

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)**(11) 공개번호** 10-2021-0005662
(43) 공개일자 2021년01월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 33/06 (2006.01) *A61K 31/191* (2006.01)
A61K 31/20 (2006.01) *A61K 9/16* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) *A61P 3/02* (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 33/06 (2013.01)
A61K 31/191 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7033637
(22) 출원일자(국제) 2019년04월24일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년11월23일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/028903
(87) 국제공개번호 WO 2019/209943
국제공개일자 2019년10월31일
(30) 우선권주장
62/662,756 2018년04월25일 미국(US)

(71) 출원인
뉴로센트리아, 인크.
미국, 캘리포니아 94538, 프리몬트, 랜딩 파크웨이 46117

(72) 발명자
리우 귀송
미국 94611 캘리포니아주 오클랜드 마주엘라 드라이브 6154
마오 페이
미국 94545 캘리포니아주 프리몬트 힐크레스트 테라스 703
웨인거 제이슨 그레고리
미국 94521 캘리포니아주 콩코드 윌슨 코트 1683

(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 49 항

(54) 발명의 명칭 **마그네슘 트레오네이트 조성물 및 이의 용도****(57) 요약**

향상된 효능을 갖는 마그네슘 트레오네이트를 포함하는 투여 형태가 제공된다. 또한, 향상된 효능을 갖는 마그네슘 트레오네이트의 약물동태 프로파일이 제공된다. 마그네슘 트레오네이트의 투여 형태 및 약물동태 프로파일은 다양한 질환, 장애, 증후군 및/또는 상태를 치료하는데 사용된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/20 (2013.01)

A61K 9/1652 (2013.01)

A61K 9/1664 (2013.01)

A61P 25/28 (2018.01)

A61P 3/02 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

이를 필요로 하는 환자에서의 질환, 장애, 증후군 및/또는 상태의 치료를 위한, 다음과 같은 마그네슘 트레오네이트를 포함하는 투여 형태:

- (a) 상기 마그네슘 트레오네이트의 마그네슘 (Mg) 및 트레오네이트 (T) 의 적어도 일부는 MgT_2 의 염 형태로 존재하고;
- (b) 상기 마그네슘 트레오네이트는 약 200 내지 6000 mg 의 양으로 존재하며;
- (c) 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 경우, 상기 투여 형태는 약 5 $\mu g/mL$ 내지 약 20 $\mu g/mL$ 의 평균 C_{avg} 를 포함하는 트레오산의 생체내 혈장 프로파일을 제공하는데 충분하다.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 투여 형태로부터의 상기 생체내 혈장 프로파일이 약 170 % 미만인 변동 지수를 나타내는 투여 형태.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 투여 형태로부터의 상기 생체내 혈장 프로파일이 약 4.5 시간 이상의 평균 T_{max} 를 나타내는 투여 형태.

청구항 4

다음과 같은, 마그네슘 트레오네이트를 포함하는 투여 형태:

- (a) 상기 마그네슘 트레오네이트의 마그네슘 (Mg) 및 트레오네이트 (T) 의 적어도 일부는 MgT_2 의 염 형태로 존재하고;
- (b) 상기 마그네슘 트레오네이트는 약 200 내지 6000 mg 의 양으로 존재하며;
- (c) 상기 투여 형태로부터의 생체내 혈장 프로파일은 약 170 % 미만인 변동 지수를 나타낸다.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여 형태로부터의 상기 생체내 혈장 프로파일이 약 0.2 미만인 왜도를 나타내는 투여 형태.

청구항 6

다음과 같은, 마그네슘 트레오네이트를 포함하는 투여 형태:

- (a) 상기 마그네슘 트레오네이트의 마그네슘 (Mg) 및 트레오네이트 (T) 의 적어도 일부는 MgT_2 의 염 형태로 존재하고;
- (b) 상기 마그네슘 트레오네이트는 약 200 내지 6000 mg 의 양으로 존재하며;
- (c) 상기 투여 형태로부터의 생체내 혈장 프로파일은 약 0.2 미만인 왜도를 나타낸다.

청구항 7

다음과 같은, 마그네슘 트레오네이트를 포함하는 투여 형태:

- (a) 상기 마그네슘 트레오네이트의 마그네슘 (Mg) 및 트레오네이트 (T) 의 적어도 일부는 MgT_2 의 염 형태로 존재하고;

(b) 상기 마그네슘 트레오네이트는 약 200 내지 6000 mg 의 양으로 존재하며;

(c) 투여 형태로부터의 마그네슘 트레오네이트의 상기 방출은 약 37 °C 의 온도에서 75 rpm 으로 USP 유형 II (패들) 용해 시스템을 사용하여 수득한 측정으로부터 계산된 약 0.2 h⁻¹ 내지 0.6 h⁻¹ 의 1 차 방출 상수를 나타낸다.

청구항 8

제 7 항에 있어서, 1 차 방출 상수가 약 0.25 h⁻¹ 내지 0.45 h⁻¹ 인 투여 형태.

청구항 9

제 7 항에 있어서, 1 차 방출 상수가 약 0.3 h⁻¹ 내지 0.4 h⁻¹ 인 투여 형태.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태가 환자에게 경구 투여되는 투여 형태.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태가 섭식 상태의 환자에게 투여되는 투여 형태.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여 형태가 질환, 장애, 증후군 및/또는 상태의 치료를 필요로 하는 환자에서 12 시간 마다 제공되는 적어도 약 15 mg/지방 제외 체중 kg/용량의 마그네슘 트레오네이트를 제공하는데 충분한 투여 형태.

청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여 형태가 질환, 장애, 증후군 및/또는 상태의 치료를 필요로 하는 환자에서 12 시간 마다 제공되는 약 10 내지 30 mg/지방 제외 체중 kg/용량의 마그네슘 트레오네이트를 제공하는데 충분한 투여 형태.

청구항 14

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여 형태가 질환, 장애, 증후군 및/또는 상태의 치료를 필요로 하는 환자에서 적어도 약 15 mg/지방 제외 체중 kg/용량/일의 마그네슘 트레오네이트를 제공하는데 충분한 투여 형태.

청구항 15

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여 형태가 약 20 내지 60 mg/지방 제외 체중 kg/일의 마그네슘 트레오네이트를 제공하는데 충분한 투여 형태.

청구항 16

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여 형태가 적어도 약 30 mg/지방 제외 체중 kg/일의 마그네슘 트레오네이트를 제공하는데 충분한 투여 형태.

청구항 17

제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 마그네슘 트레오네이트가 약 40 내지 약 77 % wt/wt 의 양으로 존재하는 투여 형태.

청구항 18

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 마그네슘 트레오네이트가 약 45 내지 약 70 % wt/wt 의 양으로 존재하는 투여 형태.

청구항 19

제 18 항에 있어서, 상기 마그네슘 트레오네이트가 약 70% 의 양으로 존재하는 투여 형태.

청구항 20

제 18 항에 있어서, 상기 마그네슘 트레오네이트가 약 53% 의 양으로 존재하는 투여 형태.

청구항 21

제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서, 카르나우바 왁스를 추가로 포함하는 투여 형태.

청구항 22

제 21 항에 있어서, 상기 카르나우바 왁스가 약 10 내지 약 30 % wt/wt 의 양으로 존재하는 투여 형태.

청구항 23

제 22 항에 있어서, 상기 카르나우바 왁스가 약 10 % wt/wt 의 양으로 존재하는 투여 형태.

청구항 24

제 22 항에 있어서, 상기 카르나우바 왁스가 약 28 % wt/wt 의 양으로 존재하는 투여 형태.

청구항 25

제 1 항 내지 제 24 항 중 어느 한 항에 있어서, 마그네슘 스테아레이트를 추가로 포함하는 투여 형태.

청구항 26

제 25 항에 있어서, 상기 마그네슘 스테아레이트가 약 1% 내지 약 3 % wt/wt 의 양으로 존재하는 투여 형태.

청구항 27

제 25 항에 있어서, 상기 마그네슘 스테아레이트가 약 1% 내지 약 2 % wt/wt 의 양으로 존재하는 투여 형태.

청구항 28

제 25 항에 있어서, 상기 마그네슘 스테아레이트가 약 1.4 % wt/wt 의 양으로 존재하는 투여 형태.

청구항 29

제 25 항에 있어서, 상기 마그네슘 스테아레이트가 약 2 % wt/wt 의 양으로 존재하는 투여 형태.

청구항 30

제 25 항에 있어서, 상기 마그네슘 스테아레이트에 대한 상기 카르나우바 왁스의 중량비가 약 12 초과인 투여 형태.

청구항 31

제 25 항에 있어서, 상기 마그네슘 스테아레이트에 대한 상기 카르나우바 왁스의 중량비가 약 20 인 투여 형태.

청구항 32

제 1 항 내지 제 31 항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태가 과립내 부분 및 과립외 부분을 포함하는 투여 형태.

청구항 33

제 25 항에 있어서, 과립내 부분에서의 상기 마그네슘 스테아레이트에 대한 상기 카르나우바 왁스의 중량비가 약 5 내지 약 12 인 투여 형태.

청구항 34

제 33 항에 있어서, 과립내 부분에서의 상기 마그네슘 스테아레이트에 대한 상기 카르나우바 왁스의 중량비가 약 8 인 투여 형태.

청구항 35

제 33 항에 있어서, 과립내 부분에서의 상기 마그네슘 스테아레이트에 대한 상기 카르나우바 왁스의 중량비가 약 10 인 투여 형태.

청구항 36

제 1 항 내지 제 35 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여 형태가 액체, 반-액체, 반-고체 또는 고체인 투여 형태.

청구항 37

제 1 항 내지 제 35 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여 형태가 겔, 환제, 정제, 캡슐, 비이드, 유헬액, 과립, 페이스트, 프릴, 분말, 시럽, 현탁액, 슬러리 또는 에어로졸인 투여 형태.

청구항 38

제 1 항 내지 제 37 항 중 어느 한 항에 있어서, 추가의 작용제를 추가로 포함하는 투여 형태.

청구항 39

제 38 항에 있어서, 상기 추가의 작용제가 약학적으로 허용 가능한 부형제인 투여 형태.

청구항 40

제 39 항에 있어서, 상기 약학적으로 허용 가능한 부형제가 결합제, 충전제, 윤활제, 용해 보조제, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 투여 형태.

청구항 41

제 39 항에 있어서, 상기 약학적으로 허용 가능한 부형제가 락토오스, 미세 결정질 셀룰로오스, 이산화 규소, 이산화 티탄, 스테아르산, 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트, 포비돈, 알파화 전분, 크로스카르멜로오스, 에틸셀룰로오스, 인산 이칼슘, 탈크, 수크로오스, 칼슘 스테아레이트, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 셀락, 수소화 식물성 오일, 밀랍, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 투여 형태.

청구항 42

제 1 항 내지 제 38 항 중 어느 한 항에 따른 투여 형태를 경구 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서의 질환, 장애, 증후군 및/또는 상태의 치료 방법.

청구항 43

제 42 항에 있어서, 상기 투여 형태가 질환, 장애, 증후군 및/또는 상태를 갖는 환자에 대해 적어도 약 15 mg/지방 제외 체중 kg/용량의 MgT₂ 를 제공하는데 충분한 치료 방법.

청구항 44

제 42 항 또는 제 43 항에 있어서, 하기를 추가로 포함하는 치료 방법:

- (a) 상기 투여 형태를 투여하기 전에, 상기 환자에서의 트레온산의 생리학적 농도를 결정하는 것; 및
- (b) 상기 투여 형태를 경구 투여한 후에, 상기 환자에서의 트레온산의 하나 이상의 추가의 생리학적 농도를 결정하는 것.

청구항 45

제 44 항에 있어서, 상기 생리학적 농도가 혈청 농도, 혈장 농도, 소변 농도 또는 뇌척수액 농도인 치료 방법.

청구항 46

제 42 항 내지 제 45 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여 형태가 음식과 함께 1 일 2 회 투여되는 치료 방법.

청구항 47

제 42 항 내지 제 45 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 심혈관 질환, 신경 변성 장애, 수면 장애, 신경 장애, 신경 손상, 발달 장애/자폐 스펙트럼 장애, 자가 면역 질환, 유전 장애, 류머티스성 질환, 염증성 질환, 신경 정신 장애, 암, 중독, 및 신체적 외상에서 선택되는 질환, 장애, 증후군 및/또는 상태를 앓고 있는 치료 방법.

청구항 48

제 42 항 내지 제 47 항 중 어느 한 항에 있어서, 질환, 장애, 증후군 및/또는 상태가 경도 인지 장애, 단기 기억 상실, 장기 기억 상실, 알츠하이머 병, 파킨슨 병, 헌팅턴 병, 자폐증, 정신 분열증, 인지 기능 저하, 우울증, 치매, 주의력 결핍 과잉 행동 장애 (ADHD), 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 다발성 경화증 (MS), 당뇨병, 심혈관 질환, 고혈압, 편두통, 녹내장, 기분 장애, 스트레스, 불안증, 우울증, 수면 장애, 정신병, 대사 장애, 피로, 암, HIV, 간염, 척수 손상, 수술 후 회복, 외상 후 스트레스 장애, 관절염, 신경병성 통증, 염증, 떨림 및 심 유근통에서 선택되는 치료 방법.

청구항 49

하기를 포함하는, 제 1 항 내지 제 41 항 중 어느 한 항에 따른 투여 형태의 제조 방법:

- (a) 상기 마그네슘 트레오네이트 및 추가의 작용제를 포함하는 혼합물을 형성하는 것 (상기 마그네슘 트레오네이트의 마그네슘 (Mg) 및 트레오네이트 (T) 의 적어도 일부는 MgT₂ 의 염 형태로 존재함); 및
- (b) 상기 혼합물을 제제화하여 상기 투여 형태를 형성하는 것.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 마그네슘은 인체에서 가장 풍부한 미네랄 중 하나이며, 양호한 건강을 유지하는데 여러가지 역할을 한다. 살아있는 세포에서 마그네슘의 역할의 예는 나트륨, 칼륨 및 칼슘과 같은 다른 미네랄의 항상성, 뿐만 아니라, 살아있는 세포에서의 주요 에너지 공급원인 아데노신 트리포스페이트 (ATP) 의 형성, 전달, 저장 및 활용을 포함한다. 인체에서의 마그네슘의 다른 기능은 정상적인 근육 및 신경 활동, 심장 박동, 골 강도 및 면역 체계 건강의 유지를 포함한다.

배경 기술

[0002] 미국에서의 대다수의 사람은 충분한 마그네슘을 섭취하지 않으며, 따라서 마그네슘 결핍이 있을 것으로 추정되었다. 저 마그네슘 혈증을 포함한 마그네슘 결핍은 식이 마그네슘의 부적합한 섭취 또는 마그네슘의 손상된 흡수를 지칭한다. 마그네슘 결핍은 또한 고혈압, 죽상 동맥 경화증, 부정맥, 당뇨병 및 대사 증후군을 포함한 수많은 증상 및 질환과 관련이 있다. 마그네슘 결핍은 또한 치매, 알츠하이머 병 및 우울증을 포함한 신경 장애와 상호 관련이 있을 수 있다.

[0003] 전형적으로, 마그네슘 화합물은 낮은 생체 이용률을 가지며, 중추 신경계 (CNS) 에서 마그네슘 농도를 증가시키는데 비효율적이다. 그러나, 마그네슘 트레오네이트는 다른 마그네슘 화합물에 비해서 높은 생체 이용률을 가지며, 유일하게 CNS 마그네슘 농도를 대폭 증가시킬 수 있다. 구체적으로, 마그네슘 트레오네이트는 적절한 시냅스 기능 및 신경 기능에 중요한 신경 시냅스에서 마그네슘 농도를 증가시킬 수 있다. 연구에 따르면, 마그네슘 트레오네이트는 다수의 질환, 장애, 증후군 및 상태를 완화시킬 수 있는 것으로 나타났다. 예를 들어, 이것은 학습 및 기억을 향상시키고, 신경 정신병적 증상을 감소시키며, 신경병성 통증을 감소시키고, 암세포 성장 및 이동을 예방할 수 있다.

발명의 내용

- [0004] 이를 필요로 하는 환자에서의 질환, 장애, 증후군 또는 상태의 치료를 위한 다음과 같은, 마그네슘 트레오네이트를 포함하는 투여 형태가 제공된다:
- [0005] (a) 마그네슘 트레오네이트의 마그네슘 (Mg) 및 트레오네이트 (T) 의 적어도 일부는 MgT_2 의 염 형태로 존재하고;
- [0006] (b) 마그네슘 트레오네이트는 약 200 내지 6000 mg 의 양으로 존재하며;
- [0007] (c) 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 경우, 투여 형태는 약 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 평균 C_{avg} 를 포함하는 트레오산의 생체내 혈장 프로파일을 제공하는데 충분하다.
- [0008] 또한, 다음과 같은, 마그네슘 트레오네이트를 포함하는 투여 형태가 제공된다:
- [0009] (a) 마그네슘 트레오네이트의 마그네슘 (Mg) 및 트레오네이트 (T) 의 적어도 일부는 MgT_2 의 염 형태로 존재하고;
- [0010] (b) 마그네슘 트레오네이트는 약 200 내지 6000 mg 의 양으로 존재하며;
- [0011] (c) 상기 투여 형태로부터의 생체내 혈장 프로파일은 약 170 % 미만인 변동 지수를 나타낸다.
- [0012] 또한, 다음과 같은, 마그네슘 트레오네이트를 포함하는 투여 형태가 제공된다:
- [0013] (a) 마그네슘 트레오네이트의 마그네슘 (Mg) 및 트레오네이트 (T) 의 적어도 일부는 MgT_2 의 염 형태로 존재하고;
- [0014] (b) 마그네슘 트레오네이트는 약 200 내지 6000 mg 의 양으로 존재하며;
- [0015] (c) 투여 형태로부터의 마그네슘 트레오네이트의 방출은 약 37 °C 의 온도에서 75 rpm 으로 USP 유형 II (패들) 용해 시스템을 사용하여 수득한 측정으로부터 계산된 약 0.2 h^{-1} 내지 0.6 h^{-1} 의 1 차 방출 상수를 나타낸다.
- [0016] 또한, 다음과 같은, 마그네슘 트레오네이트를 포함하는 투여 형태가 제공된다:
- [0017] (a) 마그네슘 트레오네이트의 마그네슘 (Mg) 및 트레오네이트 (T) 의 적어도 일부는 MgT_2 의 염 형태로 존재하고;
- [0018] (b) 마그네슘 트레오네이트는 약 17.5 mg/kg LBM/용량의 양으로 존재하며;
- [0019] (c) 섭식 상태의 환자에게 투여하는 경우, 투여 형태는 다음을 포함하는 트레오산의 생체내 혈장 프로파일을 제공하는데 충분하다:
- [0020] (i) 적어도 약 70 $\mu\text{g} \cdot /\text{mL}$ 의 24 시간에 걸친 평균 AUC (AUC_{0-24});
- [0021] (ii) 약 13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 미만의 평균 C_{max} .
- [0022] 또한, 질환, 장애, 증후군 또는 상태의 치료를 위한, 본원에 기재된 투여 형태의 사용 방법이 제공된다.
- [0023] 또한, 본원에 기재된 투여 형태의 제조 방법이 제공된다.
- [0024] 본 발명의 이들 및 다른 양태는 다음의 상세한 설명을 참조하면 명백해질 것이다. 이를 위해, 본 명세서에서 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 참조로 포함되도록 구체적이고 개별적으로 표시되는 것과 동일한 정도로 본원에 참조로 포함된다.

도면의 간단한 설명

- [0025] 본 발명의 신규한 특징은 첨부된 청구범위에서 구체적으로 설명된다. 본 발명의 원리가 이용되는 예시적인 구현예를 설명하는 하기의 상세한 설명 및 첨부 도면 (또한, 본원에서 "도면" 및 "도") 을 참조하면, 본 발명의 특징 및 이점의 보다 양호한 이해가 수득될 것이다:
 도 1A-1D 는 마그네슘 트레오네이트를 포함하는 투여 형태의 트레오산 용해 프로파일을 나타낸다.

도 2A-2F 는 마그네슘 트레오네이트를 포함하는 투여 형태의 혈장 농도 프로파일을 나타낸다.

도 3 은 마그네슘 트레오네이트를 포함하는 투여 형태의 이론적인 반복 투여로부터의 모델 혈장 농도 프로파일을 나타낸다.

도 4 는 총 체중 (TBW) 투여량 또는 지방 제외 체중 (LBM) 투여량을 기준으로 하는 마그네슘 트레오네이트 투여로 치료한 환자의 신경 심리학적 테스트 배터리 z-스코어를 예시한다.

도 5A-5C 는 마그네슘 트레오네이트를 포함하는 투여 형태를 경구 투여한 인간 대상의 기분 (불안증 및 우울증 z-스코어), 전체적 인지 (작업 기억, 처리 속도 및 인지 유연성으로 이루어진 z-스코어 종합), 및 작업 기억 (숫자 거꾸로 따라하기) 각각을 예시한다.

도 6 은 마그네슘 트레오네이트를 포함하는 투여 형태의 트레온산 용해 프로파일을 나타낸다.

도 7 은 마그네슘 트레오네이트를 포함하는 투여 형태의 트레온산 용해 프로파일을 나타낸다.

도 8 은 마그네슘 트레오네이트에 대한 용량 반응 곡선을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

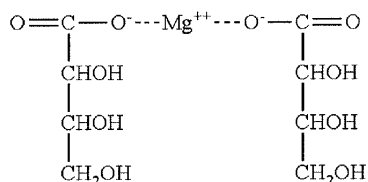
[0026] 본 발명의 바람직한 구현예가 본원에서 제시되고 설명되었지만, 이러한 구현예는 단지 예로서 제공된다는 것이 당업자에게는 명백할 것이다. 본 발명을 벗어나지 않고서, 다양한 변형, 변경 및 치환이 이제 당업자에 의해 일어날 것이다. 본원에 기재된 본 발명의 구현예에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실시하는데 사용될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 이하의 청구범위는 본 발명의 범위를 정의하고, 이들 청구범위 내의 방법 및 구조 및 이들의 균등물은 이에 의해 포함되도록 의도된다.

[0027] 이하의 설명에 있어서, 다양한 구현예에 대한 완전한 이해를 제공하기 위해서 특정한 구체적인 세부 사항이 설명된다. 그러나, 당업자는 본 발명이 이들 세부 사항없이 실시될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 다른 예에 있어서, 충분히 공지된 구조는, 구현예의 설명을 불필요하게 모호하게 하는 것을 피하기 위해서 상세하게 제시하거나 설명하지 않았다. 문맥에서 달리 요구하지 않는 한, 이하의 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐, 단어 "포함한다" 및 이의 변형, 예컨대, "포함하다" 및 "포함하는" 은 개방적이고 포괄적인 의미, 즉, "비제한적으로 포함하는" 으로서 해석되어야 한다. 또한, 본원에서 제공된 제목은 단지 편의를 위한 것이며, 청구된 발명의 범위 또는 의미를 해석하지 않는다.

[0028] 본 명세서 전반에 걸쳐 "하나의 구현예" 또는 "구현예" 또는 "일부 구현예" 또는 "특정한 구현예" 에 대한 언급은, 구현예와 관련하여 기재된 특정한 특징, 구조 또는 특성이 하나 이상의 구현예에 포함된다는 것을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전반에 걸쳐 다양한 곳에서, 문구 "하나의 구현예에 있어서" 또는 "구현예에 있어서" 또는 "일부 구현예에 있어서" 또는 "특정한 구현예에 있어서" 의 출현은 반드시 모두 동일한 구현예를 지칭하는 것은 아니다. 또한, 특정한 특징, 구조 또는 특성은 하나 이상의 구현예에서 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있다.

[0029] 또한, 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 바와 같은, 단수형의 "부정관사" 및 "정관사" 는, 문맥이 명백하게 달리 지시하지 않는 한, 복수의 지시 대상을 포함한다.

[0030] 일반적으로, 용어 "마그네슘 트레오네이트" 는 하기에 제공된 화학식으로 예시된 바와 같이, MgT₂ 의 염 형태를 지칭한다:



[0031]

[0032] 마그네슘 트레오네이트는 또한 마그네슘 L-트레오네이트, 마그네슘 (2R,3S)-2,3,4-트리히드록시부타노에이트, L-트레온산 마그네슘 염 (L-TAMS), MgT, 또는 마그네슘염으로서 지칭될 수 있다.

[0033] 일반적으로, 용어 "트레오네이트" 는 트레오네이트 및/또는 트레오네이트 전구체를 의미한다.

[0034] 일반적으로, 용어 "트레오네이트 전구체" 는, 조성물이 수성 매질에 용해되거나, 또는 효소의 도움이 있거나 또

는 없이, 이온화 또는 가수 분해의 결과로서 섭취되는 경우, 트레오네이트로 용이하게 전환될 수 있는 전구체 분자를 의미한다. 전구체는 트레온산, 트레온산의 에스테르 유도체 또는 트레오네이트, 또는 락톤화 트레온산일 수 있다. 일반적으로, 트레오네이트는 L-트레오네이트를 지칭한다. 예를 들어, L-트레오네이트 전구체는 L-트레온산, L-트레온산의 에스테르 유도체 또는 L-트레오네이트, 또는 락톤화 L-트레온산이다. 일부 구현예에 있어서, D-트레오네이트 또는 이의 전구체가 사용된다.

[0035] 일반적으로, 본원에 기재된 마그네슘-반대 이온 화합물과 관련하여 사용되는 바와 같은, 용어 "**원소 마그네슘**"은 유리 이온으로서 존재하는 마그네슘, 및 하나 이상의 반대 이온과 결합하는 마그네슘의 총량을 지칭한다. 일반적으로, 이러한 용어는 마그네슘-반대 이온 조성물 (예를 들어, 약학 조성물,식이 보충 조성물, 마그네슘-반대 이온 화합물이 보충된 식료품)의 성분인 마그네슘-반대 이온 화합물 이외의 작용제와 결합하는 마그네슘을 지칭하는 것으로 사용되지 않는다. 소량의 마그네슘은 이러한 작용제에 천연적으로 존재할 수 있거나, 또는 다르게는 이러한 작용제와 결합할 수 있다. 예를 들어, 과일 주스 추출물 또는 향미제는, 이것이 유래하는 과일에 천연적으로 존재하는 양의 마그네슘을 포함할 수 있다.

[0036] 일반적으로, 용어 "**생체 이용률**"은, 활성제 또는 이의 활성 형태가 약물 제품 (예를 들어, 경구 투여 형태)으로부터 흡수되어, 작용 부위에서 이용 가능하게 되는 속도 및 정도를 지칭한다. 문헌 [U.S. Code of Federal Regulations, Title 21, Part 320.1 (2001 ed.)]을 참조한다. 경구 투여 형태의 경우, 생체 이용률은 일반적으로 활성 성분이 경구 투여 형태 (예를 들어, 정제)로부터 방출되고, 활성 형태로 전환되며 (활성 성분이 아직 활성 형태가 아닌 경우), 작용 부위로 이동하고, 예를 들어 전신 순환에 의해 흡수되는 과정과 관련이 있다. 경구 투여 형태로 인한 약물 생체 이용률의 변화는 상이한 경구 투여 형태의 투여 후에, 시간에 따른 총 전신 약물 농도를 측정함으로써 결정될 수 있다. 약물 생체 이용률은 곡선 아래의 면적 (AUC)으로서 정의된다. AUC는 질량-시간/부피 (예를 들어, 마이크로그램-시/밀리리터, 또는 $\mu\text{g}\cdot\text{시}/\text{ml}$)의 단위의, 시간에 따른 전신 약물 농도의 통합 측정일 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, AUC는 정의된, 측정 가능한 길이의 시간에 따른 전신 약물 농도의 통합 측정일 수 있다. 경구 투여 형태의 투여 후에, 처음 12 또는 24 시간에 걸친 AUC는 각각 AUC_{0-12} 또는 AUC_{0-24} 로서 지칭될 수 있다.

[0037] 일반적으로, 용어 C_{max} 는 약물의 최고 혈장 농도를 지칭한다.

[0038] 일반적으로, 용어 T_{max} 는 최고 혈장 농도에 도달하는 시간을 지칭한다.

[0039] 일반적으로, 용어 $T_{1/2}$ 또는 최종 반감기는 의사-평형에 도달한 후에, 약물의 혈장 농도를 2로 나누는데 필요한 시간을 지칭한다.

[0040] 일반적으로, 용어 "**인지**"는 정보 또는 지식을 획득, 구성, 이해, 처리 및/또는 사용하는 과정을 지칭한다. 일반적으로, 인지 기능의 향상은, 예를 들어 학습, 정신 작업의 수행, 정보 및/또는 사고, 기억의 보존, 검색 및/또는 사용과 같은 상기 과정의 임의의 측면을 향상시키고, 및/또는 대상의 인지 상태의 저하를 방지하는 것을 지칭한다. 다양한 표준화된 시험이 인지, 인지 기능 및/또는 인지 상태를 평가하기 위해서 사용될 수 있으며, 이로부터의 혜택, 및/또는 이의 필요, 유지 및/또는 향상에 도움이 될 수 있는 대상을 식별하고, 및/또는 이에 관한 치료 효과를 모니터링하기 위해서 사용될 수 있다. 적합한 시험의 예는 Mini-Mental Status Exam (Folstein, 1975), PROSPER 신경 심리학적 테스트 배터리의 구성 요소 (Houx, 2002) 등을 포함한다. 가족력, 연령, 및/또는 다른 요인이 또한 인지, 인지 기능 및/또는 인지 상태로부터의 혜택, 및/또는 이의 필요, 유지 및/또는 향상에 도움이 될 수 있는 대상을 식별하기 위해서 사용될 수 있다.

[0041] 일반적으로, "**용해 프로파일**", 즉, 원하는 시간에 걸친 마그네슘 및/또는 트레온산의 방출 정도는 제어된 조건 하에서, 예를 들어 USP 용해 장치를 사용하여 방출을 측정함으로써, 주어진 시간 동안 편리하게 결정될 수 있다. 바람직한 방출 프로파일은 치료적으로 효과적인 수준의 트레오네이트 및/또는 마그네슘을 제공하면서, 혈류로의 트레온산 및/또는 마그네슘의 흡수 속도를 늦추는 것이다. 연장 방출 프로파일에 대한 표준화된 용해 시험 지침에 따르면, 활성 성분의 용해는 일정 기간에 걸쳐 주어진 간격으로 측정된다. 최소 3 개의 시점이 권장되며, 일반적으로 용해 프로파일의 초기, 중기 및 후기 단계를 포함한다. 마지막 측정은 활성 성분의 적어도 80 퍼센트 (%)가 용해되는 시점보다 빠르지 않아야 한다 (Guidance for Industry, "Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations", Food and Drug Administration, CDER, September 1997, Page 17). 적합한 샘플링이 중요하다: 예를 들어, 1, 2 및 4 시간 제에, 및 그 후 활성 성분의 80%가 방출될 때까지 2 시간 마다 (Guidance for Industry, SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms," Food and Drug Administration, CDER,

September 1997, Page 6). 바람직한 용해 장치는 인식된 회전 속도, 예를 들어 분 당 100 회전으로 사용되는 USP 장치 I (바스켓) 또는 II (패들) 이다 (rpm_ 바스켓의 경우 및 패들의 경우 50-75 rpm) (Guidance for Industry, "Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations", Food and Drug Administration, CDER, September 1997, Page 4). 연장 방출 투여 형태는 연장된 기간에 걸쳐 활성 성분의 방출을 허용한다. 반면, 처음 30 내지 60 분 내에 80 % 이상이 용액에 용해되는 물질은 즉시 방출 (IR) 프로파일로서 간주된다. ("Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms", issued August 1997, Section IV-A).

- [0042] 일반적으로, 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "**용량 비례**" 는 활성 성분의 용량과 이의 생체 이용률 사이의 관계를 지칭한다. 예를 들어, 동일한 조성물의 2 배가 활성 성분의 2 배를 전달하고, 투여 형태의 1 회 용량과 동일한 생체 이용률을 제공하는 경우에, 용량 비례가 존재한다. 용량 비례는 본원에서 상세히 논의된 바와 같은 광범위한 용량에 적용된다.
- [0043] 일반적으로, 활성제와 관련한 용어 "**유효량**" 은 특정한 생물학적 상태, 효과 및/또는 반응을 유도하는데 충분한 활성제의 양을 지칭한다. 이러한 방식으로 효과적인 특정한 작용제의 절대적인 양은, 예를 들어 원하는 생물학적 종점, 작용제 자체, 대상 또는 이의 표적화 부분 등과 같은 다양한 인자에 따라 달라질 수 있다. 활성제의 유효량은 단일 용량으로 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다. 활성제의 유효량에서 기인할 수 있는 생물학적 상태, 효과 또는 반응의 예는, 예를 들어 인지 기능을 포함하는 또는 이와 관련된 과제에 대한 대상의 수행의 유지 및/또는 개선, 인지 기능에 관한 또는 이와 관련된 것을 측정하는 시험에서의 대상의 수행의 유지 및/또는 개선, 인지 기능의 저하 속도의 유지 및/또는 개선 (예를 들어, 늦춤) 등을 포함한다. 성분은 본원에 기재된 임의의 것과 같은, 특정한 목표 또는 목적과 관련된 것과 같은, 적어도 유효량 또는 적어도 효과적인 양을 갖는 것으로 본원에서 설명될 수 있다.
- [0044] 일반적으로, 용어 "**금식 상태**" 는 환자가 표준 식사를 섭취하고, 투여 형태의 투여 전에 약 6 시간 (h), 7 h, 8 h, 9 h, 10 h, 11 h, 12 h, 6 내지 10 h, 8 내지 12 h, 또는 6 내지 16 h 동안 금식하는 대상의 식이 상태를 지칭한다. 환자는 투여 후에 추가로 약 4 시간 금식할 수 있다.
- [0045] 일반적으로, 용어 "**섭식 상태**" 는 환자가 표준 식사를 섭취하고, 약 6 h, 7 h, 8 h, 9 h, 10 h, 11 h, 12 h, 6 내지 10 h, 8 내지 12 h, 또는 6 내지 16 h 동안 금식하고, 투여 형태의 투여 약 30 분 전에 추가의 식사를 섭취하는 대상의 식이 상태를 지칭한다. 환자는 투여 후에 추가로 약 4 시간 금식할 수 있다.
- [0046] 일반적으로, 용어 "**변동 값**" 은 약물의 최고 혈장 농도 (C_{max}) 와, 약물이 투여된 후 및 두번째 용량의 투여 전에 약물이 달성하는 혈장 농도 (C_{min}) 사이의 차이를 지칭한다. 이론에 얽매이지 않고서, 보다 낮은 변동 값은 활성제의 보다 안정된 상태의 생체 이용률을 나타낼 수 있다.
- [0047] 일반적으로, 용어 "**변동 지수**" 는 C_{avg} 의 백분율로서의 변동 값 ($C_{max}-C_{min}$), 즉, $((C_{max}-C_{min})/C_{avg}) * 100 \%$ (C_{avg} 는 AUC/시간 간격을 지칭한다) 를 지칭한다.
- [0048] 일반적으로, 용어 "**변형 방출**" 은 약물을 투여 후에 지연하여 (지연 방출 투여) 또는 연장된 기간 동안 (연장 방출 투여), 또는 신체에서의 특정한 표적 (표적 방출 투여) 에 전달하는 메커니즘을 지칭한다. 연장 방출은 지속 방출 및 제어 방출을 포함한다. 지속 방출은 일정한 속도, 예를 들어 1 차 방출이 아니라, 지속된 기간 동안 약물 방출을 유지하는 것을 지칭한다. 제어 방출은 거의 일정한 속도, 예를 들어 0 차 방출로 지속된 기간 동안 약물 방출을 유지하는 것을 지칭한다.
- [0049] 일반적으로, 용어 "**약물동태**" (PK) 는 의약품이 섭취된 시점부터 체내에서 제거될 때까지의 의약품의 운명에 대한 연구를 지칭한다. 경구 조성물에 대한 이벤트의 순서는 다양한 점막 표면을 통한 흡수, 혈류를 통한 다양한 조직으로의 분포, 간 및 다른 조직에서의 생체 변형, 표적 부위에서의 작용, 및 소변 또는 담즙에서의 약물 또는 대사 산물의 제거를 포함할 수 있다.
- [0050] 일반적으로, 용어 "**생리학적으로 허용 가능한**" 또는 "**약학적으로 허용 가능한**" 은, 예를 들어 연방 또는 주 정부의 규제 기관에 의해 승인되거나, 또는 동물에서, 및 보다 특히 인간에서 사용하기 위해 미국 약전 또는 다른 일반적으로 인정되는 약전에 등재된, 동물 또는 인간에서의 생체내 사용에 생물학적으로 또는 약리학적으로 적합한 것을 지칭한다.
- [0051] 일반적으로, 용어 "**경구 용량**" 또는 "**경구 투여 형태**" 는 활성제로서 마그네슘 (Mg) 및 트레오네이트 (T) 를 함유하는 임의의 경구 투여되는 조성물을 지칭한다. 일부 경우에 있어서, 경구 투여 형태는 단일 유형의 경구

투여 형태 (예를 들어, 정제, 겔 등) 를 포함한다. 단일 유형의 경구 투여 형태 각각은 하나 이상의 단위 용량을 포함할 수 있거나, 또는 1 내지 10 개의 단위 용량 (예를 들어, 1 내지 10 개의 정제), 1 내지 5 개의 단위 용량, 또는 1 내지 3 개의 단위 용량을 포함할 수 있다. 단위 용량은 정제, 환제, 겔, 캡슐, 소프트 젤라틴 캡슐의 형식을 취할 수 있거나, 또는 본원에 개시된 또는 당업계에 공지된 임의의 다른 형식을 취할 수 있다. 일부 경우에 있어서, 경구 투여 형태는 2 개 이상의 유형의 경구 투여 형태 (예를 들어, 환제 및 정제), 또는 2 내지 5 개 유형의 경구 투여 형태를 포함한다. 2 개 이상의 유형의 경구 투여 형태 각각은 하나 이상의 단위 용량 (예를 들어, 환제 및 2 개의 정제, 2 개의 환제 및 정제, 2 개의 환제 및 2 개의 정제 등) 을 포함할 수 있다.

[0052] 일반적으로, 용어 "**전신 약물 농도**" 는 혈액 또는 혈장, 혈청, 소변, 타액, 및/또는 다른 용이하게 샘플링된 체액과 같은 포유류의 체액에서의 약물 농도를 지칭한다. 이 용어는 또한 피부를 포함한, 전신 체액에 의해 잠긴 조직에서의 약물 농도를 포함할 수 있다.

[0053] 일반적으로, 용어 "**왜도**" 는 평균 혈장 농도 값 주위의 혈장 농도 프로파일의 비대칭 정도의 특성화를 지칭한다.

[0054] 일반적으로, 용어 "**대상**" 은 임의의 동물을 지칭한다. 이러한 동물의 예는, 조성물이 실험, 진단, 영양 및/또는 치료 목적으로 투여되는 냉혈 동물, 온혈 동물, 포유류, 사육된 포유류, 영장류, 인간, 및 개인 또는 환자를 비제한적으로 포함한다. 대상 또는 환자는 정상, 양호 또는 우수한 건강, 기분, 인지 및/또는 영양 상태의 대상 또는 환자, 또는 이상, 부족, 손상, 비정상, 장애, 질환 및/또는 영양 부족 상태의 대상 또는 환자를 포함한, 손상된 건강, 기분, 인지 및/또는 영양 상태의 대상 또는 환자일 수 있다. 대상은 고령을 포함한, 임의의 연령일 수 있다.

[0055] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "**정제**" 는 일반적으로 정제, 캐플릿, 소프트 젤라틴 캡슐을 포함한 캡슐, 및 로젠지를 지칭한다.

[0056] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "**치료하다**" 는 이의 모든 동사 형태로, 대상에서의 장애의 하나 이상의 증상을 완화하거나 또는 경감하기 위해서 포함되며, 상기 장애는 예를 들어 통증, 알츠하이머 병, 혈관성 치매 또는 파킨슨 병을 포함한다. 용어 "치료하다" 는 주어진 자극 (예를 들어, 압력, 조직 손상, 저온 등) 에 반응하여 환자가 경험하는 장애의 발현의 강도 및/또는 지속 기간을 완화하거나 또는 경감하는 것을 의미할 수 있다. 예를 들어, 치매와 관련하여, 용어 "치료하다" 는 인지 장애 (예컨대, 기억 및/또는 방향의 장애) 또는 전체적 기능 (일상 생활의 활동, ADL) 의 장애를 완화하거나 또는 경감하고, 및/또는 ADL 또는 인지의 점진적 악화를 늦추거나 또는 되돌리는 것을 의미할 수 있다. 용어 "치료하다" 는 또한 발병을 저지하고, 지연시키며 (즉, 질환의 임상 발현 전의 기간) 및/또는 질환의 전개 또는 악화의 위험을 감소시키는 것을 나타낸다. 용어 "보호하다" 는 대상에서의 질환의 전개 또는 지속 또는 악화를 방지하고, 지연시키거나 치료하며, 또는 적절한 경우, 이들 모두를 의미하기 위해서 본원에서 사용된다. 치매는 알츠하이머 병 (AD), 다운 증후군 및 뇌혈관성 치매 (VaD) 와 같은 신경 변성 질환을 제한없이 포함하는 CNS 장애와 관련이 있다. 용어 "치료" 는 상기에서 정의한 바와 같은 "치료하는" 의 행위를 포함한다.

[0057] 생리학적으로 효과적이기에 충분히 높지만, 임의의 주어진 시간에서, 부작용을 유발하거나 또는 생리학적 효과를 감소시킬 정도로 너무 높지 않은, 혈청 또는 혈장 농도를 원하는 기간 동안 제공하도록 제제화 및/또는 투여되는, 마그네슘 (Mg) 및 트레오네이트 (T) 를 함유하는 투여 형태가 제공된다.

[0058] 마그네슘 트레오네이트에 대한 용량 반응 곡선은 벨 형상을 가지며 (도 8), 따라서 투여량이 특정 지점 이상으로 증가하면 효능이 감소한다. 치료 반응을 달성하기 위한 마그네슘 트레오네이트의 농도 범위는 비교적 작다. 마그네슘 트레오네이트의 이러한 독특한 특성은 주어진 AUC 에 대해, 효능이 혈청 또는 혈장 농도 프로파일의 형상에 의해 영향을 받을 수 있다는 것을 나타낸다. 투여 형태에 대해, 마그네슘 트레오네이트의 지속 방출은 생리학적으로 효과적인 혈액 농도를 유지하면서, 최고 혈장 수준을 감소 및 지연시키는데 사용될 수 있다. 지속 방출 제제는 신속 방출 및 제로-차 제어 방출 투여 형태보다 낮은 변동성을 가지며 (표 2), 따라서 보다 양호한 효능을 제공한다 (예를 들어, 도 5 참조). 또한, 최고 혈청 또는 혈장 수준을 수득하기 위한 시간의 지연 및 치료적으로 효과적인 혈청 또는 혈장 수준에서의 연장된 기간의 결과로서, 투여 빈도는 예를 들어 1 일 1 회 또는 2 회 투여로 감소될 수 있으며, 따라서 대상 적응도 및 순응도를 개선시킨다. 농도 변동의 감소는 또한 이의 최대 시점에서 활성 성분의 농도를 감소시키고, 주어진 기간 동안 치료를 받는 대상에게 더욱 일정한 양의 마그네슘 트레오네이트를 제공한다.

- [0059] 이를 필요로 하는 환자에서의 질환, 장애, 증후군 또는 상태의 치료를 위한 다음과 같은, 마그네슘 트레오네이트를 포함하는 투여 형태가 제공된다:
- [0060] (a) 마그네슘 트레오네이트의 마그네슘 (Mg) 및 트레오네이트 (T) 의 적어도 일부는 MgT_2 의 염 형태로 존재하고;
- [0061] (b) 마그네슘 트레오네이트는 약 200 내지 6000 mg 의 양으로 존재하며;
- [0062] (c) 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 경우, 투여 형태는 약 $5 \mu\text{g/mL}$ 내지 약 $20 \mu\text{g/mL}$ 의 평균 C_{avg} 를 포함하는 트레오네이트의 생체내 혈장 프로파일을 제공하는데 충분하다.
- [0063] 또한, 다음과 같은, 마그네슘 트레오네이트를 포함하는 투여 형태가 제공된다:
- [0064] (a) 마그네슘 트레오네이트의 마그네슘 (Mg) 및 트레오네이트 (T) 의 적어도 일부는 MgT_2 의 염 형태로 존재하고;
- [0065] (b) 마그네슘 트레오네이트는 약 200 내지 6000 mg 의 양으로 존재하며;
- [0066] (c) 상기 투여 형태로부터의 생체내 혈장 프로파일은 약 170 % 미만인 변동 지수를 나타낸다.
- [0067] 또한, 다음과 같은, 마그네슘 트레오네이트를 포함하는 투여 형태가 제공된다:
- [0068] (a) 마그네슘 트레오네이트의 마그네슘 (Mg) 및 트레오네이트 (T) 의 적어도 일부는 MgT_2 의 염 형태로 존재하고;
- [0069] (b) 마그네슘 트레오네이트는 약 200 내지 6000 mg 의 양으로 존재하며;
- [0070] (c) 투여 형태로부터의 마그네슘 트레오네이트의 방출은 약 $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 의 온도에서 75 rpm 으로 USP 유형 II (패들) 용해 시스템을 사용하여 수득한 측정으로부터 계산된 약 0.2 h^{-1} 내지 0.6 h^{-1} 의 1 차 방출 상수를 나타낸다.
- [0071] 또한, 다음과 같은, 마그네슘 트레오네이트를 포함하는 투여 형태가 제공된다:
- [0072] (a) 상기 마그네슘 트레오네이트의 마그네슘 (Mg) 및 트레오네이트 (T) 의 적어도 일부는 MgT_2 의 염 형태로 존재하고;
- [0073] (b) 상기 마그네슘 트레오네이트는 약 200 내지 6000 mg 의 양으로 존재하며;
- [0074] (c) 상기 투여 형태로부터의 생체내 혈장 프로파일은 약 0.2 미만인 왜도를 나타낸다.
- [0075] 또한, 다음과 같은, 마그네슘 트레오네이트를 포함하는 투여 형태가 제공된다:
- [0076] (a) 마그네슘 트레오네이트의 마그네슘 (Mg) 및 트레오네이트 (T) 의 적어도 일부는 MgT_2 의 염 형태로 존재하고;
- [0077] (b) 마그네슘 트레오네이트는 약 $17.5 \text{ mg/kg LBM/용량}$ 의 양으로 존재하며;
- [0078] (c) 섭식 상태의 환자에게 치료 용량으로 투여하는 경우, 투여 형태는 다음을 포함하는 트레오네이트의 생체내 혈장 프로파일을 제공하는데 충분하다:
- [0079] (i) 적어도 약 $70 \mu\text{g} \cdot /\text{mL}$ 의 24 시간에 걸친 평균 AUC (AUC_{0-24}); 및
- [0080] (ii) 약 $13 \mu\text{g/mL}$ 미만의 평균 C_{max} .
- [0081] 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 경구 투여를 위해 제제화된다. 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 약 4.5 시간 이상의 평균 T_{max} 를 포함하는 트레오네이트의 생체내 혈장 프로파일을 제공하는데 충분하다.
- [0082] 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 액체, 반-액체, 반-고체 또는 고체이다. 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 겔, 환제, 정제, 캡슐, 비이드, 유화액, 과립, 페이스트, 프릴, 분말, 시럽, 현탁액, 슬러리 또는 에어로졸이다.
- [0083] 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 적어도 2 개 이상의 단위 용량을 포함하며, 예를 들어 2 개의 정제는 동시에 투여된다. 2 개 이상의 단위 용량을 포함하는 경우, 각각의 단위 용량은 용해 매질에서 실질적으로 동일

한 생체의 용해 프로파일을 나타낸다. 대안적으로, 2 개 이상의 단위 용량을 포함하는 경우, 각각의 단위 용량은 용해 매질에서 상이한 생체의 용해 프로파일을 나타낸다. 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 3 개의 동일한 정제를 포함하며, 3 개의 동일한 정제는 용해 매질에서 실질적으로 동일한 생체의 용해 프로파일을 나타낸다. 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 하나의 정제 및 하나의 캡슐을 포함하며, 상기 정제 및 캡슐은 용해 매질에서 상이한 생체의 용해 프로파일을 나타낸다. 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 2 개 이상의 개별 단위 용량을 포함하며, 각각의 단위 용량은 용해 매질에서 실질적으로 동일한 생체의 용해 프로파일을 나타낸다.

[0084] 일부 구현예에 있어서, 투여 형태로부터의 마그네슘 트레오네이트의 방출은 약 37 °C 의 온도에서 75 rpm 으로 USP 유형 II (패들) 용해 시스템을 사용하여 수득한 측정으로부터 계산된 약 0.2 h⁻¹ 내지 0.6 h⁻¹ 의 1 차 방출 상수를 나타낸다. 일부 구현예에 있어서, 1 차 방출 상수는 약 37 °C 의 온도에서 75 rpm 으로 USP 유형 II (패들) 용해 시스템을 사용하여 수득한 측정으로부터 계산된 약 0.25 내지 0.45 이다. 일부 구현예에 있어서, 1 차 방출 상수는 약 37 °C 의 온도에서 75 rpm 으로 USP 유형 II (패들) 용해 시스템을 사용하여 수득한 측정으로부터 계산된 약 0.3 h⁻¹ 내지 0.4 h⁻¹ 이다.

[0085] 일부 구현예에 있어서, 상기 투여 형태로부터의 생체내 혈장 프로파일은 약 170 % 미만인 변동 지수를 나타낸다. 일부 구현예에 있어서, 상기 투여 형태로부터의 생체내 혈장 프로파일은 약 165 % 미만인 변동 지수를 나타낸다. 일부 구현예에 있어서, 상기 투여 형태로부터의 생체내 혈장 프로파일은 약 160 % 미만인 변동 지수를 나타낸다. 일부 구현예에 있어서, 상기 투여 형태로부터의 생체내 혈장 프로파일은 약 155 % 미만인 변동 지수를 나타낸다.

[0086] 일부 구현예에 있어서, 상기 투여 형태로부터의 생체내 혈장 프로파일은 약 0.2 미만인 왜도를 나타낸다.

[0087] 일부 구현예에 있어서, 1 차 방출 상수는 약 37 °C 의 온도에서 75 rpm 으로 USP 유형 II (패들) 용해 시스템을 사용하여 수득한 측정으로부터 계산된 약 0.25 h⁻¹ 내지 0.45 h⁻¹ 이며, 상기 투여 형태로부터의 생체내 혈장 프로파일은 약 170 % 미만인 변동 지수를 나타낸다. 일부 구현예에 있어서, 1 차 방출 상수는 약 37 °C 의 온도에서 75 rpm 으로 USP 유형 II (패들) 용해 시스템을 사용하여 수득한 측정으로부터 계산된 약 0.3 h⁻¹ 내지 0.4 h⁻¹ 이며, 상기 투여 형태로부터의 생체내 혈장 프로파일은 약 170 % 미만인 변동 지수를 나타낸다.

[0088] 일부 구현예에 있어서, 섭식 상태의 환자에게 투여하는 경우, 투여 형태는 약 14 µg/mL 미만의 평균 변동 값을 포함하는 트레오산의 생체내 혈장 프로파일을 제공하는데 충분하다. 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 약 14 µg/mL, 13 µg/mL, 12 µg/mL, 11 µg/mL, 10 µg/mL, 9 µg/mL, 8 µg/mL, 7 µg/mL, 6 µg/mL, 5 µg/mL, 또는 그 이하보다 적은 평균 변동 값 (C_{max} - C_{min}) 을 제공한다. 일부 구현예에 있어서, 변동 값 (C_{max} - C_{min}) 은 약 14 µg/mL 내지 약 5 µg/mL, 약 12 µg/mL 내지 약 8 µg/mL, 약 11 µg/mL 내지 약 9 µg/mL, 약 11 µg/mL 내지 약 10 µg/mL 이다. 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 투여된 마그네슘 트레오네이트 g 당 약 10 µg/mL 미만의 평균 변동 값을 포함하는 트레오산의 생체내 혈장 프로파일을 제공한다. 일부 구현예에 있어서, 섭식 상태의 환자에게 투여하는 경우, 투여 형태는 투여된 마그네슘 트레오네이트 g 당 약 10 µg/mL 미만의 평균 변동 값을 포함하는 트레오산의 생체내 혈장 프로파일을 제공하는데 충분하다.

[0089] 모델 그래프는 12 시간 마다의 제제 B 의 이론적인 투여가 제제 A (14.2) 보다 낮은 변동 값 (10.9) 을 수득할 수 있다는 것을 나타낸다 (도 3).

[0090] 일부 구현예에 있어서, 용해 매질에서의 투여 형태의 생체의 용해 프로파일은 약 1 시간 내에 약 10 내지 50% 의 범위이다. 일부 구현예에 있어서, 용해 매질에서의 투여 형태의 생체의 용해 프로파일은 약 2 시간 내에 약 10 내지 60% 의 범위이다. 일부 구현예에 있어서, 용해 매질에서의 투여 형태의 생체의 용해 프로파일은 약 4 시간 내에 약 20 내지 80% 의 범위이다. 일부 구현예에 있어서, 용해 매질에서의 투여 형태의 생체의 용해 프로파일은 약 6 시간 내에 약 50 내지 90% 의 범위이다. 일부 구현예에 있어서, 용해 매질에서의 투여 형태의 생체의 용해 프로파일은 약 37 °C 의 온도에서 75 rpm 으로 USP 유형 II (패들) 용해 시스템을 사용하여 측정된 바와 같이, (i) 약 1 시간 내에 약 10 내지 50%, (ii) 약 2 시간 내에 약 10 내지 60%, (iii) 약 4 시간 내에 약 20 내지 80%, (iv) 약 6 시간 내에 약 50 내지 90%, 및 (v) 약 8 시간 내에 약 80% 이상의 범위이다.

[0091] 일부 구현예에 있어서, 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 경우, 투여 형태는 약 5 µg/mL 내지 약 20 µg/mL

의 평균 C_{avg} 를 포함하는 트레온산의 생체내 혈장 프로파일을 제공하는데 충분하다. 일부 구현예에 있어서, 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 경우, 투여 형태는 약 $5 \mu\text{g/mL}$ 내지 약 $15 \mu\text{g/mL}$ 의 평균 C_{avg} 를 포함하는 트레온산의 생체내 혈장 프로파일을 제공하는데 충분하다.

[0092] 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 $17.5 \text{ mg/kg LBM/용량}$ 의 투여량을 기준으로, 적어도 약 $55 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 의 평균 AUC_{0-24} 를 포함하는 트레온산의 생체내 혈장 프로파일을 제공한다. 일부 구현예에 있어서, 섭식 상태의 환자에게 투여하는 경우, 투여 형태는 $17.5 \text{ mg/kg LBM/용량}$ 의 투여량을 기준으로, 적어도 약 $55 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 의 평균 AUC_{0-24} 를 포함하는 트레온산의 생체내 혈장 프로파일을 제공하는데 충분하다. 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 생체내에서 투여되는 경우, 적어도 약 $50 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, $80 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, $90 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, $100 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, $110 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, $120 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, $130 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, $140 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, $150 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, $160 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, $170 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, $180 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, $190 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, $200 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, $300 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, $400 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, $500 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, 또는 그 이상의 24 시간에 걸친 평균 AUC (AUC_{0-24}) 를 포함하는 트레온산의 생체내 혈장 프로파일을 제공하도록 제제화된다. 일부 구현예에 있어서, AUC_{0-24} 는 약 $100 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 내지 약 $500 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, 약 $100 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 내지 약 $200 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, 또는 약 $103 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 내지 약 $120 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이다. 일부 구현예에 있어서, 섭식 상태 대 금식 상태에서 측정된 AUC_{0-24} 사이의 % 변동 ($(AUC_{0-24} \text{ 섭식} - AUC_{0-24} \text{ 금식}) / AUC_{0-24} \text{ 금식}$) 은 적어도 50%, 100%, 150%, 또는 그 이상보다 높다. 일부 구현예에 있어서, 섭식 상태 대 금식 상태에서 측정된 AUC_{0-24} 사이의 절대 변동은 적어도 약 $20 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, $25 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, $30 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, $35 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, 또는 그 이상이다.

[0093] 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 $17.5 \text{ mg/kg LBM/용량}$ 의 투여량을 기준으로, 약 $13 \mu\text{g/mL}$ 미만의 평균 C_{max} 를 포함하는 트레온산의 생체내 혈장 프로파일을 제공한다. 일부 구현예에 있어서, 섭식 상태의 환자에게 투여하는 경우, 투여 형태는 $17.5 \text{ mg/kg LBM/용량}$ 의 투여량을 기준으로, 약 $13 \mu\text{g/mL}$ 미만의 평균 C_{max} 를 포함하는 트레온산의 생체내 혈장 프로파일을 제공하는데 충분하다.

[0094] 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 약 $12 \mu\text{g/mL}$, $11 \mu\text{g/mL}$, $10 \mu\text{g/mL}$, $9 \mu\text{g/mL}$, $8 \mu\text{g/mL}$, $7 \mu\text{g/mL}$, $6 \mu\text{g/mL}$, 또는 $5 \mu\text{g/mL}$ 미만의 평균 C_{max} 를 포함하는 트레온산의 생체내 혈장 프로파일을 제공한다. 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 약 $17 \mu\text{g/mL}$ 내지 약 $10 \mu\text{g/mL}$, 약 $17 \mu\text{g/mL}$ 내지 약 $15 \mu\text{g/mL}$, 약 $16 \mu\text{g/mL}$ 내지 약 $10 \mu\text{g/mL}$, 약 $16 \mu\text{g/mL}$ 내지 약 $12 \mu\text{g/mL}$ 의 평균 C_{max} 를 포함하는 트레온산의 생체내 혈장 프로파일을 제공한다.

[0095] 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 적어도 약 4.5 시간 (h), 5 h, 5.5 h, 6 h, 6.5 h, 7 h, 7.5 h, 8 h, 8.5 h, 9 h, 9.5 h, 10 h, 또는 그 이상의 평균 T_{max} 를 포함하는 트레온산의 생체내 혈장 프로파일을 제공한다.

[0096] 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 질환, 장애, 증후군 또는 상태의 치료를 필요로 하는 환자에서 12 시간 마다 제공되는 적어도 약 15 내지 30 mg/지방 제외 체중 kg/용량의 마그네슘 트레오네이트 ($30-60 \text{ mg/kg LBM/일}$) 를 제공하는데 충분하다. 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 질환, 장애, 증후군 또는 상태의 치료를 필요로 하는 환자에서 12 시간 마다 제공되는 적어도 약 15 mg/지방 제외 체중 kg/용량의 마그네슘 트레오네이트를 제공하는데 충분하다. 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 질환, 장애, 증후군 또는 상태의 치료를 필요로 하는 환자에서 24 시간 마다 제공되는 적어도 약 15 mg/지방 제외 체중 kg/용량의 마그네슘 트레오네이트를 제공하는데 충분하다. 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 질환, 장애, 증후군 및/또는 상태의 치료를 필요로 하는 환자에서 24 시간 마다 제공되는 약 10 내지 30 mg/지방 제외 체중 kg/용량의 마그네슘 트레오네이트를 제공하는데 충분하다. 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 적어도 약 30 mg/지방 제외 체중 kg/일의 마그네슘 트레오네이트를 제공하는데 충분하다. 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 약 20 내지 60 mg/지방 제외 체중 kg/일의 마그네슘 트레오네이트를 제공하는데 충분하다.

[0097] 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 마그네슘 트레오네이트를 약 35 mg/kg LBM/일 내지 약 50 mg/kg LBM/일 의 양으로 제공하는데 충분하다. 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 마그네슘 트레오네이트를 적어도 약 35 mg/kg LBM/일 의 양으로 제공하는데 충분하다. 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 마그네슘 트레오네이트를 최대 약 50 mg/kg LBM/일 의 양으로 제공하는데 충분하다. 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 마그네슘 트레오네이트를 약 35 mg/kg LBM/일 내지 약 36 mg/kg LBM/일 , 약 35 mg/kg LBM/일 내지 약 37 mg/kg LBM/일 , 약 35 mg/kg LBM/일 내지 약 38 mg/kg LBM/일 , 약 35 mg/kg LBM/일 내지 약 39 mg/kg LBM/일 , 약 35 mg/kg LBM/일 내지 약 40 mg/kg LBM/일 , 약 35 mg/kg LBM/일 내지 약 42 mg/kg LBM/일 , 약 35 mg/kg LBM/일 내지 약 44 mg/kg LBM/일 , 약 35 mg/kg LBM/일 내지 약 46 mg/kg LBM/일 , 약 35 mg/kg LBM/일 내지 약 48 mg/kg LBM/일 ,

약 35 mg/kg LBM/일 내지 약 50 mg/kg LBM/일, 약 36 mg/kg LBM/일 내지 약 37 mg/kg LBM/일, 약 36 mg/kg LBM/일 내지 약 38 mg/kg LBM/일, 약 36 mg/kg LBM/일 내지 약 39 mg/kg LBM/일, 약 36 mg/kg LBM/일 내지 약 40 mg/kg LBM/일, 약 36 mg/kg LBM/일 내지 약 42 mg/kg LBM/일, 약 36 mg/kg LBM/일 내지 약 44 mg/kg LBM/일, 약 36 mg/kg LBM/일 내지 약 46 mg/kg LBM/일, 약 36 mg/kg LBM/일 내지 약 48 mg/kg LBM/일, 약 36 mg/kg LBM/일 내지 약 50 mg/kg LBM/일, 약 37 mg/kg LBM/일 내지 약 38 mg/kg LBM/일, 약 37 mg/kg LBM/일 내지 약 39 mg/kg LBM/일, 약 37 mg/kg LBM/일 내지 약 40 mg/kg LBM/일, 약 37 mg/kg LBM/일 내지 약 42 mg/kg LBM/일, 약 37 mg/kg LBM/일 내지 약 44 mg/kg LBM/일, 약 37 mg/kg LBM/일 내지 약 46 mg/kg LBM/일, 약 37 mg/kg LBM/일 내지 약 48 mg/kg LBM/일, 약 37 mg/kg LBM/일 내지 약 50 mg/kg LBM/일, 약 38 mg/kg LBM/일 내지 약 39 mg/kg LBM/일, 약 38 mg/kg LBM/일 내지 약 40 mg/kg LBM/일, 약 38 mg/kg LBM/일 내지 약 42 mg/kg LBM/일, 약 38 mg/kg LBM/일 내지 약 44 mg/kg LBM/일, 약 38 mg/kg LBM/일 내지 약 46 mg/kg LBM/일, 약 38 mg/kg LBM/일 내지 약 48 mg/kg LBM/일, 약 38 mg/kg LBM/일 내지 약 50 mg/kg LBM/일, 약 39 mg/kg LBM/일 내지 약 40 mg/kg LBM/일, 약 39 mg/kg LBM/일 내지 약 42 mg/kg LBM/일, 약 39 mg/kg LBM/일 내지 약 44 mg/kg LBM/일, 약 39 mg/kg LBM/일 내지 약 46 mg/kg LBM/일, 약 39 mg/kg LBM/일 내지 약 48 mg/kg LBM/일, 약 39 mg/kg LBM/일 내지 약 50 mg/kg LBM/일, 약 40 mg/kg LBM/일 내지 약 42 mg/kg LBM/일, 약 40 mg/kg LBM/일 내지 약 44 mg/kg LBM/일, 약 40 mg/kg LBM/일 내지 약 46 mg/kg LBM/일, 약 40 mg/kg LBM/일 내지 약 48 mg/kg LBM/일, 약 40 mg/kg LBM/일 내지 약 50 mg/kg LBM/일, 약 42 mg/kg LBM/일 내지 약 44 mg/kg LBM/일, 약 42 mg/kg LBM/일 내지 약 46 mg/kg LBM/일, 약 42 mg/kg LBM/일 내지 약 48 mg/kg LBM/일, 약 42 mg/kg LBM/일 내지 약 50 mg/kg LBM/일, 약 44 mg/kg LBM/일 내지 약 46 mg/kg LBM/일, 약 44 mg/kg LBM/일 내지 약 48 mg/kg LBM/일, 약 44 mg/kg LBM/일 내지 약 50 mg/kg LBM/일, 약 46 mg/kg LBM/일 내지 약 48 mg/kg LBM/일, 약 46 mg/kg LBM/일 내지 약 50 mg/kg LBM/일, 또는 약 48 mg/kg LBM/일 내지 약 50 mg/kg LBM/일의 양으로 제공하는데 충분하다. 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 마그네슘 트레오네이트를 약 35 mg/kg LBM/일, 약 36 mg/kg LBM/일, 약 37 mg/kg LBM/일, 약 38 mg/kg LBM/일, 약 39 mg/kg LBM/일, 약 40 mg/kg LBM/일, 약 42 mg/kg LBM/일, 약 44 mg/kg LBM/일, 약 46 mg/kg LBM/일, 약 48 mg/kg LBM/일, 또는 약 50 mg/kg LBM/일의 양으로 제공하는데 충분하다.

[0098] 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 마그네슘 트레오네이트를 적어도 약 24 mg/kg TBW/일, 25 mg/kg TBW/일, 26 mg/kg TBW/일, 27 mg/kg TBW/일, 28 mg/kg TBW/일, 29 mg/kg TBW/일, 30 mg/kg TBW/일, 31 mg/kg TBW/일, 32 mg/kg TBW/일, 33 mg/kg TBW/일, 34 mg/kg TBW/일, 35 mg/kg TBW/일, 또는 그 이상의 양으로 제공하는데 충분하다. 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 마그네슘 트레오네이트를 최대 약 35 mg/kg TBW/일, 34 mg/kg TBW/일, 33 mg/kg TBW/일, 32 mg/kg TBW/일, 31 mg/kg TBW/일, 30 mg/kg TBW/일, 29 mg/kg TBW/일, 28 mg/kg TBW/일, 27 mg/kg TBW/일, 26 mg/kg TBW/일, 25 mg/kg TBW/일, 24 mg/kg TBW/일, 또는 그 이하의 양으로 제공하는데 충분하다.

[0099] 일부 구현예에 있어서, MgT₂ 는 중량 기준으로 적어도 약 20 밀리그램 (mg) 의 마그네슘 (Mg) 과 동일한 양으로 존재한다. 일부 구현예에 있어서, 마그네슘 (Mg) 은 중량 기준으로 약 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 또는 그 이상보다 많은 양으로 존재한다. 일부 구현예에 있어서, 마그네슘 (Mg) 은 약 1 중량% 초과, 5 중량% 초과, 또는 약 7 중량% 초과 양으로 존재한다. 일부 구현예에 있어서, 원형 정제의 평균 정제 크기는 약 10 mg 내지 150 mg 원소 Mg 이고, 캡슐-형상 정제의 평균 정제 크기는 약 20 mg 내지 200 mg 원소 Mg 이다.

[0100] 일부 구현예에 있어서, 트레오네이트 (T) 와 마그네슘 (Mg) 사이의 몰비는 약 0.1 이상 내지 2 이다.

[0101] 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 마그네슘 트레오네이트를 약 200 mg 이상의 양으로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 마그네슘 트레오네이트를 약 6,000 mg 이하의 양으로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 마그네슘 트레오네이트를 약 200 mg 내지 약 6,000 mg 의 양으로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 마그네슘 트레오네이트는 약 200 내지 4000 mg 의 양으로 존재한다. 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 마그네슘 트레오네이트를 약 200 mg 내지 약 300 mg, 약 200 mg 내지 약 400 mg, 약 200 mg 내지 약 500 mg, 약 200 mg 내지 약 1,000 mg, 약 200 mg 내지 약 1,500 mg, 약 200 mg 내지 약 2,000 mg, 약 200 mg 내지 약 2,500 mg, 약 200 mg 내지 약 3,000 mg, 약 200 mg 내지 약 4,000 mg, 약 200 mg 내지 약 5,000 mg, 약 200 mg 내지 약 6,000 mg, 약 300 mg 내지 약 400 mg, 약 300 mg 내지 약 500 mg, 약 300 mg 내지 약 1,000 mg, 약 300 mg 내지 약 1,500 mg, 약 300 mg 내지 약 2,000 mg, 약 300 mg 내지 약 2,500 mg, 약 300 mg 내지 약 3,000 mg, 약 300 mg 내지 약 4,000 mg, 약 300 mg 내지 약 5,000 mg, 약 300 mg 내지 약 6,000 mg, 약 400 mg 내지 약 500 mg, 약 400 mg 내지 약 1,000 mg, 약 400 mg 내지 약 1,500 mg, 약 400 mg 내지 약

2,000 mg, 약 400 mg 내지 약 2,500 mg, 약 400 mg 내지 약 3,000 mg, 약 400 mg 내지 약 4,000 mg, 약 400 mg 내지 약 5,000 mg, 약 400 mg 내지 약 6,000 mg, 약 500 mg 내지 약 1,000 mg, 약 500 mg 내지 약 1,500 mg, 약 500 mg 내지 약 2,000 mg, 약 500 mg 내지 약 2,500 mg, 약 500 mg 내지 약 3,000 mg, 약 500 mg 내지 약 4,000 mg, 약 500 mg 내지 약 5,000 mg, 약 500 mg 내지 약 6,000 mg, 약 1,000 mg 내지 약 1,500 mg, 약 1,000 mg 내지 약 2,000 mg, 약 1,000 mg 내지 약 2,500 mg, 약 1,000 mg 내지 약 3,000 mg, 약 1,000 mg 내지 약 4,000 mg, 약 1,000 mg 내지 약 5,000 mg, 약 1,000 mg 내지 약 6,000 mg, 약 1,500 mg 내지 약 2,000 mg, 약 1,500 mg 내지 약 2,500 mg, 약 1,500 mg 내지 약 3,000 mg, 약 1,500 mg 내지 약 4,000 mg, 약 1,500 mg 내지 약 5,000 mg, 약 1,500 mg 내지 약 6,000 mg, 약 2,000 mg 내지 약 2,500 mg, 약 2,000 mg 내지 약 3,000 mg, 약 2,000 mg 내지 약 4,000 mg, 약 2,000 mg 내지 약 5,000 mg, 약 2,000 mg 내지 약 6,000 mg, 약 2,500 mg 내지 약 3,000 mg, 약 2,500 mg 내지 약 4,000 mg, 약 2,500 mg 내지 약 5,000 mg, 약 2,500 mg 내지 약 6,000 mg, 약 3,000 mg 내지 약 4,000 mg, 약 3,000 mg 내지 약 5,000 mg, 약 3,000 mg 내지 약 6,000 mg, 약 4,000 mg 내지 약 5,000 mg, 약 4,000 mg 내지 약 6,000 mg, 또는 약 5,000 mg 내지 약 6,000 mg 의 양으로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 마그네슘 트레오네이트를 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 1,000 mg, 약 1,500 mg, 약 2,000 mg, 약 2,500 mg, 약 3,000 mg, 약 4,000 mg, 약 5,000 mg, 또는 약 6,000 mg 의 양으로 포함한다.

[0102] 일부 구현예에 있어서, 마그네슘 트레오네이트는 약 77.5 중량% 미만의 양으로 투여 형태에 존재한다. 일부 구현예에 있어서, 마그네슘 트레오네이트는 약 77 중량% 미만의 양으로 존재한다. 일부 구현예에 있어서, 마그네슘 트레오네이트는 약 40 내지 약 77 % wt/wt 의 양으로 존재한다. 일부 구현예에 있어서, 마그네슘 트레오네이트는 약 45 내지 약 70 % wt/wt 의 양으로 존재한다. 일부 구현예에 있어서, 마그네슘 트레오네이트는 약 70% 의 양으로 존재한다. 일부 구현예에 있어서, 마그네슘 트레오네이트는 약 53% 의 양으로 존재한다.

[0103] 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 결합제로서 카르나우바 왁스를 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 카르나우바 왁스는 약 10 내지 약 30 % wt/wt 의 양으로 존재한다. 일부 구현예에 있어서, 카르나우바 왁스는 약 28 % wt/wt 의 양으로 존재한다. 일부 구현예에 있어서, 카르나우바 왁스는 약 10 % wt/wt 의 양으로 존재한다.

[0104] 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 윤활제를 추가로 포함한다. 윤활제는, 예를 들어, 칼슘 스테아레이트 또는 마그네슘 스테아레이트를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 윤활제로서 마그네슘 스테아레이트를 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 마그네슘 스테아레이트는 약 1 내지 약 3 % wt/wt 의 양으로 존재한다. 일부 구현예에 있어서, 마그네슘 스테아레이트는 약 1 내지 약 2 % wt/wt 의 양으로 존재한다. 일부 구현예에 있어서, 마그네슘 스테아레이트는 약 1.4 % wt/wt 의 양으로 존재한다. 일부 구현예에 있어서, 마그네슘 스테아레이트는 약 2 % wt/wt 의 양으로 존재한다.

[0105] 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 카르나우바 왁스 및 마그네슘 스테아레이트를 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 마그네슘 스테아레이트에 대한 카르나우바 왁스의 중량비는 약 12 초과이다. 일부 구현예에 있어서, 마그네슘 스테아레이트에 대한 카르나우바 왁스의 중량비는 약 13 이상이다. 마그네슘 스테아레이트에 대한 카르나우바 왁스의 중량비는 적어도 약 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 40, 50, 또는 그 이상이다. 일부 구현예에 있어서, 마그네슘 스테아레이트에 대한 카르나우바 왁스의 중량비는 약 20 이다. 일부 구현예에 있어서, 카르나우바 왁스 및 마그네슘 스테아레이트는 조합하여, 약 22.5 중량% 이상의 양으로 투여 형태에 존재한다.

[0106] 일부 구현예에 있어서, 마그네슘 스테아레이트에 대한 카르나우바 왁스의 중량비는 약 8 미만이다. 일부 구현예에 있어서, 마그네슘 스테아레이트에 대한 카르나우바 왁스의 중량비는 약 4 내지 8 이다. 일부 구현예에 있어서, 마그네슘 스테아레이트에 대한 카르나우바 왁스의 중량비는 약 4 내지 6 이다. 일부 구현예에 있어서, 마그네슘 스테아레이트에 대한 카르나우바 왁스의 중량비는 약 5 이다.

[0107] 일부 구현예에 있어서, 마그네슘 트레오네이트는 약 77 중량% 미만의 양으로 존재하며, 카르나우바 왁스 및 마그네슘 스테아레이트의 조합은 약 23 중량% 이상의 양으로 존재한다. 일부 구현예에 있어서, 마그네슘 트레오네이트는 중량 기준으로 약 77 %, 76 %, 75 %, 74 %, 73 %, 72 %, 71 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 10 %, 또는 그 이하의 양으로 존재한다. 대안적으로 또는 추가적으로, 카르나우바 왁스 및 마그네슘 스테아레이트의 조합은 중량 기준으로 적어도 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 또는 그 이상의 양으로 존재한다.

- [0108] 일부 구현예에 있어서, 마그네슘 트레오네이트는 약 77 중량% 미만의 양으로 존재하며, 카르나우바 왁스 및 마그네슘 스테아레이트의 조합은 약 15 중량% 미만의 양으로 존재한다. 일부 구현예에 있어서, 마그네슘 트레오네이트는 약 60 중량% 미만의 양으로 존재하며, 카르나우바 왁스 및 마그네슘 스테아레이트의 조합은 약 15 중량% 미만의 양으로 존재한다. 일부 구현예에 있어서, 마그네슘 트레오네이트는 약 40 중량% 내지 60 중량%의 양으로 존재하며, 카르나우바 왁스 및 마그네슘 스테아레이트의 조합은 약 10 중량% 내지 15 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에 있어서, 마그네슘 트레오네이트는 약 50 중량% 내지 55 중량%의 양으로 존재하며, 카르나우바 왁스 및 마그네슘 스테아레이트의 조합은 약 10 중량% 내지 15 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에 있어서, 마그네슘 트레오네이트는 약 53 중량%의 양으로 존재하며, 카르나우바 왁스 및 마그네슘 스테아레이트의 조합은 약 12 중량%의 양으로 존재한다.
- [0109] 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 추가의 작용제를 포함한다.
- [0110] 일부 구현예에 있어서, 추가의 작용제는 약학적으로 허용 가능한 담체이다. 일부 구현예에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 담체는 미셀, 리포솜, 미소구체, 나노섬유, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0111] 일부 구현예에 있어서, 추가의 작용제는 약학적으로 허용 가능한 부형제이다. 본원에 기재된 조성물은 부형제, 예컨대, 비제한적으로, 희석제, 결합제, 붕괴제, 활택제, 율활제, 착색제, 향미제, 용매, 필름 형성 중합체, 가소제, 불투명화제, 접착 방지제 및 연마제의 하나의 또는 임의의 조합을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 부형제는 결합제, 충전제, 율활제, 용해 보조제, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구현예에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 부형제는 락토오스, 미세 결정질 셀룰로오스, 이산화 규소, 이산화 티탄, 스테아르산, 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트, 포비돈, 알파화 전분, 크로스카르멜로오스, 에틸셀룰로오스, 인산 이칼슘, 탈크, 수크로오스, 칼슘 스테아레이트, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 셀락, 수소화 식물성 오일, 밀랍, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0112] 일부 구현예에 있어서, 본원에 기재된 조성물은 하기의 부형제 또는 이들의 조합 중 임의의 것을 사용하여 제제화된다.

표 1

부형제 예		
부형제 명칭	화학명	예시적인 기능
Avicel PH102	미세 결정질 셀룰로오스	충전제, 결합제, 위킹, 붕괴제
Avicel PH101	미세 결정질 셀룰로오스	충전제, 결합제, 붕괴제
Eudragit RS-30D	폴리메타크릴레이트 폴리(에틸 아크릴레이트), 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드) 1:2:0.1	필름 형성제, 정제 결합제, 정제 희석제; 연장 방출을 위한 속도 제어 중합체
Methocel K100M Premium CR	히드록시프로필 메틸셀룰로오스	연장 방출을 위한 속도 제어 중합체; 결합제; 점도 증가제
Methocel K100M	히드록시프로필 메틸셀룰로오스	연장 방출을 위한 속도 제어 중합체; 결합제; 점도 증가제
Talc	탈크	용해 제어; 접착 방지제, 활택제
Triethyl Citrate	트리에틸 시트레이트	가소제
Methocel E5	히드록시프로필 메틸셀룰로오스	필름 형성제
Opadry®	히드록시프로필 메틸셀룰로오스	중합체, 가소제 및 원하는 경우, 안료를 건조 농축액 중에서 조합한 1-단계 맞춤형 코팅 시스템.
Surelease®	수성 메틸셀룰로오스 분산액	필름 형성 중합체; 가소제 및 안정화제. 속도 제어 중합체 코팅.

- [0113]
- [0114] 일부 구현예에 있어서, 본원에 기재된 마그네슘 조성물은 담체, 예컨대 용매, 분산 매질, 코팅, 향균제 및 향진균제, 등장화제 및 흡수 지연제를 포함한다. 약학적 활성 물질에 대한 이러한 매질 및 작용제의 사용은 당

업계에 충분히 공지되어 있다. 허용 가능한 염, 예를 들어, 염화수소, 브롬화수소, 포스페이트 또는 술페이트와 같은 미네랄 염, 뿐만 아니라, 아세테이트, 프로피오네이트, 말로네이트 또는 벤조에이트와 같은 유기 산의 염이 또한 조성물에 사용될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 조성물은 또한 물, 식염수, 글리세롤 및 에탄올과 같은 액체, 뿐만 아니라, 습윤제, 유화제 또는 pH 완충제와 같은 물질을 함유한다. 미국 특허 제 5,422,120 호, PCT 출원 WO 95/13796 또는 WO 91/14445 또는 유럽 특허 EP 524,968 B1 에 기재된 것과 같은 리포솜이 또한 담체로서 사용될 수 있다.

[0115] 일부 구현예에 있어서, 추가의 물질이 압축성 증강제로서 마그네슘 트레오네이트에 첨가된다. 이러한 추가의 물질은 이산화 규소, 비-규소 금속 산화물, 전분, 전분 유도체, 계면활성제, 폴리알킬렌 옥사이드, 셀룰로오스 A 에테르, 셀룰로오스 에스테르, 이들의 혼합물 등을 포함한다. 수성 슬러리에 (및 결과적으로, 생성된 응집 미세 결정질 셀룰로오스 부형제에) 포함될 수 있는 특정한 추가의 물질은 산화 알루미늄, 스테아르산, 카올린, 폴리디메틸실록산, 실리카 겔, 이산화 티탄, 규조토, 알파화 전분, 옥수수 전분, 고급 아밀로오스 옥수수 전분, 고급 아밀로펙틴 옥수수 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트, 히드록실화 전분, 변형된 감자 전분, 이들의 혼합물 등이다. 이들 첨가제는 당업자에게 명백한 원하는 양으로 포함될 수 있다.

[0116] 하나 이상의 활성 성분 외에도, 당업자에게 공지된 추가의 첨가제가 최종 생성물의 제조 전에 새로운 부형제에 첨가될 수 있다. 예를 들어, 원하는 경우, 임의의 일반적으로 허용되는 가용성 또는 불용성의 불활성 충전제 (회색제) 물질이 최종 생성물 (예를 들어, 고체 투여 형태) 에 포함될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 이러한 불활성 충전제는 단당, 이당, 다가 알코올, 무기 포스페이트, 술페이트 또는 카보네이트, 및/또는 이들의 혼합물을 포함한다. 적합한 불활성 충전제의 예는 수크로오스, 텍스트로오스, 락토오스, 자일리톨, 프룩토오스, 소르비톨, 인산 칼슘, 황산 칼슘, 탄산 칼슘, 미세 결정질 셀룰로오스, 이들의 혼합물 등을 포함한다.

[0117] 일부 구현예에 있어서, 조성물은 팽윤 및 팽창할 수 있는 양의 하이드로겔과 같은 팽윤성 물질인 부형제를 포함한다. 팽윤성 물질의 예는 약간 가교 결합된 친수성 중합체를 포함하고, 이러한 가교 결합은 공유 결합 또는 이온 결합에 의해 형성되며, 이것은 물 및 수성 생물학적 유체와 상호 작용하고, 일부 평형 상태로 팽윤 또는 팽창한다. 하이드로겔과 같은 팽윤성 물질은 물에서 팽윤하고, 이의 구조 내에 유의한 분율의 물을 보유하는 능력을 나타내며, 가교 결합될 때, 이들은 물에 용해되지 않는다. 팽윤성 중합체는 매우 높은 정도로 팽윤 또는 팽창하여, 2 내지 50 배의 부피 증가를 나타낼 수 있다. 친수성 중합체 물질의 구체예는 폴리(히드록시알킬 메타크릴레이트), 폴리(N-비닐-2-피롤리돈), 음이온성 및 양이온성 하이드로겔, 고분자 전해질 복합체, 낮은 아세테이트 잔기를 가지며, 글리옥살, 포름알데히드 또는 글루타르알데히드와 가교 결합된 폴리(비닐알코올), 디알데히드와 가교 결합된 메틸 셀룰로오스, 가교 결합된 한천과 카르복시메틸 셀룰로오스의 혼합물, 공중합체에서 말레산 무수물 1 mol 당 0.001 내지 약 0.5 mole 의 폴리불포화 가교 결합제와 가교 결합된 말레산 무수물과 스티렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌 또는 이소부틸렌의 미분 공중합체의 분산액을 형성함으로써 제조되는 수-불용성, 수-팽윤성 공중합체, N-비닐 락탐의 수-팽윤성 중합체, 가교 결합된 폴리에틸렌 옥사이드 등을 포함한다. 팽윤성 물질의 다른 예는 0.05 내지 60 % 의 가교 결합을 나타내는 하이드로겔, Carbopol™ 산성 카르복시 중합체, Cyanamer™ 폴리아크릴아미드, 가교 결합된 수-팽윤성 인덴-말레산 무수물 중합체, Good-rite™ 폴리아크릴산, 폴리에틸렌 옥사이드, 전분 그래프트 공중합체, Aqua-Keeps™ 아크릴레이트 중합체, 디에스테르 가교 결합된 폴리글루칸 등으로서 알려진 친수성 하이드로겔을 포함한다. 중합체 흡수 압력 및 하이드로겔-물 계면 상호 작용과 관련한 팽윤성 물질의 시험 방법은 "Osmotic device with hydrogel driving member" 의 명칭으로 1982 년 5 월 4 일 발행된 미국 특허 제 4,327,725 호에 기재되어 있다.

[0118] 일부 구현예에 있어서, 본원에 기재된 투여 형태는 또한 유효량의 착색제 (예를 들어, 이산화 티탄, F.D. & C. 및 D. & C. 염료; 문헌 [Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, Vol. 5, pp. 857-884] 참조, 본원에 참고로 포함됨), 안정화제, 결합제, 냄새 조절제 및 방부제를 함유한다.

[0119] 일부 구현예에 있어서, 추가의 작용제는 영양학적 활성제이다. 일부 구현예에 있어서, 영양학적 활성제는 칼슘-함유 물질, 허브, 향신료, 비타민 A, 비타민 B, 비타민 C, 비타민 D, 비타민 E, 비타민 K, 니아신, 엽산, 비오틴, 미네랄, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구현예에 있어서, 추가의 작용제는 트레오네이트 전구체이다.

[0120] 신속 방출 정제 (제제 A) 의 예는 실시예 1 에서 나타난다. 제제 A 정제는 마그네슘 조성물로서 마그네슘 L-트레오네이트 (450 mg), 결합제로서 카르나우바 왁스, 윤활제로서 마그네슘 스테아레이트, 및 불활성 분말로서 탈크 및 수소화 식물성 오일을 함유하는 코팅을 포함한다. 마그네슘 스테아레이트에 대한 카르나우바 왁스의 중량비는 12 이다.

- [0121] 지속 방출 정제 (제제 B) 의 예는 **실시예 2** 에서 나타난다. 제제 B 정제는 마그네슘 조성물로서 마그네슘 L-트레오네이트 (500 mg), 결합제로서 카르나우바 왁스, 율활제로서 마그네슘 스테아레이트, 및 불활성 분말로서 탈크 및 수소화 식물성 오일을 함유하는 코팅을 포함한다. 마그네슘 스테아레이트에 대한 카르나우바 왁스의 중량비는 20 이다. pH 1.1 (114 로 표시), 4.5 (124 로 표시) 및 6.8 (144 로 표시) 에서의 제제 B 의 생체의 용해 프로파일은 **도 1A, 1B** 및 **1C** 에서 나타난다. 제제 B 의 경우, 마그네슘의 방출 프로파일과 실질적으로 동등할 수 있는 트레오산의 방출 프로파일은 pH 1.1, 4.5 및 6.8 에서, 약 37 °C 의 온도에서 75 rpm 으로 USP 유형 II (패들) 용해 시스템을 사용하여 측정된 바와 같이, (i) 약 1 시간 내에 약 10 내지 50 %, (ii) 약 2 시간 내에 약 10 내지 60 %, (iii) 약 4 시간 내에 약 20 내지 80 %, (iv) 약 6 시간 내에 약 50 내지 90 %, 및 (v) 약 8 시간 내에 약 95 % 이상의 범위였다.
- [0122] 제어 방출 정제 (제제 C) 의 또다른 예는 **실시예 3** 에서 나타난다. 제제 C 정제는 마그네슘 조성물로서 마그네슘 L-트레오네이트 (450 mg 또는 500 mg), 결합제로서 포비돈 K-90, 활택제로서 미세 결정질 셀룰로오스, 충전제로서 콜로이드 이산화 규소, 팽윤성 물질로서 카르복실 및 카르복실 메틸 셀룰로오스, Starcap 전분, 마그네슘 스테아레이트 율활제, 및 불활성 분말로서 탈크를 포함한다. pH 1.1 (116 으로 표시) 및 4.5 (126 으로 표시) 에서의 제제 C 의 생체의 용해 프로파일은 **도 1A, 1B** 및 **1D** 에서 나타난다. 제제 C 의 경우, 마그네슘의 방출 프로파일과 실질적으로 동등할 수 있는 트레오산의 방출 프로파일은 pH 1.1 및 4.5 에서, 약 37 °C 의 온도에서 75 rpm 으로 USP 유형 II (패들) 용해 시스템을 사용하여 측정된 바와 같이, (i) 약 1 시간 내에 약 10 내지 30 %, (ii) 약 2 시간 내에 약 20 내지 50 %, (iii) 약 4 시간 내에 약 40 내지 60 %, (iv) 약 8 시간 내에 약 70 % 이상, 및 (v) 약 12 시간 내에 약 80 % 이상의 범위였다.
- [0123] 투여 형태의 또다른 예는 **실시예 7** 에서 나타난다. 제제 D 정제는 과립내 부분 및 과립외 부분을 포함한다. 제제 D 의 생체의 용해 프로파일은 **도 6** 에서 나타난다.
- [0124] 마그네슘 트레오네이트를 포함하는 투여 형태 (제제 A, 제제 B, 및 제제 C) 의 생체내 혈장 농도 프로파일은 **실시예 4** 에서 나타난다. 실험에 있어서, 인간 대상은 제제 A, 제제 B, 및 제제 C 의 3 가지 정제를 수용하였으며, 총 약 1350 내지 1500 mg 의 마그네슘 L-트레오네이트를 수용하였다. 대상의 일부는 정제의 경구 투여 전에, 적어도 10 시간 동안 금식하였다 (금식 상태). 대상의 일부는 정제의 경구 투여 전에, 30 분 이내에 고지방, 고칼로리의 아침 식사를 섭취하였다 ("섭식 상태"). 혈액 샘플은 투여 전 (기준선), 및 투여 후 24 시간까지 다수의 시간 간격으로 수집하였다. 생성된 생체내 혈장 농도 프로파일은 **도 2A-2F** 에서 나타난다. 금식 상태에서, 제제 C 의 경구 투여는 제제 B (66.8 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) 및 제제 A (79.2 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) 에 비해서, 가장 큰 평균 AUC_{0-24} (82.3 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) 를 나타냈다 (**도 2A**). 섭식 상태에서, 제제 C 의 경구 투여는 제제 B (103.3 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) 및 제제 A (98.2 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) 에 비해서, 가장 큰 평균 AUC_{0-24} (112.1 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) 를 나타냈다 (**도 2B**). 3 가지 투여 형태 (제제 A, 제제 B, 및 제제 C) 모두의 경우, 투여 형태의 투여는 대상이 금식 상태에 있을 때에 비해서, 대상이 섭식 상태에 있을 때에 더욱 높은 평균 AUC_{0-24} 를 획득하였다 (**도 2C-2E**). 섭식 상태에서, 제제 B 의 투여는 제제 A 또는 제제 C 에 비해서, 가장 낮은 평균 C_{max} (16.1 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) 및 가장 큰 평균 T_{max} (5.3 h) 를 획득하였다 (표 2). 섭식 상태에서, 제제 B 의 생체내 혈장 농도 프로파일은 제제 A 에 비해서, 더욱 낮은 왜도 값을 획득하였다 (**도 2F**). 이론에 얽매이지 않고서, 제제 B 의 생체내 혈장 농도 프로파일의 더욱 낮은 왜도는 제제 A 에 비해서, 순환으로의 활성 성분 (마그네슘 L-트레오네이트) 의 보다 느린 방출을 나타낼 수 있다.
- [0125] 또한, 본원에 기재된 투여 형태를 경구 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서의 질환, 장애, 증후군 또는 상태의 치료 방법이 제공된다.
- [0126] 일부 구현예에 있어서, 마그네슘 트레오네이트를 포함하는 투여 형태는 1 일 2 회 투여된다. 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 1 일 2 회 초과로 투여된다. 투여 형태는 1 일 3 회 이상 투여된다. 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 12 시간 간격으로 투여된다.
- [0127] 일부 구현예에 있어서, 투여 형태의 1 일 투여는 적어도 약 5 일 (d) 동안 반복된다. 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 적어도 약 15 일 동안 투여된다. 투여 형태의 1 일 투여는 적어도 약 5 d, 6 d, 7 d, 8 d, 9 d, 10 d, 11 d, 12 d, 13 d, 14 d, 15 d, 16 d, 17 d, 18 d, 19 d, 20 d, 21 d, 22 d, 23 d, 24 d, 25 d, 또는 그 이상 동안 반복된다. 일부 구현예에 있어서, 투여 형태의 투여는 주 1 회, 주 2 회, 주 3 회, 주 4 회, 주 5 회, 주 6 회 또는 주 7 회 반복된다. 일부 구현예에 있어서, 투여 형태의 투여는 월 1 회, 월 2 회, 월 3 회, 월 4 회, 월 5 회, 월 6 회 또는 월 7 회, 또는 그 이상 반복된다. 일부 구현예에 있어

서, 투여 형태의 투여 (예를 들어, 1 일) 는 적어도 약 1 개월, 적어도 약 2 개월, 적어도 약 3 개월, 적어도 약 4 개월, 적어도 약 5 개월 또는 적어도 약 6 개월, 또는 그 이상 동안 반복된다. 일부 구현예에 있어서, 투여 형태의 투여는 평생 동안 연속적인 방식으로 반복된다.

[0128] 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 음식과 함께 1 일 2 회 투여된다. 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 섭식 상태의 환자에게 투여된다. 일부 구현예에 있어서, 상기 방법은 투여 형태를 경구 투여한 후, 적어도 약 4 시간 동안 환자를 금식시키는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 음식과 함께 12 시간 간격으로 투여된다. 일부 구현예에 있어서, 환자는 투여 형태 투여의 약 0.5 h 내지 약 4 h 전에 식사를 섭취한다. 일부 구현예에 있어서, 환자는 투여 형태 투여의 적어도 약 0.5 h 전에 식사를 섭취한다. 일부 구현예에 있어서, 환자는 투여 형태 투여의 최대 약 4 h 전에 식사를 섭취한다. 일부 구현예에 있어서, 환자는 투여 형태 투여의 약 0.5 h 내지 약 1 h, 약 0.5 h 내지 약 1.5 h, 약 0.5 h 내지 약 2 h, 약 0.5 h 내지 약 2.5 h, 약 0.5 h 내지 약 3 h, 약 0.5 h 내지 약 3.5 h, 약 0.5 h 내지 약 4 h, 약 1 h 내지 약 1.5 h, 약 1 h 내지 약 2 h, 약 1 h 내지 약 2.5 h, 약 1 h 내지 약 3 h, 약 1 h 내지 약 3.5 h, 약 1 h 내지 약 4 h, 약 1.5 h 내지 약 2 h, 약 1.5 h 내지 약 2.5 h, 약 1.5 h 내지 약 3 h, 약 1.5 h 내지 약 3.5 h, 약 1.5 h 내지 약 4 h, 약 2 h 내지 약 2.5 h, 약 2 h 내지 약 3 h, 약 2 h 내지 약 3.5 h, 약 2 h 내지 약 4 h, 약 2.5 h 내지 약 3 h, 약 2.5 h 내지 약 3.5 h, 약 2.5 h 내지 약 4 h, 약 3 h 내지 약 3.5 h, 약 3 h 내지 약 4 h, 또는 약 3.5 h 내지 약 4 h 전에 식사를 섭취한다. 일부 구현예에 있어서, 환자는 투여 형태 투여의 약 0.5 h, 약 1 h, 약 1.5 h, 약 2 h, 약 2.5 h, 약 3 h, 약 3.5 h 또는 약 4 h 전에 식사를 섭취한다.

[0129] 일부 구현예에 있어서, 환자는 심혈관 질환, 신경 변성 장애, 수면 장애, 신경 장애, 신경 손상, 발달 장애/자폐 스펙트럼 장애, 자가 면역 질환, 유전 장애, 류머티스성 질환, 염증성 질환 및 신체적 외상에서 선택되는 질환, 장애, 증후군 또는 상태를 앓고 있다.

[0130] 일부 구현예에 있어서, 환자는 경도 인지 장애, 단기 기억 상실, 장기 기억 상실, 알츠하이머 병, 파킨슨 병, 헌팅턴 병, 자폐증, 정신 분열증, 인지 기능 저하, 우울증, 치매, 주의력 결핍 과잉 행동 장애 (ADHD), 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 다발성 경화증 (MS), 당뇨병, 심혈관 질환, 고혈압, 편두통, 녹내장, 기분 장애, 스트레스, 불안증, 우울증, 수면 장애, 정신병, 대사 장애, 피로, 암, HIV, 간염, 척수 손상, 수술 후 회복, 외상 후 스트레스 장애, 관절염, 신경병성 통증, 염증, 떨림 및 섬유근통을 앓고 있다. 일부 구현예에 있어서, 환자는 질환 또는 의학적 치료 (HIV 질환, 암, 화학 요법) 의 2 차적 영향으로서 인지 기능 저하를 앓고 있다. 마그네슘 보충은 또한 알코올 의존증, 식욕 부진증, 과식증, 대사 증후군 및 영양 부족을 비제한적으로 포함하는 신체 마그네슘 손실을 초래할 수 있는 상태를 유지, 향상 및/또는 개선하는데 유용할 수 있다.

[0131] 일부 구현예에 있어서, 환자는 성인이다.

[0132] 일부 구현예에 있어서, 상기 방법은 마그네슘 트레오네이트를 포함하는 투여 형태를 경구 투여하기 전에, 환자에서의 트레오난산의 생리학적 농도를 결정하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 방법은 투여 형태를 경구 투여한 후에, 환자에서의 트레오난산의 하나 이상의 추가의 생리학적 농도를 결정하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 생리학적 농도는 혈청 농도, 혈장 농도, 소변 농도 또는 뇌척수액 농도이다. 일부 구현예에 있어서, 트레오난산의 하나 이상의 추가의 생리학적 농도 및/또는 마그네슘은 투여 후, 약 0.5 h, 약 1 h, 약 1.5 h, 약 2 h, 약 2.5 h, 약 3 h, 약 3.5 h, 약 4 h, 약 4.5 h, 약 5 h, 약 6 h, 약 7 h, 약 8 h, 약 9 h, 약 10 h, 약 11 h, 약 12 h, 약 13 h, 약 14 h, 약 15 h, 약 16 h, 약 17 h, 약 18 h, 약 19 h, 약 20 h, 약 21 h, 약 22 h 및/또는 약 23 h 에 결정된다.

[0133] 본원에 개시된 투여 형태 B 는 생체내 투여하는 경우, 마그네슘 트레오네이트의 신속 방출 투여 (투여 형태 A) 에 비해서 우수한 생리학적 효과를 나타낸다. 이것은 기분 개선 및 인지 기능, 예컨대 작업 기억, 처리 속도 및 인지 유연성을 비제한적으로 포함하는 생리학적 효과를 개선시켰다 (도 5 참조).

[0134] 대상의 TBW 및 LBM 에 의한 약물 투여 효과의 예는 도 4 에서 나타난다. 2 가지 실험에 있어서, 남성 및 여성 인간 대상은 마그네슘 L-트레오네이트를 포함하는 투여 형태를 9-12 주 동안 매일 수용하였다. 첫번째 실험에 있어서, 투여 형태의 투여량은 (1) 50 내지 70 kg TBW 의 대상에 대해 1 일 대략 1.5 g 의 마그네슘 L-트레오네이트 (1.5 g/일), 및 (2) 70 내지 100 kg TBW 의 대상에 대해 1 일 대략 2 g 의 마그네슘 L-트레오네이트 (2 g/일) 에 해당하도록 설정하였다. 50 내지 70 세의 남성 및 여성 대상은 마그네슘 L-트레오네이트를 12 주 동안 투여받았다. 마그네슘 L-트레오네이트 투여 후, 전반적인 인지 능력 향상의 효능은 실행 기능, 작업 기억, 주의 및 에피소드 기억을 포함하는 4 가지 검증된 인지 시험으로 구성된 신경 심리학적 테스트 배터리 (NTB) 상에서의 성능 변화에 의해 결정하였다. NTB 스코어는 개별 인지 시험으로부터의 임상 시험

집단의 통합된 표준화 스코어 (z 스코어)의 종합 스코어로서 나타낼 수 있다. 두번째 실험에 있어서, 18 내지 55 세의 정신 분열증을 앓고 있는 남성 및 여성 환자는 1 일 2 g 의 마그네슘 L-트레오네이트 (2 g/일) 를 수용하였다. 9 주 동안 마그네슘 L-트레오네이트 투여 후, 전반적인 인지 능력 향상의 효능은 MATRICS 컨센서스 인지 배터리 (MCCB) 상에서의 성능 변화에 의해 결정하였다. MCCB 는 또한 z 스코어로서 나타낼 수 있다. 2 가지 연구에서 마그네슘 L-트레오네이트의 전반적인 효과를 평가하기 위해서, 기준선으로부터의 z 스코어 변화를 사용하여 2 가지 연구로부터의 데이터를 결합하였다. 대상은 2 가지 연구 모두에서 모든 대상에 대해 TBW 및 LBM 에 의한 중간 투여량/일을 기준으로 하여 정의된 고 투여량 및 저 투여량 군으로 분류하였다. TBW 에 의한 중간 투여량/일은 대략 24 mg/kg TBW/일 이었으며, LBM 에 의한 중간 투여량/일은 대략 35 mg/Kg LBM/일 이었다. 대상 스코어를 TBW 에 의해 고 투여량 및 저 투여량으로 분류한 경우, 고 투여량의 약물 (24 mg/kg TBW/일 초과) 을 수용한 대상은 저 투여량의 약물 (24 mg/kg TBW/일 미만) 을 수용한 대상보다 더 양호한 성과를 내지 못했다 (도 4, 플롯 410). 대안적으로, 대상을 LBM 에 의해 고 투여량 및 저 투여량으로 분류한 경우, 고 투여량의 약물 (35 mg/kg LBM/일 초과) 을 수용한 대상은 저 투여량의 약물 (35 mg/kg LBM/일 미만) 을 수용한 대상보다 전반적인 인지 능력에서 유의하게 더 높은 개선을 나타냈다 (도 4B, 플롯 420). 이론에 얽매이지 않고서, 1 일 이상 동안 약 35 mg/kg LBM/일의 마그네슘 트레오네이트의 추정 투여량은 인지 능력을 향상시키기 위한 최소 치료 투여량일 수 있다.

[0135] 상이한 투여 형태 중에서의 효능 차이의 예는 도 5 에서 나타난다. 도 5A 에 나타난 바와 같이, 보다 낮은 변동 지수를 갖는 지속 방출 투여 형태 (제제 B) 로 치료받은 대상은 신속 방출 투여 형태 (제제 A) 또는 플라세보로 치료받은 대상보다 유의하게 더 양호한 기분 z -스코어를 나타냈다 (보다 높은 기분 스코어는 보다 양호한 기분을 나타낸다). 또한, 도 5B 및 5C 에 나타난 바와 같이, 지속 방출 투여 형태 (제제 B) 로 치료받은 대상 만은 플라세보로 치료받은 대상보다 유의하게 더 높은 종합 z -스코어 및 백 스펠 z -스코어를 나타냈다. 이론에 얽매이지 않고서, 특정한 변동 지수를 갖는 투여 형태는 인지 능력을 효과적으로 향상시킬 수 있다.

[0136] 또한, 마그네슘 트레오네이트를 포함하는 투여 형태의 제조 방법이 제공된다. 일부 구현예에 있어서, 투여 형태의 제조 방법은 마그네슘 트레오네이트 및 추가의 작용제를 포함하는 혼합물을 형성하는 것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 투여 형태의 제조 방법은 혼합물을 제제화하여 투여 형태를 형성하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 마그네슘 트레오네이트를 약 400 내지 2000 mg 의 양으로 포함한다.

[0137] 정제는 당업계에 공지된 방법에 의해 제조되고, 일부 구현예에 있어서, 적합한 결합제, 충전제, 윤활제, 희석제, 붕괴제 (용해 보조제), 착색제, 향미제, 유동 유도제, 용융제를 추가로 포함하며, 이들 중 많은 종류가 당업계에 공지되어 있다. 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 수분, 산소 및 빛 중 하나 이상으로부터 마그네슘-반대 이온 보충 조성물의 성분을 보호하기 위해서, 또는 임의의 바람직하지 않은 맛 또는 외관을 차단하기 위해서 필름 코팅을 가진다. 적합한 코팅제는, 예를 들어, 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 크로스카르멜로오스 및 에틸셀룰로오스를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 캡슐 내에 캡슐화된 복수의 비이드를 포함한다. 이러한 형식은 연장 방출 제제로서 사용될 수 있다. 다른 형태의 정제는 또한 연장 방출 형식으로 제제화될 수 있다. 제어 방출 및 지속 방출을 포함하는 연장 방출 정제의 제조 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 미국 특허 공보 2006/051416 및 2007/0065512, 또는 이곳에 개시된 다른 참조 문헌을 참조한다.

[0138] 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 염 형태로 모두 존재할 수 있는 마그네슘 (Mg) 및 트레오네이트 (T) 를 포함하는 분말을, 마그네슘 (Mg), 트레오네이트 (T) 및 중합체를 포함하는 입자를 생성하는데 충분한 양의 중합체와 혼합함으로써 제조되며, 여기에서 입자는 12 메시 체에 의해 보유되기에 충분한 크기이다. 일부 구현예에 있어서, 상기 방법은 12 메시 체를 사용하여 비-결합 트레오네이트를 제거하기 위해서 입자를 여과하는 단계; 입자를 건조시키는 단계; 허용 가능한 양의 윤활제를 입자에 첨가하는 단계; 입자를 약 100 mg 내지 약 2000 mg 의 총 크기의 하나 이상의 환제로 압축하고, 하나 이상의 환제를 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 아세테이트 및 프로필렌 글리콜 중 하나 이상을 포함하는 중합체 코팅으로 코팅하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 환제는 약 10 mg 내지 약 200 mg 의 원소 마그네슘 함량으로 제조된다.

[0139] 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 복수의 비이드를 포함하고, 각각의 비이드는 약 1 마이크로미터 (μm) 내지 약 1000 μm 의 직경을 갖는 코어를 포함하며, 코어는 약 15 내지 약 350 밀리그램 (mg) 의 마그네슘 (Mg)/그램 (g) 의 투여 형태의 범위의 마그네슘 또는 이의 염을 포함하는 활성 성분을 포함하고, 투여 형태는 약 2.5 % 미만의 부가물을 포함하며, 투여 형태를 사용 환경에 도입한 후, 처음 약 60 분 내에 약 80 % 초과 활성 성분의

용해 속도를 가진다. 일부 구현예에 있어서, 용해 속도는 30 분 내에 약 80 % 초과이다.

- [0140] 일부 구현예에 있어서, 각각의 비이드는 코어 및 마그네슘을 포함하는 활성 성분을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 마그네슘의 적합한 비이드 형태는 가용성 성분, 예를 들어 당 (예를 들어, 수크로오스, 만니톨 등), 중합체 (예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 등), 계면활성제 (나트륨 라우릴 술페이트, 크레모포어, 트윈스, 스펠스, 플루로닉스 등), 불용성 활택제 성분 (미세 결정질 셀룰로오스, 인산 칼슘, 탈크, 발연 실리카 등), 코팅 물질 (적합한 코팅 물질의 예는 폴리에틸렌 글리콜, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 왁스, 지방 산 등이다), 적합한 물질 중의 분산액 (그 예는 왁스, 중합체, 생리학적으로 허용 가능한 오일, 가용성 작용제 등이다), 또는 이들의 조합과 혼합된 마그네슘 및 트레오네이트를 포함한다.
- [0141] 일부 구현예에 따르면, 코어는 당 구체 (비-파레일 시드), 미세 결정질 셀룰로오스 또는 만니톨을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 코어는 당 구체, USP (Paulaur Cranbury, N.J.) 이다. 일부 구현예에 있어서, 코어의 입자 크기는 약 1 μm 내지 약 1000 μm 의 범위이다. 일부 구현예에 있어서, 코어의 입자 크기는 약 300 μm 내지 약 900 μm 의 범위이다. 일부 구현예에 있어서, 코어의 입자 크기는 약 450 μm 내지 약 825 μm 의 범위이다. 일부 구현예에 있어서, 코어는 코어와 활성 성분 사이의 상호 작용을 회피하기 위해서 코팅된다. 예를 들어, 적합한 코팅 물질은, 비제한적으로, 폴리에틸렌 글리콜, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 왁스, 지방 산 등을 포함한다.
- [0142] 일부 구현예에 있어서, 구체는 약 50 mg/g 내지 약 500 mg/g, 예컨대 약 60 mg 원소 마그네슘/투여 형태 g (즉, 60 mg Mg/g) 내지 약 100 mg 원소 마그네슘/투여 형태 g (즉, 100 mg Mg/g) 의 범위의 투여 형태의 일부를 포함한다. 비이드의 분율은 임의의 경우, 투여 형태에 사용되는 추가의 성분의 양에 따라 달라질 것이다.
- [0143] 코어는 마그네슘, 예를 들어 마그네슘 트레오네이트로 코팅될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 마그네슘 트레오네이트는 전체 신속 방출 비이드의 중량에 대해서, 약 150 mg/g (또는 12.4 mg Mg/g) 내지 약 950 mg/g (또는 78.4 mg Mg/g), 예컨대 약 500 내지 900 mg/g (또는 41.2 내지 74.3 mg Mg/g) 의 양으로 존재한다. 다른 구현예에 있어서, 마그네슘은 약 15 내지 300 mg/g, 예컨대 약 25 내지 약 250 mg/g 의 양으로 존재한다.
- [0144] 일부 구현예에 있어서, 마그네슘 트레오네이트는 코어를 코팅하기 전에, 결합제와 활택제의 혼합물에 첨가된다. 일부 구현예에 있어서, 활택제는, 비제한적으로, 미세 결정질 셀룰로오스, 인산 칼슘, 탈크 및 발연 실리카에서 선택된다. 활택제는 1.5 mg/g 내지 약 35 mg/g 의 범위의 양으로 사용될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 활택제는 약 1.5 mg/g 내지 약 30 mg/g 의 범위이다. 일부 구현예에 있어서, 활택제는 약 2.5 mg/g 내지 약 25 mg/g 의 범위이다. 일부 구현예에 있어서, 활택제의 범위는 약 5 mg/g 내지 약 30 mg/g 이다.
- [0145] 일부 구현예에 있어서, 결합제는, 비제한적으로, 포비돈 (PVP), 크로스카르멜로오스, 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 (HPMC, Opadry), 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC), 또는 이들의 조합에서 선택된다. 일부 구현예에 있어서, 결합제가 HPMC 인 경우, 결합제는 약 15 mg/g 내지 약 30 mg/g, 예컨대 약 15 mg/g 내지 약 25 mg/g 의 범위의 양으로 존재한다. 일부 구현예에 있어서, 결합제가 포비돈인 경우, 결합제는 약 1.5 mg/g 내지 약 35 mg/g, 예컨대 약 5 mg/g 내지 약 30 mg/g 의 양으로 존재한다.
- [0146] 활성 성분과 결합제/물/활택제의 혼합물은, 예를 들어 교반기를 사용하여 적어도 15 분 동안, 적어도 30 분 동안 또는 적어도 1 시간 동안 혼합함으로써 제조될 수 있다. 성분은 또한 배합, 혼합, 용해 및 증발을 포함하는 방법에 의해, 또는 현탁액을 사용하여 조합될 수 있다.
- [0147] 일부 구현예에 있어서, 활성 성분/결합제/불활성 물질 혼합물은 코어 상에 침착되고, 습식 덩어리화 및 압출되고, 과립화되거나, 또는 분무 건조된다. 일부 구현예에 있어서, 당 구체는 혼합물의 적용 전에, 약 40 $^{\circ}\text{C}$ 내지 약 55 $^{\circ}\text{C}$ 의 범위의 온도로 예열된다. 일부 구현예에 있어서, 코어는 활성 층을 적용하기 전에, 약 2 % 중량/중량 (w/w) 내지 약 10 % w/w 시일 코팅으로 코팅된다. 일부 구현예에 있어서, 시일 코팅은 코어, 예를 들어, Eudragit®, HPMC, HPC, 또는 이들의 조합과 같은 중합체 코팅으로부터 임의의 활성 성분을 분리할 수 있는 임의의 적용 가능한 코팅이다.
- [0148] 일부 구현예에 있어서, 당 구체는 당업계에 공지된 유동층 코터, 예를 들어, Glatt Powder Coater and Granulator, GPCG3 (Ramsey, N.Y.) 로 코팅된다. 공기 속도, 분무 속도 및 분무 압력과 같은 코팅 조건은 전형적으로 당업자에 의해 인식되고 공지된 바와 같이 제어된다. 일부 구현예에 있어서, 온도는 약 43 $^{\circ}\text{C}$ 내지 약 51 $^{\circ}\text{C}$ 의 범위이다. 일부 구현예에 있어서, 공기 속도는 약 5 내지 약 9 미터/초 (m/s) 의 범위이다. 분무 속도는 약 9 내지 약 42 그램/분 (g/min) 의 범위이다. 분무 압력은 약 1.5 내지 약 2.0 bar

의 범위일 수 있다. 이어서, 비이드는 약 45 °C 내지 약 50 °C 의 온도에서 적어도 5 분 동안 코팅 장치의 유동층 내에서 건조된다. 일부 구현예에 있어서, 비이드는 적어도 15 분 동안 또는 적어도 30 분 동안 건조된다. 당업자는 많은 대안적인 작동 조건 및 다양한 유형의 장비가 또한 사용될 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[0149] 비이드가 본원에서 제공된 바와 같은 마그네슘 트레오네이트를 함유하는 코어로서 일단 형성되면, 비이드는 임의로 시일 코팅으로 추가로 코팅된다. 일부 구현예에 있어서, 시일 코팅은 pH 의존적이거나 또는 독립적으로 고안될 수 있는 중합체 또는 중합체의 조합이다. 일부 구현예에 있어서, 시일 코팅에 대한 중합체는, 비제한적으로, HPMC (Opadry®, Colorcon, Pa.), HPC, Eudragit® RL, Eudragit® E100, Eudragit® E12.5, Eudragit® E PO, Eudragit® NE (예를 들어, NE 30D 또는 NE 40D), 및 이들의 2 종 이상의 조합에서 선택된다. 이들 중합체는 수성 매질에서 불용성이지만, 수성 유체와 접촉시에 pH-독립적인 팽윤을 나타낸다. 일부 구현예에 있어서, 비이드는 5 초과와 같은 pH 에서 가용성인 pH-의존적인 중합체로 코팅된다. 신속 방출 비이드 제제에 있어서, 시일 코팅 중합체는 약 0 % w/w 내지 약 40 % w/w, 예컨대 약 0 % w/w 내지 약 10 % w/w, 예를 들어, 약 0 % w/w 내지 약 3 % w/w 의 범위의 양으로 존재한다.

[0150] 대안적으로, 코어는 심미적, 취급 또는 안정성의 목적으로, 신속하게 붕괴 또는 용해되는 코트로 코팅된다. 적합한 물질은 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜, 자유 아미노기를 함유하는 폴리메타크릴레이트이고, 이들 각각은 가소제를 포함하거나 또는 포함하지 않을 수 있으며, 점착 방지제 또는 충전제를 포함하거나 또는 포함하지 않을 수 있다. 코팅 물질로서 코어 중량의 약 3 % 의 첨가는 일반적으로 이러한 크기 범위에 대해 연속적인 코트를 제공하는 것으로서 간주된다. 일부 구현예에 있어서, 오버 코팅은, 비제한적으로, HPMC (Opadry®, Colorcon, Pa.), HPC, Eudragit® RL, Eudragit® E100, Eudragit® E12.5, Eudragit® E PO, Eudragit® NE, 및 이들의 혼합물에서 선택되는 중합체이다.

[0151] 일부 구현예에 있어서, 비이드 또는 비이드 혼합물은, 예를 들어, 현탁액으로 사용되고, 캡슐에 충전되며, 정제로 압축되거나, 또는 사체에 충전된다. 하나 이상의 유형의 연장 방출 비이드는 함께 혼합 및 캡슐화될 수 있거나, 또는 대상의 식품에 뿌려서 사용될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 경구 고체 투여 형태는 이들 형태 중 임의의 것이다. 일부 구현예에 있어서, 투여 형태는 캡슐이다. 일부 구현예에 있어서, 비이드는 캡슐화 기계를 사용하여 캡슐로 제제화된다. 표적 제제의 강도 및 충전 중량을 수용하기 위해서 다양한 캡슐 크기가 필요할 수 있다. 캡슐 크기는 약 15 mg 내지 약 630 mg 의 범위의 충전 중량에 대해 00 내지 5 의 범위이다.

[0152] 투여 형태에서의 신속 방출 및 연장 방출 비이드 성분의 입자 크기는 이들을 제조하는데 사용되는 기술에 따라 달라진다. 입자 크기 성분은 분말 기술 (혼합물, 분무 건조, 분산액 등) 의 경우 서브마이크론 내지 500 μm, 코팅 기술 (Wurster®, 상부 분무, 하부 분무, 분무 건조, 압출, 층상화 등) 의 경우 5 내지 1700 μm, 타정 기술의 경우 1 내지 40 밀리미터 (mm) 의 범위이다.

[0153] 마그네슘 및 트레오네이트를 포함하는 활성 성분 외에도, 투여 형태는 사용되는 연장 방출 메커니즘에 부분적으로 의존하여, 임의의 수의 생리학적으로 허용 가능한 부형제를 포함할 수 있다. "생리학적으로 허용 가능한" 은 동물 또는 인간에게 투여하는 경우, 유해, 알레르기 또는 다른 부 반응을 일으키지 않는 분자 실체 및 조성물, 적절한 경우, 예를 들어 약학적으로 허용 가능한 것들을 포함한다. "생리학적으로 허용 가능한 담체" 는 미셀, 리포솜, 미소구체, 나노섬유, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다. 생리학적으로 허용 가능한 담체는 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항균제 및 항진균제, 등장화제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 생리학적 활성 물질에 대한 이러한 매질 및 작용제의 사용은 당업계에 충분히 공지되어 있다. 임의의 통상적인 매질 및 작용제가 활성 성분과 상용성이 아닌 경우를 제외하고, 마그네슘 트레오네이트 조성물에서의 이의 사용이 고려된다. 보충적인 활성 성분이 또한 조성물에 혼입될 수 있다. "생리학적으로 허용 가능한 염" 은 산 부가 염을 포함하며, 이는 예를 들어 염산 또는 인산과 같은 무기 산, 또는 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 만델산 등과 같은 유기 산으로 형성된다. 유리 카르복실기로 형성되는 염은 또한, 예를 들어, 수산화 나트륨, 수산화 칼륨, 수산화 암모늄, 수산화 칼슘 또는 수산화 제2철과 같은 무기 염기, 및 이소프로필아민, 트리메틸아민, 히스티딘, 프로카인 등과 같은 유기 염기로부터 유도될 수 있다. 제제 및 투여에 대한 일반적인 기술은 문헌 ["Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Twentieth Edition," Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa.] 에서 확인된다. 정제, 캡슐, 환제, 분말, 과립, 드라제, 껍, 슬러리, 연고, 용액, 좌제, 주사제, 흡입제 및 에어로졸은 이러한 제제의 예이다.

- [0154] 예로서, 연장 방출 경구 제제는 당업계에 공지된 추가의 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에 있어서, 본원에서 제공된 마그네슘 트레오네이트 조성물의 적합한 연장 방출 형태는 매트릭스 정제 또는 캡슐 조성물이다. 적합한 매트릭스 형성 물질은, 예를 들어, 왁스 (예를 들어, 카르나우바 왁스, 밀랍, 파라핀 왁스, 세레신, 셀락 왁스, 지방 산 및 지방 알코올), 오일 (예를 들어, 수소화 식물성 오일), 경화된 오일 또는 지방 (예를 들어, 경화된 유채씨유, 피마자유, 우지, 야자유 및 대두유), 및 중합체 (예를 들어, 히드록시프로필 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 및 폴리에틸렌 글리콜) 를 포함한다. 다른 적합한 매트릭스 타정 물질은 미세 결정질 셀룰로오스, 분말화 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 및 다른 담체 및 충전제이다. 일부 구현예에 있어서, 정제는 과립, 코팅된 분말 또는 펠렛을 함유한다. 일부 구현예에 있어서, 정제는 다층이다. 다층 정제는 활성 성분, 예를 들어 상이한 형태의 마그네슘 및 트레오네이트가 현저하게 상이한 약물통태 프로파일을 가질 때 유용하다. 임의로, 완성된 정제는 코팅되거나 또는 코팅되지 않는다.
- [0155] 코팅 조성물은 전형적으로 불용성 매트릭스 중합체 (코팅 조성물의 대략 15-85 중량%) 및 수용성 물질 (예를 들어, 코팅 조성물의 대략 15-85 중량%) 을 함유한다. 임의로 장용 중합체 (코팅 조성물의 대략 1 내지 99 중량%) 가 사용되거나 또는 포함된다. 적합한 수용성 물질은 중합체, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 알코올, 및 단량체 물질, 예컨대 당 (예를 들어, 락토오스, 수크로오스, 푸룩토오스, 만니톨 등), 염 (예를 들어, 염화 나트륨, 염화 칼륨 등), 유기 산 (예를 들어, 푸마르산, 숙신산, 락트산 및 타르타르산), 및 이들의 혼합물을 포함한다. 적합한 장용 중합체는 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 아세테이트 숙시네이트, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 셀락, 제인, 및 카르복실기를 함유하는 폴리메타크릴레이트를 포함한다.
- [0156] 일부 구현예에 있어서, 코팅 조성물은 코팅 조성물을 적용하는데 사용되는 주 성분 또는 성분의 혼합물 또는 용매의 유리 전이 온도와 같은 코팅 배합물의 특성에 따라서 가소화된다. 적합한 가소제는 코팅 조성물의 0 내지 50 중량% 일 수 있으며, 예를 들어, 디에틸 프탈레이트, 시트레이트 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤, 아세틸화 글리세리드, 아세틸화 시트레이트 에스테르, 디부틸세바케이트 및 피마자유를 포함한다. 원하는 경우, 코팅 조성물은 충전제를 포함할 수 있다. 충전제의 양은 코팅 조성물의 총 중량에 대해서 1 중량% 내지 대략 99 중량% 일 수 있으며, 이산화 규소, 이산화 티탄, 탈크, 카올린, 알루미나, 전분, 분말화 셀룰로오스, 마그네슘 함유 화합물 또는 플라크릴린 칼륨과 같은 불용성 물질일 수 있다.
- [0157] 코팅 조성물은 유기 용매 또는 수성 용매, 또는 이들의 혼합물 중의 용액 또는 라텍스로서 적용될 수 있다. 용액이 적용되는 경우, 용매는 용해된 고체의 총 중량에 대해서 대략 25-99 중량% 의 양으로 존재할 수 있다. 적합한 용매는 물, 저급 알코올, 저급 염소화 탄화수소, 케톤, 또는 이들의 혼합물이다. 라텍스가 적용되는 경우, 용매는 라텍스에서의 중합체 물질의 양에 대해서, 대략 25-97 중량% 의 양으로 존재한다. 용매는 주로 물일 수 있다.
- [0158] 분무-건조 공정을 이용하는 일부 구현예에 있어서, 마그네슘 트레오네이트의 수성 분산액 및 압축성 증강제 (예를 들어, 계면활성제 또는 이산화 규소) 는 충분한 양의 열풍과 함께 사용하여 액적의 증발 및 건조를 생성한다. 고도로 분산된 슬러리는 펌핑 가능하며, 분무 가능하다. 이것은 따뜻한 여과 공기의 흐름에 분무되며, 이는 증발을 위한 열을 공급하고, 건조된 생성물을 수집 장치로 전달한다. 그 후, 제거된 수분과 함께 공기가 배출된다. 생성된 분무-건조된 분말 입자는 대략 구형 형상일 수 있으며, 크기가 비교적 균일할 수 있고, 따라서 우수한 유동성을 보유할 수 있다. 공동 처리된 입자는 반드시 균일하거나 균질할 필요는 없다. 또한, 플래시 건조, 링 건조, 마이크론 건조, 트레이 건조, 진공 건조, 고주파 건조, 및 가능하게는 마이크로파 건조와 같은 다른 건조 기술이 사용될 수 있다.
- [0159] 대안적으로, 부형제의 전부 또는 일부는 활성 성분과 함께 습식 과립화할 수 있다. 대표적인 습식 과립화는 새로운 부형제 입자를 Baker-Perkins 에서 입수 가능한 것과 같은 적합한 과립화기에 공급하고, 예컨대 수성 과립화 액체를 사용하여, 입자를 활성 성분과 함께 과립화하는 것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 새로운 부형제의 총량의 일부를 활성 성분과 함께 과립화하고, 이어서 새로운 부형제의 추가의 부분을 과립화하기 위해서 첨가한다. 또다른 구현예에 있어서, 부형제/활성 성분 과립에 첨가되는 새로운 부형제의 추가의 부분은 특정한 제제의 요건에 따라, 당업자에 의해 통상적으로 사용되는 다른 부형제로 치환될 수 있다.
- [0160] 이어서, 균일한 배치의 정제를 제조하는데 충분한 양의 완전한 혼합물은 통상적인 제조 규모의 타정기에서, 이 기계에 대한 정상 압축 압력, 예를 들어 약 1500-10,000 파운드/평방 인치 (lbs/sq in) 로 타정할 수 있다.

혼합물은, 이후에 위액에 노출될 때 수화에 어려움이 있을 정도로 압축해서는 안된다.

[0161] 일부 구현예에 있어서, 본원에 기재된 조성물은 미국 특허 제 4,606,909 호, 제 4,769,027 호, 제 4,897,268 호, 제 5,395,626 호, 제 6,919,373 호, 제 6,923,800 호, 제 6,929,803 호, 제 6,939,556 호, 제 6,797,283 호, 제 6,764,697 호 및 제 6,635,268 호에 기재된 제제를 사용하여 제조된다.

[0162] 경구 투여 형태 외에도, 조성물은 임의의 이용 가능하며 효과적인 전달 시스템에 의해 대상에게 투여될 수 있다. 이러한 전달 시스템은, 원하는 경우 통상적인 비독성의 생리학적으로 허용 가능한 담체, 보조제 및 부형제를 함유하는 투여 단위 제제, 예컨대 데포 또는 제어 방출 제제에서, 비경구, 경피, 비강내, 설하, 경점막, 동맥내 또는 피부내 방식의 투여를 비제한적으로 포함한다. 투여 경로에 따라, 조성물은 좌제, 로션, 패치 또는 장치 (예를 들어, 피하 이식 가능한 전달 장치 또는 흡입 펌프) 로서 제제화될 수 있다. 조성물은 특정한 유형의 전달을 위해 최적화될 수 있다.

[0163] 일부 구현예에 있어서, 마그네슘 트레오네이트는 가압 팩, 네블라이저로부터 또는 건조 분말 흡입제로부터 에어로졸 분무 제제에 전달된다. 네블라이저에 사용될 수 있는 적합한 추진제는, 예를 들어, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로메트라플루오로에탄 및 이산화탄소를 포함한다. 투여량은 가압 에어로졸의 경우, 조절된 양의 화합물을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다.

[0164] 흡입 또는 취입을 위한 조성물은 약학적으로 허용 가능한 수성 용매 또는 유기 용매, 또는 이들의 혼합물 중의 용액 및 현탁액, 및 분말을 포함한다. 액체 또는 고체 조성물은 상기에서 기술한 바와 같은 적합한 부형제를 함유할 수 있다. 허용 가능한 용매 중의 조성물은 불활성 기체를 사용하여 분무할 수 있다. 분무된 용액은 분무 장치로부터 직접 호흡할 수 있거나, 또는 분무 장치를 안면 마스크, 텐트 또는 간헐적인 양압 호흡기에 부착할 수 있다. 용액, 현탁액 또는 분말 조성물은 적절한 방식으로 제제를 전달하는 장치로부터 경구 또는 경비적으로 투여될 수 있다.

[0165] 일부 구현예에 있어서, 조성물은, 예를 들어 미국 특허 제 5,186,938 호, 제 6,183,770 호, 제 4,861,800 호, 제 6,743,211 호, 제 6,945,952 호, 제 4,284,444 호 및 WO 89/09051 에 일반적으로 기재된 바와 같이, 경피적으로 투여될 수 있다.

[0166] 일부 구현예에 있어서, 조성물은 흡입에 의하기 보다는, 오히려 비강내, 협측 또는 설하 경로를 통해 뇌에 전달되어, 활성제를 후각 통로를 통해 CNS 에 전달할 수 있으며, 전신 투여를 감소시킬 수 있다. 이러한 투여 경로에 통상적으로 사용되는 장치는 미국 특허 제 6,715,485 호에 포함된다.

[0167] 피하 이식 가능한 장치에서 전달하기 위한 조성물의 제조는, 예를 들어 미국 특허 제 3,992,518 호, 제 5,660,848 호, 제 5,756,115 호, 제 5,422,123 호, 제 5,601,845 호, 제 5,912,013 호 및 제 6,194,000 호에 기재된 것과 같은, 당업계에 공지된 방법을 사용하여 수행될 수 있다.

[0168] 실시예

[0169] 실시예 1

[0170] 신속 방출 정제의 제조 및 용해 프로파일.

[0171] 신속 방출 정제 (제제 A) 의 예가 논의된다. 제제 A 정제는 마그네슘 조성물로서 마그네슘 L-트레오네이트 (450 mg), 결합제로서 카르나우바 왁스, 윤활제로서 마그네슘 스테아레이트, 및 수성 수분 차단 코팅을 포함한다. 마그네슘 스테아레이트에 대한 카르나우바 왁스의 중량비는 12 이다.

성분	Mg/정제	%, wt/wt
마그네슘 트레오네이트	450	77.58
카르나우바 왁스	120	20.69
마그네슘 스테아레이트, NF	10	1.72
합계	580.00	100.00

[0172]

[0173] 상기에서 제조한 제제 A 정제의 방출 프로파일은 0.1 N HCl (pH 1.1) 또는 아세트이트 완충제 (pH 4.5) 중에서, 약 37 °C 의 온도에서 75 rpm 으로 USP 유형 II (패들) 용해 시스템에서 조사하였다. 시간에 따른 방출된

트레온산의 양은 HPLC 를 사용하여 측정하였다. pH 1.1 및 4.5 에서의 방출 프로파일은 도 7 에서 나타난다.

[0174] **실시예 2**

[0175] 지속 방출 정제의 제조 및 용해 프로파일.

[0176] 연장 방출 정제 (제제 B) 의 예가 논의된다. 제제 B 정제, 지속 방출 정제는 마그네슘 조성물로서 마그네슘 L-트레오네이트, 결합제로서 카르나우바 왁스, 윤활제로서 마그네슘 스테아레이트, 및 불활성 분말로서 탈크 및 수소화 식물성 오일을 함유하는 코팅을 포함한다. 마그네슘 스테아레이트에 대한 카르나우바 왁스의 중량비는 20 이다. 또한, 다른 부형제를 동일하게 하여, 450 mg 의 마그네슘 L-트레오네이트를 갖는 제제를 제조하였다.

성분	Mg/정제	%, wt/wt
마그네슘 트레오네이트	500	70.42
카르나우바 왁스	200	28.17
마그네슘 스테아레이트, NF	10	1.41
합계	710	100.00

[0177]

[0178] 상기에서 제조한 제제 B 정제의 방출 프로파일은 0.1 N HCl (pH 1.1), 아세트이트 완충제 (pH 4.5) 또는 포스페이트 완충제 (pH 6.8) 중에서, 약 37 °C 의 온도에서 75 rpm 으로 USP 유형 II (패들) 용해 시스템에서 조사하였다. 시간에 따른 방출된 트레온산의 양은 HPLC 를 사용하여 측정하였다. pH 1.1 (114 로 표시), 4.5 (124 로 표시) 및 6.8 (144 로 표시) 에서의 방출 프로파일은 도 1A, 1B 및 1C 에서 나타난다.

[0179] **실시예 3**

[0180] 제어 방출 정제의 제조 및 용해 프로파일.

[0181] 연장 방출 정제 제제 (제제 C) 의 또다른 예가 논의된다. 제제 C 정제, 제어 방출 정제는 마그네슘 L-트레오네이트, 결합제로서 포비돈 K-90, 활택제로서 미세 결정질 셀룰로오스, 충전제로서 콜로이드 이산화 규소, 팽윤성 물질로서 카르보폴 및 카르복실 메틸 셀룰로오스, Starcap 전분, 마그네슘 스테아레이트 윤활제, 및 불활성 분말로서 탈크를 포함한다.

성분	Mg/정제	%, wt/wt
마그네슘 트레오네이트	500.00	67.57
포비돈 K-90, USP (Plasdone® K-90)	44.4	6.00
미세 결정질 셀룰로오스, NF (Avicel PH102)	77.85	10.52
콜로이드 이산화 규소, NF (CAB - O - SIL® M-5P)	6.22	0.84
Carbopol 974 P	40.7	5.50
카르복시메틸 셀룰로오스 7 HF, USP	33.30	4.50
Starcap 1500, NF	25.09	3.39
탈크 분말, USP	6.22	0.84
마그네슘 스테아레이트, NF	6.22	0.84
합계	740.00	100.00

[0182]

[0183] 상기에서 제조한 제제 C 정제의 방출 프로파일은 0.1 N HCl (pH 1.1) 또는 아세트이트 완충제 (pH 4.5) 중에서,

약 37 °C 의 온도에서 75 rpm 으로 USP 유형 II (패들) 용해 시스템에서 조사하였다. 시간에 따른 방출된 트레온산의 양은 HPLC 를 사용하여 측정하였다. 시간에 따른 방출된 마그네슘의 양은 ICP-MS 를 사용하여 측정하였다. pH 1.1 (116 으로 표시) 및 4.5 (126 으로 표시) 에서의 방출 프로파일은 도 1A, 1B 및 1D 에서 나타난다.

[0184] 실시예 4

[0185] 마그네슘 트레오네이트 투여량의 약물동태 연구

[0186] 본 실시예는 마그네슘 트레오네이트를 포함하는 3 가지 투여 형태 (제제 A, 제제 B 및 제제 C) 의 변동 지수를 비교한다. 신속 방출 투여 형태 (제제 A) 와 비교하여, 연장 방출 투여 형태 (제제 B 및 제제 C) 는 활성제 (마그네슘 및/또는 트레온산) 의 보다 느린 방출을 촉진하는 것을 목표로 하였다. 연장 방출 투여 형태는 1 일 1 회 또는 2 회 투여하는데 충분한 활성제의 노출을 제공하도록 의도되었다.

[0187] 대상 및 방법

[0188] 제제 A, 제제 B 또는 제제 C 의 단일 투여 형태 (3 가지 정제) 를 투여받은 대상의 혈장에서의 L-트레온산의 농도는 HPLC 에 의해 결정하였다. 무작위 교차 방식으로, 12 명의 남성 대상 각각은 1350 mg 또는 1500 mg 의 제제 A, 제제 B 및 제제 C 를 수용하였다 (3 일 휴약 기간으로 구분). 금식 상태에서 또는 완전한 식사 후의 섭식 상태에서 단일 투여 형태를 수용한 대상으로부터 혈장을 수집하였다. 투여 형태의 투여시 각 대상에 대해 24 시간 동안 14 개의 혈장 샘플을 수집하였다.

[0189] 혈장 농도를 사용하여 PK 곡선을 생성하고, 24 시간 동안 마그네슘 L-트레오네이트 노출의 총량 (AUC₀₋₂₄), L-트레온산의 최고 혈장 농도 (C_{max}), L-트레온산의 최고 혈장 농도에 도달하는 시간 (T_{max}) 및 최종 반감기 (T_{1/2}) 를 계산하였다. 표 2 에서 제시된 값은 3 가지 제제 모두로 투여를 완료한 모든 대상의 평균이다. AUC₀₋₂₄ 및 C_{max} 값은 1500 mg 의 유효 투여량으로 표준화하였다. 1350 mg 의 투여 형태 (각각 450 mg 의 마그네슘 L-트레오네이트를 포함하는 3 가지 정제) 를 수용한 대상으로부터의 임의의 AUC₀₋₂₄ 또는 C_{max} 값에, 10 을 9 로 나눈 값을 곱하였다. C_{max} 및 T_{max} 는 모두 관측된 값이며, 계산되지 않았다. 즉, 모든 혈액 채취 시점 중에서, 각 대상에 대해, 최고 분석 농도는 C_{max} 로 간주하였으며, 상응하는 시점은 T_{max} 로 간주하였다. AUC₀₋₂₄ 는 0 내지 24 시간에서 혈장 농도를 수득한 모든 시점을 이용하여 왼쪽 끝점 근사치를 갖는 직사각형 접 근법을 사용하여 각 대상에 대해 계산하였다. T_{1/2} 을 계산하기 위해 하기의 방정식을 사용하였다:

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

$$k_e = \frac{\ln C_{max} - \ln C_{\text{마지막 측정 가능한 농도}}}{(t_{\text{마지막 측정 가능한 농도}} - t_{max})}$$

[0190]

[0191] (식 중, Ke 는 제거율 상수이고;

[0192] C 는 혈장 농도 (µg/mL) 이며;

[0193] t 는 시간 (h) 이다).

[0194] 각 곡선의 변동 값 및 왜도를 계산하기 위해서, 이론적인 정상 상태 그래프를 생성하여 12 시간 마다 반복 투여를 시뮬레이션하였다. 변동 지수를 계산하기 위해서, 투여 후 처음 12 시간 (투여 간격) 으로부터의 농도 데이터를 사용하였다. L-트레온산의 혈장 농도의 추정된 변동은 정상 상태 최대 농도에서 정상 상태 최소 농도를 차감하여 계산하였다. 정상 상태는 이론적으로 대략 24 시간에 도달하였다.

[0195] 평균 주변 분포의 비대칭 정도의 특성인 왜도는 Excel SKEW 함수를 사용하여 계산하였다. 양의 왜도는 보다 많은 양의 값으로 확장되는 비대칭 꼬리가 있는 분포를 나타내고, 음의 왜도는 보다 많은 음의 값으로 확장되는 비대칭 꼬리가 있는 분포를 나타낸다. Excel SKEW 함수를 사용하기 위해서, x-축은 균등하게 분포될 필요가 있다. 그러므로, y 값은 x 값에 대해 12 시간 동안 1 시간 간격으로 추정되었다 (정상 상태 곡선으로부터 12-36 시간).

표 2

	제제 A		제제 B		제제 C	
	금식	섭식	금식	섭식	금식	섭식
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 시간에 걸친 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
음식에 따른 AUC % 변화	24.0		54.6		36.2	
변동 지수 (%)	214.1±7.5	177.8±9.8	201.0±7.0	151.5±9.7	200.1±9.8	185.9±13.3
정상 상태 왜도		0.222		0.128		
C _{avg}	7.1±0.6	8.8±0.5	5.6±0.3	8.3±0.4	6.8±0.6	9.2±0.4

[0196]

[0197]

표 3 은 환자에 대한 치료 용량에 대해 조정된 농도를 나타낸다. 상기 표는 약물동태 연구로부터의 데이터를 나타낸다 (24 mg/kg LBM/용량). 표 3 은 17.5 mg/kg LBM/용량으로 조정된 값을 나타낸다.

표 3

	제제 A		제제 B		제제 C	
	금식	섭식	금식	섭식	금식	섭식
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 시간에 걸친 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
C _{avg}	5.2±0.4	6.4±0.4	4.1±0.2	6.1±0.3	5.0±0.4	6.7±0.3

[0198]

[0199]

실시예 5

[0200]

투여량 추정.

[0201]

본 실시예는 투여 형태로 제공되는 마그네슘 L-트레오네이트의 투여량을 비교한다. 인간 인지 능력에 대한 마그네슘 L-트레오네이트 치료의 효과는 각 대상의 총 체중 (TBW) 및 각 대상의 지방 제외 체중 (LBM) 을 기준으로 한 역치에 의해 평가하였다.

[0202]

2 가지 실험에 있어서, 남성 및 여성 인간 대상은 마그네슘 L-트레오네이트를 포함하는 투여 형태를 9-12 주 동안 매일 수용하였다. 첫번째 실험에 있어서, 투여 형태의 투여량은 (1) 50 내지 70 kg TBW 의 대상에 대해 1 일 대략 1.5 g 의 마그네슘 L-트레오네이트 (1.5 g/일), 및 (2) 70 내지 100 kg TBW 의 대상에 대해 1 일 대략 2 g 의 마그네슘 L-트레오네이트 (2 g/일) 에 해당하도록 설정하였다. 50 내지 70 세의 남성 및 여성 대상은 마그네슘 L-트레오네이트를 12 주 동안 투여받았다. 마그네슘 L-트레오네이트 투여 후, 전반적인 인지 능력 향상의 효능은 실행 기능, 작업 기억, 주의 및 에피소드 기억을 포함하는 4 가지 검증된 인지 시험으로 구성된 신경 심리학적 테스트 배터리 (NTB) 상에서의 성능 변화에 의해 결정하였다. NTB 스코어는 개별 인지 시험으로부터의 임상 시험 집단의 통합된 표준화 스코어 (z 스코어) 의 종합 스코어로서 나타낼 수 있다.

[0203]

두번째 실험에 있어서, 18 내지 55 세의 정신 분열증을 앓고 있는 남성 및 여성 환자는 1 일 2 g 의 마그네슘 L-트레오네이트 (2 g/일) 를 수용하였다. 9 주 동안 마그네슘 L-트레오네이트 투여 후, 전반적인 인지 능력 향상의 효능은 MATRICS 컨센서스 인지 배터리 (MCCB) 상에서의 성능 변화에 의해 결정하였다. MCCB 는 또한 z 스코어로서 나타낼 수 있다.

[0204] 2 가지 연구에서 마그네슘 L-트레오네이트의 전반적인 효과를 평가하기 위해서, 기준선으로부터의 z 스코어 변환을 사용하여 2 가지 연구로부터의 데이터를 결합하였다. 대상은 2 가지 연구 모두에서 모든 대상에 대해 TBW 및 LBM 에 의한 중간 투여량/일을 기준으로 하여 정의된 고 투여량 및 저 투여량 군으로 분류하였다. TBW 에 의한 중간 투여량/일은 대략 24 mg/kg TBW/일 이었으며, LBM 에 의한 중간 투여량/일은 대략 35 mg/kg LBM/일 이었다. 대상 스코어를 TBW 에 의해 고 투여량 및 저 투여량으로 분류한 경우, 고 투여량의 약물 (24 mg/kg TBW/일 초과) 을 수용한 대상은 저 투여량의 약물 (24 mg/kg TBW/일 미만) 을 수용한 대상보다 더 양호한 성과를 내지 못했다 (도 4, 플롯 410). 대안적으로, 대상을 LBM 에 의해 고 투여량 및 저 투여량으로 분류한 경우, 고 투여량의 약물 (35 mg/kg LBM/일 초과) 을 수용한 대상은 저 투여량의 약물 (35 mg/kg LBM/일 미만) 을 수용한 대상보다 전반적인 인지 능력에서 유의하게 더 높은 개선을 나타냈다 (도 4B, 플롯 420).

[0205] 2-샘플 T-시험은 TBW 및 LBM 을 기준으로 한, 고 투여량 및 저 투여량 군에서의 효능을 비교하였다. 표 4 에 나타낸 바와 같이, TBW (p = 0.81) 를 기준으로 한, 저 투여량 및 고 투여량 군에서의 효능에는 차이가 없었다. 반면에, 표 5 에 나타낸 바와 같이, LBM 에 의해 조정한 경우, 고 투여량 군에서의 효능은 저 투여량 군에서의 효능보다 유의하게 높았다 (p = 0.02). 이들 데이터는 투여량이 LBM 에 의해 조정되어야 한다는 것을 나타낸다.

표 4

	24 mg/kg TBW/일 미만	24 mg/kg TBW/일 초과
평균	0.555151267	0.658768487
분산	2.024563476	2.190081227
관찰	28	20
합동 분산	2.092929503	
가설 평균 차이	0	
df	46	
t 통계	-0.244640316	
P(T<=t) 1-꼬리	0.403911477	
t 임계 1-꼬리	1.678660414	
P(T<=t) 2-꼬리	0.807822954	
t 임계 2-꼬리	2.012895599	

[0206]

표 5

	35 mg/kg LBM/일 미만	35 mg/kg LBM/일 초과
평균	0.143185114	1.093042495
분산	2.205300506	1.484766019
관찰	25	23
합동 분산	1.860697056	
가설 평균 차이	0	
df	46	
t 통계	-2.410093383	
P(T<=t) 1-꼬리	0.010002298	
t 임계 1-꼬리	1.678660414	
P(T<=t) 2-꼬리	0.020004595	
t 임계 2-꼬리	2.012895599	

[0207]

[0208] 실시예 6

[0209] 기분 및 인지의 개선

[0210] 본 실시예는 마그네슘 트레오네이트를 포함하는 2 가지 투여 형태 (제제 A 및 제제 B) 의 생체내 효능을 비교하며, 상기 2 가지 투여 형태는 상이한 생체내 혈장 농도 프로파일을 나타낸다. 제제 B 는 본원에 개시된 제제 A 및 C 에 비해서 보다 낮은 변동 지수, 및 보다 낮은 왜도를 나타낸다. 2 가지 투여 형태는 인간 대상에서의 기분 및 인지의 향상 측면에서 비교하였다.

[0211] 대상 및 방법

[0212] 35 내지 72 세 (포함) 의 22 명의 건강한 남성 및 여성 대상에서, 단일 중심, 이중 맹검, 무작위, 4 자 교차 연구를 수행하였다. 동의한 대상은 이들의 수면 및 기분 및 인지 능력을 평가하기 위해서 온라인 설문 조사를 완료하였다. 주관적인 수면 및 기분 불만을 가진 대상이 포함되었다. 수면 불만은 수면 유지에 관한 문제를 포함하는 것이 필요하였다.

[0213] 투여량은 대상의 지방 제외 체중 (LBM) 을 기준으로 하였다. 투여량은 대략 20 mg/kg LBM/일 (하루 종일 40 mg/kg LBM/일 투여량의 절반) 단일 투여량으로서, 야간 전용 용량에 특화되었다. 대상은 마그네슘 L-트레오네이트 또는 플라세보를 5 일 동안 무작위 순서로 수용하였으며, 각각은 2-일 휴약으로 구분하였다. 휴약을 포함한 각 연구 기간은 1 주일을 포함하였다.

[0214] 기간 A: 기준선 (1 주일간 투여 없음)

[0215] 기간 B: 마그네슘 L-트레오네이트 제제 A 의 단일 야간 용량 (1-3 의 450 mg 정제).

[0216] 기간 C: 제제 A 와 일치하는 플라세보

[0217] 기간 D: 마그네슘 L-트레오네이트 제제 B 의 단일 야간 용량 (1-3 의 450 mg 정제)

[0218] 기간 E: 제제 B 와 일치하는 플라세보

[0219] 연구 기간은 35 일 이었다 (1 일째 부터 35 일 째의 마지막 일기 항목까지). 대상은 아침과 저녁에 매일 수면 및 기분 일기를 완료하고, 각 투여 기간의 종료시에 (휴약 전), 대상은 컴퓨터화된 신경 심리학적 테스트 배터리 (NTB) 를 완료하였다. NTB 에 포함된 인지 시험은 선 추적 검사 (TMT), 숫자 폭 (후방), 숫자 기호 짝

짓기 검사 (DSST) 였다.

[0220] 1 일 수면 일기는 수면의 질 및 상쾌한 느낌에 대한 아침 질문, 및 기분 (불안증 및 우울증), 기분에 영향을 미치는 외부 요인 (감정적으로 부과된 이벤트 및 작업량) 에 대한 저녁 질문을 포함하였다. 모든 일기는 잠고 일어난 후 1 시간 이내에 매일 온라인으로 완료하였다. 인지 시험은 각 연구 기간의 6 일 째에 온라인으로 완료하였다.

[0221] 통계적 방법

[0222] 15 명의 대상 - 연구를 완료하고, 투여량이 연구 전체에 걸쳐 프로토콜을 준수한 대상이 데이터 분석에 포함되었다. 개별 인지 시험 스코어는 표준화된 z 스코어로 변환하였다. Z 스코어는 연구 집단 기준선 값을 사용하여 계산하였다. 대상의 종합 인지 스코어를 생성하기 위해서, 3 가지 시험으로부터의 대상의 z-스코어를 각 시점에서 평균하였다. 모든 대상에 대한 5 기간 (기준선 및 4 투여 기간) 에서의 인지 종합 스코어를 다단계 선형 모델로 비교하였다. 고정 인자로서의 처리, 및 공변량으로서 연령, 성별, 기분을 가진 일반 선형 모델을 사용하였다 (SPSS 통계 구독). 1 일 수면 일기에서의 불안증 및 우울증 질문은 각 대상에 대한 모든 값을 사용하여, 각 대상에 대한 z 스코어로 변환하였다. 불안증 및 우울증 스코어는 3 일째 부터 5 일째 까지를 평균하여 각 기간에 대해 계산하였다. 불안증 및 우울증 z 스코어는 기분 z-스코어를 생성하기 위해서, 각 연구 기간 마다 각 대상에 대해 평균하였다. 상이한 투여 (기준선, MgT 제제 A, 제제 B, 플라세보 A, 플라세보 B) 에 대한 기분 스코어는, 처리가 고정 인자이고, 1 일 감정 부과, 작업량 및 수면의 질이 공변량인 다단계 선형 모델로 비교하였다. 0.05 미만인 P 는 유효한 것으로 간주되었다. 이 연구의 결과는 도 5A-5C 에서 나타난다.

[0223] 실시예 7

[0224] 정제의 제조 및 용해 프로파일

[0225] 표 6 에서 제시한 바와 같은 2-부분 과립내 성분 및 과립의 성분을 갖는 정제 투여 형태 (제제 D) 의 또다른 예를 제조하였다.

표 6

물질	조성 (%)	mg/정제 (mg)	배치 제제 (g)	분배된 Qty (g)
부분 1 과립내 성분				
마그네슘 L-트레오네이트	53.20%	532.0	1000.0	N/A
실리카 디옥사이드 (Aerosil 200 Pharma)	2.00%	20.0	37.6	N/A
Klucel EXF	4.00%	40.0	75.2	N/A
METHOCEL K4M	2.40%	24.0	45.1	N/A
마그네슘 스테아레이트	1.00%	10.0	18.8	N/A
소계	62.6%	626.00	1176.7	N/A
부분 2 과립내 성분				
카르나우바 왁스	10.0%	100.0	188.0	N/A
인산 이칼슘, 무수	10.70%	107.0	201.1	N/A
Klucel EXF	2.00%	20.0	37.6	N/A
METHOCEL K4M	4.70%	47.0	88.3	N/A
마그네슘 스테아레이트	0.25%	2.5	4.7	N/A
소계	27.7%	276.5	519.7	N/A
과립외 성분				
Klucel EXF	9.00%	90.0	169.2	N/A
마그네슘 스테아레이트	0.75%	7.5	14.1	N/A
합계	100.0%	1000.0	1879.7	N/A

[0226]

[0227] 정제는 과립내 성분의 부분 1 및 2 각각을 사전 배합하여 제조한다. 이어서, 각 부분을 롤러 압축시키고, 이들 부분을 조합한다. 이어서, 과립의 부분을 첨가하고, 정상 압축 압력에서 제조 규모의 타정기를 사용하여 정제를 형성한다.

[0228] 상기에서 제조한 제제 D 정제의 방출 프로파일은 0.1 N HCl (pH 1.1) 또는 아세트이트 완충제 (pH 4.5) 중에서, 약 37 °C 의 온도에서 75 rpm 으로 USP 유형 II (패들) 용해 시스템에서 조사하였다. 시간에 따른 방출된 트레온산의 양은 HPLC 를 사용하여 측정하였다. 방출 프로파일은 도 6 에서 나타난다.

[0229] 표 7 에서 제시한 바와 같은 1-부분 과립내 성분 및 과립외 성분을 갖는 정제 투여 형태 (제제 D) 의 또다른 예를 제조하였다.

표 7

물질	조성 (%)	mg/정제 (mg)	배치 제제 (g)	분배된 Qty (g)
과립내 성분				
마그네슘 L-트레오네이트	53.20%	532.0	212.8	212.8
실리카 디옥사이드 (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
마그네슘 스테아레이트	1.00%	10.0	4.0	4.0482
합계	64.2%	642.00	256.8	256.9814
과립외 성분				
카르나우바 왁스	10.0%	100.0	40.0	37.6998
인산 이칼슘, 무수	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
마그네슘 스테아레이트	1.00%	10.0	4.0	3.7771
합계	100.0%	1000.0	400.0	392.05
OPADRY amb II 88A180040 WHITE	4.00%	N/A	60.0	60.00

[0230]

[0231] 표 8 은 상기 제제의 용해 데이터를 제공한다.

표 8

제제	시간 (hr)				
	1.00	2.00	4.00	6.00	8.00
표 7 의 1-부분 과립내 / 과립외 제제	31.66	50.04	75.57	90.62	98.24
표 6 의 2-부분 과립내 / 과립외 제제	28.22	45.25	68.84	84.64	94.09
	29.12	46.94	71.91	88.29	98.05

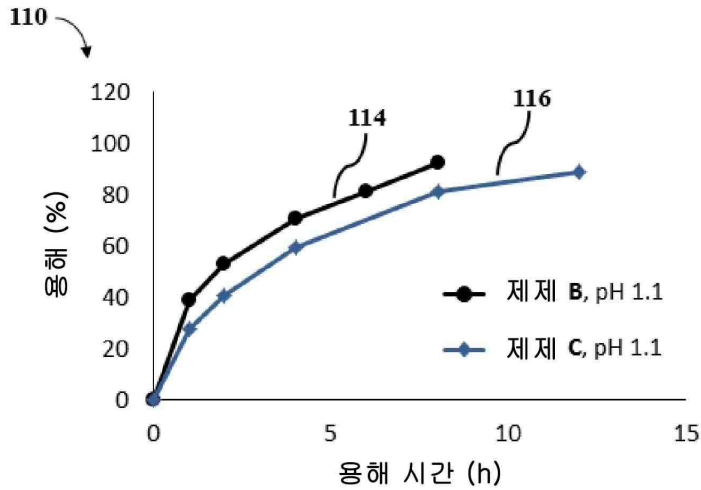
[0232]

[0233] 본 발명의 바람직한 구현예를 본원에서 나타내고 설명하였지만, 이러한 구현예는 단지 예로서 제공된다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 본 발명은 명세서 내에 제공된 특정한 예에 의해 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 본 발명을 상기에서 언급한 명세서를 참조하여 설명하였지만, 본원에서의 구현예의 설명 및 예시는 제한적인 의미로 해석되는 것을 의미하지 않는다. 본 발명을 벗어나지 않고서, 다양한 변형, 변경 및 치환

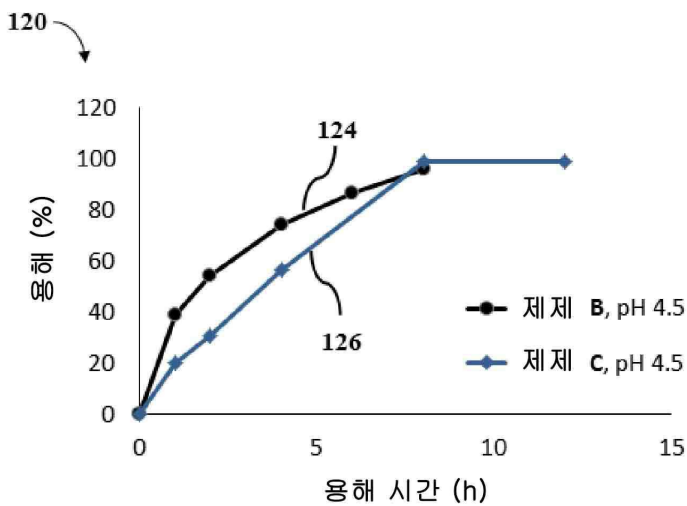
이 당업자에 의해 이제 발생할 것이다. 또한, 본 발명의 모든 양태는 다양한 조건 및 변수에 의존하는 본원에 기재된 특정한 묘사, 구성 또는 상대적인 비율로 제한되지 않는다는 것을 이해해야 한다. 본원에 기재된 본 발명의 구현예에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실시하는데 사용될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 그러므로, 본 발명은 또한 임의의 이러한 대안, 수정, 변경 또는 균등물을 포함할 것으로 예상된다. 하기의 청구범위는 본 발명의 범위를 정의하고, 이들 청구항의 범위 내의 방법 및 구조 및 이들의 균등물은 이에 의해 커버되는 것으로 의도된다.

도면

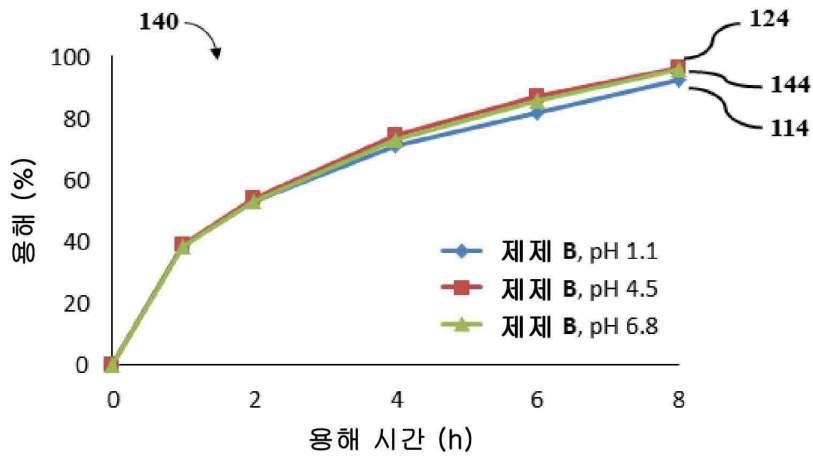
도면1a



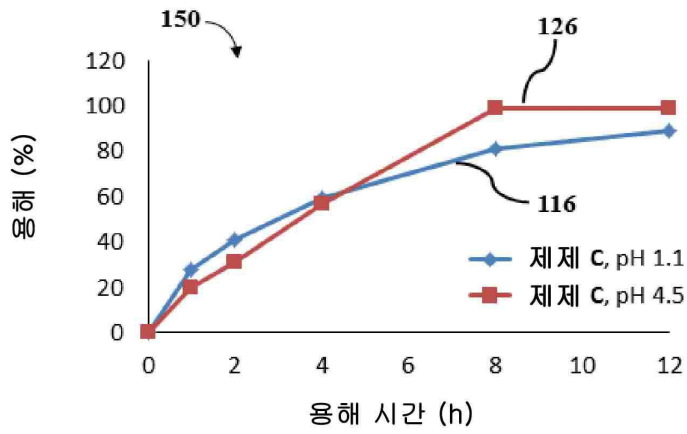
도면1b



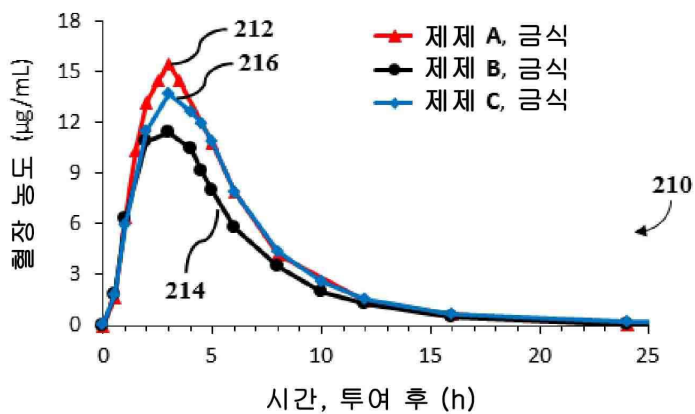
도면1c



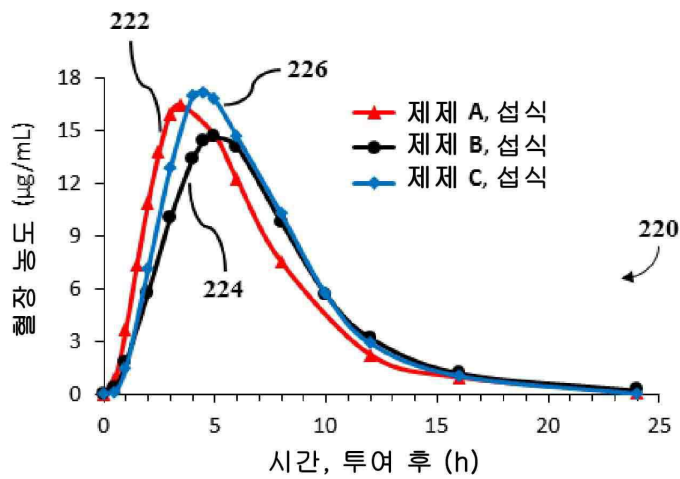
도면1d



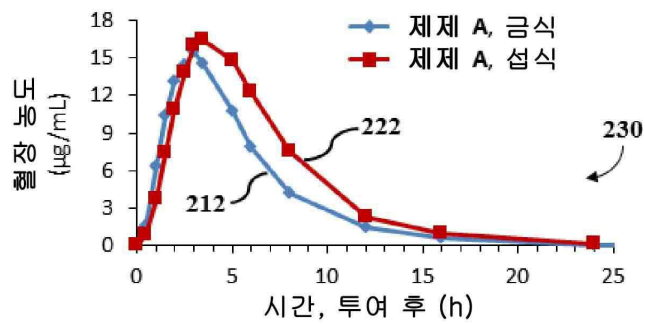
도면2a



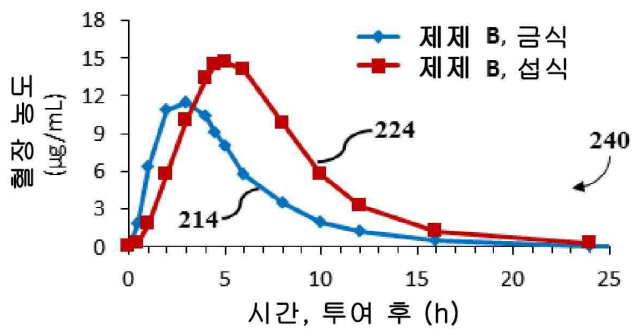
도면2b



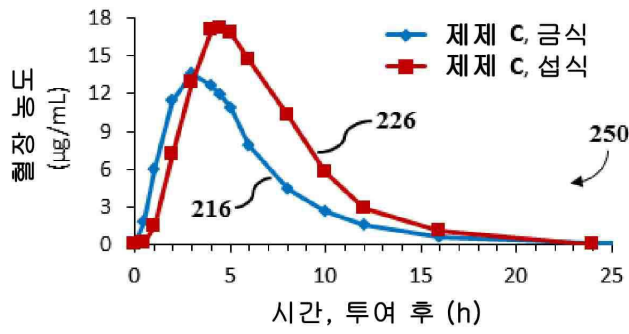
도면2c



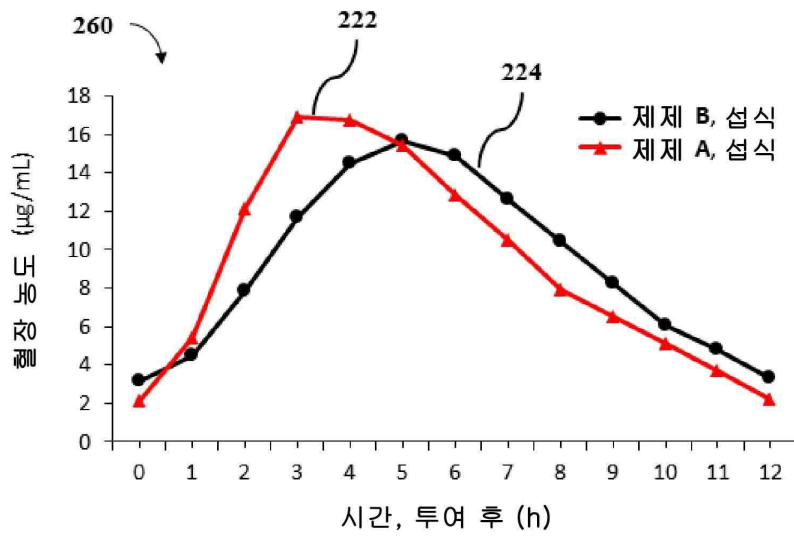
도면2d



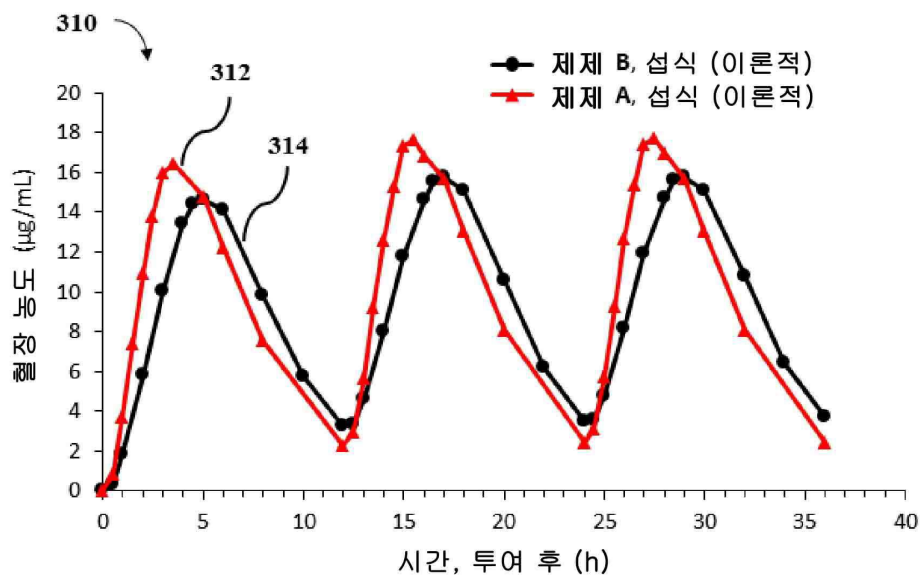
도면2e



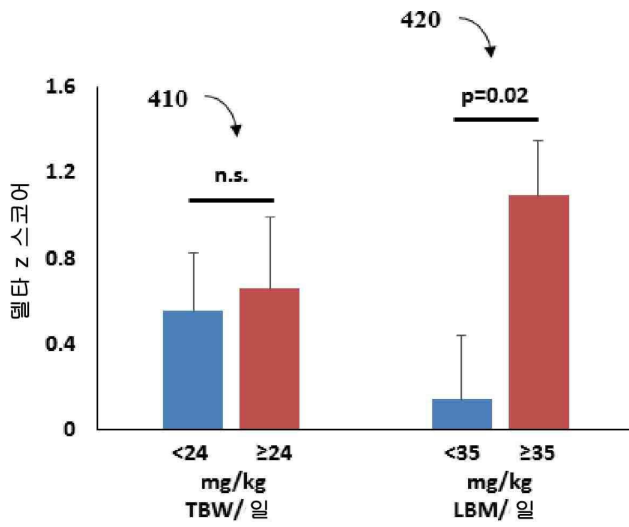
도면2f



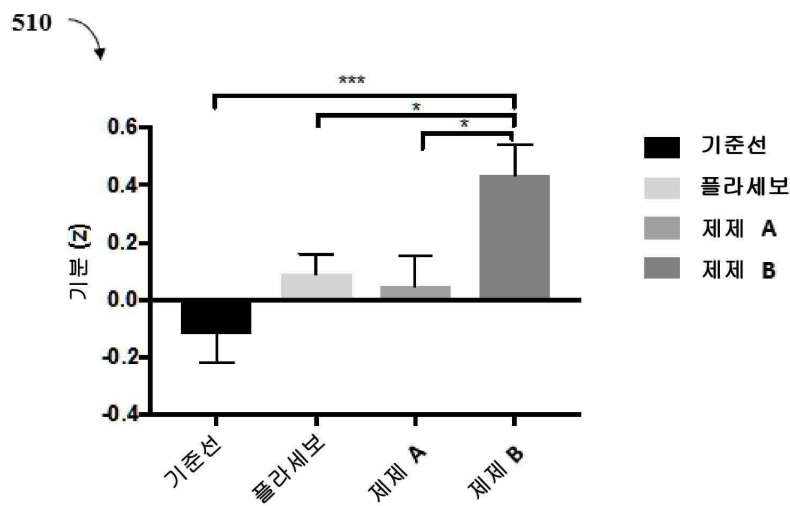
도면3



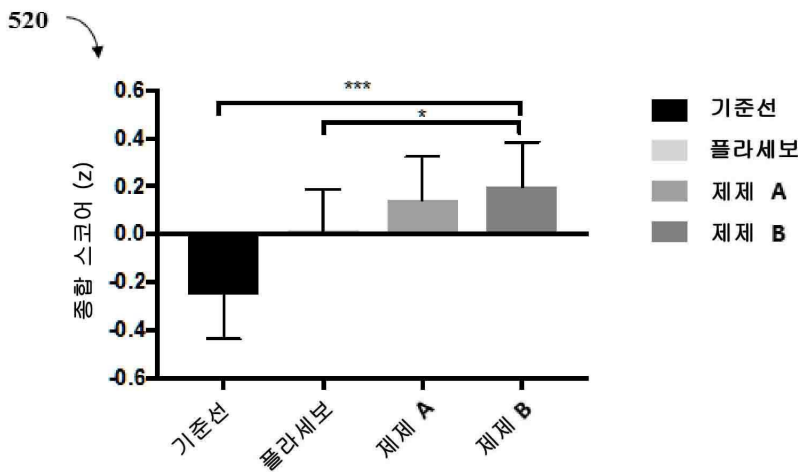
도면4



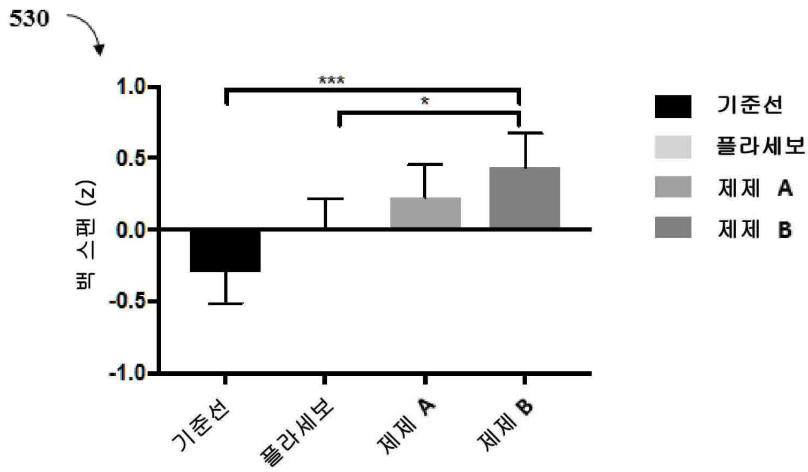
도면5a



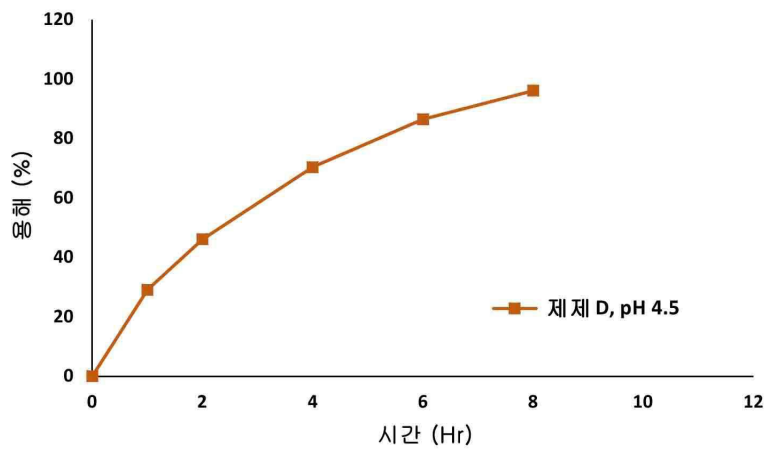
도면5b



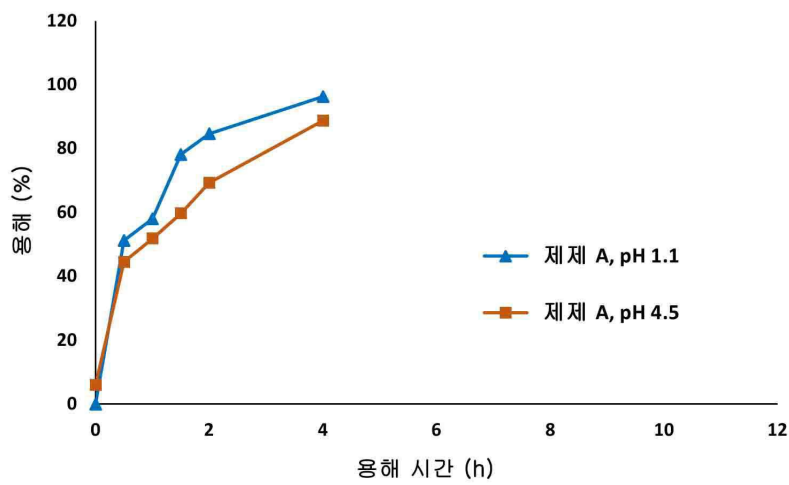
도면5c



도면6



도면7



도면8

