



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111511355 A

(43)申请公布日 2020.08.07

(21)申请号 201880082447.4

(22)申请日 2018.12.18

(30)优先权数据

62/607937 2017.12.20 US

62/618832 2018.01.18 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.06.19

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2018/060278 2018.12.18

(87)PCT国际申请的公布数据
W02019/123269 EN 2019.06.27

(71)申请人 弗拉梅爱尔兰有限公司
地址 爱尔兰都柏林

(72)发明人 H.吉亚尔

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 李进 黄登高

(51)Int.Cl.

A61K 9/50(2006.01)

A61K 31/19(2006.01)

权利要求书2页 说明书41页 附图12页

(54)发明名称

具有改善稳定性的 γ -羟基丁酸盐的包装改性释放制剂

(57)摘要

具有改善的溶出和化学稳定性的 γ -羟基丁酸盐的包装制剂,用于支持所述稳定性的包装及其治疗用途。

1. 一种包装的药物组合物,其包含位于包装内的药物组合物,所述药物组合物包含:
 - a. 包含 γ -羟基丁酸盐或其药学上可接受的盐的立即释放组分;以及
 - b. 包含 γ -羟基丁酸盐或其药学上可接受的盐的改性释放组分;其中所述包装具有相对湿度为29%至54%的内部体积,并且所述药物组合物随时间具有稳定的溶出曲线。
2. 根据权利要求1所述的包装的药物组合物,其中当在40℃和75%相对湿度下储存时,在至少2个月的时段内所述包装的相对湿度为29%至54%。
3. 根据权利要求1或2所述的包装的药物组合物,其中当在40℃和75%相对湿度下储存时,所述包装的相对湿度在1周时大于29%,并且在2个月时小于54%。
4. 根据权利要求1或2所述的包装的药物组合物,其中当在40℃和75%相对湿度下储存时,所述包装的相对湿度在1周时大于29%且小于44%,并且在2个月时小于54%。
5. 根据权利要求1或2所述的包装的药物组合物,其中当在40℃和75%相对湿度下储存时,所述包装的相对湿度在1周后为35%至39%,并且在2个月后为39%至48%。
6. 根据权利要求1至5中任一项所述的包装的药物组合物,其中当在40℃和75%相对湿度下储存2个月时,所述药物组合物中不超过0.4%的 γ -羟基丁酸盐被转化为 γ -丁内酯 (GBL)。
7. 根据权利要求1至6中任一项所述的包装的药物组合物,其中当根据USP 38<671>测量时,所述包装的水蒸气透过率小于7mg/天/升。
8. 根据权利要求1至7中任一项所述的包装的药物组合物,其中在2个月的40℃/75%相对湿度的储存期之后,所述药物组合物表现出的滞后时间与储存期开始时的滞后时间相差小于70分钟,其中所述滞后时间是由根据USP 38<711>在溶出装置2中在900mL 0.1N盐酸中于37℃的温度和75rpm的浆速度下的测试确定的。
9. 根据权利要求1至8中任一项所述的包装的药物组合物,其中在2个月的40℃/75%相对湿度的储存期之后,当根据USP 38<711>在溶出装置2中在900mL 0.1N盐酸中于37℃的温度和75rpm的浆速度下在至少四个连续的每小时时间点测试时,所述药物组合物的 γ -羟基丁酸盐的溶出与储存期之前的 γ -羟基丁酸盐的溶出相差小于10%。
10. 根据权利要求1至9中任一项所述的包装的药物组合物,其中所述改性释放组分包含有包含 γ -羟基丁酸盐或其药学上可接受的盐的核以及包含疏水性化合物和甲基丙烯酸共聚物的混合物的包衣。
11. 根据权利要求10所述的包装的药物组合物,其中所述疏水化合物是三硬脂酸甘油酯或氢化植物油,并且所述甲基丙烯酸共聚物的混合物包含甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物NF以及甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物 (1:2) NF。
12. 根据权利要求10或11所述的包装的药物组合物,其中所述包衣包含40至70重量份的所述疏水性化合物和30至60重量份的所述甲基丙烯酸共聚物的混合物。
13. 根据权利要求10至12中任一项所述的包装的药物组合物,其中所述包衣为所述改性释放组分的重量的10%至50%。
14. 根据权利要求10至13中任一项所述的包装的药物组合物,其中所述疏水性化合物的熔点等于或大于40℃,并且所述甲基丙烯酸共聚物的混合物的pH触发值大于5.6。
15. 根据权利要求10至15中任一项所述的包装的药物组合物,其中所述改性释放组分

在所述核与所述包衣之间没有阻隔涂层。

16. 根据权利要求1至15中任一项所述的包装的药物组合物, 其中所述改性释放组分包含平均直径为200至800微米的颗粒。

17. 根据权利要求1至16中任一项所述的包装的药物组合物, 其中所述药物组合物进一步包含酸化剂和悬浮剂或增粘剂。

18. 根据权利要求17所述的包装的药物组合物, 其中所述酸化剂选自苹果酸、柠檬酸、酒石酸、己二酸、硼酸、马来酸、磷酸、抗坏血酸、油酸、癸酸、辛酸、苯甲酸或其混合物; 并且所述悬浮剂或增粘剂选自黄原胶、中等粘度的羧甲基纤维素钠、微晶纤维素和羧甲基纤维素钠的混合物、微晶纤维素和瓜尔胶的混合物、中等粘度的羟乙基纤维素、琼脂、藻酸钠、藻酸钠和藻酸钙的混合物、结冷胶、 ι 、 κ 或 λ 级角叉菜胶、中等粘度的羟丙基甲基纤维素或其混合物。

19. 根据权利要求17或18所述的包装的药物组合物, 其中所述酸化剂为苹果酸或酒石酸, 并且以1.2重量%至15重量%的量存在; 并且所述悬浮剂或增粘剂是黄原胶、角叉菜胶和羟乙基纤维素的混合物或黄原胶和角叉菜胶的混合物, 并且以1重量%至15重量%的量存在。

20. 根据权利要求1至19中任一项所述的包装的药物组合物, 其中所述 γ -羟基丁酸盐在所述立即释放和改性释放组分中以10/90至65/35的重量比存在。

21. 根据权利要求1至20中任一项所述的包装的药物组合物, 其中所述包装包含0.5克至12.0克的 γ -羟基丁酸的钠盐。

22. 根据权利要求1至21中任一项所述的包装的药物组合物, 其中所述包装是具有至少6微米的铝箔厚度的铝箔袋或囊袋。

23. 根据权利要求1至22中任一项所述的包装的药物组合物在治疗1型或2型发作性睡眠病中的用途, 其中所述用途包含打开包装, 将所述药物组合物与液体混合以形成混合物, 以及将所述混合物口服施用于有此需求的个体。

具有改善稳定性的 γ -羟基丁酸盐的包装改性释放制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及具有改善的溶出和化学稳定性的 γ -羟基丁酸盐的包装改性释放制剂,用于支持所述稳定性的包装及其治疗用途。

背景技术

[0002] 发作性睡病是一种破坏性的致残病况。主要症状是白天过度嗜睡(EDS)、猝倒(强烈的情绪引起的肌张力突然消失,见于大约60%的患者)、入睡前幻觉(HH)、睡眠麻痹(SP)和夜间睡眠失调(DNS)。除EDS以外,DNS是发作性睡病患者中最常见的症状。

[0003] 发作性睡病的主要治疗之一是 γ -羟基丁酸盐,也以其钠形式被称为4-羟基丁酸钠、羟丁酸钠、 γ -羟基丁酸钠盐或NaGHB。 γ -羟基丁酸盐或GHB是一种具有多种中枢神经系统(CNS)药理特性的神经活性剂。该物种内源性地存在于多种组织中,其中它充当 γ -羟基丁酸(GHB)受体(GHBR)上的神经递质,并具有对多巴胺和 γ -氨基丁酸(GABA)产生重大影响的神经调节特性。

[0004] γ -羟基丁酸盐在美国以 XYREM® 商业销售。该产品配制成速溶液体溶液,在临睡前服用一次,在约2.5至4小时后以等剂量第二次服用。对于每个剂量,必须从主容器中取出测量量的口服溶液,并转移到单独的容器中,其中在施用前用水对其进行稀释。第二个剂量在睡前准备,并储存以在半夜施用。入睡可能是戏剧性且快速的,并且建议患者在服用该剂量时坐在床上。

[0005] 当开始使用 γ -羟基丁酸盐治疗时,小心滴定直至足够的水平对于获得阳性结果和避免不良反应都是必不可少的。建议的起始剂量为4.5g,分为2个相等的剂量2.25g,第一个剂量在睡前服用,而第二个剂量在2.5至4小时后服用。起始剂量可以减少至3.0g/天或增至高达9.0g/天,增量为1.5g/天(0.75g/剂)。建议在剂量调整之间间隔两周,以优化白天症状的减少并最小化副作用。理想的剂量将提供八小时有效睡眠,但在八小时结束时,几乎没有药物会残留在患者的血液中来影响患者的觉醒。

[0006] 每晚两次服用 XYREM® 的要求给发作性睡病患者带来极大的不便。典型地,患者必须设置闹钟以服用第二剂量,这可能会中断正在进行的富有成效的睡眠。该方案是麻烦的并且在准备单个剂量时容易出错。由于这些原因,更方便的药物单位剂型在临床上将是有利的。

[0007] 为了提供一种每晚一次的 γ -羟基丁酸盐的改性释放剂型,已经做出了一些努力,但是尚未获得美国食品和药物管理局("FDA")的批准或在临床上证明是有效的。这些每晚一次制剂的最大缺点之一是当将 γ -羟基丁酸盐配制成改性释放剂型时发生的生物利用度降低,如通过血液浓度/时间的曲线下面积("AUC")所测量的。美国专利公开2012/0076865和美国专利第8,193,211号报道了它们的每晚一次制剂的相对生物利用度为立即释放剂量的一部分。由于高量的日剂量(每天高达9g),因此需要一种每日一次的 γ -羟基丁酸盐制剂,该制剂可提供与当前治疗相当的生物利用度,使得无需增加总日剂量。

[0008] 配制 γ -羟基丁酸盐的改性释放固体剂型具有挑战性,这不仅是因为要获得足够

的临床反应可能需要大量的药物,而且因为 γ -羟基丁酸盐具有高水溶性、吸湿性和强碱性。 γ -羟基丁酸盐易于从环境中吸引水,这又促进了高局部pH、 γ -羟基丁酸盐的迁移以及与赋形剂的相互作用,这可以促进作为降解物的GBL(γ -丁内酯)形成或诱导溶出不稳定。这些特性使得难以配制随时间保持稳定的产品,特别是在储存期间的溶出和/或化学稳定性方面。因此,需要 γ -羟基丁酸盐的固体改性释放制剂,其随时间保持其溶出曲线,即它们具有稳定的溶出曲线,并且随时间在化学上稳定,并且化学降解产物减少。

发明内容

[0009] 在本发明的各个方面中,提供了 γ -羟基丁酸盐的包装改性释放制剂,其随时间具有稳定的溶出曲线。本文公开的包装的 γ -羟基丁酸盐组合物保持化学和溶出稳定性,特别是当保持在相对湿度值的限定范围内时。

[0010] 因此,本发明提供一种包装的药物组合物,其包含位于包装内的改性释放的 γ -羟基丁酸盐药物组合物。所述药物组合物包含(a)包含 γ -羟基丁酸盐或其药学上可接受的盐的立即释放组分;以及(b)包含 γ -羟基丁酸盐或其药学上可接受的盐的改性释放组分,其中所述包装具有相对湿度为29%至54%的内部体积,并且所述药物组合物具有随时间的稳定溶出曲线。

[0011] 在一些方面,当在40℃和75%相对湿度下储存时,包装的相对湿度在至少2个月的时段内为29%至54%。在其它方面,当在40℃和75%相对湿度下储存时,包装的相对湿度在1周时大于29%,并且在2个月时小于54%。在仍其它方面,当在40℃和75%相对湿度下储存时,包装的相对湿度在1周时大于29%且小于44%,并且在2个月时小于54%。在进一步的方面,当在40℃和75%相对湿度下储存时,包装的相对湿度在1周后为35%至39%,并且在2个月为39%至48%。

[0012] 在其它重复中,当在40℃和75%相对湿度下储存2个月时,包装防止药物组合物中不超过0.4%的 γ -羟基丁酸盐转化为 γ -丁内酯(GBL)。在另外的方面,当根据USP 38<671>测量时,包装的水蒸气透过率小于7mg/天/升。

[0013] 在进一步的方面,当包装的组合物在40℃和75%相对湿度下储存2个月时,当根据USP 38<711>在溶出装置2中在900mL 0.1N盐酸中于37℃的温度和75rpm的浆速度下在至少四个连续的每小时时间点测试时,所述药物组合物的 γ -羟基丁酸盐的溶出与储存期之前的 γ -羟基丁酸盐的溶出相差小于10%。在仍另外的重复中,当包装的组合物在40℃和75%相对湿度下储存2个月时,当根据USP 38<711>在溶出装置2中在900mL 0.1N盐酸中于37℃的温度和75rpm的浆速度下在至少四个连续的每小时时间点测试时,所述药物组合物的 γ -羟基丁酸盐的溶出与储存期之前的 γ -羟基丁酸盐的溶出相差小于10%。

[0014] 在另外的方面,改性释放组分包含有包含 γ -羟基丁酸盐或其药学上可接受的盐的核和包含疏水性化合物和甲基丙烯酸共聚物的混合物的包衣。在一些方面,疏水性化合物是三硬脂酸甘油酯或氢化植物油,并且甲基丙烯酸共聚物的混合物包含甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物NF以及甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:2)NF。在其它方面,包衣包含40至70重量份的疏水性化合物和30至60重量份的甲基丙烯酸共聚物的混合物,并且包衣是改性释放组分的重量的10%至50%。在进一步的方面,疏水性化合物的熔点等于或大于40℃,并且甲基丙烯酸共聚物的混合物具有大于5.6的pH触发值。在一些实施例中,立即释

放组分包含平均直径为95至600微米的颗粒和/或改性释放组分包含平均直径为200至800微米的颗粒。

[0015] 在一些方面,立即释放和改性释放组分中 γ -羟基丁酸盐的重量比为10/90至65/35,或40/60至60/40。在某些方面,包装包含0.5克至12.0克的 γ -羟基丁酸盐的钠盐,例如3.0、4.5、6.0、7.5或9.0克的羟丁酸钠。在特定方面,包装是袋或囊袋,例如具有至少6微米的铝箔厚度的铝箔袋或囊袋。

[0016] 另外的实施例和子实施例将在下面的描述中部分地阐述,并且部分地从描述中将是显而易见的,或者可以通过本发明的实施获悉。本发明的实施例和优点将通过所附权利要求书中特别指出的要素和组合来实现和获得。应当理解,前面的一般描述和下面的详细描述都仅仅是示例性和解释性的,并且如所声称的不限制本发明。

附图说明

[0017] 图1描绘了实例1(第一制剂)的 γ -羟基丁酸盐的立即释放(IR)和改性释放(MR)微粒的定性和定量结构。

[0018] 图2绘制了在40°C和75%相对湿度下储存1个月之前和之后包装的制剂的溶出曲线,说明了根据本发明的滞后时间的计算,如实例2所述。

[0019] 图3描绘了在来自Bischof&Klein(德国Lengerich)的PET/ALU/PE铝袋(9 μ m铝箔)中的包装的制剂在40°C/75%RH下6个月的溶出曲线,如实例3所述。

[0020] 图4描绘了在CONSTANTIA™条状包装(PET/粘合剂层/ALU/具有12 μ m铝箔的共聚物)中的包装的制剂在40°C/75%RH下6个月的溶出曲线,如实例3所述。

[0021] 图5描绘了在LOG™ H2002瓶中的包装的制剂在40°C/75%RH下6个月的溶出曲线,如实例3所述。

[0022] 图6描绘了在LOG™ H2002瓶中的包装的制剂在40°C/75%RH下5个月的溶出曲线,如实例4所述。

[0023] 图7描绘了在无干燥剂的DUMA™瓶(30ml)中的包装的制剂在40°C/75%RH下3个月的溶出曲线,如实例4所述。

[0024] 图8描绘了在含2g硅胶干燥剂的DUMA™瓶(30ml)中的包装的制剂在40°C/75%RH下1个月的溶出曲线,如实例4所述。

[0025] 图9描绘了在含2g Intelisorb™干燥剂的DUMA™瓶(30ml)中的包装的制剂在40°C/75%RH下3个月的溶出曲线,如实例4所述。

[0026] 图10绘制了当保持在40°C和75%RH的气候室中时,具有铝箔的囊袋、Duma瓶、含硅胶干燥剂的Duma瓶、含INTELLISORB™干燥剂的Duma瓶和LOG™ H2002瓶内部的随时间推移的相对湿度,如实例4所述。

[0027] 图11是图10,其中覆盖的点表示RH值,在该RH值下,包装的制剂被认为是稳定的(空心圆圈),由于溶出曲线变慢而不稳定(阴影圆圈)或由于溶出曲线加速而不稳定(黑色圆圈),如实例3和4所述。

[0028] 图12描绘了包装改性释放制剂在40°C/75%RH下3个月的溶出曲线,其中改性释放颗粒在包衣中具有40%LUBRITAB™,并且该制剂包装在来自Bischof&Klein(德国Lengerich)的PET/ALU/PE铝袋(9 μ m铝箔)中,如实例6所述。

[0029] 图13描绘了包装改性释放制剂在40℃/75%RH下2个月的溶出曲线,其中改性释放颗粒在包衣中具有40%LUBRITAB™,并且该制剂包装在含2g硅胶干燥剂的DUMA™瓶(30ml)中,如实例6所述。

[0030] 图14绘制了在无干燥剂的DUMA™瓶中的包装的制剂在30℃和65%相对湿度下储存0和18个月之前和之后的溶出曲线,如实例6所述。

[0031] 图15绘制了在于盖中含2g硅胶干燥剂的DUMA™瓶中的包装的制剂在30℃和65%相对湿度下储存0和18个月之前和之后的溶出曲线,如实例7所述。

[0032] 图16绘制了在无干燥剂的热密封的REXAM™瓶中的包装的制剂在30℃和65%相对湿度下储存0和18个月之前和之后的溶出曲线,如实例7所述。

[0033] 图17绘制了在具有9μm ALU箔的Bischof&Klein PET/ALU/PE囊袋中的包装的制剂在30℃和65%相对湿度下储存0和18个月之前和之后的溶出曲线,如实例7所述。

[0034] 图18绘制了根据实例8的方法在体内测试的两种不同的γ-羟基丁酸盐制剂的平均值+SD(标准差)血浆γ-羟基丁酸盐浓度(μg/mL)与时间的关系。给出了4.5g剂量的施用一次的实例1的第二制剂(●符号)(N=26)和4.5g剂量的以两个分剂量施用的XYREM®(-符号)(N=15)的时间曲线。

[0035] 图19绘制了根据实例8的方法在体内在相同的7个受试者中测试的实例1的第二制剂在单次口服施用4.5g(●符号)和6g(▲符号)后的平均值+SD(标准差)血浆γ-羟基丁酸盐浓度(μg/mL)与时间的关系。

[0036] 图20绘制了根据实例8的方法在体内测试的根据实例1制备的第二制剂的三个单独剂量的平均值+SD(标准差)血浆γ-羟基丁酸盐浓度(μg/mL)与时间的关系。给出了单次口服施用4.5g(N=26)(●)、6.0g(N=19)(▲)或7.5g(■)剂量(N=11)的平均时间曲线。

[0037] 图21绘制了单剂量7.5g(■)的根据实例1制备的第二制剂与2x 4.5g XYREM®进食后(源NDA 21-196评论(Source NDA 21-196review))相比的平均血浆γ-羟基丁酸盐浓度(μg/mL)。

[0038] 图22A和22B描绘了用于本发明的囊袋型包装的平面图。该包装包含两个相等尺寸的平板,它们在图22A中围绕它们的周边彼此密封,以限定其中包装有药品的中空内部。在图22B中,包装的一端被切开,使得可以分配药品。

[0039] 图23描绘了保持打开图22B中描绘的囊袋的个人的左手,其中药物内容物被暴露并且准备好倒入也被描绘的水杯中。

[0040] 图24描绘了本发明药物产品的包装的替代类型。该包装是由防潮材料制成的瓶,并去除了螺旋盖,从而使药品暴露在瓶内。

[0041] 图25描绘了如实例9中报道的以两种不同规模制造的制剂的人类比较试验的设计。

[0042] 图26绘制了在实例9中报道的人类比较试验期间产生的表9b中报道的制剂的γ-羟基丁酸盐血浆浓度的时间浓度曲线。

具体实施方式

[0043] 通过参考本文描述的本发明的特定非限制性实施例的以下详细描述和其中包括的实例,可以更容易地理解本发明。

[0044] 术语的定义和使用

[0045] 无论在哪里需要分析或测试来理解本文记载的给定特性或特征,都应理解该分析或测试是根据于2017年10月1日生效的适用于美国药品的美国食品和药物管理局(“FDA”)和美国药典(“USP”)/国家处方集(NF)的适用指南、指南草案、法规和专论进行的,除非另有说明。

[0046] 当在本文所述或要求保护的制剂与参考产品之间进行药代动力学比较时,应理解,优选在合适的设计交叉试验中进行比较,尽管也应理解交叉试验不是必须的,除非另有说明。还应理解,可以直接或间接进行比较。例如,即使没有针对参考制剂直接测试制剂,如果已经针对不同制剂测试了制剂,它仍然可以满足与参考制剂的比较,并且可以由此推导出与参考制剂的比较。

[0047] 如本说明书和随后的权利要求书中所使用的,单数形式的“一”、“一个”和“所述”包括复数指示物,除非上下文另有所指。因此,例如,提及“成分”包括成分的混合物,提及“活性药剂”包括多于一种的活性药剂,等等。

[0048] 当通过分别指定范围的下端和范围的上端来给出范围时,应理解可以通过选择性地将任一个下端变量与任一个上端变量组合来定义范围,该范围在数学上和物理上都是可能的。因此,例如,如果制剂可含有1至10重量份的特定成分,或2至8份的特定成分,则应理解,制剂也可含有2至10份的成分。以类似的方式,如果制剂可以含有大于1或2重量份的成分,并且可以含有多达10或9重量份的成分,则应当理解,制剂可以含有1-10重量份的成分,2-9重量份的成分等,除非另有说明,否则范围的界限(范围的下端和上端)也包括在所要求保护的范围内。

[0049] 以类似的方式,当本文描述主要实施例的各个子实施例时,应理解可以将用于主要实施例的子实施例组合以定义另一子实施例。因此,例如,当主要实施例包括子实施例1、2和3时,应理解主要实施例可以进一步受到子实施例1、2和3中的任何一个或子实施例1、2和3的任何组合(在数学上和物理上可能的)的限制。以类似的方式,应理解本文描述的主要实施例可以以数学上和物理上可能的任何方式进行组合,并且本发明扩展到此类组合。

[0050] 当在本文中使用时,术语“约”或“基本上”或“大约”将弥补制药行业允许的和药品固有的可变性,例如由于制造差异和时间引起的产品降解而导致的产品浓度差异。该术语允许任何变化,在药物实践中,将允许评价产品被认为与记载的浓度生物等效,如FDA 2003年3月关于《口服施用药品的生物利用度和生物等效性研究-一般注意事项(BIOAVAILABILITY AND BIOEQUIVALENCE STUDIES FOR ORALLY ADMINISTERED DRUG PRODUCTS-GENERAL CONSIDERATIONS)》的工业指南中所述。

[0051] “生物利用度”是指活性成分或活性部分从药品中吸收并在作用部位变为可用的速率和程度。

[0052] “相对生物利用度”或“Rel BA”或“RBA”是指测试产品的平均AUC_{inf}相对于参考产品的平均AUC_{inf}的百分比。除非另有说明,否则相对生物利用度是指完整剂量的测试产品所观察到的平均AUC_{inf}相对于相隔四小时施用的两个1/2剂量的立即释放液体溶液所观察到的平均AUC_{inf}的百分比。

[0053] 在本文所述的所有药代动力学测试中,除非另有说明,否则在食用由25.5%脂肪、19.6%蛋白质和54.9%碳水化合物构成的标准晚餐约两小时后施用剂型或初始剂型(如果

给药方案需要多于一次施用)。

[0054] 术语“化学稳定”是指所考虑的制剂中的GHB在储存期间不会表现出不可接受的化学降解。因此,例如,如果在40℃和75%相对湿度下储存6个月后,制剂不含有大于3%的GHB降解产物,则该制剂被认为是化学稳定的。在一个特定的实施例,如果在40℃和75%相对湿度下储存2个月时,包装防止组合物中不超过0.4%的 γ -羟基丁酸盐转化为 γ -丁内酯(GBL),则该包装的制剂是化学稳定的。

[0055] “溶出稳定性”是指制剂随时间保持其稳定性曲线的能力。实例2中给出了测量溶出稳定性的方法的实例,以及可用于评价溶出稳定性的标准。在一个实施例中,如果在2个月的40℃/75%相对湿度的储存期后,该组合物表现出的滞后时间与储存期开始时的滞后时间相差小于70、60或50分钟,则认为该制剂具有稳定的溶出曲线,其中所述滞后时间是由根据USP 38<711>在溶出装置2中在900mL 0.1N盐酸中于37℃的温度和75rpm的浆速度下的测试确定的。在另一个实施例中,当根据USP 38<711>在溶出装置2中在900mL 0.1N盐酸中于37℃的温度和75rpm的浆速度下的测试时,如果在2个月的40℃/75%相对湿度的储存期后在所有测试时间点或在4、6或8个连续的每小时时间点溶出的 γ -羟基丁酸盐百分比与在储存期之前的相同时间点溶出的 γ -羟基丁酸盐百分比相差小于10%,则认为该制剂具有稳定的溶出曲线。

[0056] 当在本文中使用时,术语“ γ -羟基丁酸盐”或GHB,包括水合物、溶剂合物、复合物和互变异构体。 γ -羟基丁酸盐可以选自 γ -羟基丁酸的钠盐(即羟丁酸钠)、 γ -羟基丁酸的钾盐、 γ -羟基丁酸的镁盐、 γ -羟基丁酸的钙盐、 γ -羟基丁酸的锂盐、 γ -羟基丁酸的四铵盐或任何其它药学上可接受的盐形式。

[0057] “滞后时间”是指根据在实例2中所述的方法确定的从给定制剂中释放 γ -羟基丁酸盐的潜伏期。

[0058] “包装(Packaging或package)”是指适合包装散装药品的单位剂量的任何包装材料。因此,该术语包括瓶(玻璃和塑料)、桶、袋、小瓶、安瓿、泡罩包装、囊袋、棒状包装和其它容器。包装的尺寸、类型和物理特性仅受包装与其中含有的药品的相容性以及包装的分配要求的限制。

[0059] “药学上可接受的”是指可用于制备通常安全、无毒且在生物学上或其它方面都不是不期望的药物组合物,并且包括对兽医使用和人药物使用而言可接受的药物组合物。术语“制剂”或“组合物”是指根据本发明制备的药品或剂型的定量和定性特征。

[0060] 如本文所用, γ -羟基丁酸盐的剂量和浓度以羟丁酸钠的当量-克(g)重量表示,除非有相反的确切说明。因此,当考虑除 γ -羟基丁酸的钠盐以外的 γ -羟基丁酸盐的剂量时,必须将所记载的剂量或浓度从羟丁酸钠转换为评价的 γ -羟基丁酸盐。因此,如果一个实施例据称提供了4.5g剂量的 γ -羟基丁酸盐,因为未指定 γ -羟基丁酸盐的形式,则应理解该剂量包括4.5g剂量的羟丁酸钠,5.1g剂量的 γ -羟基丁酸钾(假设羟丁酸钠的MW为126.09g/mol以及 γ -羟基丁酸钾的MW为142.20g/mol),以及3.7g剂量的游离碱(假设羟丁酸钠的MW为126.09g/mol以及 γ -羟基丁酸盐游离碱的MW为104.1g/mol),或者按与4.5g羟丁酸钠提供相同量GHB的 γ -羟基丁酸盐的任何混合物的重量计。

[0061] 如本文所用,“微粒”是指固体材料的任何离散的颗粒。颗粒可以由单一材料制成,或者具有带核和壳的复杂结构,并且由多种材料制成。术语“微粒”、“颗粒”、“微球”或“小

球”是可互换的并且具有相同的含义。除非另有说明,否则微粒没有特定的粒径或直径,并且不限于体积平均直径 $D(4,3)$ 低于1mm的颗粒。

[0062] 如本文所用,“体积平均直径 $D(4,3)$ ”是根据下式计算的:

$$D(4,3) = \Sigma (d^4 i \cdot n_i) / \Sigma (d^3 i \cdot n_i)$$

[0064] 其中给定颗粒的直径 d 是具有与该颗粒的体积相同体积的硬球的直径。

[0065] 如本文所用,术语“RH”和“相对湿度”可互换使用。

[0066] 如本文所用,术语“成品组合物”、“成品制剂”或“制剂”是可互换的,并且是指 γ -羟基丁酸酯的改性释放制剂,该制剂优选包含 γ -羟基丁酸盐的改性释放微粒、 γ -羟基丁酸盐的立即释放微粒和任何其它赋形剂。“组合物”始终可以是“成品组合物”。

[0067] 如本文和随后的权利要求书所使用的,制剂的“立即释放(IR)组分”包括制剂的物理上离散的部分,制剂的机械上离散的部分,以及适合于或支持限定的IR溶出特性的制剂的离散部分。因此,例如,以本发明制剂的立即释放组分所需的速率和程度释放活性成分的任何制剂都包括“立即释放组分”,即使所述立即释放组分物理上整合于在其它方面可能被认为是延长释放制剂的制剂中。因此,IR组分可以与MR组分在结构上离散或在结构上不离散(即,整合)。在特定实施例中,IR组分和MR组分以颗粒的形式提供,并且在甚至更特定的子实施例中,IR组分和MR组分以彼此分离的颗粒的形式提供。

[0068] 如本文所用,“立即释放制剂”或“立即释放组分”是指当根据USP 38<711>在溶出仪2中在0.1N HCl溶出介质中于37°C的温度和75rpm的桨速度下测试时在1小时内释放至少80%的其 γ -羟基丁酸盐的组合物。

[0069] 以类似的方式,“改性释放(MR)组分”包括适合于或支持特定MR特性的制剂或剂型部分,无论其中整合有MR组分的物理制剂如何。改性释放药物递送系统设计为在施用后的特定时间或一段时间内,或在体内的特定位置递送药物。USP将改性释放系统定义为选择药物释放的时间进程或位置或二者以实现常规IR剂型无法实现的治疗效果或便利性目的的系统。更具体地,MR固体口服剂型包括延长释放(ER)和延迟释放(DR)产品。DR产品是一次同时释放药物而不是在施用后立即释放药物的产品。通常,包衣(例如肠溶包衣)用于延迟药物物质的释放,直到剂型已经通过胃的酸性介质。配制ER产品以使药物可以在摄入后的延长时段内得到,从而与以常规剂型例如溶液或立即释放剂型呈现的药物相比,允许降低给药频率。对于口服应用,术语“延长释放”通常可以与“持续释放”、“延时释放”或“控制释放”互换。

[0070] 传统上,延长释放系统提供恒定的药物释放以维持药物的稳定浓度。然而,对于一些药物,零级递送可能不是最佳的,并且已经开发了更复杂和精密的系统来提供多相递送。可以在四类口服MR递送系统中进行区分:(1)使用肠溶包衣的延迟释放,(2)位点特异性或定时释放(例如,用于结肠递送),(3)延长释放(例如,零级、一级、双相释放等),和(4)程序释放(例如,脉冲、延迟延长释放等),参见《Gibaldi's DRUG DELIVERY SYSTEMS IN PHARMACEUTICAL CARE》,美国卫生系统药师协会(AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS),2007年第34页“改性口服药物递送系统(Modified Oral Drug Delivery Systems)”,和《开发固体口服剂型:药学理论与实践(DEVELOPING SOLID ORAL DOSAGE FORMS:PHARMACEUTICAL THEORY AND PRACTICE)》,学术出版社(Academic Press),Elsevier,2009年第469页“口服改性释放药物递送系统的合

理设计 (Rational Design of Oral Modified-release Drug Delivery Systems)”。如本文所用,在一个实施例中,“改性释放制剂”或“改性释放组分”是指根据多相递送释放其 γ -羟基丁酸盐的组合物,其包含在第四类MR产品中,例如延迟延长释放。因此,其不同于被归类于第一类MR产品的延迟释放产品。

[0071] 如本文所用,术语“包衣”、“包衣层”、“包衣膜”、“膜包衣”等术语可互换,并具有相同的含义。该术语是指施加至包含 γ -羟基丁酸盐的颗粒的包衣,其控制 γ -羟基丁酸盐的改性释放。

[0072] 1型发作性睡病 (NT1) 是指以白天过度嗜睡 (“EDS”) 和猝倒为特征的发作性睡病。2型发作性睡病 (NT2) 是指以白天过度嗜睡而没有猝倒为特征的发作性睡病。发作性睡病 (有或没有猝倒) 的诊断可以通过以下之一或其组合来确认: (i) 在过去2年内进行过夜多导睡眠监测 (PSG) 和多次小睡潜伏期试验 (MSLT), (ii) 必须获得来自睡眠实验室的确认 PSG 和 MSLT 诊断的完整文献证据, (iii) 发作性睡病的当前症状,包括:过去3个月 EDS 的当前抱怨 (爱泼沃斯嗜睡量表 (ESS) 大于10), (iv) 维持觉醒试验 (MWT) 平均小于8分钟, (v) 在基线睡眠/猝倒日记上每周8次猝倒事件的平均次数,和/或 (vi) 过去3个月和筛选期间每周28次猝倒的存在。

[0073] 除非本文另有说明,否则本文所述的百分比、比率和数值基于重量;均值和平均值是算术平均值。

[0074] 应当理解,当通过其溶出特性定义组合物时,所述制剂可以在替代方案中定义为用于实现所述溶出特性的“装置”。因此,改性释放组分在一小时内释放少于20%的其 γ -羟基丁酸盐的制剂反而可以被定义为包含用于在一小时内释放少于20%的其 γ -羟基丁酸盐的“装置”或“改性释放装置”的制剂。还应理解,用于实现所述溶出特性的优选结构是在本文实例中描述的实现所述溶出特性的结构。

[0075] 主要实施例的讨论

[0076] 本发明可以根据主要实施例来描述,所述实施例又可以被重新组合以形成其它主要实施例,并且可以由子实施例来限制以形成其它主要实施例。

[0077] 在一个主要实施例中,本发明提供一种具有稳定溶出曲线的包装的药物组合物,其中药物组合物包含 γ -羟基丁酸盐或其药学上可接受的盐的立即释放和改性释放组分。

[0078] 在另一个主要实施例中,本发明提供一种包装的药物组合物,其包含位于包装内的改性释放的 γ -羟基丁酸盐药物组合物,其中所述药物组合物包含 γ -羟基丁酸盐或其药学上可接受的盐的立即释放和改性释放组分,并且所述包装具有相对湿度为29%-54%的内部体积。在一些重复中,当在40°C和75%相对湿度下储存时,包装的相对湿度在至少2个月的时段内为29%至54%。在其它重复中,当在40°C和75%相对湿度下储存时,包装的相对湿度在1周时大于29%并且在2个月时小于54%。在进一步的重复中,当在40°C和75%相对湿度下储存时,包装的相对湿度在1周后为35%至39%,并且在2个月后为39%至48%。在仍其它重复中,当在40°C和75%相对湿度下储存2个月时,药物组合物中不超过0.4%的 γ -羟基丁酸盐被转化为 γ -丁内酯 (GBL)。在其它重复中,当根据 USP 38<671> 测量时,所述包装具有小于7mg/天/升的水蒸气透过率。在一些重复中,在2个月的40°C/75%相对湿度的储存期后,所述药物组合物表现出与储存期开始时的滞后时间相差小于70分钟的滞后时间,其中所述滞后时间由根据 USP 38<711> 在溶出装置2中在900mL 0.1N盐酸中于37°C的温度和

75rpm的浆速度下的测试确定。在其它重复中,在2个月的40℃/75%相对湿度的储存期后,当根据USP 38<711>在溶出装置2中在900mL 0.1N盐酸中于37℃的温度和75rpm的浆速度下测试至少四个连续的每小时时间点时,药物组合物具有与储存期前 γ -羟基丁酸盐的溶出相差小于10%的 γ -羟基丁酸盐的溶出。

[0079] 在另一个主要实施例中,本发明提供一种具有稳定溶出曲线的包装的药物组合物,其包含位于包装内的药物组合物,其中所述药物组合物包含 γ -羟基丁酸盐或其药学上可接受的盐的立即释放和改性释放组分,并且其中所述改性释放组分包含有包含 γ -羟基丁酸盐或其药学上可接受的盐的核和包含疏水性化合物和甲基丙烯酸共聚物的混合物的包衣。在一些重复中,疏水性化合物是三硬脂酸甘油酯或氢化植物油,并且甲基丙烯酸共聚物的混合物包含甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物NF以及甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:2)NF。在某些重复中,包衣包含40至70重量份的疏水性化合物和30至60重量份的甲基丙烯酸共聚物的混合物。在其它重复中,疏水性化合物与甲基丙烯酸共聚物的混合物的重量比为约1.5:1。在又其它重复中,疏水性化合物和甲基丙烯酸聚合物的混合物大于包衣重量的90%。在仍其它重复中,包衣为改性释放组分重量的10至50%。在其它重复中,甲基丙烯酸共聚物的混合物在pH 7.5下基本上离子化。在替换重复中,疏水性化合物包含氢化植物油。在仍其它重复中,疏水性化合物具有等于或大于40℃的熔点,并且甲基丙烯酸共聚物的混合物具有大于5.6的pH触发值。在进一步的重复中,所述改性释放组分在含有 γ -羟基丁酸盐的核和包衣之间不含有阻隔涂层。在特定的实施例中,所述改性释放组分包含平均直径为200-800微米的颗粒。在某些重复中,立即释放组分包含颗粒。例如,立即释放组分包含平均直径为95至600微米的颗粒。在另外的重复中,药物组合物可以进一步包含酸化剂和悬浮剂或增粘剂,如下文详述的。

[0080] 在进一步的主要实施例中,本发明提供一种随时间具有稳定溶出曲线的包装的固体颗粒药物组合物,其包含 γ -羟基丁酸盐或其药学上可接受的盐的立即释放和改性释放组分,其中:(a)所述改性释放组分包含:(i)包含 γ -羟基丁酸盐或其药学上可接受的盐的核;和(ii)包含选自三硬脂酸甘油酯和氢化植物油的疏水性化合物以及包含甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物NF以及甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:2)NF的甲基丙烯酸共聚物的混合物的包衣;和(b)在40℃和75%相对湿度下1周后,所述包装内部的相对湿度在29%至54%的范围内,并且当在40℃和75%相对湿度下储存时,所述包装将所述相对湿度保持在29%至54%的范围内至少2个月的时段。

[0081] 在另一个主要实施例中,本发明提供一种随时间具有稳定溶出曲线的包装的固体颗粒药物组合物,其包含 γ -羟基丁酸盐或其药学上可接受的盐的立即释放和改性释放组分,其中:(a)所述改性释放组分包含:(i)包含 γ -羟基丁酸盐或其药学上可接受的盐的核;和(ii)包含选自三硬脂酸甘油酯和氢化植物油的疏水性化合物以及包含甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物NF以及甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:2)NF的甲基丙烯酸共聚物的混合物的包衣;和(b)在2个月的40℃/75%相对湿度的储存期后,所述组合物表现出与储存期开始时的滞后时间相差小于70、60或50分钟的滞后时间,其中所述滞后时间由根据USP 38<711>在溶出装置2中在900mL 0.1N盐酸中于37℃的温度和75rpm的浆速度下的测试确定。

[0082] 在又一个主要实施例中,本发明提供一种随时间具有稳定溶出曲线的包装的固体

颗粒药物组合物,其包含 γ -羟基丁酸盐或其药学上可接受的盐的立即释放和改性释放组分,其中:(a)所述改性释放组分包含:(i)包含 γ -羟基丁酸盐或其药学上可接受的盐的核;和(ii)包含选自三硬脂酸甘油酯和氢化植物油的疏水性化合物以及包含甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物NF以及甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:2)NF的甲基丙烯酸共聚物的混合物的包衣;和(b)当根据USP 38<711>在溶出装置2中在900mL 0.1N盐酸中于37℃的温度和75rpm的浆速度下测试时,在所有测试时间点或4、6或8个连续的每小时时间点,在2个月的40℃/75%相对湿度的储存期后溶出的 γ -羟基丁酸盐的百分比与在相同的4、6或8个连续的每小时时间点下在储存期前溶出的 γ -羟基丁酸盐的百分比相差小于10%。

[0083] 在仍另一个主要实施例中,本发明提供一种随时间具有稳定溶出曲线的包装的固体颗粒药物组合物,其包含 γ -羟基丁酸盐或其药学上可接受的盐的立即释放和改性释放组分,其中:(a)所述改性释放组分包含:(i)包含 γ -羟基丁酸盐或其药学上可接受的盐的核;和(ii)包含选自三硬脂酸甘油酯和氢化植物油的疏水性化合物以及包含甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物NF以及甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:2)NF的甲基丙烯酸共聚物的混合物的包衣;和(b)当根据USP 38<671>测量时,所述包装具有小于7mg/天/升的水蒸气透过率。

[0084] 在可替换的实施例中,本发明提供一种随时间具有稳定溶出曲线的包装的固体颗粒药物组合物,其包含 γ -羟基丁酸盐或其药学上可接受的盐的立即释放和改性释放组分,其中:(a)所述改性释放组分包含:(i)包含 γ -羟基丁酸盐或其药学上可接受的盐的核;和(ii)包含选自三硬脂酸甘油酯和氢化植物油的疏水性化合物以及包含甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物NF以及甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:2)NF的甲基丙烯酸共聚物的混合物的包衣;(b)当根据USP 38<671>测量时,所述包装具有小于7mg/天/升的水蒸气透过率;和(c)当在40℃和75%相对湿度下储存2个月时,所述包装防止所述组合物中不超过0.4%的所述 γ -羟基丁酸盐转化成 γ -丁内酯(GBL)。

[0085] 在进一步的实施例中,本发明提供一种随时间具有稳定溶出曲线的包装的固体颗粒药物组合物,其包含 γ -羟基丁酸盐或其药学上可接受的盐的立即释放和改性释放组分,其中所述改性释放组分包含:(a)包含 γ -羟基丁酸盐或其药学上可接受的盐的核;和(b)包含选自三硬脂酸甘油酯和氢化植物油的疏水性化合物以及包含甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物NF以及甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:2)NF的甲基丙烯酸共聚物的混合物的包衣。

[0086] 在仍另一个实施例中,本发明提供一种随时间具有稳定溶出曲线的包装的固体颗粒药物组合物,其包含 γ -羟基丁酸盐或其药学上可接受的盐的立即释放和改性释放组分,其中:(a)所述改性释放组分包含:(i)包含 γ -羟基丁酸盐或其药学上可接受的盐的核;和(ii)包含选自三硬脂酸甘油酯和氢化植物油的疏水性化合物以及包含甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物NF以及甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:2)NF的甲基丙烯酸共聚物的混合物的包衣;和(b)在2个月的40℃/75%相对湿度的储存期后,所述组合物表现出与储存期开始时的滞后时间相差小于70、60或50分钟的滞后时间,其中所述滞后时间由根据USP 38<711>在溶出装置2中在900mL 0.1N盐酸中于37℃的温度和75rpm的浆速度下的测试确定。

[0087] 在又一个实施例中,本发明提供一种随时间具有稳定溶出曲线的包装的固体颗粒

药物组合物,其包含 γ -羟基丁酸盐或其药学上可接受的盐的立即释放和改性释放组分,其中:(a)所述改性释放组分包含:(i)包含 γ -羟基丁酸盐或其药学上可接受的盐的核;和(ii)包含选自三硬脂酸甘油酯和氢化植物油的疏水性化合物以及包含甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物NF以及甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:2)NF的甲基丙烯酸共聚物的混合物的包衣;和(b)当根据USP 38<711>在溶出装置2中在900mL 0.1N盐酸中于37℃的温度和75rpm的浆速度下测试时,在4、6或8个连续的每小时时间点,在2个月的40℃/75%相对湿度的储存期后溶出的 γ -羟基丁酸盐的百分比与在相同的4、6或8个连续的每小时时间点下在储存期前溶出的 γ -羟基丁酸盐的百分比相差小于10%。

[0088] 在仍其它实施例中,本发明提供使用包装的药物组合物治疗1型或2型发作性睡病的方法。所述组合物有效诱导睡眠连续六至八个,最优选连续八个小时。所述方法包含向有此需求的个体施用所述药物组合物。一般来说,所述方法包含打开包含 γ -羟基丁酸盐组合物的包装,将固体药物组合物与液体(例如,水)混合(例如,经由摇动、搅拌或以其它方式搅动)以形成混合物,以及将混合物口服施用于个体。

[0089] 子实施例

[0090] 如本文件的定义部分所述,每个子实施例可用于进一步表征和限制每个前述主要实施例。另外,多于一个的以下子实施例可以以数学上和物理上可能的任何方式组合并用于进一步表征和限制每个前述主要实施例。

[0091] 在各个子实施例中,基于其溶出稳定性来定义组合物。因此,在一些子实施例中,在2个月的40℃/75%相对湿度的储存期后,所述组合物表现出的滞后时间与储存期开始时表现出的滞后时间相差小于70、60或50分钟,其中滞后时间由根据USP38<711>在溶出装置2中在900mL 0.1N盐酸中于37℃的温度和75rpm的浆速度下的测试确定。

[0092] 在其它子实施例中,当根据USP 38<711>在溶出装置2中在900mL 0.1N盐酸中于37℃的温度和75rpm的浆速度下测试时,在4、6或8个连续的每小时时间点,在2个月的40℃/75%相对湿度的储存期后溶出的 γ -羟基丁酸盐的量与在储存期之前溶出的 γ -羟基丁酸盐的量相差小于10%。

[0093] 在其它实施例中,包装的组合物是基于其化学稳定性来定义的。因此,在另一个子实施例中,当在40℃和75%相对湿度下储存2个月时,所述包装防止不超过0.4%的 γ -羟基丁酸盐转化为 γ -丁内酯(GBL)。

[0094] 包装

[0095] 在适用于任何主要实施例的一个特定子实施例中,所述组合物被容纳在包装的内部体积内。内部体积内的气氛优选地根据其湿度或其随时间的湿度来定义。在一个子实施例中,内部体积内的气氛的相对湿度在29%至54%的范围内,并且在40℃和75%相对湿度下储存时,包装将相对湿度保持在该范围内持续至少2个月的时段。在另一个子实施例中,当在40℃和75%相对湿度下储存时,内部体积在1周时具有大于29%的相对湿度,在2个月时具有小于54%的相对湿度。在另一个子实施例中,当在40℃和75%相对湿度下储存时,内部体积在1周时具有大于29%且小于44%的相对湿度,在2个月时具有小于54%的相对湿度。在又一个子实施例中,当储存在40℃和75%相对湿度下时,内部体积在1周后具有35至39%的相对湿度,在2个月时具有39至48%的相对湿度。

[0096] 在一个子实施例中,如果满足以下条件,则溶出曲线不稳定,并且包装不合适:

[0097] • 在40℃/75%RH下1周后,RH低于29%;或者

[0098] • 在40℃/75%RH下2个月内,RH高于54%。

[0099] 包装还可以进一步基于其水蒸气透过率来定义。在各种子实施例中,当根据USP38<671>测量时,包装的水蒸气透过率小于7、3.5或1mg/天/升。特定的包装材料包括铝箔袋或囊袋或棒状包装,以及透水性降低的改良HDPE瓶,例如由LOG制药包装(LOG Pharma Packaging)(以色列)制造的H2002™瓶。

[0100] 当使用铝箔袋、囊袋或棒状包装时,可以根据铝膜的厚度定义进一步的子实施例。在其它各种实施例中,用于包装的铝膜的厚度等于或大于6μm、9μm或12μm。

[0101] γ-羟基丁酸盐的改性释放制剂通常以包含颗粒制剂的袋或棒状包装形式供应。袋或棒状包装通常以几种不同的剂量获得,含量相当于0.5g、1.0g、1.5g、3.0g、4.5g、6.0g、7.5g、9.0g、10.5g和/或12g羟丁酸钠的γ-羟基丁酸盐。根据所需剂量,可以打开这些囊袋或棒状包装中的一个或多个,并将其内容物与自来水或饮用水混合,以提供夜间剂量的γ-羟基丁酸盐。

[0102] 参考图22至24,可以看到本发明的示例性包装的各种实施例以及所述包装的用途。图22A和22B描绘了用于本发明的囊袋型包装的平面图。所述包装包含两个相等尺寸的平板(1),它们在图22A中围绕其外围(2)彼此密封,以限定中空内部(3),其中包装有药品。在图22B中,在一端(4)上切开包装,使得可以分配药品。

[0103] 图23描绘了个体的左手(5),其保持打开图22B所描绘的囊袋,其中还描绘了中空内部(3)中的药物内容物(6)暴露并准备倒入一杯(7)水(8)中。将药物内容物(6)倒入杯(7)中并与水(8)混合后,将盖子(9)拧到杯(7)的顶部,使得将内容物摇成均匀的悬浮液。

[0104] 图24描述了本发明药品的包装的替代类型。所述包装是由防潮材料构成的瓶子(10),并且具有被移除的螺旋盖(11),由此使药品(6)暴露在瓶子内。

[0105] 组合物子实施例

[0106] 本发明的γ-羟基丁酸盐组合物可以以适合口服施用的任何剂型提供,包括片剂、胶囊剂、液体剂、口服溶解片剂等,但是它们通常以干燥的颗粒制剂形式(例如颗粒、粉末、包衣颗粒、微粒、小球、微球等)提供在囊袋或其它合适的离散包装单元中。优选的颗粒制剂将在施用前不久与水(优选50mL)混合。

[0107] 在各种子实施例中,当组合物是颗粒制剂时,制剂将包括赋形剂以改善颗粒制剂与水的混合物的粘度和流动性。这样,除了γ-羟基丁酸盐的立即释放和改性释放颗粒外,颗粒制剂还包含一种或多种悬浮剂或增粘剂或润滑剂。

[0108] 特定的悬浮剂或增粘剂选自自由以下组成的组:黄原胶、中等粘度的羧甲基纤维素钠、微晶纤维素和羧甲基纤维素钠的混合物、微晶纤维素和瓜尔胶的混合物、中等粘度的羟乙基纤维素、琼脂、藻酸钠、藻酸钠和藻酸钙的混合物、结冷胶、ι、κ或λ级角叉菜胶以及中等粘度的羟丙基甲基纤维素。

[0109] 中等粘度的羧甲基纤维素钠相当于羧甲基纤维素钠的等级,对于在25℃下的2%水溶液,其粘度大于200mPa·s且小于3100mPa·s。

[0110] 中等粘度的羟乙基纤维素相当于羟乙基纤维素的等级,对于在25℃下的2%水溶液,其粘度大于250mPa·s且小于6500mPa·s。中等粘度的羟丙基甲基纤维素相当于羟丙基纤维素的等级,对于在25℃下的2%水溶液,其粘度大于80mPa·s且小于3800mPa·s。

[0111] 特定的悬浮剂或增粘剂是黄原胶(尤其是来自凯可(Kelco)的Xantural 75TM)、羟乙基纤维素(尤其是来自亚什兰(Ashland)的Natrosol 250MTM)、κ角叉菜胶(尤其是来自FMC生物聚合物(FMC Biopolymer)的Gelcarin PH812TM)和λ角叉菜胶(尤其是来自FMC生物聚合物的Viscarin PH209TM)。

[0112] 在一个特定的实施例中,γ-羟基丁酸盐制剂包含为制剂的1至15%的增粘剂或悬浮剂,通常为2至10%,更通常为2至5%,并且最优选为2至3%。

[0113] 在一个特定的实施例中,γ-羟基丁酸盐的制剂为需要在施用前分散在水中的粉末形式,并且进一步包含1至15%的选自黄原胶、角叉菜胶和羟乙基纤维素的混合物,或黄原胶和角叉菜胶的混合物的悬浮剂或增粘剂。

[0114] 在一个特定的实施例中,γ-羟基丁酸盐的制剂为需要在施用前分散在水中的粉末形式,并且进一步包含:1.2-15%的选自苹果酸和酒石酸的酸化剂;和1至15%的选自黄原胶、角叉菜胶和羟乙基纤维素的混合物或黄原胶和角叉菜胶的混合物的悬浮剂或增粘剂。

[0115] 在最优选的实施例中,γ-羟基丁酸盐的制剂包含约1%的λ角叉菜胶或ViscarinPH209TM,约1%的中等粘度等级的羟乙基纤维素或Natrosol 250MTM,以及约0.7%的黄原胶或Xantural 75TM。对于4.5g剂量单位,这些百分比将通常等于约50mg黄原胶(Xantural 75TM)、约75mg角叉菜胶(Viscarin PH209TM)和约75mg羟乙基纤维素(Natrosol 250MTM)。

[0116] 对于4.5g剂量,增粘剂或悬浮剂的替代包装包括约50mg黄原胶(Xantural 75TM)和约100mg角叉菜胶(Gelcarin PH812TM),或约50mg黄原胶(Xantural 75TM),约75mg羟乙基纤维素(Natrosol 250MTM)和约75mg角叉菜胶(Viscarin PH109TM)。

[0117] 在一个特定的实施例中,除了γ-羟基丁酸盐的立即释放和改性释放颗粒之外,γ-羟基丁酸盐的制剂进一步包含润滑剂或助流剂。特定的润滑剂和助流剂选自由以下组成的组:硬脂酸的盐,特别是硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸锌,硬脂酸的酯,特别是单硬脂酸甘油酯或棕榈硬脂酸甘油酯,硬脂酸,山嵛酸甘油酯,硬脂富马酸钠,滑石和胶体二氧化硅。优选的润滑剂或助流剂是硬脂酸镁。

[0118] 润滑剂或助流剂可以以0.1至5%的量用于颗粒制剂中。优选的量是约0.5%。最优选地,γ-羟基丁酸盐的改性释放制剂包含约0.5%的硬脂酸镁。

[0119] γ-羟基丁酸盐的特定制剂进一步包含酸化剂。酸化剂有助于确保制剂在0.1NHC1中的溶出曲线在混合后至少15分钟甚至在混合后30分钟基本保持不变,这大约是将所述制剂与自来水混合后,患者服用所述制剂之前可能需要的最大时间长度。

[0120] 在一个特定的子实施例中,所述制剂为粉末,并且进一步包含酸化剂和悬浮剂或增粘剂,通常以本文所述的重量百分比计。

[0121] 特定的酸化剂选自由以下组成的组:苹果酸、柠檬酸、酒石酸、己二酸、硼酸、马来酸、磷酸、抗坏血酸、油酸、癸酸、辛酸和苯甲酸。在一个特定的实施例中,酸化剂通常以1.2至15%、1.2至10%或1.2至5%存在于制剂中。优选的酸化剂是酒石酸和苹果酸,最优选苹果酸。

[0122] 当使用酒石酸时,其通常以1至10%、2.5至7.5%或约5%的量使用。在最优选的实施例中,苹果酸在γ-羟基丁酸盐的改性释放制剂中的量为1.2至15%,通常为1.2至10%,

通常为1.2至5%，并且最优选为1.6%或3.2%。

[0123] 在最特别的实施例中，苹果酸在 γ -羟基丁酸盐的改性释放制剂中的量为约1.6%。

[0124] 立即释放组分和改性释放组分中的 γ -羟基丁酸盐的摩尔比通常为0.11:1至1.86:1、0.17:1至1.5:1、0.25:1至1.22:1、0.33:1至1.22:1、0.42:1至1.22:1、0.53:1至1.22:1、0.66:1至1.22:1、0.66:1至1.5:1、0.8:1至1.22:1，并且优选为约1:1。相对于制剂中的总 γ -羟基丁酸盐，立即释放组分中 γ -羟基丁酸盐的摩尔百分比通常为10%至65%、15至60%、20至55%、25至55%、30至55%、35至55%、40至55%、40至60%、或45至55%，优选为40%至60%。在一个特定的实施例中，相对于制剂中的总 γ -羟基丁酸盐，立即释放组分中 γ -羟基丁酸盐的摩尔百分比为约50%。相对于制剂中的总 γ -羟基丁酸盐，改性释放组分中 γ -羟基丁酸盐的摩尔百分比通常为90%至35%、85至40%、80至45%、75至45%、70至45%、65至45%、60至45%、60至40%、或55至45%，优选为60%至40%。在一个特定的实施例中，相对于制剂中的总 γ -羟基丁酸盐，改性释放组分中 γ -羟基丁酸盐的摩尔百分比为约50%。相对于IR微粒和MR微粒的总重量，IR微粒的重量百分比通常为7.2%至58.2%、11.0%至52.9%、14.9%至47.8%、18.9%至47.8%、23.1%至47.8%、27.4%至47.8%、31.8%至47.8%、31.8%至52.9%、或36.4%至47.8%。在其它实施例中，相对于IR微粒和MR微粒的总重量，IR微粒的重量百分比通常为5.9%至63.2%、9.1%至58.1%、12.4%至53.1%、19.9%至53.1%、19.6%至53.1%、23.4%至53.1%、27.4%至53.1%、27.4%至58.1%，优选为31.7%至53.1%。

[0125] 在一个特定的实施例中，成品制剂在立即释放颗粒中包含其羟丁酸钠含量的50%，所述颗粒由80.75%w/w羟丁酸钠、4.25%w/w聚维酮K30和15%的体积平均直径为约95微米至约450微米的微晶纤维素球组成，并且在改性释放颗粒中包含其羟丁酸钠含量的50%，所述颗粒由10.5%w/w的体积平均直径为约95微米至约450微米的微晶纤维素球组成，所述微晶纤维素球上铺有混有3%w/w聚维酮TMK30的56.5%w/w羟丁酸钠，并且最后涂有由18%w/w氢化植物油(LubritabTM或等效物)，4%EudragitTM L100-55(甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物NF)和8%EudragitTM S100(甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:2)NF)组成的包衣组合物。

[0126] 在一个特定的实施例中，成品制剂在立即释放颗粒中包含其羟丁酸钠含量的50%，所述颗粒由80.75%w/w羟丁酸钠、4.25%w/w聚维酮K30和15%的体积平均直径为约95微米至约170微米的微晶纤维素球组成，并且在改性释放颗粒中包含其羟丁酸钠含量的50%，所述颗粒由10.5%w/w的体积平均直径为约95微米至约170微米的微晶纤维素球组成，所述微晶纤维素球上铺有混有3%w/w聚维酮TMK30的56.5%w/w羟丁酸钠，并且最后涂有由18%w/w氢化植物油(LubritabTM或等效物)，4%EudragitTM L100-55(甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物NF)和8%EudragitTM S100(甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:2)NF)组成的包衣组合物。

[0127] 在一个特定的实施例中，成品制剂在立即释放颗粒中包含其羟丁酸钠含量的50%，所述颗粒由80.75%w/w羟丁酸钠、4.25%w/w聚维酮K30和15%的体积平均直径为约95微米至约450微米的微晶纤维素球组成，并且在改性释放颗粒中包含其羟丁酸钠含量的50%，所述颗粒由11.3%w/w的体积平均直径为约95微米至约450微米的微晶纤维素球组

成,所述微晶纤维素球上铺有混有3.2%w/w聚维酮TMK30的60.5%w/w羟丁酸钠,并且最后涂有由15%w/w氢化植物油(LubritabTM或等效物),0.75%EudragitTM L100-55(甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物NF)和9.25%EudragitTMS100(甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:2)NF)组成的包衣组合物。

[0128] 在一个特定的实施例中,成品制剂在立即释放颗粒中包含其羟丁酸钠含量的50%,所述颗粒由80.75%w/w羟丁酸钠、4.25%w/w聚维酮TMK30和15%的体积平均直径为约95微米至约170微米的微晶纤维素球组成,并且在改性释放颗粒中包含其羟丁酸钠含量的50%,所述颗粒由11.3%w/w的体积平均直径为约95微米至约170微米的微晶纤维素球组成,所述微晶纤维素球上铺有混有3.2%w/w聚维酮TMK30的60.5%w/w羟丁酸钠,并且最后涂有由15%w/w氢化植物油(LubritabTM或等效物),0.75%EudragitTM L100-55(甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物NF)和9.25%EudragitTMS100(甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:2)NF)组成的包衣组合物。

[0129] 在一个特定的实施例中,成品制剂在立即释放颗粒中包含其 γ 羟基丁酸盐含量的50%,所述颗粒由80.75%w/w γ 羟基丁酸的钾盐、4.25%w/w聚维酮K30和15%的体积平均直径为约95微米至约450微米的微晶纤维素球组成,并且在改性释放颗粒中包含其 γ 羟基丁酸盐含量的50%,所述颗粒由10.5%w/w的体积平均直径为约95微米至约450微米的微晶纤维素球组成,所述微晶纤维素球上铺有混有3%w/w聚维酮TMK30的56.5%w/w羟丁酸钠,并且最后涂有由18%w/w氢化植物油(LubritabTM或等效物),4%EudragitTM L100-55(甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物NF)和8%EudragitTM S100(甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:2)NF)组成的包衣组合物。

[0130] 在一个特定的实施例中,成品制剂在立即释放颗粒中包含其 γ 羟基丁酸盐含量的50%,所述颗粒由80.75%w/w γ 羟基丁酸的钾盐、4.25%w/w聚维酮K30和15%的体积平均直径为约95微米至约170微米的微晶纤维素球组成,并且在改性释放颗粒中包含其 γ 羟基丁酸盐含量的50%,所述颗粒由10.5%w/w的体积平均直径为约95微米至约170微米的微晶纤维素球组成,所述微晶纤维素球上铺有混有3%w/w聚维酮TMK30的56.5%w/w羟丁酸钠,并且最后涂有由18%w/w氢化植物油(LubritabTM或等效物),4%EudragitTM L100-55(甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物NF)和8%EudragitTM S100(甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:2)NF)组成的包衣组合物。

[0131] 在一个特定的实施例中,成品制剂在立即释放颗粒中包含其 γ -羟基丁酸盐含量的16.7%,所述颗粒由80.75%w/w γ -羟基丁酸的钾盐、4.25%w/w聚维酮K30和15%的体积平均直径为约95微米至约450微米的微晶纤维素球组成;在立即释放颗粒中包含其 γ -羟基丁酸盐含量的16.7%,所述颗粒由80.75%w/w γ -羟基丁酸的镁盐、4.25%w/w聚维酮K30和15%的体积平均直径为约95微米至约450微米的微晶纤维素球组成;在立即释放颗粒中包含其 γ 羟基丁酸盐含量的16.7%,所述颗粒由80.75%w/w γ -羟基丁酸的钙盐、4.25%w/w聚维酮K30和15%的体积平均直径为约95微米至约450微米的微晶纤维素球组成,并且在改性释放颗粒中包含其 γ 羟基丁酸盐含量的50%,所述颗粒由10.5%w/w的体积平均直径为约95微米至约450微米的微晶纤维素球组成,所述微晶纤维素球上铺有混有3%w/w聚维酮TMK30的56.5%w/w羟丁酸钠,并且最后涂有由18%w/w氢化植物油(LubritabTM或等效物),4%EudragitTM L100-55(甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物NF)和8%EudragitTM S100(甲基

丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:2)NF)组成的包衣组合物。

[0132] 在一个特定的实施例中,成品制剂在立即释放颗粒中包含其 γ -羟基丁酸盐含量的16.7%,所述颗粒由80.75%w/w γ -羟基丁酸的钾盐、4.25%w/w聚维酮K30和15%的体积平均直径为约95微米至约170微米的微晶纤维素球组成;在立即释放颗粒中包含其 γ -羟基丁酸盐含量的16.7%,所述颗粒由80.75%w/w γ -羟基丁酸的镁盐、4.25%w/w聚维酮K30和15%的体积平均直径为约95微米至约170微米的微晶纤维素球组成;在立即释放颗粒中包含其 γ -羟基丁酸盐含量的16.7%,所述颗粒由80.75%w/w γ -羟基丁酸的钙盐、4.25%w/w聚维酮K30和15%的体积平均直径为约95微米至约170微米的微晶纤维素球组成,并且在改性释放颗粒中包含其 γ -羟基丁酸盐含量的50%,所述颗粒由10.5%w/w的体积平均直径为约95微米至约170微米的微晶纤维素球组成,所述微晶纤维素球上铺有混有3%w/w聚维酮™K30的56.5%w/w γ -羟基丁酸钠,并且最后涂有由18%w/w氢化植物油(Lubritab™或等效物),4%Eudragit™ L100-55(甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物NF)和8%Eudragit™ S100(甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:2)NF)组成的包衣组合物。

[0133] 在一个特定的实施例中,成品制剂在立即释放颗粒中包含其 γ -羟基丁酸盐含量的50%,所述颗粒由80.75%w/w γ -羟基丁酸的钾盐、4.25%w/w聚维酮K30和15%的体积平均直径为约95微米至约450微米的微晶纤维素球组成,并且在改性释放颗粒中包含其 γ -羟基丁酸盐含量的50%,所述颗粒由10.5%w/w的体积平均直径为约95微米至约450微米的微晶纤维素球组成,所述微晶纤维素球上铺有混有3%w/w聚维酮™K30的56.5%w/w γ -羟基丁酸的钙盐,并且最后涂有由18%w/w氢化植物油(Lubritab™或等效物),4%Eudragit™ L100-55(甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物NF)和8%Eudragit™ S100(甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:2)NF)组成的包衣组合物。

[0134] 在一个特定的实施例中,成品制剂在立即释放颗粒中包含其 γ -羟基丁酸盐含量的50%,所述颗粒由80.75%w/w γ -羟基丁酸的钾盐、4.25%w/w聚维酮K30和15%的体积平均直径为约95微米至约170微米的微晶纤维素球组成,并且在改性释放颗粒中包含其 γ -羟基丁酸盐含量的50%,所述颗粒由10.5%w/w的体积平均直径为约95微米至约170微米的微晶纤维素球组成,所述微晶纤维素球上铺有混有3%w/w聚维酮™K30的56.5%w/w γ -羟基丁酸的钙盐,并且最后涂有由18%w/w氢化植物油(Lubritab™或等效物),4%Eudragit™ L100-55(甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物NF)和8%Eudragit™ S100(甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:2)NF)组成的包衣组合物。

[0135] 立即释放组分的其它特征

[0136] 制剂的立即释放组分可以采取在摄入时能够实现 γ -羟基丁酸盐的立即释放的任何形式。例如,当所述制剂是颗粒制剂时,所述制剂可以包括未改性的“原始” γ -羟基丁酸盐、由含有粘合剂如聚维酮的 γ -羟基丁酸盐负载层覆盖的核构成的快速溶解的 γ -羟基丁酸盐粒子、颗粒或微粒。

[0137] 可以使用适合于生产所需颗粒的任何制造过程来制造 γ -羟基丁酸盐的IR粒子或颗粒,包括:

[0138] • 通常以熔融状态喷雾的 γ -羟基丁酸盐的附聚,例如Glatt ProCell™技术,

[0139] • 任选地含有一种或多种生理上可接受的赋形剂的 γ -羟基丁酸盐的挤出和滚圆,

- [0140] • 任选地含有一种或多种生理上可接受的赋形剂的 γ -羟基丁酸盐的湿法制粒，
- [0141] • 任选地含有一种或多种生理上可接受的赋形剂的 γ -羟基丁酸盐的压实，
- [0142] • 任选地含有一种或多种生理上可接受的赋形剂的 γ -羟基丁酸盐的制粒和滚圆，所述滚圆例如在配备有转子的流化床设备中，特别是使用Glatt CPS™技术进行，
- [0143] • 任选地含有一种或多种生理上可接受的赋形剂的 γ -羟基丁酸盐的喷雾，例如在配备蛇形槽过滤器的流化床型设备中，特别是使用Glatt MicroPx™技术进行喷雾；或
- [0144] • 将任选地含有一种或多种生理上可接受的赋形剂的 γ -羟基丁酸盐喷雾在核上的分散体中或在水或有机溶剂中的溶液中，例如在任选地配备有隔板管或Wurster管的流化床设备中进行喷雾。

[0145] 通常，制剂的立即释放组分为包含立即释放 γ -羟基丁酸盐和任选的药学上可接受的赋形剂的微粒形式。在一个特定的实施例中， γ -羟基丁酸盐的立即释放微粒的体积平均直径D(4,3)为10至1000微米，通常为95至600微米，更通常为150至400微米。最优选地，它们的体积平均直径为约270微米。

[0146] 本发明的 γ -羟基丁酸盐的优选立即释放颗粒包含核和沉积在含有 γ -羟基丁酸盐的核上的层。核可以是选自由以下组成的组的任何颗粒：

[0147] • 乳糖、蔗糖（如来自Tereos的Compressuc™ PS）、微晶纤维素（如来自FMC生物聚合物的Avicel™、来自Pharmatrans的Cellet™或来自日本旭化成（Asahi Kasei）的Celphere™）、氯化钠、碳酸钙（如来自欧米亚（Omya）的Omyapure™ 35）、碳酸氢钠、磷酸二钙（如来自布登海姆（Budenheim）的Dicafos™ AC 92-12）或磷酸三钙（如来自布登海姆的Tricafos™ SC93-15）的晶体或球；

[0148] • 复合球或颗粒，例如包含蔗糖和淀粉的糖球（如来自NP制药（NP Pharm）的Suglets™）、碳酸钙和淀粉的球（如来自粒子动力学（Particle Dynamics）的Destab™ 90S Ultra 250）或碳酸钙和麦芽糊精的球（如来自胡伯（Huber）的Hubercal™ CCG4100）。

[0149] 核还可以包含其它药学上可接受的赋形剂颗粒，例如羟丙基纤维素颗粒（如来自Aqualon Hercules的Klucel™）、瓜尔胶颗粒（如来自丹尼斯克（Danisco）的Grinsted™ Guar）、黄原胶颗粒（如来自斯比凯可（CP Kelco）的Xantural™ 180）。

[0150] 根据本发明的一个特定实施例，核是糖球或微晶纤维素球，如Pharmatrans出售的Cellets™ 90、Cellets™ 100或Cellets™ 127，或Celphere™ CP 203、Celphere™ CP305、Celphere™ SCP 100。通常，核是微晶纤维素球。最优选地，核是来自Pharmatrans的Cellets™ 127。

[0151] 核的平均体积直径通常为约95至约450微米，更通常为约95至约170微米，最优选为约140微米。

[0152] 沉积在核上的层包含立即释放 γ -羟基丁酸盐。通常，所述层还包含粘合剂，所述粘合剂可选自由以下组成的组：

[0153] ● 低分子量羟丙基纤维素（例如来自Aqualon-Hercules的Klucel™ EF）、低分子量羟丙基甲基纤维素（或羟丙甲纤维素）（例如来自陶氏（Dow）的Methocel™ E3或E5）或低分子量甲基纤维素（例如来自陶氏的Methocel™ A15）；

[0154] ● 低分子量聚乙烯吡咯烷酮（或聚维酮）（例如来说ISP的Plasdone™ K29/32或来自巴斯夫（BASF）的Kollidon™ 30）、乙烯基吡咯烷酮和乙酸乙烯酯共聚物（或共聚维酮）（例如

ISP的Plasdone™:S630或来自巴斯夫的Kollidon™VA64)；

[0155] ●右旋糖、预胶化淀粉、麦芽糊精；和它们的混合物。

[0156] 低分子量羟丙基纤维素对应于分子量小于800,000g/mol、通常小于或等于400,000g/mol、并且特别是小于或等于100,000g/mol的羟丙基纤维素等级。低分子量羟丙基甲基纤维素(或羟丙甲纤维素)对应于其溶液粘度(对于2%水溶液和在20℃下)小于或等于1,000mPa·s、通常小于或等于100mPa·s、并且特别是小于或等于15mPa·s的羟丙基甲基纤维素等级。低分子量聚乙烯吡咯烷酮(或聚维酮)对应于分子量小于或等于1,000,000g/mol、通常小于或等于800,000g/mol、并且特别是小于或等于100,000g/mol的聚乙烯吡咯烷酮等级。

[0157] 通常,粘合剂选自低分子量聚乙烯吡咯烷酮或聚维酮(例如,来自ISP的Plasdone™K29/32)、低分子量羟丙基纤维素(例如,来自Aqualon-Hercules的Klucel™EF)、低分子量羟丙基甲基纤维素或羟丙甲纤维素(例如,来自陶氏的Methocel™E3或E5)及其混合物。

[0158] 优选的粘合剂是聚维酮K30或K29/32,尤其是来自ISP的Plasdone™K29/32。基于立即释放包衣的总重量,粘合剂可以以0至80%、0至70%、0至60%、0至50%、0至40%、0至30%、0至25%、0至20%、0至15%、0至10%、或1至9%、最优选5%的粘合剂的量存在。

[0159] 粘合剂的优选量是基于γ-羟基丁酸盐和粘合剂总质量5%的粘合剂。

[0160] 沉积在核上的层可以表示γ-羟基丁酸盐立即释放颗粒总重量的至少10重量%,并且甚至大于20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85或90重量%。最优选地,沉积在核上的层表示γ-羟基丁酸盐立即释放颗粒重量的约85%。

[0161] 根据一个特定的实施例,立即释放颗粒包含80.75%w/w的γ-羟基丁酸盐、4.25%w/w的聚维酮K30和15%的微晶纤维素球。

[0162] 根据一个特定的实施例,立即释放颗粒包含80.75%w/w的γ-羟基丁酸盐、4.25%w/w的聚维酮K30和15%的体积平均直径为约95微米至约450微米的微晶纤维素球。

[0163] 根据一个特定的实施例,立即释放颗粒包含80.75%w/w的γ-羟基丁酸盐、4.25%w/w的聚维酮K30和15%的体积平均直径为约95微米至约170微米的微晶纤维素球。

[0164] 根据一个特定的实施例,立即释放颗粒包含80.75%w/w的羟丁酸钠、4.25%w/w的聚维酮K30和15%的微晶纤维素球。

[0165] 根据另一个特定的实施例,立即释放颗粒包含80.75%w/w的γ-羟基丁酸的钾盐、4.25%w/w的聚维酮K30和15%的微晶纤维素球。

[0166] 根据另一个特定的实施例,立即释放颗粒包含80.75%w/w的γ-羟基丁酸的钙盐、4.25%w/w的聚维酮K30和15%的微晶纤维素球。

[0167] 根据另一个特定的实施例,立即释放颗粒包含80.75%w/w的γ-羟基丁酸的镁盐、4.25%w/w的聚维酮K30和15%的微晶纤维素球。

[0168] 根据另一个实施例,通过将γ-羟基丁酸盐和聚维酮K30溶解于40/60w/w的水/乙醇混合物中,并将所得溶液喷雾于微晶纤维素球的表面来制备立即释放颗粒。

[0169] 改性释放组分的其它特征

[0170] 所述改性释放组分通常由通过用抑制γ-羟基丁酸盐立即释放的包衣(或包衣薄膜)包衣γ-羟基丁酸盐的立即释放颗粒获得的改性释放颗粒组成。在一个特定的子实施例

中,在 γ -羟基丁酸盐和改性释放包衣之间没有阻隔包衣。在一个子实施例中,所述改性释放组分包含颗粒,所述颗粒包含:(a) 惰性核;(b) 包衣;和(c) 插入在核和包衣之间的包含 γ -羟基丁酸盐的层。

[0171] 在一个特定的实施例中,改性释放组分包含时间依赖性释放机制和pH依赖性释放机制,通常包含选自氢化植物油和三硬脂酸甘油酯及其混合物的疏水性化合物和甲基丙烯酸共聚物的混合物。甲基丙烯酸共聚物的混合物优选在pH 7.5下基本上离子化。疏水性化合物通常具有等于或大于40℃的熔点。疏水性化合物和甲基丙烯酸聚合物的混合物通常构成包衣的大于80%、90%、95%或全部重量。

[0172] 特别合适的包衣由氢化植物油的混合物和甲基丙烯酸共聚物的混合物构成。各组分精确结构和量以及施加到颗粒上的包衣的量控制释放速率和释放触发。Eudragit™甲基丙烯酸共聚物,即甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物和甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物,具有pH依赖性溶解度:通常,触发活性成分从微粒中释放的pH通过选择合适的Eudragit™聚合物和其混合物来设定。在 γ -羟基丁酸盐改性释放微粒的情况下,触发释放的理论pH通常是5.6至6.97或6.9,更优选6.5直至6.9。“pH触发值”是指最小pH值,高于该pH值时聚合物发生溶解。

[0173] 在一个特定的子实施例中,疏水性化合物与甲基丙烯酸共聚物的混合物的重量比为0.67至2.33;最优选约1.5。

[0174] 特别合适的包衣由重量比为0.67至2.33,最优选为约1.5的氢化植物油和甲基丙烯酸共聚物的混合物构成,触发释放的理论pH为6.5直至6.97。

[0175] γ -羟基丁酸盐的改性释放颗粒通常具有100-1200微米、100-500微米、200-800微米、并且优选约320微米的体积平均直径。

[0176] 包衣通常可以表示包衣的改性释放颗粒总重量的10至50重量%、15至45重量%、20至40重量%或25至35重量%。优选地,包衣表示 γ -羟基丁酸盐改性释放颗粒总重量的25-30重量%。

[0177] 在一个特定实施例中, γ -羟基丁酸盐的改性释放颗粒的包衣层是通过将包含如前所定义的包衣组合物的溶液、悬浮液或分散液喷雾,特别是在流化床设备中喷雾到 γ -羟基丁酸盐的立即释放颗粒上,特别是如前所述的 γ -羟基丁酸盐的立即释放颗粒上来获得的。通常,包衣是通过在配备有Wurster或分隔管的流化床中并根据向上喷雾取向或底部喷雾来喷雾包衣赋形剂在热异丙醇中的溶液而形成的。

[0178] 根据一个特定实施例, γ -羟基丁酸盐的改性释放颗粒由体积平均直径为约95微米至约450微米的10.5%w/w的微晶纤维素球组成,所述微晶纤维素球上铺有混有3%w/w聚维酮™K30的56.5%w/w γ -羟基丁酸盐,并且最终涂有由18%w/w氢化植物油(Lubritab™或等同物)、4%Eudragit™ L100-55(甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物NF)和8%Eudragit™ S100(甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:2)NF)组成的包衣组合物,所有百分比都基于 γ -羟基丁酸盐的最终改性释放颗粒的总重量表示。

[0179] 根据一个特定实施例, γ -羟基丁酸盐的改性释放颗粒由体积平均直径为约95微米至约170微米的10.5%w/w的微晶纤维素球组成,所述微晶纤维素球上铺有混有3%w/w聚维酮™K30的56.5%w/w γ -羟基丁酸盐,并且最终涂有由18%w/w氢化植物油(Lubritab™或等同物)、4%Eudragit™ L100-55(甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物NF)和8%Eudragit™

S100 (甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物 (1:2) NF) 组成的包衣组合物,所有百分比都基于 γ -羟基丁酸盐的最终改性释放颗粒的总重量表示。

[0180] 根据一个特定实施例, γ -羟基丁酸盐的改性释放颗粒由体积平均直径为约95微米至约450微米的10.5%w/w的微晶纤维素球组成,所述微晶纤维素球上铺有混有3%w/w聚维酮™K30的56.5%w/w羟丁酸钠,并且最终涂有由18%w/w氢化植物油 (Lubritab™或等同物)、4%Eudragit™ L100-55 (甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物NF) 和8%Eudragit™ S100 (甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物 (1:2) NF) 组成的包衣组合物,所有百分比都基于羟丁酸钠的最终改性释放颗粒的总重量表示。

[0181] 根据一个特定实施例, γ -羟基丁酸盐的改性释放颗粒由体积平均直径为约95微米至约170微米的10.5%w/w的微晶纤维素球组成,所述微晶纤维素球上铺有混有3%w/w聚维酮™K30的56.5%w/w羟丁酸钠,并且最终涂有由18%w/w氢化植物油 (Lubritab™或等同物)、4%Eudragit™ L100-55 (甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物NF) 和8%Eudragit™ S100 (甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物 (1:2) NF) 组成的包衣组合物,所有百分比都基于羟丁酸钠的最终改性释放颗粒的总重量表示。

[0182] 根据另一个特定实施例, γ -羟基丁酸盐的改性释放颗粒由体积平均直径为约95微米至约450微米的11.3%w/w的微晶纤维素球组成,所述微晶纤维素球上铺有混有3.2%w/w聚维酮™K30的60.5%w/w γ -羟基丁酸盐,并且最终涂有由15%w/w氢化植物油 (Lubritab™或等同物)、0.75%Eudragit™ L100-55 (甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物NF) 和9.25%Eudragit™ S100 (甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物 (1:2) NF) 组成的包衣组合物。

[0183] 根据另一个特定实施例, γ -羟基丁酸盐的改性释放颗粒由体积平均直径为约95微米至约170微米的11.3%w/w的微晶纤维素球组成,所述微晶纤维素球上铺有混有3.2%w/w聚维酮™K30的60.5%w/w γ -羟基丁酸盐,并且最终涂有由15%w/w氢化植物油 (Lubritab™或等同物)、0.75%Eudragit™ L100-55 (甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物NF) 和9.25%Eudragit™ S100 (甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物 (1:2) NF) 组成的包衣组合物。

[0184] 根据另一个特定实施例, γ -羟基丁酸盐的改性释放颗粒由体积平均直径为约95微米至约450微米的11.3%w/w的微晶纤维素球组成,所述微晶纤维素球上铺有混有3.2%w/w聚维酮™K30的60.5%w/w羟丁酸钠,并且最终涂有由15%w/w氢化植物油 (Lubritab™或等同物)、0.75%Eudragit™ L100-55 (甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物NF) 和9.25%Eudragit™ S100 (甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物 (1:2) NF) 组成的包衣组合物。

[0185] 根据另一个特定实施例, γ -羟基丁酸盐的改性释放颗粒由体积平均直径为约95微米至约170微米的11.3%w/w的微晶纤维素球组成,所述微晶纤维素球上铺有混有3.2%w/w聚维酮™K30的60.5%w/w羟丁酸钠,并且最终涂有由15%w/w氢化植物油 (Lubritab™或等同物)、0.75%Eudragit™ L100-55 (甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物NF) 和9.25%Eudragit™ S100 (甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物 (1:2) NF) 组成的包衣组合物。

[0186] 溶出子实施例

[0187] 基于制剂的溶出性质定义另外的子实施例。因此,在一个子实施例中, (a) 当根据 USP 38<711>在溶出装置2中在900mL 0.05M磷酸二氢钾缓冲液pH 6.8中于37℃的温度和

75rpm的浆速度下测试时,所述组合物在3小时释放至少80%的其 γ -羟基丁酸盐,(b)当根据USP 38<711>在溶出装置2中在900mL的0.1N盐酸中于37℃的温度和75rpm的浆速度下测试时,所述组合物在1小时和3小时释放10%至65%的其 γ -羟基丁酸盐,和(c)在以750mL的0.1N盐酸开始2小时,然后切换至950mL的调节至pH 6.8的0.05M磷酸二氢钾缓冲液中的于37℃的温度和75rpm的浆速度下的溶出测试中,所述改性释放组分在3小时释放大于80%的其 γ -羟基丁酸盐。

[0188] 在另一个子实施例中,(a)当根据USP 38<711>在溶出装置2中在900mL的0.1N盐酸中于37℃的温度和75rpm的浆速度下测试时,所述立即释放组分在1小时释放大于80%的其 γ -羟基丁酸盐;(b)当根据USP 38<711>在溶出装置2中在900mL的0.1N盐酸中于37℃的温度和75rpm的浆速度下测试时,所述改性释放组分在1小时释放小于20%的其 γ -羟基丁酸盐;(c)当根据USP 38<711>在溶出装置2中在900mL 0.05M磷酸二氢钾缓冲液pH 6.8中于37℃的温度和75rpm的浆速度下测试时,所述改性释放组分在3小时释放大于80%的其 γ -羟基丁酸盐;和(d)在以750mL的0.1N盐酸开始2小时,然后切换至950mL的调节至pH 6.8的0.05M磷酸二氢钾缓冲液中的于37℃的温度和75rpm的浆速度下的溶出测试中,所述改性释放组分在3小时释放大于80%的其 γ -羟基丁酸盐。

[0189] 在另一个子实施例中,当根据USP 38<711>在溶出装置2中在900mL 0.05M磷酸二氢钾缓冲液pH 6.8中于37℃的温度和75rpm的浆速度下测试时,改性释放组分在1小时释放大于80%的其 γ -羟基丁酸盐。

[0190] 在优选的实施例中,根据本发明的 γ -羟基丁酸盐的制剂达到了以下体外溶出曲线:

[0191] (a)根据USP 38<711>在溶出装置2中在900mL的0.1N盐酸中于37℃的温度和75rpm的浆速度下测量,其特征在于溶出的 γ -羟基丁酸盐的百分比为:

[0192] (i)在1小时,40%至65%,

[0193] (ii)在3小时,40%至65%,

[0194] (iii)在8小时,47%至85%,

[0195] (iv)在10小时,大于或等于60%,

[0196] (v)在16小时,大于或等于80%,以及

[0197] (b)根据USP 38<711>在溶出装置2中在900mL 0.05M磷酸二氢钾缓冲液pH6.8中于37℃的温度和75rpm的浆速度下测量,其特征在于溶出的 γ -羟基丁酸盐的百分比为:

[0198] (i)在0.25小时,43%至94%,

[0199] (ii)在0.5小时,大于或等于65%,以及

[0200] (iii)在1小时,大于或等于88%。

[0201] 在优选的实施例中,根据本发明的 γ -羟基丁酸盐的制剂达到了以下体外溶出曲线:

[0202] (a)根据USP 38<711>在溶出装置2中在900mL的0.1N盐酸中于37℃的温度和75rpm的浆速度下测量,其特征在于溶出的 γ -羟基丁酸盐的百分比为:

[0203] (i)在1小时,40%至65%,

[0204] (ii)在3小时,40%至65%,

[0205] (iii)在8小时,大于或等于47%,

- [0206] (iv) 在10小时,大于或等于60%,
- [0207] (v) 在16小时,大于或等于80%,以及
- [0208] (b) 根据USP 38<711>在溶出装置2中在900mL 0.05M磷酸二氢钾缓冲液pH6.8中于37℃的温度和75rpm的浆速度下测量,其特征在于溶出的 γ -羟基丁酸盐的百分比为:
- [0209] (i) 在0.25小时,43%至94%,
- [0210] (ii) 在0.5小时,大于或等于65%,以及
- [0211] (iii) 在1小时,大于或等于88%。
- [0212] 在另一个优选的实施例中,根据本发明的 γ -羟基丁酸盐的制剂达到了以下体外溶出曲线:
- [0213] (a) 根据USP 38<711>在溶出装置2中在900mL的0.1N盐酸中于37℃的温度和75rpm的浆速度下测量,其特征在于溶出的 γ -羟基丁酸盐的百分比为:
- [0214] (i) 在1小时,40%至65%,
- [0215] (ii) 在3小时,40%至65%,
- [0216] (iii) 在8小时,47%至85%,
- [0217] (iv) 在10小时,大于或等于60%,
- [0218] (v) 在16小时,大于或等于80%,以及
- [0219] (b) 根据USP 38<711>在溶出装置2中在900mL 0.05M磷酸二氢钾缓冲液pH6.8中于37℃的温度和75rpm的浆速度下测量,其特征在于溶出的 γ -羟基丁酸盐的百分比为:
- [0220] (i) 在1小时,45%至67%,以及
- [0221] (ii) 在3小时,大于或等于65%。
- [0222] 在另一个优选的实施例中,根据本发明的 γ -羟基丁酸盐的制剂达到了以下体外溶出曲线:
- [0223] (a) 根据USP 38<711>在溶出装置2中在900mL的0.1N盐酸中于37℃的温度和75rpm的浆速度下测量,其特征在于溶出的 γ -羟基丁酸盐的百分比为:
- [0224] (i) 在1小时,40%至65%,
- [0225] (ii) 在3小时,40%至65%,
- [0226] (iii) 在8小时,大于或等于47%,
- [0227] (iv) 在10小时,大于或等于60%,
- [0228] (v) 在16小时,大于或等于80%,以及
- [0229] (b) 根据USP 38<711>在溶出装置2中在900mL 0.05M磷酸二氢钾缓冲液pH6.8中于37℃的温度和75rpm的浆速度下测量,其特征在于溶出的 γ -羟基丁酸盐的百分比为:
- [0230] (i) 在1小时,45%至67%,以及
- [0231] (ii) 在3小时,大于或等于65%。
- [0232] 在又一个子实施例中, (a) 在以750mL的0.1N盐酸开始2小时,然后切换至950mL的调节至pH 6.8的0.05M磷酸二氢钾缓冲液中的于37℃的温度和75rpm的浆速度下的溶出测试中,所述改性释放组分在3小时释放大于80%的其 γ -羟基丁酸盐;和 (b) 当根据USP 38<711>在溶出装置2中在900mL的0.1N盐酸中于37℃的温度和75rpm的浆速度下测试时,所述立即释放组分在1小时释放大于80%的其 γ -羟基丁酸盐。
- [0233] 在另一个子实施例中, (a) 7.5g剂量的组合物已经显示达到大于340hr·微克/mL

的平均AUC_{inf},以及小于由在标准化晚餐后约两小时以相等的分开剂量在t₀和t_{4h}施用的等剂量的羟丁酸钠立即释放液体溶液提供的平均C_{8h}的200% (任选50%至130%)的平均C_{8h},和(b) (i) 当根据USP 38<711>在溶出装置2中在900mL 0.05M磷酸二氢钾缓冲液pH 6.8中于37℃的温度和75rpm的浆速度下测试时,所述组合物在3小时释放至少80%的其γ-羟基丁酸盐;和(ii) 当根据USP 38<711>在溶出装置2中在900mL的0.1N盐酸中于37℃的温度和75rpm的浆速度下测试时,所述组合物在1小时和3小时释放10%至65%的其γ-羟基丁酸盐,和(c) 在以750mL的0.1N盐酸开始2小时,然后切换至950mL的调节至pH 6.8的0.05M磷酸二氢钾缓冲液中的在37℃的温度和75rpm的浆速度下的溶出测试中,所述改性释放组分在3小时释放大于80%的其γ-羟基丁酸盐。

[0234] 在又一个子实施例中,所述组合物包含立即释放和改性释放组分,其中(a) 当根据USP 38<711>在溶出装置2中在900mL的0.1N盐酸中于37℃的温度和75rpm的浆速度下测试时,所述立即释放组分在1小时释放大于80%的其γ-羟基丁酸盐;(b) 当根据USP 38<711>在溶出装置2中在900mL的0.1N盐酸中于37℃的温度和75rpm的浆速度下测试时,所述改性释放组分在1小时释放小于20%的其γ-羟基丁酸盐;(c) 当根据USP 38<711>在溶出装置2中在900mL 0.05M磷酸二氢钾缓冲液pH 6.8中于37℃的温度和75rpm的浆速度下测试时,所述改性释放组分在3小时释放大于80%的其γ-羟基丁酸盐;和(d) 在以750mL的0.1N盐酸开始2小时,然后切换至950mL的调节至pH 6.8的0.05M磷酸二氢钾缓冲液中的于37℃的温度和75rpm的浆速度下的溶出测试中,所述改性释放组分在3小时释放大于80%的其γ-羟基丁酸盐。

[0235] 在另一个子实施例中,(a) 当根据USP 38<711>在溶出装置2中在900mL 0.05M磷酸二氢钾缓冲液pH 6.8中于37℃的温度和75rpm的浆速度下测试时,所述组合物在3小时释放至少80%的其γ-羟基丁酸盐,和(b) 当根据USP 38<711>在溶出装置2中在900mL的0.1N盐酸中于37℃的温度和75rpm的浆速度下测试时,所述组合物在1小时和3小时释放10%至65%的其γ-羟基丁酸盐。

[0236] 在另一个子实施例中,所述组合物包含立即释放和改性释放组分,其中:(a) 当根据USP 38<711>在溶出装置2中在900mL 0.05M磷酸二氢钾缓冲液pH 6.8中于37℃的温度和75rpm的浆速度下测试时,所述组合物在3小时释放至少80%的其γ-羟基丁酸盐,(b) 当根据USP 38<711>在溶出装置2中在900mL的0.1N盐酸中于37℃的温度和75rpm的浆速度下测试时,所述组合物在1小时和3小时释放10%至65%的其γ-羟基丁酸盐,(c) 当根据USP 38<711>在溶出装置2中在900mL的0.1N盐酸中于37℃的温度和75rpm的浆速度下测试时,所述组合物在10小时释放大于60%的其γ-羟基丁酸盐,和(d) 在以750mL的0.1N盐酸开始2小时,然后切换至950mL的调节至pH 6.8的0.05M磷酸二氢钾缓冲液中的于37℃的温度和75rpm的浆速度下的溶出测试中,所述改性释放组分在3小时释放大于80%的其γ-羟基丁酸盐。

[0237] 药代动力学实施例和子实施例

[0238] 本发明的组合物还可以根据药代动力学定义,任选地与任何前述溶出或结构特征组合。因此,在一个药代动力学实施例或子实施例中,本发明提供一种γ-羟基丁酸盐的组合物,其中7.5g剂量的制剂已经显示达到大于340hr·微克/mL的平均AUC_{inf},以及小于由在标准化晚餐后约两小时以相等的分开剂量在t₀和t_{4h}施用的等剂量的羟丁酸钠立即释放液

体溶液提供的平均 C_{8h} 的200%的平均 C_{8h} 。

[0239] 在另一个药代动力学实施例或子实施例中,本发明提供一种 γ -羟基丁酸盐的组合物,其包含立即释放和改性释放部分,其中(a) 7.5g剂量的制剂已经显示达到大于 $340\text{hr} \cdot \text{微克/mL}$ 的平均 AUC_{inf} ,以及小于由在标准化晚餐后约两小时以相等的分开剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量的羟丁酸钠立即释放液体溶液提供的平均 C_{8h} 的200%的平均 C_{8h} ,和(b) (i) 当根据USP 38<711>在溶出装置2中在900mL 0.05M磷酸二氢钾缓冲液pH 6.8中于37℃的温度和75rpm的浆速度下测试时,所述制剂在3小时释放至少80%的其 γ -羟基丁酸盐;和(ii) 当根据USP 38<711>在溶出装置2中在900mL的0.1N盐酸中于37℃的温度和75rpm的浆速度下测试时,所述制剂在1小时和3小时释放10%至65%的其 γ -羟基丁酸盐,和(c) 在以750mL的0.1N盐酸开始2小时,然后切换至950mL的调节至pH 6.8的0.05M磷酸二氢钾缓冲液中的于37℃的温度和75rpm的浆速度下的溶出测试中,所述改性释放部分在3小时释放大于80%的其 γ -羟基丁酸盐。

[0240] 在本发明的任何实施例中,7.5g剂量的制剂已经显示达到小于由在标准化晚餐后约两小时以相等的分开剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量的羟丁酸钠立即释放液体溶液提供的平均 C_{8h} 的100%、75%、50%或45%的平均 C_{8h} 。可替代地或另外地,当在标准化晚餐后约两小时施用,当与以相等的分开剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量的羟丁酸钠立即释放液体溶液相比时,4.5g、6g、7.5g或9g剂量的制剂已经显示达到大于80%的相对生物利用度(RBA)。

[0241] 在另一个药代动力学实施例或子实施例中,7.5g剂量的组合物已经显示达到大于 $340\text{hr} \cdot \text{微克/mL}$ 的平均 AUC_{inf} 。在仍另一个药代动力学实施例或子实施例中,7.5g剂量的组合物已经显示达到大于 $340\text{hr} \cdot \text{微克/mL}$ 的平均 AUC_{inf} ,以及小于由在标准化晚餐后约两小时以相等的分开剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量的羟丁酸钠立即释放液体溶液提供的平均 C_{8h} 的130%的平均 C_{8h} 。在又一个药代动力学实施例或子实施例中,当在标准化晚餐后约两小时施用,当与以相等的分开剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量的羟丁酸钠立即释放液体溶液相比时,4.5g剂量的组合物已经显示达到大于80%的相对生物利用度(RBA)。

[0242] 治疗方法

[0243] 本发明进一步提供一种在有此需求的人类受试者中治疗可使用 γ -羟基丁酸盐治疗的病症的方法,所述方法包含向所述人类口服施用单次就寝剂量的量的 γ -羟基丁酸盐,该量相当于3.0至12.0g本发明制剂中的羟丁酸钠。本发明进一步提供通过在睡前口服施用治疗有效量的以本发明的新型 γ -羟基丁酸盐溶出特性为特征的 γ -羟基丁酸盐制剂来治疗1型和/或2型发作性睡病的方法。本发明的制剂可有效治疗1型或2型发作性睡病,其中所述发作性睡病的治疗被定义为减少白天过度嗜睡或减少猝倒发作的频率。治疗有效量通常包含3.0至12.0g的羟丁酸钠,更优选至9.0g的羟丁酸钠,并且最优选4.5、6.0、7.5或9.0g的羟丁酸钠的等效物。

[0244] 通常,所述方法包含打开包装的固体组合物,使固体组合物与合适的液体接触,将固体组合物和液体混合以形成混合物(例如,悬浮液),以及将混合物口服施用于有此需求的个体。可以将固体组合物添加到含有液体的玻璃或其它容器中,可以将固体组合物添加到玻璃或其它容器中,然后将液体添加到玻璃或其它容器中,或者可以将液体添加到包含固体组合物的包装中。然后将固体组合物和液体混合以形成混合物,其中混合包括搅拌、摇动、搅动、共混、倒置或用于混合组分的其它合适方式。液体通常是水(即自来水或饮

用水,其可以是静止的或起泡的,调味的或未调味的),但是可以使用其它液体(例如,果汁、碳酸苏打等)。与固体组合物混合的液体的量可以变化。例如,液体的量可以在约30mL至约100mL的范围内,或例如约50mL。

[0245] 实例

[0246] 实例1:在随后的实例中使用的制剂的制造方法。

[0247] 下面给出了随后实例中使用的两种制剂及其制造过程。这两种不同制剂的测试结果几乎没有区别。

[0248] 第一制剂

[0249] 表1a-1d提供了第一制剂的羟丁酸钠IR微粒、MR微粒以及IR和MR微粒的混合物的定性和定量组成。显示了IR和MR微粒的定性和定量组成的微粒的物理结构描绘于图1中。

[0250] 简而言之,如下制备羟丁酸钠立即释放(IR)微粒:将1615.0g羟丁酸钠和85.0g聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮K30-来自ISP的Plasdone™ K29/32)溶解在1894.3g无水乙醇和1262.9g水中。在流化床喷雾涂布机中将溶液完全喷雾到300g微晶纤维素球(Cellets™ 127)上。获得体积平均直径为约270微米的IR微粒。

[0251] 如下制备羟丁酸钠改性释放(MR)微粒:在78℃下,将22.8g Eudragit™ L100-55、45.8g Eudragit™ S100、102.9g氢化棉籽油(Lubritab™)溶解在1542.9g异丙醇中。在流化床喷雾涂布机中,以48℃的入口温度,约11g/min的喷雾速率和1.3巴的雾化压力将溶液完全喷雾到400.0g的上述羟丁酸钠IR微粒上。将MR微粒干燥两小时,其中入口温度设置为56℃。获得平均体积直径为约320微米的MR微粒。

[0252] 如下制备含有按其羟丁酸钠含量计算的MR和IR微粒的50:50混合物的成品组合物:混合353.36g上述IR微粒、504.80g上述MR微粒、14.27g苹果酸(D/L苹果酸)、6.34g黄原胶(来自凯可的Xantural™ 75)、9.51g角叉菜胶(来自FMC生物聚合物的Viscarin™ PH209)、9.51g羟乙基纤维素(来自亚什兰的Natrosol™ 250M)和4.51g硬脂酸镁。称量7.11g的单独样品(对应于4.5g剂量的羟丁酸钠,该剂量的一半为立即释放部分,并且剂量的另一半为改性释放部分)。

[0253] 表1a:IR微粒的组成

[0254]	组分	功能	每 2.25 g 剂量的量 (g)
	羟丁酸钠	药物物质	2.25
	微晶纤维素球	核	0.418
[0255]	聚维酮 K30	扩散包衣中的粘合剂和赋形剂	0.118
	乙醇	溶剂	加工期间除去
	纯净水	溶剂	加工期间除去
	总计		2.786

[0256] 表1b:MR微粒的组成

[0257]	组分	功能	每4.5g剂量的量 (g)
	IR微粒	MR微粒的核	2.786
	氢化植物油	包衣赋形剂	0.716

Eudragit™ L100-55	包衣赋形剂	0.159
Eudragit™ S100	包衣赋形剂	0.318
异丙醇	溶剂	加工期间除去
总计		3.981

[0258] 表1c:定性成品组合物

组分	功能	每 4.5 g 剂量的量 (g)
MR 微粒	羟丁酸钠的改性释放部分	3.981
IR 微粒	羟丁酸钠的立即释放部分	2.786
苹果酸	酸化剂	0.113
黄原胶	悬浮剂	0.050
羟乙基纤维素	悬浮剂	0.075
角叉菜胶	悬浮剂	0.075
硬脂酸镁	润滑剂	0.036
总计		7.116

[0260] 表1d:定量成品组合物

组分	功能	每 4.5 g 剂量的量 (g)
羟丁酸钠	药物物质	4.5
微晶纤维素球	核	0.836
聚维酮 K30	粘合剂	0.237
氢化植物油	包衣赋形剂	0.716
Eudragit™ L100-55	包衣赋形剂	0.159
Eudragit™ S100	包衣赋形剂	0.318
苹果酸	酸化剂	0.113
黄原胶	悬浮剂	0.050
羟乙基纤维素	悬浮剂	0.075
角叉菜胶	悬浮剂	0.075
硬脂酸镁	润滑剂	0.036
总计		7.116

[0263] 第二制剂

[0264] 第二制剂及其制造过程描述如下。简而言之,通过用顶涂层涂覆第一过程的IR微粒来制备羟丁酸钠立即释放(IR)微粒。如下制备微粒:将170.0羟乙基纤维素(来自Hercules的Klucel™ EF Pharm)溶解在4080.0g丙酮中。在流化床喷雾涂布机中,将溶液完全喷雾到1530.0g的第一过程的IR微粒上。获得体积平均直径为约298微米的IR微粒(参见表1e)。

[0265] 如第一过程所述制备羟丁酸钠改性释放(MR)微粒(参见表1b)。

[0266] 如下制备基于其羟丁酸钠含量含有MR和IR微粒的50:50混合物的成品组合物:混

合412.22g上述IR微粒、530.00g上述MR微粒、29.96g苹果酸(D/L苹果酸)、4.96g黄原胶(来自凯可的Xantural™ 75)、4.96g胶体二氧化硅(来自德固赛(Degussa)的Aerosil™ 200)和9.92g硬脂酸镁。称量7.45g的单独样品(对应于4.5g剂量的羟丁酸钠,该剂量的一半为立即释放部分,并且剂量的另一半为改性释放部分)(参见表1f和1e)。

[0267] 表1e:IR微粒的组成

组分	功能	每2.25g剂量的量(g)
羟丁酸钠	药物物质	2.25
微晶纤维素球	核	0.418
聚维酮K30	扩散包衣中的粘合剂和赋形剂	0.118
羟丙基纤维素	顶涂层	0.310
乙醇	溶剂	加工期间除去
纯净水	溶剂	加工期间除去
丙酮	溶剂	加工期间除去
总计		3.096

[0269] 表1f:定性成品组合物

组分	功能	每 4.5 g 剂量的量 (g)
MR 微粒	羟丁酸钠的改性释放部分	3.981
IR 微粒	羟丁酸钠的立即释放部分	3.096
苹果酸	酸化剂	0.225
黄原胶	悬浮剂	0.037
胶体二氧化硅	光滑剂	0.037
硬脂酸镁	润滑剂	0.075
总计		7.451

[0272] 表1g:定量成品组合物

组分	功能	每4.5g剂量的量(g)
羟丁酸钠	药物物质	4.5
微晶纤维素球	核	0.836
聚维酮K30	粘合剂	0.237
羟丙基纤维素	顶涂层	0.310
氢化植物油	包衣赋形剂	0.716
Eudragit™ L100-55	包衣赋形剂	0.159
Eudragit™ S100	包衣赋形剂	0.318
苹果酸	酸化剂	0.225
黄原胶	悬浮剂	0.037
胶体二氧化硅	光滑剂	0.037
硬脂酸镁	润滑剂	0.075
总计		7.451

[0274] 与第一制剂相比,第二制剂具有以下特征:相同的MR微粒,相同的IR微粒但带有顶涂层,增加量的苹果酸,仅一种悬浮剂(黄原胶)以及助流剂的存在。

[0275] 实例2:评价示例性制剂的溶解稳定性的方法。

[0276] 进行分析以评价与实例1中的第二制剂相对应的包装的制剂的溶出稳定性,所述制剂在立即释放颗粒中含有羟丁酸钠剂量的50%,并且在改性释放颗粒中含有羟丁酸钠剂量的50%。将制剂包装在含有2g硅胶干燥剂的DUMA™瓶中。根据USP 38<711>在溶出装置2中在0.1N盐酸中于37℃的温度和75rpm的浆速度下测试所述制剂。将单剂量单位倒入含有50mL自来水的容器中,并摇动以形成悬浮液。5分钟后,将悬浮液倒入含有840mL的0.1N HCl溶出介质的溶出容器中。然后使用10mL水冲洗容器,并且随后添加到溶出容器中。制剂样品在其制备后不久的第0个月进行测试,并且随后在40℃和75%相对湿度下储存1个月后进行测试。表2A(第0个月)和2B(2个月)报告了在不同时间点的溶出百分比,并描绘于图2中。

[0277] 表2A

时间(小时)	在t0时溶于0.1N HCl的百分比
0,0	0
0,3	50
0,5	51
1,0	51
1,5	52
2,0	52
3,0	52
4,0	53
6,0	55
8,0	69
10,0	88
12,0	95
16,0	97

[0279] 表2B

[0280]

时间（小时）	在 40°C/75%RH 1 个月后, 溶于 0.1N HCl 的百分比
0,0	0
0,3	51
0,5	51
1,0	52
1,5	52
2,0	52
3,0	53
4,0	54
6,0	54
8,0	59
10,0	75
12,0	89
16,0	97

[0281] 对于本实例及随后的实例,如果绝对值 $(t' - t_0)$ 小于 0.83 小时 (=50 分钟) 和/或在所有溶出采样时间溶出的 API 的差少于 10%, 则认为所述制剂在溶出测试中是稳定的。通过在溶出 50% (对应于立即释放部分中存在的羟丁酸钠剂量的百分比) 时在 y 轴上绘制一条水平线来确定 t_0 。然后在相隔两个小时的两个时间点之间的第 0 月释放曲线上绘制第一切线, 对应于最大释放速率。第一切线与水平线之间的交点指定为 t_0 。然后在由两个小时隔开的两个 (2) 时间点之间的第 1 月释放曲线上绘制第二切线, 对应于第 1 月释放曲线上的最大释放速率。第二切线与水平线之间的交点指定为 t' 。

[0282] 在本实例中, 仅 1 个月后, $t' - t_0$ 等于 0.9 小时, 大于预先指定的标准 0.83 小时 (=50 分钟)。另外, 在 t_{8h} 和 t_{10h} 溶出的 API 的差异大于 10%。因此, 所述包装中的制剂在溶出测试中被认为是不稳定的。

[0283] 尽管所述制剂在仅 1 个月后就显示出不稳定性, 但更典型地, 2 个月后溶出行为的演变将更能证明所述制剂的长期稳定性。因此, 如果在 40°C/75%RH 下至少 2 个月后: 绝对值 $(t' - t_0)$ 小于 0.83 小时 (=50 分钟) 和/或在任何溶出采样时间溶出的活性成分的差少于 10%, 则也可将所述制剂定义为稳定的。

[0284] 然而, 最优选地, 将在现实世界中的储存条件下在制剂的整个保质期内评价制剂。因此, 如果在 25°C/60%RH 或 30°C/65%RH 下至少 18 或 24 个月后: 绝对值 $(t' - t_0)$ 小于 0.83 小时 (=50 分钟) 和/或在任何溶出采样时间溶出的活性成分的差少于 10%, 则将所述制剂定义为稳定的。

[0285] 实例 3: 包装类型对溶出稳定性的影响的评价。

[0286] 为了确定包装类型对本发明制剂的溶出稳定性的影响, 将根据实例 1 制造的制剂 (第一制剂) 包装在各种容器中, 并根据实例 2 描述的方法通过溶出测试进行评价。表 3 中报告了测试结果:

[0287] 表3

	供应商（包装类型）	包装参数	如实例 2 所述的 $t'-t_0$	如实例 2 所述的最大 Δ （溶出的 API%） *
	Bischof & Klein（囊袋）	具有 9 μm ALU 箔的 PET / ALU / PE	0.24 小时（考虑了 3 个月的溶出数据）	2（考虑了 3 个月的溶出数据）
[0288]	Constantia（棒状包装）	具有 12 μm ALU 箔的 PET/ 粘合剂层 /ALU/共聚物，	0.1 小时（考虑了 3 个月的溶出数据）	4（考虑了 3 个月的溶出数据）
	LOG TM	瓶：H2002: 40 ml 白瓶. 33/400 MBF 20 盖：33 mm 白 CR 盖 + IHS 衬里	约 0.54 小时（考虑了 3 个月的溶出数据）	4（考虑了 3 个月的溶出数据）

	供应商（包装类型）	包装参数	如实例 2 所述的 $t'-t_0$	如实例 2 所述的最大 Δ （溶出的 API%） *
	Gerresheimer / DUMA TM w/o 干燥剂（瓶）	瓶：035030-3000 30 ml 瓶 盖：02827D-3000	约 2.02 小时（考虑了 2 个月的溶出数据）	17（考虑了 2 个月的溶出数据）
[0289]	Gerresheimer/含 2 g 干燥剂的 DUMA TM （瓶）	瓶：035030-3000 30 ml 瓶 盖（无干燥剂）：02827D-3000 干燥剂：2*1 g 硅胶 Minipax 或者 盖（含插入的干燥剂）：02827T-300T	0.9 小时（考虑了 1 个月的溶出数据）	12（考虑了 1 个月的溶出数据）
	Gerresheimer/DUMA TM ，含 2x1 g Minipax Intelisorb TM	瓶：035030-3000 30 ml 瓶 盖：02827D-3000 干燥剂：Intelisorb - 1.0 g IntelliSorb [®] MR-20	0.88（考虑了 1 个月的溶出数据）	11（1 个月的溶出数据）

[0290] *对应于在第0月和稳定性期间在给定的溶出采样时间溶出的API的最大差异（以%计）。

[0291] 图3、4和5分别示出了来自Bischof&Klein (德国Lengerich) 囊袋、Constantia棒状包装和LOG瓶的包装组合物的溶出曲线。根据实例2中表达的溶出标准和表3中列出的数据, 三种包装的组合物是稳定的。基于实例4中的附加实验, 示出了包含Gerresheimer Duma瓶 (含和不含干燥剂) 的包装的组合物的溶出曲线。

[0292] 实例4: 稳定湿度范围的确定。

[0293] 基于表明制剂吸收水分会影响制剂溶出曲线稳定性的早期研究, 进行了一项研究以确定包装制剂时的湿度是否会影响溶出稳定性。通过将药物单元在从干燥到潮湿的不同相对湿度条件下密封来将药物单元包装在囊袋中。不论密封时的相对湿度如何, 在40℃/75%RH下2个月后, 均未观察到溶出曲线的变化。

[0294] 基于这些结果, 确定包装内的湿度 (包括在储存期间湿度的任何进出) 决定溶出曲线的稳定性, 并进行测试以量化包装内的湿度对溶出曲线稳定性的影响。小型温度和湿度探头 (来自BioMerieux™的Tomprobe™) 用于评估不同类型包装内的相对湿度。

[0295] 在40℃/75%RH下启动了五项稳定性研究, 以提供已经研究过的不同包装类型的RH数据:

- [0296] • 来自BK (Bischof+Klein) 的密封铝囊袋 (PET/Al/PE)
- [0297] • 用儿童防护盖封闭的LOG™ H2002瓶 (带有低水蒸气渗透性的阻隔层)
- [0298] • 带有儿童防护盖的封闭DUMA™瓶
- [0299] • 带有2g干燥剂 (硅胶) 的封闭DUMA™瓶
- [0300] • 以及带有2g INTELISORB™干燥剂的封闭DUMA™瓶

[0301] 同时, 在稳定性研究期间确定溶出曲线, 以为实例3中含有的数据提供额外和补充的溶出数据。

[0302] 溶出曲线测试结果

[0303] 根据实例2中描述的方法评估溶出测试。测试结果报告在表4中。

[0304] LOG™ H2002瓶

[0305] 由于之前此包装在40℃/75%RH下3个月后观察到未改变的溶出曲线, 和6个月后观察到溶出曲线的加速 (图5), 因此决定确定溶出曲线和在3、4、5和6个月测量RH以确定RH上限。如图6所示, 在40℃/75%RH下3个月后, 出乎意料地观察到了溶出曲线的加速。因此, 在40℃/75%RH下3个月后的行为不稳定, 并且结论是在3个月下的RH太高以致无法以可重现的方式确保制剂稳定性。

[0306] 不含干燥剂的DUMA™瓶

[0307] 如图7所示, 此包装中的溶出曲线在40℃/75%RH下1个月是稳定的, 并且在2个月是不稳定的 (溶出曲线加速)。1个月和2个月后包装中的相对湿度的比较将有助于确定RH的上限。

[0308] 含2g硅胶的DUMA™瓶 (30ml)

[0309] 如图8所示, 1周后在该包装中观察到溶出曲线的减慢, 长达1个月没有溶出度曲线的进一步演变。1周后基于实例2中的标准判断溶出曲线不稳定。

[0310] 含2g Intelisorb的DUMA™瓶 (30ml)

[0311] 如图9所示, 1周后在该包装中观察到溶出曲线的减慢, 长达1个月没有溶出度曲线的进一步演变。1周后基于实例2中的标准判断溶出曲线不稳定。

[0312] 表4

供应商（包装类型）	包装参数	如实例 2 所述的 $t'-t_0$	如实例 2 所述的最大 Δ （溶出的 API%）
LOG™	瓶：H2O02: 40 ml 白瓶. 33/400 MBF 20 盖：33 mm 白 CR 盖 + IHS 衬里	约 2.60 小时（考虑 了 3 个月的数据）	22（考虑了 3 个月）
Gerresheimer/DUMA™ w/o 干燥剂（瓶）	瓶：035030-3000 30 ml 瓶 盖： 02827D-3000	约 2.02 小时（考虑 了 2 个月的溶出数 据）	17（考虑了 2 个月的 溶出数据）
Gerresheimer/DUMA™ ，含 2 g 干燥剂（瓶）	瓶：035030-3000 30 ml 瓶 盖（无干燥剂）： 02827D-3000 干燥剂：2*1 g 硅胶 Minipax 或者 盖（含插入的干燥 剂）： 02827T-300T	1.06 小时（考虑了 1 周的溶出数据）	12（考虑了 1 周的溶 出数据）
Gerresheimer/DUMA™ ，含 2x1 g Minipax Intelisorb™	瓶：035030-3000 30 ml 瓶 盖： 02827D-3000 干燥剂： Intelisorb - 1.0 g IntelliSorb® MR-20	1.04 小时（考虑了 1 周的溶出数据）	12（1 周的溶出数据）

[0314] 用T/RH探头测量RH

[0315] 如图10所示：

[0316] • 在40℃/75%RH下，在含硅胶干燥剂的瓶中相对湿度迅速下降，降至仅几个百分点，在1个月内略有增加。

[0317] • 在含Intellisorb™干燥剂的瓶中，相对湿度要高得多，并且随时间略有增加。

[0318] • 在囊袋中，相对湿度在6个月内平衡在接近40%的值。

[0319] • 在不含干燥剂的瓶中，相对湿度随时间逐渐增加。

[0320] 相对湿度与溶出稳定性之间的相关性

[0321] 关于溶出曲线稳定性的结论被绘制在图11中图10的相对湿度值上。

[0322] • 空心圆圈表示使用实例2中的标准认为药品溶出曲线稳定的时间点。

[0323] • 阴影圆圈表示由于溶出曲线减慢导致认为药品溶出曲线不稳定的时间点。

[0324] • 黑色实心圆圈表示由于溶出曲线加速导致认为药品溶出曲线不稳定的时间点。

[0325] 对于LOG瓶,虽然3个月后发生溶出曲线加速(图6),但在第一次稳定性研究中未观察到此类加速(图5)。

[0326] 基于此分析得出的结论是:如果满足以下条件,则在测试条件下溶出曲线不稳定并且包装不适合:

[0327] • 在40℃/75%RH下1周后,RH低于29%;或者

[0328] • 在40℃/75%RH的2个月内,RH高于54%

[0329] 实例5:包装的水蒸气渗透性与溶出曲线稳定性之间的相关性。

[0330] 基于表明某些包装中的溶出曲线稳定性而另一些包装中的溶出曲线不稳定性的较早研究,决定研究这些包装类型的水蒸气渗透性,并将水蒸气渗透性与药物溶出曲线稳定性相关联。我们确认:

[0331] • 如果包装具有足够不渗透性,则溶出曲线保持稳定,并且不需要干燥剂。相反,

[0332] • 如果水蒸气透过率太高,则会发生一些进水,从而导致溶出曲线加速(在没有干燥剂的情况下)。

[0333] 表5总结了所研究的不同包装类型的水蒸气透过率,以及如实例4中所报告的这些包装中的溶出曲线稳定性。数据基于制造商信息和申请人测试的混合,以及基于包装类型可比性的一些有限假设。测试结果基于在USP 38<671>下的测试,或预期通过在USP 38<671>下的测试产生。

[0334] 表5

供应商	项目	水蒸气透过率	溶出曲线稳定性*
[0335] Gerresheimer/DUM A™ w/o 干燥剂	瓶: 035030-3000 30 ml 瓶 盖: 02827D-3000	6.0-8.9 mg/天/l 平均值 = 7.0 mg/天/l	不稳定

供应商	项目	水蒸气透过率	溶出曲线稳定性*
[0336] Log™	瓶: H2002: 40 ml 白瓶. 33/400 MBF 20 盖: 33 mm 白 CR 盖 + IHS 衬里	平均值 = 1 mg/天/l	稳定
Bischof & Klein (囊袋)	具有 9 μm ALU 箔的 PET/ALU/PE	平均值 = 0.6 mg/天/l	稳定
Constantia (棒状包装)	具有 12 μm ALU 箔的 PET/粘合剂层 /ALU/共聚物	平均值= 0.3 mg/天/l	稳定

[0337] *如实例2所解释的,如果在40℃/75%RH下2个月后,绝对值($t' - t_0$)小于0.83小时(=50分钟)和/或在所有溶出采样时间溶出的活性成分的差少于10%,则判断包装的制剂稳定。

[0338] 实例6:包衣组成、包装/RH和溶出曲线稳定性之间的关系。

[0339] 还使用实例2中报道的方法,在40℃/75%RH下研究了替代制剂的稳定性。

[0340] • 在含干燥剂的Gerresheimer DUMA™瓶(瓶:035030-3000 30ml瓶/盖(含插入的2g硅胶干燥剂))中:02827T-300T,确定在2个月内溶出曲线是否发生减慢;以及

[0341] • 在Bischof&Klein囊袋中检查3个月内的溶出曲线稳定性。

[0342] 针对以下评估溶出曲线:

[0343] • 具有MR组合物的IR/MR羟丁酸盐制剂,所述组合物包含pH依赖性聚合物Eudragit™ L100-55/Eudragit™ S100,但与实例1中所述的制剂相比比例不同

[0344] • 具有MR组合物的IR/MR羟丁酸盐制剂,所述组合物包含Lubritab™,包衣中的含量与60%Lubritab™不同;

[0345] • IR/MR羟丁酸盐制剂,其中IR羟丁酸盐含量低于剂量的50%。

[0346] 表6报告了上述测试的结果:

[0347] 表6

[0348]	与实例 1 中所述的制剂相比的制剂组成差异	包装	如实例 2 所述的 $t'-t_0$	如实例 2 所述的最大 Δ (溶出的 API%)
参考制剂: 实例 1 中的第二制剂				

[0349]

与实例 1 中所述的制剂相比的制剂组成差异	包装	如实例 2 所述的 $t'-t_0$	如实例 2 所述的最大 Δ (溶出的 API%)
MR 包衣组合物: 60% Lubritab/40% [Eudragit L100-55/S100 1:14] MR 包衣占 γ -羟基丁酸盐的 MR 颗粒总重量的 25 重量%	含干燥剂的瓶	1.5 小时 (考虑了 1 个月的溶出数据)	13% (考虑了 1 个月的溶出数据)
参考制剂: 实例 1 中的第一制剂			
MR 包衣组合物: 60% Lubritab/40% [Eudragit L100-55/S100 1:14] MR 包衣占 γ -羟基丁酸盐的 MR 颗粒总重量的 25 重量%	囊袋	约 0.05 小时 (考虑了 3 个月的溶出数据)	3% (考虑了 3 个月的溶出数据)
	含干燥剂的瓶	0.59 小时 (考虑了 1 个月的溶出数据)	14% (考虑了 1 个月的溶出数据)
MR 包衣组合物: 60% Lubritab/40% [Eudragit L100-55/S100 1:0.2]	囊袋	0.20 小时 (考虑了 3 个月的溶出数据)	3% (考虑了 3 个月的溶出数据)
	含干燥剂的瓶	1.40 小时 (考虑了 1 个月的溶出数据)	14% (考虑了 1 个月的溶出数据)
MR 包衣组合物: 60% Lubritab/40% [Eudragit L100-55/S100 1:1.14] MR 微粒占剂量的 70%	囊袋	0.15 小时 (考虑了 3 个月的溶出数据)	6% (考虑了 3 个月的溶出数据)
	含干燥剂的瓶	1.10 小时 (考虑了 1 个月的溶出数据)	20% (考虑了 1 个月的溶出数据)
MR 包衣组合物: 40% Lubritab/60% [Eudragit L100-55/S100 1:2] MR 包衣占 γ -羟基丁酸盐的 MR 颗粒总重量的 40 重量%	囊袋	约 0.55 小时 (考虑了 3 个月的溶出数据)	7% (考虑了 3 个月的溶出数据)
	含干燥剂的瓶	2.57 小时 (考虑了 1 个月的溶出数据)	34% (考虑了 1 个月的溶出数据)
MR 包衣组合物: 70% Lubritab/30% [Eudragit L100-55/S100 1:2] MR 包衣占 γ -羟基丁酸盐的 MR 颗粒总重量的 25 重量%	囊袋	约 0.13 小时 (考虑了 3 个月的溶出数据)	5% (考虑了 3 个月的溶出数据)
	含干燥剂的瓶	1.30 小时 (考虑了 3 个月的溶出数据)	12% (考虑了 3 个月的溶出数据)

[0350] 对于包装在囊袋和含干燥剂的瓶中的组合物,图12和图13分别示出了在包衣中具

有40%Lubritab的包含MR包被微粒的组合物的溶出曲线。当通过实例2中的标准评价时,囊袋中的所有包装的组合物是稳定的,而在含干燥剂的瓶中的组合物都不稳定。

[0351] 实例7:基于包装类型的化学和溶出曲线稳定性。

[0352] 在30℃/65%RH下进行的三项稳定性研究期间,使用以下各种包装类型研究实例1的第一制剂的化学稳定性和溶出曲线稳定性:

[0353] • 无干燥剂的DUMA™瓶

[0354] • 在盖内含2g硅胶干燥剂的DUMA™瓶

[0355] • 无干燥剂的热密封的REXAM™瓶 (REXAM 30410HDPE Blanc 60ml/盖:REXAM 28/400FG PP BLANC Word FS M-1衬里)

[0356] 每个实验均评价了4.50g剂量制剂的稳定性。初始制剂水含量为1.2%。初始降解物小于0.05%。表7a报告了在30℃/65%RH条件下的化学稳定性测试结果:

[0357] 表7a

	T ₀			T _{12个月}			T _{18个月}		
	剂量	降解物%	水%	剂量	降解物%	水%	剂量	降解物%	水%
[0358]	无干燥剂的DUMA™瓶	4.52 g	<0.05	4.11g	0.94	2.5	4.27g	1.17	3.8
	在盖内含2g硅胶干燥剂的DUMA™瓶			4.49g	<0.05	0.9	4.49g	<0.05	0.9
	无干燥剂的热密封的REXAM™瓶			4.19g	0.79	2.5	4.15g	1.04	3.9

[0359] 可以看出,在瓶内的相对湿度保持最低时,在这些实验中唯一保持化学稳定的包装制剂是在含干燥剂的瓶中的制剂。

[0360] 溶出测试的结果描绘于图14、15和16中,可以观察到:

[0361] • 无干燥剂的DUMA™瓶的溶出曲线加速(图14);

[0362] • 在盖中含干燥剂的DUMA™瓶的溶出曲线减慢(图15);以及

[0363] • 无干燥剂的热密封的REXAM™瓶的溶出曲线加速(图16)。

[0364] 根据实例2中所述的溶出稳定性标准,三种包装的组合物在30℃/65%RH下18个月后均没有稳定的溶出曲线,如表7b所示。

[0365] 表7b

[0366]	供应商（包装类型）	包装参数	如实例 2 所述的 $t'-t_0$	如实例 2 所述的最大 Δ （溶出的 API%）
	Gerresheimer/DUM A™ w/o 干燥剂(瓶)	瓶： 035030-3000 30 ml 瓶 盖： 02827D-3000	约 2.1h	14
	Gerresheimer / DUMA™, 含 2 g 干燥剂（瓶）	瓶： 035030-3000 30 ml 瓶 盖（具有插入的干燥剂）： 02827T-300T	1.13h	16
	Rexam/REXAM™ 瓶 热密封 w/o 干燥剂	瓶： 30410 HDPE Blanc 60 ml/ 盖： 28/400 FG PP BLANC Word FS M-1 衬里)	约 1.8h	12

[0367] 先前已在40℃/75%RH下进行的两次稳定性研究期间研究了在上述3种包装中的2种中的实例1的第一制剂的稳定性：

[0368] • 无干燥剂的DUMA™瓶

[0369] • 在盖中含干燥剂的DUMA™瓶

[0370] 在实例4中已经讨论了2种包装的组合物的溶出曲线稳定性(参见图7:无干燥剂的DUMA™瓶和图8:在盖中含干燥剂的DUMA™瓶)。两种包装的组合物在40℃/75%RH下2个月后均没有稳定的溶出曲线。

[0371] 与溶出曲线评估同时,还评价了包装制剂的化学稳定性。在无干燥剂的DUMA™瓶中,在40℃/75%RH下2个月后形成的降解物的量为0.4%。在盖中含干燥剂的DUMA™瓶中,在40℃/75%RH下2个月后形成的降解物的量少于0.05%。

[0372] 对于4.50g剂量的制剂,还在具有9μm ALU箔的Bischof&Klein PET/ALU/PE囊袋中研究了实例1的第一制剂的化学稳定性和溶出曲线稳定性。初始制剂水含量为1.0%。初始降解物小于0.05%。在30℃/65%RH下18个月后,制剂水含量等于0.8%,并且降解产物的量为0.1%。

[0373] 溶出测试的结果描绘于图17中,其中根据实例2中所述的溶出标准,可以观察到包装的组合物在30℃/65%RH下18个月后具有稳定的溶出曲线。

[0374] 表7c

[0375]	供应商（包装类型）	包装参数	如实例 2 所述的 $t'-t_0$	如实例 E 所述的最大 Δ （溶出的 API%） *
	Bischof & Klein（囊袋）	具有 9μm ALU 箔的 PET/ALU/PE	0.65h	4

[0376] 实例8. 根据实例1的第二制剂的体内药代动力学研究

[0377] 根据FDA 2003年3月关于《口服施用药品生物利用度和生物等效性研究-一般注

意事项》的工业指南中所述的原则,在健康的人类志愿者体内进行了药代动力学测试。所有测试均在受试者吃完标准晚餐后两小时后进行。**XYREM®**剂量以间隔四个小时的两个均等剂量施用。如实例1的第二制剂中所述制造所有其它测试剂量。标准晚餐由25.5%的脂肪、19.6%的蛋白质和54.9%的碳水化合物组成。

[0378] 实例1的第二制剂以4.5g每晚一次的剂量给予,而不是以间隔4小时的每晚两次(2x 2.25g)的标准**XYREM®**剂量给予,这产生了与**XYREM®**截然不同的药代动力学曲线,如图18所示。如以下总结的(表8a和8b),与初始**XYREM®**剂量相比,相当于每晚两次剂量的**XYREM®** (2x 2.25g)的4.5g夜间剂量的本发明的成品组合物提供稍低的羟丁酸钠总暴露量和较晚的中值 T_{max} 。相对生物利用度约为88%。根据本发明的组合物避免了**XYREM®**的高的第二剂量峰浓度,并且因此在实现相当的平均 C_{8h} 时,没有表现出剂量之间的实质性浓度波动。

[0379] 表8a. 第二制剂与**XYREM®**的成品组合物的药代动力学参数

	平均 C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) (% CV)	平均 AUCinf ($\text{h}\cdot\mu\text{g/mL}$)	中值 T_{max} (小时) (min-max)
[0380] 第二制剂 4.5 g	44.35 (38)	188.88 (44)	1.5 (0.5-4)
XYREM® 2 x 2.25 g	第一剂量: 33.41 (41) 第二剂量: 65.91 (40)	214.32 (48)	第一剂量: 1.00 (0.5-2) 第二剂量: 4.50 (4.33-6.5)

[0381] 表8b. γ -羟基丁酸盐的平均血浆浓度(微克/mL) 与第二制剂和**XYREM®**的时间

时间 (小时)	第二制剂 4.5 g (餐后 2 小时) 合并平均值 (N=26)	第二制剂 6.0 g (餐后 2 小时) 合并平均值 (N=19)	第二制剂 7.5 g (餐后 2 小时) (N=11)	XYREM® (2 x 2.25 g) 部分 I (N=15)
[0382] 0	0.00	0.00	0.00	0.00
0.5	29.31	36.44	43.19	27.44
1	34.93	49.97	63.32	28.97

[0383]

1.5	36.63	54.66	73.40	26.12
2	36.78	54.82	67.96	21.11
2.5	33.35	53.05	66.59	NA
3	30.28	50.25	62.13	13.93
3.5	27.30	47.22	59.45	10.25
4	23.66	43.06	57.40	6.92
4.5	19.89	39.13	50.85	57.33
5	16.55	34.28	45.09	52.27
5.5	13.62	32.11	44.94	43.55
6	12.40	25.84	42.36	35.20
6.5	11.25	22.36	41.02	27.44
7	11.27	18.07	40.76	19.36
7.5	9.65	15.41	35.83	13.88
8	6.86	12.80	30.94	9.24
10	1.08	2.38	7.99	2.64
12	NC	0.52	1.47	NC

[0384] NC: 未计算

[0385] 还测试了单次6g剂量的第二制剂的药代动力学曲线,发现具有与4.5g剂量相似的药代动力学曲线。图19提供了在相同的7名受试者中单次4.5g或6g剂量的第二制剂的药代动力学曲线比较。还获得了7.5g剂量的第二制剂的药代动力学曲线。图20和表8c提供了单次4.5g、6g和7.5g剂量的数据,显示了对与剂量强度有关的T_{max}、C_{max}、C_{8h}、AUC_{8h}和AUC_{inf}的影响。7.5g剂量获得的平均C_{8h}约等于31微克/mL,其表示以2x 3.75g给药的XYREM®所获得的C_{8h}的约128.5%,根据公开数据推断其为约24.07微克/mL。7.5g剂量实现的AUC_{8h}与AUC_{inf}的比约为0.89,而4.5g和6g剂量实现的AUC_{8h}与AUC_{inf}的比分别为0.83和0.93。

[0386] 表8c. 4.5g、6g和7.5g的第二制剂的药代动力学参数

[0387]

第二制剂	平均 C _{max}	平均 AUC _{inf}	平均 AUC _{8h}	中值 T _{max}	平均 C _{8h}
4.5 g	44.35 (38)	188.88 (47)	174.68 (48)	1.5 (0.5-4)	6.86 (84)
6 g	65.46 (35)	307.34 (48)	290.97 (47)	3 (0.5-5.5)	12.8 (82)
7.5 g	88.21 (30)	454.99(34)	404.88 (31)	2 (0.5-6)	30.94 (34)

[0388] 图21和表8d比较了7.5g第二制剂获得的药代动力学参数AUC_{inf}和C_{8h}与2x 4.5g,即9g总剂量的XYREM®计算出的相同参数。数据表明,每晚一次给予的7.5g剂量的根据本发明制剂表现出与以两个单独等剂量给予的9g XYREM®相似的PK曲线。

[0389] 表8d. 与2x 4.5g XYREM®相比的7.5g第二制剂的药代动力学参数

[0390]

	平均 C _{8h} (μg/mL)	平均 AUC _{inf} (μg/mL*h)	组合物 AUC _{inf} 与 Xyrem® AUC _{inf} 的比例 (%)	组合物 C _{8h} 与 Xyrem® C _{8h} 的比例 (%)
XYREM® 2 x 4.5 g	28.9	518	NA	NA
第二制剂 7.5 g	30.9	455	88%	107%

[0391] 实例9. 根据实例1的第一制剂的两个不同批次大小的体内比较

[0392] 在健康志愿者中进行比较、开放标签、随机、单剂量、交叉研究以评价如实例1所述制备的第一制剂的2个不同批次大小(等级1和等级2), 剂量为4.5g, 晚餐后两小时施用。如图25所描绘的, 将22位受试者以1:1的比例随机分配到一个治疗序列, 并分配给以下治疗序列之一:

[0393] -4.5g FT218批次等级1(周期1), 然后4.5g FT218批次等级2(周期2), 或

[0394] -4.5g FT218批次等级2(周期1), 然后4.5g FT218批次等级1(周期2)

[0395] 给药之间存在至少3天的洗脱期。22名和21名健康志愿者分别接受了等级1和等级2批次(一名受试者在第一期后停止研究, 并且仅接受FT218等级1)。在给药前、给药后10和20分钟以及给药后0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、7、8、10、12和14小时的每个时段采集血浆中羟丁酸钠药代动力学的血液样品。使用非房室分析从羟丁酸钠的血浆浓度-时间数据中计算PK参数。

[0396] 下表9a和9b中所示的数据(平均PK参数和血浆浓度)以及图26证明了根据本发明的等级1和等级2制剂表现出相似的PK曲线。

[0397] 表9a. 平均PK参数

[0398]

FT218	平均 C _{max} (μg/mL) (% CV)	平均 AUC _{inf} (μg/mL*h) (% CV)	平均 AUC _{0-8h} (μg/mL*h) (% CV)	中值 T _{max} (小时) (min-max)	平均 C _{8h} (μg/mL) (% CV)
4.5 g 等 级 1	47.9 (37)	200 (45)	194 (44)	1.5 (0.33-3.5)	5.1 (140)
4.5 g 等 级 2	52.5 (32)	219 (44)	215 (42)	1.5 (0.33-4.5)	3.7 (186)

[0399] 表9b. 平均血浆浓度(微克/mL)

[0400]

时间 (小时)	等级 1 4.5 g (餐后 2 小时) (N=22)	等级 2 4.5 g (餐后 2 小时) (N=21)
0	0	0
0.17	22.9	24.6
0.33	36.3	38.3
0.5	36.7	39.8
1	41.7	44.0
1.5	44.5	47.2
2	43.0	46.6
2.5	38.9	41.9
3	32.9	36.6
3.5	28.7	34.0
4	23.9	28.8
4.5	20.7	24.8
5	16.9	20.6
5.5	14.0	17.9
6	11.5	14.4
7	8.5	8.2
8	5.1	3.7
10	1.6	NC
12	NC	NC
14	NC	NC

[0401] NC: 未计算

[0402] *****

[0403] 在本申请中,引用了各种出版物。这些出版物的公开内容以其整体特此通过引用并入本申请,以便更充分地描述本发明所属的技术领域。对于本领域技术人员将显而易见的是,在不脱离本发明的范围或精神的情况下,可以对本发明进行各种修改和变型。通过考虑本文公开的本发明的说明书和实践,本发明的其它实施例对于本领域技术人员将是显而易见的。说明书和实例旨在仅被认为是示例性的,本发明的真实范围和精神由所附权利要求书指示。

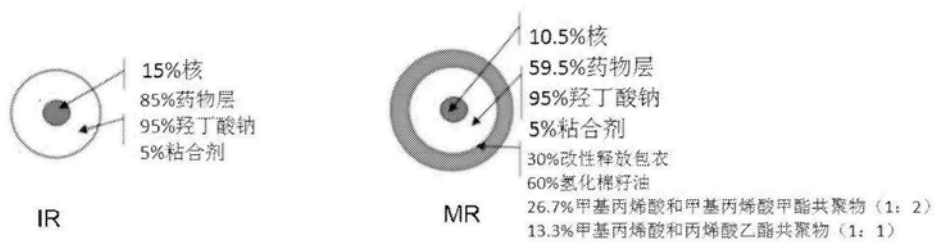


图1

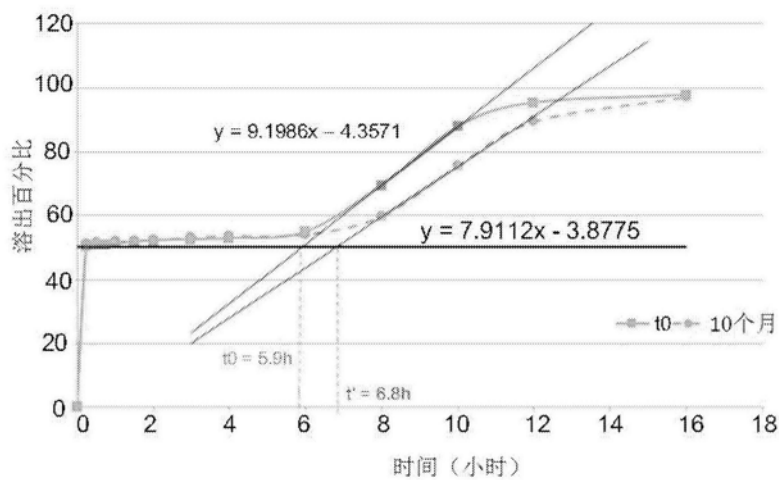


图2

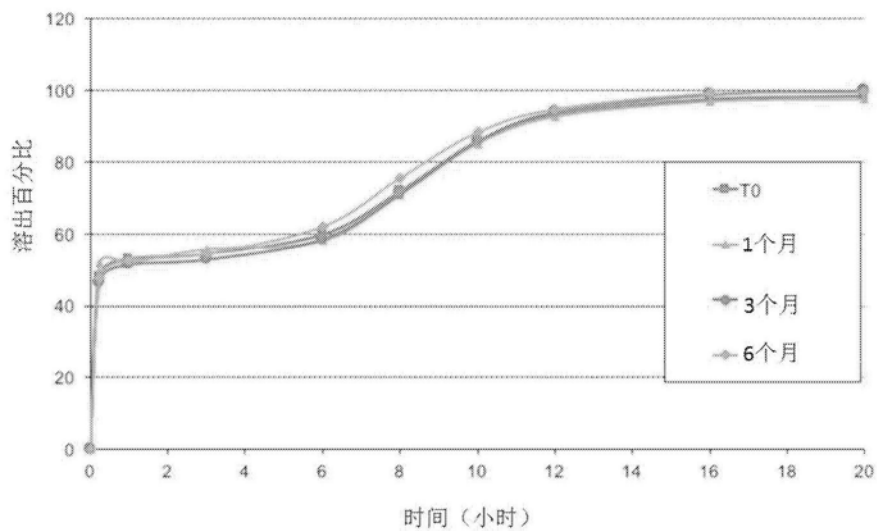


图3

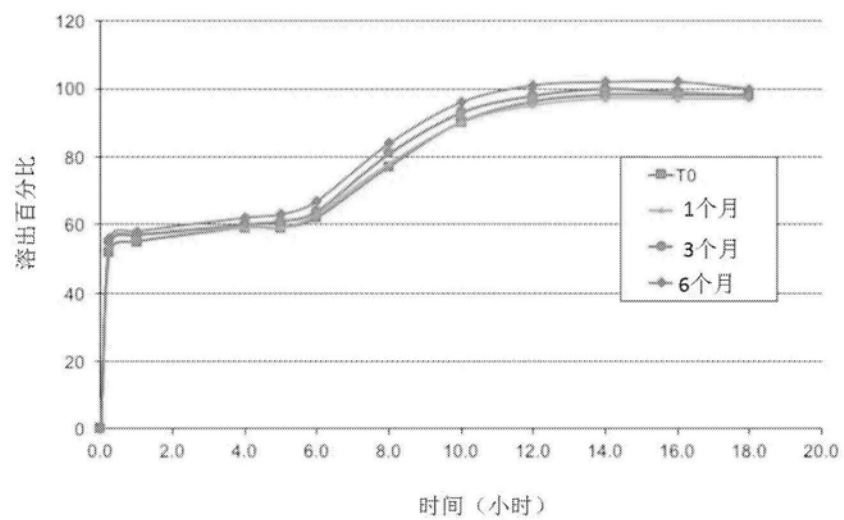


图4

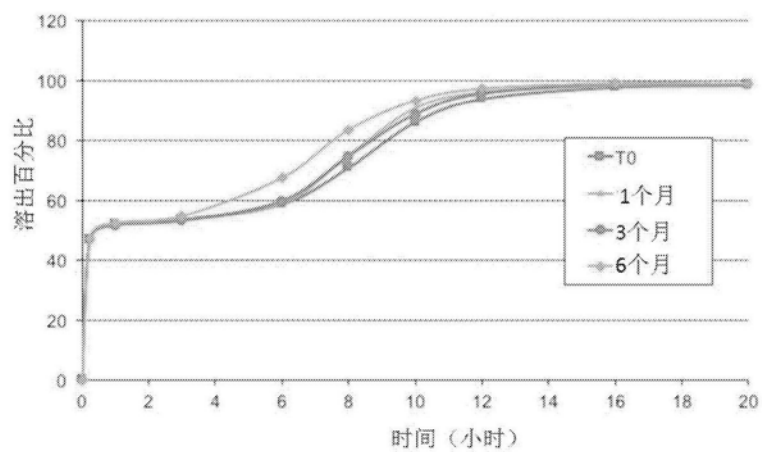


图5

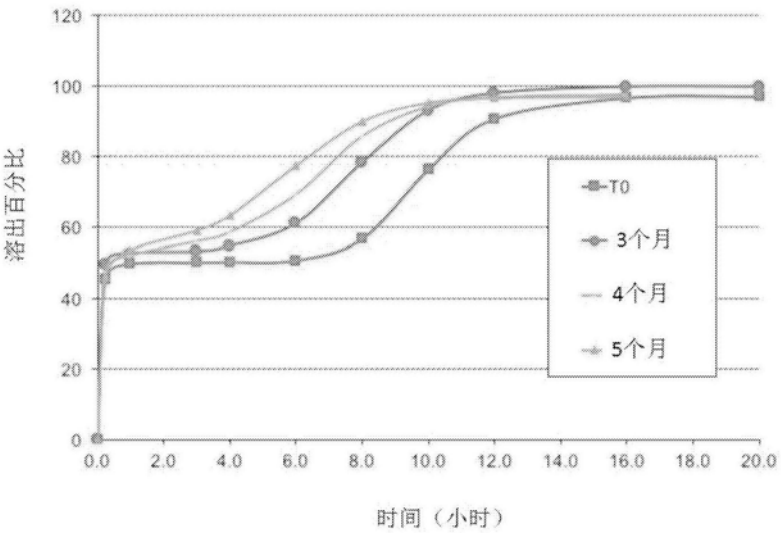


图6

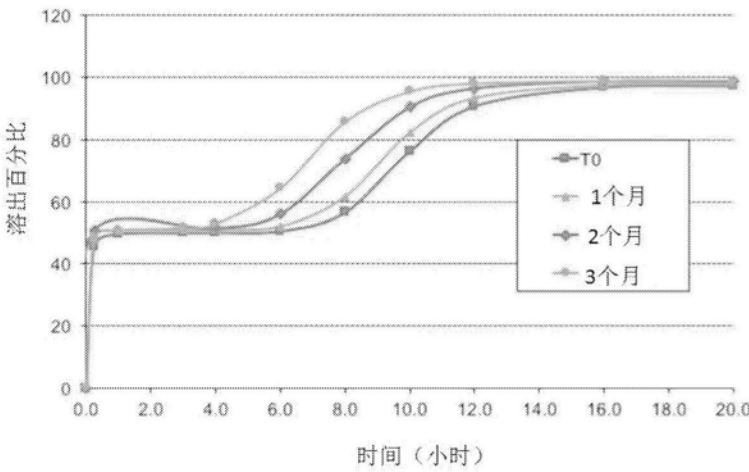


图7

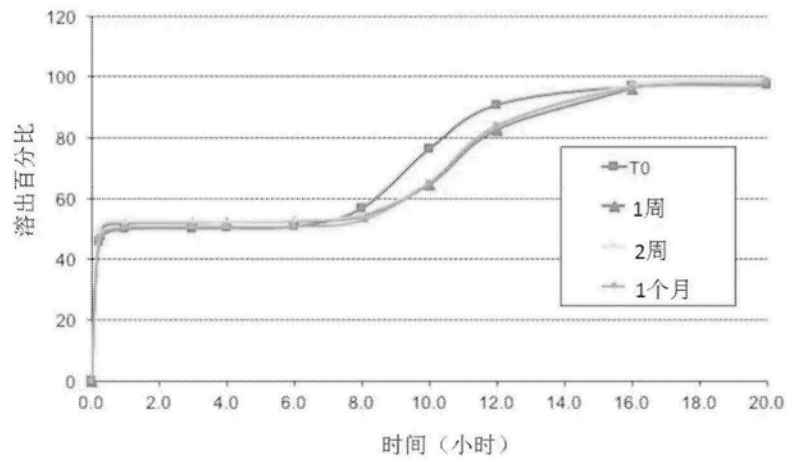


图8

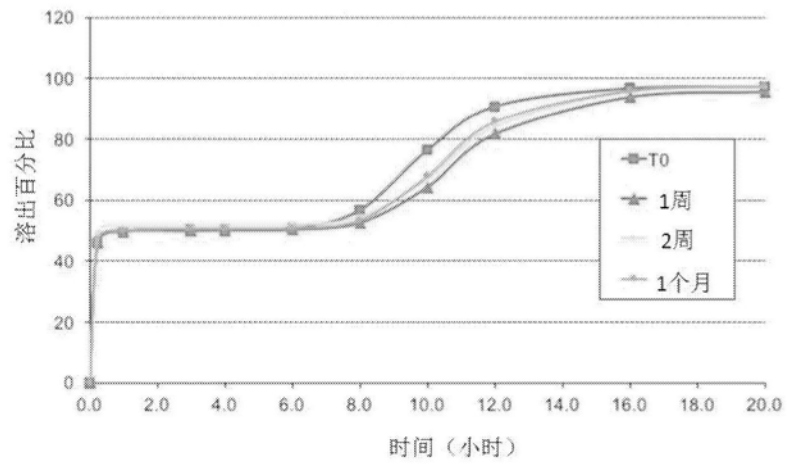


图9

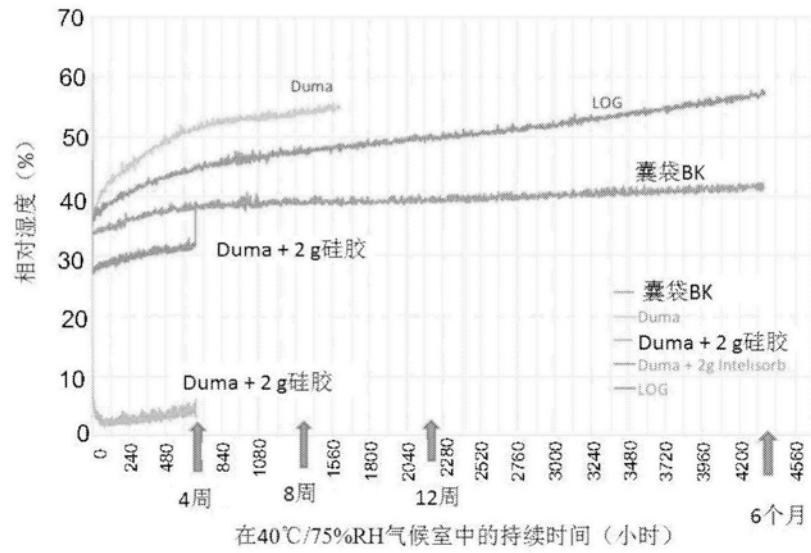


图10

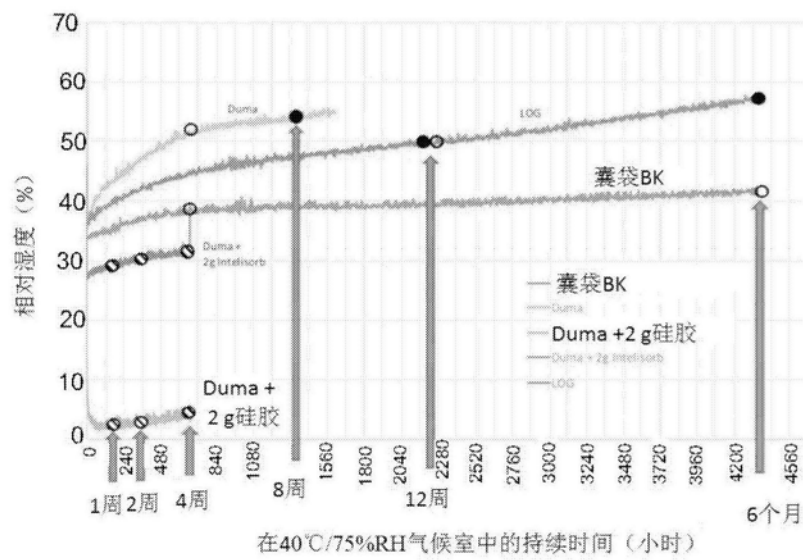


图11

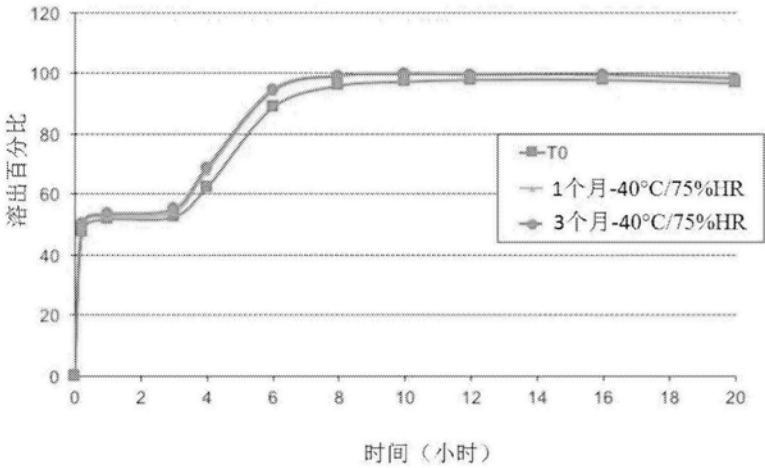


图12

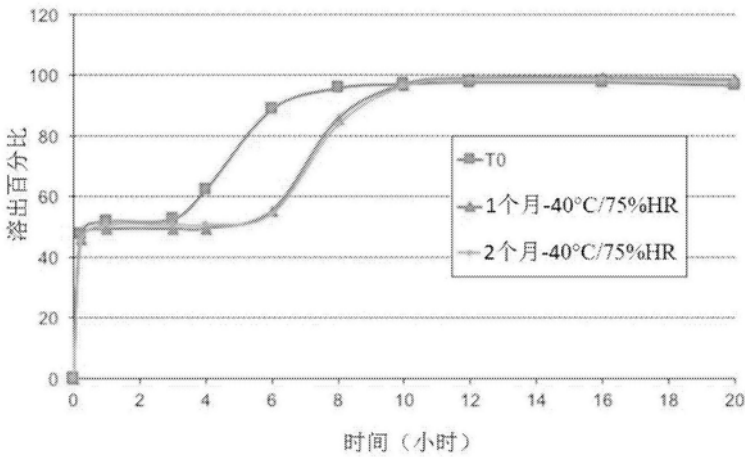


图13

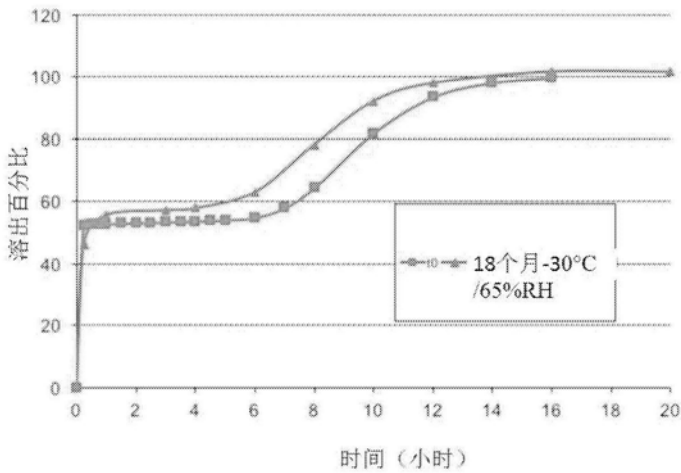


图14

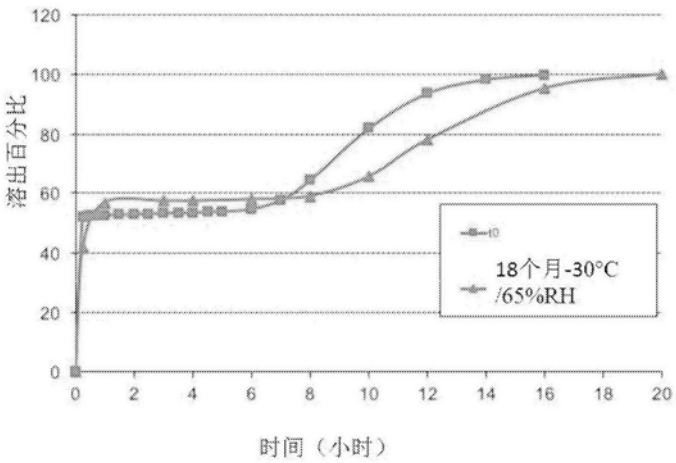


图15

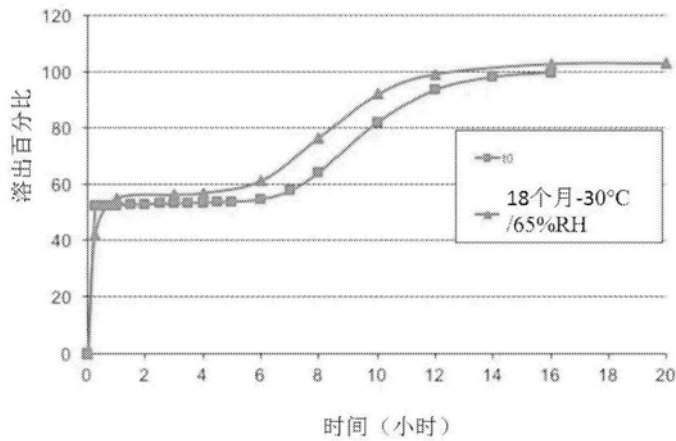


图16

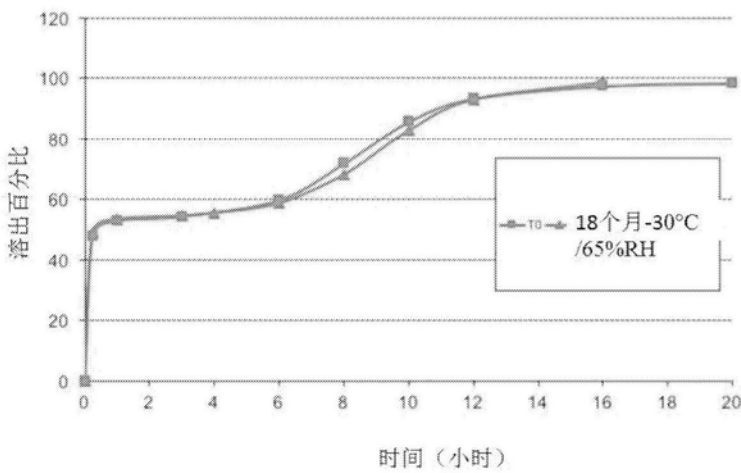


图17

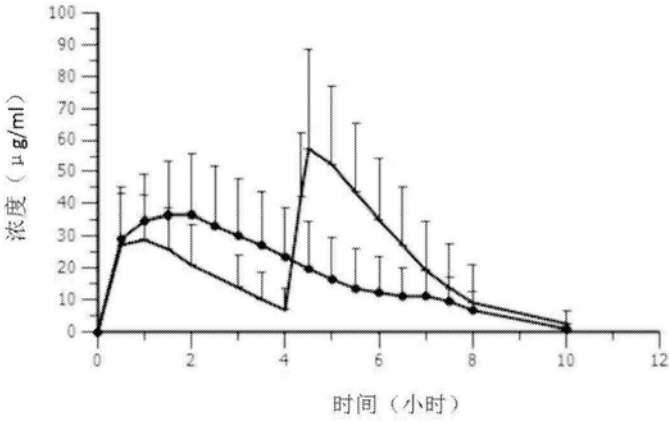


图18

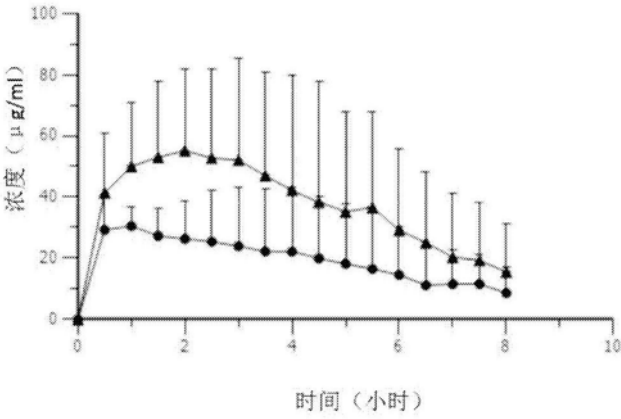


图19

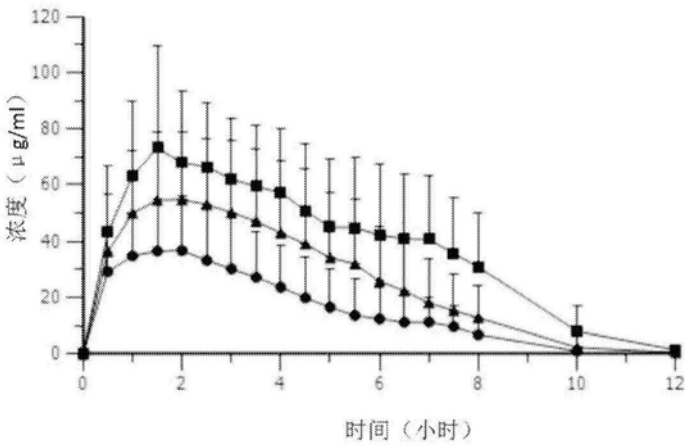


图20

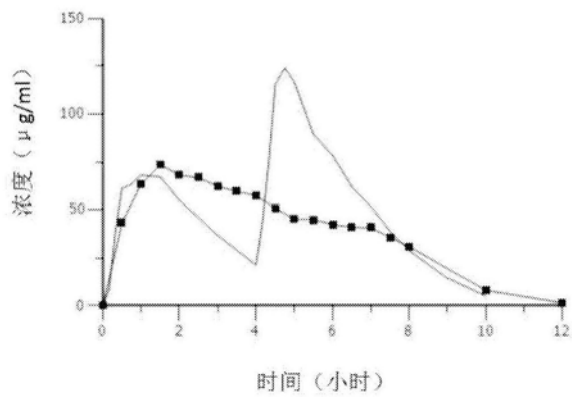


图21

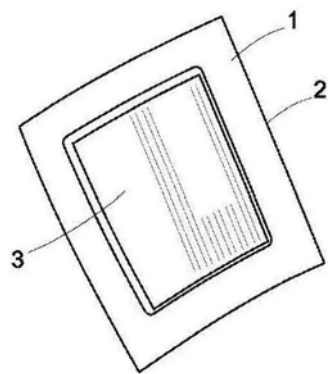


图22A

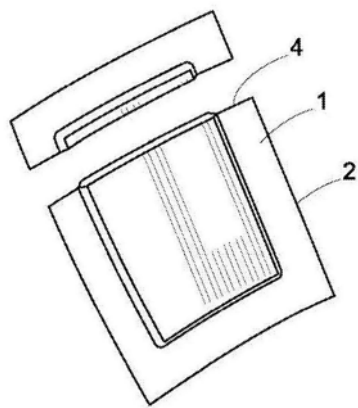


图22B

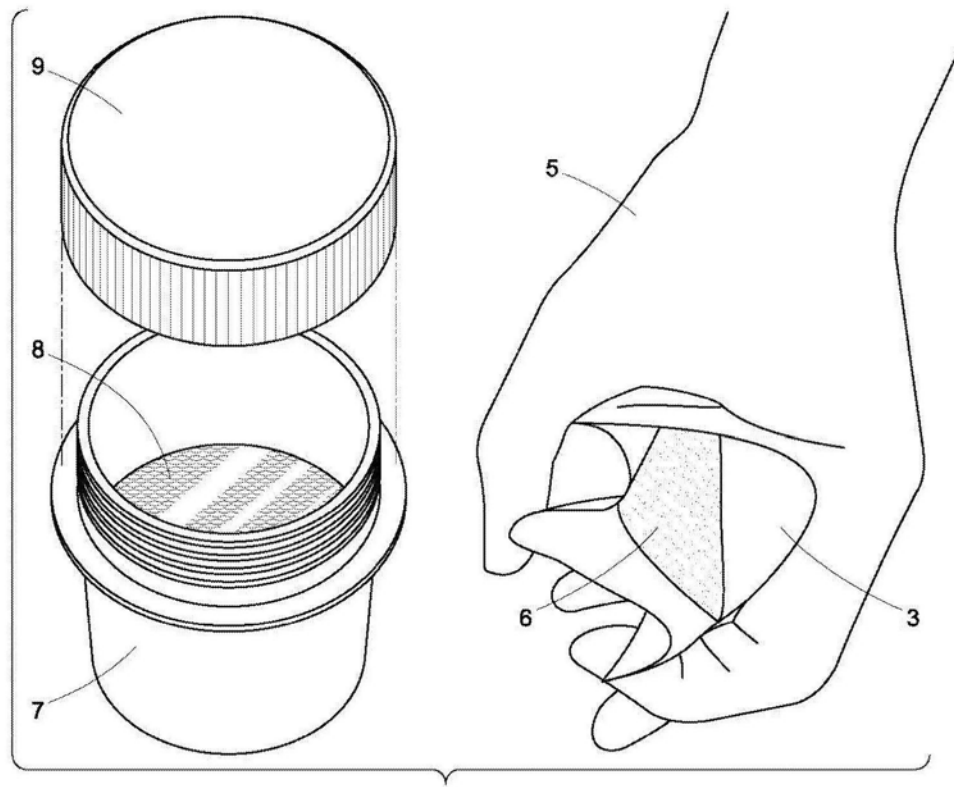


图23

图23

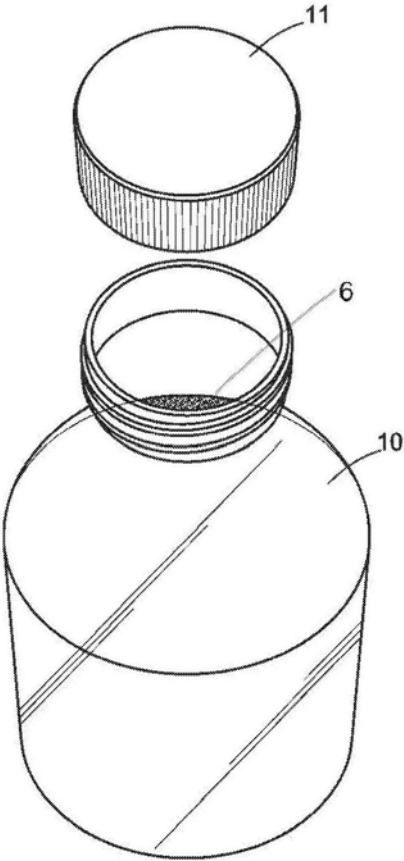


图24

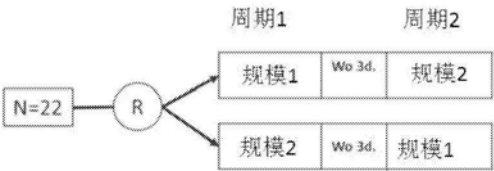


图25

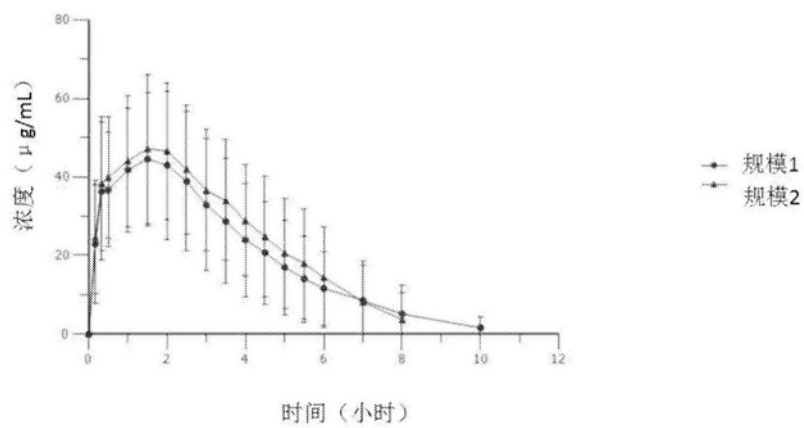


图26