一些实施例中,巴西棕榈蜡以约10%重量/重量的量存在。

[0114] 在一些实施例中,该剂型进一步包含润滑剂。该润滑剂包含例如硬脂酸钙或硬脂酸镁。在一些实施例中,该剂型进一步包含作为润滑剂的硬脂酸镁。在一些实施例中,硬脂酸镁以介于约1%与约3%重量/重量之间的量存在。在一些实施例中,硬脂酸镁以介于约1%与约2%重量/重量之间的量存在。在一些实施例中,硬脂酸镁以约1.4%重量/重量的量存在。在一些实施例中,硬脂酸镁以约2%重量/重量的量存在。

[0115] 在一些实施例中,该剂型进一步包含巴西棕榈蜡和硬脂酸镁。在一些实施例中,巴西棕榈蜡与硬脂酸镁的重量比大于约12。在一些实施例中,巴西棕榈蜡与硬脂酸镁的重量比为至少约13。巴西棕榈蜡与硬脂酸镁的重量比为至少约13、13.5、14、14.5、15、16、17、18、19、20、30、40、50或更大。在一些实施例中,巴西棕榈蜡与硬脂酸镁的重量比为约20。在一些实施例中,巴西棕榈蜡和硬脂酸镁呈组合以按重量计为至少约22.5%的量存在于该剂型中。

[0116] 在一些实施例中,巴西棕榈蜡与硬脂酸镁的重量比小于约8。在一些实施例中,巴西棕榈蜡与硬脂酸镁的重量比介于约4与8之间。在一些实施例中,巴西棕榈蜡与硬脂酸镁的重量比介于约4与6之间。在一些实施例中,巴西棕榈蜡与硬脂酸镁的重量比为约5。

[0117] 在一些实施例中,苏糖酸镁以按重量计小于约77%的量存在,并且巴西棕榈蜡和硬脂酸镁的组合以按重量计为至少约23%的量存在。在一些实施例中,苏糖酸镁以按重量计为约77%、76%、75%、74%、73%、72%、71%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%或更少的量存在。替代性地或另外,巴西棕榈蜡和硬脂酸镁的组合以按重量计为至少23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、40%、50%、60%、70%、90%、90%或更多的量存在。

[0118] 在一些实施例中,苏糖酸镁以按重量计小于约77%的量存在,并且巴西棕榈蜡和硬脂酸镁的组合以按重量计小于约15%的量存在。在一些实施例中,苏糖酸镁以按重量计小于约60%的量存在,并且巴西棕榈蜡和硬脂酸镁的组合以按重量计小于约15%的量存在。在一些实施例中,苏糖酸镁以按重量计介于约40%与60%之间的量存在,并且巴西棕榈蜡和硬脂酸镁的组合以按重量计介于约10%与15%之间的量存在。在一些实施例中,苏糖酸镁以按重量计介于约50%与55%之间的量存在,并且巴西棕榈蜡和硬脂酸镁的组合以按重量计介于约10%与15%之间的量存在。在一些实施例中,苏糖酸镁以按重量计为约53%的量存在,并且巴西棕榈蜡和硬脂酸镁的组合以按重量计为约12%的量存在。

[0119] 在一些实施例中,该剂型包含另外的试剂。

[0120] 在一些实施例中,该另外的试剂是药学上可接受的载体。在一些实施例中,药学上可接受的载体选自由胶束、脂质体、微球、纳米纤维及其任何组合组成的组。

[0121] 在一些实施例中,该另外的试剂是药学上可接受的赋形剂。本文所述的组合物包含一种赋形剂或赋形剂的任何组合,这些赋形剂诸如但不限于稀释剂、粘合剂、崩解剂、助流剂、润滑剂、着色剂、调味剂、溶剂、成膜聚合物、增塑剂、遮光剂、抗粘剂和抛光剂。在一些实施例中,药学上可接受的赋形剂选自由粘合剂、填充剂、润滑剂、溶出助剂及其任何组合组成的组。在一些实施例中,药学上可接受的赋形剂选自由以下各项组成的组:乳糖、微晶纤维素、二氧化硅、二氧化钛、硬脂酸、淀粉、羟基乙酸淀粉钠、聚维酮、预胶化淀粉、交联羧甲基纤维素、乙基纤维素、磷酸二钙、滑石、蔗糖、硬脂酸钙、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、虫胶、氢化植物油、蜂蜡及其任何组合。

[0122] 在一些实施例中,本文所述的组合物使用以下任何赋形剂或其组合来配制。

[0123] 表1

[0124]

赋形剂实例		
赋形剂名称	**化学名称**	**示例性功能**
Avicel PH102	微晶纤维素	填充剂、粘合剂、芯吸剂、崩解剂
Avicel PH101	微晶纤维素	填充剂、粘合剂、崩解剂
Eudragit RS-30D	聚甲基丙烯酸酯聚（丙烯酸乙酯甲基丙烯酸甲酯，甲基丙烯酸三甲基氨基乙酯氯化物）1：2：0.1	成膜剂、片剂粘合剂、片剂稀释剂；延长释放的速率控制聚合物
Methocel K100M Premium CR	羟丙基甲基纤维素	延长释放的速率控制聚合物；粘合剂；增粘剂
Methocel K100M	羟丙基甲基纤维素	延长释放的速率控制聚合物；粘合剂；增粘剂
滑石	滑石	溶出控制剂；抗粘附剂，助流剂
柠檬酸三乙酯	柠檬酸三乙酯	增塑剂

[0125]

Methocel E5	羟丙基甲基纤维素	成膜剂
Opadry ®	羟丙基甲基纤维素	一步定制包衣系统，其结合了聚合物、增塑剂以及（如果需要）干燥浓缩形式的色素。
Surelease ®	乙基纤维素水分散体	成膜聚合物；增塑剂和稳定剂。速率控制聚合物包衣。

[0126] 在一些实施例中，本文所述的镁组合物包括载体（诸如溶剂）、分散介质、包衣料、抗细菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂。此类介质和试剂用于药学活性物质的用途是本领域所熟知的。可接受的盐也可用于组合物中，例如无机盐，诸如盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐或硫酸盐，以及有机酸盐，诸如乙酸盐、丙酸盐、丙二酸盐或苯甲酸盐。在一些实施例中，该组合物还含有液体，诸如水、盐水、甘油和乙醇，以及诸如湿润剂、乳化剂或pH缓冲剂等物

质。脂质体,诸如美国专利号5,422,120、PCT申请WO 95/13796或WO 91/14445或欧洲专利EP 524,968B1中描述的那些,也可以用作载体。

[0127] 在一些实施例中,将另一材料作为压缩性增强剂添加到苏糖酸镁中。此类附加材料包括二氧化硅、非硅金属氧化物、淀粉、淀粉衍生物、表面活性剂、聚环氧烷、纤维素A醚、纤维素酯、其混合物等。可以包含在含水浆液中(并因此可包含在所得的聚结微晶纤维素赋形剂中)的其他特定材料包括氧化铝、硬脂酸、高岭土、聚二甲基硅氧烷、硅胶、二氧化钛、硅藻土、预胶化淀粉、玉米淀粉、高直链淀粉玉米淀粉、高支链淀粉玉米淀粉、羟乙酸淀粉钠、羟基化淀粉、改性马铃薯淀粉、其混合物等。可以包含所需量的这些添加剂,所需量对于本领域技术人员而言是显而易见的。

[0128] 除了一种或多种活性成分外,在制备最终产品之前,可以将本领域技术人员已知的其他添加剂添加到新型赋形剂中。例如,如果需要,可以将任何普遍接受的可溶性或不可溶性惰性填充剂(稀释剂)材料包含在最终产品(例如,固体剂型)中。在一些实施例中,此类惰性填充剂包含单糖、二糖、多元醇、无机磷酸盐、硫酸盐或碳酸盐和/或其混合物。合适的惰性填充剂的实例包括蔗糖、右旋糖、乳糖、木糖醇、果糖、山梨糖醇、磷酸钙、硫酸钙、碳酸钙、微晶纤维素、其混合物等。

[0129] 在一些实施例中,该组合物包含其量可以溶胀和膨胀的赋形剂,该赋形剂是可溶胀材料,例如水凝胶。可溶胀材料的实例包括轻度交联的亲水性聚合物,此类交联是通过共价键或离子键形成的,这些亲水性聚合物与水和水性生物流体相互作用并溶胀或膨胀至某种平衡状态。诸如水凝胶等可溶胀材料表现出在水中溶胀的能力,并在其结构内保留了很大一部分水,并且在交联时它们不会溶解在水中。可溶胀的聚合物可以溶胀或膨胀到很高的程度,表现出体积增加2至50倍。亲水性聚合物材料的具体实例包括聚(甲基丙烯酸羟烷基酯),聚(N-乙烯基-2-吡咯烷酮),阴离子和阳离子水凝胶,聚电解质复合物,具有低乙酸根残留并与乙二醛、甲醛或戊二醛交联的聚(乙烯醇),与二醛交联的甲基纤维素,交联的琼脂和羧甲基纤维素的混合物,通过形成马来酸酐与苯乙烯、乙烯、丙烯、丁烯或异丁烯的细分共聚物(共聚物中每摩尔马来酸酐0.001至约0.5摩尔多不饱和交联剂交联)的分散体而制得的不溶于水的水溶胀性共聚物,N-乙烯基内酰胺的水溶胀性聚合物,交联的聚环氧乙烷等。可溶胀材料的其他实例包括表现出0.05%至60%的交联度的水凝胶,称为Carbopol.™酸性羧基聚合物的亲水性水凝胶,Cyanamer.™聚丙烯酰胺,交联的水溶胀性茚-马来酸酐聚合物,Good-rite.™聚丙烯酸,聚环氧乙烷,淀粉接枝共聚物,Aqua-Keeps.™丙烯酸酯聚合物,二酯交联的聚葡聚糖等。关于聚合物吸胀压和水凝胶-水界面相互作用对可溶胀材料进行测试的方法在1982年5月4日发布的标题为“Osmotic device with hydrogeldriving member[具有水凝胶驱动构件的渗透装置]”的美国专利号4,327,725中有描述。

[0130] 在一些实施例中,本文所述的剂型还含有有效量的着色剂(例如二氧化钛,F.D.&C.和D.&C.染料;参见Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology[柯克-奥斯默化学技术百科全书],第5卷,第857-884页,其特此通过援引并入)、稳定剂、粘合剂、气味控制剂和防腐剂。

[0131] 在一些实施例中,另外的试剂是营养活性剂。在一些实施例中,营养活性剂选自由含钙材料、草药、香料、维生素A、维生素B、维生素C、维生素D、维生素E、维生素K、烟酸、叶酸、

生物素、矿物质及其任何组合组成的组。在一些实施例中,另外的试剂是苏糖酸根前体。

[0132] 实例1中示出了速释片剂的实例(配方A)。配方A的片剂包含作为镁组合物的L-苏糖酸镁(450mg)、作为粘合剂的巴西棕榈蜡、作为润滑剂的硬脂酸镁、以及包衣料,该包衣料包含作为惰性粉末的滑石和氢化植物油。巴西棕榈蜡与硬脂酸镁的重量比为12。

[0133] 实例2中示出了持续释放片剂的实例(配方B)。配方B的片剂包含作为镁组合物的L-苏糖酸镁(500mg)、作为粘合剂的巴西棕榈蜡、作为润滑剂的硬脂酸镁、以及包衣料,该包衣料包含作为惰性粉末的滑石和氢化植物油。巴西棕榈蜡与硬脂酸镁的重量比为20。图1A、图1B和图1C中示出了配方B在pH 1.1(表示为114)、4.5(表示为124)和6.8(表示为144)下的体外溶出曲线。对于配方B而言,苏糖酸的释放曲线,可能与镁的释放曲线基本上相同,使用USPII型(桨式)溶出系统以75rpm在约37℃的温度下,在pH 1,1、4.5和6.8下测量的,其范围为:(i)在约1小时内介于约10%至50%之间;(ii)在约2小时内介于约10%至60%之间;(iii)在约4小时内介于约20%至80%之间;(iv)在约6小时内介于约50%至90%之间;并且(v)在约8小时内大于或等于约95%。

[0134] 实例3中示出了控释片剂的另一实例(配方C)。配方C的片剂包含作为镁组合物的L-苏糖酸镁(450mg或500mg)、作为粘合剂的聚维酮K-90、作为助流剂的微晶纤维素、作为填充剂的胶体二氧化硅、作为可溶胀材料的carbopol和羧甲基纤维素、Starcap淀粉、硬脂酸镁润滑剂和作为惰性粉末的滑石。图1A、图1B和图1D中示出了配方C在pH 1.1(表示为116)和4.5(表示为126)下的体外溶出曲线。对于配方C而言,苏糖酸的释放曲线,可能与镁的释放曲线基本上相同,使用USPII型(桨式)溶出系统以75rpm在约37℃的温度下,在pH 1.1和4.5下测量的,其范围为:(i)在约1小时内介于约10%至30%之间;(ii)在约2小时内介于约20%至50%之间;(iii)在约4小时内介于约40%至60%之间;(iv)在约8小时内大于或等于约70%;并且(v)在约12小时内大于或等于约80%。

[0135] 实例7中示出了剂型的另一实例。配方D的片剂包含颗粒内部分和颗粒外部分。图6中示出了配方D的体外溶出曲线。

[0136] 实例4中示出了包含苏糖酸镁的剂型(配方A、配方B和配方C)的体内血浆浓度曲线。在实验中,人类受试者接受配方A、配方B和配方C中任一种的三个片剂,总共接受约1350至1500mg的L-苏糖酸镁。一些受试者在口服施用片剂之前禁食至少10小时(禁食状态)。一些受试者在口服施用片剂之前的30分钟内进食高脂肪、高卡路里早餐(“进食状态”)。在给药前(基线)和多个时间间隔收集血样,直到给药后24小时。图2A-图2F中示出了所得的体内血浆浓度曲线。在禁食状态下,相对于配方B(66.8μg·h/mL)和配方A(79.2μg·h/mL),口服施用配方C表现出最高的平均AUC_{0-24}(82.3μg·h/mL)(图2A)。在进食状态下,相对于配方B(103.3μg·h/mL)和配方A(98.2μg·h/mL),口服施用配方C表现出最高的平均AUC_{0-24}(112.1μg·h/mL)(图2B)。对于所有三种剂型(配方A、配方B和配方C)而言,当受试者处于进食状态时施用这些剂型产生比受试者处于禁食状态时更高的平均AUC_{0-24}(图2C-图2E)。在进食状态下,相对于配方A或配方C,施用配方B产生最低的平均C_{max}(16.1μg·h/mL)和最高的平均T_{max}(5.3h)(表2)。在进食状态下,配方B的体内血浆浓度曲线产生比配方A更低的偏度值(图2F)。不希望受到理论的束缚,配方B的体内血浆浓度曲线的较低偏度可能表明活性成分(L-苏糖酸镁)相对于配方A更缓慢地释放进入循环。

[0137] 还提供了一种治疗有需要的患者的疾病、病症、综合征或病状的方法,该方法包括

口服施用本文所述的剂型。

[0138] 在一些实施例中,包含苏糖酸镁的剂型每天施用两次。在一些实施例中,该剂型每天施用两次以上。该剂型每天施用三次或更多次。在一些实施例中,该剂型间隔12小时施用。

[0139] 在一些实施例中,该剂型的每日施用重复至少约5天(d)。在一些实施例中,该剂型施用至少约15天。该剂型的每日施用重复至少约5d、6d、7d、8d、9d、10d、11d、12d、13d、14d、15d、16d、17d、18d、19d、20d、21d、22d、23d、24d、25d或更长时间。在一些实施例中,重复该剂型的施用,每周一次、每周两次、每周三次、每周四次、每周五次、每周六次或每周七次。在一些实施例中,重复该剂型的施用,每月一次、每月两次、每月三次、每月四次、每月五次、每月六次、每月七次或更多。在一些实施例中,重复该剂型的施用(例如每天)至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、或至少约6个月或更长时间。在一些实施例中,一生以连续方式重复该剂型的施用。

[0140] 在一些实施例中,该剂型每天随食物一起施用两次。在一些实施例中,该剂型施用于进食状态的患者。在一些实施例中,该方法进一步包括在口服施用该剂型之后使患者禁食至少约4小时。在一些实施例中,该剂型间隔12小时随食物一起施用。在一些实施例中,患者在施用该剂型之前约0.5h至约4h进餐。在一些实施例中,患者在施用该剂型之前至少约0.5h进餐。在一些实施例中,患者在施用该剂型之前至多约4h进餐。在一些实施例中,患者在施用该剂型之前约0.5h至约1h、约0.5h至约1.5h、约0.5h至约2h、约0.5h至约2.5h、约0.5h至约3h、约0.5h至约3.5h、约0.5h至约4h、约1h至约1.5h、约1h至约2h、约1h至约2.5h、约1h至约3h、约1h至约3.5h、约1h至约4h、约1.5h至约2h、约1.5h至约2.5h、约1.5h至约3h、约1.5h至约3.5h、约1.5h至约4h、约2h至约2.5h、约2h至约3h、约2h至约3.5h、约2h至约4h、约2.5h至约3h、约2.5h至约3.5h、约2.5h至约4h、约3h至约3.5h、约3h至约4h或约3.5h至约4h进餐。在一些实施例中,患者在施用该剂型之前约0.5h、约1h、约1.5h、约2h、约2.5h、约3h、约3.5h或约4h进餐。

[0141] 在一些实施例中,患者患有选自以下的疾病、病症、综合征或病状:心血管疾病、神经退行性病症、睡眠障碍、神经障碍、神经损伤、发育障碍/自闭症谱系障碍、自身免疫性疾病、遗传病、风湿性疾病、炎性疾病和物理创伤。

[0142] 在一些实施例中,患者患有轻度认知损害、短期记忆丧失、长期记忆丧失、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿病、自闭症、精神分裂症、认知能力下降、抑郁症、痴呆、注意力不足过动症(ADHD)、肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、多发性硬化(MS)、糖尿病、心血管疾病、高血压、偏头痛、青光眼、情感障碍、压力、焦虑症、抑郁症、睡眠障碍、精神病、代谢障碍、疲劳、癌症、HIV、肝炎、脊髓损伤、术后恢复、创伤后应激障碍、关节炎、神经性疼痛、炎症、震颤和纤维肌痛。在一些实施例中,患者患有为疾病或医疗(HIV疾病、癌症、化疗)的继发效应的认知能力下降。镁补充剂也可用于维持、增强和/或改善可导致身体镁损失的病状,包括但不限于酒精中毒、厌食症、贪食症、代谢综合征和营养不良。

[0143] 在一些实施例中,患者是成人。

[0144] 在一些实施例中,该方法进一步包括在口服施用包含苏糖酸镁的剂型之前测定患者中苏糖酸的生理浓度。在一些实施例中,该方法进一步包括在口服施用剂型之后测定患者中苏糖酸的至少另一生理浓度。在一些实施例中,生理浓度是血清浓度、血浆浓度、尿液

浓度或脑脊液浓度。在一些实施例中,苏糖酸和/或镁的该至少另一生理浓度是在给药后约0.5h、约1h、约1.5h、约2h、约2.5h、约3h、约3.5h、约4h、约4.5h、约5h、约6h、约7h、约8h、约9h、约10h、约11h、约12h、约13h、约14h、约15h、约16h、约17h、约18h、约19h、约20h、约21h、约22h和/或约23h测定的。

[0145] 当在体内施用时,与快速释放剂量的苏糖酸镁(剂型A)相比,本文披露的剂型B表现出优异的生理作用。此类改善的生理作用包括但不限于情绪改善和认知功能,诸如工作记忆、处理速度和认知灵活性(参见图5)。

[0146] 图4中示出了按受试者的TBW和LBM给药的作用的实例。在两项实验中,男性和女性受试者每天接受包含L-苏糖酸镁的剂型,持续9-12周。在第一项实验中,将剂型的剂量设置为对应于(1)TBW介于50与70kg之间的受试者每天大约1.5g L-苏糖酸镁(1.5g/天),和(2)TBW介于70与100kg之间的受试者每天大约2g L-苏糖酸镁(2g/天)。介于50-70岁之间的男性和女性受试者施用L-苏糖酸镁12周。施用L-苏糖酸镁后,通过神经心理学成套测试(NTB)的表现变化来确定在改善总体认知能力方面的功效,神经心理学成套测试由四种经过验证的认知测试组成,包括执行功能、工作记忆、注意力和情节记忆。NTB评分可以表示为临床测试群体来自单项认知测试的组合标准化评分(z评分)的综合评分。在第二项实验中,介于18-55岁之间的男性和女性精神分裂症患者每天接受2g L-苏糖酸镁(2g/天)。施用L-苏糖酸镁9周后,通过MATRICS共识认知成套测试(MCCB)的表现变化来确定在改善总体认知能力方面的功效。MCCB也可以表示为z评分。为了评价两项研究中L-苏糖酸镁的总体效果,使用z值相对于基线的变化将两项研究的数据组合。将受试者分为高剂量组和低剂量组,这两个组基于两项研究中所有受试者按TBW和LBM计的中值剂量/天定义。按TBW计的中值剂量/天为大约24mg/kg TBW/天,按LBM计的中值剂量/天为大约35mg/Kg LBM/天。当以按TBW计的高剂量和低剂量对受试者评分进行分类时,接受高剂量药物(大于24mg/kg TBW/天)的受试者的表现并不比接受低剂量药物(小于24mg/kg TBW/天)的受试者更佳(图4,图表410)。替代性地,当以按LBM计的高剂量和低剂量对受试者评分进行分类时,接受高剂量药物(大于35mg/kg LBM/天)的受试者在总体认知能力方面表现出比接受低剂量药物(小于35mg/kg LBM/天)的受试者显著更高的改善(图4,图表420)。不希望受到理论的束缚,持续一天或多天的约35mg/kg LBM/天的苏糖酸镁估计剂量可能是改善认知能力的最小治疗剂量。

[0147] 图5中示出了不同剂型之间功效差异的实例。如图5A所示,用波动指数较低的持续释放剂型(配方B)治疗的受试者,表现出比用速释剂型(配方A)或安慰剂治疗的受试者显著更佳的情绪z评分(情绪评分越高表示情绪越好)。另外,如图5B和图5C所示,只有用持续释放剂型(配方B)治疗的受试者表现出比用安慰剂治疗的受试者显著更高的复合z评分和逆序广度z评分。不希望受到理论的束缚,具有一定波动指数的剂型可以有效地改善认知能力。

[0148] 还提供了一种制备包含苏糖酸镁的剂型的方法。在一些实施例中,制备该剂型的方法包括形成包含苏糖酸镁和另外的试剂的混合物。在一些实施例中,制备该剂型的方法进一步包括配制混合物以形成该剂型。在一些实施例中,该剂型包含介于约400至2000mg之间的量的苏糖酸镁。

[0149] 片剂是通过本领域已知的方法制备的,并且在一些实施例中,进一步包含合适的粘合剂、填充剂、润滑剂、稀释剂、崩解剂(溶出助剂)、着色剂、调味剂、流动诱导剂、熔融剂,

其中许多品种是本领域中已知的。在一些实施例中,该剂型具有薄膜衣,以使镁抗衡离子补充剂组合物的组分免受水分、氧气和光中的一种或多种影响,或掩盖任何不期望的味道或外观。合适的包衣剂包括例如纤维素、羟丙基甲基纤维素、交联羧甲基纤维素和乙基纤维素。在一些实施例中,该剂型包含封装在胶囊中的多个珠粒。此类形式可以用作延长释放制剂。其他形式的片剂也可以配制成延长释放形式。制备延长释放片剂(包括控释和持续释放片剂)的方法是本领域已知的,例如,参见美国专利公开2006/051416和2007/0065512,或本文披露的其他参考文献。

[0150] 在一些实施例中,剂型是通过将包含镁(Mg)和苏糖酸根(T)(两者均可以盐形式存在)的粉末与聚合物以足以产生包含镁(Mg)、苏糖酸(T)和聚合物的颗粒的量混合而制成,其中颗粒的大小足以被12目筛保留。在一些实施例中,该方法进一步包括:使用12目筛过滤颗粒以去除未结合的苏糖酸盐;将颗粒干燥;向颗粒中添加可接受量的润滑剂;将颗粒压制成总大小介于约100mg至约2000mg之间的一粒或多粒丸剂,并且用包含聚乙烯吡咯烷酮、聚乙酸乙烯酯和丙二醇中的一种或多种的聚合物包衣料为该一粒或多粒丸剂进行包衣。在一些实施例中,制备的丸剂的元素镁含量为约10mg至约200mg。

[0151] 在一些实施例中,剂型包含多个珠粒,其中每个珠粒包括直径为约1微米(μm)至约1000μm的芯,并且该芯包含活性成分,该活性成分包含镁或其盐,其范围为约15至约350毫克(mg)的镁(Mg)/克(g)剂型,其中该剂型包含少于约2.5%的加合物,并且在剂型进入使用环境后约前60分钟内,具有大于约80%的活性成分溶出率。在一些实施例中,在30分钟内溶出率大于约80%。

[0152] 在一些实施例中,每个珠粒均包括芯和包含镁的活性成分。在一些实施例中,合适的珠粒形式的镁包含镁和苏糖酸根,它们与可溶性组分例如糖(例如,蔗糖、甘露醇等)、聚合物(例如,聚乙二醇、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素等)、表面活性剂(十二烷基硫酸钠、chremophor、吐温(tween)、斯潘(span)、普朗尼克(pluronic)等)、不溶性助流剂组分(微晶纤维素、磷酸钙、滑石、煅制二氧化硅等)、包衣材料(合适的包衣材料的实例是聚乙二醇、羟丙基甲基纤维素、蜡、脂肪酸等)、在合适材料中的分散体(实例为蜡、聚合物、生理学上可接受的油、可溶性试剂等)或上述物质的组合配混。

[0153] 根据一些实施例,芯包括糖球(糖母粒(nonpareilseed))、微晶纤维素或甘露醇。在一些实施例中,芯是USP级糖球(新泽西州克兰伯里保罗劳尔公司(Paulaur Cranbury,N.J.))。在一些实施例中,芯的粒度范围为约1μm至约1000μm。在一些实施例中,芯的粒度范围为约300μm至约900μm。在一些实施例中,芯的粒度范围为约450μm至约825μm。在一些实施例中,将芯进行包衣以避免芯与活性成分之间的相互作用。例如,合适的包衣材料包括但不限于聚乙二醇、羟丙基甲基纤维素、蜡、脂肪酸等。

[0154] 在一些实施例中,球构成剂型的一部分,其范围为约50mg/g至约500mg/g,诸如约60mg元素镁/g剂型(即60mg Mg/g)至约100mg元素镁/g剂型(即100mg Mg/g)。珠粒的分数将取决于剂型中使用的额外组成部分(如果有的话)的量。

[0155] 芯可以用镁例如苏糖酸镁进行包衣。在一些实施例中,基于整个速释珠粒的重量,苏糖酸镁以约150mg/g(或12.4mg Mg/g)至约950mg/g(或78.4mg Mg/g),诸如约500至900mg/g(或41.2至74.3mg Mg/g)的量存在。在其他实施例中,镁以约15至300mg/g,诸如约25至约250mg/g的量存在。

[0156] 在一些实施例中,在对芯进行包衣之前,将苏糖酸镁添加到粘合剂和助流剂的混合物中。在一些实施例中,助流剂选自但不限于微晶纤维素、磷酸钙、滑石和煅制二氧化硅。助流剂可以1.5mg/g至约35mg/g范围内的量使用。在一些实施例中,助流剂的范围为约1.5mg/g至约30mg/g。在一些实施例中,助流剂的范围为约2.5mg/g至约25mg/g。在一些实施例中,助流剂的范围为约5mg/g至约30mg/g。

[0157] 在一些实施例中,粘合剂选自但不限于聚维酮(PVP)、交联羧甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素(HPMC,Opadry)、羟丙基纤维素(HPC)或其组合。在粘合剂为HPMC的一些实施例中,粘合剂以约15mg/g至约30mg/g,诸如约15mg/g至约25mg/g范围内的量存在。在粘合剂为聚维酮的一些实施例中,粘合剂以约1.5mg/g至约35mg/g,诸如约5mg/g至约30mg/g的量存在。

[0158] 活性成分和粘合剂/水/助流剂的混合物可通过例如用搅拌器混合至少15分钟、至少30分钟或至少一小时来制备。也可以通过包括掺混、混合、溶解和蒸发的方法,或通过使用悬浮液来组合这些组分。

[0159] 在一些实施例中,将活性成分/粘合剂/非活性成分混合物沉积在芯上,湿聚并挤出、制粒或喷雾干燥。在一些实施例中,在施加混合物之前,将糖球预热到范围为约40℃至约55℃的温度。在一些实施例中,在施加活性层之前,将芯用约2%重量/重量(w/w)至约10%w/w的密封包衣料进行包衣。在一些实施例中,密封包衣料是可以将任何活性成分与芯分离的任何适用包衣料,例如聚合物包衣料,诸如Eudragit®、HPMC、HPC或其组合。

[0160] 在一些实施例中,用本领域已知的流化床包衣机例如Glatt粉末包衣制粒机GPCG3(纽约州拉姆齐(Ramsey,N.Y.))对糖球进行包衣。熟悉的包衣条件诸如气流速度、喷雾速率和雾化压力,通常如本领域技术人员所认识和已知的那样控制。在一些实施例中,温度范围为约43℃至约51℃。在一些实施例中,气流速度范围为每秒约5米至约9米(m/s)。喷雾速率范围为每分钟约9至约42克(g/min)。雾化压力范围可为约1.5至约2.0巴。然后将珠粒在包衣装置的流化床中在约45℃至约50℃的温度下干燥至少5分钟。在一些实施例中,将珠粒干燥至少15分钟或至少30分钟。本领域技术人员将认识到,也可以使用许多替代操作条件和各种类型的设备。

[0161] 一旦珠粒形成为包含如本文所提供的苏糖酸镁的芯,就可以任选地另外用密封包衣料对珠粒进行包衣。在一些实施例中,密封包衣料是可以设计为pH依赖性或非依赖性的聚合物或聚合物的组合。在一些实施例中,用于密封包衣料的聚合物选自但不限于HPMC(Opadry®,宾夕法尼亚州的卡乐康公司(Colorcon,Pa.))、HPC、Eudragit®RL、Eudragit®E100、Eudragit®E 12.5、Eudragit®,E PO、Eudragit®NE(例如,NE 30D或NE 40D)以及前述中的两种或更多种的组合。这些聚合物不溶于水性介质,但在与水性流体接触时表现出与pH非依赖性的溶胀。在一些实施例中,将珠粒用在诸如高于5的pH时可溶的pH依赖性聚合物进行包衣。在快速释放珠粒制剂中,密封包衣聚合物以约0%w/w至约40%w/w,诸如约0%w/w至约10%w/w,例如约0%w/w至约3%w/w范围内的量存在。

[0162] 替代性地,出于美学、处理或稳定的目的,将芯用快速崩解或溶解的包衣料进行包衣。合适的材料是聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇、含有游离氨基的聚甲基丙烯酸酯,每一种可以具有或不具有增塑剂,以及具有或不具有抗粘剂或填充剂。通常认为,向芯增重约3%的包衣材料可为该大小范围提供连续包衣。在一些实施例

中,外包衣料是选自但不限于以下的聚合物:HPMC(Opadry®,宾夕法尼亚州的卡乐康公司)、HPC、Eudragit®RL、Eudragit®E100、Eudragit®E 12.5、Eudragit®E PO、Eudragit®NE及其混合物。

[0163] 在一些实施例中,珠粒或珠粒混合物以例如悬浮液使用,灌装到胶囊中,压制成片剂或灌装到小袋中。可以将一种或多种类型的延长释放珠粒混合在一起并封装,或洒在受试者的食物上使用。在一些实施例中,口服固体剂型是这些形式中的任一种。在一些实施例中,剂型是胶囊。在一些实施例中,使用封装机将珠粒配制成胶囊。可能需要各种胶囊大小以适应目标制剂的强度和灌装重量。对于范围为约15mg至约630mg的灌装重量,胶囊大小范围为00至5。

[0164] 该剂型中快速释放和延长释放的珠粒组分的粒度取决于用于制备它们的技术。组分的粒度范围对于粉末技术(混合物、喷雾干燥、分散体等)而言为亚微米至500μm,对于包衣技术(Wurster®、顶部喷雾、底部喷雾、喷雾干燥、挤出、分层等)而言为5至1700μm,对于压片技术而言为1-40毫米(mm)。

[0165] 除了包括镁和苏糖酸根的活性成分外,该剂型还可以包含许多生理上可接受的赋形剂,这部分取决于要使用的延长释放机制。“生理上可接受的”包括当视情况施用于动物或人时,不会产生不利反应、过敏反应或其他不良反应的分子实体和组合物,例如药学上可接受的那些。“生理上可接受的载体”包括胶束、脂质体、微球、纳米纤维及其任何组合。生理上可接受的载体包括任何和所有溶剂、分散介质、包衣料、抗细菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。此类介质和试剂用于生理活性物质的用途是本领域所熟知的。除非任何常规介质或试剂与活性成分不相容,否则考虑将其用于苏糖酸镁组合物中。补充活性成分也可以掺入组合物中。“生理上可接受的盐”包括酸加成盐并且是与诸如盐酸或磷酸等无机酸,或诸如乙酸、草酸、酒石酸、扁桃酸等有机酸形成的。与游离羧基基团形成的盐也可以衍生自无机碱(诸如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、氢氧化钙或氢氧化铁)和有机碱(诸如异丙胺、三甲胺、组氨酸、普鲁卡因等)。配制和施用的一般技术见于“Remington:The Science and Practice of Pharmacy[雷明顿:药学科学与实践],第二十版,”宾夕法尼亚州费城利平科特·威廉斯·威尔金斯出版公司(Lippincott Williams&Wilkins,Philadelphia,Pa.)。片剂、胶囊、丸剂、粉剂、颗粒剂、糖衣丸、凝胶剂、浆液、软膏、溶液栓剂、注射剂、吸入剂和气雾剂是此类制剂的实例。

[0166] 举例来说,可以使用本领域已知的其他方法来制备延长释放的口服制剂。例如,在一些实施例中,本文提供的苏糖酸镁组合物的合适的延长释放形式是基质片剂或胶囊组合物。合适的基质形成材料包括例如蜡(例如,巴西棕榈蜡、蜂蜡、石蜡、地蜡、虫胶蜡、脂肪酸和脂肪醇)、油(例如,氢化植物油)、硬化油或脂肪(例如,硬化菜籽油、蓖麻油、牛脂、棕榈油和大豆油)和聚合物(例如,羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素和聚乙二醇)。其他合适的基质压片材料是微晶纤维素、粉末状纤维素、羟丙基纤维素、乙基纤维素以及其他载体和填充剂。在一些实施例中,片剂含有颗粒、包衣粉剂或小丸。在一些实施例中,片剂是多层的。当活性成分(例如不同形式的镁和苏糖酸根)具有显著不同的药代动力学特征时,多层片剂是有用的。任选地,成品片剂有包衣或无包衣。

[0167] 该包衣组合物通常含有不溶性基质聚合物(按包衣组合物的重量计大约15%-85%)和水溶性材料(例如按包衣组合物的重量计大约15%-85%)。任选地,使用或包括肠

溶性聚合物(按包衣组合物的重量计大约1％-99％)。合适的水溶性材料包括聚合物,诸如聚乙二醇、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇,以及单体材料,诸如糖(例如乳糖、蔗糖、果糖、甘露醇等)、盐(例如氯化钠、氯化钾等)、有机酸(例如富马酸、琥珀酸、乳酸和酒石酸)及其混合物。合适的肠溶聚合物包括羟丙基甲基纤维素、琥珀酸乙酸酯、羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸酯、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸乙酸纤维素酯、偏苯三酸乙酸纤维素、虫胶、玉米醇溶蛋白和含有羧基的聚甲基丙烯酸酯。

[0168] 在一些实施例中,根据包衣共混物的性质,诸如用于施加包衣组合物的主要组分或组分的混合物或溶剂的玻璃化转变温度,使包衣组合物塑化。可以按包衣组合物的重量计添加0％至50％的合适增塑剂,并且包括例如邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙酰化甘油酯、乙酰化柠檬酸酯、癸二酸二丁酯和蓖麻油。如果需要,包衣组合物可以包含填充剂。基于包衣组合物的总重量,按重量计填充剂的量可以为1％至大约99％,并且可以是不溶性材料,诸如二氧化硅、二氧化钛、滑石、高岭土、氧化铝、淀粉、粉末状纤维素、含镁化合物或波拉克林钾(polacrilin potassium)。

[0169] 包衣组合物可以作为在有机溶剂或水性溶剂或其混合物中的溶液或胶乳施加。如果施加溶液,则基于溶解的固体的总重量,按重量计,溶剂以大约25％-99％的量存在。合适的溶剂是水、低级醇、低级氯代烃、酮或其混合物。如果施加胶乳,则基于胶乳中聚合物材料的量,按重量计,溶剂以大约25％-97％的量存在。溶剂可以主要是水。

[0170] 在利用喷雾干燥方法的一些实施例中,将苏糖酸镁和压缩性增强剂(例如,表面活性剂或二氧化硅)的水性分散体与足够体积的热空气一起混合以引起液滴的蒸发和干燥。高度分散的浆液是可泵送的并且能够被雾化。将其喷入温暖的过滤空气流中,该空气流提供热量用于蒸发并将干燥的产品输送到收集装置。然后,空气随排出的水分而耗尽。所得喷雾干燥的粉末颗粒的形状可以近似为球形,并且大小可以相对均匀,从而具有优良的流动性。共同处理的颗粒不一定是均匀或均质的。也可以使用其他干燥技术,诸如快速干燥、环式干燥(ring drying)、微米干燥(micron drying)、托盘干燥、真空干燥、射频干燥以及可能的微波干燥。

[0171] 替代性地,可以将全部或部分赋形剂与活性成分一起进行湿法制粒。代表性的湿法制粒包括将新型赋形剂颗粒装载到合适的制粒机,诸如可从贝克-珀金斯(Baker-Perkins)获得的那些制粒机中,并且诸如使用水性制粒液将颗粒与活性成分一起制粒。在一些实施例中,将新型赋形剂总量的一部分与活性成分湿法制粒,然后将另一部分新型赋形剂添加到颗粒中。在其他实施例中,可以将待添加到赋形剂/活性成分颗粒中的另一部分新型赋形剂替换为本领域技术人员通常使用的其他赋形剂,当然这取决于特定制剂的要求。

[0172] 然后可以将足以制备均匀批次的片剂的量的完整混合物在常规生产规模的压片机中,在该压片机的正常压缩压力例如每平方英寸约1500-10,000磅(lbs/sq in)下进行压片。不应将混合物压缩到在暴露于胃液时在其水合方面存在后续困难的程度。

[0173] 在一些实施例中,本文所述的组合物是使用美国专利号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和6,635,268中描述的配方制备的。

[0174] 除口服剂型外,还可通过任何可用且有效的递送系统将组合物施用于受试者。此

类递送系统包括但不限于肠胃外、透皮、鼻内、舌下、经粘膜、动脉内或皮内施用模式,以含有常规无毒的生理上可接受的载体、佐剂和所需媒介物的剂量单位制剂(诸如贮库或控释制剂)的形式。根据施用途径,可以将组合物配制成栓剂、洗剂、贴剂或装置(例如,可皮下植入的递送装置或吸入泵)。可以针对特定类型的递送来优化组合物。

[0175] 在一些实施例中,苏糖酸镁以气雾剂喷雾制剂的形式从加压包、雾化器或从干粉吸入器中递送。可以在雾化器中使用的合适的推进剂包括例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷和二氧化碳。在加压气雾剂的情况下,可以通过提供阀门来确定剂量以递送调节量的化合物。

[0176] 用于吸入或吹入的组合物包括在药学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和混悬剂,以及粉剂。液体或固体组合物可以含有如上所述的合适的赋形剂。在可接受的溶剂中的组合物可通过使用惰性气体来雾化。雾化溶液可以直接从雾化装置中呼吸,或者可以将雾化装置连接到面罩、塞条或间歇性正压呼吸机上。溶液、混悬剂或粉剂组合物可以从以适当方式递送制剂的装置经口或经鼻施用。

[0177] 在一些实施例中,组合物可以透皮施用,如通常在例如美国专利号5,186,938和6,183,770、4,861,800、6,743,211、6,945,952、4,284,444和WO 89/09051中所述。

[0178] 在一些实施例中,可以通过鼻内、经颊或舌下途径将组合物递送至脑部,而不是通过吸入使活性剂能够通过嗅觉通道转移至CNS并减少全身施用。在美国专利号6,715,485中包括常用于该施用途径的装置。

[0179] 可以使用本领域已知的方法,诸如在例如美国专利号3,992,518、5,660,848、5,756,115、5,422,123、5,601,845、5,912,013和6,194,000中描述的那些方法,进行用于在可皮下植入装置中递送的组合物的制备。

[0180] 实例

[0181] 实例1

[0182] 速释片剂的制备和溶出曲线。

[0183] 讨论了速释片剂(配方A)的实例。配方A的片剂包含作为镁组合物的L-苏糖酸镁(450mg)、作为粘合剂的巴西棕榈蜡、作为润滑剂的硬脂酸镁以及防潮层包衣。巴西棕榈蜡与硬脂酸镁的重量比为12。

[0184]

成分	Mg/片	%,重量/重量
苏糖酸镁	450	77.58
巴西棕榈蜡	120	20.69
硬脂酸镁,NF	10	1.72
总量	580.00	100.00

[0185] 在USPII型(桨式)溶出系统中,以75rpm在约37℃的温度下于0.1N HCl(pH 1.1)或乙酸盐缓冲液(pH 4.5)中,检查以上制备的配方A的片剂的释放曲线。使用HPLC测量苏糖酸随时间的释放量。在图7中示出了在pH 1.1和4.5下的释放曲线。

[0186] 实例2

[0187] 持续释放片剂的制备和溶出曲线。

[0188] 讨论了持续释放片剂的实例(配方B)。配方B的片剂(即持续释放片剂)包含作为镁组合物的L-苏糖酸镁、作为粘合剂的巴西棕榈蜡、作为润滑剂的硬脂酸镁、以及包衣料,该

包衣料包含作为惰性粉末的滑石和氢化植物油。巴西棕榈蜡与硬脂酸镁的重量比为20。还制备了具有450mg L-苏糖酸镁的制剂,其他赋形剂相同。

[0189]

成分	Mg/片	%,重量/重量
苏糖酸镁	500	70.42
巴西棕榈蜡	200	28.17
硬脂酸镁,NF	10	1.41
总量	710	100.00

[0190] 在USPII型(桨式)溶出系统中,以75rpm在约37℃的温度下于0.1N HCl(pH 1.1)、乙酸盐缓冲液(pH 4.5)或磷酸盐缓冲液(pH 6.8)中,检查以上制备的配方B的片剂的释放曲线。使用HPLC测量苏糖酸随时间的释放量。图1A、图1B和图1C中示出了在pH 1.1(表示为114)、4.5(表示为124)和6.8(表示为144)下的释放曲线。

[0191] 实例3

[0192] 控释片剂的制备和溶出曲线。

[0193] 讨论了持续释放片剂制剂的另一实例(配方C)。配方C的片剂(即控释片剂)包含L-苏糖酸镁、作为粘合剂的聚维酮K-90、作为助流剂的微晶纤维素、作为填充剂的胶体二氧化硅、作为可溶胀材料的carbopol和羧甲基纤维素、Starcap淀粉、硬脂酸镁润滑剂和作为惰性粉末的滑石。

[0194]

成分	**Mg/片**	**%，重量/重量**
苏糖酸镁	500.00	67.57
聚维酮 K-90，USP（Plasdone® K-90）	44.4	6.00
微晶纤维素，NF（Avicel PH 102）	77.85	10.52
胶体二氧化硅，NF（CAB - O - SIL® M-5P）	6.22	0.84
Carbopol 974 P	40.7	5.50
羧基甲基纤维素 7 HF，USP	33.30	4.50
Starcap 1500，NF	25.09	3.39
滑石粉，USP	6.22	0.84
硬脂酸镁，NF	6.22	0.84
总量	740.00	100.00

[0195] 在USPII型(桨式)溶出系统中,以75rpm在约37℃的温度下于0.1N HCl(pH 1.1)或乙酸盐缓冲液(pH 4.5)中,检查以上制备的配方C的片剂的释放曲线。使用HPLC测量苏糖酸随时间的释放量。使用ICP-MS测量镁随时间的释放量。图1A、图1B和图1D中示出了在pH 1.1(表示为116)和4.5(表示为126)下的释放曲线。

[0196] 实例4

[0197] 苏糖酸镁剂量的药代动力学研究

[0198] 本实例比较了包含苏糖酸镁的三种剂量形式(配方A、配方B和配方C)的波动指数。

与速释剂型(配方A)相比,延长释放剂型(配方B和配方C)旨在促进活性剂(镁和/或苏糖酸)更缓慢地释放。延长释放剂型旨在提供对于每天给药一次或两次而言足够的活性剂暴露。

[0199] 受试者和方法

[0200] 通过HPLC测定以配方A、配方B或配方C的单一剂型(三片)给药的受试者血浆中的L-苏糖酸浓度。以随机交叉方式,12位男性受试者中的每位受试者接受1350mg或1500mg的配方A、配方B和配方C(相隔3天的洗脱期)。从饱餐后以禁食或进食状态接受单一剂型的受试者中收集血浆。在24小时内在剂型施用时为每位受试者收集十四份血浆样品。

[0201] 使用血浆浓度生成PK曲线并计算24小时内L-苏糖酸镁的暴露总量(AUC_{0-24}),L-苏糖酸的峰值血浆浓度(C_{max}),达到L-苏糖酸的峰值血浆浓度的时间(T_{max})和终末半衰期($T_{1/2}$)。表2中呈现的值是完成全部三个配方给药的所有受试者的平均值。将AUC_{0-24}和C_{max}值归一化为1500mg的有效剂量。将来自于接受了1350mg剂型(各含450mg L-苏糖酸镁的三个片剂)的受试者的任何AUC_{0-24}或C_{max}值乘以10并除以9。C_{max}和T_{max}均为观测值而不是计算的。换句话说,在所有抽血时间点中,对于每个受试者而言,将最高分析浓度视为C_{max},而将相应的时间点视为T_{max}。使用矩形方法计算每个受试者的AUC_{0-24},并使用从0到24小时获得血浆浓度的所有时间点进行左端点近似计算。以下方程式用于计算$T_{1/2}$:

[0202]
$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{\ln 2}{k_e}$$

$$k_e = \frac{ln\, C_{max} - ln\, C_{最后可测浓度}}{(t_{最后可测浓度} - t_{max})}$$

[0203] 其中k_e是消除率常数;

[0204] C是以μg/mL为单位的血浆浓度;并且

[0205] t是以小时(h)为单位的时间。

[0206] 为了计算每条曲线的波动值和偏度,生成理论稳态图以模拟每12小时重复给药。为了计算波动指数,使用给药后前12小时(给药间隔)的浓度数据。通过从稳态最大浓度中减去稳态最小浓度来计算L-苏糖酸的血浆浓度的估计波动。理论上大约24小时达到稳态。

[0207] 偏度,是使用Excel SKEW函数计算的在其均值左右分布的不对称程度的表征。正偏度表示不对称尾部朝更大的正值延伸的分布,而负偏度表示不对称尾部朝更大的负值延伸的分布。为了使用ExcelSKEW函数,x轴需要均匀分布。因此,在12小时内(从稳态曲线开始的12-36小时),每隔1小时针对x值估算y值。

[0208] 表2

[0209]

	配方 A		配方 B		配方 C	
	禁食	进食	禁食	进食	禁食	进食
C_{max}（μg/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}（μg/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
24 小时内的 AUC（μg·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
随食物的 AUC%变化	24.0		54.6		36.2	
波动指数（%）	214.1 ± 7.5	177.8 ± 9.8	201.0 ± 7.0	151.5 ± 9.7	200.1 ± 9.8	185.9 ± 13.3
稳态偏度		0.222		0.128		

[0210]

Cavg	7.1 ± 0.6	8.8 ± 0.5	5.6 ± 0.3	8.3 ± 0.4	6.8 ± 0.6	9.2 ± 0.4

[0211] 表3示出了按患者治疗剂量的浓度标定的浓度。上表示出了得自药代动力学研究的数据(24mg/kg LBM/剂)。表3示出了按17.5mg/kg LBM/剂标定的值。

[0212] 表3

[0213]

	配方 A		配方 B		配方 C	
	禁食	进食	禁食	进食	禁食	进食
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
24 小时内的 AUC（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
Cavg	5.2 ± 0.4	6.4 ± 0.4	4.1 ± 0.2	6.1 ± 0.3	5.0 ± 0.4	6.7 ± 0.3

[0214] 实例5

[0215] 剂量估算。

[0216] 本实例比较了剂型中提供的L-苏糖酸镁的剂量。基于每个受试者的总体重(TBW)和每个受试者的瘦体重(LBM),通过阈值评估L-苏糖酸镁治疗对人类认知能力的影响。

[0217] 在两项实验中,男性和女性受试者每天接受包含L-苏糖酸镁的剂型,持续9-12周。在第一项实验中,将剂型的剂量设置为对应于(1)TBW介于50与70kg之间的受试者每天大约1.5g L-苏糖酸镁(1.5g/天),和(2)TBW介于70与100kg之间的受试者每天大约2g L-苏糖酸镁(2g/天)。介于50-70岁之间的男性和女性受试者施用L-苏糖酸镁12周。施用L-苏糖酸镁

后,通过神经心理学成套测试(NTB)的表现变化来确定在改善总体认知能力方面的功效,神经心理学成套测试由四种经过验证的认知测试组成,包括执行功能、工作记忆、注意力和情节记忆。NTB评分可以表示为临床测试群体来自单项认知测试的组合标准化评分(z评分)的综合评分。

[0218] 在第二项实验中,介于18-55岁之间的男性和女性精神分裂症患者每天接受2g L-苏糖酸镁(2g/天)。施用L-苏糖酸镁9周后,通过MATRICS共识认知成套测试(MCCB)的表现变化来确定在改善总体认知能力方面的功效。MCCB也可以表示为z评分。

[0219] 为了评价两项研究中L-苏糖酸镁的总体效果,使用z值相对于基线的变化将两项研究的数据组合。将受试者分为高剂量组和低剂量组,这两个组基于两项研究中所有受试者按TBW和LBM计的中值剂量/天定义。按TBW计的中值剂量/天为大约24mg/kg TBW/天,按LBM计的中值剂量/天为大约35mg/Kg LBM/天。当以按TBW计的高剂量和低剂量对受试者评分进行分类时,接受高剂量药物(大于24mg/kg TBW/天)的受试者的表现并不比接受低剂量药物(小于24mg/kg TBW/天)的受试者更佳(图4,图表410)。替代性地,当以按LBM计的高剂量和低剂量对受试者评分进行分类时,接受高剂量药物(大于35mg/kg LBM/天)的受试者在总体认知能力方面表现出比接受低剂量药物(小于35mg/kg LBM/天)的受试者显著更高的改善(图4,图表420)。

[0220] 两样本T检验比较了基于TBW和LBM的低剂量组和高剂量组的功效。如表4所示,基于TBW的低剂量组和高剂量组的功效无差异(p=0.81)。另一方面,如表5所示,当按LBM标定时,高剂量组的功效显著高于低剂量组的功效(p=0.02)。这些数据表明剂量应按LBM标定。

[0221] 表4

[0222]

	少于 24 mg/kg TBW/天	***多于 24 mg/kg TBW/天***
平均值	0.555151267	0.658768487
方差	2.024563476	2.190081227
观察结果	28	20
合并方差	2.092929503	
假设平均差	0	
df	46	
t 统计量	-0.244640316	
P（T <= t）单尾	0.403911477	
t 临界单尾	1.678660414	
P（T <= t）双尾	**0.807822954**	
t 临界双尾	2.012895599	

[0223] 表5

[0224]

	少于 35 mg/kg LBM/天	*多于 35 mg/kg LBM/天*
平均值	0.143185114	1.093042495
方差	2.205300506	1.484766019
观察结果	25	23
合并方差	1.860697056	
假设平均差	0	
df	46	
t 统计量	-2.410093383	
P（T <= t）单尾	0.010002298	
t 临界单尾	1.678660414	
P（T <= t）双尾	**0.020004595**	
t 临界双尾	2.012895599	

[0225] 实例6

[0226] 改善情绪和认知

[0227] 本实例比较了包含苏糖酸镁的两种剂型(配方A和配方B)的体内功效,这两种剂型表现出不同的体内血浆浓度曲线。配方B表现出与本文披露的配方A和配方C相比更低的波动指数并且表现出较低的偏度。在改善人类受试者的情绪和认知方面对两种剂型进行了比较。

[0228] 受试者和方法

[0229] 在22位年龄为35-72岁(含)的健康男性和女性受试者中进行了单中心、双盲、随机化、四向交叉研究。知情同意的受试者完成在线问卷以评价他们的睡眠及情绪和认知能力。纳入主观睡眠和情绪不适的受试者。睡眠不适需要包括睡眠维持问题。

[0230] 剂量基于受试者的瘦体重(LBM)。针对于仅夜间给药的单次剂量,剂量为大约20mg/kg LBM/天(全天40mg/kg LBM/天的剂量的一半)。受试者按随机顺序接受L-苏糖酸镁或安慰剂治疗5天,每次相隔2天的洗脱期。包括洗脱期在内的每个研究周期为期一周。

[0231] 周期A:基线(一周不施用)

[0232] 周期B:夜间单次剂量的L-苏糖酸镁配方A(1-3个450mg片剂)。

[0233] 周期C:匹配配方A的安慰剂

[0234] 周期D:夜间单次剂量的L-苏糖酸镁配方B(1-3个450mg片剂)

[0235] 周期E:匹配配方B的安慰剂

[0236] 研究持续时间为35天(从第1天到第35天的最后一个日记条目)。受试者在早晨和晚上以及在每个给药周期结束时(洗脱之前)完成每日睡眠和情绪日记,受试者完成计算机化神经心理学成套测试(NTB)。NTB中包括的认知测试是连线测试(TMT)、数字广度(逆序)、数字符号替换测试(DSST)。

[0237] 每日睡眠日记包括有关睡眠质量和精神焕发的晨间问题,以及有关情绪(焦虑和

抑郁)、影响情绪的外部因素(充满情绪的事件和工作量)的夜间问题。所有日记每天在入睡和醒来的一小时内在线完成。在每个研究周期的第6天,在线完成认知测试。

[0238] 统计方法

[0239] 数据分析中包括15位受试者-完成研究并且其剂量在整个研究中均符合方案的受试者。将个体认知测试评分转换为标准化z评分。使用研究群体的基线值计算z评分。为了生成受试者的综合认知评分,在每个时间点对三个测试中受试者的z评分取平均值。通过多层线性模型比较所有受试者在5个周期(基线期和4个施用期)的综合认知评分。使用以治疗为固定因素并且以年龄、性别、情绪为协变量的一般线性模型(SPSS statistics subscription软件)。使用每个受试者的所有值,将每日睡眠日记中的焦虑和抑郁问题转换为每个受试者的z评分。通过取第3天到第5天的平均值,计算每个周期的焦虑和抑郁评分。在每个研究周期,对每个受试者的焦虑和抑郁z评分取平均值,以生成情绪z评分。通过多层线性模型比较不同施用(基线、MgT配方A、配方B、安慰剂A、安慰剂B)的情绪评分,在该多层线性模型中,治疗是固定因素,而日常情感负荷、工作量和睡眠质量是协变量。p小于0.05视为显著。这项研究的结果示于图5A-图5C。

[0240] 实例7

[0241] 片剂的制备和溶出曲线

[0242] 制备具有两部分颗粒内组分并具有颗粒外组分的片剂剂型(配方D)的另一个实例,如表6所示。

[0243] 表6

[0244]

材料	组成（%）	mg/片（mg）	批次配方（g）	分配量（g）
第 1 部分颗粒内成分				
L-苏糖酸镁	53.20%	532.0	1000.0	不适用
二氧化硅（Aerosil 200 Pharma）	2.00%	20.0	37.6	不适用
Klucel EXF	4.00%	40.0	75.2	不适用
METHOCEL K4M	2.40%	24.0	45.1	不适用
硬脂酸镁	1.00%	10.0	18.8	不适用
小计	**62.6%**	**626.00**	**1176.7**	不适用
第 2 部分颗粒内成分				
巴西棕榈蜡	10.0%	100.0	188.0	不适用
无水磷酸氢钙	10.70%	107.0	201.1	不适用
Klucel EXF	2.00%	20.0	37.6	不适用
METHOCEL K4M	4.70%	47.0	88.3	不适用
硬脂酸镁	0.25%	2.5	4.7	不适用
小计	**27.7%**	**276.5**	**519.7**	不适用
颗粒外成分				
Klucel EXF	9.00%	90.0	169.2	不适用
硬脂酸镁	0.75%	7.5	14.1	不适用
总量	**100.0%**	**1000.0**	**1879.7**	不适用

[0245] 通过预先掺混颗粒内成分中的第1部分和第2部分来制备片剂。然后对每个部分进行辊压并且将这些部分合并。然后添加颗粒外部分，并使用生产规模的压片机在正常压缩压力下形成片剂。

[0246] 在USPII型(桨式)溶出系统中，以75rpm在约37℃的温度下于0.1N HCl(pH 1.1)或乙酸盐缓冲液(pH 4.5)中，检查以上制备的配方D的片剂的释放曲线。使用HPLC测量苏糖酸随时间的释放量。释放曲线示于图6中。

[0247] 制备具有单部分颗粒内组分并具有颗粒外组分的片剂剂型(配方D)的另一个实例，如表7所示。

[0248] 表7

[0249]

材料	组成（%）	mg/片（mg）	批次配方（g）	分配量（g）
颗粒内成分				
L-苏糖酸镁	53.20%	532.0	212.8	212.8
二氧化硅（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
硬脂酸镁	1.00%	10.0	4.0	4.0482
总量	**64.2%**	**642.00**	**256.8**	256.9814
颗粒外成分				
巴西棕榈蜡	10.0%	100.0	40.0	37.6998
无水磷酸氢钙	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
硬脂酸镁	1.00%	10.0	4.0	3.7771
总量	**100.0%**	**1000.0**	**400.0**	**392.05**
OPADRY amb II 88A180040 WHITE	4.00%	不适用	60.0	60.00

[0250] 表8提供了以上制剂的溶出数据。

[0251] 表8

[0252]

制剂	时间（h）				
	1.00	2.00	4.00	6.00	8.00
表 7 的单部分颗粒内/颗粒外制剂	31.66	50.04	75.57	90.62	98.24
表 6 的两部分颗粒内/颗粒外制剂	28.22	45.25	68.84	84.64	94.09
	29.12	46.94	71.91	88.29	98.05

[0253] 具体地,本发明涉及如下技术方案:

[0254] 1.一种包含苏糖酸镁的剂型,该剂型用于治疗有需要的患者的疾病、病症、综合征和/或病状,其中:

[0255] (a)所述苏糖酸镁的镁(Mg)和苏糖酸根(T)中的至少一部分以MgT_2的盐形式存在;

[0256] (b)所述苏糖酸镁以介于约200至6000mg之间的量存在;

[0257] (c)当施用于该有需要的患者时,所述剂型足以提供苏糖酸体内血浆特征,该体内血浆特征包括介于约5μg/mL至约20μg/mL之间的平均C_{avg}。

[0258] 2.如技术方案1所述的剂型,其中来自所述剂型的所述体内血浆特征表现出小于

约170％的波动指数。

[0259] 3.如技术方案1或2所述的剂型,其中来自所述剂型的所述体内血浆特征表现出至少约4.5小时的平均T_{max}。

[0260] 4.一种包含苏糖酸镁的剂型,其中:

[0261] (a)所述苏糖酸镁的镁(Mg)和苏糖酸根(T)中的至少一部分以MgT_2的盐形式存在;

[0262] (b)所述苏糖酸镁以介于约200至6000mg之间的量存在;以及

[0263] (c)来自所述剂型的体内血浆特征表现出小于约170％的波动指数。

[0264] 5.如技术方案1至4中任一项所述的剂型,其中来自所述剂型的所述体内血浆特征表现出小于约0.2的偏度。

[0265] 6.一种包含苏糖酸镁的剂型,其中:

[0266] (a)所述苏糖酸镁的镁(Mg)和苏糖酸根(T)中的至少一部分以MgT_2的盐形式存在;

[0267] (b)所述苏糖酸镁以介于约200至6000mg之间的量存在;以及

[0268] (c)来自所述剂型的体内血浆特征表现出小于约0.2的偏度。

[0269] 7.一种包含苏糖酸镁的剂型,其中:

[0270] (a)所述苏糖酸镁的镁(Mg)和苏糖酸根(T)中的至少一部分以MgT_2的盐形式存在;

[0271] (b)所述苏糖酸镁以介于约200至6000mg之间的量存在;以及

[0272] (c)该苏糖酸镁从该剂型中的所述释放表现出介于约$0.2h^{-1}$与$0.6h^{-1}$之间的一级释放常数,该一级释放常数是由使用USPII型(桨式)溶出系统以75rpm在约37℃的温度下获得的测量值计算得出的。

[0273] 8.如技术方案7所述的剂型,其中该一级释放常数介于$0.25h^{-1}$与$0.45h^{-1}$之间。

[0274] 9.如技术方案7所述的剂型,其中该一级释放常数介于$0.3h^{-1}$与$0.4h^{-1}$之间。

[0275] 10.如前述技术方案中任一项所述的剂型,其中该剂型口服施用于该患者。

[0276] 11.如前述技术方案中任一项所述的剂型,其中该剂型施用于进食状态的患者。

[0277] 12.如前述技术方案中任一项所述的剂型,其中在需要治疗疾病、病症、综合征和/或病状的患者中每12小时给予一次,所述剂型足以提供至少约15mg/kg瘦体重/剂的苏糖酸镁。

[0278] 13.如前述技术方案中任一项所述的剂型,其中在需要治疗疾病病症、综合征和/或病状的患者中每12小时给予一次,所述剂型足以提供约10至30mg/kg瘦体重/剂的苏糖酸镁。

[0279] 14.如技术方案1至12中任一项所述的剂型,其中在需要治疗疾病、病症、综合征和/或病状的患者中,所述剂型足以提供至少约15mg/kg瘦体重/剂/天的苏糖酸镁。

[0280] 15.如技术方案1至12中任一项所述的剂型,其中所述剂型足以提供约20至60mg/kg瘦体重/天的苏糖酸镁。

[0281] 16.如技术方案1至12中任一项所述的剂型,其中所述剂型足以提供至少约30mg/kg瘦体重/天的苏糖酸镁。

[0282] 17.如前述技术方案中任一项所述的剂型,其中所述苏糖酸镁以介于约40％与约77％重量/重量之间的量存在。

[0283] 18.如前述技术方案中任一项所述的剂型,其中所述苏糖酸镁以介于约45％与约70％重量/重量之间的量存在。

[0284] 19.如技术方案18所述的剂型,其中所述苏糖酸镁以约70%的量存在。

[0285] 20.如技术方案18所述的剂型,其中所述苏糖酸镁以约53%的量存在。

[0286] 21.如前述技术方案中任一项所述的剂型,进一步包含巴西棕榈蜡。

[0287] 22.如技术方案21所述的剂型,其中所述巴西棕榈蜡以介于约10%与约30%重量/重量之间的量存在。

[0288] 23.如技术方案22所述的剂型,其中所述巴西棕榈蜡以约10%重量/重量的量存在。

[0289] 24.如技术方案22所述的剂型,其中所述巴西棕榈蜡以约28%重量/重量的量存在。

[0290] 25.如前述技术方案中任一项所述的剂型,进一步包含硬脂酸镁。

[0291] 26.如技术方案25所述的剂型,其中所述硬脂酸镁以介于约1%与约3%重量/重量之间的量存在。

[0292] 27.如技术方案25所述的剂型,其中所述硬脂酸镁以介于约1%与约2%重量/重量之间的量存在。

[0293] 28.如技术方案25所述的剂型,其中所述硬脂酸镁以约1.4%重量/重量的量存在。

[0294] 29.如技术方案25所述的剂型,其中所述硬脂酸镁以约2%重量/重量的量存在。

[0295] 30.如技术方案25所述的剂型,其中所述巴西棕榈蜡与所述硬脂酸镁的重量比大于约12。

[0296] 31.如技术方案25所述的剂型,其中所述巴西棕榈蜡与所述硬脂酸镁的重量比为约20。

[0297] 32.如以上技术方案中任一项所述的剂型,其中该剂型包含颗粒内部分和颗粒外部分。

[0298] 33.如技术方案25所述的剂型,其中该颗粒内部分中所述巴西棕榈蜡与所述硬脂酸镁的重量比介于约5与约12之间。

[0299] 34.如技术方案33所述的剂型,其中该颗粒内部分中所述巴西棕榈蜡与所述硬脂酸镁的重量比为约8。

[0300] 35.如技术方案33所述的剂型,其中该颗粒内部分中所述巴西棕榈蜡与所述硬脂酸镁的重量比为约10。

[0301] 36.如前述技术方案中任一项所述的剂型,其中所述剂型为液体、半液体、半固体或固体。

[0302] 37.如技术方案1至35中任一项所述的剂型,其中所述剂型为凝胶剂、丸剂、片剂、胶囊、珠粒、乳剂、颗粒剂、糊剂、小丸剂、粉剂、糖浆剂、混悬剂、浆液或气雾剂。

[0303] 38.如前述技术方案中任一项所述的剂型,进一步包含另外的试剂。

[0304] 39.如技术方案38所述的剂型,其中所述另外的试剂是药学上可接受的赋形剂。

[0305] 40.如技术方案39所述的剂型,其中所述药学上可接受的赋形剂选自由粘合剂、填充剂、润滑剂、溶出助剂及其任何组合组成的组。

[0306] 41.如技术方案39所述的剂型,其中所述药学上可接受的赋形剂选自由以下各项组成的组:乳糖、微晶纤维素、二氧化硅、二氧化钛、硬脂酸、淀粉、羟基乙酸淀粉钠、聚维酮、预胶化淀粉、交联羧甲基纤维素、乙基纤维素、磷酸二钙、滑石、蔗糖、硬脂酸钙、羟丙基纤维

素、羟丙基甲基纤维素、虫胶、氢化植物油、蜂蜡及其任何组合。

[0307] 42.一种治疗有需要的患者的疾病、病症、综合征和/或病状的方法,该方法包括口服施用如技术方案1至38中任一项所述的剂型。

[0308] 43.如技术方案42所述的方法,其中所述剂型足以为患有疾病、病症、综合征和/或病状的患者提供至少约15mg/kg瘦体重/剂的MgT_2。

[0309] 44.如技术方案42或43所述的方法,进一步包括:

[0310] (a)在施用所述剂型之前测定所述患者中苏糖酸的生理浓度;并且

[0311] (b)在口服施用所述剂型之后,测定所述患者中苏糖酸的至少另一生理浓度。

[0312] 45.如技术方案44所述的方法,其中所述生理浓度为血清浓度、血浆浓度、尿液浓度或脑脊液浓度。

[0313] 46.如技术方案42至45中任一项所述的方法,其中所述剂型每天随食物一起施用两次。

[0314] 47.如技术方案42至45中任一项所述的方法,其中所述患者患有选自以下的疾病、病症、综合征和/或病状:心血管疾病、神经退行性病症、睡眠障碍、神经障碍、神经损伤、发育障碍/自闭症谱系障碍、自身免疫性疾病、遗传病、风湿性疾病、炎性疾病、神经精神病症、癌症、成瘾和物理创伤。

[0315] 48.如技术方案42至47中任一项所述的方法,其中该疾病、病症、综合征和/或病状选自轻度认知损害、短期记忆丧失、长期记忆丧失、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿病、自闭症、精神分裂症、认知能力下降、抑郁症、痴呆、注意力不足过动症(ADHD)、肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、多发性硬化(MS)、糖尿病、心血管疾病、高血压、偏头痛、青光眼、情感障碍、压力、焦虑症、抑郁症、睡眠障碍、精神病、代谢障碍、疲劳、癌症、HIV、肝炎、脊髓损伤、术后恢复、创伤后应激障碍、关节炎、神经性疼痛、炎症、震颤和纤维肌痛。

[0316] 49.一种制备如技术方案1-41中任一项所述的剂型的方法,该方法包括:

[0317] (a)形成包含所述苏糖酸镁和另外的试剂的混合物,其中所述苏糖酸镁的镁(Mg)和苏糖酸根(T)中的至少一部分以MgT_2的盐形式存在;并且

[0318] (b)配制所述混合物以形成所述剂型。

[0319] 虽然本文已经显示和描述了本发明的优选实施例,但是对于本领域技术人员显而易见的是,此类实施例仅以举例的方式提供。并非意在通过说明书中提供的特定实例来限制本发明。虽然已经参考前述说明书描述了本发明,但是本文对实施例的描述和说明并不意在以限制性的意义来解释。在不脱离本发明的情况下,现在本领域技术人员将想到许多改变、变化和取代。此外,应当理解,本发明的所有方面不限于本文所阐述的具体描述、构造或相对比例,其取决于各种条件和变量。应该理解的是,本文所述的本发明的实施例的各种替代方案可用于实践本发明。因此,可以预期的是,本发明还应该覆盖任何此类替代、修改、变化或等同形式。其意图是以下权利要求限定本发明的范围,并且由此覆盖这些权利要求及其等同项范围内的方法和结构。

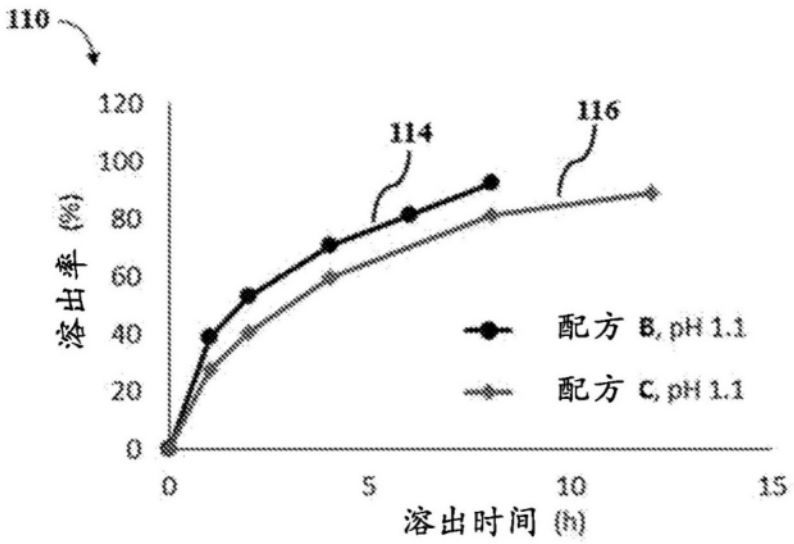

110
120
100
80
60
40
20
0
溶出率 (%)
114
116
配方 B, pH 1.1
配方 C, pH 1.1
0
5
10
15
溶出时间 (h)

图1A

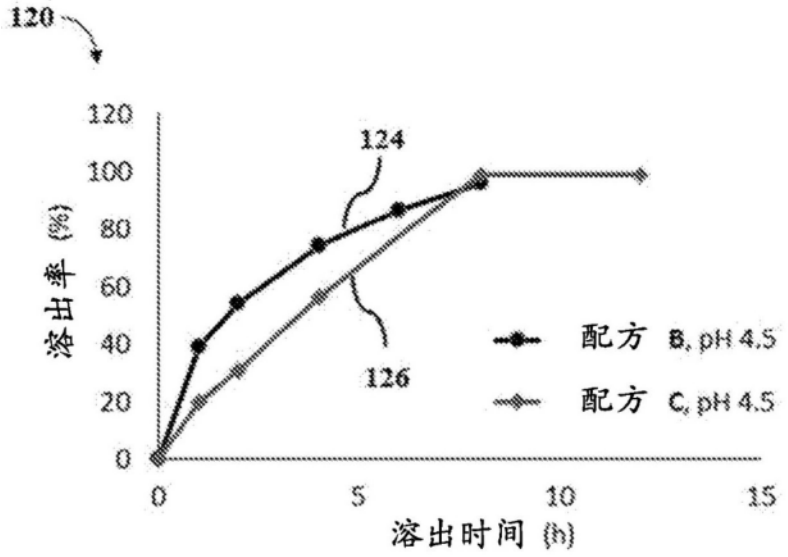

120
120
100
80
60
40
20
0
溶出率 (%)
124
126
配方 B, pH 4.5
配方 C, pH 4.5
0
5
10
15
溶出时间 (h)

图1B

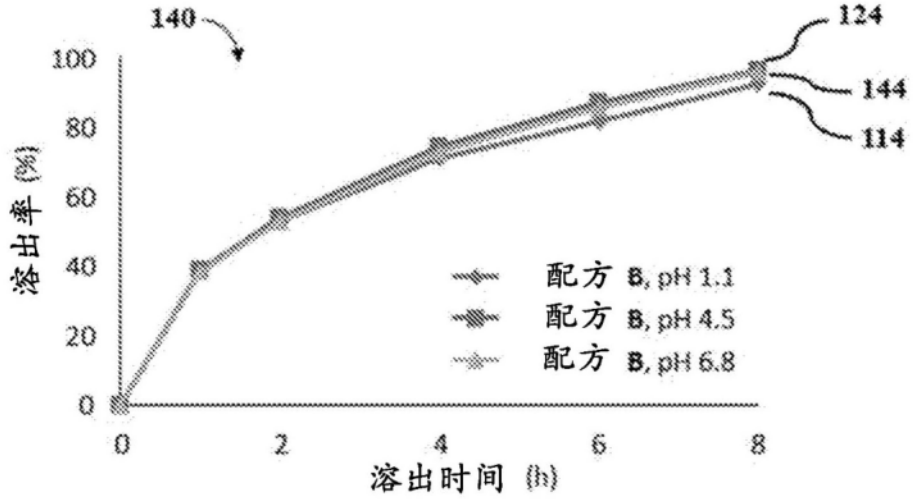

140
124
144
114
100
80
60
40
20
0
溶出率 (%)
配方 B, pH 1.1
配方 B, pH 4.5
配方 B, pH 6.8
0
2
4
6
8
溶出时间 (h)

图1C

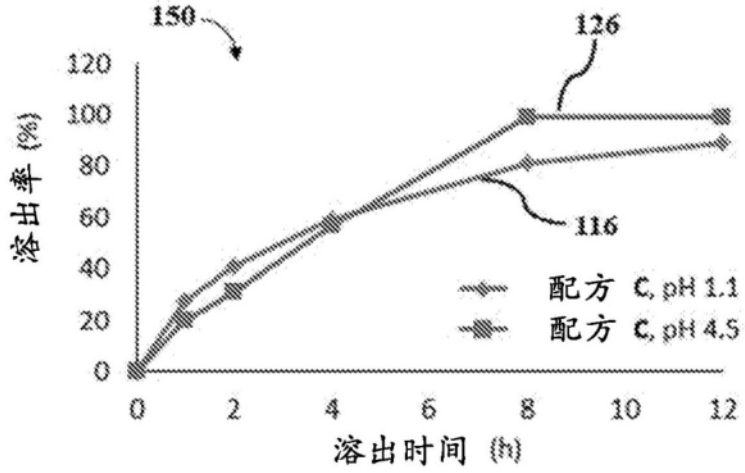

150
126
116
120
100
80
60
40
20
0
溶出率 (%)
配方 C, pH 1.1
配方 C, pH 4.5
0
2
4
6
8
10
12
溶出时间 (h)

图1D

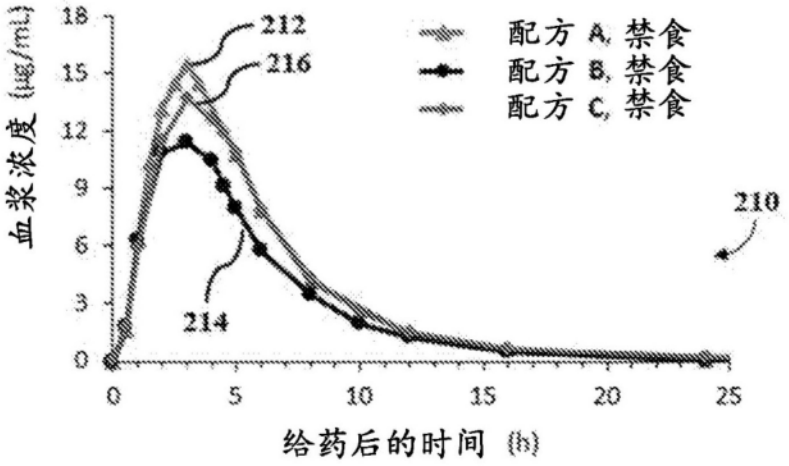

血浆浓度 (μg/mL)
18
15
12
9
6
3
0
0
5
10
15
20
25
给药后的时间 (h)
212
216
214
210
配方 A, 禁食
配方 B, 禁食
配方 C, 禁食

图2A

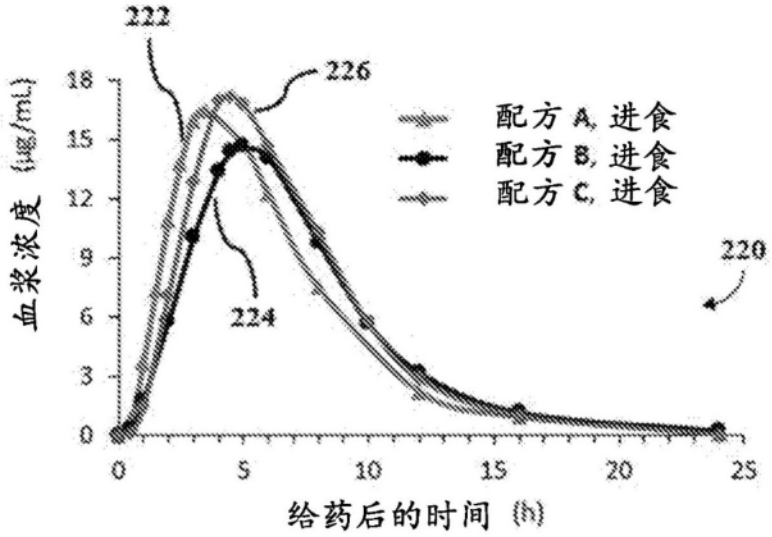

血浆浓度 (μg/mL)
18
15
12
9
6
3
0
0
5
10
15
20
25
给药后的时间 (h)
222
226
224
220
配方 A, 进食
配方 B, 进食
配方 C, 进食

图2B

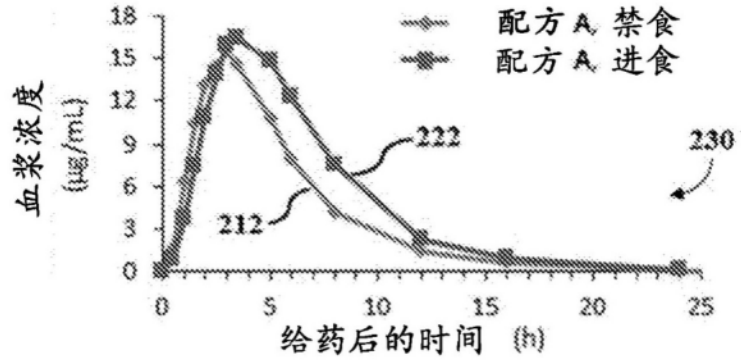

血浆浓度 (μg/mL)
18
15
12
9
6
3
0
0
5
10
15
20
25
给药后的时间 (h)
222
212
230
配方 A, 禁食
配方 A, 进食

图2C

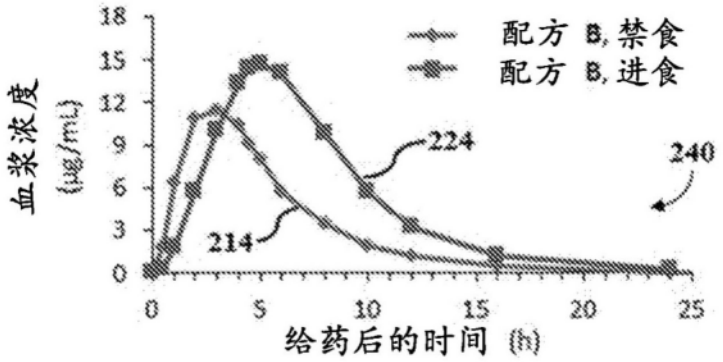

血浆浓度
(μg/mL)
18
15
12
9
6
3
0
0
5
10
15
20
25
给药后的时间 (h)
配方 B, 禁食
配方 B, 进食
224
240
214

图2D

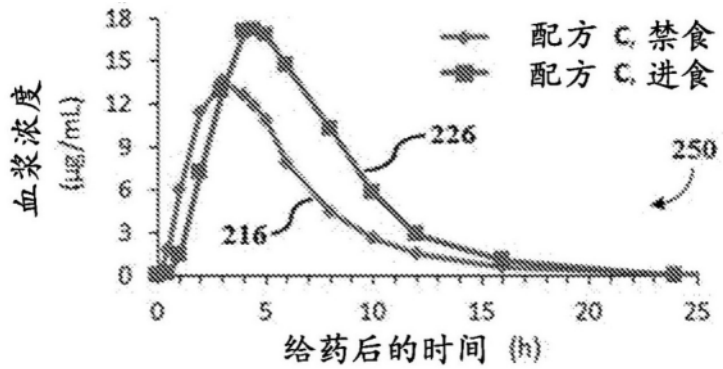

血浆浓度
(μg/mL)
18
15
12
9
6
3
0
0
5
10
15
20
25
给药后的时间 (h)
配方 C, 禁食
配方 C, 进食
226
250
216

图2E

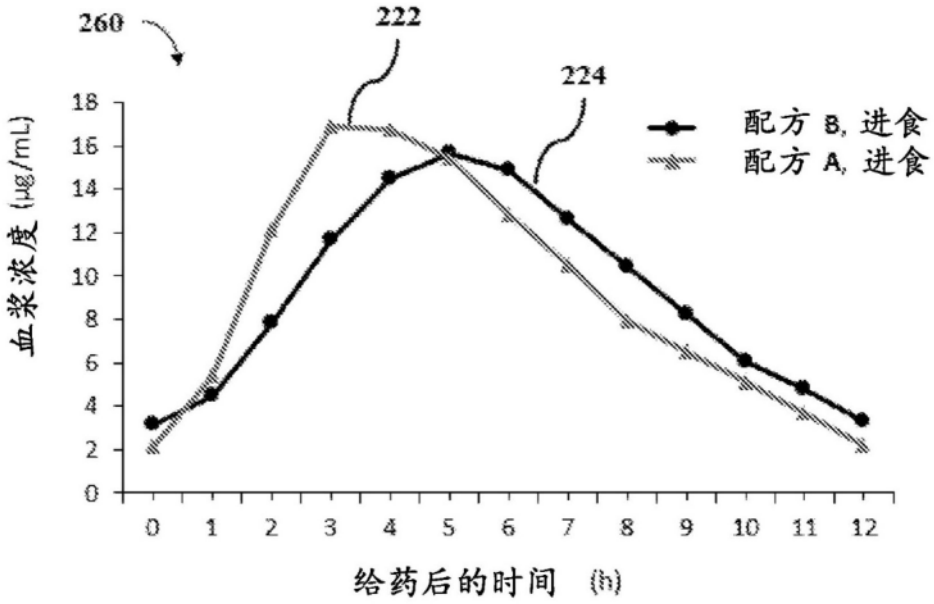

260
222
224
血浆浓度 (μg/mL)
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
给药后的时间 (h)
配方 B, 进食
配方 A, 进食

图2F

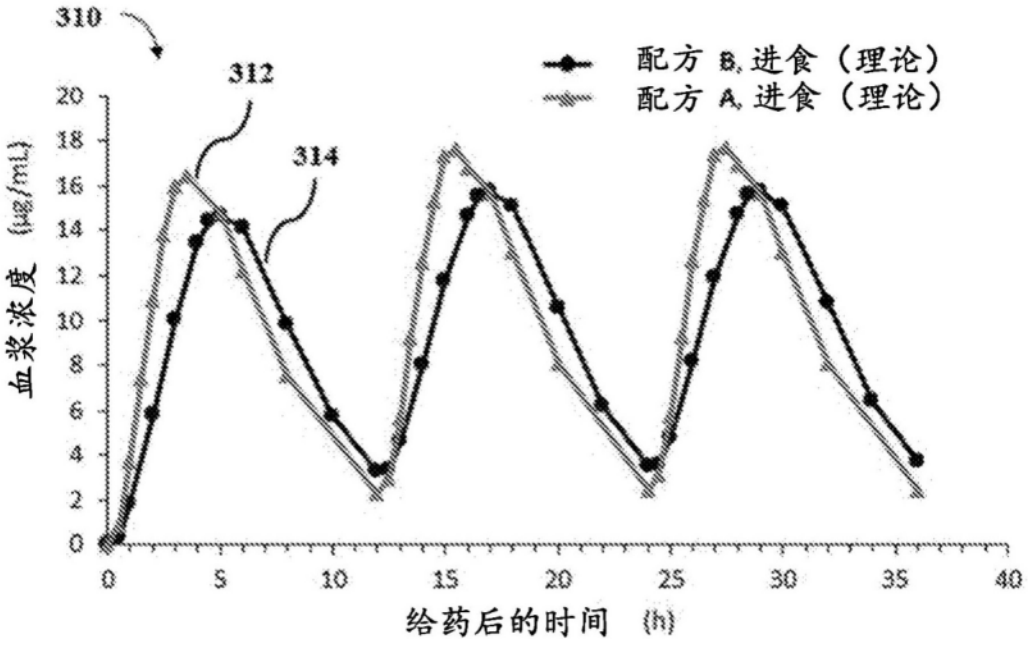

310
312
314
配方 B, 进食（理论）
配方 A, 进食（理论）
血浆浓度 (μg/mL)
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
0
5
10
15
20
25
30
35
40
给药后的时间 (h)

图3

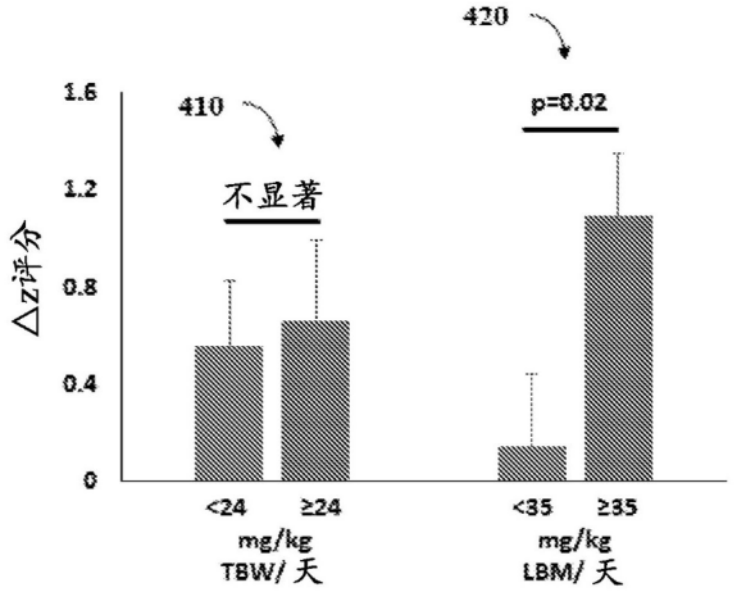

420
410
p=0.02
不显著
ΔZ评分
0
0.4
0.8
1.2
1.6
<24
≥24
mg/kg
TBW/ 天
<35
≥35
mg/kg
LBM/ 天

图4

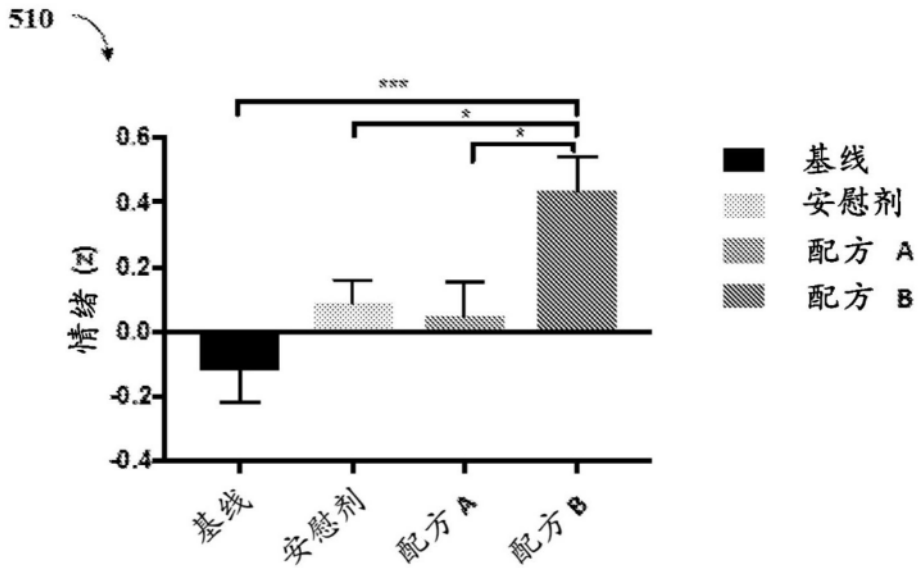

510
***
*
*
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
-0.4
情绪 (z)
基线
安慰剂
配方 A
配方 B
基线
安慰剂
配方 A
配方 B

图5A

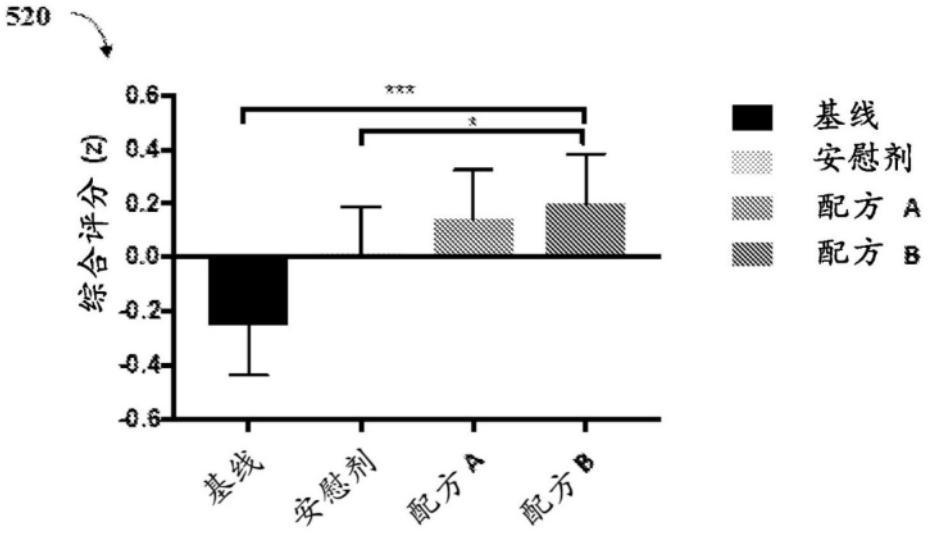

520
***
*
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
综合评分 (z)
基线
安慰剂
配方 A
配方 B
基线
安慰剂
配方 A
配方 B

图5B

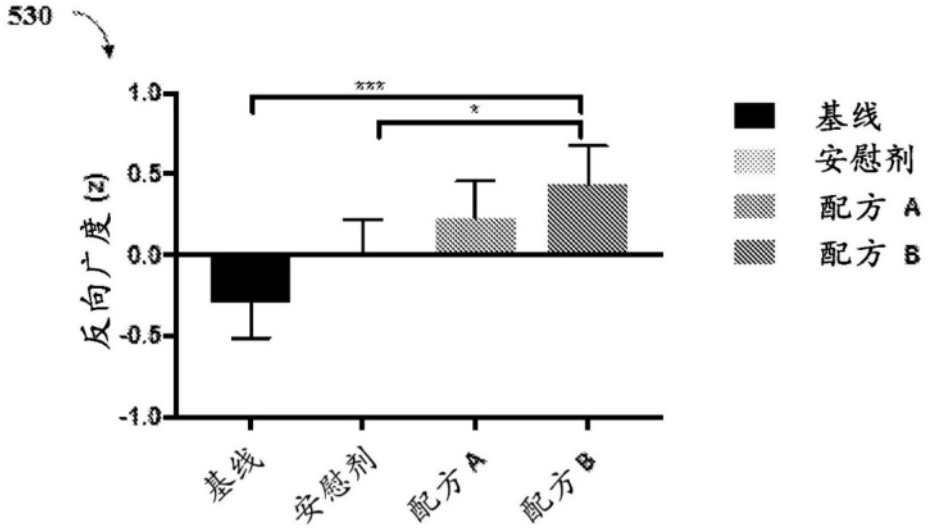

530
1.0
0.5
0.0
-0.5
-1.0
反向广度 (z)
***
*
基线
安慰剂
配方 A
配方 B
基线
安慰剂
配方 A
配方 B

图5C

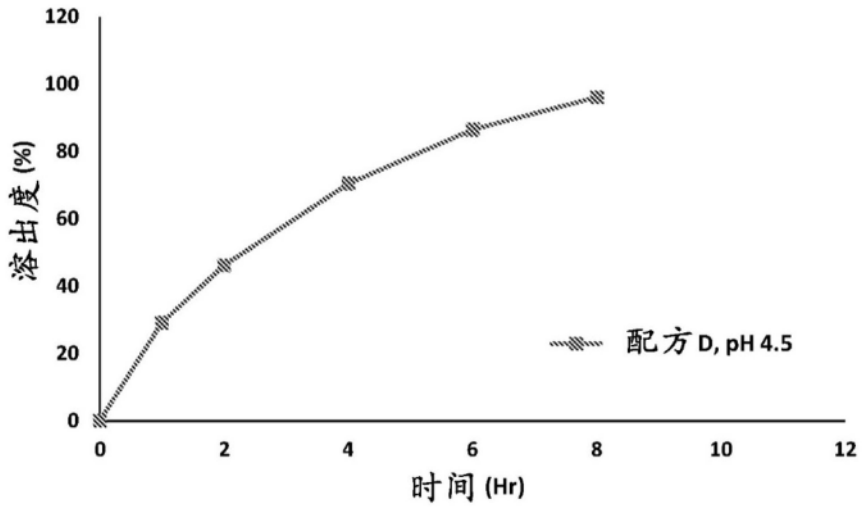

120
100
80
60
40
20
0
溶出度 (%)
0
2
4
6
8
10
12
时间 (Hr)
配方 D, pH 4.5

图6

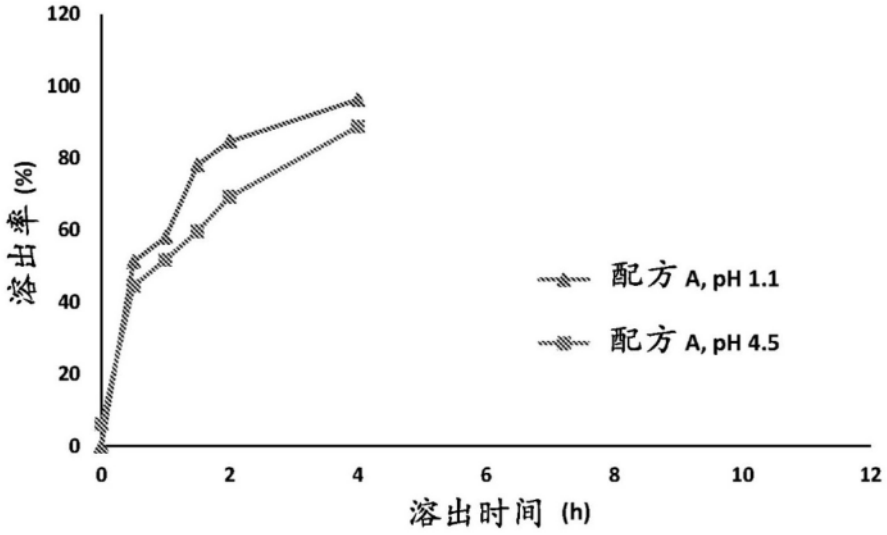

120
100
80
60
40
20
0
溶出率 (%)
0
2
4
6
8
10
12
溶出时间 (h)
配方 A, pH 1.1
配方 A, pH 4.5

图7

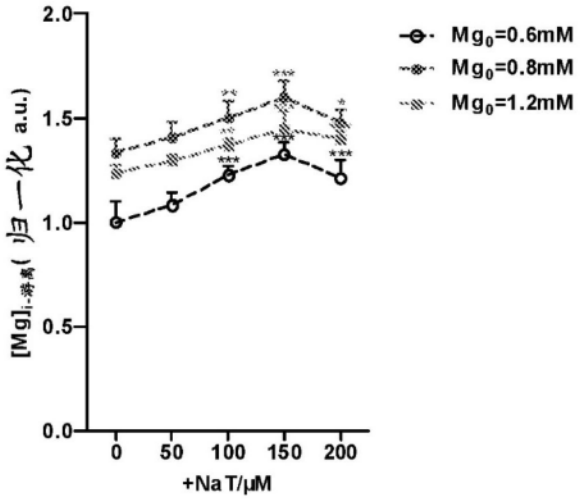

2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
[Mg]i-游离(归一化 a.u.)
0
50
100
150
200
+NaT/μM
Mg0=0.6mM
Mg0=0.8mM
Mg0=1.2mM

图8