



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201740930 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：106110816

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 03 月 30 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/19 (2006.01)**A61K9/00 (2006.01)**A61K9/16 (2006.01)**A61K47/02 (2006.01)**A61K47/26 (2006.01)**A61K47/34 (2017.01)**A61K47/38 (2006.01)**A61P25/32 (2006.01)*

(30)優先權：2016/04/01

法國

16/00554

(71)申請人：德布勒雅聯合製藥公司 (法國) DEBREGEAS ET ASSOCIES PHARMA (FR)

法國

(72)發明人：季洛 朱利安 GUIRAUD, JULIEN (FR)

(74)代理人：王彥評；賴碧宏

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：9 共 31 頁

(54)名稱

經口服途徑投予的  $\gamma$ -羥丁酸(GHB)或其治療上可接受的鹽中之一者的立即釋放單位劑型及其用於保持酒精戒斷之用途

IMMEDIATE RELEASE UNITARY DOSES OF GHB OR ONE OF ITS THERAPEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS ADMINISTERED VIA ORAL ROUTE AND THEIR USE FOR MAINTAINING ABSTINENCE FROM ALCOHOL

(57)摘要

本發明係關於經由口服途徑投予之立即釋放的 GHB 或其治療上可接受的鹽之一者的單位劑型。

此種單位劑型含有 0.37 至 1.75g 之 GHB，更特別是為羥丁酸鈉；當於顆粒形式時，此等顆粒具有下列組成(相對於顆粒總重量之重量%)：-活性成分(羥丁酸鈉)：50 至 60%；-發泡劑：5 至 15%；-稀釋劑：2 至 18%；-黏合劑：3 至 10%；-基質(顆粒之固體核心)：15 至 25%；-塗布劑/調味劑/甜味劑/潤滑劑：3 至 6%。

用於罹患或未罹患肝臟疾病之具輕度或中度酒精依賴的病患或具嚴重或極嚴重酒精依賴的病患中維持酒精戒斷的應用。

The present invention concerns immediate release, unit doses of GHB or one of the therapeutically acceptable salts thereof administered via oral route.

Such unit doses contain between 0.37 and 1.75 g of GHB, more particularly as sodium oxybate; when under the form of granules, these granules have the following composition (weight % relative to the total weight of the granule): -Active ingredient (sodium oxybate): 50 to 60 %; -Effervescent agent: 5 to 15 %; -Diluent: 2 to 18 %; -Binder: 3 to 10 %; -Substrate (Solid core of the granule): 15 to 25 %; -Coating agent/ flavouring agent / sweetening agent / lubricant: 3 to 6 %.

Application for maintaining abstinence from alcohol of patients with mild or moderate alcohol dependence or with severe or very severe alcohol dependence, either suffering or not from liver disease.

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】(中文/英文)

經口服途徑投予的  $\gamma$ -羥丁酸(GHB)或其治療上可接受的鹽中之一者的立即釋放單位劑型及其用於保持酒精戒斷之用途

IMMEDIATE RELEASE UNITARY DOSES OF GHB OR ONE OF ITS THERAPEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS ADMINISTERED VIA ORAL ROUTE AND THEIR USE FOR MAINTAINING ABSTINENCE FROM ALCOHOL

## 【技術領域】

【0001】本發明係關於經口服途徑投予的  $\gamma$ -羥丁酸(GHB)或其治療上可接受的鹽中之一者的立即釋放單位劑型及其用於保持酒精戒斷之用途。

## 【先前技術】

【0002】羥丁酸鈉(Sodium oxybate)為一種最廣泛使用的羥丁酸(GHB)之鹽，其用於治療以下病理學的治療目的：

-酒精依賴：酒精戒斷症候群之治療及於酒精依賴性病患中維持酒精戒斷；

-罹患突發性肌無力(cataplexy)的病患中的猝睡症(narcolepsy)，

-麻醉。

其於 1971 年被列於精神藥物協定(convention on psychotropic substances)。

【0003】於治療用途，重要的是羥丁酸鈉的理想劑量應被良好地決定以提高有益風險比，並避免任何過量或低劑量的風險。

【0004】酒精依賴的治療於兩個階段發生。

於第一階段，使患者戒酒並可選擇於嚴重戒斷症候群的情況下治療。酒精戒斷症候群通常用來描述酒精依賴性病患逐漸或突然停止酒精攝入所發生的症候的群組。此等症候轉化為精神、行為及身體的副作用。在大多數情況下，此症候群自發性或於兩至五天治療下消退，但死亡率不為零(Société Française d'Alcoologie, 2006)。其係用抗痙攣劑、抗精神病藥或羥丁酸鈉治療。

【0005】戒酒後，維持於戒斷期對於改善病患的健康狀態及避免與酒精中毒相關的病態發作係必要的。戒斷似乎是阻止或減少酒精中毒的心理障礙的唯一有效方法。其亦為減少對身體健康影響的唯一手段，因為在無數出版物中已經顯示與酒精有關的發病率和死亡率發生的風險是酒精日常消費水平的函數。

【0006】維持戒斷的治療係由幾個月之社會心理學的后續追蹤及藥理學治療所組成。

【0007】於義大利及奧地利，羥丁酸鈉已經被分別指示並用於治療戒酒和維持戒斷超過 20 年及 15 年。其於此等適應症及其安全使用中的功效已經在無數個公開的臨床試驗中被研究，並且已於數十萬病患中給予治療。

【0008】Giovanni Addolorato、Lorenzo Leggio、Anna Ferrulli、Fabio Caputo 及 Antonio Gasbarrini 署名之文章

(Expert Opinion on Investigational Drugs. 2009 ; 18(5): 675-686)證實 GHB 於酒精依賴性病患治療的優點。

【0009】於此篇文章中，有效劑量係由每日 50 至 100mg/kg(分三次施用)作變化，作為適應症的一個功能，即戒酒或維持戒斷。

【0010】專利申請案 WO 2011/119839 描述一種控制釋放的醫藥組成物，而不是立即釋放，而此較晚釋放類型為酒精戒斷之治療所必需。此外，此申請案係關於 GHB 於治療猝睡症及肌纖維痛之用途，該猝睡症及肌纖維痛於意圖維持酒精戒斷之治療中難以去除。

【0011】專利申請案 WO 2011/139271 描述一種立即釋放醫藥組成物，但係關於猝睡症之治療。

【0012】美國專利申請案 US 2010/112056 亦描述一種立即釋放醫藥組成物，但其係關於猝睡症、肌纖維痛及睡眠失調之治療。

【0013】專利申請案 WO 2006/053186 描述一種意圖用於治療異常運動(abnormal movements)之醫藥組成物。

【0014】依據最近 K. Skala 等人的研究(Expert Opin. Pharmacoter. 2013 ; 15(2))，維持酒精戒斷的領域中的推薦劑量為每日 50mg/kg，分成三次投予。

【0015】於所有臨床試驗的基礎上，奧地利及義大利衛生當局授權羥丁酸鈉用於維持戒斷之處方，以 50 mg/kg/d 之劑量，分成三次投予，其可被增加至多至 100 mg/kg/d。

【0016】關於猝睡症，一種使用羥丁酸鈉作為活性成分且已以 XYREM® 名稱於市場販售的藥物，以每日 4.5 至 9 g 之劑量被推薦，於每晚分成兩劑攝取。此外，許多專利描述 GHB 用於治療猝睡症之用途，例如國際申請案 WO 2010/053691 或專利申請案 US 2014/0348917，兩者皆為 JAZZ Pharmaceuticals Inc 所申請。

【0017】相似地，專利 US 8591922(Jazz Pharmaceuticals) 描述 GHB 於許多睡眠失調之治療的用途(特別是呼吸暫停、猝睡症、突發性肌無力、失眠、睡眠麻痺)。

【0018】應當注意歐洲專利 EP 1017381(Orphan Medical Inc.) 涉及用於治療肌纖維痛及慢性疲勞症候群之丁酸酯衍生物，包括羥丁酸鈉。然而，由於在治療肌纖維痛及慢性疲勞症候群中羥丁酸鈉沒有顯示出正向的益處-風險比，對於此等病理學無任何適應症，因此理論上未用於此目的。

【0019】不考慮所選擇的適應症，已知與未罹患肝病的病患相比，對於罹患中度或重度肝病的病患，GHB 或其鹽之一者的主要藥物動力學參數以一相同給藥劑量可能達到超過 120% 的倍數增加(Ferrara 等人，1996)。因此，對於此等病患，與用於未罹患肝臟疾病的患者之推薦劑量相比，其被指示將 GHB 或其鹽的劑量除以一半。

【0020】依據劑量及因此所考慮的適應症，由於活性成分的不同劑量，GHB 並未對中樞神經系統的相同受體起作用；此總是為用於治療酒精依賴之病患體重的函數來計算。

【0021】GHB 首先出現作用於 GABA-B 受體( $\gamma$ -氨基丁酸)上，但其直接或間接調節其他神經傳導物的活性，特別是多巴胺性、血清素性、類鴉片、膽鹼性、正腎上腺素性、麩胺酸性系統(Pardi et al., 2006)。

【0022】下表概括此等不同的參數為適應症的函數。

|                      | 酒精依賴               | 猝睡症                | 麻醉     |
|----------------------|--------------------|--------------------|--------|
| 劑量                   | 50 至 100 mg/kg/日   | 4.5 至 9 g/日        | > 10 g |
| 給藥模式                 | 經口服路徑，每日 3 次       | 經口服路徑，每晚 2 次       | 靜脈注射   |
| 於考量的劑量下主要涉及的受體/神經傳導物 | 多巴胺性               | GABA               | GABA   |
| 藥學效果                 | 刺激劑及抗焦慮劑，能夠模仿酒精的影響 | REM 睡眠品質的恢復<br>鎮定劑 | 麻醉佐劑   |

【0023】從此表可以看出，GHB 的作用範圍從簡單的刺激作用到鎮靜和麻醉，為所使用劑量的函數。

【發明內容】

【0024】於本發明，GHB 發現於酒精相關疾病之治療的應用。

【0025】更具體而言，依據本發明之 GHB 之應用，其係關於酒精戒斷之維持。

【0026】對於此適應症，先前技術總是提供以 mg/kg 表示的 GHB 劑量，即與病患體重相關。此等劑量意味著理想劑量係病患體重的函數。此外，科學文獻並未提供任何理由證明與病患體重相關之劑量，意味著劑量的精確選擇實質上是經驗性的，其並不一定與病患的需求一致。

【0027】針對此慣例，申請人以完全令人驚訝的方式發現，有效劑量與病患體重之間無相關性，並且與病患

體重無關，可以不再求助於病患體重而是針對病患日常飲酒消耗，而更佳地管理酒精戒斷問題。

【0028】於最近的 IIb/III 期臨床試驗中，包括 496 位病患，將四次劑量的羥丁酸鈉與安慰劑進行比較，以驗證現存劑量(50mg/kg/d 可能增加至 100mg/kg/d)是否於功效、安全性及耐受性項目上為理想的。檢查下列劑量：

- 0.75 g 羥丁酸鈉每日三次-即每日 2.25 g(99 位病患)
- 1.25 g 羥丁酸鈉每日三次-即每日 3.75 g(99 位病患)
- 1.75 g 羥丁酸鈉每日三次-即每日 5.25 g(99 位病患)
- 2.25 g 羥丁酸鈉每日三次-即每日 6.75 g(100 位病患)
- 安慰劑組(99 位病患)

【0029】以固體形式經由口服路徑投予包裝於密封小袋之此單位劑型，更特別是以顆粒形式。

【0030】經由戒斷之日數百分比(percentage days of abstinence(PDA))、減少的每日酒精攝取(reduced daily intake of alcohol(TAC))及大量飲酒的日數(the number of heavy drinking days(HDD))評量效力。試圖分析治療功效與以 mg/kg/d 劑量之間的相關性。於此方面，使用下式進行轉化為 mg/kg/d：以羥丁酸鈉之 g 的單位劑量 x3/病患體重。

### 【圖式簡單說明】

#### 【0031】

圖 1 提供用羥丁酸鈉(397 位患者)治療的整個群體的結果，其說明了效力與以 mg/kg 計之劑量的關係。

圖 2 說明羥丁酸鈉之立即釋放形式及非立即釋放形式之活體內-活體外比較。

圖 3 說明於無肝臟疾病之嚴重或極嚴重酒精依賴性病患，此等統計學模型顯示，當每日三次投予的單位劑型增加時，羥丁酸鈉維持戒斷的功效逐漸增加，以 1.75 g 劑量達到統計學意義 ( $p < 0.05$ )。

圖 4 說明了劑量-反應被認定為沒有肝臟疾病的病患於戒酒前之酒精攝取的一函數。

圖 5 中說明了在此等範圍內之理想劑量，即對於具有輕度或中度酒精依賴的病患為 0.37g，對於具有嚴重或極嚴重酒精依賴的病患為 0.75g。

圖 6 表示基於現有技術的劑量 (50mg/kg/日) 和申請人對沒有肝臟疾病的病患發現的劑量之間的差異 (%)。

圖 7 顯示了先前技術 (100mg/kg/日) 的劑量上限與申請人發現的劑量之間的差異 (以 % 表示)。

圖 8 顯示了基於現有技術 (50mg/kg/日) 的劑量與申請人對於具肝臟疾病的病患發現的劑量之間的差異 (%)。

圖 9 顯示了現有技術 (100mg/kg/日) 劑量上限與申請人對具肝臟疾病病患發現的劑量之間的差異 (以 % 表示)。

## 【實施方式】

【0032】圖 1 提供用羥丁酸鈉 (397 位患者) 治療的整個群體的結果，其說明了效力與以 mg/kg 計之劑量的關係。

【0033】基於本圖所說明的結果，以戒斷日數的百分比表示的治療效力與劑量/重量比之間沒有關係。相關係

數  $R^2$  接近 0(非常精確地為 0.0014)，顯示效力與劑量/重量比無相關性；關於直線的斜率，其可被認為是零(其為非顯著性地負的)。

【0034】於大量病患上的此種觀察與目前技術相反。

【0035】在本說明書之其餘部分，提及兩類酒精性病患：

- 輕微至中度酒精依賴之病患；
- 嚴重至極嚴重酒精依賴之病患。

【0036】此等類別係這些不同病患每日酒精攝取的函數，如下表所示：

| 病患類別    | 每日酒精攝取     |           |
|---------|------------|-----------|
|         | 男性         | 女性        |
| 輕微酒精依賴  | 1-40 克/日   | 1-20 克/日  |
| 中度酒精依賴  | 41-60 克/日  | 21-40 克/日 |
| 嚴重酒精依賴  | 61-100 克/日 | 41-60 克/日 |
| 極嚴重酒精依賴 | > 101 克/日  | > 61 克/日  |

【0037】此等數值對應病患健康與每日酒精攝取之不同的風險程度-低、中、高及極高度風險-由 WHO 於其文件 «WHO/MSD/MSB/00.4» 中所定義。

【0038】儘管國家與國家之間略有不同，標準一杯玻璃杯的量基本上相當於 10-12 克的純酒精。

【0039】關於上述 IIb/III 期臨床試驗結果的分析，申請人已以完全令人驚訝的方式發現，羥丁酸鈉維持戒斷的理想劑量取決於戒酒前病患酒精消耗量的程度。

【0040】低劑量(非依賴體重)對於低或中度酒精依賴的患者來說最有效，較高的劑量對於嚴重或極嚴重的酒

精依賴性病患是理想的；申請人發現的理想劑量證明與先前技術中通常推薦的理想劑量顯著不同，即 50 至 100mg/kg/日，分三次劑量。又，申請人能夠顯示與申請人定義的劑量有關的過量或低劑量可以顯著降低治療的功效並增加其副作用。

【0041】因此，由申請人確定的劑量之應用帶來治療效力的改善，防止可能產生不冀望的副作用的過量劑量，並且簡化了酒精依賴性病患的管理，不再需要考量其體重以調整被每日遞送的 GHB 或其治療上可接受的鹽之一的量。

【0042】因此，本發明係關於含有 GHB 或其治療上可接受的鹽之一(例如鈉鹽)的立即釋放單位劑型，每天給予希望獲得維持的酒精戒斷之病患三次。

【0043】在其餘說明中，術語「GHB」涵蓋  $\gamma$ -羥丁酸及其醫藥上可接受的鹽，特別是其稱為羥丁酸鈉的鈉鹽。

【0044】GHB 的單位劑型經由口服途徑以固體、半固體、半液體或液體形式被投予並具有如下定義的立即釋放。

【0045】羥丁酸鈉為一種弱有機酸  $\gamma$ -羥丁酸和強鹼性氫氧化鈉的鹽，弱有機酸  $\gamma$ -羥丁酸具有  $pK_a$  接近 4.5。因此它具有鹼性 pH，且因此於 pH 約 4.5 以上以離子形式天然存在。無活性系統已知用於羥丁酸鈉之輸送。因此，在低於其  $pK_a(4.5)$  的 pH 下其非離子形式可以被消化黏膜吸收。此等情形僅於胃區發現。

【0046】「禁食」條件下的平均胃排空一半時間(T50%)，即餐前30分鐘及餐後2小時的胃排空一半時間為15至20分鐘。因此，期待一種遞送活性成分之醫藥形式，僅在消化道頂部顯著單獨吸收，其在與胃排空時間相容的時間內釋放此產品。

【0047】於定義立即釋放形式之目的，美國食品及藥物管理局描述了於體外釋放模型(立即釋放固體劑型的溶出度測試)必須滿足的物理特性。

【0048】再者，羥丁酸鈉被分類於生物藥劑學分類系統(BCS)的第1類，即高度可溶和可滲透的產品，在於此情形中，更特別是在上述pH條件下。

【0049】爲了包括安全性邊界，FDA指南合乎邏輯地建議將標準品超過85%的活性物質釋放到pH 1(0.1N HCl)的媒質中，在「禁食」條件下胃之pH在15分鐘內，以注意胃排空的限制。

【0050】關於上述顆粒作爲示例，此等包含：

- 活性成分(GHB或其治療上可接受的鹽之一)；
- 發泡劑(effervescent agent)，諸如碳酸氫鈉；
- 稀釋劑諸如鋁矽酸鎂，例如以商標名 Neusilin® 販售的產品；
- 黏合劑如聚維酮；
- 諸如由糖球形成的基質(與澱粉混合的蔗糖)；
- 塗布劑，例如包含羥丙甲基纖維素、硬脂酸及滑石，可選擇包含調味劑及甜味劑。

【0051】除了活性成分外的不同成分，即，發泡劑、稀釋劑、黏合劑、基質、塗布劑、調味劑及甜味劑係選自彼等於國際申請案 WO 2012/107652 引述者，以本申請人之名申請；相似地，獲得該顆粒之方法可為描述於該國際申請案之方法。

【0052】有利地，此等顆粒具有下列組成(相對於顆粒總重量之重量%)：

- 活性成分(羥丁酸鈉)： 50 至 60%；
- 發泡劑： 5 至 15%；
- 稀釋劑： 2 至 18%；
- 黏合劑： 3 至 10%；
- 基質(顆粒的固體核心)： 15 至 25%；
- 塗布劑/調味劑/甜味劑/潤滑劑： 3 至 6%。

【0053】更具體而言，此等顆粒具有下列組成(相對於顆粒總重量之重量%)：

- 羥丁酸鈉： 56.02%；
- 碳酸氫鈉： 8.40%；
- 鋁矽酸鎂： 5.04%；
- 聚維酮： 5.60%；
- 糖球： 19.66%(以每 8.5%至 37.5%澱粉為 62.5%至 91.5%蔗糖之比例)；

-塗布劑： 0.95%羥丙甲基纖維素、0.10%硬脂酸、0.05%調味劑、0.83%蔗糖素(甜味劑)、及 3.34%滑石。

【0054】有利地，此等顆粒被包裝於密封小袋中，特別是呈條狀物，能對開業醫師及病患為便利，避免任何

劑量錯誤的風險，例如同時使得更容易、更安全的儲存和運輸。

【0055】除剛描述之「顆粒」之外，於不脫離本發明的範圍下，亦可設想其他醫藥形式(固體、半固體、半液體或液體)，也可以經由口服途徑及以立即釋放，而提供具有與該顆粒相似的藥物動力學特徵之此等形式。

【0056】若缺乏這種特徵，申請人已觀察到活性物質的生物利用率降低，與維持的功效不相容。

【0057】下表比較了立即釋放形式(SMO.IR)和非立即釋放形式(SMO.SR).的活體外和活體內行為。此係於 12 位健康志願者中進行的交叉試驗。

【0058】爲了羥丁酸鈉之醫藥形式根據 EMA 生物等效性研究指南被視爲生物等效的藥物形式，且能夠符合功效的特徵，關鍵的藥物動力學參數(CMax 和 AUC)必須在參考產品之彼等參數的 80 至 125%的範圍內。當 TMax 值爲關鍵時，速效的立即釋放形式就是這種情況，此等值不能表現出統計學上的顯著差異。

【0059】

| PK 參數(平均值 +/- 標準差) | SMO.IR<br>1.75 g 劑量之<br>羥丁酸鈉 | SMO.SR<br>1.75 g 劑量之<br>羥丁酸鈉 |
|--------------------|------------------------------|------------------------------|
| CMax(μg/mL)        | 54.5 +/- 15.7                | 31.3 +/- 20.7                |
| TMax(h)            | 0.50                         | 1.25                         |
| AUC t(μg/mL*h)     | 70 +/- 46                    | 52 +/- 39                    |
| T ½(h)             | 0.56 +/- 0.26                | 0.56 +/- 0.26                |
| MRT                | 1.20 +/- 0.47                | 1.78 +/- 0.45                |

$T_{1/2}$ ：消除半衰期代表消除 50% 的吸收分子的時間。

【0060】爲了評估病患暴露於一種相同活性物質之兩種製劑，其較佳爲比較 MRT(平均停留時間)，其表示一分子羥丁酸鈉於身體內的平均停留時間，且於此種情形考量吸收動力學。

【0061】儘管邏輯上等效的消除值  $T_{1/2}$ ，SR 形式的 MRT 係顯著增加，且是由於較慢的吸收。

【0062】本發明中最重要的參數(立即釋放的固體形式之開發)是 TMax。立即釋放形式(30 分鐘)的 TMax 與平均胃排空時間一致，且可以獲得理想的 AUC 和 CMax 值(產品無損失)，因此控制了病患暴露。不具有立即釋放的形式(SMO.SR)會引起暴露降低(顯著地降低 AUC 和 CMax)及功效喪失。

【0063】申請人已發現下列 AUC 及 CMax 值，其取決於使用的劑量，於 0.37 g、0.75 g、1.25 g 及 1.75 g 之劑量：

|               | 0.37 g |     | 0.75 g |      | 1.25 g |      | 1.75 g |      |
|---------------|--------|-----|--------|------|--------|------|--------|------|
|               | 平均值    | 標準差 | 平均值    | 標準差  | 平均值    | 標準差  | 平均值    | 標準差  |
| CMax(μg/mL)   | 11.5   | 3.3 | 23     | 6.7  | 39     | 11.2 | 54.5   | 15.7 |
| AUCt(μg/mL*h) | 14.8   | 9.7 | 30     | 19.7 | 50     | 32.9 | 70     | 46   |

【0064】爲了符合本發明之特徵，醫藥形式必須理想地具有約 30 分鐘的 TMax，及在所有情況下不超過 40 分鐘(當禁食時即 20 分鐘時最大胃排空半衰期的兩倍)。

【0065】圖 2 說明羥丁酸鈉之立即釋放形式及非立即釋放形式之活體內-活體外比較；由此圖式可知，活體外

釋放動力學和活體內吸收動力學表現出相同的斜率。因此，活體外溶解模型可預測製劑之 PK 行爲。

【0066】於此種情況下，醫藥形式必須理想地在 15 分鐘內顯示超過 90% 的活性成分的活體外釋放，且於任何情況下都高於 85%，以符合有效的立即釋放形式的定義 (FDA 指南關於立即釋放形式的開發)。

【0067】由上述 IIb/III 期試驗的數據分析顯示，治療功效、日常酒精攝取量及每日三次之羥丁酸鈉的單位劑型之間的統計學上非常顯著的相互作用 ( $p = 0.0012$ )。

【0068】對於分析的兩類病患 (參見上述類別)，PDA 線性及二次模型顯示給予病患的功效程度與羥丁酸鈉的劑量之間的統計學顯著的關係。

- 嚴重或極嚴重酒精依賴之病患

【0069】於無肝臟疾病之嚴重或極嚴重酒精依賴性病患，此等統計學模型顯示，當每日三次投予的單位劑型增加時，羥丁酸鈉維持戒斷的功效逐漸增加，以 1.75 g 劑量達到統計學顯著結果 ( $p < 0.05$ )。此說明於圖 3。多項式回歸模型亦顯示，患有嚴重或極嚴重酒精依賴且無肝臟疾病的病患中以約 1.5g 的劑量達到理想值。超過 1.75g 或低於 1.25g 的劑量，功效相當地降低。

因此，每日三次 1.25 克和 1.75 克羥丁酸鈉之間的劑量具有最高功效的結果。每日三次 1.50 克的劑量可被認為是最理想劑量。

重要的是要指出低於 1.25g 或高於 1.75g 之劑量顯示出比理想劑量低 80% 的功效結果。

- 輕度或中度酒精依賴的病患

【0070】於不具有肝臟疾病之輕度或中度酒精依賴性病患，此等統計學模型顯示，每天三次的劑量為 0.75g 達到理想功效，隨後每日三次劑量高於 1.25g 羥丁酸鈉時功效下降。

因此，在輕度或中度酒精依賴的病患中，每日三次之單位劑型為 0.75g 和 1.25g 羥丁酸鈉具有最高功效，每日三次 0.75g 的單位劑型代表理想劑量。

高於 1.25g 的劑量顯示功效下降，可能下降到理想劑量功效的約 20%。

- 劑量-反應關係

【0071】如前文所述，本發明之單位劑型係呈病患的飲酒程度之函數被確定。

【0072】圖 4 說明了劑量-反應被認定為沒有肝臟疾病的病患於戒酒前之酒精攝取的一函數。

【0073】對於沒有肝臟疾病的輕度或中度酒精依賴性病患，每日三次的 0.75g 劑量似乎是理想劑量。

【0074】對於沒有肝臟疾病的嚴重或極嚴重酒精依賴性病患，每日三次 1.50 克的劑量似乎是理想劑量。

【0075】如前文所述，罹患肝臟疾病之病患的劑量必須分成兩半。因此，對於此等病患，對於輕度或中度酒精依賴病患的劑量範圍為每日三次劑量為 0.37 至 0.62g 之間，對於嚴重或極嚴重依賴酒精的病患，每日三次劑量為 0.62 至 0.87g 之間。於圖 5 中說明了在此等範圍內之理想劑量，即對於具有輕度或中度酒精依賴的病患為 0.37g，對於具有嚴重或極嚴重酒精依賴的病患為 0.75g。

【0076】如前文所述，申請人違反了有系統地建議考量病患體重的劑量之先前技術。

【0077】此外，已經證實與申請人定義的理想劑量相比，不精確的劑量可能導致功效的顯著喪失，同時與羥丁酸鈉相關的副作用增加。

【0078】再者，申請人於下圖中已說明，於沒有肝臟疾病的病患(圖 6 及 7)或有肝臟疾病的病患(圖 8 及 9)中，非理想劑量遞送的此等情況可能是時常發生的：  
*沒有肝臟疾病的病患：*

-圖 6 表示基於現有技術的劑量(50mg/kg/日)和申請人對沒有肝臟疾病的病患發現的劑量之間的差異(%)。此圖指出對於沒有肝臟疾病之體重為 75 公斤的輕度或中度酒精依賴病患，如現有技術所定義的劑量(50mg/kg/日)的下限將導致相對於申請人發現和確定的理想劑量之 40%左右的過度劑量。相反地，對於沒有肝臟疾病之嚴重或極嚴重酒精依賴病患，如現有技術定義的劑量 50 mg/kg/日之劑量，可能達到劑量不足，高達 -125%，其為申請人定義的病患體重相對於理想劑量之的函數。

-圖 7 顯示了先前技術(100mg/kg/日)的劑量上限與申請人發現的劑量之間的差異(以%表示)。此圖顯示，對於沒有肝臟疾病的輕度或中度酒精依賴病患，如現有技術(100mg/kg/日)中定義的劑量上限將導致過量劑量，以相對於申請人發現和確定的理想劑量之 44%至 80%左右的過量劑量。相反地，對於沒有肝臟疾病之嚴重或極嚴重酒精依賴病患，如現有技術定義的劑量 100mg/kg/日之

劑量，對於體重超過 50kg 的病患，相對於申請人定義的理想劑量可能將有 10%至 55%之間的過量劑量。

*有肝臟疾病的病患：*

-圖 8 顯示了基於現有技術(50mg/kg/日)的劑量與申請人對於具肝臟疾病的病患發現的劑量之間的差異(%)。此圖指出，對於罹患肝臟疾病的輕度或中度酒精依賴病患，如現有技術(50mg/kg/日)所定義的劑量下限將導致過量劑量，相對於申請人發現和確定的理想劑量之 45%至 80%左右的過量劑量。相反地，對於罹患肝臟疾病之嚴重或極嚴重酒精依賴病患，如現有技術定義的劑量 50mg/kg/日，對於體重超過 50kg 的病患，相對於申請人定義的理想劑量可能將有 10%至 55%之間的過量劑量。

-圖 9 顯示了現有技術(100mg/kg/日)劑量上限與申請人對具肝臟疾病病患發現的劑量之間的差異(以 % 表示)。此圖指出，對於罹患肝臟疾病的輕度或中度酒精依賴病患，如現有技術(100mg/kg/日)所定義的劑量的上限將會導致過量劑量，相對於申請人發現和確定的理想劑量之 72%至 89%左右的過量劑量。於罹患肝臟疾病之嚴重或極嚴重酒精依賴病患，如現有技術 100mg/kg/日所定義的劑量，相對於申請人定義的理想劑量可能將有 44%至 78%之間的過量劑量。

【0079】從上述內容得知，本發明之單位劑型係每日三次劑量從 0.37g 變化到 1.75g，並且已經確認較窄的範圍和理想劑量，同時考量到病患酒精中毒程度(一方面為

輕度或中度，或另一方面為嚴重或極嚴重)以及此病患罹患或未罹患肝臟疾病的事實。

【0080】總而言之，申請人已經能夠確定，對於輕度或中度酒精依賴且未罹患肝臟疾病的病患，單位劑型為 0.75 至 1.25 g，每日三次，得到優異的結果。低於 0.75g 的結果似乎沒有足夠的結論。此外，每日三次高於 1.25g 的劑量，在輕度或中度酒精依賴病患中顯示顯著較少的功效。以 0.75g 的單位劑型每日服用三次獲得最好的結果。

【0081】對於輕度或中度酒精依賴且罹患肝臟疾病的病患，每日三次服用 0.37 至 0.62g 的單位劑型的範圍得到令人滿意的結果，條件為每日三次的 0.37 g 劑量似乎為理想劑量。

【0082】對於嚴重或極嚴重的酒精依賴且未罹患肝臟疾病的病患，申請人能夠證實每日三次攝取 1.25 至 1.75 克的單位劑型得到最佳結果；低於 1.25 克，對於嚴重或極嚴重的酒精依賴性病患為劑量不足，而對於輕度或中度酒精依賴病患則正如前面提到的那樣更多。高於 1.75 克，功效顯著降低，且副作用變得更多且更加常見，特別是對病患的噁心的鎮靜作用和明顯的疲勞；申請人能夠證實，不具有肝臟疾病之嚴重或極嚴重的酒精依賴病患的理想劑量為 1.50 克，每日攝取三次。

【0083】對於此酒精消耗程度且罹患肝臟疾病的患者，推薦的劑量範圍為 0.62 至 0.87g，每日攝取三次，理想劑量為 0.75g，每日三次。

【0084】最後，唯一的例外是使用常規方法的病患(以作為重量的函數來確定劑量)而被遞送如申請人所推薦的適當劑量。

【0085】於此方面，申請人已經能夠證實常規方法可能產生可能產生由申請人確定的理想劑量的 10 倍以上之主要的劑量不足或過量劑量。

**【符號說明】**

無。

201740930

## 發明摘要

※ 申請案號：106110816

※ 申請日： 106/03/30

※IPC 分類：

*A61K 31/19* (2006.01)*A61K 9/00* (2006.01)*A61K 9/16* (2006.01)*A61K 47/02* (2006.01)*A61K 47/26* (2006.01)*A61K 47/34* (2017.01)*A61K 47/38* (2006.01)*A61P 25/32* (2006.01)

## 【發明名稱】(中文/英文)

經口服途徑投予的  $\gamma$ -羥丁酸(GHB)或其治療上可接受的鹽中之一者的立即釋放單位劑型及其用於保持酒精戒斷之用途

IMMEDIATE RELEASE UNITARY DOSES OF GHB OR ONE OF ITS THERAPEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS ADMINISTERED VIA ORAL ROUTE AND THEIR USE FOR MAINTAINING ABSTINENCE FROM ALCOHOL

## 【中文】

本發明係關於經由口服途徑投予之立即釋放的 GHB 或其治療上可接受的鹽之一者的單位劑型。

此種單位劑型含有 0.37 至 1.75 g 之 GHB，更特別是為羥丁酸鈉；當於顆粒形式時，此等顆粒具有下列組成(相對於顆粒總重量之重量%)：

- 活性成分(羥丁酸鈉)： 50 至 60%；
- 發泡劑： 5 至 15%；
- 稀釋劑： 2 至 18%；
- 黏合劑： 3 至 10%；
- 基質(顆粒之固體核心)： 15 至 25%；
- 塗布劑/調味劑/甜味劑/潤滑劑： 3 至 6%。

用於罹患或未罹患肝臟疾病之具輕度或中度酒精依賴的病患或具嚴重或極嚴重酒精依賴的病患中維持酒精戒斷的應用。

**【英文】**

The present invention concerns immediate release, unit doses of GHB or one of the therapeutically acceptable salts thereof administered via oral route.

Such unit doses contain between 0.37 and 1.75 g of GHB, more particularly as sodium oxybate; when under the form of granules, these granules have the following composition (weight % relative to the total weight of the granule):

- Active ingredient (sodium oxybate): 50 to 60 %;
- Effervescent agent: 5 to 15 %;
- Diluent: 2 to 18 %;
- Binder: 3 to 10 %;
- Substrate (Solid core of the granule): 15 to 25 %;
- Coating agent/ flavouring agent / sweetening agent / lubricant: 3 to 6 %.

Application for maintaining abstinence from alcohol of patients with mild or moderate alcohol dependence or with severe or very severe alcohol dependence, either suffering or not from liver disease.

**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】：**無。

**【本代表圖之符號簡單說明】：**

無。

**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：**

無。

## 申請專利範圍

- 1.一種 GHB 或其治療上可接受的鹽之一者之單位劑型，特別是羥丁酸鈉，意圖用於罹患酒精中毒之病患中維持酒精戒斷，其特徵為活性成分之活體外釋放係於 15 分鐘內高於 85%，較佳為於 15 分鐘內高於 90%，該單位劑型為 0.37 至 1.75 g 之間。
- 2.如請求項 1 之單位劑型，其中該單位劑型為 0.62 至 0.87 g 之間。
- 3.如請求項 1 之單位劑型，其中該單位劑型為 0.75 至 1.25 g 之間。
- 4.如請求項 2 或 3 之單位劑型，其中該單位劑型為 0.75 g。
- 5.如請求項 1 之單位劑型，其中該單位劑型為 0.37 至 0.62 g 之間。
- 6.如請求項 5 之單位劑型，其中該單位劑型為 0.37 g。
- 7.如請求項 1 之單位劑型，其中該單位劑型為 1.25 至 1.75 g 之間。
- 8.如請求項 7 之單位劑型，其中該單位劑型為 1.50 g。
- 9.如請求項 1 至 8 中任一項之單位劑型，其中該單位劑型為固體、半固體、半液體或液體口服型式，此等不同型式具有相同的藥物動力學特徵。
- 10.如請求項 9 之單位劑型，其中該口服型式具有低於 40 分鐘之 T<sub>Max</sub>，較佳為低於 30 分鐘。
- 11.如請求項 9 或 10 之單位劑型，其中該固體口服型式係由顆粒所構成。

- 12.如請求項 11 之單位劑型，其中該顆粒係包裝於密封小袋，特別是呈條狀物。
- 13.如請求項 11 或 12 之 GHB 或其治療上可接受的鹽之一者的單位劑型，其中該顆粒具有下列組成(以相對於顆粒的重量提供):
  - 活性成分： 50 至 60%；
  - 發泡劑： 5 至 15%；
  - 稀釋劑： 2 至 18%；
  - 黏合劑： 3 至 10%；
  - 基質(顆粒的固體核心)： 15 至 25%；
  - 塗布劑/ 調味劑/甜味劑/潤滑劑： 3 至 6%。
- 14.如請求項 13 之單位劑型，其中該顆粒具有下列組成(以相對於顆粒的重量提供):
  - 羥丁酸鈉 (sodium oxybate)(活性成分)： 56.02%；
  - 碳酸氫鈉(發泡劑)： 8.40%；
  - 鋁矽酸鎂(稀釋劑)： 5.04%；
  - 聚維酮(黏合劑)： 5.60%；
  - 糖球(基質)： 19.66%(以每 8.5%至 37.5%澱粉為 62.5%至 91.5%蔗糖之比例)；
  - 塗布劑： 0.95%羥丙甲基纖維素、0.10%硬脂酸、0.05%調味劑、0.83%蔗糖素(甜味劑)及 3.34%滑石。
- 15.一種如請求項 1 至 14 中任一項之 GHB 或其治療上可接受的鹽之一者的單位劑型之用途，其特徵為每日攝取 3 個如請求項 1 至 14 中任一項之單位劑型，以獲致病患的酒精戒斷。

- 16.如請求項 15 之單位劑型之用途，其中該單位劑型如請求項 3 者，更特別為如請求項 4 者，其係用於不具有肝臟疾病但具有輕度或中度酒精依賴之病患。
- 17.如請求項 15 之單位劑型之用途，其中該單位劑型如請求項 5 者，更特別為如請求項 6 者，其係用於具有肝臟疾病且具有輕度或中度酒精依賴之病患。
- 18.如請求項 15 之單位劑型之用途，其中該單位劑型如請求項 7 者，更特別為如請求項 8 者，其係用於不具有肝臟疾病但具有嚴重或極嚴重酒精依賴之病患。
- 19.如請求項 15 之單位劑型之用途，其中該單位劑型如請求項 2 者，更特別為如請求項 4 者，其係用於具有肝臟疾病且具有嚴重或極嚴重酒精依賴之病患。











