



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년11월19일

(11) 등록번호 10-2180343

(24) 등록일자 2020년11월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
**A61K 31/19** (2006.01) **A61K 31/194** (2006.01)  
**A61K 31/554** (2006.01) **A61K 9/00** (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
**A61K 31/19** (2013.01)  
**A61K 31/194** (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2015-7018947  
(22) 출원일자(국제) 2013년12월13일  
심사청구일자 2018년12월13일  
(85) 번역문제출일자 2015년07월14일  
(65) 공개번호 10-2015-0100737  
(43) 공개일자 2015년09월02일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2013/074954  
(87) 국제공개번호 WO 2014/093791  
국제공개일자 2014년06월19일  
(30) 우선권주장  
61/737,695 2012년12월14일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
WO2011139271 A1\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
**제즈 파마슈티칼즈 아일랜드 리미티드**  
아일랜드 더블린 4 워털루 로드 워털루 익스체인지  
(72) 발명자  
**올핀 클라크 피**  
미국 워싱턴주 98136 시애틀 사우스웨스트 캐논 4128  
**데스자딘 마이클**  
미국 캘리포니아주 95003 압토스 하이애니스 코트 159  
(74) 대리인  
**제일특허법인(유)**

전체 청구항 수 : 총 61 항

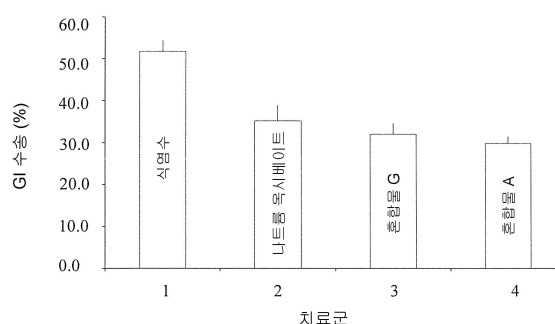
심사관 : 이예리

(54) 발명의 명칭 **감마-하이드록시부티레이트 조성물 및 질환의 치료를 위한 이의 용도**

### (57) 요약

본 발명은 감마-하이드록시부티레이트(GHB)의 혼합된 염을 포함하는 약학 조성물 및 제제에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 약학 조성물 및 제제의 제조 방법, 및 수면 장애, 예컨대, 무호흡, 수면 시간 장애, 기면증, 허탈발작, 수면 마비, 입면 환각, 수면 각성, 불면증 및 야간성 근경련의 치료를 위한 이들의 사용 방법에 관한 것이다.

**대표도** - 도1



(52) CPC특허분류

*A61K 31/554* (2013.01)

*A61K 9/0053* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

감마-하이드록시부티레이트(GHB) 염의 혼합물을 포함하는 GHB의 약학 조성물로서, 상기 혼합물이 감마-하이드록시부티레이트의 나트륨 염( $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ ), 감마-하이드록시부티레이트의 칼륨 염( $\text{K} \cdot \text{GHB}$ ), 감마-하이드록시부티레이트의 마그네슘 염( $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ ) 및 감마-하이드록시부티레이트의 칼슘 염( $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ )으로 구성된 군으로부터 선택된 3개 이상의 염을 포함하는, 약학 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

혼합물이  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{K} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 를 포함하는, 약학 조성물.

#### 청구항 3

제2항에 있어서,

$\text{Na} \cdot \text{GHB}$ 가 5% 내지 10%, 10% 내지 15%, 15% 내지 20%, 20% 내지 25%, 25% 내지 30%, 30% 내지 35% 또는 35% 내지 40%의 중량/중량%로 존재하는, 약학 조성물.

#### 청구항 4

제2항에 있어서,

$\text{K} \cdot \text{GHB}$ 가 10% 내지 15%, 15% 내지 20%, 20% 내지 25%, 25% 내지 30%, 30% 내지 35% 또는 35% 내지 40%의 중량/중량%로 존재하는, 약학 조성물.

#### 청구항 5

제2항에 있어서,

$\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 가 5% 내지 10%, 10% 내지 15%, 15% 내지 20%, 20% 내지 25% 또는 25% 내지 30%의 중량/중량%로 존재하는, 약학 조성물.

#### 청구항 6

제2항에 있어서,

$\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 가 20% 내지 25%, 25% 내지 30%, 30% 내지 35%, 35% 내지 40%, 40% 내지 45%, 45% 내지 50%, 50% 내지 55%, 55% 내지 60%, 60% 내지 65%, 65% 내지 70%, 70% 내지 75% 또는 75% 내지 80%의 중량/중량%로 존재하는, 약학 조성물.

#### 청구항 7

제1항에 있어서,

혼합물이  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{K} \cdot \text{GHB}$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 를 포함하는, 약학 조성물.

#### 청구항 8

제7항에 있어서,

$\text{Na} \cdot \text{GHB}$ 가 5% 내지 40%의 중량/중량%로 존재하고,  $\text{K} \cdot \text{GHB}$ 가 10% 내지 40%의 중량/중량%로 존재하고,  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 가 20% 내지 80%의 중량/중량%로 존재하는, 약학 조성물.

#### 청구항 9

제1항에 있어서,

혼합물이  $K \cdot GHB$ ,  $Mg \cdot (GHB)_2$  및  $Ca \cdot (GHB)_2$ 를 포함하는, 약학 조성물.

#### 청구항 10

제9항에 있어서,

$K \cdot GHB$ 가 10% 내지 50%의 중량/중량%로 존재하고,  $Mg \cdot (GHB)_2$ 가 20% 내지 60%의 중량/중량%로 존재하고,  $Ca \cdot (GHB)_2$ 가 10% 내지 40%의 중량/중량%로 존재하는, 약학 조성물.

#### 청구항 11

제1항에 있어서,

GHB 염의 혼합물 250 mg/ml 내지 750 mg/ml의 수용액을 포함하는 약학 조성물로서, 7.0 내지 9.0의 pH를 갖고 화학적으로 안정하고 미생물 생장에 대한 내성을 나타내고 방부제를 함유하지 않는 약학 조성물.

#### 청구항 12

제11항에 있어서,

pH 조절제 또는 완충제를 추가로 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 13

제12항에 있어서,

pH 조절제 또는 완충제가 산인, 약학 조성물.

#### 청구항 14

제13항에 있어서,

산이 무기산 또는 유기산이고, 상기 산이 말산, 구연산, 아세트산, 붕산, 젖산, 염산, 인산, 황산, 설펡산 및 질산으로 구성된 군으로부터 선택되는, 약학 조성물.

#### 청구항 15

제1항에 있어서,

액체 제제로서 제제화된 약학 조성물.

#### 청구항 16

제15항에 있어서,

액체 제제가 화학적으로 안정하고 미생물 생장에 대한 내성을 나타내고 방부제를 함유하지 않는, 약학 조성물.

#### 청구항 17

제15항에 있어서,

경구 투여에 적합한 약학 조성물.

#### 청구항 18

제15항에 있어서,

GHB의 농도가 300 mg/ml 내지 750 mg/ml인, 약학 조성물.

#### 청구항 19

제1항에 있어서,

약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제; pH 매개, 조절 또는 완충 화합물 또는 물질; 착색제 또는 풍미제; 용매; 글리세롤; 글리콜; 오일; 향균제 또는 항진균제; 항생제; 항히스타민; 및 감미제의 하나 이상을 추가로 포함하는, 약학 조성물.

#### 청구항 20

제1항에 있어서,

GHB 염의 혼합물의 옥시베이트 1 당량 당 분자량이 나트륨 옥시베이트의 제제와 동일한, 약학 조성물.

#### 청구항 21

제1항에 있어서,

상기 혼합물이

감마-하이드록시부티레이트의 칼슘 염( $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ );

감마-하이드록시부티레이트의 마그네슘 염( $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ ); 및

감마-하이드록시부티레이트의 나트륨 염( $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ ) 및 감마-하이드록시부티레이트의 칼륨 염( $\text{K} \cdot \text{GHB}$ )으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 염

을 포함하는, 약학 조성물.

#### 청구항 22

제21항에 있어서,

$\text{Na} \cdot \text{GHB}$ 가 5% 내지 10%의 중량/중량%로 존재하는, 약학 조성물.

#### 청구항 23

제21항에 있어서,

$\text{K} \cdot \text{GHB}$ 가 10% 내지 15%, 15% 내지 20%, 20% 내지 25%, 25% 내지 30%, 30% 내지 35% 또는 35% 내지 40%의 중량/중량%로 존재하는, 약학 조성물.

#### 청구항 24

제21항에 있어서,

$\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 가 5% 내지 10%, 10% 내지 15%, 15% 내지 20%, 20% 내지 25% 또는 25% 내지 30%의 중량/중량%로 존재하는, 약학 조성물.

#### 청구항 25

제21항에 있어서,

$\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 가 20% 내지 25%, 25% 내지 30%, 30% 내지 35%, 35% 내지 40%, 40% 내지 45%, 45% 내지 50% 또는 50% 내지 55%의 중량/중량%로 존재하는, 약학 조성물.

#### 청구항 26

제21항에 있어서,

혼합물이  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ ,  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 를 포함하는, 약학 조성물.

#### 청구항 27

제26항에 있어서,

Na · GHB가 5% 내지 10%의 중량/중량%로 존재하고, Mg · (GHB)<sub>2</sub>가 20% 내지 25%의 중량/중량%로 존재하고, Ca · (GHB)<sub>2</sub>가 40% 내지 50%의 중량/중량%로 존재하는, 약학 조성물.

#### 청구항 28

제21항에 있어서,

혼합물이 K · GHB, Mg · (GHB)<sub>2</sub> 및 Ca · (GHB)<sub>2</sub>를 포함하는, 약학 조성물.

#### 청구항 29

제28항에 있어서,

K · GHB가 10% 내지 40%의 중량/중량%로 존재하고, Mg · (GHB)<sub>2</sub>가 20% 내지 30%의 중량/중량%로 존재하고, Ca · (GHB)<sub>2</sub>가 40% 내지 55%의 중량/중량%로 존재하는, 약학 조성물.

#### 청구항 30

제28항에 있어서,

K · GHB, Mg · (GHB)<sub>2</sub> 및 Ca · (GHB)<sub>2</sub>가 각각 33% : 42% : 25%의 중량/중량% 비로 존재하는, 약학 조성물.

#### 청구항 31

제21항에 있어서,

GHB 염의 혼합물 250 mg/ml 내지 750 mg/ml의 수용액을 포함하는 약학 조성물로서, 7.0 내지 9.0의 pH를 갖고 화학적으로 안정하고 미생물 생장에 대한 내성을 나타내고 방부제를 함유하지 않는 약학 조성물.

#### 청구항 32

제31항에 있어서,

pH 조절제 또는 완충제를 추가로 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 33

제32항에 있어서,

pH 조절제 또는 완충제가 산인, 약학 조성물.

#### 청구항 34

제33항에 있어서,

산이 무기산 또는 유기산이고, 상기 산이 말산, 구연산, 아세트산, 붕산, 젖산, 염산, 인산, 황산, 설펡산 및 질산으로 구성된 군으로부터 선택되는, 약학 조성물.

#### 청구항 35

제21항에 있어서,

액체 제제로서 제제화된 약학 조성물.

#### 청구항 36

제35항에 있어서,

액체 제제가 화학적으로 안정하고 미생물 생장에 대한 내성을 나타내고 방부제를 함유하지 않는, 약학 조성물.

#### 청구항 37

제35항에 있어서,

경구 투여에 적합한 약학 조성물.

#### 청구항 38

제35항에 있어서,

액체 제제가 화학적으로 안정하고 미생물 성장에 대한 내성을 나타내고 하나 이상의 방부제를 함유하는, 약학 조성물.

#### 청구항 39

감마-부티로락톤(GBL)을, 감마-하이드록시부티레이트의 나트륨 염( $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ ), 감마-하이드록시부티레이트의 칼륨 염( $\text{K} \cdot \text{GHB}$ ), 감마-하이드록시부티레이트의 마그네슘 염( $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ ) 및 감마-하이드록시부티레이트의 칼슘 염( $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ )으로 구성된 군으로부터 선택된 2개 이상의 염의 혼합물을 제조하는 조건 하에 단일 반응 용기에서, 수산화나트륨( $\text{NaOH}$ ), 수산화칼륨( $\text{KOH}$ ), 수산화마그네슘( $\text{Mg}(\text{OH})_2$ ) 및 수산화칼슘( $\text{Ca}(\text{OH})_2$ )으로 구성된 군으로부터 선택된 2개 이상의 염기와 접촉시키는 단계를 포함하는, 감마-하이드록시부티레이트(GHB)의 2개 이상의 염의 혼합물의 제조 방법.

#### 청구항 40

제39항에 있어서,

GBL이  $\text{NaOH}$ ,  $\text{KOH}$ ,  $\text{Mg}(\text{OH})_2$  및  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 로 구성된 군으로부터 선택된 4개의 염기와 접촉되는, 제조 방법.

#### 청구항 41

제39항에 있어서,

GBL이  $\text{NaOH}$ ,  $\text{KOH}$ ,  $\text{Mg}(\text{OH})_2$  및  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 로 구성된 군으로부터 선택된 3개의 염기와 접촉되는, 제조 방법.

#### 청구항 42

제41항에 있어서,

GBL이  $\text{KOH}$ ,  $\text{Mg}(\text{OH})_2$  및  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 와 접촉되는, 제조 방법.

#### 청구항 43

제39항에 있어서,

GBL이  $\text{KOH}$ ,  $\text{Mg}(\text{OH})_2$  및  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 로 구성된 군으로부터 선택된 2개의 염기와 접촉되는, 제조 방법.

#### 청구항 44

제39항에 있어서,

접촉시키는 단계가 GBL을 염기에 첨가함을 포함하는, 제조 방법.

#### 청구항 45

제39항에 있어서,

접촉시키는 단계가 염기를 GBL에 첨가함을 포함하는, 제조 방법.

#### 청구항 46

제39항에 있어서,

혼합물을 제조하는 조건이 반응 용기를  $80^\circ\text{C}$ 로 조절된 수조 내에 3시간 이상 동안 위치시킴을 포함하는, 제조 방법.

#### 청구항 47

제39항에 있어서,  
혼합물을 여과하는 단계를 추가로 포함하는 제조 방법.

#### 청구항 48

제39항에 있어서,  
염의 혼합물 1 몰 당량 당 계량된-평균 분자량이 126.09인, 제조 방법.

#### 청구항 49

제39항에 있어서,  
임의적으로 존재하는 약학적으로 허용가능한 담체에서, 완충제, 감미제, 풍미제 및 착색제의 하나 이상을 첨가하는 단계를 추가로 포함하는, 제조 방법.

#### 청구항 50

GBL을, Na · GHB, K · GHB, Mg · (GHB)<sub>2</sub> 및 Ca · (GHB)<sub>2</sub>로 구성된 군으로부터 선택된 2개 이상의 염의 혼합물을 제조하는 조건 하에 2개의 반응 용기에서, NaOH, KOH, Mg(OH)<sub>2</sub> 및 Ca(OH)<sub>2</sub>로 구성된 군으로부터 선택된 2개 이상의 염기와 접촉시키는 단계를 포함하되, GBL이 제1 반응 용기에서 Mg(OH)<sub>2</sub>와 접촉되고, GBL이 제2 반응 용기에서 NaOH, KOH 및 Ca(OH)<sub>2</sub> 중 1종 이상과 접촉되는, GHB의 2개 이상의 염의 혼합물의 제조 방법.

#### 청구항 51

제50항에 있어서,  
혼합물이 Mg · (GHB)<sub>2</sub> 및 Ca · (GHB)<sub>2</sub>를 포함하는, 제조 방법.

#### 청구항 52

제50항에 있어서,  
GBL이 NaOH, KOH, Mg(OH)<sub>2</sub> 및 Ca(OH)<sub>2</sub>로 구성된 군으로부터 선택된 3개의 염기와 접촉되는, 제조 방법.

#### 청구항 53

제52항에 있어서,  
GBL이 KOH, Mg(OH)<sub>2</sub> 및 Ca(OH)<sub>2</sub>와 접촉되는, 제조 방법.

#### 청구항 54

제50항에 있어서,  
접촉시키는 단계가 GBL을 염기에 첨가함을 포함하는, 제조 방법.

#### 청구항 55

제50항에 있어서,  
접촉시키는 단계가 염기를 GBL에 첨가함을 포함하는, 제조 방법.

#### 청구항 56

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,  
기면증을 갖는 것으로 진단받은 환자에서 히탈발작 또는 주간 졸림증을 치료하는데 사용하기 위한 약학 조성물.



#### 청구항 57

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,

GHB에 반응하는 상태를 치료하는데 사용하기 위한 약학 조성물로서, 상기 상태가 섬유근육통, 무호흡, 수면 시간 장애, 기면증, 허탈발작, 수면 마비, 입면 환각, 수면 각성, 불면증 및 야간성 근경련으로 구성된 군으로부터 선택되는, 약학 조성물.

#### 청구항 58

제1항에 있어서,

Na · GHB, K · GHB, Mg · (GHB)<sub>2</sub> 및 Ca · (GHB)<sub>2</sub>가 각각 8% : 32% : 20% : 40%의 중량/중량% 비로 존재하는, 약학 조성물.

#### 청구항 59

제1항에 있어서,

Na · GHB, K · GHB, Mg · (GHB)<sub>2</sub> 및 Ca · (GHB)<sub>2</sub>가 각각 29% : 31% : 13% : 27%의 중량/중량% 비로 존재하는, 약학 조성물.

#### 청구항 60

제1항에 있어서,

Na · GHB, K · GHB, Mg · (GHB)<sub>2</sub> 및 Ca · (GHB)<sub>2</sub>가 각각 8% : 23% : 21% : 48%의 중량/중량% 비로 존재하는, 약학 조성물.

#### 청구항 61

제1항에 있어서,

Na · GHB, K · GHB, Mg · (GHB)<sub>2</sub> 및 Ca · (GHB)<sub>2</sub>가 각각 8% : 23% : 21% : 48%의 몰 당량 비로 존재하는, 약학 조성물.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 본원은 2012년 12월 14일자로 출원된 미국 가출원 제61/737,695호(이의 내용은 전체로서 본원에 참고로 도입됨)를 우선권 주장한다.

[0002] 본 발명은 감마-하이드록시부티레이트(GHB)의 염을 포함하는 약학 조성물 및 제제에 관한 것이다. 바람직한 실시양태에서, 상기 염은 1종 초과와 양이온을 포함한다. 본 발명은 또한 상기 약학 조성물 및 제제의 제조 방법, 및 섬유근육통 및 수면 장애를 비롯한 질환의 치료를 위한 이들의 사용 방법에 관한 것이다. 이러한 수면 장애는 무호흡, 수면 시간 장애, 기면증, 허탈발작, 수면 마비, 입면 환각, 수면 각성, 불면증 및 야간성 근경련을 포함한다.

#### 배경 기술

[0003] "옥시페이트"로서도 공지되어 있는 감마-하이드록시부티레이트(GHB)는 많은 인간 신체 조직 내에서 발견되는, 수면제 성질을 갖는 내생성 화합물이다. GHB는 예를 들면, 포유동물 뇌 및 다른 조직에 존재한다. 뇌에서, 가장 높은 GHB 농도는 시상하부 및 기저핵에서 발견되고, GHB는 신경전달물질로서 작용하는 것으로 추정된다(문헌 (Snead and Morley, 1981, Brain Res. 227(4): 579-89) 참조). GHB의 신경약리 효과는 뇌 아세틸콜린의 증가, 뇌 도파민의 증가, GABA-케토글루타레이트 트랜스아미네이즈(transaminase)의 억제, 및 뇌에서의 글루코스 사용의 저하 및 산소 소비 부채를 포함한다. GHB 치료는 실질적으로 기면증, 즉 주간 졸림증, 허탈발작, 수면 마비

및 입면 환각의 징후 및 증상을 감소시킨다. 추가로, GHB는 총 수면 시간 및 REM 수면을 증가시키고, REM 잠복기를 감소시키고 수면 무호흡을 감소시키고 일반적인 마취를 개선한다(예를 들면, 미국 특허 제6,472,431호, 제6,780,889호, 제7,262,219호, 제7,851,506호, 제8,263,650호 및 제8,324,275호(이들 각각은 전체로서 본원에 참고로 도입됨) 참조).

[0004] 자이렘(Xyrem)<sup>®</sup>으로서 시판되는 나트륨 옥시베이트(Na·GHB)는 기면증을 갖는 환자에서 과도한 주간 졸림증 및 허탈발작의 치료를 위해 승인되어 있다. Na·GHB는 섬유근육통 증후군을 갖는 환자에서 통증을 경감시키고 기능을 개선하는데 효과적이고(문헌(Scharf et al., 2003, J. Rheumatol. 30: 1070); 및 문헌(Russell et al., 2009, Arthritis. Rheum. 60: 299) 참조), 파킨슨병을 갖는 환자에서 과도한 주간 졸림증 및 피로를 완화하고 간대성근경련증 및 본태 떨림을 개선하고 지연성 이상운동증 및 양극성 장애를 감소시키는데 효과적인(문헌(Ondo et al., 2008, Arch. Neural. 65: 1337); 문헌(Frucht et al., 2005, Neurology 65: 1967); 및 문헌(Berner, 2008, J. Clin. Psychiatry 69: 862) 참조) 것으로도 보고되어 있다.

[0005] 기면증을 갖는 환자에서 사용되는 자이렘<sup>®</sup>은 고수준의 약물을 요구하는 만성적으로 사용되는 제품이다. 상기 약물로부터의 나트륨 섭취의 양은 환자에 대한 식이 나트륨 섭취를 상당히 증가시키고, 이것은 고혈압, 심장 질환 또는 신장 질환을 갖거나 뇌졸중의 위험을 갖는 환자에게 바람직하지 않다. 또한, 처방된 바와 같이 사용될 때 안전성의 일반적인 기록에도 불구하고, 발작, 의식 상실, 혼수상태 및 사망을 비롯한 심각한 의학적 문제를 야기할 수 있는 자이렘<sup>®</sup>의 남용 및 오용의 위험이 있다(예를 들면, NDA에 대한 2006년 11월 13일자 FDA 제품 표지, 번호 021196 참조).

[0006] Na·GHB를 제외한 GHB의 염에 대한 연구는 거의 수행되지 않았고, 본 발명자들은 다수의 염의 임의의 조합을 알고 있지 않다(예를 들면, 미국 특허 제4,393,236호, 제4,983,632호 및 제6,472,431); 및 문헌(Ferris and Went, 2012, Forensic Science International 216: 158-162) 참조).

[0007] 따라서, 특히 고혈압, 심장 질환 또는 신장 질환을 갖거나 뇌졸중의 위험을 갖는 환자에서 나트륨의 바람직하지 않은 부작용을 최소화하되 다른 염의 존재로부터의 추가 건강 이익을 제공하는 GHB 제제에 대한 필요성이 존재한다. 이러한 변경된 제제는 안전하고 효과적이고 일관된 용량을 환자에게 제공하기 위해 우수한 가용성, 안정성 및 순도를 제공하고 허용가능한 약력학적 성질 및 약동학적 성질도 나타내는 것이 바람직하다.

### 발명의 내용

[0008] 본원은 GHB에 반응하는 상태, 예를 들면, 섬유근육통 및 수면 장애, 예컨대, 무호흡, 수면 시간 장애, 기면증, 허탈발작, 수면 마비, 입면 환각, 수면 각성, 불면증 및 야간성 근경련의 치료에 유용한 감마-하이드록시부티레이트(GHB)의 염을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0009] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 약학 조성물은 나트륨 함량이 감소되어 있고, 이점은 이 조성물이 고혈압, 심장 질환 또는 신장 질환을 갖거나 뇌졸중의 위험을 갖는 환자의 치료에 특히 적합하게 만들 것이다.

[0010] 한 양태에서, 본원은 GHB 염의 혼합물을 포함하는 약학 조성물을 제공하는데, 이때 상기 혼합물은 하이드록시부티레이트의 나트륨 염(Na·GHB), 감마-하이드록시부티레이트의 칼륨 염(K·GHB), 감마-하이드록시부티레이트의 마그네슘 염(Mg·(GHB)<sub>2</sub>) 및 감마-하이드록시부티레이트의 칼슘 염(Ca·(GHB)<sub>2</sub>)으로 구성된 군으로부터 선택된 2 개 이상의 염을 포함한다.

[0011] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> 및 Ca·(GHB)<sub>2</sub>를 포함한다. 일부 실시양태에서, Na·GHB 염은 약 5% 내지 약 10%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 25%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 35%, 또는 35% 내지 약 40%의 중량/중량%로 존재한다. 일부 실시양태에서, Na·GHB 염은 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35% 또는 약 40%의 중량/중량%로 존재한다. 일부 실시양태에서, K·GHB 염은 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 25%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 35%, 또는 약 35% 내지 약 40%의 중량/중량%로 존재한다. 일부 실시양태에서, K·GHB 염은 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35% 또는 약 40%의 중량/중량%로 존재한다. 일부 실시양태에서, Mg·(GHB)<sub>2</sub> 염은 약 5% 내지 약 10%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 25%, 또는 약 25% 내지 약 30%의 중량/중량%로 존재한다. 일부 실시양태에서, Mg·(GHB)<sub>2</sub> 염은 약 5%, 약 10%, 약 15%,

약 20%, 약 25%, 또는 약 30%의 중량/중량%로 존재한다. 일부 실시양태에서,  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  염은 약 20% 내지 약 25%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 35%, 약 35% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 45%, 약 45% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 75%, 또는 약 75% 내지 약 80%의 중량/중량%로 존재한다. 일부 실시양태에서,  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  염은 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75% 또는 약 80%의 중량/중량%로 존재한다. 일부 실시양태에서,  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$  염은 약 5% 내지 약 40%의 중량/중량%로 존재하고,  $\text{K} \cdot \text{GHB}$  염은 약 10% 내지 약 40%의 중량/중량%로 존재하고,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  염은 약 5% 내지 약 30%의 중량/중량%로 존재하고,  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  염은 약 20% 내지 약 80%의 중량/중량%로 존재한다. 일부 실시양태에서,  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{K} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  염은 각각 약 8% : 32% : 20% : 40%의 중량/중량% 비로 존재한다. 일부 실시양태에서,  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{K} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  염은 각각 약 29% : 31% : 13% : 27%의 중량/중량% 비로 존재한다. 일부 실시양태에서,  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{K} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  염은 각각 약 8% : 23% : 21% : 48%의 중량/중량% 비로 존재한다.

[0012] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{K} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 로 구성된 군으로부터 선택된 임의의 3개 염의 혼합물을 포함한다.

[0013] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{K} \cdot \text{GHB}$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 를 포함한다. 일부 실시양태에서,  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$  염은 약 5% 내지 약 40%의 중량/중량%로 존재하고,  $\text{K} \cdot \text{GHB}$  염은 약 10% 내지 약 40%의 중량/중량%로 존재하고,  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  염은 약 20% 내지 약 80%의 중량/중량%로 존재한다. 일부 실시양태에서,  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{K} \cdot \text{GHB}$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  염은 각각 약 11% : 39% : 50%의 중량/중량% 비로 존재한다.

[0014] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은  $\text{K} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 를 포함한다. 일부 실시양태에서,  $\text{K} \cdot \text{GHB}$  염은 약 10% 내지 약 50%의 중량/중량%로 존재하고,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  염은 약 20% 내지 약 60%의 중량/중량%로 존재하고,  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  염은 약 10% 내지 약 40%의 중량/중량%로 존재한다. 일부 실시양태에서,  $\text{K} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  염은 각각 약 33% : 42% : 25%의 중량/중량% 비로 존재한다.

[0015] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 GHB 염의 약 500 mg/ml 혼합물의 수용액을 포함하는데, 이때 상기 조성물은 약 7.0 내지 약 9.0의 pH를 갖고, 상기 조성물은 화학적으로 안정하고 미생물 생장에 대한 내성을 나타내고, 상기 조성물은 방부제를 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 약 7.0, 약 7.1, 약 7.2, 약 7.3, 약 7.4, 약 7.5, 약 7.6, 약 7.7, 약 7.8, 약 7.9, 약 8.0, 약 8.1, 약 8.2, 약 8.3, 약 8.4, 약 8.5, 약 8.6, 약 8.7, 약 8.8, 약 8.9 또는 약 9.0의 pH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 약 7.0 내지 약 9.0, 약 7.0 내지 약 8.5, 약 7.3 내지 약 8.5, 또는 약 7.5 내지 약 9.0의 pH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 약 7.3 내지 약 8.5의 pH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 pH 조절제 또는 완충제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, pH 조절제 또는 완충제는 산이다. 일부 실시양태에서, 산은 무기산 또는 유기산이다. 일부 실시양태에서, 산은 말산, 구연산, 아세트산, 붕산, 젖산, 염산, 인산, 황산, 설폰산 및 질산으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 산은 말산이다.

[0016] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 액체 제제로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 제제는 화학적으로 안정하고 미생물 생장에 대한 내성을 나타내고 방부제를 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 감마-부티로락톤(GBL)의 수준은 상기 제제의 0.1% 이하이다. 일부 실시양태에서, 제제는 경구 투여에 적합하다. 일부 실시양태에서, 제제는 풍미제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제제는 단일 또는 다회 투약 요법으로 투여된다.

[0017] 다른 양태에서, 본원은 본원에 개시된 약학 조성물 또는 제제를 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법을 제공한다.

[0018] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 기면증을 갖는 것으로 진단받은 환자에서 허탈발작 또는 주간 졸림증을 치료한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 GHB에 반응하는 상태, 예를 들면, 섬유근육통 및 수면 장애, 예컨대, 무호흡, 수면 시간 장애, 기면증, 허탈발작, 수면 마비, 입면 환각, 수면 각성, 불면증 및 야간성 근경련을 치료한다. 일부 실시양태에서, 기면증을 갖는 것으로 진단받은 환자는 고혈압, 심장 질환 또는 신장 질환도 갖는 것으로 진단받았거나 뇌졸중의 위험을 갖는다.

[0019] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 다회 투약 요법으로 상기 제제를 경구 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 다회 투약 요법은 (i) 감마-하이드록시부티레이트 염의 약 500 mg/ml 혼합물을 포함하는 수용액을 수성 매질로 희석하여 상기 염의 혼합물의 제1 용량인 약 2.25 g 내지 약 4.5 g을 제공하는 단계; (ii) 감마-하이드록시부티레이트 염의 약 500 mg/ml 혼합물을 포함하는 수용액을 수성 매질로 희석하여 상기 염의 혼합물의 제2 용량인 약 2.25 g 내지 약 4.5 g을 제공하는 단계; (iii) 최초 수면 시작 전 1시간 이내에 상기 제1 용량을, 기면증을 갖는 환자에게 경구 투여하는 단계; 및 (iv) 최초 수면 시작 후 2.5시간 내지 4시간 이내에 상기 제2 용량을, 기면증을 갖는 환자에게 경구 투여하는 단계를 포함한다.

[0020] 일부 실시양태에서, 다회 투약 요법은 (i) 감마-하이드록시부티레이트 염의 약 500 mg/ml 혼합물을 포함하는 수용액을 수성 매질로 희석하여 상기 염의 혼합물의 제1 용량인 약 1.0 g 내지 약 4.5 g을 제공하는 단계; (ii) 감마-하이드록시부티레이트 염의 약 500 mg/ml 혼합물을 포함하는 수용액을 수성 매질로 희석하여 상기 염의 혼합물의 제1 용량인 약 1.0 g 내지 약 4.5 g을 제공하는 단계; (iii) 최초 수면 시작 전 1시간 이내에 상기 제1 용량을, 기면증을 갖는 환자에게 경구 투여하는 단계; 및 (iv) 최초 수면 시작 후 2.5시간 내지 4시간 이내에 상기 제2 용량을, 기면증을 갖는 환자에게 경구 투여하는 단계를 포함한다.

[0021] 다른 양태에서, 본원은 본원에 개시된 약학 조성물을 제조하는 방법을 제공한다.

[0022] 일부 실시양태에서, 상기 제조 방법은 예를 들면, GBL을 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화마그네슘 및 수산화칼슘으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 염기와 반응시키는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 반응은 단일 용기에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 반응은 다수의 용기에서 수행된 후, 생성물은 조합된다.

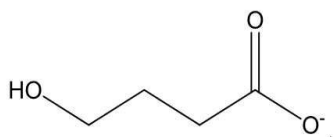
## 도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 CD-1 마우스에서 식염수, 자이렘® 용액(나트륨 옥시베이트), 및 각각 실시예 1 및 5에 개시된 염 혼합물 A 및 G에 대해 수행된 위장 운동성 연구의 결과를 제공한다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

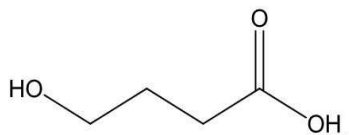
### [0024] 1. 정의

[0025] 본원에서 사용된 용어 "감마-하이드록시부티레이트"(GHB) 또는 "옥시베이트"는 감마-하이드록시부티르산의 음으로 하전된 또는 음이온성 형태(접합체 염기)를 지칭한다. 이론에 의해 한정되지 않지만, GHB는 하기 구조를 갖는 것으로 생각된다:



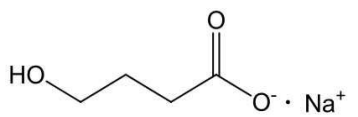
[0026]

[0027] 본원에서 사용된 용어 "감마-하이드록시부티르산"은 감마-하이드록시부티레이트의 양성자화된 형태(접합체 산)를 지칭한다. 이론에 의해 한정되지 않지만, 감마-하이드록시부티르산은 하기 구조를 갖는 것으로 생각된다:



[0028]

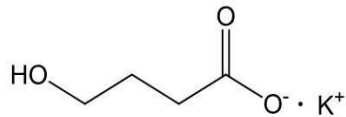
[0029] 본원에서 사용된 용어 "나트륨 감마-하이드록시부티레이트"(Na · GHB) 또는 "나트륨 옥시베이트"(Na · 옥시베이트)는 126.09의 분자량을 갖는 감마-하이드록시부티르산의 나트륨 염 형태를 지칭한다. 이론에 의해 한정되지 않지만, Na · GHB는 하기 구조를 갖는 것으로 생각된다:



[0030]

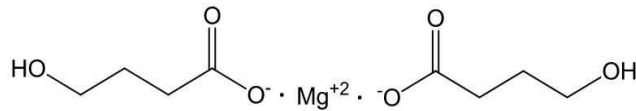
[0031] 본원에서 사용된 용어 "칼륨 감마-하이드록시부티레이트"(K · GHB) 또는 "칼륨 옥시베이트"(K · 옥시베이트)는

142.19의 분자량을 갖는 감마-하이드록시부티르산의 칼륨 염 형태를 지칭한다. 이론에 의해 한정되지 않지만, K·GHB는 하기 구조를 갖는 것으로 생각된다:



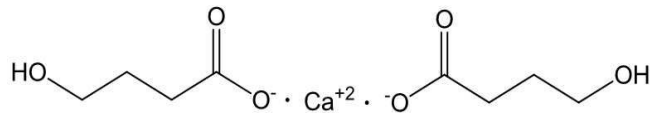
[0032]

본원에서 사용된 용어 "마그네슘 감마-하이드록시부티레이트"(Mg·(GHB)<sub>2</sub>) 또는 "마그네슘 옥시베이트"(Mg·옥시베이트)는 230.50의 분자량을 갖는 감마-하이드록시부티르산의 마그네슘 염 형태를 지칭한다. 이론에 의해 한정되지 않지만, Mg·(GHB)<sub>2</sub>는 하기 구조를 갖는 것으로 생각된다:



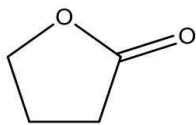
[0034]

본원에서 사용된 용어 "칼슘 감마-하이드록시부티레이트"(Ca·(GHB)<sub>2</sub>) 또는 "칼슘 옥시베이트"(Ca·옥시베이트)는 246.27의 분자량을 갖는 감마-하이드록시부티르산의 칼슘 염 형태를 지칭한다. 이론에 의해 한정되지 않지만, Ca·(GHB)<sub>2</sub>는 하기 구조를 갖는 것으로 생각된다:



[0036]

본원에서 사용된 용어 "감마-부티로락톤"(GBL)은 무색 유성 액체를 지칭한다. 이론에 의해 한정되지 않지만, GBL은 하기 구조를 갖는 것으로 생각된다:



[0038]

본원에서 사용된 용어 "환자"는 포유동물, 특히 인간을 지칭한다.

[0039]

본원에서 사용된 용어 "치료한다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 및/또는 이의 주요 증상을 완화하거나 제거하는 방법을 지칭한다.

[0040]

본원에서 사용된 용어 "약" 또는 "대략"은 당업자에 의해 결정된 특정 값에 대한 허용가능한 오차를 의미하고, 상기 오차는 부분적으로 상기 값이 측정되거나 결정되는 방법에 의해 좌우된다. 일부 실시양태에서, 용어 "약" 또는 "대략"은 1, 2, 3 또는 4 표준편차 이내에 있다는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 용어 "약" 또는 "대략"은 주어진 값 또는 범위의 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 또는 0.05% 이내에 있다는 것을 의미한다.

[0041]

"약학적으로 허용가능한"은 적절한 경우 동물 또는 인간에게 투여되었을 때 활성 성분, 양이온, 염, 희석제, 부형제 또는 담체가 제제의 다른 성분과 상용가능해야 하고 과도하게 유해하지 않아야 한다는 것, 예를 들면, 활성 성분, 양이온, 염, 희석제, 부형제 또는 담체가 불리한, 알레르기성 또는 다른 부적절한 반응을 생성하지 않는다는 것을 의미한다.

[0042]

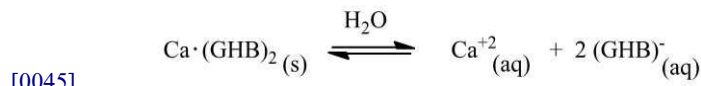
본원에서 사용된 용어 "염"은 산과 염기의 상호작용에 의해 형성된 화합물을 지칭하고, 이때 산의 수소 원자는 염기의 양성 이온 또는 양이온으로 대체된다. 약학적으로 허용가능한 염은 무기산, 예를 들면, 염산 또는 인산, 또는 유기산, 예컨대, 말산, 아세트산, 옥살산, 주석산, 만델산 등을 포함한다. 형성된 염은 무기 염기, 예를 들면, 나트륨, 칼륨, 규산염, 암모늄, 칼슘 또는 철 수산화물, 및 유기 염기, 예컨대, 이소프로필아민, 트라이메틸아민, 히스티딘, 프로카인 등으로부터 유도될 수도 있다. 일부 바람직한 실시양태에서, 염은 금속, 예를 들면, 알칼리 금속, 예컨대, 리튬, 칼륨, 나트륨 등, 알칼리토 금속, 예컨대, 마그네슘, 칼슘, 바륨 등, 또는 알루미늄 또는 아연인 무기 염기로부터 형성된다. 다른 염은 암모늄을 포함할 수 있다. 알칼리 금속, 예컨대, 리튬, 칼륨, 나트륨 등이 바람직하게는 산과 함께 사용되어 pH 조절제를 형성할 수 있다. 약학적으로 허용

[0043]



가능한 염기 부가 염의 예에는 무기 염기, 예컨대, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화마그네슘, 수산화칼슘 또는 수산화암모늄 등으로부터 유도된 염이 포함된다(예를 들면, 문헌(Berge et al., 1977, J. Pharm. Sci. 66: 1) 참조).

[0044] 본원에서 사용된 용어 "GHB의 염"은 본원에서 사용된 바와 같이 감마-하이드록시부티르산(GHB의 접합체 산)과 염기, 예를 들면, NaOH, KOH, Mg(OH)<sub>2</sub> 및 Ca(OH)<sub>2</sub> 등의 상호작용에 의해 형성된 화합물을 지칭하고, 이때 상기 산의 수소 원자는 상기 염기의 양성 이온 또는 양이온에 의해 대체된다. 이러한 염은 예를 들면, Na · GHB, K · GHB, Mg · (GHB)<sub>2</sub> 및 Ca · (GHB)<sub>2</sub> 등을 포함할 수 있다. 당업자는 이러한 염이 고체 형태일 수 있거나, 이러한 염이 부분적으로 또는 전체적으로 용매화된 형태, 예를 들면, 수성 매질에 용해되어 있을 때와 같은 형태일 수 있다는 것을 이해할 것이다. 당업자는 수성 매질에서의 염의 가용성에 따라 염이 Ca · (GHB)<sub>2</sub>의 가용성 평형에 대해 하기 예시된 바와 같이 용매화된 양이온 및 음이온으로서, 또는 침전된 고체로서 수성 매질에 존재할 수 있다는 것도 이해할 것이다:



[0046] 본원에서 사용된 용어 "염의 혼합물", "염 혼합물"은 2개 이상의 상이한 양이온들이 조성물에서 서로 함께 존재하는 경우 GHB의 염을 지칭한다. 염의 이러한 혼합물은 예를 들면, Na · GHB, K · GHB, Mg · (GHB)<sub>2</sub> 및 Ca · (GHB)<sub>2</sub>로 구성된 군으로부터 선택된 2개 이상의 염을 포함할 수 있다.

[0047] 본원에서 사용된 용어 "중량/중량%"는 염 혼합물에서 특정 염의 표준화된 중량%를 지칭한다. 중량/중량%의 샘플 계산은 본 개시내용의 실시예 1에서 제공되어 있다.

[0048] 본원에서 사용된 용어 "중량/중량% 비"는 염 혼합물에서 중량/중량% 값의 비를 지칭한다. 예를 들면, Na · GHB, K · GHB, Mg · (GHB)<sub>2</sub> 및 Ca · (GHB)<sub>2</sub> 염이 각각 8%, 32%, 20% 및 40%의 중량/중량%로 존재하는 경우, 혼합물에서 Na · GHB, K · GHB, Mg · (GHB)<sub>2</sub> 및 Ca · (GHB)<sub>2</sub>의 중량/중량% 비는 8% : 32% : 20% : 40%이다.

[0049] 본원에서 사용된 용어 "완충제"는 또 다른 산성 또는 염기성 화합물의 첨가 후 용액의 pH를 선택된 pH 값 근처에서 유지하는데 사용하기 위한 약산 또는 약염기를 지칭한다. 이러한 물질의 작용은 산 또는 염기가 용액에 첨가될 때 pH의 변화를 방지한다. 이러한 물질은 산, 염기 또는 이들의 조합물일 수 있다.

[0050] 본원에서 사용된 용어 "조절제"는 용액의 pH를 선택된 pH 값으로 변경시키는데 사용되는 산 또는 염기를 지칭한다. 이러한 물질의 작용은 산성 또는 염기성 화합물의 첨가 후 용액의 pH를 원하는 값으로 변경시키는 것이다.

[0051] 본원에서 사용된 용어 "산"은 한 쌍의 전자를 공유하는 물질을 지칭한다. 이러한 물질은 말산, 구연산, 아세트산, 붕산, 젖산, 염산, 인산, 황산, 설폰산, 질산 등을 포함한다.

[0052] 본원에서 사용된 용어 "염기"는 한 쌍의 전자를 공유하는 물질을 지칭한다. 이러한 물질은 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화마그네슘, 수산화칼슘 등을 포함한다.

[0053] 본원에서 사용된 용어 "화학적으로 안정한"은 특히 특정 환경에서 반응성을 나타내지 않고 그의 예상된 유용성의 기간 동안 그의 유용한 성질을 보유하는 화합물을 지칭한다. 구체적으로, 화합물의 유용성은 공기, 수분 또는 열의 존재 하에서 유지된다. 대조적으로, 화합물은 특정 환경의 조건 하에서 분해되는 경우 화학적 안정성을 결여한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 일부 실시양태에서, "화학적으로 안정한"은 GHB가 그의 공지된 또는 비공지된 분해 요소로 분해되는 것에 대한 내성을 나타낸다는 것을 의미할 수 있다. 허용가능한 GBL의 수준은 저장 수명 측정에 대한 ICH 지침에 따라 제제의 0.15% 이하일 수 있다.

[0054] 본원에서 사용된 용어 "미생물"은 단일 세포, 세포 클러스터 또는 다세포 유기체를 포함하는 미시적인 유기체를 지칭한다.

[0055] 본원에서 사용된 용어 "미생물 생장에 대한 내성을 나타내는" 또는 "미생물 쉘린지에 대한 내성을 나타내는"은 조성물 또는 제제가 수성 염기 또는 비히클로 제조된 제품에 대해 식품의약품 및 미국 약전에 의해 설정된 기준(세균의 경우 14일째 날에 최초 카운트로부터의 1.0 이상의 로그 감소가 있고 28일째 날에 14일째 날 카운트로부터의 증가가 없다는 것을 의미하고, 효모 및 곰팡이의 경우 14일째 날 및 28일째 날에 최초 계산된 카운트로부터의 증가가 없다는 것을 의미함)을 충족시킨다는 것을 의미한다.

- [0056] 본원에서 사용된 용어 "방부제"는 미생물 생장에 의한 분해 또는 화학적 분해를 방지하기 위해 식품, 약제, 페인트, 생물학적 샘플, 목재 등에 첨가될 수 있는 천연적으로 생성된 또는 합성적으로 생성된 물질을 지칭한다.
- [0057] 본원에서 사용된 용어 "제제"는 본원에 개시된 약학 조성물의 안정한 약학적으로 허용가능한 제제를 지칭한다.
- [0058] 본원에서 사용된 용어 "액체 제제"는 물 기체의 제제, 특히 수용액인 제제를 지칭한다.
- [0059] 본원에서 사용된 용어 "허탈발작"은 환자가 종종 감정에 의해 유발된 근긴장도의 갑작스런 일시적인 손실을 나타내는 상태를 지칭한다.
- [0060] 본원에서 사용된 용어 "주간 졸림증"은 환자가 심지어 명백한 적절한 야간 수면 후에 지속적인 졸림증 및 종종 에너지의 일반적인 결여를 나타내는 상태를 지칭한다.
- [0061] 본원에서 사용된 용어 "기면증"은 부적절한 시간에서 과도한 졸림증 및 수면 발작을 특징으로 하는 만성 수면 장애를 지칭한다.
- [0062] 본원에서 사용된 용어 "무호흡"은 환자가 외부 호흡을 중단하는 상태를 지칭한다.
- [0063] 본원에서 사용된 용어 "수면 시간 장애"는 환자가 비정상적인 수면 패턴을 나타내는 상태를 지칭한다. 수면 시간 장애는 정상적인 신체적, 정신적 및 감정적 기능을 방해하기에 충분할 정도로 심각할 수 있다.
- [0064] 본원에서 사용된 용어 "수면 마비"는 잠들거나 잠으로부터 깨는 환자가 움직일 수 없는 것을 경험하는 상태를 지칭한다. 이것은 각성 상태와 완전한 근육 약화를 특징으로 하는 휴면 상태 사이의 전이 상태이다.
- [0065] 본원에서 사용된 용어 "입면 환각"은 환자가 선명한 환각을 경험하는, 각성 상태와 수면 상태 사이의 전이 상태를 지칭한다.
- [0066] 본원에서 사용된 용어 "수면 각성"은 환자가 여전히 잠들어 있는 동안 성관계를 갖는 상태를 지칭한다.
- [0067] 본원에서 사용된 용어 "불면증"은 환자가 잠들고 잠을 유지하는데 어려움을 갖는 상태를 지칭한다.
- [0068] 본원에서 사용된 용어 "야간성 근경련"은 환자가 수면 동안, 또는 심지어 종종 발작과 혼동되는 각성 상태 동안 사지의 반복적인 움직임을 갖는 상태를 지칭한다.
- [0069] 본원에서 사용된 용어 "풍미" 또는 "풍미제"는 경구 섭취 동안 조성물의 풍미를 변경시키는 물질을 지칭한다. "풍미제"의 한 종류는 감미제일 것이다.
- [0070] 본원에서 사용된 용어 "착색" 또는 "착색제"는 조성물의 색채를 변경시키는 물질을 지칭한다.

## [0071] 2. 본 발명의 실시양태

### [0072] 2.1. GHB의 염 혼합물을 포함하는 약학 조성물

- [0073] 일부 양태에서, 본원은 감마-하이드록시부티레이트(GHB), 알칼리 금속 또는 알칼리토 금속의 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 양이온을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 본원에서 사용된 "알칼리 금속"은 예를 들면, 리튬, 나트륨 및 칼륨을 포함하는, 주기율표의 IA 족에서 발견되는 임의의 원소를 의미한다. 본원에서 사용된 "알칼리토 금속"은 예를 들면, 마그네슘 및 칼슘을 포함하는, 주기율표의 II 족에서 발견되는 임의의 원소를 의미한다.
- [0074] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 GHB, 및 알칼리 금속 또는 알칼리토 금속의 하나 초과와 약학적으로 허용가능한 양이온을 포함한다.
- [0075] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 GHB, 및  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{+2}$  및  $\text{Ca}^{+2}$ 로 구성된 군으로부터 선택된 하나 초과와 양이온을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 GHB, 및  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{+2}$  및  $\text{Ca}^{+2}$ 로 구성된 군으로부터 선택된 2개 이상의 양이온을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 GHB, 및  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{+2}$  및  $\text{Ca}^{+2}$ 로 구성된 군으로부터 선택된 3개 이상의 양이온을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 GHB, 및  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{+2}$  및  $\text{Ca}^{+2}$ 로 구성된 군으로부터 선택된 모든 4개의 양이온을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 GHB, 및  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{+2}$  및  $\text{Ca}^{+2}$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 초과와 양이온을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 GHB, 및  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{+2}$  및  $\text{Ca}^{+2}$ 로 구성된 군으로부터 선택된 모든 3개의 양이온을 포함한다. 일부 실시양태에서,

약학 조성물은 특히 고혈압, 심장 질환 또는 신장 질환을 갖거나 뇌졸중의 위험을 갖는 환자에서 나트륨의 바람직하지 않은 부작용을 최소화하기 위해 양이온  $\text{Na}^+$ 를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 조성물의 맛을 개선하기 위해 양이온  $\text{Na}^+$ 를 포함하지 않는다.

[0076] 일부 양태에서, 본원은 GHB의 염을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 본원에서 사용된 용어 "GHB의 염"은 용어 "양이온"과 상호교환적으로 사용된다. 예를 들면, 당업자는 GHB, 및 4개의 양이온  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{+2}$  및  $\text{Ca}^{+2}$ 를 포함하는 약학 조성물이  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{K} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  염을 포함하는 약학 조성물도 의미한다는 것을 이해할 것이다. 당업자는 이러한 염이 고체 형태로 존재할 수 있거나, 부분적으로 또는 전체적으로 용매화된 형태, 예를 들면, 수성 매질에 용해된 때와 같은 형태로 존재할 수 있다는 것도 이해할 것이다. 당업자는 수성 매질에서의 염의 가용성에 따라 염이 용매화된 양이온 및 음이온으로서, 또는 침전된 고체로서 수성 매질에 존재할 수 있다는 것도 이해할 것이다.

[0077] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 하이드록시부티레이트의 나트륨 염( $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ ), 감마-하이드록시부티레이트의 칼륨 염( $\text{K} \cdot \text{GHB}$ ), 감마-하이드록시부티레이트의 마그네슘 염( $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ ) 및 감마-하이드록시부티레이트의 칼슘 염( $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ )로 구성된 군으로부터 선택된 하나 초과 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{K} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 로 구성된 군으로부터 선택된 2개 이상의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{K} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 로 구성된 군으로부터 선택된 3개 이상의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{K} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 로 구성된 군으로부터 선택된 모든 4개의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은  $\text{K} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 초과 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은  $\text{K} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 로 구성된 군으로부터 선택된 모든 3개의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 특히 고혈압, 심장 질환 또는 신장 질환을 갖거나 뇌졸중의 위험을 갖는 환자에서 나트륨의 바람직하지 않은 부작용을 최소화하기 위해  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$  염을 포함하지 않는다.

[0078] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{K} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 초과 염의 혼합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{K} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 로 구성된 군으로부터 선택된 2개 이상의 염의 혼합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{K} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 로 구성된 군으로부터 선택된 3개 이상의 염의 혼합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 4개의 염, 즉  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{K} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 의 혼합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 염의 혼합물은  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$  염을 포함하지 않는다.

[0079] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{K} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 로 구성된 군으로부터 선택된 임의의 3개의 염의 혼합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은  $\text{K} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 를 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 를 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{K} \cdot \text{GHB}$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 를 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{K} \cdot \text{GHB}$  및  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 를 포함한다.

[0080] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{K} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 로 구성된 군으로부터 선택된 임의의 2개의 염의 혼합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$  및  $\text{K} \cdot \text{GHB}$ 를 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$  및  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 를 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 를 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은  $\text{K} \cdot \text{GHB}$  및  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 를 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은  $\text{K} \cdot \text{GHB}$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 를 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 를 포함한다.

## [0081] 2.2 중량/중량% 및 몰 당량%

[0082] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 다양한 중량/중량 백분율(중량/중량%)의  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{K} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca}$





· (GHB)<sub>2</sub> 염은 약 5% 내지 약 10%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 25%, 또는 약 25% 내지 약 30%의 중량/중량%로 존재한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물이 Na · GHB, K · GHB, Mg · (GHB)<sub>2</sub> 및 Ca · (GHB)<sub>2</sub>의 혼합물을 포함하는 경우, Mg · (GHB)<sub>2</sub> 염은 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25% 또는 약 30%의 중량/중량%로 존재한다.

[0090] 일부 실시양태에서, 약학 조성물이 Na · GHB, K · GHB, Mg · (GHB)<sub>2</sub> 및 Ca · (GHB)<sub>2</sub>의 혼합물을 포함하는 경우, Mg · (GHB)<sub>2</sub> 염은 약 30% 내지 약 40%, 또는 약 40% 내지 약 50%의 중량/중량%, 또는 심지어 더 높은 중량/중량%로 존재할 수 있다고 생각된다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물이 Na · GHB, K · GHB, Mg · (GHB)<sub>2</sub> 및 Ca · (GHB)<sub>2</sub>의 혼합물을 포함하는 경우, Mg · (GHB)<sub>2</sub> 염은 약 35%, 약 40%, 약 45% 또는 약 50%의 중량/중량%, 또는 심지어 더 높은 중량/중량%로 존재할 수 있다고 생각된다.

[0091] 일부 실시양태에서, 약학 조성물이 Na · GHB, K · GHB, Mg · (GHB)<sub>2</sub> 및 Ca · (GHB)<sub>2</sub>의 혼합물을 포함하는 경우, Ca · (GHB)<sub>2</sub> 염은 약 20% 내지 약 25%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 35%, 약 35% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 45%, 약 45% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 75%, 또는 약 70% 내지 약 80%의 중량/중량%로 존재한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물이 Na · GHB, K · GHB, Mg · (GHB)<sub>2</sub> 및 Ca · (GHB)<sub>2</sub>의 혼합물을 포함하는 경우, Ca · (GHB)<sub>2</sub> 염은 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75% 또는 약 80%의 중량/중량%로 존재한다.

[0092] 일부 실시양태에서, 약학 조성물이 Na · GHB, K · GHB, Mg · (GHB)<sub>2</sub> 및 Ca · (GHB)<sub>2</sub>의 혼합물을 포함하는 경우, Na · GHB 염은 약 5% 내지 약 40%의 중량/중량%로 존재하고, K · GHB 염은 약 10% 내지 약 40%의 중량/중량%로 존재하고, Mg · (GHB)<sub>2</sub> 염은 약 5% 내지 약 30%의 중량/중량%로 존재하고, Ca · (GHB)<sub>2</sub> 염은 약 20% 내지 약 80%의 중량/중량%로 존재한다.

[0093] 일부 실시양태에서, 약학 조성물이 Na · GHB, K · GHB, Mg · (GHB)<sub>2</sub> 및 Ca · (GHB)<sub>2</sub>의 혼합물을 포함하는 경우, Na · GHB, K · GHB, Mg · (GHB)<sub>2</sub> 및 Ca · (GHB)<sub>2</sub> 염은 각각 약 8% : 32% : 20% : 40%의 중량/중량% 비로 존재한다.

[0094] 일부 실시양태에서, 약학 조성물이 Na · GHB, K · GHB, Mg · (GHB)<sub>2</sub> 및 Ca · (GHB)<sub>2</sub>의 혼합물을 포함하는 경우, Na · GHB, K · GHB, Mg · (GHB)<sub>2</sub> 및 Ca · (GHB)<sub>2</sub> 염은 각각 약 29% : 31% : 13% : 27%의 중량/중량% 비로 존재한다.

[0095] 일부 실시양태에서, 약학 조성물이 Na · GHB, K · GHB, Mg · (GHB)<sub>2</sub> 및 Ca · (GHB)<sub>2</sub>의 혼합물을 포함하는 경우, Na · GHB, K · GHB, Mg · (GHB)<sub>2</sub> 및 Ca · (GHB)<sub>2</sub> 염은 각각 약 8% : 23% : 21% : 48%의 중량/중량% 비로 존재한다.

[0096] 일부 실시양태에서, 약학 조성물이 Na · GHB, K · GHB 및 Ca · (GHB)<sub>2</sub>의 혼합물을 포함하는 경우, Na · GHB 염은 약 5% 내지 약 40%의 중량/중량%로 존재하고, K · GHB 염은 약 10% 내지 약 40%의 중량/중량%로 존재하고, Ca · (GHB)<sub>2</sub> 염은 약 20% 내지 약 80%의 중량/중량%로 존재한다.

[0097] 일부 실시양태에서, 약학 조성물이 Na · GHB, K · GHB 및 Ca · (GHB)<sub>2</sub>의 혼합물을 포함하는 경우, Na · GHB 염은 약 5% 내지 약 40%의 중량/중량%로 존재하고, K · GHB 염은 약 20% 내지 약 40%의 중량/중량%로 존재하고, Ca · (GHB)<sub>2</sub> 염은 약 20% 내지 약 60%의 중량/중량%로 존재한다.

[0098] 일부 실시양태에서, 약학 조성물이 Na · GHB, K · GHB 및 Ca · (GHB)<sub>2</sub>의 혼합물을 포함하는 경우, Na · GHB, K · GHB 및 Ca · (GHB)<sub>2</sub> 염은 각각 약 11% : 39% : 50%의 중량/중량% 비로 존재한다.

[0099] 일부 실시양태에서, 약학 조성물이 K · GHB, Mg · (GHB)<sub>2</sub> 및 Ca · (GHB)<sub>2</sub>의 혼합물을 포함하는 경우, K · GHB 염은 약 10% 내지 약 50%의 중량/중량%로 존재하고, Mg · (GHB)<sub>2</sub> 염은 약 20% 내지 약 60%의 중량/중량%로 존재하고, Ca · (GHB)<sub>2</sub> 염은 약 10% 내지 약 40%의 중량/중량%로 존재한다.

[0100] 일부 실시양태에서, K · GHB 염은 약 10% 내지 약 50%의 중량/중량%로 존재하고, Mg · (GHB)<sub>2</sub> 염은 약 20% 내지

약 60%의 중량/중량%로 존재하고,  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  염은 약 10% 내지 약 40%의 중량/중량%로 존재한다.

[0101] 일부 실시양태에서, 약학 조성물이  $\text{K} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 의 혼합물을 포함하는 경우,  $\text{K} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  염은 각각 약 33% : 42% : 25%의 중량/중량% 비로 존재한다.

[0102] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{K} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 의 % 몰 당량(% mol. equiv.)으로서 표현된 다양한 %의 옥시베이트를 포함한다. 본원에서 사용된 용어 "% 몰 당량" 및 "% mol. equiv."는 GHB 당량의 %로서 표현된 염의 몰 조성을 지칭한다. 당업자는 각각의 GHB 유닛이 1 몰 당량인 것으로 간주될 때 1가 양이온  $\text{Na}^+$  및  $\text{K}^+$ 이 염 당 1 몰 당량을 갖고 2가 양이온  $\text{Mg}^{+2}$  및  $\text{Ca}^{+2}$ 이 염 당 2 몰 당량을 갖는다는 것을 이해할 것이다. % 몰 당량의 샘플 계산은 본 개시내용의 실시예 1에서 제공되어 있다.

[0103] 일부 실시양태에서,  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$  염은 약 1% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 10%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 25%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 35%, 약 35% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 45%, 약 45% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 75%, 약 75% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 95%, 또는 약 95% 내지 약 100%의 % 몰 당량으로 존재한다. 일부 실시양태에서,  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$  염은 약 1%, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100%의 % 몰 당량으로 존재한다.

[0104] 일부 실시양태에서,  $\text{K} \cdot \text{GHB}$  염은 약 1% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 10%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 25%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 35%, 약 35% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 45%, 약 45% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 75%, 약 75% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 95%, 또는 약 95% 내지 약 100%의 % 몰 당량으로 존재한다. 일부 실시양태에서,  $\text{K} \cdot \text{GHB}$  염은 약 1%, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100%의 % 몰 당량으로 존재한다.

[0105] 일부 실시양태에서,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  염은 약 1% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 10%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 25%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 35%, 약 35% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 45%, 약 45% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 75%, 약 75% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 95%, 또는 약 95% 내지 약 100%의 % 몰 당량으로 존재한다. 일부 실시양태에서,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  염은 약 1%, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100%의 % 몰 당량으로 존재한다.

[0106] 일부 실시양태에서,  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  염은 약 1% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 10%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 25%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 35%, 약 35% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 45%, 약 45% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 75%, 약 75% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 95%, 또는 약 95% 내지 약 100%의 % 몰 당량으로 존재한다. 일부 실시양태에서,  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  염은 약 1%, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100%의 % 몰 당량으로 존재한다.

[0107] 일부 실시양태에서, 약학 조성물이  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{K} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 의 혼합물을 포함하는 경우,  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$  염은 약 5% 내지 약 10%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 25%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 35%, 또는 약 35% 내지 약 40%의 % 몰 당량으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물이  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{K} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 의 혼합물을 포함하는 경우,  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$  염은 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35% 또는 약 40%의 % 몰 당량으로 존재한다.

[0108] 일부 실시양태에서, 약학 조성물이  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{K} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 의 혼합물을 포함하는 경우,  $\text{K} \cdot \text{GHB}$  염은 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 25%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 35%, 또는 약 35% 내지 약 40%의 % 몰 당량으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물이  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{K} \cdot$

GHB,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 의 혼합물을 포함하는 경우, K·GHB 염은 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35% 또는 약 40%의 % 물 당량으로 존재한다.

[0109] 일부 실시양태에서, 약학 조성물이 Na·GHB, K·GHB,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 의 혼합물을 포함하는 경우,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  염은 약 5% 내지 약 10%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 25%, 또는 약 25% 내지 약 30%의 % 물 당량으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물이 Na·GHB, K·GHB,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 의 혼합물을 포함하는 경우,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  염은 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25% 또는 약 30%의 % 물 당량으로 존재한다.

[0110] 일부 실시양태에서, 약학 조성물이 Na·GHB, K·GHB,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 의 혼합물을 포함하는 경우,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  염은 약 30% 내지 약 40%, 또는 약 40% 내지 약 50%의 % 물 당량, 또는 심지어 보다 더 높은 % 물 당량으로 존재할 수 있다고 생각된다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물이 Na·GHB, K·GHB,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 의 혼합물을 포함하는 경우,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  염은 약 35%, 약 40%, 약 45% 또는 약 50%의 % 물 당량, 또는 심지어 보다 더 높은 % 물 당량으로 존재할 수 있다고 생각된다.

[0111] 일부 실시양태에서, 약학 조성물이 Na·GHB, K·GHB,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 의 혼합물을 포함하는 경우,  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  염은 약 20% 내지 약 25%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 35%, 약 35% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 45%, 약 45% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 75%, 또는 약 75% 내지 약 80%의 % 물 당량으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물이 Na·GHB, K·GHB,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 의 혼합물을 포함하는 경우,  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  염은 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75% 또는 약 80%의 % 물 당량으로 존재한다.

[0112] 일부 실시양태에서, 약학 조성물이 Na·GHB, K·GHB,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 의 혼합물을 포함하는 경우, Na·GHB 염은 약 5% 내지 약 40%의 % 물 당량으로 존재하고, K·GHB 염은 약 10% 내지 약 40%의 % 물 당량으로 존재하고,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  염은 약 5% 내지 약 30%의 % 물 당량으로 존재하고,  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  염은 약 20% 내지 약 80%의 % 물 당량으로 존재한다.

[0113] 일부 실시양태에서, 약학 조성물이 Na·GHB, K·GHB,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 의 혼합물을 포함하는 경우, Na·GHB, K·GHB,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  염은 각각 약 8% : 28% : 22% : 41%의 % 물 당량 비로 존재한다.

[0114] 일부 실시양태에서, 약학 조성물이 Na·GHB, K·GHB,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 의 혼합물을 포함하는 경우, Na·GHB, K·GHB,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  염은 각각 약 29% : 28% : 15% : 28%의 % 물 당량 비로 존재한다.

[0115] 일부 실시양태에서, 약학 조성물이 Na·GHB, K·GHB,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 의 혼합물을 포함하는 경우, Na·GHB, K·GHB,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  염은 각각 약 8% : 23% : 21% : 48%의 % 물 당량 비로 존재한다.

[0116] 일부 실시양태에서, 약학 조성물이 Na·GHB, K·GHB 및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 의 혼합물을 포함하는 경우, Na·GHB 염은 약 5% 내지 약 40%의 % 물 당량으로 존재하고, K·GHB 염은 약 10% 내지 약 40%의 % 물 당량으로 존재하고,  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  염은 약 20% 내지 약 80%의 % 물 당량으로 존재한다.

[0117] 일부 실시양태에서, 약학 조성물이 Na·GHB, K·GHB 및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 의 혼합물을 포함하는 경우, Na·GHB, K·GHB 및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  염은 각각 약 11% : 36% : 53%의 % 물 당량 비로 존재한다.

[0118] 일부 실시양태에서, 약학 조성물이 K·GHB,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 의 혼합물을 포함하는 경우, K·GHB 염은 약 10% 내지 약 50%의 % 물 당량으로 존재하고,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  염은 약 20% 내지 약 60%의 % 물 당량으로 존재하고,  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  염은 약 10% 내지 약 40%의 % 물 당량으로 존재한다.

[0119] 일부 실시양태에서, 약학 조성물이 K·GHB,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  및  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 의 혼합물을 포함하는 경우, K·GHB,  $\text{Mg} \cdot$

(GHB)<sub>2</sub> 및 Ca · (GHB)<sub>2</sub> 염은 각각 약 33% : 42% : 25%의 % 물 당량 비로 존재한다.

### [0120] 2.3. 농도 및 pH

[0121] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 수용액을 포함한다.

[0122] 일부 실시양태에서, 용액 중의 GHB 염의 혼합물의 농도는 약 100 내지 약 150 mg/ml, 약 150 내지 약 200 mg/ml, 약 200 내지 약 250 mg/ml, 약 250 내지 약 300 mg/ml, 약 300 내지 약 350 mg/ml, 약 350 내지 약 400 mg/ml, 약 400 내지 약 450 mg/ml, 약 450 내지 약 500 mg/ml, 약 500 내지 약 550 mg/ml, 약 550 내지 약 600 mg/ml, 약 600 내지 약 650 mg/ml, 약 650 내지 약 700 mg/ml, 약 700 내지 약 750 mg/ml, 약 750 내지 약 800 mg/ml, 약 800 내지 약 850 mg/ml 또는 약 850 내지 약 900 mg/ml이다. 일부 실시양태에서, 용액 중의 GHB 염의 혼합물의 농도는 약 250 mg/ml 내지 약 750 mg/ml이다. 일부 실시양태에서, 용액 중의 GHB 염의 혼합물의 농도는 약 150 mg/ml, 약 200 mg/ml, 약 250 mg/ml, 약 300 mg/ml, 약 350 mg/ml, 약 400 mg/ml, 약 450 mg/ml, 약 500 mg/ml, 약 550 mg/ml, 약 600 mg/ml, 약 650 mg/ml, 약 700 mg/ml, 약 750 mg/ml, 약 800 mg/ml, 약 850 mg/ml, 또는 약 900 mg/ml이다. 일부 실시양태에서, 용액 중의 GHB 염의 혼합물의 농도는 약 500 mg/ml이다.

[0123] GHB의 최대 가용성은 수성 매질의 pH에 의해 영향을 받는다는 것을 이해할 것이다. 예를 들면, 약 pH 4에서 용해될 수 있는 Na · GHB의 최대량은 약 450 mg/ml이다. GHB 가용성에 기여하는 pH의 값은 증가하므로, 750 mg/ml의 GHB를 용해시킬 최소 pH는 약 pH 6.8인 것으로 발견되었다.

[0124] 따라서, 일부 실시양태에서, 조성물은 약 3.5 내지 약 4.0, 약 4.0 내지 약 4.5, 약 4.5 내지 약 5.0, 약 5.5 내지 약 6.0, 약 6.0 내지 약 6.5, 약 6.5 내지 약 7.0, 약 7.0 내지 약 7.5, 약 7.5 내지 약 8.0, 약 8.0 내지 약 8.5, 또는 약 8.5 내지 약 9.0의 pH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 3.5, 약 4.0, 약 4.5, 약 5.0, 약 5.5, 약 6.0, 약 6.5, 약 7.0, 약 7.5, 약 8.0, 약 8.5 또는 약 9.0의 pH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 7.0 내지 약 9.0, 약 7.0 내지 약 8.5, 약 7.3 내지 약 8.5, 또는 약 7.5 내지 약 9.0의 pH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 7.3 내지 약 8.5의 pH를 갖는다.

[0125] 일부 실시양태에서, 조성물은 화학적으로 안정하고 미생물 성장에 대한 내성을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 조성물은 방부제를 함유하지 않는다.

[0126] 수용액의 pH가 약 500 mg/ml의 GHB에서 미생물 성장에 대한 조성물의 내성에 영향을 미친다는 것도 이해할 것이다. 예를 들면, 약 pH 5 내지 pH 9의 수성 매질에서 이 농도의 Na · GHB는 미생물 성장에 대한 내성을 나타내고, 이때 약 pH 6 내지 약 pH 7.5의 조성물이 특히 미생물 성장에 대한 내성을 나타낸다. 그러나, 약 750 mg/ml 초과 GHB 농도 및 약 pH 7.5 초과 pH에서 미생물 성장에 대한 내성은 감소된다.

[0127] pH와의 관계에서 평가되었을 때 조성물 중의 GHB의 농도는 미생물 캘린지에 대한 GHB 조성물의 내성에 영향을 미친다는 것도 이해할 것이다. 예를 들면, 150 mg/ml 이하의 농도에서 Na · GHB의 조성물은 약 pH 3 내지 약 pH 9의 pH 범위부터 미생물 캘린지에 대한 약한 내성을 나타낸다. 그러나, 약 150 mg/ml 초과 내지 약 1000 mg/ml 이하의 GHB의 Na · GHB 농도는 이들 pH 범위에서 미생물 오염에 대한 적절한 내성을 나타내는 것으로 생각된다.

[0128] GHB의 화학적 안정성은 pH에 의해 영향을 받는다는 것도 이해할 것이다. 따라서, 본원에 기재된 바와 같이, 특히 구체적인 실시예에 개시된 바와 같이 GHB를 제조하는 방법은 pH에 따라 달라진다. GBL은 pH가 약 6 이하인 경우 형성되기 시작한다. 약 6.0 초과 pH를 갖는 조성물은 GHB의 화학적으로 안정한 제제를 생성하기에 바람직하다. 따라서, 화학적으로 안정한 GHB를 생성하기에 바람직한 범위는 약 pH 6 내지 약 pH 9일 것이다. 그러나, 임상적으로 허용가능한 양의 GBL이 생성되는 경우 임의의 pH 또는 pH 값의 범위도 바람직하다고 생각되고, 본 발명에 의해 포괄된다. GBL의 범위는 충분한 독성학적 데이터의 입수가능성에 의해 규제되면서 넓혀질 수 있었다.

[0129] 일부 실시양태에서, pH 조절제 또는 완충제가 조성물에 첨가될 수 있다. pH 조절제 또는 완충제의 선택은 분석 가능한 GHB의 감소에 의해 측정될 때 GHB의 미생물 캘린지에 대한 내성 및/또는 안정성에 영향을 미칠 수 있다. 말산에 의해 pH 조절된 또는 완충된 GHB의 조성물은 미생물 성장 및 GHB의 화학적 분해 둘다에 대한 내성을 나타내므로 바람직하다. 다른 pH 조절제 또는 완충제가 선택될 수 있다. 이에 근거하여 선택된 pH 조절제는 맛 시험 연구를 받을 것이다. 그러나, 본원에 개시되어 있거나 당업자에게 공지되어 있을 임의의 pH 조절제 또는 완충제가 본원에 개시된 조성물 또는 제제로부터 유용할 것으로 생각된다. 물론, 본원에 기재되어 있거나 당업자에게 공지되어 있을 임의의 염, 풍미제, 부형제 또는 다른 약학적으로 허용가능한 첨가제가 본원에 개시된 조



성물 또는 제제에 유용할 것으로 생각된다.

- [0130] 일부 실시양태에서, pH 조절제 또는 완충제는 산이다. 일부 실시양태에서, pH 조절제 또는 완충제는 무기산 또는 유기산이다. 일부 실시양태에서, pH 조절제 또는 완충제는 말산, 구연산, 아세트산, 붕산, 젖산, 염산, 인산, 황산, 설폰산 및 질산으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, pH 조절제 또는 완충제는 말산이다.
- [0131] 본원에 개시된 수용액은 전형적으로 약학적으로 허용가능한 담체 및/또는 수성 매질에 용해될 수 있거나 분산될 수 있는 유효량의 GHB를 포함한다.
- [0132] 본원에서 사용된 "약학적으로 허용가능한 담체"는 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 향균제, 항진균제, 등장화제, 흡수 지연제 등을 포함한다. 약학 활성 물질을 위한 이러한 매질 및 물질의 사용은 당분야에서 잘 공지되어 있다. 임의의 보편적인 매질 또는 물질이 활성 성분과 상용불가능한 경우, 치료 조성물에서의 그의 사용은 적절하지 않다. 보충 상용가능한 활성 성분이 조성물 내로 도입될 수 있다. 인간 투여의 경우, 제제는 식품의약청(FDA)에 의해 요구된 멸균성, 발열원성, 일반적인 안전성 및 순도 표준을 충족시켜야 한다.
- [0133] **2.4. 제제**
- [0134] 일부 실시양태에서, 고체 제제도 예상되지만 본원에 개시된 조성물은 제제, 바람직하게는 액체 제제로 제공된다.
- [0135] 일부 실시양태에서, 제제는 화학적 안정성 및 미생물 성장에 대한 내성을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 제제는 방부제를 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 감마-부티로락톤(GBL)의 수준은 제제의 0.1% 이하이다.
- [0136] 일부 실시양태에서, 제제는 경구 투여에 적합하다.
- [0137] 일부 실시양태에서, 제제는 풍미제를 추가로 포함한다. 바람직한 감미제 또는 풍미제는 미생물에 의해 대사될 수 없을 것이다. 특히 바람직한 감미제 또는 풍미제는 탄수화물, 예컨대, 자일리톨 및 소르비톨일 것이다. 이러한 풍미제는 아카시아 시럽, 아네톨, 아니스 오일, 방향족 엘릭시르, 벤즈알데하이드, 벤즈알데하이드 엘릭시르-화합물, 캐러웨이, 캐러웨이(caraway) 오일, 카르다몸(cardamom) 오일, 카르다몸 종자, 카르다몸 증류주, 카르다몸 톱크-화합물, 체리 주스, 체리 시럽, 시나몬, 시나몬 오일, 시나몬수, 구연산, 구연산 시럽, 정향 오일, 코카, 코카 시럽, 고수 오일, 텍스트로스, 에리오딕티온(eriodyctyon), 에리오딕티온 유동 추출물, 에리오딕티온 시럽-방향족, 에틸 아세테이트, 에틸, 바닐린, 회향 오일, 생강, 생강 유동 추출물, 생강 함유수지(oleoresin), 글루코스, 글리세린, 감초, 감초 엘릭시르, 감초 추출물, 감초 추출물-순수, 감초 유동 추출물, 감초 시럽, 꿀, 비-알코올성 엘릭시르, 라벤더 오일, 시트러스 추출물 또는 오일, 레몬 오일, 레몬 톱크, 만니톨, 메틸 살리실레이트, 너트맥(nutmeg) 오일, 오렌지-비터(bitter)-엘릭시르, 오렌지-비터-오일, 등화 오일, 등화수, 오렌지 오일, 오렌지 박리-비터, 오렌지-박리-스위트(sweet)-톱크, 오렌지 증류주-화합물, 오렌지 시럽, 페퍼민트, 페퍼민트 오일, 페퍼민트 증류주, 페퍼민트수, 페닐에틸 알코올, 나무딸기 주스, 나무딸기 시럽, 로즈마리 오일, 장미 오일, 장미수, 사카린, 사카린 칼슘, 사카린 나트륨, 사르사파릴라(sarsaparilla) 시럽, 소르비톨 용액, 스피아민트, 스피아민트 오일, 수크랄로스, 수크로스, 시럽, 백리향 오일, 톨루(tolu) 발삼, 톨루 발삼 시럽, 바닐라, 바닐라 톱크, 바닐린 또는 야생 체리 시럽을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.
- [0138] 일부 실시양태에서, 제제는 착색제를 추가로 포함한다. 바람직한 착색제는 미생물에 의해 대사될 수 없을 것이다.
- [0139] 일부 실시양태에서, 제제는 단회 또는 다회 투약 요법으로 투여된다.
- [0140] 상기 제제들 중 임의의 제제가 경구 투여 전에 수성 매질과 혼합될 분말화된 또는 건조된 형태로서 제조될 수 있고/있거나 포장될 수 있거나, 수성 매질로 제조될 수 있고 포장될 수 있다. 바람직하게는 용액을 제조하기 위해 수성 매질과 혼합된 후, 이 제제는 미생물 성장 및 GBL로의 GHB의 화학적 전환 둘다에 대한 내성을 나타내므로 수성 매질에서 GHB의 치료 제제의 저장 수명을 증가시킨다. 그 다음, 이 제제는 환자에게 투여될 GHB의 용량을 측정하기 위한 용이하게 적정될 수 있는 액체 매질을 제공한다. 조성물 및 제조 방법의 추가 실시양태는 이하 및 실시예에 기재되어 있다.
- [0141] GHB는 적절한 경우 원하는 비히클 또는 매질 내로 보다 더 용이하게 제제화되도록 동결건조될 수 있다. 활성 화합물은 비경구 투여용으로 제제화될 수 있다(예를 들면, 정맥내, 동맥내, 근육내, 피하, 병변내, 복강내 또는 다른 비경구 경로를 통한 주사용으로 제제화될 수 있다). 활성 요소 또는 성분으로서 GHB 물질을 함유하는 수 용액을 포함하는 조성물의 제조는 본 개시내용에 비추어 볼 때 당업자에게 공지되어 있을 것이다. 전형적으로,

이러한 조성물은 액체 용액 또는 현탁액으로서 주사가 가능한 상태로 제조될 수 있다. 주사 전 액체의 첨가 시 용액 또는 현탁액을 제조하는데 사용되기에 적합한 고체 제형도 제조될 수 있고, 이 제제는 유효될 수도 있다.

- [0142] 주사 사용에 적합한 약학 제형은 멸균 수용액 또는 수성 분산물; 예를 들면, 수성 프로필렌 글리콜을 포함하는 제제; 및 멸균 주사가 가능한 용액 또는 분산물의 즉석 제조를 위한 멸균 산제를 포함한다. 모든 경우 제형은 멸균되어야 하고 용이한 주사가 가능성이 존재할 정도로 유동성을 가져야 한다. 상기 제형은 제조 및 저장 조건 하에서 안정해야 하고 미생물, 예컨대, 세균 및 진균의 오염 작용으로부터 보존되어야 한다.
- [0143] 자유 산 또는 약리학적으로 허용가능한 염으로서 활성 화합물의 용액은 하이드록시프로필셀룰로스 및/또는 약학적으로 허용가능한 계면활성제와 적절하게 혼합된 물에서 제조될 수 있다. 분산물도 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 이들의 혼합물뿐만 아니라 오일에서도 제조될 수 있다. 통상의 저장 및 사용 조건 하에서 이 제제는 가장 적절하게는 미생물의 성장을 더 방지하도록 방부제를 함유할 수 있다.
- [0144] 담체는 예를 들면, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들면, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 이들의 적합한 혼합물 및 식물성 오일을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수도 있다. 적절한 유동성은 예를 들면, 물질, 예컨대, 레시틴(예를 들면, 코팅제)의 사용에 의해, 분산물의 경우 요구된 입자 크기의 유지에 의해, 또는 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물의 작용 방지는 본원에 기재되어 있거나 담당자에게 공지되어 있을 임의의 방부제(다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들면, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살 등을 포함함)에 의해 달성될 수 있다. 많은 경우, 등장화제, 예를 들면, 당 또는 염화나트륨을 포함시키는 것이 바람직할 것이다. 주사가 가능한 조성물의 연장된 흡수는 흡수 지연제, 예를 들면, 알루미늄 모노스테아레이트를 조성물에서 사용함으로써 달성될 수 있다.
- [0145] 멸균 주사가 가능한 용액은 필요에 따라 상기 나열된 다양한 다른 성분들과 함께 필요한 양의 활성 화합물을 적절한 용매에 도입한 후 멸균 여과함으로써 제조된다. 일반적으로, 분산물은 염기성 분산 매질 및 상기 나열된 성분들 중 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내로 다양한 멸균된 활성 성분을 도입함으로써 제조된다. 멸균 주사가 가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 바람직한 제조 방법은 활성 성분 및 임의의 추가 원하는 성분으로 구성된 분말을 그의 미리 멸균 여과된 용액으로부터 생성하는 진공 건조 및 동결 건조 기법이다. 직접적인 주사를 위한 보다 더 또는 고도로 농축된 용액의 제조도 고려되고, 이때 (DMSO가 현재 허용된 인간 약물이 아닐 수 있지만) 용매로서의 DMSO의 사용은 극도로 빠른 침투를 야기하여 고농도의 활성 물질을 작은 영역으로 전달할 것으로 예상된다.
- [0146] 제제화 시, 용액은 투약 제제와 상용가능한 방식으로 및 치료적으로 효과적인 양으로 투여될 것이다. 제제는 다양한 제형, 예컨대, 전술된 종류의 주사가 가능한 용액으로 용이하게 투여되지만, 약물 방출 캡슐제 등도 사용될 수 있다.
- [0147] 수용액으로 비경구 투여하는 경우, 예를 들면, 용액은 필요하다면 적절하게 완충되어야 하고, 액체 희석제는 먼저 충분한 식염수 또는 글루코스와 등장성을 나타내게 된다. 이들 특정 수용액들은 정맥내, 근육내, 피하 및 복강내 투여에 특히 적합하다. 이와 관련하여, 사용될 수 있는 멸균 수성 매질은 본 개시내용에 비추어 볼 때 담당자에게 공지되어 있을 것이다. 예를 들면, 1회 용량이 1 ml의 등장성 NaCl 용액에 용해될 수 있고 1000 ml의 유체에 첨가될 수 있거나 제안된 주입 부위에서 주사될 수 있다(예를 들면, 문헌("Remington's Pharmaceutical Sciences" 15th Edition, pages 1035-1038 and 1570-1580) 참조). 용량의 일부 변경은 치료되는 대상체의 상태에 따라 반드시 일어날 것이다. 투여를 담당하는 사람은 어떠한 경우에서도 개별 대상체에 대한 적절한 용량을 결정할 것이다.
- [0148] 활성 GHB는 용량 당 약 100 내지 약 10,000 mg을 포함하도록 치료 혼합물 내에서 제제화될 수 있다. 다회 용량도 투여될 수 있다.
- [0149] 비경구 투여, 예컨대, 정맥내 또는 근육내 주사를 위해 제제화된 화합물 이외에, 다른 약학적으로 허용가능한 제형은 예를 들면, 경구 투여를 위해 수성 매질과 혼합될 수 있는 정제 또는 다른 고체; 리포솜 제제; 시간 방출 캡슐제; 및 크림을 포함하는, 현재 사용되는 임의의 다른 제형을 포함한다.
- [0150] 비강 용액 또는 분무제, 에어로졸 또는 흡입제도 본 발명에서 사용될 수 있다. 비강 용액은 통상적으로 점적제 또는 분무제로 비도에 투여되도록 디자인된 수용액이다. 비강 용액은 많은 면에서 코 분비물과 유사하여 정상 점도 작용이 유지되도록 제조된다. 따라서, 비강 수용액은 통상적으로 등장성을 나타내고 5.5 내지 6.5의 pH를 유지하도록 약간 완충되지만, 본원의 구체적인 실시예에 개시된 다른 pH 범위, 예컨대, pH 3 내지 약 pH 9, 또는 pH 6 내지 약 7.5도 고려된다. 추가로, 필요하다면 안 제제에서 사용되는 방부제와 유사한 방부제 및 적절한

한 약물 안정화제가 제제에 포함될 수 있다. 다양한 시판되는 비강 제제들이 공지되어 있고, 예를 들면, 항생제 및 항히스타민을 포함하고 친식 예방을 위해 사용된다.

[0151] 바람직한 경구 제제는 예를 들면, 약학 등급의 자일리톨, 만니톨, 락토스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 사카린, 셀룰로스, 탄산마그네슘 등과 같은 통상적으로 사용되는 부형제를 포함할 수 있다. 이 조성물은 용액, 현탁액, 정제, 환제, 캡슐제, 지속 방출 제제, 또는 수성 매질과 혼합될 산제의 형태를 취할 수 있다. 일부 한정된 실시양태에서, 경구 약학 조성물이 불활성 희석제 또는 동화가능한 식용 담체를 포함할 것이거나, 경질 또는 연질 외피 젤라틴 캡슐에 포획될 수 있거나, 정제로 압축될 수 있거나, GHB가 경구 또는 주사가 가능한 제제를 위해 수성 매질과 혼합되도록 부형제, 염, 풍미제 또는 본원에 기재된 임의의 다른 성분과 별도로 또는 이들과 함께 포장될 수 있거나, 상기 경구 약학 조성물이 식사 음식(즉, 음료)과 함께 도입될 수 있다.

[0152] 경구 치료 투여의 경우, 활성 화합물은 부형제와 함께 도입될 수 있고 수성 매질과 혼합되는 정제, 협측 정제 또는 탭, 트로치, 캡슐제, 엘릭시르, 현탁액, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 사용될 수 있다. 이러한 조성물 및 제제는 적어도 0.1%의 활성 화합물을 함유해야 한다. 조성물 및 제제의 백분율은 물론 변경될 수 있고 편리하게는 유닛의 중량을 기준으로 약 2% 내지 약 75%, 또는 바람직하게는 25% 내지 60%일 수 있다. 이러한 치료적으로 유용한 조성물에서 활성 화합물의 양은 적합한 용량이 수득될 정도의 양이다.

[0153] 정제, 트로치, 환제, 캡슐제 등은 하기 성분들도 함유할 수 있다: 천연 결합제, 예컨대, 검 트라가칸쓰, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴, 또는 합성 결합제, 예컨대, 폴리비닐 아세테이트; 부형제, 예컨대, 인산이칼슘; 붕해제, 예컨대, 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산 등; 윤활제, 예컨대, 마그네슘 스테아레이트; 및 감미제, 예컨대, 수크로스, 락토스 또는 사카린, 또는 천연 또는 합성 풍미제가 첨가될 수 있다. 유닛 제형이 특정 부피의 수성 매질과 혼합될 캡슐제인 경우, 이 제형은 전술된 종류의 물질들 이외에 액체 담체를 함유할 수 있다. 다양한 다른 물질들이 코팅제로서 존재할 수 있거나 투약 유닛의 물리적 형태를 변경시키기 위해 존재할 수 있다. 예를 들면, 정제, 환제 또는 캡슐제는 당, 천연 또는 합성 중합체, 또는 이들 둘다로 코팅될 수 있다. 시럽 또는 엘릭시르는 활성 화합물, 감미제로서의 수크로스, 방부제, 안료 및/또는 풍미제를 함유할 수 있다.

[0154] 추가로, 임의의 부형제; 염; 산; pH 매개, 조절 또는 완충 화합물 또는 물질; 풍미제; 용액; 용매; 분산물; 글리세롤; 글리콜; 오일; 항균제; 항진균제; 항생제 및 항히스타민; 결합제; 붕해제; 윤활제; 감미제; 또는 상기 설명 또는 실시예에 나열되어 있거나, 본원에 기재된 임의의 약학적으로 허용가능한 조성물 또는 담체에서 사용되거나 당업자에게 공지되어 있을 임의의 다른 첨가제 또는 성분이 본 발명의 GHB 조성물의 수성 매질 또는 고체 제형에서 사용될 것으로 예상된다. 이들 조성물들 중 하나 이상의 조성물이 소비 전에 GHB와 함께 포장될 수 있거나 GHB와 별도로 포장될 수 있다. 별도로 포장되는 경우, GHB의 유용한 조성물은 소비 전에 수성 매질을 사용하여 GHB를 다른 성분과 혼합함으로써 수득될 수 있다. 이러한 성분들은 후술된 키트로 포장될 수 있다.

[0155] 본 발명의 치료 키트는 GHB를 포함하는 키트이다. 이러한 키트는 일반적으로 적합한 용기 내에 GHB의 약학적으로 허용가능한 제제를 함유할 것이다. 상기 키트는 단일 용기를 가질 수 있거나, 각각의 성분에 대한 상이한 용기, 또는 성분들의 다양한 조합물들에 대한 상이한 용기를 가질 수 있다.

[0156] 키트의 성분들이 하나 이상의 액체 제제로 제공되는 경우, 액체 제제는 수성 매질이고, 이때 멸균 수용액이 특히 바람직하다. GHB 조성물은 주사가 가능한 조성물로 제제화될 수도 있다. 이 경우, 용기는 그 자체가 주사기, 피펫, 바이알, 앰플 또는 다른 이러한 유사 장치일 수 있고, 이들로부터 제제가 신체의 감염된 영역에 적용될 수 있거나, 동물 내로 주사될 수 있거나, 심지어 적용되고 키트의 다른 성분과 혼합될 수 있다.

[0157] 그러나, 키트의 성분들은 건조된 산제로서 제공될 수 있다. 시약 또는 성분이 건조된 산제로서 제공되는 경우, 산제는 적절한 용매의 첨가에 의해 재구성될 수 있다. 용매는 또 다른 용기 수단으로 제공될 수도 있다고 예상된다.

[0158] 용기 수단은 일반적으로 하나 이상의 바이알, 시험관, 플라스크, 병, 파우치 주사기 또는 다른 용기 수단을 포함할 것이고, 이 용기 수단 내에 GHB 제제 또는 이의 성분이 위치한다(바람직하게는 적절하게 배분된다). 키트는 멸균 약학적으로 허용가능한 완충제 또는 다른 희석제를 함유하기 위한 제2 용기 수단도 포함할 수 있다.

[0159] 본 발명의 키트는 전형적으로 상업적 판매를 위해 밀폐된 공간 내에 바이알을 함유하기 위한 수단, 예를 들면, 원하는 바이알을 보유하는 주사 또는 취입-성형된 플라스틱 용기도 포함할 것이다.

[0160] 일부 실시양태에서, 본 발명의 키트는 GHB를 포함하는 액체 제제의 하나 이상의 병, 어린이에게 안전한 마개를



갖는 2개의 투약 캡, 액체 측정 장치 및 투약 지침을 함유한다.

[0161] 본 발명의 키트는 용기의 수 또는 종류와 관계없이 GHB 조성물을 동물의 신체 내에 주사/투여하거나 배치하는 것을 보조하기 위한 기구도 포함할 수 있거나 이러한 기구와 함께 포장될 수 있다. 이러한 기구는 마시는 컵, 주사기, 피펫, 또는 임의의 이러한 의학적으로 승인된 전달 비히클일 수 있다.

## [0162] 2.5. 치료 방법

[0163] 본원에 개시된 GHB의 혼합된 염을 포함하는 조성물 및 제제는 환자에서 이들 질환 또는 상태들 중 임의의 질환 또는 상태의 치료에도 유용할 것으로 생각된다. GHB는 말기 암종 상태를 갖는 환자에서 마취제로서 단독으로 사용되기도 한다. GHB는 마취제로서 사용되기 위해 다른 진통제, 신경이완제 또는 역하(subliminal) 바비투레이트 용량과 함께 사용된다. 본원에 개시된 GHB 조성물 및 제제가 마취제, 수면제 또는 수면마취제로서 사용될 수 있다는 것도 예상된다. 본원에 개시된 GHB의 혼합된 염을 포함하는 GHB 조성물 및 제제는 마취제로서 사용되기 위해 진통제, 신경이완제 또는 바비투레이트와 함께 사용될 수 있다.

[0164] 본원에 개시된 GHB의 혼합된 염을 포함하는 GHB 조성물 및 제제는 제조되어 본원에 기재된 임의의 수단, 특히 "제제" 단락 및 실시예에 기재된 수단, 또는 당업자에게 공지되어 있을 임의의 수단에 의해 투여될 수 있다.

[0165] 따라서, 일부 양태에서, 본원에 개시된 GHB의 혼합된 염을 포함하는 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법이 제공된다.

[0166] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 GHB의 혼합된 염을 포함하는 조성물 또는 제제는 기면증을 갖는 것으로 진단 받은 환자에서 허탈발작 또는 주간 졸림증을 치료하는데 유용하다.

[0167] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 GHB의 혼합된 염을 포함하는 조성물 또는 제제는 GHB에 반응하는 상태, 예를 들면, 수면 장애, 예전대, 무호흡, 수면 시간 장애, 기면증, 허탈발작, 수면 마비, 입면 환각, 수면 각성, 불면 증 및 야간성 근경련의 치료에 유용하다.

[0168] 일부 실시양태에서, 치료 방법은 본원에 개시된 GHB의 혼합된 염을 포함하는 조성물 또는 제제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0169] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 본원에 개시된 GHB의 혼합된 염을 포함하는 조성물 또는 제제를 다회 투약 요법으로 경구 투여하는 단계를 포함한다.

[0170] 일부 실시양태에서, 상기 다회 투약 요법은 다음과 같은 하나 이상의 단계를 포함한다: (i) 감마-하이드록시부티레이트 염의 약 500 mg/ml 혼합물을 포함하는 수용액을 수성 매질로 희석하여 상기 염의 혼합물의 제1 용량인 약 1 g 내지 약 10 g을 제공하는 단계; (ii) 감마-하이드록시부티레이트 염의 약 500 mg/ml 혼합물을 포함하는 수용액을 수성 매질로 희석하여 상기 염의 혼합물의 제2 용량인 약 1 g 내지 약 10 g을 제공하는 단계; (iii) 최초 수면 시작 전 1시간 이내에 상기 제1 용량을, 기면증을 갖는 환자에게 경구 투여하는 단계; 및 (iv) 최초 수면 시작 후 2.5시간 내지 4시간 이내에 상기 제2 용량을, 기면증을 갖는 환자에게 경구 투여하는 단계.

[0171] 일부 실시양태에서, 상기 다회 투약 요법은 다음과 같은 하나 이상의 단계를 포함한다: (i) 감마-하이드록시부티레이트 염의 약 500 mg/ml 혼합물을 포함하는 수용액을 수성 매질로 희석하여 상기 염의 혼합물의 제1 용량인 약 2.25 g 내지 약 4.5 g을 제공하는 단계; (ii) 감마-하이드록시부티레이트 염의 약 500 mg/ml 혼합물을 포함하는 수용액을 수성 매질로 희석하여 상기 염의 혼합물의 제2 용량인 약 2.25 g 내지 약 4.5 g을 제공하는 단계; (iii) 최초 수면 시작 전 1시간 이내에 상기 제1 용량을, 기면증을 갖는 환자에게 경구 투여하는 단계; 및 (iv) 최초 수면 시작 후 2.5시간 내지 4시간 이내에 상기 제2 용량을, 기면증을 갖는 환자에게 경구 투여하는 단계.

[0172] 일부 실시양태에서, 상기 다회 투약 요법은 다음과 같은 하나 이상의 단계를 포함한다: (i) 감마-하이드록시부티레이트 염의 약 500 mg/ml 혼합물을 포함하는 수용액을 수성 매질로 희석하여 상기 염의 혼합물의 제1 용량인 약 1.0 g 내지 약 4.5 g을 제공하는 단계; (ii) 감마-하이드록시부티레이트 염의 약 500 mg/ml 혼합물을 포함하는 수용액을 수성 매질로 희석하여 상기 염의 혼합물의 제2 용량인 약 1.0 g 내지 약 4.5 g을 제공하는 단계; (iii) 최초 수면 시작 전 1시간 이내에 상기 제1 용량을, 기면증을 갖는 환자에게 경구 투여하는 단계; 및 (iv) 최초 수면 시작 후 2.5시간 내지 4시간 이내에 상기 제2 용량을, 기면증을 갖는 환자에게 경구 투여하는 단계.

[0173] 일부 실시양태에서, 상기 다회 투약 요법은 다음과 같은 하나 이상의 단계를 포함한다: (i) 감마-하이드록시부티레이트 염의 약 500 mg/ml 혼합물을 포함하는 수용액을 수성 매질로 희석하여 상기 염의 혼합물의 제1 용량인

약 4.5 g 내지 약 10 g을 제공하는 단계; (ii) 감마-하이드록시부티레이트 염의 약 500 mg/ml 혼합물을 포함하는 수용액을 수성 매질로 희석하여 상기 염의 혼합물의 제2 용량인 약 4.5 g 내지 약 10 g을 제공하는 단계; (iii) 최초 수면 시작 전 1시간 이내에 상기 제1 용량을, 기면증을 갖는 환자에게 경구 투여하는 단계; 및 (iv) 최초 수면 시작 후 2.5시간 내지 4시간 이내에 상기 제2 용량을, 기면증을 갖는 환자에게 경구 투여하는 단계.

[0174] 일부 실시양태에서, 상기 다회 투약 요법은 다음과 같은 하나 이상의 단계를 포함한다: (i) 감마-하이드록시부티레이트 염의 약 500 mg/ml 혼합물을 포함하는 수용액을 수성 매질로 희석하여 상기 염의 혼합물의 제1 용량인 약 3.0 g 내지 약 10 g을 제공하는 단계; (ii) 감마-하이드록시부티레이트 염의 약 500 mg/ml 혼합물을 포함하는 수용액을 수성 매질로 희석하여 상기 염의 혼합물의 제2 용량인 약 3.0 g 내지 약 10 g을 제공하는 단계; (iii) 최초 수면 시작 전 1시간 이내에 상기 제1 용량을, 기면증을 갖는 환자에게 경구 투여하는 단계; 및 (iv) 최초 수면 시작 후 2.5시간 내지 4시간 이내에 상기 제2 용량을, 기면증을 갖는 환자에게 경구 투여하는 단계.

[0175] 그러나, 임의의 구체적인 환자에 대한 구체적인 용량 수준 및 투약 빈도는 달라질 수 있고 대사 안정성 및 작용 기간, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식습관, 투여 방식 및 시간, 배출 속도, 약물 조합, 구체적인 상태의 중증도 및 치료를 받는 숙주를 포함하는 다양한 인자에 의해 좌우될 것임을 이해할 것이다.

## [0176] 2.6. 제조 방법

[0177] 일부 양태에서, 본원은 본원에 개시된 GHB의 혼합된 염을 포함하는 조성물 또는 제제를 제조하는 방법을 제공한다. 여러 상이한 제조 방법들이 문헌에 보고되어 있다(예를 들면, 미국 특허 제4,393,236호, 제4,983,632호 및 제6,472,431호; 및 문헌(Ferris and Went, 2012, Forensic Science International 216: 158-162) 참조). 당업자는 이들 방법들이 본원에 개시된 GHB의 혼합된 염을 포함하는 조성물 또는 제제의 제조에 도입될 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[0178] 일부 실시양태에서, GHB 염의 혼합물은 GBL과 하기 염기들 중 하나 이상의 염기의 수성 혼합물의 직접적인 반응에 의해 제조될 수 있다: 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘 및 수산화마그네슘. 그 다음, 반응 후, 혼합물은 약한 진공 하에서 여과될 수 있다.

[0179] 일부 실시양태에서, 예를 들면, 혼합물에서 물의 양을 조절하여 GHB 염의 혼합물을 원하는 농도까지 용해시키기 위해 용매, 예컨대, 물을 사용한다.

[0180] 일부 실시양태에서, 표준 방법, 예컨대, 증발기, 역삼투, 및 당업자에게 공지된 유사한 기법을 이용하여 혼합물을 농축함으로써 GHB 염 용액의 농도를 조절한다.

[0181] 일부 실시양태에서, 상기 제조 방법은 감마-부티로락톤(GBL)을 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화마그네슘 및 수산화칼슘으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 염기와 반응시키는 단계를 포함한다.

[0182] 일부 실시양태에서, 단일 용기에서 반응을 수행한다. 예를 들면, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화마그네슘 및 수산화칼슘의 수성 혼합물을 함유하는 단일 용기 내에 GBL을 직접적으로 첨가함으로써 Na · GHB, K · GHB, Mg · (GHB)<sub>2</sub> 및 Ca · (GHB)<sub>2</sub>의 혼합물을 제조할 수 있다.

[0183] 일부 실시양태에서, 다수의 용기들에서 반응을 수행한 후, 생성물을 조합한다. 예를 들면, GBL을 수성 수산화나트륨에 직접적으로 첨가하여 Ca · (GHB)<sub>2</sub>를 제조할 수 있고 생성물을 Mg · (GHB)<sub>2</sub>와 조합할 수 있다.

[0184] 일부 실시양태에서, 상기 제조 방법은 본원에 개시된 약학 조성물 및 제제를 제조하는 방법을 포함한다.

[0185] 하기 실시예는 본 발명의 바람직한 실시양태를 입증하기 위해 포함된다. 당업자는 하기 실시예에 개시된 기법들이 본 발명자들에 의해 본 발명의 실시에서 잘 작동하는 것으로 발견된 기법을 대표하므로 그의 실시를 위한 바람직한 방식을 구성한다고 간주될 수 있다는 것도 인식해야 한다. 그러나, 본 개시내용에 비추어 볼 때 당업자는 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않으면서 개시된 특정 실시양태들에 대한 많은 변화를 만들 수 있고 여전히 비슷한 또는 유사한 결과를 수득할 수 있다는 것을 인식해야 한다.

## [0186] 실시예

### [0187] 1. 실시예 1: 혼합물 A의 합성

[0188] 하기 합성예는 옥시베이트 염의 혼합물의 예시적인 합성을 제공한다. 옥시베이트의 추가 염을 합성하는 방법을 포함하는, 옥시베이트 염의 혼합물을 합성하는 대안적인 방법은 이하에 기재되어 있고, 여전히 다른 대안적인 합성 방법이 당업자에게 자명할 것이다.

[0189] GBL을 4개 염기의 수성 혼합물과 직접적으로 반응시켜 표 2의 혼합물 A를 제조하였다. 수산화나트륨(시그마 알드리치(Sigma Aldrich) 시약, 98.50% 분석), 수산화칼륨(시그마 알드리치 ACS 시약, 86.72% 분석), 수산화칼슘(시그마 알드리치 ACS 시약, 99.0% 분석) 및 수산화마그네슘(시그마 알드리치 시약, 99.5% 분석)을 각각 1.398 g, 7.337 g, 6.268 g 및 2.611 g으로서 계량하여 100 ml 파이렉스(Pyrex) 용적 플라스크 내에 첨가하였다. 이것에 68.03 g의 물(역삼투에 의한 초고순도)을 혼합하면서 첨가한 후 냉각시켰다. GBL(99.9% 순도)을 총 34.38 g에 대해 1 ml 분취물로 첨가하였다. 첨가 동안 반응이 즉시 일어났고 열이 발생하였다. 냉각하였을 때 온도는 80℃를 초과하지 않았다. GBL 첨가 후, 혼합물을 혼합하면서 80℃의 온도-조절된 수조 키트 내에 위치시키고 약 3시간 이내에 반응이 완료되게 하였다. 그 다음, 혼합물을 약한 진공 하에서 여과하고 실온까지 냉각시키고 최종 pH, (적정으로) 분석, (건조 시 손실로) 고체 함량 및 (역상 구배 HPLC로) 순도에 대해 특징규명하였다. pH는 8.04이었고, 분석은 목표치의 100.8%이었고, 고체 함량은 42.25%이었고, 불순물은 미반응된 GBL(0.169%) 및 하이드록시부틸 부티르산(HBBA, 0.083%)으로 구성되었다. 여과된 용액은 투명하였다. 이 혼합물 및 실시예 2 내지 5의 혼합물(예를 들면, 혼합물 B 내지 G를 포함함)의 상세한 설명은 표 1 내지 6에서 제공되어 있다.

[0190] 염 혼합물에 대한 몰 당량 및 중량/중량%의 예시적인 계산이 하기 표 1에서 혼합물 A에 대해 제시되어 있다. 혼합물 A의 경우, 34.38 g의 99.9% GBL이 충전되었고, 이것은  $(34.38 \times 0.999 / 68.089 \times 1000) = 399.0$  mM에 해당한다. 충전된 총 염기 당량은 404.40 mEq이었다. 따라서, 과량의 염기는  $((404.40 - 399.0) / (399.0 \times 100\%)) = 1.35\%$ 이었다.

표 1

예시적인 계산

염기	염기 MW	순도	양 g	염기 mM	화학양론 비	염기 mEq	% 몰 당량 GHB	염	염 MW	염 질량 g	염 중량/중량%	농도 mg/mL
NaOH	40.00	98.50%	1.398	34.43	1	34.43	8.5%	Na•GHB	126.09	4.34	8.5%	42.61
KOH	56.11	86.72%	7.337	113.40	1	113.40	28.0%	K•GHB	142.20	16.12	31.4%	158.29
Ca(OH) <sub>2</sub>	74.10	99.00%	6.268	83.74	2	167.49	41.4%	Ca•(GHB) <sub>2</sub>	246.27	20.62	40.2%	202.46
Mg(OH) <sub>2</sub>	58.32	99.50%	2.611	44.55	2	89.09	22.0%	Mg•(GHB) <sub>2</sub>	230.50	10.27	20.0%	100.80
총계			17.614	276.11		404.40	100.0%			51.36	100.0%	504.17

[0191]

염기	본 실시예에서 사용된 4 개 염기 각각
염기 MW	염기의 분자량
순도	제조사에 의해 제공된 순도. 불순물은 반응성을 나타내지 않는 것으로 가정된다.
양(g)	반응물에 충전된 각각의 염기의 양(g)
염기 mM	순수한 염기의 상응하는 양(mM)(즉, 순도 x 양(g) x 1000/염기 MW)
화학양론 비	염기의 각각의 몰과 반응된 GHB 몰의 수
염기 mEq	GHB와의 반응을 위한 염기 당량(즉, 염기 mM x 화학양론 비). 이것은 옥시베이트 또는 GHB 당량 값이기도 하다.
% 몰 당량 GHB	옥시베이트 당량의 %로서 표현된 염의 몰 조성
염	옥시베이트 염 중
염 MW	옥시베이트 염의 분자량
염 질량(g)	반응에 의해 생성된 염의 질량(즉, 염기 mM x 염 MW/1000)
염 중량/중량%	표준화된 중량%
농도(mg/mL)	3.97M Na-GHB 용액(500 mg/mL 나트륨 옥시베이트)과 동등한 농도(mg/mL). 즉, $3.97 \times (\% \text{ 당량 GHB}) \times (\text{염 MW}) / (\text{화학양론 비})$

[0192]

표 2

반응 혼합물(g)

혼합물	반응 혼합물(g)						
	NaOH	KOH	MgOH <sub>2</sub>	CaOH <sub>2</sub>	GBL	물	총계
A	1.398	7.337	2.611	6.268	34.38	68.03	120.0
B	1.792	9.383	0.0	8.039	34.5	66.38	120.1
C	0.000	0.000	5.9	0.000	17.22	36.87	60.0
D	-	-	-	-	-	-	-
E	11.206	58.611	21.713	50.272	276.7	538.70	957.2
F	1.404	7.352	2.612	6.276	34.33	68.00	120.0
G	4.805	7.33	1.759	4.225	34.45	67.52	120.1

[0193]

표 3

옥시베이트 염의 농도(중량/중량%)

혼합물	옥시베이트 염의 농도(중량/중량%)				
	Na•GHB	K•GHB	Mg•GHB <sub>2</sub>	Ca•GHB <sub>2</sub>	총계
A	8.45	31.40	19.99	40.16	100.0
B	10.57	39.18	0.00	50.24	100.0
C	0.00	0.00	100.00	0.00	100.0
D	8.47	31.36	19.97	40.22	100.0
E	8.40	31.09	20.61	39.92	100.0
F	8.49	31.42	19.97	40.14	100.0
G	28.79	31.07	13.34	26.80	100.0

[0194]

표 4

옥시베이트 염의 농도(mg/ml)

혼합물	옥시베이트 염의 농도(mg/ml)				
	Na•GHB	K•GHB	Mg•GHB <sub>2</sub>	Ca•GHB <sub>2</sub>	총계
A	42.6	158.3	100.8	202.5	504.2
B	54.7	202.7	0	259.9	517.3
C	0	0	457.5	0	457.5
D	42.7	158.1	100.7	202.8	504.2
E	42.3	156.6	103.8	201.1	503.7
F	42.8	158.4	100.7	202.4	504.2
G	146.5	158.1	67.9	136.4	508.9

[0195]



표 5

## 옥시베이트 염의 농도(몰 당량)

혼합물	옥시베이트의 %(몰 당량)				총계
	Na•GHB	K•GHB	Mg•GHB <sub>2</sub>	Ca•GHB <sub>2</sub>	
A	8.5	28.0	22.0	41.4	100.0
B	10.9	35.9	0.0	53.2	100.0
C	0.0	0.0	100.0	0.0	100.0
D	8.5	28.0	22.0	41.5	100.0
E	8.4	27.7	22.7	41.1	100.0
F	8.5	28.1	22.0	41.4	100.0
G	29.2	28.0	14.8	27.9	100.0

[0196]

표 6

## 제제의 결과 및 특징규명

혼합물	반응		염기 과량	pH	적정 분석(% 목표치)	LOD % 고체	HPLC 면적 % 불순물	
	시간(시)	수율(%)					GBL	HBBA
A	3	93	1.3	8.04	100.8	42.25	0.169	0.083
B	3	94	0.8	8.47	100.3	42.87	0.075	0.038
C	3	90	1.0	6.62	96.8	35.87	0.652	0.270
D	-	-	-	8.05	99.6	41.30	0.189	0.097
E	6.5	95	1.6	8.16	103.3	41.91	0.201	0.052
F	3.5	90	1.6	8.00	101.5	41.97	0.167	0.131
G	3.5	88	1.1	8.27	97.6	41.06	0.143	0.061

[0197]

## [0198] 2. 실시예 2: 혼합물 B의 합성

[0199] GBL을 염기의 수성 혼합물과 직접적으로 반응시켜 나트륨, 칼륨 및 칼슘을 함유하되 마그네슘을 함유하지 않는 혼합물 B도 제조하였다. 별도로, GBL을 수산화마그네슘의 수성 현탁액과 반응시켜 마그네슘 옥시베이트(혼합물 C)를 동일한 몰 강도로 제조하였다. 후자 반응은 상당히 더 느렸고 특히 반응이 완료에 가까웠을 때 느렸고, 대부분의 수산화마그네슘이 고갈되었다. 그 다음, 회분(batch) 둘다를 여과하였다. 그 다음, 2개의 혼합물들을 0.78 : 0.22(부피/부피)의 비로 조합하여 혼합물 A와 동일한 조성을 갖는 혼합물 D를 제조하였다. 이 "2-통(pot)" 방법에서 제조된 생성물은 "1-통" 방법에서 제조된 생성물에 필적할만한 성질을 갖지만, 일부 환경에서 바람직할 수 있다.

## [0200] 3. 실시예 3: 혼합물 E의 합성

[0201] 혼합물 E를 1 ℓ 용기에서 약 8배 더 큰 회분 크기로 제조하였다. 염기를 계량하여 용기 내에 첨가하고, 교반하면서 물을 신속히 첨가하였다. 온도는 21℃부터 40℃까지 상승하였고 냉각수조에 침지시킴으로써 23℃까지 냉각시켰다. 그 다음, 용기를 냉각으로부터 제거한 후, 온도를 기록하면서 GBL을 10 g 분취물로 첨가하였다. 75% 내지 79%가 첨가될 때까지(이 시간에서 온도는 냉각으로 인해 GBL의 첨가에도 불구하고 서서히 떨어지기 시작함) GBL의 각각의 분취물을 첨가함에 따라 온도가 꾸준히 상승하였다. 이 현상은 수산화나트륨, 수산화칼륨 및 수산화칼슘의 상대적으로 신속한 반응, 및 수산화마그네슘의 훨씬 더 느린 반응(이 반응은 화학양론에 의해 약 23%이었음)과 일치하였다. 그 다음, GBL 첨가 후, 용기를 80℃까지 조절된 수조 내에 위치시켰다. 6.5시간 후, 생성물을 여과하고 pH, 분석, 고체 함량 및 순도에 대해 특징규명하였다.

## [0202] 4. 실시예 4: 혼합물 F의 합성

[0203] 일반적으로 GBL을 물 중의 염기의 교반된 혼합물에 첨가하는 것이 더 편리하지만, 반대 첨가 순서는 필적할만한 생성물을 생성하였다. 혼합물 F의 제조에 있어서, GBL을 먼저 100 ml 반응 용기 내에 적재하였다. 별도로, 4

개 염기의 수성 혼합물을 교반으로 제조한 후, 이 혼합물을 1 ml 분취물로 GBL에 첨가하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 3.5시간 동안 80℃ 수조에 위치시키고, 여과 후 회수하고, pH, 분석, % 고체 및 순도에 대해 특징규명하였다. 결과는 반대 첨가 순서를 이용하여 생성한 혼합물 A의 결과에 일반적으로 필적할만하였다.

[0204] **5. 실시예 5: 혼합물 G의 합성**

[0205] 감마-부티로락톤(GBL)을 4개 염기의 수성 혼합물에 직접적으로 첨가하여 혼합물 G를 제조하였다. GBL 첨가 후, 혼합물을 혼합하면서 80℃의 온도-조절된 수조 키트 내에 위치시키고 약 3.5시간 이내에 반응이 완료되게 하였다. 그 다음, 혼합물을 약한 진공 하에서 여과하고, 실온까지 냉각시키고, 최종 pH, (적정으로) 분석, (건조 시 손실로) 고체 함량 및 (역상 구배 HPLC로) 순도에 대해 특징규명하였다. pH는 8.27이었고, 분석은 목표치의 97.6%이었고, 고체 함량은 41.06%이었고, 불순물은 미반응된 GBL(0.143%) 및 하이드록시부틸 부티르산(HBBA, 0.061%)으로 구성되었다. 여과된 용액은 투명하였다.

[0206] **6. 실시예 6: 혼합물 H 및 I의 합성**

[0207] 옥시베이트 염 혼합물 조성을 조절하여 나트륨 옥시베이트와 동일한 전체 질량 효능을 갖는 혼합물을 제조할 수 있다. 즉, 옥시베이트의 1 몰 당량 당 계량된-평균 분자량이 동일하다(126.09). 따라서, g 단위의 약물로 옥시베이트 염 혼합물의 절대적인 투약은 나트륨 옥시베이트와 동일하다. 이것은 환자가 나트륨 옥시베이트 제품을 혼합된 염 제품으로 교체한 결과로서 발생하는 잠재적인 혼동을 피하고 투약 오류를 감소시키는데 특히 유용하다. 즉, 나트륨 옥시베이트의 6.0 g 투약은 염 혼합물의 6.0 g 투약이기도 하다. 이 특징은 옥시베이트의 대안적인 단일 염에서 달성될 수 없다.

[0208] 2개의 이러한 제제들을 실시예 1에 요약된 절차와 유사한 절차로 제조하였다. 수산화나트륨(시그마 알드리치 시약, 98.20% 분석), 수산화칼륨(시그마 알드리치 ACS 시약, 86.72% 분석), 수산화칼슘(시그마 알드리치 ACS 시약, 99.0% 분석) 및 수산화마그네슘(시그마 알드리치 시약, 99.5% 분석)을 각각 표 7에 표시된 바와 같이 계량하여 100 ml 파이렉스 병 내에 첨가하였다. 이것에 물(역삼투에 의한 초고순도)을 혼합하면서 첨가하고, 최종적으로 GBL(99.9% 순도)을 약 2 ml 분취물로 첨가하였다. 첨가 동안 반응이 즉시 일어났고 열이 발생하였다. GBL 첨가 후, 혼합물을 혼합하면서 80℃의 온도-조절된 수조 키트 내에 위치시키고 반응이 완료되게 하였다. 4시간 후, 반응으로부터의 전환은 (잔류 GBL에 의해 측정되었을 때) 약 99.5% 및 98.5%이었다. 완료를 가속화하기 위해, 소량의 수산화마그네슘을 첨가하였다. 그 다음, 5.25시간 후, 혼합물을 약한 진공 하에서 여과하고 실온까지 냉각시켰다. 여과된 용액은 투명하였다. 용액을 최종 pH, (적정으로) 분석, (150℃(4시간)에서의 증발에 이어서 60℃에서의 증발로) 고체 함량, 및 (역상 구배 HPLC로) 순도에 대해 특징규명하였다. 각각의 혼합물의 옥시베이트 1 당량 당 분자량이 분석 및 고체 함량 결과로부터 계산되었고 나트륨 옥시베이트와 상당히 일치하였다(127.0 및 126.4 g/몰 당량 대 나트륨 옥시베이트에 대한 126.09).

표 7

조건 및 결과

	혼합물 H	혼합물 I
<b>목표 제제(% 물 당량):</b>		
Na·GHB	8.0%	0.0%
K·GHB	23.0%	33.0%
Ca· (GHB) <sub>2</sub>	48.0%	25.0%
Mg· (GHB) <sub>2</sub>	21.0%	42.0%
<b>충전된 양(g):</b>		
NaOH	1.329	0
KOH	6.007	8.623
Ca(OH) <sub>2</sub>	7.268	3.776
Mg(OH) <sub>2</sub>	2.495	4.977
GBL	34.35	34.41
물	68.4	68.3
<b>반응을 마무리하기 위한 추가 Mg(OH)<sub>2</sub></b>	0.46 g	1.155 g
<b>생성물 특징규명:</b>		
pH	8.22	8.41
옥시베이트 분석(mEq/g)	3.192	3.117
고체 함량(%)	40.54	39.41
옥시베이트 당 MW(g/Eq)	127.0	126.4
(SXB MW 의 %로서)	100.7	100.3
<b>불순물:</b>		
GBL	0.08	0.07
HBBA	발견되지 않았음	발견되지 않았음

[0209]

[0210]

7. 실시예 7: 위장 운동성 연구

[0211]

본 실시예는 본원에 개시된 옥시베이트의 혼합된 염을 포함하는 약학 조성물이 자이렘<sup>®</sup>의 약동학적 성질(위장 수송률로서 측정됨)과 유사한 허용가능한 약동학적 성질을 나타낸다는 것을 입증한다.

[0212]

본 연구에서, 식염수, 자이렘<sup>®</sup> 용액(나트륨 옥시베이트) 및 2개의 제제(각각 실시예 1 및 5에 상응하는 혼합물 A 및 G를 포함함; 이하 실시예 7에서 "혼합된 염 제제"로서 지칭됨)를 수컷 CD-1 마우스 내로 경구 투여한 후, 흡수불가능한 마커 카민(Carmine)을 경구 투여하였다. 투약 후, 윗문부터 맹장까지 소장을 제거하였다. 마커 화합물이 이동한 거리를 측정하고 소장의 총 길이의 백분율로서 계산하였다. 군 2 내지 4의 동물들은 시험 화합물을 제공받은 후 무기력을 보였다. 군 1의 동물들은 연구 동안 정상 활동을 보였다. 본 연구의 상세한 내용은 하기 제공되어 있고 표 8에 요약되어 있다.

[0213]

1) 목적: 수컷 CD-1 마우스 GI 운동성 모델(투약 및 샘플링만)에서 경구 투여 후 자이렘<sup>®</sup>(나트륨 옥시베이트) 및 2개의 다른 혼합된 염 제제의 GI 운동성의 평가

[0214]

2) 실험:

[0215]

a. 재료

[0216]

i. 시험 화합물은 제즈 파마슈티칼즈(Jazz Pharmaceuticals)(미국 캘리포니아주 94304 팔로 알토 포터 드라이브 3180 소재)에 의해 제공되었다.

[0217]

ii. 수컷 CD-1 마우스는 힐탑 랩 애니멀스(Hilltop Lab Animals)(미국 펜실베이니아주 15683 스콧데일 소재)로부터 입수되었다.

[0218]

b. 투약 용액 제조

- [0219] 모든 투약 용액들을 투약 당일 새로 제조하고 제조한지 1시간 이내에 투약하였다.
- [0220] **c. 동물 투약**
- [0221] i. 우리 당 5마리의 동물들을 수용하였다. 모든 마우스들을 우리 표지 및 꼬리 마크로 식별하였다. 본 연구를 위해 단일 장소를 이용하였다.
- [0222] ii. 동물들은 연구 시작 시 건강하였다. 마우스들은 25 내지 31 g의 체중을 가졌다.
- [0223] iii. 순화 기간은 2일이었다.
- [0224] iv. 동물들은 연구 시작 전에 물 및 시판되는 설치류 정구식을 무제한적으로 공급받았다. 연구 전 최소 12시간 동안 및 연구 동안 동물들에게 음식물을 허락하지 않았다. 물을 무제한적으로 공급하였다.
- [0225] v. 동물들을 도착 시 치료군으로 무작위로 배정하였다.
- [0226] vi. 연구는 맹검 방식이 아니었다.
- [0227] vii. 동물들은 적절한 날에 0시간에서 적절한 경로를 통해 투약받았다.
- [0228] **d. 샘플 채취**
- [0229] 카민 투약 후 20분에서 마우스를 안락사시키고 유문부터 맹장까지 소장을 제거하였다. 마커 화합물이 이동한 거리를 측정하고 소장의 총 길이의 백분율로서 계산하였다.

**표 8**

**연구 디자인**

치료군	시험 화합물	투약 경로	동물 N=	용량 mg/kg	투약 용액 농도 mg/ml (나트륨 옥시베이트 물 당량 기준)	투약 부피 ml/kg	비히클	샘플링 시점
1*	NA	PO	10	NA	NA	5	식염수	마커 화합물 투약 후 20분
2*	자이렘® 용액 (나트륨 옥시베이트)	PO	10	200	40	5	멸균수	마커 화합물 투약 후 20분
3*	혼합물 G	PO	10	200	40	5	멸균수	마커 화합물 투약 후 20분
4*	혼합물 A	PO	10	200	40	5	멸균수	마커 화합물 투약 후 20분

\*시험 화합물 투약 후 20분에서, 수돗물에서 낮은 점성을 갖는 0.5% 메틸 셀룰로스 중의 6% 카민(중량/부피)을 마우스 당 0.3 ml씩 경구 투여하였다(Carai *et al.*, Life Sciences 70 (2002) 3059-3067). 이 제2 투약 후 20분에서 마우스들을 희생시켰다.

**염 혼합물:**

**옥시베이트의 %(물 당량)**

치료군	혼합물	Na•GHB	K•GHB	Ca•(GHB) <sub>2</sub>	Mg•(GHB) <sub>2</sub>
3	G	29.2%	28.0%	28.0%	14.8%
4	A	8.5%	28.0%	41.5%	21.9%

[0230]



[0231] 3) 결과:

[0232] a. 관찰

[0233] 자이렘 용액<sup>®</sup> 및 2개의 다른 혼합된 염 체제를 경구를 통해 제공받은 동물들은 무기력을 보였다. 군 1의 동물들은 연구 동안 정상 활동을 보였다.

[0234] b. 데이터

[0235] 표 9 및 도 1을 참조한다.

표 9

결과

군 1, 식염수												
마우스 #	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	평균	SE
소장 길이 (cm)	41.5	38.0	42.0	32.0	36.0	38.0	35.5	39.5	33.5	36.5	37.3	1.0
이동된 마커 (cm)	22.0	25.0	18.0	17.0	16.0	21.5	21.5	14.5	18.5	18.0	19.2	1.0
GI 수송 (%)	53.0	65.8	42.9	53.1	44.4	56.6	60.6	36.7	55.2	49.3	51.8	2.7
군 2, 자이렘 <sup>®</sup> 용액(나트륨 옥시베이트)												
마우스 #	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20		
소장 길이 (cm)	38.0	31.5	37.0	37.5	32.0	38.0	37.5	42.0	36.0	40.5	37.0	1.0
이동된 마커 (cm)	11.0	10.5	9.5	9.0	16.0	21.0	7.5	12.0	16.5	16.0	12.9	1.3
GI 수송 (%)	28.9	33.3	25.7	24.0	50.0	55.3	20.0	28.6	45.8	39.5	35.1	3.8
군 3, 염 혼합물 G												
마우스 #	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30		
소장 길이 (cm)	42.5	39.0	39.0	32.0	38.5	38.0	32.5	39.0	40.0	37.5	37.8	1.0
이동된 마커 (cm)	10.5	16.0	14.0	10.5	6.5	10.5	11.5	9.0	17.0	15.0	12.1	1.1
GI 수송 (%)	24.7	41.0	35.9	32.8	16.9	27.6	35.4	23.1	42.5	40.0	32.0	2.7
군 4, 염 혼합물 A												
마우스 #	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40		
소장 길이 (cm)	38.0	36.0	36.0	35.0	38.5	41.0	40.0	38.0	40.0	38.0	38.1	0.6
이동된 마커 (cm)	8.0	10.0	12.0	12.0	11.0	13.0	14.0	10.5	8.5	14.0	11.3	0.7
GI 수송 (%)	21.1	27.8	33.3	34.3	28.6	31.7	35.0	27.6	20.3	36.8	29.7	1.7

[0236]

[0237] 4) 결과: 식염수, 자이렘<sup>®</sup> 용액(나트륨 옥시베이트) 및 2개의 다른 혼합된 염 체제들을 수컷 CD-1 마우스 내로 경구 투여한 후, 흡수불가능한 마커 카민을 경구 투여하였다. 카민 투약 후 20분에서, 마우스들을 안락사시키고 유문부터 맹장까지 소장을 제거하였다. 마커 화합물이 이동한 거리를 측정하고 소장의 총 길이의 백분율로서 계산하였다. 시험 화합물 치료군은 대조군(식염수)에 비해 더 낮은 수송률을 보인 반면; 혼합물 A 및 G는

자이렘<sup>®</sup>의 수송률과 유사한 수송률을 나타내었다.

## 8. 실시예 8: 제제의 미생물 챌린지 및 안정성 시험

본 실시예는 본원에 개시된 제제들의 미생물 챌린지 및 안정성 시험을 위한 프로토콜을 제공한다.

**1) 목적:** 감마-하이드록시부티레이트의 대안적인 혼합된 염을 사용하여 다수의 제제들을 제조하고 시험하고 평가하는 것이다.

**2) 실험:**

### a. 제조

다양한 제제들의 제조 방법: 1 ℓ 양의 생성물을 위해, GHB 염의 혼합물을 500 ml의 정제수에 첨가하고 용해될 때까지 교반하였다. 10% 산(말산 또는 구연산) 용액을 제조하고 용액에 서서히 첨가하였다. 용액을 pH 및 온도에 대해 모니터링해야 하고, 이들 두 변수를 적당한 간격(10분 또는 15분마다)으로 기록하였다. 목표치 pH가 달성될 때, 용액은 1 ℓ 까지 충분한 양으로 존재할 것이고, pH를 다시 체크하고 기록할 것이다. 10 μm 필터를 통해 최종 용액을 여과하고 마개를 갖는 5개의 앰버 PET 병 내로 200 ml씩 분배할 것이다. 미생물 챌린지 연구를 위해 2개의 병을 사용하고 한정된 안정성 평가를 위해 남은 병을 사용한다.

### b. 시험

제제들을 2종의 평가 방법으로 시험한다:

i. 한정된 안정성 평가: (1) 저장 조건: 25℃. (2) 포설(pull) 시점: 0일째 날(제조일) 및 28일째 날. (3) 시험 요건: 외관(가시적), 효능(HPLC), 불순물(HPLC) 및 pH.

ii. 미생물 챌린지: (1) 저장 조건: USP <51> 8번째 부록에 따라 5종의 미생물들을 사용하여 상기 제제들의 미생물 챌린지 연구를 설정하고 20℃ 내지 25℃에서 28일 동안 저장한다. (2) 미생물: 충분한 양의 각각의 제제를 제조하고 분취물을 적어도 10<sup>5</sup> 개 미생물/cc의 농도로 5종의 미생물로 접종한다: (a) 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*), ATCC 8739; (b) 슈도모나스 에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), ATCC 9027; (c) 스타필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), ATCC 6538; (d) 아스페길러스 니게르(*Aspergillus niger*), ATCC 18404; 및 (e) 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), ATCC 10231. (3) 시점: 0일, 1일, 3일, 7일, 14일, 21일 및 28일 후 각각의 접종된 용기 내의 생존 세포 농도의 측정을 수행한다.

### 3) 결과:

i. 한정된 안정성 평가: GBL의 수준이 저장 수명 측정에 대한 ICH 지침에 따라 제제의 0.15% 이하인 경우 제제는 화학적으로 안정한 것으로 확인된다.

ii. 미생물 챌린지: 제제는 다음과 같이 기재되어 있는 방부제 효능에 대한 USP 기준에 근거하여 "합격 또는 불합격"으로 확인된다: 세균의 경우, "14일째 날에 최초 미생물 카운트로부터의 1 이상의 로그 감소가 있고 28일째 날에 14일째 날 카운트로부터의 증가가 없음"; 및 효모 및 곰팡이의 경우, "14일째 날 및 28일째 날에 최초 계산된 카운트로부터의 증가가 없음". 이들 기준을 충족시키는 용액은 "합격"으로서 표기되고, 이들 기준을 충족시키지 않는 용액은 "불합격"으로서 표기된다.

## 9. 실시예 9: GHB 염의 혼합물을 포함하는 약학 조성물의 제조

본 실시예는 GHB 염의 혼합물을 포함하는 예시적인 약학 조성물을 제공한다.

혼합물 A를 포함하는 약학 조성물: 약학 조성물은 실시예 1에 따라 제조된다. 약학 조성물은 약 500 mg/ml의 총 농도에서 각각 약 8% : 32% : 20% : 40%의 중량/중량% 비로 Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> 및 Ca·(GHB)<sub>2</sub> 염을 포함한다. 조성물의 pH는 약 8.0인 것으로 측정된다. 방부제는 조성물에 첨가되지 않는다. 조성물은 실시예 8의 프로토콜에 따라 시험되고 화학적으로 안정하고 미생물 생장에 대한 내성을 나타내는 것으로 발견된다.

혼합물 B를 포함하는 약학 조성물: 약학 조성물은 실시예 2에 따라 제조된다. 약학 조성물은 약 500 mg/ml의 총 농도에서 각각 약 11% : 39% : 50%의 중량/중량% 비로 Na·GHB, K·GHB 및 Ca·(GHB)<sub>2</sub> 염을 포함한다. 조성물의 pH는 약 8.5인 것으로 측정된다. 방부제는 조성물에 첨가되지 않는다. 조성물은 실시예 8의 프로토콜에 따라 시험되고 화학적으로 안정하고 미생물 생장에 대한 내성을 나타내는 것으로 발견된다.

- [0255] 혼합물 G를 포함하는 약학 조성물: 약학 조성물은 실시예 5에 따라 제조된다. 약학 조성물은 약 500 mg/ml의 총 농도에서 각각 약 29% : 31% : 13% : 27%의 중량/중량% 비로 Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> 및 Ca·(GHB)<sub>2</sub> 염을 포함한다. 조성물의 pH는 약 8.3인 것으로 측정된다. 방부제는 조성물에 첨가되지 않는다. 조성물은 실시예 8의 프로토콜에 따라 시험되고 화학적으로 안정하고 미생물 성장에 대한 내성을 나타내는 것으로 발견된다.
- [0256] 혼합물 H를 포함하는 약학 조성물: 약학 조성물은 실시예 6에 따라 제조된다. 약학 조성물은 약 500 mg/ml의 총 농도에서 각각 약 8% : 23% : 21% : 48%의 중량/중량% 비로 Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> 및 Ca·(GHB)<sub>2</sub> 염을 포함한다. 조성물의 pH는 약 8.3인 것으로 측정된다. 방부제는 조성물에 첨가되지 않는다. 조성물은 실시예 8의 프로토콜에 따라 시험되고 화학적으로 안정하고 미생물 성장에 대한 내성을 나타내는 것으로 발견된다.
- [0257] 혼합물 I를 포함하는 약학 조성물: 약학 조성물은 실시예 6에 따라 제조된다. 약학 조성물은 약 500 mg/ml의 총 농도에서 각각 약 33% : 42% : 25%의 중량/중량% 비로 K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> 및 Ca·(GHB)<sub>2</sub> 염을 포함한다. 조성물의 pH는 약 8.3인 것으로 측정된다. 방부제는 조성물에 첨가되지 않는다. 조성물은 실시예 8의 프로토콜에 따라 시험되고 화학적으로 안정하고 미생물 성장에 대한 내성을 나타내는 것으로 발견된다.
- [0258] 본 명세서에서 인용된 모든 공개문헌들 및 특허출원들은 마치 각각의 개별 공개문헌 또는 특허출원이 참고로 도입되는 것으로 구체적으로 및 개별적으로 표시되어 있는 것처럼 본원에 참고로 도입된다. 상기 설명이 명확한 이해를 목적으로 예시 및 실시예에 의해 다소 상세히 기재되어 있지만, 본 명세서의 교시에 비추어 볼 때 첨부된 특허청구범위의 사상 또는 범위를 벗어나지 않으면서 일부 변화 및 변경을 만들 수 있다는 것이 당업자에게 용이하게 명확할 것이다.

## 도면

### 도면1

