



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111201014 A

(43)申请公布日 2020.05.26

(21)申请号 201880049345.2

(74)专利代理机构 北京世峰知识产权代理有限公司 11713

(22)申请日 2018.06.01

代理人 康健 王思琪

(30)优先权数据

62/514,176 2017.06.02 US

(51)Int.Cl.

A61K 9/20(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/27(2006.01)

2020.01.22

A61K 31/165(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61P 25/00(2006.01)

PCT/US2018/035532 2018.06.01

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/222954 EN 2018.12.06

(71)申请人 爱尔兰贾兹制药有限公司

地址 爱尔兰都柏林

(72)发明人 L·P·卡特 Y·路

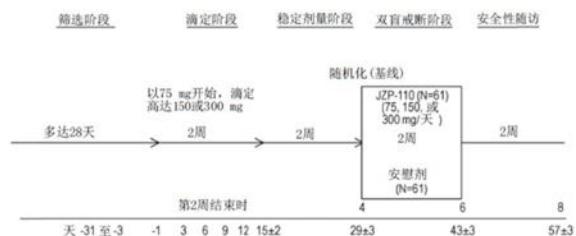
权利要求书5页 说明书37页 附图14页

(54)发明名称

治疗过度嗜睡的方法和组合物

(57)摘要

本发明涉及氨基甲酰基苯丙氨醇化合物及使用其治疗疾患的方法。本发明进一步涉及开发用于治疗受试者中例如由于发作性睡病或阻塞性睡眠呼吸暂停引起的度嗜睡的方法，其令人惊讶的结果是，基于标准的客观和主观嗜睡测试达到了“正常”水平的清醒度。



1. 一种治疗有此需要的受试者的日间过度嗜睡的方法,所述方法包括:以足以使所述受试者的Epworth嗜睡量表(ESS)评分降低5分或更多的量向所述受试者施用(R)-2-氨基-3-氨基甲酸苯丙酯(APC)或其药学上可接受的盐。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述量足以使所述受试者的ESS评分降低10分或更多。
3. 根据权利要求1所述的方法,其中所述量足以使所述受试者的ESS评分降低至10分或更低。
4. 一种使受试者的ESS测试评分达到10分或更低的方法,所述方法包括:以治疗有效量施用APC。
5. 根据权利要求1-4中任一项所述的方法,所述方法进一步包括:重新测量所述受试者的ESS评分;和施用APC,直到所述ESS评分为10分或更低。
6. 一种使受试者的ESS评分达到10分或更低的方法,所述方法包括:选择ESS评分为12-24分,例如14-24、16-24、18-24或20-24分的受试者;和以治疗有效量施用APC,直到所述受试者的ESS测试评分为10分或更低。
7. 一种治疗有此需要的受试者的日间过度嗜睡的方法,所述方法包括:以足以使所述受试者的清醒度维持测试(MWT)评分提高至少5分钟的量向所述受试者施用APC或其药学上可接受的盐。
8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述量足以使所述受试者的MWT评分提高至少10分钟。
9. 根据权利要求7所述的方法,其中所述量足以使所述受试者的MWT评分提高至少15分钟。
10. 一种使受试者的MWT评分提高至少5分钟,例如至少10分钟或15分钟的方法,所述方法包括:以治疗有效量施用APC。
11. 根据权利要求7-10中任一项所述的方法,所述方法进一步包括:重新测量所述受试者的所述MWT评分;和施用APC,直到所述MWT评分提高至少5分钟。
12. 一种使受试者的MWT评分提高至少5分钟,例如至少10分钟或15分钟的方法,所述方法包括:选择MWT评分为少于30分钟,例如少于25、20、15、10或5分钟的受试者;和以治疗有效量施用APC,直到所述受试者的MWT评分提高至少5分钟。
13. 一种治疗有此需要的受试者的日间过度嗜睡的方法,所述方法包括:至少不迟于受试者睡前12小时向所述受试者施用治疗有效量的APC或其药学上可接受的盐。
14. 根据权利要求1-13中任一项所述的方法,所述方法包括:施用包含所述APC或其药学上可接受的盐的组合物。
15. 根据权利要求1-13中任一项所述的方法,所述方法包括:施用包含所述APC或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的药物组合物。
16. 根据权利要求14或15所述的方法,其中所述组合物是剂型。
17. 根据权利要求16所述的方法,其中所述组合物是速释口服剂型。
18. 根据权利要求17所述的方法,其中所述组合物是片剂或胶囊。
19. 根据权利要求18所述的方法,其中所述组合物是速释压制片剂,所述片剂包含:APC或其药学上可接受的盐,其量按所述片剂重量计为约90-98%;

至少一种粘合剂,其量按所述片剂重量计为约1-5%;和  
 至少一种润滑剂,其量按所述片剂重量计为约0.1-2%;  
 其中,在将所述片剂施用于所述受试者后少于15分钟的时间段内,所述片剂释放其中包含的至少85%的APC或其药学上可接受的盐。

20. 根据权利要求1-19中任一项所述的方法,其中APC或其药学上可接受的盐的量为约300mg。

21. 根据权利要求1-19中任一项所述的方法,其中APC或其药学上可接受的盐的量为约150mg。

22. 根据权利要求1-19中任一项所述的方法,其中APC或其药学上可接受的盐的量为约75mg。

23. 根据权利要求1-19中任一项所述的方法,其中APC或其药学上可接受的盐的量为约37.5mg。

24. 根据权利要求1-23中任一项所述的方法,其中所述APC或其药学上可接受的盐每天被施用1次。

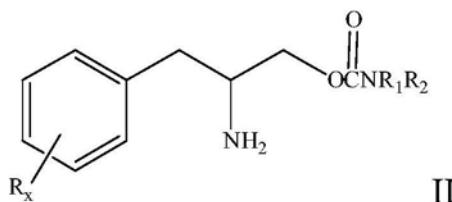
25. 根据权利要求1-23中任一项所述的方法,其中所述APC或其药学上可接受的盐每天被施用大于1次。

26. 根据权利要求1-23中任一项所述的方法,其中有效剂量为约1至约2000mg。

27. 根据权利要求1至23中任一项所述的方法,其中有效剂量为约10至约1000mg。

28. 根据权利要求1至23中任一项所述的方法,其中有效剂量为约20至约500mg。

29. 一种治疗有此需要的受试者的日间过度嗜睡的方法,所述方法包括:以足以使受试者的Epworth嗜睡量表(ESS)评分降低5分或更多分,例如至少10分的量向所述受试者施用式II的化合物:



或其药学上可接受的盐或酯,其中,

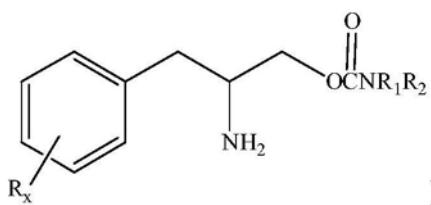
R是选自由以下各项组成的组的成员:氢、1-8个碳原子的低级烷基、选自F、Cl、Br和I的卤素、含有1-3个碳原子的烷氧基、硝基、羟基、三氟甲基和含有1-3个碳原子的硫代烷氧基;

x为1至3的整数,条件是当x为2或3时,R可以相同或不同;以及

R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>可以相同或彼此不同,其独立地选自由以下各项组成的组:氢、1-8个碳原子的低级烷基、芳基、芳烷基和3-7个碳原子的环烷基;

或者,R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>可以连接形成5-7元杂环,所述杂环被选自由氢、烷基和芳基组成的组的成员取代,其中所述环状化合物可以包含1-2个氮原子和0-1个氧原子,其中所述氮原子彼此不直接连接或不与所述氧原子直接连接。

30. 一种使受试者的ESS测试评分达到10分或更低的方法,所述方法包括:以治疗有效量向受试者施用式II的化合物:



II

或其药学上可接受的盐或酯,其中,

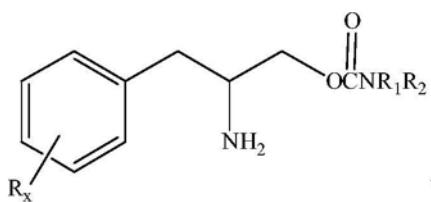
R是选自由以下各项组成的组的成员:氢、1-8个碳原子的低级烷基、选自F、Cl、Br和I的卤素、含有1-3个碳原子的烷氧基、硝基、羟基、三氟甲基和含有1-3个碳原子的硫代烷氧基;

x为1至3的整数,条件是当x为2或3时,R可以相同或不同;以及

R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>可以相同或彼此不同,其独立地选自由氢、1-8个碳原子的低级烷基、芳基、芳烷基和3-7个碳原子的环烷基组成的组;

或者,R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>可以连接形成5-7元杂环,所述杂环被选自由氢、烷基和芳基组成的组的成员取代,其中所述环状化合物可以包含1-2个氮原子和0-1个氧原子,其中所述氮原子彼此不直接连接或不与所述氧原子直接连接。

31.一种使受试者的ESS评分达到10分或更低的方法,所述方法包括:选择ESS评分为12-24,例如14-24、16-24、18-24或20-24的受试者;和以治疗有效量向受试者施用式II的化合物:



II

或其药学上可接受的盐或酯,直到所述受试者的ESS测试评分为10分或更低,其中,

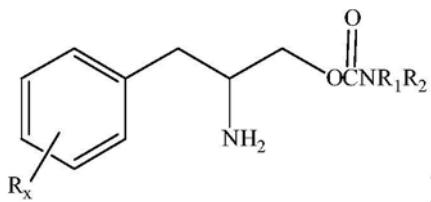
R是选自由以下各项组成的组的成员:氢、1-8个碳原子的低级烷基、选自F、Cl、Br和I的卤素、含有1-3个碳原子的烷氧基、硝基、羟基、三氟甲基和含有1-3个碳原子的硫代烷氧;

x为1至3的整数,条件是当x为2或3时,R可以相同或不同;以及

R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>可以相同或不同,其独立地选自由氢、1-8个碳原子的低级烷基、芳基、芳烷基和3-7个碳原子的环烷基组成的组;

或者,R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>可以连接形成5-7元杂环,所述杂环被选自由氢、烷基和芳基组成的组的成员取代,其中所述环状化合物可以包含1-2个氮原子和0-1个氧原子,其中所述氮原子彼此不直接连接或不与所述氧原子直接连接。

32.一种治疗由此需要的受试者的日间过度嗜睡的方法,所述方法包括:以足以使所述受试者的清醒度维持测试(MWT)评分提高至少5分钟的量向所述受试者施用式II的化合物:



II

或其药学上可接受的盐或酯,其中,

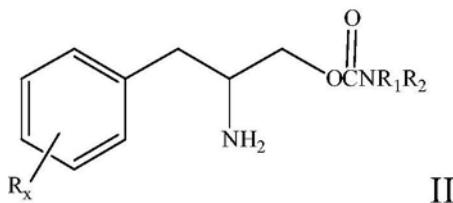
R是选自由以下各项组成的组的成员:氢、1-8个碳原子的低级烷基、选自F、Cl、Br和I的

卤素、含有1-3个碳原子的烷氧基、硝基、羟基、三氟甲基和含有1-3个碳原子的硫代烷氧基；  
 $x$ 为1至3的整数，条件是当 $x$ 为2或3时，R可以相同或不同；以及

$R_1$ 和 $R_2$ 可以相同或彼此不同，其独立地选自由氢、1-8个碳原子的低级烷基、芳基、芳烷基和3-7个碳原子的环烷基组成的组；

或者， $R_1$ 和 $R_2$ 可以连接形成5-7元杂环，所述杂环被选自由氢、烷基和芳基组成的组的成员取代，其中所述环状化合物可以包含1-2个氮原子和0-1个氧原子，其中所述氮原子彼此不直接连接或不与所述氧原子直接连接。

33. 一种使受试者的MWT评分提高至少5分钟，例如至少10分钟或15分钟的方法，所述方法包括：以治疗有效量向受试者施用式II的化合物：



或其药学上可接受的盐或酯，其中，

$R$ 是选自由以下各项组成的组的成员：氢、1-8个碳原子的低级烷基、选自F、Cl、Br和I的

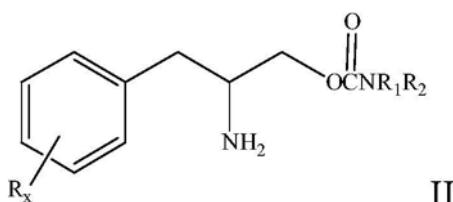
卤素、含有1-3个碳原子的烷氧基、硝基、羟基、三氟甲基和含有1-3个碳原子的硫代烷氧基；

$x$ 为1至3的整数，条件是当 $x$ 为2或3时，R可以相同或不同；以及

$R_1$ 和 $R_2$ 可以相同或彼此不同，其独立地选自由以下各项组成的组：氢、1-8个碳原子的低级烷基、芳基、芳烷基和3-7个碳原子的环烷基；

或者， $R_1$ 和 $R_2$ 可以连接形成5-7元杂环，所述杂环被选自由氢、烷基和芳基组成的组的成员取代，其中所述环状化合物可以包含1-2个氮原子和0-1个氧原子，其中所述氮原子彼此不直接连接或不与所述氧原子直接连接。

34. 一种使受试者的MWT评分提高至少5分钟，例如至少10分钟或15分钟的方法，所述方法包括：选择MWT评分为少于30分钟，例如少于25、20、15、10或5分钟的受试者；和以治疗有效量向受试者施用式II的化合物：



或其药学上可接受的盐或酯，直到所述受试者的MWT评分提高至少5分钟，其中，

$R$ 是选自由以下各项组成的组的成员：氢、1-8个碳原子的低级烷基、选自F、Cl、Br和I的

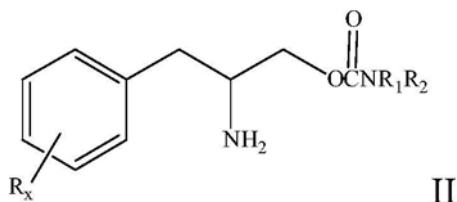
卤素、含有1-3个碳原子的烷氧基、硝基、羟基、三氟甲基和含有1-3个碳原子的硫代烷氧基；

$x$ 为1至3的整数，条件是当 $x$ 为2或3时，R可以相同或不同；以及

$R_1$ 和 $R_2$ 可以相同或彼此不同，其独立地选自由氢、1-8个碳原子的低级烷基、芳基、芳烷基和3-7个碳原子的环烷基组成的组；

或者， $R_1$ 和 $R_2$ 可以连接形成5-7元杂环，所述杂环被选自由氢、烷基和芳基组成的组的成员取代，其中所述环状化合物可以包含1-2个氮原子和0-1个氧原子，其中所述氮原子彼此不直接连接或不与所述氧原子直接连接。

35. 一种治疗有此需要的受试者的日间过度嗜睡的方法,所述方法包括:至少不迟于所述受试者睡前12小时向所述受试者施用治疗有效量的式II的化合物:



或其药学上可接受的盐或酯,其中,

R是选自由以下各项组成的组的成员:氢、1-8个碳原子的低级烷基、选自F、Cl、Br和I的卤素、含有1-3个碳原子的烷氧基、硝基、羟基、三氟甲基和含有1-3个碳原子的硫代烷氧基;

x为1至3的整数,条件是当x为2或3时,R可以相同或不同;以及

R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>可以相同或彼此不同,其独立地选自由氢、1-8个碳原子的低级烷基、芳基、芳烷基和3-7个碳原子的环烷基组成的组;

或者,R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>可以连接形成5-7元杂环,所述杂环被选自由氢、烷基和芳基组成的组的成员取代,其中所述环状化合物可以包含1-2个氮原子和0-1个氧原子,其中所述氮原子彼此不直接连接或不与所述氧原子直接连接。

## 治疗过度嗜睡的方法和组合物

### [0001] 优先权声明

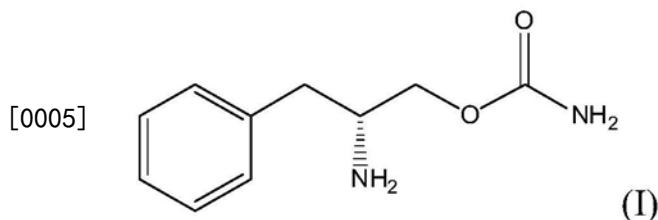
[0002] 本发明根据35 U.S.C. §119 (e) 要求于2017年6月2日提交的美国临时申请第62/514,176号的权益,其全部内容通过引用并入本文。

### 技术领域

[0003] 本发明涉及氨基甲酰苯丙氨酸化合物及使用其治疗疾患的方法。

### 背景技术

[0004] (R)-2-氨基-3-氨基甲酸苯丙酯(APC)是苯基丙氨酸类似物,其已被证实可用于治疗多种疾患,包括日间过度嗜睡、猝倒症、发作性睡病、疲劳、抑郁症、双相情感障碍、纤维肌痛等等。参见,例如,美国专利第8,232,315号、第8,440,715号、第8,552,060号、第8,623,913号、第8,729,120号、第8,741,950号、第8,895,609号、第8,927,602号、第9,226,910号和第9,359,290号,以及美国公开第2012/0004300号和第2015/0018414号。APC的游离碱的结构如下式I所示。



[0006] 用于生产APC(也有其它名称)和相关化合物的方法可见于美国专利第5,955,499号、第5,705,640号、第6,140,532号和第5,756,817号。所有上述专利和申请均通过引用全文并入本文,用于所有目的。

[0007] 尽管其它化合物已被批准用于治疗过度嗜睡,但很少有化合物(如果有的话)展示出使受试者的嗜睡水平改善至在嗜睡测试中被认为是“正常”水平的能力。

[0008] 本发明通过提供用于治疗过度嗜睡的方法和组合物克服了本领域的缺点,从而达到“正常”水平的清醒度。

### 发明内容

[0009] 本发明涉及用于治疗例如由于发作性睡病或阻塞性睡眠呼吸暂停引起的受试者过度嗜睡的方法的开发,其令人惊讶的结果是基于标准的客观和主观嗜睡测试达到了“正常”水平的清醒度。

[0010] 因此,本发明的一个方面涉及一种治疗有此需要的受试者的日间过度嗜睡的方法,包括以足以使受试者的Epworth嗜睡量表(ESS)评分降低5分或更多分(例如,降低10分或更多分)的量向受试者施用(R)-2-氨基-3-氨基甲酸苯丙酯或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,该方法有效地使受试者的ESS评分降低至“正常”水平,例如10分或更低。

[0011] 本发明的另一个方面涉及一种治疗有此需要的受试者的日间过度嗜睡的方法,包

括以足以使受试者的清醒度维持测试 (MWT) 评分提高至少5分钟(例如,至少10分钟或15分钟)的量向受试者施用 (R)-2-氨基-3-氨基甲酸苯丙酯或其药学上可接受的盐。

[0012] 本发明的又一个方面涉及一种治疗有此需要的受试者的日间过度嗜睡的方法,包括至少不迟于受试者睡前12小时向受试者施用治疗有效量的 (R)-2-氨基-3-氨基甲酸苯丙酯或其药学上可接受的盐。

[0013] 在本文的附图和下文阐述的说明书中将对本发明进行更详细的解释。

## 附图说明

[0014] 图1示出了用于治疗患有阻塞性睡眠呼吸暂停的患者的过度嗜睡的研究设计。

[0015] 图2示出了三个研究阶段的患者安排。

[0016] 图3A-3B示出了进入双盲戒断 (withdrawal) 阶段的患者的MWT值和ESS值 (联合主要终点)。各值是针对调整的意向治疗群体 (n=122)。ESS:Epworth嗜睡量表;MWT:清醒度维持测试。

[0017] 图4A-4B示出了在双盲戒断阶段MWT值和ESS值 (联合主要终点) 在4至6周中的变化。各值是针对调整的意向治疗群体 (n=122)。\*P<0.0001vs. 安慰剂。ESS:Epworth嗜睡量表;LS:最小二乘 (least squares);MWT:清醒度维持测试。

[0018] 图5示出了在双盲戒断阶段病情全面恶化的患者百分比。\*P<0.0001vs. 安慰剂。各值是针对调整的意向治疗群体。CGI-C:临床医师整体印象变化量表;PGI-C:患者总体印象变化量表。

[0019] 图6示出了从基线到第12周在FOSQ-10总分方面的变化。各值是针对调整的意向治疗群体 (n=459)。FOSQ-10:睡眠功能结果问卷简版;LS:最小二乘;SE:标准误差。

[0020] 图7示出了通过WPAI:SHP测得的过去一周中失去生产力和活动障碍的百分比,其中OSA指定为健康问题。各值是针对调整的意向治疗群体 (n=459)。一起评估受雇者的缺勤、出勤和总体工作障碍 (N=)。OSA:阻塞性睡眠呼吸暂停;WPAI:SHP:针对特定健康问题的工作生产率和活动障碍调查问卷。

[0021] 图8示出了在第12周SF-36v2的身体分量和精神分量评分较基线的变化。各值是针对调整的意向治疗群体 (n=459)。水平虚线表示SF-36v2评分变化的MCID。<sup>10</sup>\*P<0.05。LS:最小二乘;MCID:最小临床重要差异值 (minimal clinically important difference);SE:标准误差;SF-36v2:36项健康调查简表第2版。

[0022] 图9示出了在第12周SF-36各方面 (Domain) 评分较基线的变化。各值是针对调整的意向治疗群体 (n=459)。水平虚线表示SF-36评分变化的MCID。<sup>10</sup>\*P<0.05vs. 安慰剂。LS:最小二乘;MCID:最小临床重要差异值;MCS:精神分量;PCS:身体分量;SE:标准误差;SF-36v2:36项健康调查简表第2版。

[0023] 图10A-10B示出了在第12周EQ-5D-5L评分较基线的变化。各值是针对调整的意向治疗群体 (n=459)。EQ-5D-5L:欧洲生命质量5维5级健康量表;LS:最小二乘;SE:标准误差;VAS:视觉模拟量表 (visual analog scale)。

[0024] 图11示出了发作性睡病研究中的患者安排。

[0025] 图12示出了清醒度维持测试中相较基线的平均变化。

[0026] 图13示出了Epworth嗜睡量表中较基线的平均变化。

[0027] 图14示出了对于PGI-C量表被报告有所改善的患者百分比。

## 具体实施方式

[0028] 本发明可以以不同的形式实施,因而不应将本发明解释为局限于本文中阐述的实施方案。相反,提供这些实施方案使得本公开是全面、完整的,并且其将会向本领域技术人员充分传达本发明的范围。例如,可以将关于一个实施方案示出的特征结合到其它实施方案中,而且还可以将关于特定实施方案示出的特征从该实施方案中删除。另外,根据本发明,对于本文提出的实施方案进行许多变化和增加,这对于本领域技术人员而言是显而易见的,其不脱离本发明。

[0029] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术术语和科学术语的含义都与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同。本文在描述发明中使用的术语仅出于描述特定实施方案的目的,而不意图限制本发明。

[0030] 除非上下文另有指示,否则具体意图为可以以任何组合使用本文描述的本发明的各种特征。

[0031] 此外,本发明还预期在本发明的一些实施方案中,可以排除或省略本文阐述的任何特征或特征的组合。

[0032] 为了说明,如果说明书指出复合物(complex)包含组分A、B和C,则具体意图为可以单独或以任何组合形式省略或放弃A、B或C中的任何一种或它们的组合。

[0033] 出于所有目的,本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其它参考文献均通过引用全文并入本文。

[0034] 如本文所使用的“一/一个(a, an)”或“该(the)”可意指一个或多于一个。例如,“一个”细胞可以表示单个细胞或多个细胞。

[0035] 同样,如本文所使用的“和/或”是指一个或多个所列出的相关项目并且涵盖其任何和所有可能的组合,以及当以替代方式(“或”)解释时没有组合。

[0036] 此外,当涉及可测量值(例如,本发明的化合物或药剂的量、剂量、时间、温度等)时,如本文所使用的术语“约”旨在涵盖指定量的±10%、±5%、±1%、±0.5%或甚至±0.1%的变化。

[0037] 如所应用于本发明的组合物的术语“基本上由...组成”(和语法变体)是指该组合物可以包含附加组分,只要该附加组分不会实质性地改变该组合物即可。如所应用于组合物的术语“实质性改变”是指与由所述组分组成的组合物的功效相比,组合物的治疗功效增加或降低至少约20%或更多。

[0038] 如本文所使用的术语“治疗有效量”或“有效量”是指对患有疾患、疾病或病的受试者产生调节效应(其例如,可以是有益的效应)的本发明的组合物、化合物或药剂的量,所述调节效应包括改善受试者的病症(例如,一种或多种症状)、延迟或减轻病症进展、预防或延迟疾患发作和/或改变临床参数、疾病或病等,如本领域所熟知的。例如,治疗有效量或有效量可以指使受试者的病症改善至少5% (例如,至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少100%)的组合物、化合物或药剂的量。

[0039] 如本文所使用的术语“治疗 (treating或treatment)”是指对患有疾患、疾病或病的受试者产生调节效应(其例如,可以是有益的效应)的任何类型的行为,所述调节效应包括改善受试者的病症(例如,一种或多种症状)、延迟或减轻病症进展和/或改变临床参数、疾病或病等,如本领域所熟知的。

[0040] 如本文所使用的“药学上可接受的”是指非生物学上或其它方面不期望的材料,即,该材料可以与本发明的组合物一起施用至个体,而不会引起实质的有害生物学效应或不与组合物中所包含的其它组分以有害的方式相互作用。如本领域技术人员所熟知的,自然地选择材料以使有效成分的任何降解最小化并且使对受试者的任何有害副作用最小化(参见,例如,Remington's Pharmaceutical Science; 第21版. 2005)。

[0041] “并行地 (concurrently)”表示在时间上足够接近以产生联合效应(即,并行地可以是同时地,或者其可以是在短时间内在彼此之前或之后发生的两个或更多个事件)。在一些实施方案中,“并行地”施用两种或更多种化合物表示两种化合物在时间上足够接近地被施用,以使一种化合物的存在改变另一种化合物的生物学效应。可以以相同或不同配方或顺序地施用两种化合物。可以通过在施用前将化合物混合,或通过以两种不同配方施用化合物(例如,在同一时间点但在不同的解剖部位或使用不同的施用途径)来进行并行施用。

[0042] “适于用APC治疗的疾患”是其中指向受试者施用APC实现对受试者的疾患的一种或多种症状的治疗的任何疾患。

[0043] “日间过度嗜睡”或“EDS”是指在预期个体清醒和警觉的时间,甚至在明显充足或甚至延长的夜间睡眠之后的白天,持续嗜睡。EDS可能是睡眠障碍的结果或其它潜在疾患(比如发作性睡病、睡眠呼吸暂停、昼夜节律性睡眠障碍或特发性睡眠过度)的症状。虽然名称包括“日间”,但是应当理解,在受试者应该清醒的其它时间(比如夜间或其它时间,在受试者上夜班的情况下)也可能会发生嗜睡。还应当理解,EDS在医学上不同于疲劳症和与疲劳症有关的疾患。

[0044] 本发明涉及一种治疗有此需要的受试者的日间过度嗜睡的方法,包括以足以使受试者的Epworth嗜睡量表 (ESS) 评分降低5分或更多分(例如,降低10分或更多分,比如降低1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20分或更多分或其中的任何范围)的量向受试者施用 (R)-2-氨基-3-氨基甲酸苯丙酯 (APC) 或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,施用的PAC的量足以使受试者的ESS评分降低至被认为是正常的水平,例如,降低至10分或更低。在某些实施方案中,至少约5% (例如,至少约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更多)的受治疗受试者达到指定评分。

[0045] ESS是本领域所熟知的主观嗜睡测试,通常用于测量受试者的嗜睡程度。该量表旨在通过使用简短的问卷测量日间嗜睡度,该问卷要求受试者针对大多数人在他们日常生活中参与的八种不同情况,按照从0到3的增加概率的等级来评定其入睡概率。将八个问题的分数加在一起以获得估计受试者的平均睡眠倾向 (ASP) 的单个数字。0-10范围内的数字被认为是正常的,而11-12则表示轻度过度嗜睡,13-15表示中度过度嗜睡,16或更高表示严重过度嗜睡。发作性睡病患者的平均分为约17。伴有过度嗜睡的阻塞性睡眠呼吸暂停 (OSA) 患者的平均分为约15。

[0046] 虽然某些药物已被证实会改善受试者的过度嗜睡并改善ESS评分,但是罕见有药

物能将ESS评分改善至正常范围,即10分或更低。本发明的出乎意料的优点之一是,如临床试验中所证实的,将发作性睡病患者和OSA患者的ESS评分改善至10分或更低的能力。

[0047] 本发明的另一个方面涉及一种治疗有此需要的受试者的日间过度嗜睡的方法,包括以足以使受试者的清醒度维持测试(MWT)评分提高至少5分钟(例如,提高至少10分钟或15分钟,例如提高至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30分钟或更长或其中的任何范围)的量向受试者施用(R)-2-氨基-3-氨基甲酸苯丙酯或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,至少约5%的受治疗受试者(例如,至少约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更多)达到指定评分。

[0048] MWT是一种客观测试,用于测量受试者在白天有多么警觉。该测试由4次睡眠试验组成,试验之间间隔2个小时。第1次试验在受试者的正常觉醒时间后1.5-3小时进行。将传感器放置于头部、面部和下巴上,以检测受试者在测试过程中何时入睡和醒来。受试者安静地坐在床上,用枕头支撑其背部和头部,要求其坐着不动并直视前方,同时试着尽可能长时间保持清醒。每次试验持续40分钟,或者直至受试者入睡90秒。在试验之间,受试者远离床并专心使其自己保持清醒。平均少于八分钟入睡被认为是异常的。约40-60%的睡眠正常的受试者在所有4次试验的整个40分钟中保持清醒。

[0049] 虽然某些药物已被证实会改善受试者的过度嗜睡并改善MWT评分,但罕有药物能将MWT评分改善至本发明所观察到的程度。

[0050] 可以在向受试者施用APC之前或者在APC疗程中需要进行基线测定的时间点执行基线测量,用于确定测试结果(比如ESS和MWT)的变化。在施用1剂或多剂APC之后的任何时间都可以对测试结果进行1次或多次后续测定。例如,可以在开始施用APC之后或进行基线测定之后1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周对测试结果的变化进行测定。

[0051] 本发明的另一个方面涉及一种治疗有此需要的受试者的日间过度嗜睡的方法,包括至少不迟于受试者睡前12小时向受试者施用治疗有效量的(R)-2-氨基-3-氨基甲酸苯丙酯或其药学上可接受的盐。本发明人的研究发现,在觉醒的几个小时内施用APC将治疗的副作用(例如失眠)降到最低程度。在一些实施方案中,在觉醒后不久(例如,在觉醒约0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5或3小时内)就施用APC。优选地,如果不在觉醒后首先施用APC,则其应至少在受试者睡前10小时(例如,至少在睡前10、11、12、13、14、15或16或更多个小时)施用。

[0052] 无论EDS的原因如何,本发明的方法都可以是有效的。在一些实施方案中,EDS的原因可以是但不限于中枢神经系统(CNS)病理异常、中风、发作性睡病、特发性CNS嗜睡症;睡眠不足、睡眠呼吸暂停、阻塞性睡眠呼吸暂停、夜间睡眠不足、慢性疼痛、急性疼痛、帕金森氏病、尿失禁、多发性硬化症疲劳、注意力缺陷多动障碍(ADHD)、阿尔茨海默氏病、严重抑郁症、双相情感障碍、心脏缺血;由环境、时差、轮班工作或镇静药物引发的人体昼夜节律起搏点失调。

[0053] 本发明的方法还可用于提高有此需要的受试者的清醒度和/或警觉度。

[0054] 本发明的方法可以使用本文提供的化合物、配方和单位剂型来实施。在一些实施方案中,所述配方和剂型可用于实现APC以及APC的药学上可接受的盐、水合物、异构体(包括互变异构体)、溶剂化物和复合物的速释。

[0055] APC的合适的盐包括但不限于乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、乙醇酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、棕榈酸盐(palmoate)、果胶酸盐、过硫酸盐、羟基萘酸盐(hydroxynapthoate)、新戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐和十一烷酸盐。其它酸，比如草酸，虽然本身不是药学上可接受的，但是可以用于制备用作获得本发明化合物及其药学上可接受的酸加成盐的中间体的盐。在某些实施方案中，所述盐是盐酸盐。

[0056] APC化合物包括其中具有任何碱性含氮基团的季铵化的那些化合物。

[0057] 为了简单起见，本文的讨论是在没有提及立体异构或添加氘原子的情况下提供的。本领域技术人员应理解，APC可以包含一个或多个不对称中心，因此以外消旋体和外消旋混合物以及单一光学异构体的形式出现。这些化合物的所有此类异构和氘代形式均明确包括在本发明中。

[0058] 本文中的讨论也在未提及多晶型物、水合物、包合物、溶剂化物、包合化合物、异构体或该化合物的其它形式的情况下提供的。APC的所有此类形式均明确地包括在本发明中。

[0059] 此外，本发明的化合物包括在体内转化为活性化合物的化合物的前药。例如，可以对化合物进行修饰以增强细胞渗透性(例如，通过极性基团的酯化)，然后通过细胞酶转化以产生活性剂。掩蔽作为前药的带电荷或反应性部分的方法是本领域技术人员已知的(参见，例如，P.Korgsgaard-Larsen and H.Bundgaard, *A Textbook of Drug Design and Development*, Reading U.K., Harwood Academic Publishers, 1991)。

[0060] 术语“前药”是指在体内快速转化以产生上述的母体化合物的化合物，例如通过在血液中水解(参见，例如，T.Higuchi and V.Stella, *Prodrugs as Novel delivery Systems*, Vol.14 of the A.C.S.Symposium Series; 以及Edward B.Roche编辑, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987,这两篇文献均通过引用并入本文中)。还参见美国专利第6,680,299号。示例性的前药包括在体内被受试者代谢为具有本文所述化合物的活性的活性药物的前药，其中该前药为：如果化合物中存在醇或羧酸基团，则为醇或羧酸基团的酯；如果化合物中存在胺基或羧酸基，则为胺基或羧酸基的酰胺；如果化合物中存在胺基，则为胺基的氨基甲酸酯；如果化合物中存在醇基，则为醇基的缩醛或缩酮；如果化合物中存在胺基，则为胺基的N-曼尼希碱或亚胺；或如果化合物中存在羰基，则为羰基的席夫碱、肟、缩醛、烯醇酯、噁唑烷或噻唑烷，例如，如在美国专利第6,680,324号和美国专利第6,680,322号中所述的。

[0061] 如本文所使用的术语“药学上可接受的前药”(和类似术语)是指那些APC的前药(它们在合理的医学判断范围内适用于与人类和/或其它动物的组织接触而无过度的毒性、刺激、过敏反应等；与合理的风险/收益比相称；并且对于它们的预期用途是有效的)，以及本发明的化合物的两性离子形式(如可能)。

[0062] 可以通过本领域已知的和如本文所述的方法获得或合成APC或其药学上可接受的盐。在美国专利第5,705,640号、第5,756,817号、第5,955,499号和第6,140,532号(这些专利均通过引用全文并入本文)中描述了用于合成APC的反应方案的细节。

[0063] 本发明的另一个方面涉及一种组合物，例如，一种剂型，其包含适用于本发明方法的APC。在一些实施方案中，该组合物是一种药物组合物，其包含APC和药学上可接受的载

体。在一些实施方案中,该剂型是一种口服剂型,例如,片剂或胶囊剂,例如速释剂型。

[0064] 在一些实施方案中,该剂型是速释片剂,在将片剂施用于受试者后少于15分钟的时间段内,该片剂释放其中包含的至少85% (例如,至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%) 的APC。

[0065] APC的配方,包括速释配方,可以使用常规技术加工成适于口服施用的单位剂型,例如,填充的胶囊、压制片剂或囊片、或适于口服施用的其它剂型。如所述制备的速释剂型可以适于口服施用,以便在预选间隔内达到并维持该化合物的治疗水平。在某些实施方案中,如本文所述的速释剂型可以包括任何期望的形状和大小的固体口服剂型,包括圆形、椭圆形、长方形、圆柱形或多边形。在一个这样的实施方案中,速释剂型的表面可以是平坦的、圆形的、凹的或凸的。

[0066] 特别地,当将速释配方制成片剂时,速释片剂含有相对较大百分比和绝对量的化合物,因此预期通过代替对摄入大量液体或液体/固体悬浮液的需要而改善患者的依从性和便利性。可以通过口服摄取(例如紧密间隔的)来施用一种或多种本文所述的速释片剂,以便在相对短的时间段内向受试者提供治疗有效剂量的化合物。

[0067] 在需要或必要时,可以使用本领域已知的材料和方法包被速释剂型的外表面,例如用有色涂层或防潮层包被。

[0068] 在一些实施方案中,组合物是速释压制片剂,该片剂包含:

[0069] APC或其药学上可接受的盐,其量按片剂重量计为约90-98%;

[0070] 至少一种粘合剂,其量按片剂重量计为约1-5%;和

[0071] 至少一种润滑剂,其量按片剂重量计为约0.1-2%;

[0072] 其中,在将片剂施用于受试者后少于15分钟的时间段内,该片剂释放其中包含的至少85%的APC或其药学上可接受的盐。

[0073] 在一个实施方案中,该片剂包含:

[0074] APC或其药学上可接受的盐,其量按片剂重量计为约91-95%;

[0075] 至少一种粘合剂,其量按片剂重量计为约2-3%;

[0076] 至少一种润滑剂,其量按片剂重量计为约0.1-1%;和

[0077] 任选的美观薄膜包衣,其量按片剂重量计为约3-4%;

[0078] 其中,在将片剂施用于受试者后少于15分钟的时间段内,该片剂释放其中包含的至少85%的APC或其药学上可接受的盐。

[0079] 在一个实施方案中,该片剂包含:

[0080] APC或其药学上可接受的盐,其量按片剂重量计为约93.22%;

[0081] 至少一种粘合剂(例如羟丙基纤维素),其量按片剂重量计为约2.87%;

[0082] 至少一种润滑剂(例如硬脂酸镁),其量按片剂重量计为约0.52%;和

[0083] 任选的美观薄膜包衣(例如,Opadry®II黄),其量按片剂重量计为约3-4%;其中,在将片剂施用于受试者后少于15分钟的时间段内,该片剂释放其中包含的至少85%的APC或其药学上可接受的盐。

[0084] 在一些实施方案中,组合物是APC的速释口服剂型,该口服剂型包含:

[0085] APC或其药学上可接受的盐,其量按口服剂型重量计为约90-98%;

[0086] 至少一种粘合剂,其量按口服剂型重量计为约1-5%;和

[0087] 至少一种润滑剂,其量按口服剂型重量计为约0.1-2%;

[0088] 其中,在将口服剂型施用于受试者后少于15分钟的时间段内,该口服剂型释放其中包含的至少85%的APC或其药学上可接受的盐。

[0089] 在某些实施方案中,片剂不包含崩解剂。如本文所使用的术语“崩解剂”是指添加至片剂以促进片剂在水性环境中分解的药剂。本发明的片剂的优点在于它们溶解而不是崩解。在本发明中,崩解剂在配方中的存在实际上可能减慢APC的释放。

[0090] 在某些实施方案中,APC或其药学上可接受的盐的存在量按片剂重量计为约90%、90.5%、91%、91.5%、92%、92.5%、93%、93.5%、94%、94.5%、95%、95.5%、96%、96.5%、97%、97.5%或98%或其中的任何值或范围。在某些实施方案中,APC或其药学上可接受的盐的存在量为约90%至约98%、约92%至约98%、约94%至约98%、约96%至约98%、约90%至约92%、约90%至约94%、约90%至约96%、约92%至约94%、约92%至约96%或约94%至约96%。

[0091] 在某些实施方案中,所述至少一种粘合剂的存在量按片剂重量计为约1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%或5%或其中的任何值或范围。在某些实施方案中,所述至少一种粘合剂的存在量为约1%至约5%、约2%至约5%、约3%至约5%、约4%至约5%、约1%至约2%、约1%至约3%、约1%至约4%、约2%至约3%、约2%至约4%或约3%至约4%。片剂可包含至少一种粘合剂,例如1、2、3、4、5或更多种粘合剂。

[0092] 在某些实施方案中,所述至少一种粘合剂选自羟丙基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇、羟乙基纤维素、聚维酮、共聚维酮、预胶凝淀粉、糊精、明胶、麦芽糖糊精、淀粉、玉米蛋白、阿拉伯胶、藻酸、卡波姆(交联聚丙烯酸酯)、聚甲基丙烯酸酯、羧甲基纤维素钠、瓜尔豆胶、氢化植物油(1型)、甲基纤维素、硅酸铝镁和藻酸钠中的至少一种或其任何组合。在一些实施方案中,所述至少一种粘合剂是羟丙基纤维素。

[0093] 在某些实施方案中,所述至少一种润滑剂的存在量按片剂重量计为约0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%或2.0%或其中的任何值或范围。在某些实施方案中,所述至少一种润滑剂的存在量为约0.1%至约2.0%、约0.5%至约2.0%、约1.0%至约2.0%、约1.5%至约2.0%、约0.1%至约0.5%、约0.1%至约1.0%、约0.1%至约1.5%、约0.5%至约1.0%、约0.5%至约1.5%或约1.0%至约1.5%。片剂可包含至少一种润滑剂,例如1、2、3、4、5或更多种润滑剂。在将速释配方提供为片剂剂型的情况下,通过在压片过程中使用“puffer”系统可达到更低的润滑剂水平。这样的系统是本领域已知的,可商购,其将润滑剂直接施加到冲头和模具表面而不是整个配方中。

[0094] 在某些实施方案中,所述至少一种润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂酸钙、氢化蓖麻油、氢化植物油、轻质矿物油、硬脂酸镁、矿物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、硬脂酰富马酸钠和硬脂酸锌中的至少一种或其任何组合。在一些实施方案中,所述至少一种润滑剂是硬脂酸镁。在其它实施方案中,硬脂酸镁可以与一种或多种其它润滑剂或表面活性剂(比如月桂基硫酸钠)联合使用。具体而言,如果需要克服硬脂酸镁的潜在疏水性,则在使用硬脂酸镁时也可包括月桂基硫酸钠(Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 第20版, Gennaro, Ed., Lippincott Williams&Wilkins (2000))。

[0095] 在一些实施方案中,所述至少一种粘合剂是羟丙基纤维素。在一些实施方案中,所

述至少一种润滑剂是硬脂酸镁。在一些实施方案中,所述至少一种粘合剂是羟丙基纤维素,且所述至少一种润滑剂是硬脂酸镁。

[0096] 在某些实施方案中,片剂是包衣的。该包衣可以是但不限于有色外包衣(overcoat)。

[0097] 在一些实施方案中,APC或其药学上可接受的盐是APC盐酸盐。

[0098] 片剂可以是适于速释并且允许在将片剂施用给受试者后少于15分钟的时间段内释放其中所含的至少85%的APC或其药学上可接受的盐的任何形状。在一些实施方案中,片剂使表面积与体积之比最大化以促进快速溶解。在一些实施方案中,片剂在形状上是长方形的。

[0099] 片剂可以包含任何量的适合作为单位剂型施用的APC或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,片剂含有约1mg至约1000mg的药物或其中的任何范围或值,例如约100mg至约500mg,例如约37.5mg、约75mg、约150mg或约300mg。

[0100] 如本文所使用的“速释”是指在距离摄入少于约15分钟(通常在约1分钟到约15分钟之间)的时间段内,将APC或其药学上可接受的盐、水合物、异构体、互变异构体、溶剂化物或复合物基本上完全释放到使用者的胃肠道中的组合物。这样的递送速率允许药物以与口服溶液生物等效的方式被胃肠道吸收。如果包含在这种剂型中的药物在胃肠道的上部溶解,则对于速释单位剂型(比如片剂、囊片或胶囊剂),通常会发生这样的快速吸收。

[0101] 释放速率可以使用标准溶解度测试方法来测量。例如,标准条件可以是FDA指南中描述的那些条件(例如50rpm、37°C、2桨式USP、pH 1.2和pH 6.8介质、900ml、每个容器1个测试物品)。

[0102] 适于口服施用的速释配方可以包含单位剂型(比如片剂、囊片或填充的胶囊),当患者摄入一种或多种所述剂型时,其可以递送治疗有效剂量的APC,各剂型都可以提供例如约1至约1000mg APC的剂量。另外,可将速释剂型成形或刻上刻痕,以便于通过片剂分裂调节剂量。

[0103] 可对本文公开的速释剂型的配方和结构进行调节以提供适合特定剂量需要的速释性能。特别地,可以调节本文所述的剂型的配方和结构以提供本文所述的速释性能特征的任何组合。在特定的实施方案中,例如,本文所公开的速释剂型提供了快速起效的作用,从而在选自施用后少于15分钟、少于12分钟、少于10分钟和少于5分钟的时间段内释放超过约85%(例如超过约90%或95%)的其中包含的药物。

[0104] 此外,可以根据需要调节本文公开的速释剂型的药物释放速率,以利于期望的给药方案或实现靶向给药。在一个实施方案中,可以将速释剂型配制成递送多达1000mg的APC。在特定的实施方案中,根据本说明书的速释剂型中包含的药物总量可以为约50mg至约500mg。例如,在某些此类实施方案中,药物的总量可以选自约10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975或1000mg或其中的任何范围或值。在某些此类实施方案中,药物的总量可以为约10mg至约1000mg、约10mg至约500mg、约10mg至约300mg、约30mg至约1000mg、约30mg至约500mg、约30mg至约300mg、约100mg至约1000mg、约10mg至约500mg、约100mg至约300mg、约150mg至约1000mg、约150mg至约500mg、或约150mg至约300mg。

[0105] 本文提供的速释配方通常包含APC和一定水平的润滑剂以利于将配方加工成单位剂型。因此,在一些实施方案中,本文所述的配方包括如在本文中所述的APC和润滑剂的组合,并且在某些此类实施方案中,速释配方基本上不含其它赋形剂或佐剂。在其它实施方案中,本文所述的速释配方包括如本文所述的APC、润滑剂和粘合剂的组合,并且在某些此类实施方案中,所述速释配方基本上不含其它赋形剂或佐剂。尽管本文所述的速释配方可以使用药物以及一种或多种润滑剂和粘合剂的组合来配制,但是在某些实施方案中,本文所述的组合物可以包含一种或多种另外的赋形剂,其选自例如填充剂、压制助剂、稀释剂、崩解剂、着色剂、调味剂、缓冲剂、涂料、助流剂或其它合适的赋形剂。

[0106] 本文所述的速释配方可以使用标准技术来制造,所述技术例如湿法制粒、辊压制粒、流化床制粒和干粉共混。例如在第20版Remington的第45章(口服固体剂型(Oral Solid Dosage Forms))中提供了用于制备本文所述的速释配方和单位剂型的合适方法。已经发现,即使没有粘合剂或非润滑性赋形剂(例如压制助剂)的帮助,湿法制粒技术也可以提供具有适于形成本文所述单位剂型的压制特性的可流动颗粒。因此,在某些实施方案中,当期望速释配方的药物含量大于按重量计约85%、90%或95%时,可使用湿法制粒技术来制备本文所述的速释配方。在这样的实施方案中,如本文提供的实施例所示,在湿法制粒过程中可以使用常规的有机或水性溶剂。如本领域已知的,合适的湿法制粒方法可以执行为流化床、高剪切或低剪切(湿法聚集)制粒技术。

[0107] 在需要时,除APC、润滑剂和粘合剂中的一种或多种外,本文所述的速释配方还可包含填充剂或压制助剂,其选自乳糖、碳酸钙、硫酸钙、可压制糖、葡萄糖结合剂、糊精、右旋糖、高岭土、碳酸镁、氧化镁、麦芽糖糊精、甘露醇、微晶纤维素、粉状纤维素和蔗糖中的至少一种。在某些实施方案中,当使用填充剂或压制助剂时,其可以按重量计约1%-15%范围的量包含在速释配方中。

[0108] 如本文所述的速释配方可以使用常规技术加工成适于口服施用的单位剂型,例如填充的胶囊、压制片剂或囊片、或适于口服施用的其它剂型。如所述地制备的速释剂型可适于口服施用,以便在预选间隔内达到并维持APC的治疗水平。在某些实施方案中,本文所述的速释剂型可以包括任何期望的形状和尺寸的固体口服剂型,包括圆形、椭圆形、长方形、圆柱形或多边形。在一个这样的实施方案中,速释剂型的表面可以是平坦的、圆形的、凹陷的或凸出的。在一些实施方案中,可以选择形状以使表面积最大化,从而例如提高剂型的溶解速率。

[0109] 具体而言,当将速释配方制成片剂时,速释片剂包含相对较大百分比和绝对量的APC,因此预期通过代替对摄入大量液体或液体/固体悬浮液的需要而改善患者依从性和便利性。可以通过口服摄入(例如紧密间隔的)来施用一种或多种本文所述的速释片剂,以便在相对短的时间内向受试者提供治疗有效剂量的APC。例如,根据本说明书制备的10mg-1000mg片剂的溶解可以在约10-15分钟内为受试者提供约80-100%的APC。

[0110] 在需要或必要时,可以使用本领域已知的材料和方法将本文公开的速释剂型的外表面用防潮层包被。例如,在通过单位剂型递送的APC是高度吸湿的情况下,在本文所公开的速释剂型上提供防潮层可能是期望的。例如,通过用基本上水溶性或水不溶性聚合物的包衣对片剂包衣,可以在储存期间提供对本文公开的速释剂型免受水影响的保护或增强该保护。可用的水不溶性或防水涂料聚合物包括乙基纤维素和聚乙酸乙烯酯。另外的水不溶

性或防水涂料聚合物包括聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯等。合适的水溶性聚合物包括聚乙烯醇和HPMC。其它合适的水溶性聚合物包括PVP、HPC、HPEC、PEG、HEC等。

[0111] 在需要或必要时,可以使用本领域已知的材料和方法将本文公开的速释剂型的外表面用有色外包层或其它美观层或功能层来包衣。

[0112] 本文公开的剂型也可以作为试剂盒被提供,所述试剂盒包括单独包装的容器,该容器包含多个速释片剂,该片剂可以单独包装,如包装在箔纸包膜或泡罩包装中。在存在或不存在防止水进入的干燥剂或其它材料的情况下,片剂可以以多种构型被包装。也可以包括指导材料或装置(比如印刷标签),用于它们的施用(例如在预定时间段内和/或以预选间隔相继施用),以在预选时间段内在体内产生期望水平的APC,从而治疗预选病症。

[0113] 可以施用约1至约2000mg的日剂量的APC或其药学上可接受的盐以实现本文公开的治疗结果。例如,以单剂量或分剂量施用约10-1000mg(例如约20-500mg)的日剂量。在一些实施方案中,日剂量可以为约0.01至约150mg/kg体重,例如约0.2至约18mg/kg体重。

[0114] 在本发明的一个实施方案中,根据需要向受试者施用APC以治疗疾患。该化合物可以连续或间歇施用。在一个实施方案中,1天大于1次(例如每天2、3或4次),或每1、2、3、4、5、6或7天1次,向受试者施用化合物。在另一个实施方案中,1周不超过1次(例如不超过每2周1次、1月1次、每2个月1次、每3个月1次、每4个月1次、每5个月1次、每6个月或更久1次)地向受试者施用化合物。在另一个实施方案中,使用两种或更多种不同的时间表施用化合物,例如,最初更频繁地施用(例如以增加至一定水平,例如每天1次或更多次),然后较不频繁地施用(例如每周1次或更少)。在其它实施方案中,化合物可以通过任何不连续的施用方案来施用。在一个实例中,可以每3天、每4天、每5天、每6天、每7天、每8天、每9天或每10天或更长时间施用该化合物不超过1次。施用可以持续1、2、3或4周或者1、2或3个月或更长时间。任选地,在休息一时间段后,可以按照相同或不同的时间表施用化合物。根据化合物对受试者的药效,休息的时间段可以是1、2、3或4周或更长时间。在另一个实施方案中,可以施用化合物以增加至一定水平,然后保持恒定水平,再然后减少(tailing)剂量。

[0115] 在本发明的一个方面,APC与另外的治疗剂同时递送至受试者。可以与化合物在相同的组合物中递送另外的治疗剂或在不同的组合物中递送另外的治疗剂。与所述化合物相比,另外的治疗剂可以以不同的时间表或通过不同的途径递送给受试者。该另外的治疗剂可以是为受试者提供益处的任何药剂。其它药剂包括但不限于兴奋剂、抗精神病药、抗抑郁药、用于神经障碍的药剂和化疗剂。可以在相同时间段期间施用的一种治疗剂可以是Jazz Pharmaceuticals商售的Xyrem<sup>®</sup>,其用于治疗发作性睡病和猝倒症。参见美国专利第8,952,062号和第9,050,302号。

[0116] 本发明可用于研究以及兽医和医学应用。合适的受试者通常是哺乳动物受试者。如本文所使用的术语“哺乳动物”包括但不限于人类、非人类灵长类、牛、绵羊、山羊、猪、马、猫、狗、兔子、啮齿动物(例如大鼠或小鼠)等。人类受试者包括新生儿、婴儿、少年、成人和老年受试者。

[0117] 在特定的实施方案中,受试者是患有日间过度嗜睡或另一种适于用APC治疗的疾患的人类受试者。在其它实施方案中,用于本发明的方法的受试者是日间过度嗜睡或另一种适于用APC治疗的疾患的动物模型。

[0118] 受试者可以是“需要”本发明的方法,例如,需要本发明方法的治疗效果的受试者。

例如,所述受试者可以是这样的受试者,其正经历日间过度嗜睡或另一种适于用APC治疗的疾患、被怀疑患有日间过度嗜睡或另一种适于用APC治疗的疾患和/或被预期经历日间过度嗜睡或另一种适于用APC治疗的疾患,并且本发明的方法和组合物用于治疗和/或预防性治疗。

[0119] 在以下非限制性实施例中将对本发明进行更详细的解释。每个实施例都有独立的参考列表。

[0120] 实施例1

[0121] APC治疗阻塞性睡眠呼吸暂停受试者的过度嗜睡的安全性和疗效的3期研究

[0122] 过度嗜睡(ES)是阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)的主要表现症状之一,尽管遵循了持续气道正压(CPAP)治疗,但据估计仍有62.5%的患者持续存在该症状(Weaver等,Sleep 30(6):711(2007))。OSA中的ES促使功能和工作生产率降低(Nena等,J.Occup.Environ.Med.52(6):622(2010);Hirsch Allen等,Chest 147(5):1422(2015)),其与汽车和职业意外事故的更高风险有关(Garbarino等人,Sleep 39(6):1211(2016);Rodenstein,Respiration 78(3):241(2009))。APC是一种选择性的多巴胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂,其在非临床模型和发作性睡病患者的2期临床试验中具有强大的促醒作用(Bogan等,Sleep Med.16(9):1102(2015);Ruoff等,Sleep 39(7):1379(2016))。本项研究评估了与安慰剂相比,每日1次施用APC盐酸盐(JZP-110)治疗OSA成人ES的安全性和疗效维持。

[0123] 该研究是双盲安慰剂对照的强化随机戒断(withdrawal)设计(图1)。在滴定阶段(1-2周),患者开始每日1次75mg的APC剂量,并且可以每3天加量或减量滴定,以达到75mg、150mg或300mg的APC的最大耐受剂量。在稳定剂量阶段(3-4周),患者继续接受他们在滴定阶段所滴定到的剂量,持续2周。在双盲戒断阶段(5-6周),在第4周报告对于患者总体印象变化(PGI-C)量表(Guy W.ECDEU assessment manual for psychopharmacology,修订版.US Department of Health,Education, and Welfare publication(ADM 76-338).Rockville,MD:National Institute of Mental Health;1976)有“很大”或“非常大”改善的患者,以及对于清醒度维持测试(MWT)和Epworth嗜睡量表(ESS)(Johns,Sleep 14(6):540(1991))有所改善的患者,被1:1随机化,以接受相同的当前(current)剂量的JZP-110或安慰剂,持续2周。

[0124] 关键纳入标准包括根据国际睡眠障碍分类-3标准(美国睡眠医学学会(American Academy of Sleep Medicine),国际睡眠障碍分类——第三版(ICSD-3).Darien,IL:American Academy of Sleep Medicine;2014)诊断的患有OSA的成年人(18-75岁),以及在当前或之前使用基础OSA治疗(包括CPAP、口腔矫治器或手术干预)、Epworth嗜睡量表(ESS)(Johns,Sleep 14(6):540(1991))的基线评分 $\geq 10$ 和在5次40分钟MWT的前4次试验中MWT的平均睡眠潜伏期<30分钟、以及通常夜间睡眠时间 $\geq 6$ 小时。

[0125] 关键排除标准包括由于OSA以外的原因引起的ES、需要夜间工作或轮班工作的职业、可能影响患者安全或干扰研究评估的医学状况或病史以及最近使用了任何可能会影响ES评估的非处方药或处方药。

[0126] 疗效基于MWT和ESS的联合主要终点在4-6周的变化,以及对于PGI-C和临床医师整体印象变化量表(CGI-C)报告有所改善的患者百分比;按从1(改善非常大)至7(非常差)的7

分制进行评估。

[0127] 使用混合效应模型重复测量 (MMRM) 分析MWT和ESS数据；使用卡方检验评估PGI-C和CGI-C。对于调整的意向治疗 (mITT) 群体 (随机分配的、接受 $\geq 1$ 剂量的研究药物并进行第4周和第4周后 $\geq 1$ 的MWT或ESS评估的患者) 进行疗效分析；协方差分析用于联合主要终点，以治疗组、第4周的测量结果和随机分层因子作为固定效应。基于治疗中出现的紧急不良事件 (TEAE)、生命体征和实验室值来评估安全性和耐受性。

[0128] 在被筛选的402位患者中，有174位患者参与了滴定阶段，接受了 $\geq 1$ 剂量的JZP-110，并被纳入安全群体 (图2)。174位患者中有17位 (10%) 在滴定阶段停药 (discontinued)。157位患者中有9位 (7%) 在稳定剂量阶段停药。另外21位患者 (14%) 不符合随机分配的改善标准。随机分配的四位患者未纳入mITT群体。表1示出了安全群体的基线人口统计学和临床特征。

[0129] 基线人口统计特征是临床OSA群体的代表，所述临床OSA群体的平均年龄在50几岁范围，主要是男性，并且BMI $> 30$  (表1)。患者在基线具有由平均ESS评分 $> 15$ 指示的ES，并且平均MWT睡眠潜伏期为15–16分钟。在研究阶段中，治疗组之间的基线人口统计学和临床特征相似。

[0130] mITT群体中的基线值 (图3A和3B) 类似于安全群体中的基线值 (表1)。在APC治疗4周后，随机分配患者中MWT平均睡眠潜伏期从12.3分钟增加到29.0分钟，从13.1分钟增加到31.7分钟 (图3A)，并且ESS评分从16.0降低至5.9，从15.3降低至6.4 (图3B)。在双盲戒断阶段 (4–6周)，用APC有所改善且继续接受JZP-110的患者在MWT和ESS方面保持改善，而改用安慰剂的患者对于两种测量均恶化 (图3A和3B)。表2示出了按增加水平划分的结果细分。

[0131] 与保持用JZP-110的患者的-1.0分钟的变化相比，在双盲戒断阶段改用安慰剂的患者中，平均MWT睡眠潜伏期从4周到6周减少了12.1分钟 ( $P < 0.0001$ ；图4A)。与继续用APC的那些患者的0.1的平均降低相比，在双盲戒断阶段改用安慰剂的患者中，平均ESS评分提高了4.5 ( $P < 0.0001$ ；图4B)。

[0132] 与继续用APC的患者相比，根据PGI-C和CGI-C，显著更高百分比的改用安慰剂的患者经历了他们的总体病情的恶化 (图5)。

[0133] 在滴定阶段 (48.9%) 而不是在稳定剂量阶段 (10.2%) 发生了更多的TEAE (表3)。滴定阶段最常见的TEAE是头痛、口干、恶心、眩晕、失眠、心悸和焦虑。随机戒断阶段具有很少的TEAE (表4)。在随机戒断阶段，在安慰剂组中，没有APC突然停用后的反弹性嗜睡或戒断反应的证据。该研究中没有严重的TEAE。

[0134] 总之，该研究表明，相对于随机分配到治疗戒断的那些患者，完成4周治疗并保持用APC的患者并未显示出疗效减少。APC戒断后未观察到反弹性嗜睡或与停用相关的不良事件。

[0135] 这些结果支持了APC治疗患有OSA的成人的ES的疗效。APC的安全性和耐受性与用于治疗发作性睡病的早期2期研究一致 (Bogan等, Sleep Med. 16 (9) : 1102 (2015) ; Ruoff等, Sleep 39 (7) : 1379 (2016))。主要在最初的滴定阶段报告了TEAE。在滴定阶段，最常报告的TEAE ( $\geq 5\%$ ) 为头痛、口干、恶心、眩晕、失眠，在稳定剂量阶段则较少，而在戒断阶段则没有。

[0136] 实施例2

[0137] APC治疗阻塞性睡眠呼吸暂停受试者的过度嗜睡的安全性和疗效的3期研究中的功能和工作生产率量度

[0138] 过度嗜睡 (ES) 是阻塞性睡眠呼吸暂停 (OSA) 患者的主要表现症状之一,其与工作能力障碍和生产力受损有关 (Nena等, J.Occup.Environ.Med.52 (6) :622 (2010) ;Omachi等, Sleep 32 (6) :791 (2009) ;Mulgrew等, Sleep Med.9 (1) :42 (2007) ;Hirsch Allen等, Chest 147 (5) :1422 (2015) )。APC是一种具有促醒作用的选择性多巴胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂,其被评估用于患有OSA、发作性睡病和帕金森病患者的ES的治疗。

[0139] 本项研究的目的是评估APC盐酸盐对患有OSA和ES的成年患者的日间功能、工作生产率和活动障碍的影响。

[0140] 该研究是12周双盲安慰剂对照的平行设计研究,如实施例1中详述的 (Schweitzer等, Sleep 40 (摘要补充) :A237. 摘要0641 (2017) )。患者被 (1:1:2:2:2) 随机化,以接受 37.5、75、150、300mg 的APC或安慰剂,持续12周,并根据坚持或不坚持基础OSA治疗进行分层 (坚持定义为在>70%的夜晚中,每晚使用 $\geq 4$ 小时)。包括两项患者报告的测量作为次要疗效结果,以评估APC对在基线和1、4、8和12周的功能状况、工作生产率和活动障碍的影响。睡眠功能结果问卷简版 (FOSQ-10) (Chasens等, Sleep 32 (7) :915 (2009) ) 评估了ES对功能的影响。针对特定健康问题的工作生产率和活动障碍调查问卷 (WPAI:SHP) (Reilly等, Pharmacoconomics 4 (5) :353 (1993) ;Reilly, Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specific Health Problem V2.0 (WPAI:SHP) .www.reillyassociates.net/WPAI\_SHP) 评估了在过去7天中受雇患者的工作生产率下降和所有患者工作以外的总体活动障碍。从WPAI:SHP可获得四个结果:缺勤率 (由于健康原因而错过的工作时间百分比) ;出勤率 (由于健康原因在工作时下降的百分比) ;总体工作障碍百分比 (根据缺勤率和出勤率计算) ;和由于健康原因造成的活动障碍百分比。对FOSQ-10进行评估,作为与安慰剂相比随时间的变化 (最小二乘 (LS) 平均值) ;在第12周对4个WPAI结果与安慰剂相比进行评估。疗效分析基于调整的意向治疗群体 (mITT) ,并且对于FOSQ-10或WPAI:SHP不进行多重性调整。基于安全群体中的治疗中出现的紧急不良事件 (TEAE) 、生命体征、心电图检查、身体检查、哥伦比亚一自杀严重性程度量表和实验室测试来评估安全性和耐受性。

[0141] 治疗组之间的基线特征相似。安全群体 (n=474) 主要为男性,白人,年龄约为50几岁 (表5) 。如ESS评分 (范围,14.8-15.6) 和短的MWT睡眠潜伏时间 (范围,12.0-13.6分钟) 指示的,患者患有中度ES。临床医生将大多数患者分为患中度或严重疾病。mITT群体由459位患者组成,其中404位 (88.0%) 完成了研究。不良事件是戒断的主要原因,且无人因缺乏疗效而停药。在所有剂量下均满足联合主要MWT和ESS终点 (表6) 。除37.5mg的APC外,所有剂量均满足基于患者总体印象变化量表 (PGI-C) 的关键次要终点 (表6) 。

[0142] APC剂量在第12周相关地提高了FOSQ-10评分,相对于安慰剂,在150mg和300mg剂量下具有统计学上显著的作用 (图6) 。早在第1周就观察到150mg和300mg剂量有改善。

[0143] 在受雇的224位 (48.8%) 患者中,OSA对他们自我报告的工作和活动障碍有实质性的影响 (图7) 。出勤率 (工作时生产力下降) 似乎是受雇患者的总体工作障碍的主要驱动因素。缺勤率相对较低,在基线的患者每周错过0.5%至3.5%的工作。而在基线,工作以外的活动障碍为37.8%至44.3%的范围。与安慰剂相比,在第12周,APC (剂量为150mg和300mg)

显著减少了较低的出勤率、总体工作障碍和(工作以外的)活动障碍。

[0144] 最常见的TEAE是头痛、恶心、食欲下降、焦虑、鼻咽炎和失眠(表7)。通常,TEAE的发生率和由于TEAE导致的停药似乎是剂量依赖的(表7)。有5位患者报告了7种严重的TEAE:接受安慰剂的患者出现的甲状腺肿(n=1)和因机动车辆事故引起的背痛/坐骨神经痛(n=1);接受37.5mg的JZP-110的患者出现的胆管阻塞(n=1)和链球菌性心内膜炎(n=1);以及接受150mg的JZP-110的患者出现的高血糖症(n=1)。存在1例非治疗期间出现的冠状动脉疾病的紧急性严重不良事件,其开始于患者接受JZP-110 300mg之前,中等严重程度;插入冠状动脉支架,患者恢复。APC对血压和脉搏率影响不大。收缩压较基线平均升高1-4mmHg,舒张压较基线平均升高1-3mmHg,脉搏率较基线平均升高2-5次心跳/分钟。

[0145] 总之,除37.5mg外,APC在所有剂量下均满足联合主要MWT和ESS终点,且在所有剂量下均满足关键次要PGI-C终点。在患者报告的关于FOSQ-10的功能和活动方面,150mg和300mg的APC导致剂量依赖性的和统计学上显著的改善。与安慰剂相比,在第12周,对于WPAI:SHP,150mg和300mg的APC具有显著降低的出勤率和总体工作障碍。与安慰剂相比,在第12周,APC具有显著较少的活动障碍,其被定义为进行他们的日常活动(而不是在职场)的能力。安全性和耐受性与先前对发作性睡病患者进行APC的2期研究一致(Bogan等,Sleep Med.16 (9):1102 (2015);Ruoff等,Sleep 39 (7):1379 (2016))。报告最频繁的TEAE(任何组中≥5%)是头痛、恶心、食欲下降、焦虑、鼻咽炎和失眠。

[0146] 实施例3

[0147] APC治疗阻塞性睡眠呼吸暂停患者的过度嗜睡的安全性和疗效的3期研究中的SF-36和EQ-5D-5L度量

[0148] 过度嗜睡(ES)是阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)的常见症状,尽管进行了基础OSA治疗,仍有高达62.5%的患者持续存在该症状(Weaver等,Sleep30 (6):711 (2007))。ES会对OSA患者的健康相关生活质量(HRQoL)的特定方面产生不利影响。使用36项健康调查简表(SF-36)进行的研究表明,生命力和生理职能尤其受到影响(Smith等,J.Sleep Res.4 (3):183 (1995);Jenkinson等,J.Sleep Res.6 (3):199 (1997);Bennett等,Am.J.Respir.Crit.Care Med.159 (6):1884 (1999);Sin等,Chest 122 (5):1679 (2002))。APC是一种具有促醒作用的选择性多巴胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂,其被评估用于患有OSA、发作性睡病和帕金森病的患者的ES的治疗。

[0149] 本项研究使用SF-36第2版(SF-36v2)<sup>7</sup>和欧洲生命质量5维5级健康量表(EQ-5D-5L)(The EuroQol Group.EQ-5D-5L User Guide.版本2.1.2015年4月.[www.euroqol.org/fileadmin/user\\_upload/Documenten/PDF/Folders\\_Flyers/EQ-5D-5L\\_UserGuide\\_2015.pdf](http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf))评估了APC对成年OSA和ES患者中患者报告的HRQoL的影响。

[0150] 这是一项12周的双盲安慰剂对照的平行设计研究。患者被(1:1:2:2:2)随机化,以接受37.5mg、75mg、150mg或300mg的APC或安慰剂,持续12周,并通过坚持或不坚持基础OSA治疗进行分层。

[0151] SF-36v2由2部分量表(身体分量和精神分量)和8个特定的健康状况方面(身体功能、生理职能、身体疼痛、总体健康、生命力、社会功能、情感职能、精神健康)(Ware Jr等,.User's Manual for the SF-36v2<sup>TM</sup> Health Survey(第二版).QualityMetric Incorporated(Lincoln,RI);2007)组成。EQ-5D-5L由5个问题/维度(行动能力、自我照顾、

日常活动、疼痛/不舒服和焦虑/抑郁)和健康状况视觉模拟量表(VAS)组成,该问题/维度每个具有5个响应水平(没有困难、有轻微困难、有中度困难、有严重困难、有极其严重困难/不能进行),其用于得出总体EQ-5D-5L指数评分(0=死亡,1=非常健康);健康状况视觉模拟量表(VAS)被固定在以0表示“您可以想象到的最糟糕的健康状况”,以及以100表示“您可以想象到的最好的健康状况”(The EuroQol Group.EQ-5D-5L User Guide.版本2.1.2015年4月.www.euroqol.org/fileadmin/user\_upload/Documenten/PDF/Folders\_Flyers/EQ-5D-5L\_UserGuide\_2015.pdf)。

[0152] 疗效分析基于调整的意向治疗(mITT)群体;对于SF-36v2或EQ-5D-5L不进行多重性调整。SF-36v2评分的范围从0到100(所有标度中较高评分代表更好的健康状况),使用SF-36手册中的美国总体人口数据将评分转换为基于常模(norm-based)的评分(Ware Jr等,.User's Manual for the SF-36v2<sup>TM</sup> Health Survey(第二版).QualityMetric Incorporated(Lincoln,RI);2007),并使用具有重复测量的混合效应模型(MMRM)对评分进行分析;而且,疗效终点的基线值用于确定较基线变化的差异。使用MMRM模型对EQ-5D-5L VAS和指数评分数据进行分析。基于治疗中出现的紧急不良事件(TEAE)、生命体征、心电图检查、身体检查和实验室测试来评估安全性和耐受性。

[0153] 治疗组之间的基线特征相似。安全群体(n=474)主要为男性(62.7%),白人(76.2%),并且平均(标准差[SD])年龄为53.9(10.9)岁(表8)。如ESS评分(范围14.8-15.6)和短的MWT睡眠潜伏期(范围12.0-13.6分钟)所表明的,者患有中度ES。临床医生将大多数患者(75.3%)分级为患中度或严重疾病。mITT群体由459位患者组成,其中404位(88.0%)完成了研究。停药的主要原因是不良事件,没有患者因缺乏疗效而停药。

[0154] 实施例1中给出了完整的主要结果。所有剂量均满足联合主要终点(从基线到第12周MWT和ESS的变化)(表9)。除37.5mg的APC外,所有剂量均满足关键次要终点,患者总体印象变化(PGI-C)(表9)。

[0155] 在150mg和300mg的APC下,身体分量量表中的剂量依赖性增加是统计学显著的(图8)。精神分量评分在37.5mg、75mg和150mg的APC下相似,只有150mg的APC达到统计学显著性(图8)。身体分量和精神分量的变化未超过最小临床重要差异值(MCID)。

[0156] 在SF-36的各个方面中,观察到APC对生命力的影响最大,其次是生理职能(图9)。在基线,这两个方面表现出最大的障碍,如通过在所有治疗组中具有最低评分所表明的。在生命力方面上,似乎存在剂量依赖性反应,其在75mg、150mg和300mg的APC下超过MCID(图9),相对于安慰剂,150mg和300mg的APC有统计学上的显著的改善。相对于安慰剂,150mg的APC还导致在生理职能、总体健康、社会功能和精神健康方面较基线的显著较大变化(图9)。

[0157] APC对EQ-5D VAS的影响似乎是剂量依赖性的,但是与安慰剂没有显著差异(图10A)。对EQ-5D-5L指数值没有显著影响(图10B)。

[0158] 最常见的TEAE是头痛、恶心、食欲下降、焦虑、鼻咽炎和失眠(表10)。通常,TEAE的发生率和由于TEAE导致的停药似乎是剂量依赖的。相对于300mg的APC,在150mg的APC下TEAE的发生率较低可能至少部分地解释了相对于较高剂量的HRQoL的更大改善。在5例患者中报告了7例严重的TEAE:接受安慰剂的患者出现的甲状腺肿(n=1)和因交通事故引起的背痛/坐骨神经痛(n=1);接受37.5mg的APC的患者出现的胆管阻塞(n=1)和链球菌性心内膜炎(n=1);以及接受150mg的JZP-110的患者出现的高血糖症(n=1)。存在1例非治疗期间

出现的冠状动脉疾病的紧急性严重不良事件,其开始于患者接受JZP-110 300mg之前,中等严重程度;插入冠状动脉支架,患者恢复。APC对血压和脉搏率影响不大,收缩压较基线平均升高1-4mmHg,舒张压较基线平均升高1-3mmHg,脉搏率较基线平均升高2-5次心跳/分钟。

[0159] 总之,除37.5mg外,APC在所有剂量下均满足降低ES的主要疗效终点。最常见的TEAE是头痛、恶心、食欲下降、焦虑、鼻咽炎和失眠,通常与APC在N和OSA中的安全特性相符。如关于SF-36v2测得的,用APC治疗与HRQoL的改善相关。150mg的APC对SF-36v2分量表的影响最大,其中对身体分量和精神分量量表以及对生理职能、总体健康、生命力、社会功能和情感职能方面有统计学上显著的改善。相对于安慰剂,300mg的APC对生理职能和生命力方面以及对身体分量量表显示出明显更大的改善。对于75mg、150mg和300mg的JZP-110,生命力方面超出了MCID阈值。在EQ-5D-5L指数或VAS评分上未观察到明显变化,这表明该量度未获取与OSA相关的维度(例如,行动能力、自我照顾、疼痛)。SF-36v2和EQ-5D-5L的基线评分接近群体标准,并且未指示在基线处的明显障碍,即使这些患者具有如他们的基线MWT睡眠潜伏时间和ESS评分所表明的实质性ES。

[0160] 实施例4

[0161] 发作性睡病受试者中APC的3期研究

[0162] 发作性睡病是一种慢性神经障碍,其是由控制睡眠和唤醒状态稳定性的神经生理学途径失调所引起的(Dauvilliers等,Lancet 369 (9560) :499 (2007))。过度嗜睡(ES)是存在于所有发作性睡病患者中的令人衰弱的症状(American Academy of Sleep Medicine.The International Classification of Sleep Disorders-第三版(ICSD-3) .Darien, IL:American Academy of Sleep Medicine;2014)。APC是一种具有较强的促醒作用的选择性多巴胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂,如发作性睡病的啮齿动物模型和成年发作性睡病患者的两项2期临床试验所证实的(Bogan等,Sleep Med. 16 (9) :1102 (2015) ;Ruoff等,Sleep 39 (7) :1379 (2016))。

[0163] 本研究的目的是评估APC盐酸盐(JZP-110)治疗1型或2型发作性睡病(以前分别为伴有和不伴有猝倒症的发作性睡病)患者的ES和清醒度受损的疗效和安全性。

[0164] 本研究是一项12周的随机双盲安慰剂对照的平行组研究。患者被(1:1:1:1)随机化,以接受安慰剂或75mg、150mg或300mg的APC;根据存在或不存在猝倒症对随机分配(randomization)进行分层。

[0165] 关键纳入标准包括根据ICSD-3 (American Academy of Sleep Medicine.The International Classification of Sleep Disorders-第三版(ICSD-3) .Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine;2014) 或DSM-5 (American Psychiatric Association.Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM-5) .Arlington, VA:American Psychiatric Association;2013) 标准诊断为1型或2型发作性睡病的18-75岁(含)成年人、5次40分钟的清醒度维持测试(MWT)的前4次试验的基线平均睡眠潜伏期<25分钟和基线Epworth嗜睡量表(ESS) (Johns, Sleep 14 (6) :540 (1991)) 评分≥10、通常夜间总睡眠时间≥6小时、以及体重指数在18至45kg/m<sup>2</sup>之间。

[0166] 关键排除标准包括发作性睡病以外的任何医学状况、诸如夜间工作或轮班工作的行为、或可能影响ES或猝倒症的评估的药物使用和任何急性不稳定医学状况、行为或精神障碍的病史或存在、或可能影响参与者安全的手术史。

[0167] 联合主要终点为从基线到第12周的MWT平均睡眠潜伏期和ESS评分的变化。关键次要终点为在第12周对于患者总体印象变化(PGI-C)报告有改善的患者的百分比(Guy, ECDEU assessment manual for psychopharmacology, 修订版. US Department of Health, Education, and Welfare publication (ADM 76-338). Rockville, MD: National Institute of Mental Health; 1976)。其它次要和探索性终点包括功能和生活质量的变化,以及每周的猝倒发作次数的变化。安全评估包括不良事件、实验室测试和生命体征。

[0168] 疗效分析基于调整的意向治疗群体(mITT),其定义为所有被随机分配的、接受至少1剂量的研究药物并进行MWT和ESS两者的基线和至少1次基线后评估的患者。使用混合效应重复测量(MMRM)模型对MWT和ESS进行分析。使用卡方检验分析PGI-C。从对于联合主要终点和关键次要终点而言最高剂量的APC开始,使用固定的分层测试程序来纠正多重性;以每个后续的较低剂量继续进行测试。

[0169] 在随机分配的239位患者中,236位接受至少1剂量的研究药物并被纳入安全群体(图11)。与安慰剂(11.9%)、75mg的JZP-110(16.9%)和150mg的JZP-100(13.6%)相比,300mg的JZP-110(27.1%)的停用率最高(图11)。停用300mg的APC的最常见原因是缺乏疗效(10.2%;n=6)和不良事件(8.5%;n=5)。mITT群体由231位患者组成。1位被随机分配以接受安慰剂的患者和4位被随机分配以接受150mg的JZP-110的患者没有进行MWT和ESS的基线或至少一次基线后疗效评估。

[0170] 患者群体为女性64.9%,白人79.7%,平均(标准差)年龄为36.2(13.2)岁。大多数患者(64.5%)被临床医生分级为患有中度或严重疾病,并且具有6.2-8.7分钟的平均基线MWT睡眠潜伏期和17.0-17.3的平均ESS评分。在mITT群体中,治疗组之间的人口统计学和临床特征相似(表11)。

[0171] 本研究满足了MWT和ESS方面与基线的变化的联合主要终点,以及在150mg和300mg的JZP-110下具有PGI-C改善的患者百分比的关键次要终点(表12)。

[0172] 在第12周,相对于安慰剂,150mg和300mg的APC显著增加了MWT平均睡眠潜伏期(图12;mITT群体)。早在第1周,在所有剂量下都观察到了统计学上的显著效果。在本研究的12周中,对MWT的影响是剂量依赖且稳定的。表13示出了按增加程度划分的结果细分。

[0173] 在第12周,所有剂量的APC相对于安慰剂均显著降低了ESS评分(图13;mITT群体),早在第1周,在150mg和300mg的APC下观察到统计学上的显著效果。在本研究的12周中,对ESS的影响是剂量依赖且稳定的。

[0174] 在第12周,相对于安慰剂,所有剂量(在75mg的标称P值)下的APC均显著增加了报告其总体状况有所改善的患者的百分比(图14;mITT群体)。早在第1周,在所有剂量下都观察到了统计学上的显著效果。在本研究的12周中,患者评估的改善是剂量依赖且稳定的。

[0175] 在所有JZP-110组中,最常见的TEAE( $\geq 5\%$ )为头痛、恶心、食欲下降、鼻咽炎、口干和焦虑(表14)。一般而言,最常见的TEAE的发生率是剂量依赖的。在150mg的APC组中的1位患者出现了2种严重的TEAE:非心源性胸痛和焦虑,研究者认为两者不相关;该患者继续参与了本研究。在150mg和300mg的APC组中,由于TEAE导致的停药大于安慰剂。

[0176] 总之,在第12周,150mg和300mg的APC对MWT、ESS和PGI-C产生统计学上显著且有力的影响,这与先前对发作性睡病患者进行的2期研究的发现相一致<sup>3,4</sup>。在75mg,对于ESS观察到显著的影响,但对于MWT没有观察到。对于所有联合主要终点和关键次要终点,疗效均与

剂量有关。早在第1周就观察到了影响，并且在本研究的12周内一直保持这种影响，这表明在本研究的12周内，APC的促醒作用没有明显的耐受性。安全性和耐受性与先前对发作性睡病患者进行的2期研究一致 (Bogan等, Sleep Med. 16 (9) :1102 (2015) ; Ruoff等, Sleep 39 (7) :1379 (2016) )。常见的TEAE (≥5%) 为头痛、恶心、食欲不振、鼻咽炎、口干和焦虑。

[0177] 前述内容是对本发明的说明，而不应解释为对本发明的限制。本发明由以下权利要求书限定，其中权利要求书是等同物包括在其中。本文所引用的所有出版物、专利申请、专利、专利出版物和任何其它参考文献均通过引用全文并入本文，以用于与其中提及参考文献的句子和/或段落有关的教导。

[0178]

表 1. 安全群体的基线人口统计学和临床特征

变量	滴定阶段， 所有 JZP-110		稳定剂量阶段， 所有 JZP-110		双盲戒断阶段	
	剂量 (n = 174)	剂量 (n = 157)	安慰剂 (n = 62)	安慰剂 (n = 62)	所有 JZP-110 剂量 (n = 62)	所有 JZP-110 剂量 (n = 62)
<b>基线特征</b>						
年龄, 岁, 平均值(SD)	54.8 (10.5)	55.4 (10.2)	56.2 (9.8)	56.3 (11.4)		
性别, n (%)						
男性	107 (61.5)	97 (61.8)	41 (66.1)	36 (58.1)		
女性	67 (38.5)	60 (38.2)	21 (33.9)	26 (41.9)		
种族						
白人	137 (78.7)	121 (77.1)	45 (72.6)	50 (80.6)		
黑人或非裔美国人	34 (19.5)	34 (21.7)	15 (24.2)	12 (19.4)		
其它	3 (1.7)	2 (1.3)	2 (3.2)	0		
BMI, kg/m <sup>2</sup> , 平均值(SD)	33.3 (5.4)	33.3 (5.2)	33.3 (5.5)	32.9 (5.0)		
<b>基线临床特征</b>						
MWT, 分钟, 平均值(SD)	13.2 (7.5)	12.9 (7.1)	12.3 (7.9)	13.0 (6.7)		
ESS, 平均值 (SD)	15.4 (3.4)	15.5 (3.5)	16.0 (3.5)	15.3 (3.5)		
CGI-S, n (%)						
1=正常	0	0	0	0		
2=疑似生病	6 (3.4)	6 (3.8)	3 (4.8)	2 (3.2)		
3=轻度疾病	21 (12.1)	18 (11.5)	7 (11.3)	6 (9.7)		
4=中度疾病	71 (40.8)	61 (38.9)	23 (37.1)	23 (37.1)		
5=明显疾病	43 (24.7)	41 (26.1)	15 (24.2)	20 (32.3)		
6=严重疾病	28 (16.1)	26 (16.6)	11 (17.7)	10 (16.1)		
7=病情最严重的患者	5 (2.9)	5 (3.2)	3 (4.8)	1 (1.6)		

BMI: 体重指数； CGI-S, 临床严重程度总体印象量表； ESS, Epworth嗜睡量表； MWT, 清醒度维持测试。

[0179]

表 2 MWT 平均睡眠潜伏期(分钟): 按就诊划分的较基线类别变化的汇总(mITT 群体)

参数	就 诊	37.5 mg		75 mg		150 mg		300 mg		联合的 JZP-110 N=345		
		N=56	N=58	N=58	N=116	N=116	N=116	N=116	N=116			
相比基线的增加												
第 1 周												
n	35	18	17	33	37	105	70 ( 66.7)	28 ( 75.7)	28 ( 75.7)			
>= 5 分钟, (%)	11 ( 31.4)	4 ( 22.2)	11 ( 64.7)	27 ( 81.8)	22 ( 66.7)	22 ( 59.5)	52 ( 49.5)					
>= 10 分钟, (%)	4 ( 11.4)	2 ( 11.1)	6 ( 35.3)	13 ( 39.4)	19 ( 51.4)	19 ( 51.4)	38 ( 36.2)					
>= 15 分钟, (%)	2 ( 5.7)	2 ( 11.1)	4 ( 23.5)	1 ( 5.9)	1 ( 27.3)	14 ( 37.8)	14 ( 37.8)	26 ( 24.8)				
>= 20 分钟, (%)	1 ( 2.9)	2 ( 11.1)	1 ( 5.9)	0	1 ( 5.9)	4 ( 12.1)	7 ( 18.9)	12 ( 11.4)				
>= 25 分钟, (%)	0	0	0	0	0	2 ( 6.1)	4 ( 10.8)	6 ( 5.7)				
>= 30 分钟, (%)	0	0	0	0	0							
第 4 周												
n	107	50	55	108	101	314	217 ( 69.1)	79 ( 78.2)	79 ( 78.2)			
>= 5 分钟, (%)	29 ( 27.1)	21 ( 42.0)	34 ( 61.8)	83 ( 76.9)	54 ( 50.0)	63 ( 62.4)	158 ( 50.3)					
>= 10 分钟, (%)	18 ( 16.8)	16 ( 32.0)	25 ( 45.5)	40 ( 37.0)	40 ( 37.0)	47 ( 46.5)	105 ( 33.4)					
>= 15 分钟, (%)	10 ( 9.3)	7 ( 14.0)	11 ( 20.0)	5 ( 9.1)	26 ( 24.1)	32 ( 31.7)	67 ( 21.3)					
>= 20 分钟, (%)	4 ( 3.7)	4 ( 8.0)	0	2 ( 3.6)	13 ( 12.0)	15 ( 14.9)	30 ( 9.6)					
>= 25 分钟, (%)	2 ( 1.9)	0	1 ( 1.8)	3 ( 2.8)	5 ( 5.0)	9 ( 2.9)						
第 12 周												
n	99	49	54	105	92	300						

## 说 明 书

[0180]

表 2 MWT 平均睡眠潜伏期(分钟): 按就诊划分的较基线类别变化的汇总(mITT 群体)

参数 就诊	安慰剂		37.5 mg		75 mg		150 mg		300 mg		联合的 N=345
	N=114	N=56	N=56	N=58	N=116	N=116	N=115	N=115	N=110		
>= 5 分钟, (%)	22 ( 22.2)	18 ( 36.7)	35 ( 64.8)	71 ( 67.6)	69 ( 75.0)	69 ( 75.0)	69 ( 75.0)	69 ( 75.0)	69 ( 75.0)	69 ( 75.0)	193 ( 64.3)
>= 10 分钟, (%)	14 ( 14.1)	16 ( 32.7)	25 ( 46.3)	53 ( 50.5)	60 ( 65.2)	60 ( 65.2)	60 ( 65.2)	60 ( 65.2)	60 ( 65.2)	60 ( 65.2)	154 ( 51.3)
>= 15 分钟(%)	8 ( 8.1)	10 ( 20.4)	15 ( 27.8)	39 ( 37.1)	40 ( 43.5)	40 ( 43.5)	40 ( 43.5)	40 ( 43.5)	40 ( 43.5)	40 ( 43.5)	104 ( 34.7)
>= 20 分钟, (%)	3 ( 3.0)	5 ( 10.2)	7 ( 13.0)	26 ( 24.8)	26 ( 28.3)	26 ( 28.3)	26 ( 28.3)	26 ( 28.3)	26 ( 28.3)	26 ( 28.3)	64 ( 21.3)
>= 25 分钟, (%)	2 ( 2.0)	0	3 ( 5.6)	13 ( 12.4)	12 ( 13.0)	12 ( 13.0)	12 ( 13.0)	12 ( 13.0)	12 ( 13.0)	12 ( 13.0)	28 ( 9.3)
>= 30 分钟, (%)	2 ( 2.0)	0	1 ( 1.9)	0	6 ( 6.5)	6 ( 6.5)	6 ( 6.5)	6 ( 6.5)	6 ( 6.5)	6 ( 6.5)	7 ( 2.3)

N=每个治疗组的受试者人数。

百分比是基于 n——在基线和特定就诊时具有非缺失值的受试者人数。

MWT=清醒度维持测试

MWT 睡眠潜伏期在 0 到 40 分钟的范围, 评分越高表示保持清醒的能力越强; 相比基线的正变化表示睡眠潜伏时间的改善。  
平均睡眠潜伏期定义为前四次 MWT 试验测量值的平均值(如果其中三次或四次未缺失)。

[0181]

表3. 安全群体中在滴定和稳定剂量阶段出现的TEAE

P	TEAE	P 发生率, n (%)	
		P 滴定阶段, P 稳定剂量阶段,	
		P 所有JZP-110 剂量	P 所有JZP-110剂量
P	任何TEAE	P 85 (48.9)	P 16 (10.2)
P	严重TEAE	P 0	P 0
P	导致戒断的TEAE	P 6 (3.4)	P 0
P	最常见的TEAE <sup>a</sup>	P	P
P	头痛	P 17 (9.8)	P 2 (1.3)
P	口干	P 12 (6.9)	P 1 (0.6)
P	恶心	P 12 (6.9)	P 1 (0.6)
P	眩晕	P 10 (5.7)	P 3 (1.9)
P	失眠	P 10 (5.7)	P 1 (0.6)
P	心悸	P 8 (4.6)	P 1 (0.6)
P	焦虑	P 7 (4.0)	P 1 (0.6)
P	消化不良	P 4 (2.3)	P 0
P	腹泻	P 4 (2.3)	P 0

<sup>a</sup>：发生于任何治疗组中≥5%的患者。  
TEAE：治疗中出现的紧急不良事件。

[0182]

表 4. 在随机阶段发生的 TEAE

p	TEAE	p 发生率, n (%)	
		p P安慰剂 (n = 62)	p 所有JZP-110剂量 (n = 62)
p	任何TEAE	p 6 (9.7)	p 18 (29.0)
p	严重TEAE	p 0	p 0
p	导致戒断的TEAE	p 0	p 0
p	最常见的TEAE <sup>a</sup>	p	p
p	鼻咽炎	p 0	p 3 (4.8)
p	口疮性口炎	p 0	p 1 (1.6)
p	上呼吸道感染	p 0	p 1 (1.6)
p	咳嗽	p 0	p 1 (1.6)

<sup>a</sup>: 发生于任何治疗组中≥5%的患者。

TEAE: 治疗中出现的紧急不良事件。

[0183]

表 5. 安全群体的基线人口统计学和临床特征

变量	安慰剂 (n = 119)	JZP-110			说 明 书
		37.5 mg (n = 58)	75 mg (n = 62)	150 mg (n = 117)	
基线人口统计学					
年龄, 岁, 平均值(SD)	54.1 (11.4)	57.1 (10.2)	54.4 (11.5)	52.7 (10.6)	53.2 (10.6)
性别, n (%)					
男性	77 (64.7)	39 (67.2)	35 (56.5)	72 (61.5)	74 (62.7)
女性	42 (35.3)	19 (32.8)	27 (43.5)	45 (38.5)	44 (37.3)
种族, n(%)					
亚洲人	4 (3.4)	3 (5.2)	1 (1.6)	3 (2.6)	6 (5.1)
黑人或非裔美国人	26 (21.8)	10 (17.2)	14 (22.6)	18 (15.4)	21 (17.8)
白人	87 (73.1)	45 (77.6)	46 (74.2)	93 (79.5)	90 (76.3)
其它	2 (1.7)	0	1 (1.6)	3 (2.6)	1 (0.8)
BMI, kg/m <sup>2</sup> , 平均值(SD)	33.1 (5.2)	34.1 (5.3)	33.4 (5.7)	33.3 (4.8)	32.9 (5.6)

[0184]

## 基础OSA治疗, n(%)

坚持 83 (69.7) 40 (69.0) 45 (72.6) 80 (68.4) 86 (72.9)

未坚持 36 (30.3) 18 (31.0) 17 (27.4) 37 (31.6) 32 (27.1)

## 基线临床特征

MWT 睡眠潜伏期, 分钟, 平均值(SD) 12.4 (7.2) 13.6 (8.1) 13.1 (7.2) 12.5 (7.2) 12.0 (7.3)

ESS 评分, 平均值(SD) 15.6 (3.3) 15.1 (3.5) 14.8 (3.5) 15.1 (3.4) 15.2 (3.1)

## 基线 CGI-S, n (%)

1=正常, 完全未生病 0 0 0 0 0

2=疑似生病 3 (2.5) 1 (1.7) 1 (1.6) 2 (1.7) 1 (0.8)

3=轻度疾病 8 (6.7) 5 (8.6) 4 (6.5) 7 (6.0) 10 (8.5)

4=中度疾病 48 (40.3) 28 (48.3) 31 (50.0) 53 (45.3) 44 (37.3)

5=明显疾病 39 (32.8) 14 (24.1) 15 (24.2) 41 (35.0) 44 (37.3)

6=严重疾病 15 (12.6) 9 (15.5) 7 (11.3) 14 (12.0) 17 (14.4)

7=最严重的疾病 4 (3.4) 1 (1.7) 3 (4.8) 0 2 (1.7)

[0185]

缺失	2 (1.7)	0	1 (1.6)	0	0
FOSQ-10, 平均值(SD) <sup>a</sup>	13.5 (3.1)	14.0 (3.4)	13.6 (3.0)	14.1 (2.7)	14.2 (3.0)
工作时障碍的百分比, 平均值(SD) <sup>a</sup>	37.4 (26.0)	34.7 (23.6)	37.4 (26.2)	33.7 (24.6)	33.7 (26.7)

<sup>a</sup>mITT 群体： 安慰剂， n=114； JZP-110 37.5 mg， n=56； 75 mg， n=58； 150 mg， n=116； 300 mg， n=115。  
 BMI： 体重指数； CGI-S： 严重程度的临床总体印象量表<sup>5</sup>； CPAP： 持续气道正压通气； ESS： Epworth嗜睡量表； FOSQ-10： 睡眠功能结果问卷简版；  
 MWT： 清醒度维持测试； OSA： 阻塞性睡眠呼吸暂停； SD： 标准差。

表 6. 第 12 周的观测值(mITT 群体)

终点	安慰剂		JZP-110 37.5 mg	JZP-110 75 mg	JZP-110 150 mg	JZP-110 300 mg
	(n=114)	(n=56)	(n=58)	(n=116)	(n=116)	(n=115)
MWT 睡眠潜伏期，分钟，平均值(SD) <sup>a</sup>	13.4 (10.3)	18.6 (12.3)*	21.8 (11.3) <sup>†</sup>	23.6 (11.0) <sup>†</sup>	23.6 (11.0) <sup>†</sup>	25.3 (11.3) <sup>†</sup>
ESS，平均值(SD)	12.2 (4.5)	9.7 (5.3)*	10.0 (5.2)*	7.5 (4.7) <sup>†</sup>	7.5 (4.7) <sup>†</sup>	7.1 (4.8) <sup>†</sup>
PGI-C, % <sup>b</sup>	49.1	55.4	72.4*	89.7 <sup>†</sup>	89.7 <sup>†</sup>	88.7 <sup>†</sup>

相对于安慰剂， \*P<0.05 且 †P<0.0001。

a: 5 次 MWT 的前 4 次试验。

b: 报告“最小改善”、“大大改善”或“非常大改善”的患者百分比。

ESS： Epworth嗜睡量表； mITT： 调整的意向治疗； MWT： 清醒度维持测试； PGI-C： 患者总体印象变化量表； SD： 标准差。

[0186]

表 7. TEAE 在安全群体中的发生率

TEAE	发生率, n(%)				所有剂量 (n = 355)
	安慰剂 (n = 119)	37.5 mg (n = 58)	75 mg (n = 62)	150 mg (n = 117)	
任何 TEAE	57 (47.9)	37 (63.8)	30 (48.4)	83 (70.9)	91 (77.1)
严重 TEAEs	2 (1.7)	2 (3.4)	0	1 (0.9)	0
由于 TEAE 导致的停药	4 (3.4)	3 (5.2)	2 (3.2)	5 (4.3)	15 (12.7)
最常见的 TEAE <sup>a</sup>					
头痛	10 (8.4)	4 (6.9)	5 (8.1)	10 (8.5)	17 (14.4)
恶心	7 (5.9)	3 (5.2)	3 (4.8)	10 (8.5)	12 (10.2)
食欲下降	1 (0.8)	1 (1.7)	3 (4.8)	9 (7.7)	14 (11.9)
焦虑	0	1 (1.7)	2 (3.2)	6 (5.1)	16 (13.6)
鼻咽炎	8 (6.7)	2 (3.4)	1 (1.6)	7 (6.0)	8 (6.8)
腹泻	1 (0.8)	1 (1.7)	3 (4.8)	5 (4.3)	8 (6.8)
口干	2 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.6)	5 (4.3)	9 (7.6)
失眠	2 (1.7)	1 (1.7)	0	3 (2.6)	11 (9.3)
紧张不安感	0	3 (5.2)	3 (4.8)	1 (0.9)	7 (5.9)
鼻炎	3 (2.5)	1 (1.7)	4 (6.5)	0	3 (2.5)
烦躁	0	3 (5.2)	0	4 (3.4)	1 (0.8)
瘙痒	0	3 (5.2)	0	1 (0.9)	0

<sup>a</sup>：在任何治疗组中 $\geq 5\%$ 。TEAE：治疗中出现的紧急不良事件。

[0187]

表 8. 安全群体的基线人口统计学和临床特征

◆ 变量	◆ 安慰剂		◆ JZP-110			
	(n = 119)	(n = 58)	◆ 37.5 mg	◆ 75 mg	◆ 150 mg	◆ 300 mg
◆ 基线人口统计学特征						
◆ 年龄, 岁, 平均值(SD)	◆ 54.1 (11.4)	◆ 57.1 (10.2)	◆ 54.4 (11.5)	◆ 52.7 (10.6)	◆ 53.2 (10.6)	◆
◆ 性别, n(%)	◆ 77 (64.7)	◆ 39 (67.2)	◆ 35 (56.5)	◆ 72 (61.5)	◆ 74 (62.7)	◆
◆ 男性	◆ 42 (35.3)	◆ 19 (32.8)	◆ 27 (43.5)	◆ 45 (38.5)	◆ 44 (37.3)	◆
◆ 女性	◆ 4 (3.4)	◆ 3 (5.2)	◆ 1 (1.6)	◆ 3 (2.6)	◆ 6 (5.1)	◆
◆ 亚洲人	◆ 26 (21.8)	◆ 10 (17.2)	◆ 14 (22.6)	◆ 18 (15.4)	◆ 21 (17.8)	◆
◆ 黑人或非裔美国人	◆ 87 (73.1)	◆ 45 (77.6)	◆ 46 (74.2)	◆ 93 (79.5)	◆ 90 (76.3)	◆
◆ 白人	◆ 2 (1.6)	◆ 0	◆ 1 (1.6)	◆ 3 (2.6)	◆ 1 (0.8)	◆
◆ 其它	◆ 33.1 (5.2)	◆ 34.1 (5.3)	◆ 33.41 (5.7)	◆ 33.3 (4.8)	◆ 32.9 (5.6)	◆
◆ 体重指数, kg/m <sup>2</sup> , 平均值(SD)	◆	◆	◆	◆	◆	◆
◆ 基线临床特征						
◆ MWLT睡眠潜伏期, 分钟, 平均值(SD)	◆ 12.4 (7.2)	◆ 13.6 (8.1)	◆ 13.1 (7.2)	◆ 12.5 (7.2)	◆ 12.0 (7.3)	◆
◆ ESS评分, 平均值(SD)	◆ 15.6 (3.3)	◆ 15.1 (3.5)	◆ 14.8 (3.5)	◆ 15.1 (3.4)	◆ 15.2 (3.1)	◆
◆ 基线CGI-S, n(%)	◆ 0	◆ 0	◆ 0	◆ 0	◆ 0	◆ 0
◆ 1=正常, 完全未生病	◆ 3 (2.5)	◆ 1 (1.7)	◆ 1 (1.6)	◆ 2 (1.7)	◆ 1 (0.8)	◆
◆ 2=疑似生病	◆ 8 (6.7)	◆ 5 (8.6)	◆ 4 (6.5)	◆ 7 (6.0)	◆ 10 (8.5)	◆
◆ 3=轻度疾病	◆ 48 (40.3)	◆ 28	◆ 31 (50.0)	◆ 53	◆ 44 (37.3)	◆
◆ 4=中度疾病	◆	◆ (48.3)	◆ (45.3)	◆	◆	◆
◆ 5=明显疾病	◆ 39 (32.8)	◆ 14	◆ 15 (24.2)	◆ 41	◆ 44 (37.3)	◆

## 说 明 书

[0188]

◆ 6=严重疾病	◆ 15 (12.6)	◆ 9	◆ 7 (11.3)	◆ 14	◆ 17 (14.4)
◆ 7=最严重的疾病 ◆ 缺失	◆ 4 (3.4) ◆ 2 (1.7)	◆ 1 (1.7) ◆ 0	◆ 3 (4.8) ◆ 1 (1.6)	◆ 0 ◆ 0	◆ 2 (1.7) ◆ 0
◆ SF-36v2, 平均值(SD) <sup>a</sup>	◆	◆	◆	◆	◆
◆ 身体功能	◆ 48.2 (8.5)	◆ 46.1 (8.6)	◆ 49.4 (7.8)	◆ 48.2 (8.3)	◆ 48.0 (8.2)
◆ 生理职能	◆ 44.9 (9.7)	◆ 43.2 (9.8)	◆ 45.4 (10.1)	◆ 45.2 (9.2)	◆ 43.0 (9.8)
◆ 身体疼痛	◆ 48.5 (8.0)	◆ 46.5 (10.3)	◆ 47.4 (8.8)	◆ 48.7 (9.6)	◆ 48.3 (9.7)
◆ 总体健康	◆ 49.9 (9.6)	◆ 49.8 (8.4)	◆ 49.4 (9.2)	◆ 48.5 (9.1)	◆ 49.5 (8.8)
◆ 生命力	◆ 45.2 (8.6)	◆ 44.9 (10.4)	◆ 45.3 (9.7)	◆ 45.3 (8.1)	◆ 44.3 (9.8)
◆ 社会功能	◆ 48.2 (9.4)	◆ 47.4 (9.0)	◆ 48.4 (9.2)	◆ 49.0 (8.8)	◆ 47.5 (10.1)
◆ 情感职能	◆ 50.7 (8.9)	◆ 46.9 (11.6)	◆ 48.4 (10.2)	◆ 49.1 (9.4)	◆ 50.1 (9.0)
◆ 精神健康	◆ 51.8 (7.9)	◆ 53.1 (7.6)	◆ 52.2 (7.5)	◆ 51.9 (6.9)	◆ 51.9 (7.7)
◆ 身体分量	◆ 46.3 (7.8)	◆ 44.5 (8.4)	◆ 46.9 (8.8)	◆ 46.3 (8.5)	◆ 45.9 (8.9)
◆ 精神分量	◆ 50.7 (9.1)	◆ 50.3 (9.4)	◆ 49.8 (8.7)	◆ 50.3 (8.0)	◆ 50.3 (8.5)
◆ EQ-5D-5L, 平均值(SD) <sup>a</sup>	◆	◆	◆	◆	◆
◆ VAS	◆ 76.8 (15.8)	◆ 77.0 (16.4)	◆ 77.9 (13.1)	◆ 76.8 (14.8)	◆ 76.8 (14.9)
◆ 指数评分	◆ 0.85 (0.11)	◆ 0.83 (0.13)	◆ 0.84 (0.11)	◆ 0.84 (0.11)	◆ 0.84 (0.10)

<sup>a</sup>mITT 群体： 安慰剂， n=114； JZP-110 37.5 mg, n=56； 75 mg, n=58； 150 mg, n=116； 300 mg, n=115。

CGI-S： 严重程度的临床总体印象量表<sup>9</sup>； EQ-5D-5L： 欧洲生命质量 5 维 5 级健康量表； mITT： 调整的意向治疗； SF-36v2： 36 项健康调查简表第 2 版；

SD： 标准差； VAS： 视觉模拟量表。

[0189]

表 9. 第 12 周的观测值(mITT 群体)

◆ 终点	◆ 安慰剂 (n=114)	◆ JZP-110 37.5 mg (n=56)	◆ JZP-110 75 mg (n=58)	◆ JZP-110 150 mg (n=116)	◆ JZP-110 300 mg (n=115)
◆ MWT睡眠潜伏 期, 分钟, 平均值(SD) <sup>a</sup>	◆ 13.4 (10.3)	◆ 18.6 (12.3)*	◆ 21.8 (11.3) <sup>†</sup>	◆ 23.6 (11.0) <sup>†</sup>	◆ 25.3 (11.3) <sup>†</sup>
◆ ESS评分, 平均 值(SD)	◆ 12.2 (4.5)	◆ 9.7 (5.3)*	◆ 10.0 (5.2)*	◆ 7.5 (4.7) <sup>†</sup>	◆ 7.1 (4.8) <sup>†</sup>
◆ PGI-C, % <sup>b</sup>	◆ 49.1	◆ 55.4	◆ 72.4*	◆ 89.7 <sup>†</sup>	◆ 88.7 <sup>†</sup>

相对于安慰剂, \*P<0.05 且<sup>†</sup>P<0.0001。<sup>a</sup>: 5 次 MWT 的前 4 次试验。<sup>b</sup>报告“最小改善”、“大大改善”或“非常大改善”的患者百分比。

ESS: Epworth 嗜睡量表; mITT: 调整治疗意向; MWT: 清醒度维持测试; PGI-C: 患者总体印象变化量表; SD: 标准差。

[0190]

表 10. TEAE 在安全群体中的发生率

TEAE	安慰剂 (n = 119)	发生率, n(%)			所有剂量 (n = 355)
		37.5 mg (n = 58)	75 mg (n = 62)	150 mg (n = 117)	
任何 TEAE	57 (47.9)	37 (63.8)	30 (48.4)	83 (70.9)	91 (77.1)
严重 TEAE	2 (1.7)	2 (3.4)	0	1 (0.9)	0
由于 TEAE 导致的停药	4 (3.4)	3 (5.2)	2 (3.2)	5 (4.3)	15 (12.7)
最常见的 TEAE <sup>a</sup>					25 (7.0)
头痛	10 (8.4)	4 (6.9)	5 (8.1)	10 (8.5)	17 (14.4)
恶心	7 (5.9)	3 (5.2)	3 (4.8)	10 (8.5)	12 (10.2)
食欲下降	1 (0.8)	1 (1.7)	3 (4.8)	9 (7.7)	14 (11.9)
焦虑	0	1 (1.7)	2 (3.2)	6 (5.1)	16 (13.6)
鼻咽炎	8 (6.7)	2 (3.4)	1 (1.6)	7 (6.0)	8 (6.8)
腹泻	1 (0.8)	1 (1.7)	3 (4.8)	5 (4.3)	8 (6.8)
口干	2 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.6)	5 (4.3)	9 (7.6)
失眠	2 (1.7)	1 (1.7)	0	3 (2.6)	11 (9.3)
紧张不安感	0	3 (5.2)	3 (4.8)	1 (0.9)	7 (5.9)
窦炎	3 (2.5)	1 (1.7)	4 (6.5)	0	3 (2.5)
烦躁	0	3 (5.2)	0	4 (3.4)	1 (0.8)
瘙痒	0	3 (5.2)	0	1 (0.9)	0

<sup>a</sup>: 在任何治疗组中≥5%; TEAE: 治疗中出现的紧急不良事件。

## 说 明 书

[0191]

表 11. mITT 群体的基线人口统计学和临床特征

变量	安慰剂 (n = 58)	JZP-110		
		75 mg (n = 59)	150 mg (n = 55)	300 mg (n = 59)
<b>人口统计学</b>				
年龄, 岁, 平均值(标准差)	36.2 (15.2)	36.5 (12.8)	38.0 (13.0)	34.3 (11.5)
性别, n(%)				
男性	24 (41.4)	22 (37.3)	16 (29.1)	19 (32.2)
女性	34 (58.6)	37 (62.7)	39 (70.9)	40 (67.8)
种族, n(%)				
亚洲人	0	0	3 (5.5)	3 (5.1)
黑人或非裔美国人	10 (17.2)	12 (20.3)	6 (10.9)	5 (8.5)
白人	46 (79.3)	46 (78.0)	44 (80.0)	48 (81.4)
其它	2 (3.4)	1 (1.7)	2 (3.6)	3 (5.1)
体重指数, kg/m <sup>2</sup> , 平均值(SD)	29.3 (5.8)	27.9 (5.4)	27.8 (5.8)	28.1 (6.3)
存在猝倒, n(%)	29 (50.0)	31 (52.5)	27 (49.1)	30 (50.8)
<b>临床特征</b>				
MWT 睡眠潜伏期, 分钟, 平均值(SD)	6.2 (5.7)	7.5 (5.4)	7.9 (5.7)	8.7 (6.2)
ESS 评分, 平均值(SD)	17.3 (2.9)	17.3 (3.5)	17.0 (3.6)	17.2 (2.8)
基线 CGI-S, n(%)				
1=正常, 完全未生病	0	0	0	0
2=疑似生病	0	0	0	0
3=轻度疾病	1 (1.7)	3 (5.1)	3 (5.5)	1 (1.7)
4=中度疾病	14 (24.1)	14 (23.7)	15 (27.3)	17 (28.8)
5=明显疾病	25 (43.1)	20 (33.9)	23 (41.8)	21 (35.6)
6=严重疾病	13 (22.4)	17 (28.8)	12 (21.8)	12 (20.3)

1=正常, 完全未生病  
2=疑似生病  
3=轻度疾病  
4=中度疾病  
5=明显疾病  
6=严重疾病

[0192]

7=最严重的疾病 缺失	4 (6.9) 1 (1.7)	5 (8.5) 0	2 (3.6) 0	8 (13.6) 0
----------------	--------------------	--------------	--------------	---------------

BMI: 体重指数; CGI-S: 严重程度的临床总体印象量表; ESS: Epworth嗜睡量表; mITT: 调整的意向治疗; MWT: 清醒度维持测试; SD: 标准差。

表 12. mITT 群体中联合主要疗效终点和关键次要疗效终点的分层测试

终点	JZP-110 300 mg	JZP-110 150 mg	JZP-110 75 mg
MWT	<0.0001	<0.0001	.1595
ESS	<0.0001	<0.0001	0.0211
PGI-C	<0.0001	<0.0001	0.0023*

\*: 自分层划分(hierarchical break)之下以来的标称 P 值。

表 13. MWT 平均睡眠潜伏期(分钟): 按就诊数划分的较基线类别变化的汇总表(mITT 群体)

参数 就诊	n	安慰剂 N=58		150 mg N=59		300 mg N=59		联合的 JZP-110 N=173		
		75 mg N=59	150 mg N=55	300 mg N=59	300 mg N=59	300 mg N=59	300 mg N=59			
较基线的增加										
第 1 周										
>= 5 分钟, (%)	23	29	22	25	25	22	25	76		
>= 1 分钟, (%)	5 ( 21.7)	10 ( 34.5)	15 ( 68.2)	16 ( 64.0)	15 ( 53.9)	11 ( 50.0)	14 ( 56.0)	41 ( 53.9)		
>= 15 分钟, (%)	4 ( 17.4)	7 ( 24.1)	5 ( 17.2)	5 ( 22.7)	5 ( 22.7)	5 ( 17.2)	11 ( 44.0)	32 ( 42.1)		
>= 20 分钟, (%)	2 ( 8.7)	2 ( 6.9)	3 ( 10.3)	2 ( 9.1)	2 ( 9.1)	3 ( 10.3)	8 ( 32.0)	21 ( 27.6)		
>= 25 分钟, (%)	1 ( 4.3)	1 ( 3.4)	1 ( 3.4)	0	0	0	6 ( 24.0)	13 ( 17.1)		
>= 30 分钟, (%)	1 ( 4.3)	0	0	0	0	0	7 ( 9.2)	7 ( 9.2)		
	0	0	0	0	0	0	5 ( 20.0)	5 ( 6.6)		
第 4 周										
>= 5 分钟, (%)	52	50	49	52	52	50	52	151		
>= 10 分钟, (%)	12 ( 23.1)	21 ( 42.0)	30 ( 61.2)	36 ( 69.2)	36 ( 57.6)	21 ( 42.9)	30 ( 61.2)	87 ( 57.6)		
>= 15 分钟, (%)	5 ( 9.6)	12 ( 24.0)	21 ( 42.9)	28 ( 53.8)	28 ( 40.4)	6 ( 12.0)	15 ( 30.6)	61 ( 40.4)		
>= 20 分钟, (%)	1 ( 1.9)	1 ( 1.9)	1 ( 1.9)	19 ( 36.5)	19 ( 36.5)	3 ( 6.0)	8 ( 16.3)	40 ( 26.5)		
>= 25 分钟, (%)	1 ( 1.9)	0	0	13 ( 25.0)	13 ( 25.0)	0	5 ( 10.2)	24 ( 15.9)		
>= 30 分钟, (%)	0	0	0	9 ( 17.3)	9 ( 17.3)	0	0	14 ( 9.3)		
	0	0	0	7 ( 13.5)	7 ( 13.5)	0	0	7 ( 4.6)		
第 12 周										
n	51	46	40	50	40	40	46	136		
[0193]										

[0194]

表 13. MWT 平均睡眠潜伏期(分钟): 按就诊数划分的较基线类别变化的汇总表(mlTT 群体)

参数 就诊	安慰剂		75 mg		150 mg		300 mg		联合的 N=173
	N=58	N=59	N=55	N=55	N=59	N=59	N=59	N=59	
>= 5 分钟, (%)	11 ( 21.6)	19 ( 41.3)	29 ( 58.0)	24 ( 60.0)	24 ( 52.9)	24 ( 60.0)	24 ( 52.9)	24 ( 52.9)	
>= 10 分钟, (%)	6 ( 11.8)	9 ( 19.6)	24 ( 48.0)	20 ( 50.0)	20 ( 50.0)	20 ( 50.0)	20 ( 50.0)	20 ( 50.0)	
>= 15 分钟, (%)	2 ( 3.9)	7 ( 15.2)	18 ( 36.0)	15 ( 37.5)	15 ( 37.5)	15 ( 37.5)	15 ( 37.5)	15 ( 37.5)	
>= 20 分钟, (%)	2 ( 3.9)	4 ( 8.7)	9 ( 18.0)	11 ( 27.5)	11 ( 27.5)	11 ( 27.5)	11 ( 27.5)	11 ( 27.5)	
>= 25 分钟, (%)	1 ( 2.0)	1 ( 2.2)	4 ( 8.0)	6 ( 15.0)	6 ( 15.0)	6 ( 15.0)	6 ( 15.0)	6 ( 15.0)	
>= 30 分钟, (%)	0	0	1 ( 2.0)	3 ( 7.5)	3 ( 7.5)	3 ( 7.5)	3 ( 7.5)	3 ( 7.5)	

N=每个治疗组中受试者人数。

百分比是基于 n——基线和特定就诊时具有非缺失值的受试者人数。

MWT=清醒度维持测试

MWT 睡眠潜伏期在 0 到 40 分钟的范围, 评分越高表示保持清醒的能力越强; 相比基线的正变化表示睡眠潜伏时间的改善。

平均睡眠潜伏期定义为前四次 MWT 试验测量值的平均值(如果其中三次或四次未缺失)。

[0195]

表 14. 安全群体中的 TEAE

事件	安慰剂(n = 59)	发生率, n (%)			300 mg (n = 59)
		所有 JZP-110 (n = 177)	75 mg (n = 59)	150 mg (n = 59)	
任何 TEAE	27 (45.8)	121 (68.4)	34 (57.6)	47 (79.7)	40 (67.8)
严重 TEAE	0	1 (0.6)	0	1 (1.7)	0
由于 TEAE 导致的停药	1 (1.7)	9 (5.1)	1 (1.7)	3 (5.1)	5 (8.5)
最常见的 TEAE*					
头痛	3 (5.1)	38 (21.5)	6 (10.2)	14 (23.7)	18 (30.5)
恶心	1 (1.7)	19 (10.7)	3 (5.1)	6 (10.2)	10 (16.9)
食欲下降	1 (1.7)	19 (10.7)	5 (8.5)	5 (8.5)	9 (15.3)
鼻咽炎	3 (5.1)	16 (9.0)	5 (8.5)	8 (13.6)	3 (5.1)
口干	2 (3.4)	13 (7.3)	3 (5.1)	4 (6.8)	6 (10.2)
焦虑	1 (1.7)	9 (5.1)	1 (1.7)	3 (5.1)	5 (8.5)
腹泻	1 (1.7)	8 (4.5)	2 (3.4)	3 (5.1)	3 (5.1)
消化不良	0	6 (3.4)	1 (1.7)	2 (3.4)	3 (5.1)
眩晕	2 (3.4)	6 (3.4)	2 (3.4)	1 (1.7)	3 (5.1)
疲劳	0	5 (2.8)	0	2 (3.4)	3 (5.1)
体重减少	0	5 (2.8)	1 (1.7)	1 (1.7)	3 (5.1)
上呼吸道感染	1 (1.7)	5 (2.8)	1 (1.7)	4 (6.8)	0
失眠	0	5 (2.8)	2 (3.4)	0	3 (5.1)
便秘	1 (1.7)	4 (2.3)	3 (5.1)	1 (1.7)	0
流感	3 (5.1)	4 (2.3)	2 (3.4)	1 (1.7)	1 (1.7)

心率增加	0	4 (2.3)	0	0	4 (6.8)
体重增加	3 (5.1)	3 (1.7)	2 (3.4)	0	1 (1.7)

\*：在任何治疗组中≥5%；TEAE：治疗中出现的紧急不良事件。

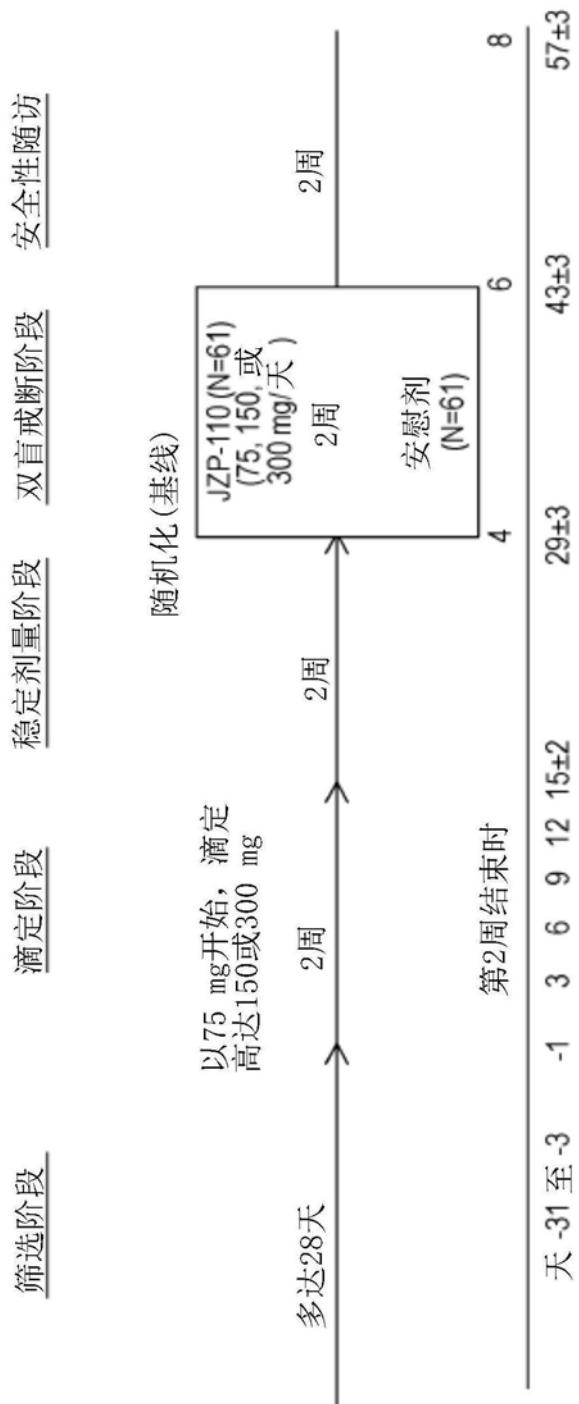


图1

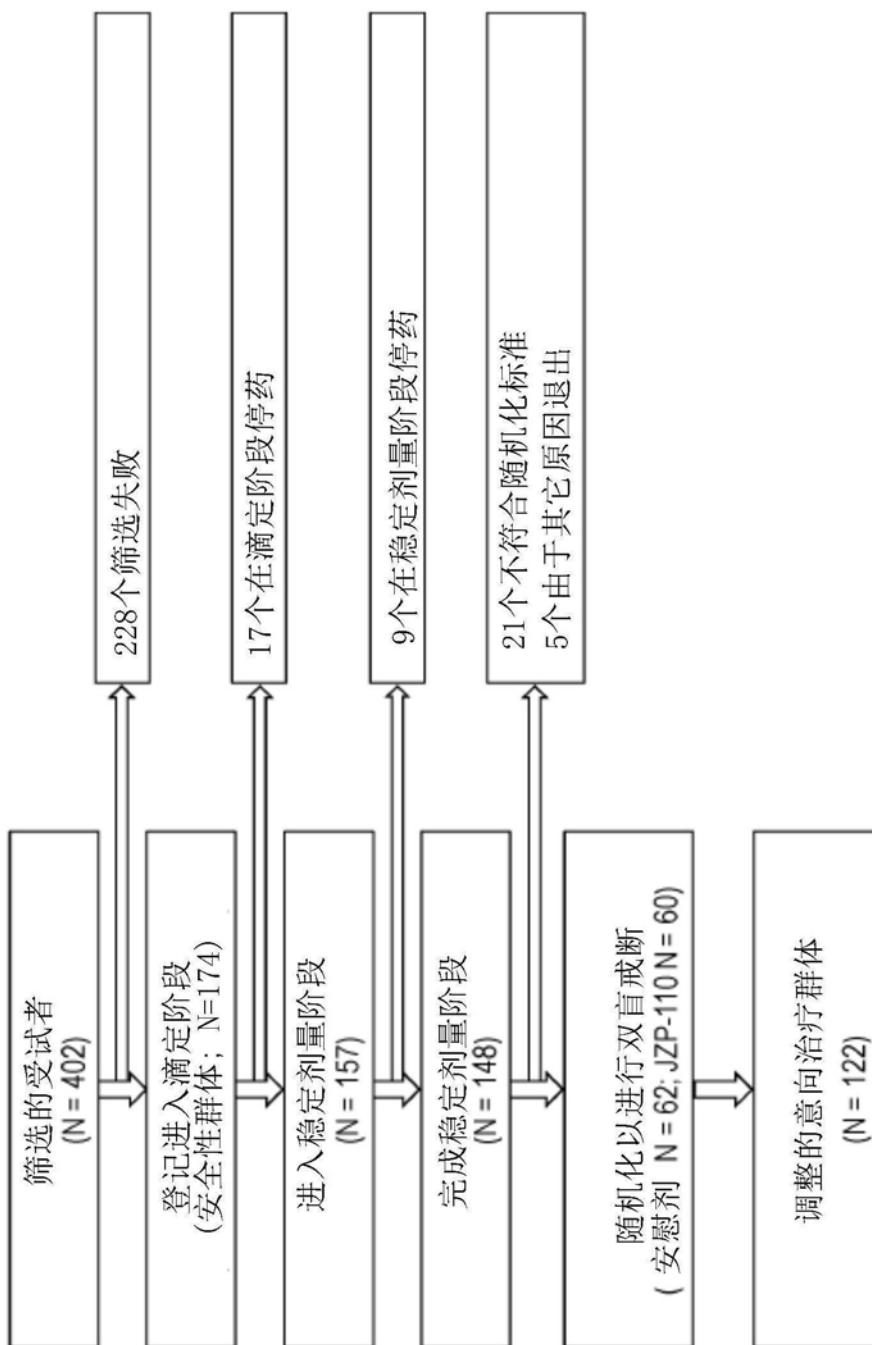


图2

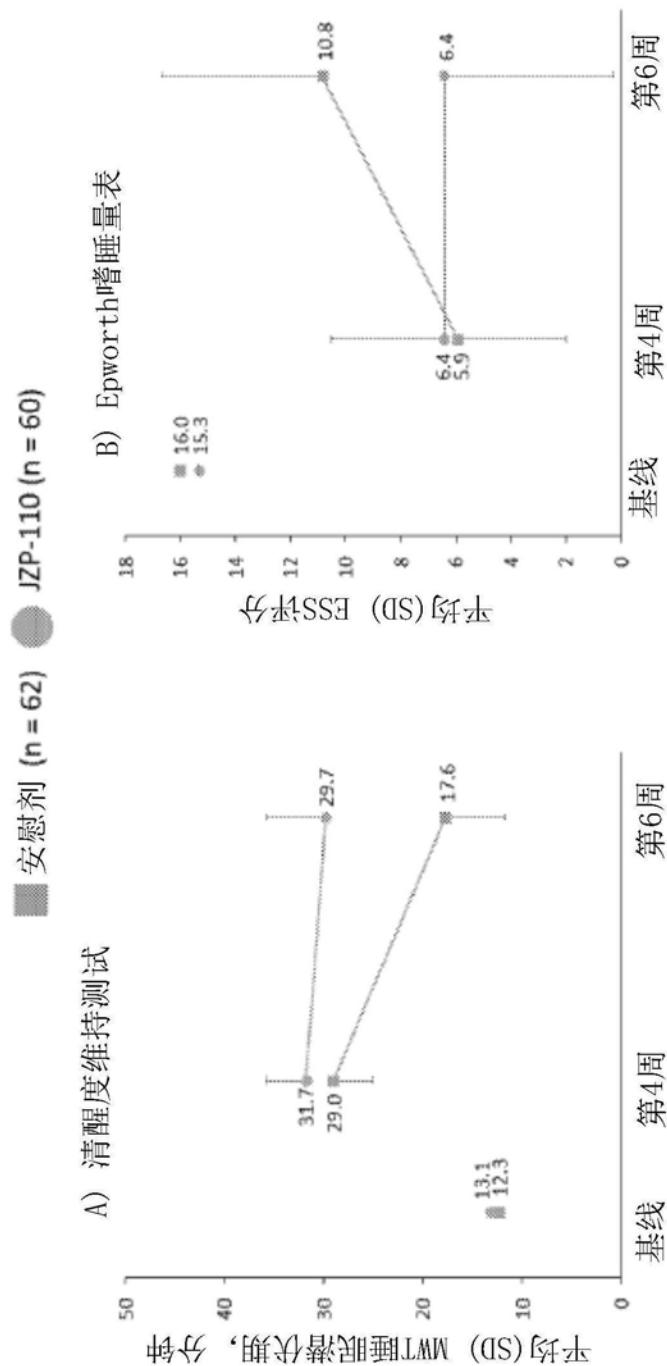


图3A-3B

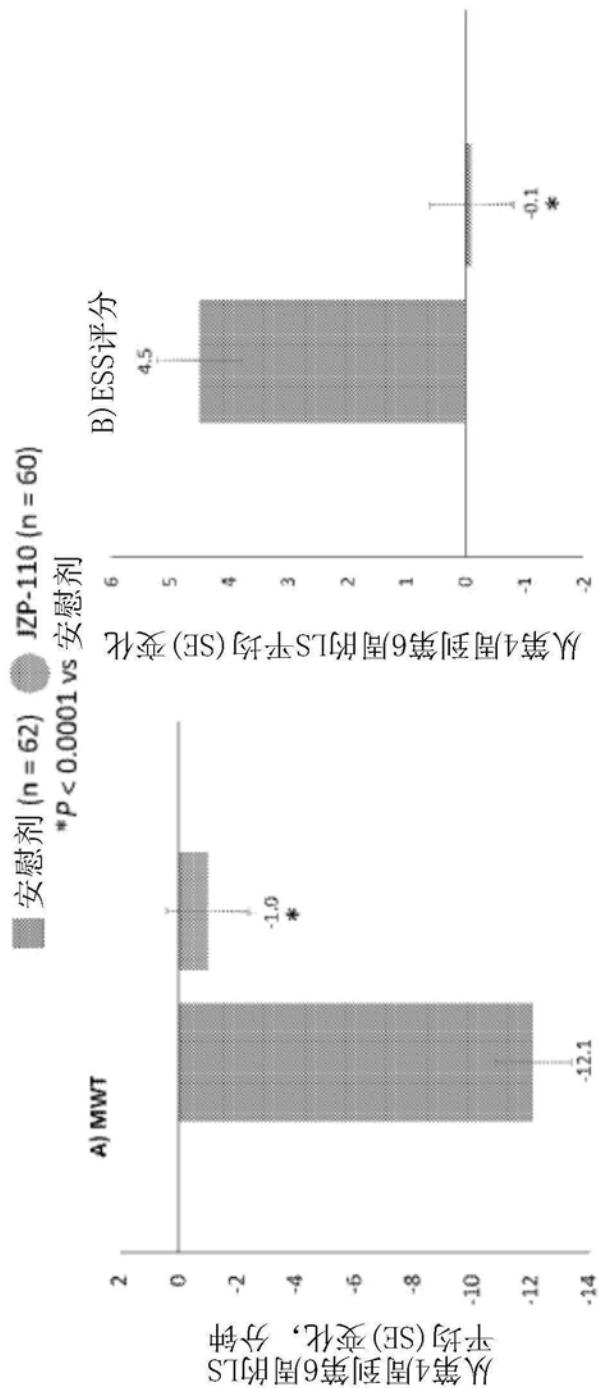


图4A-4B

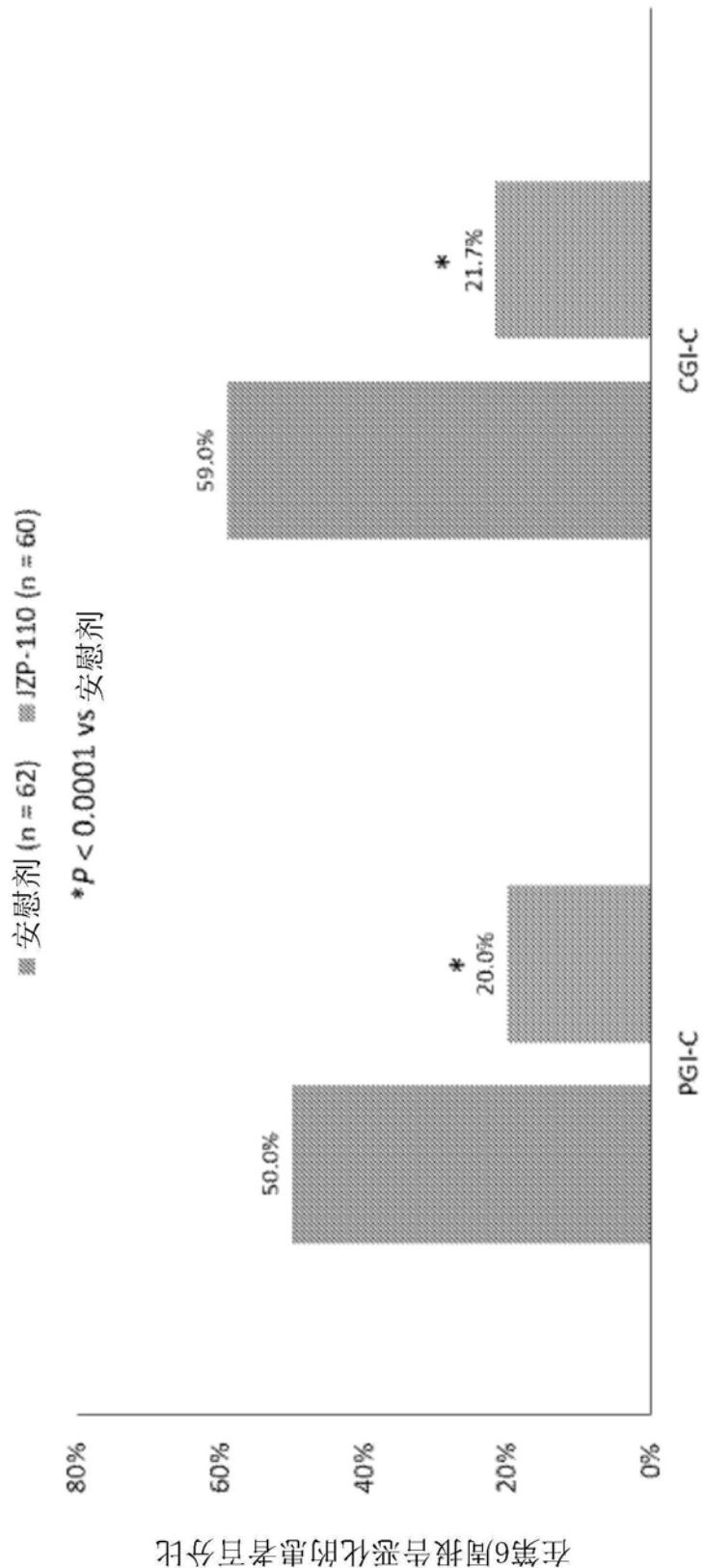


图5

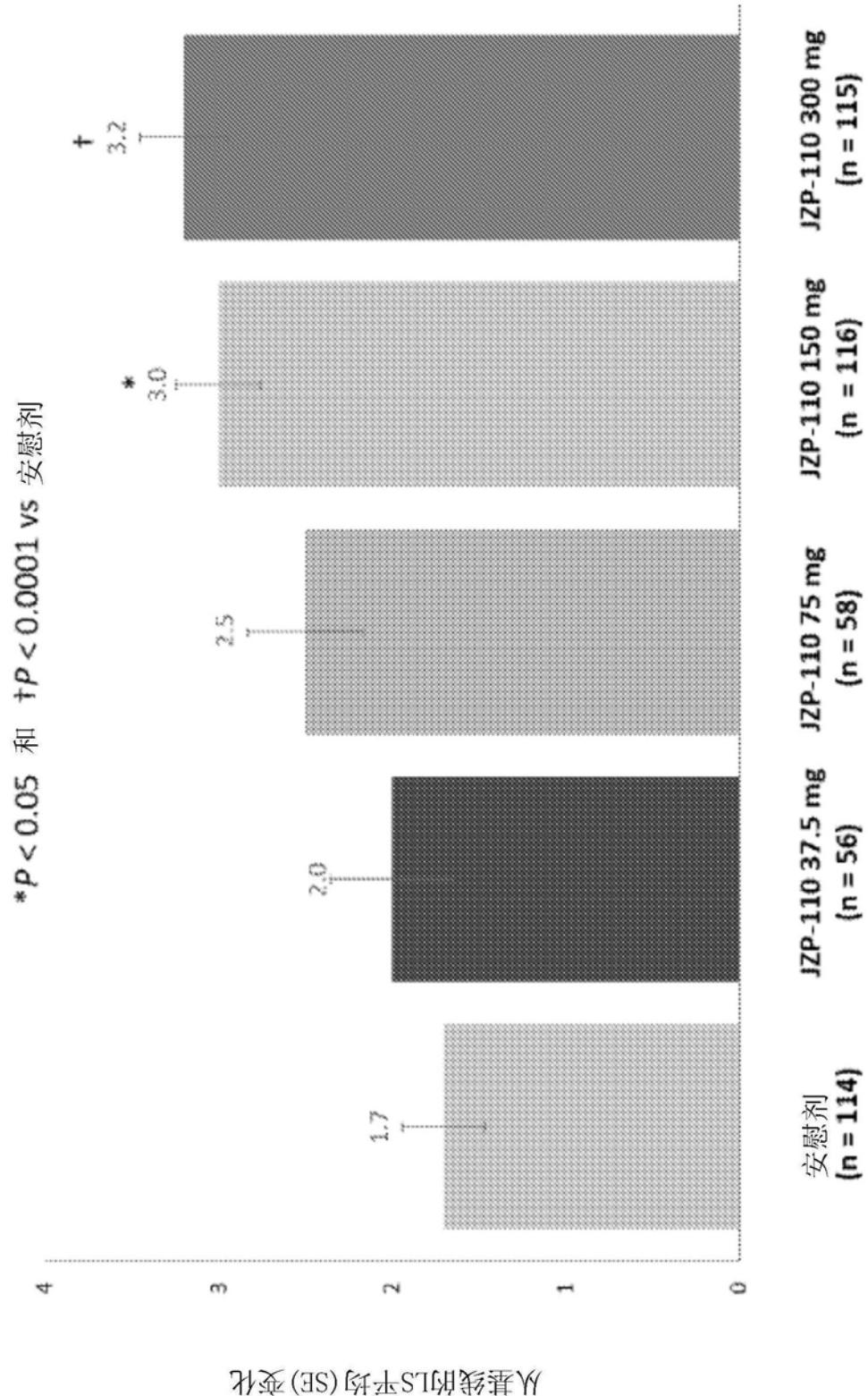


图6

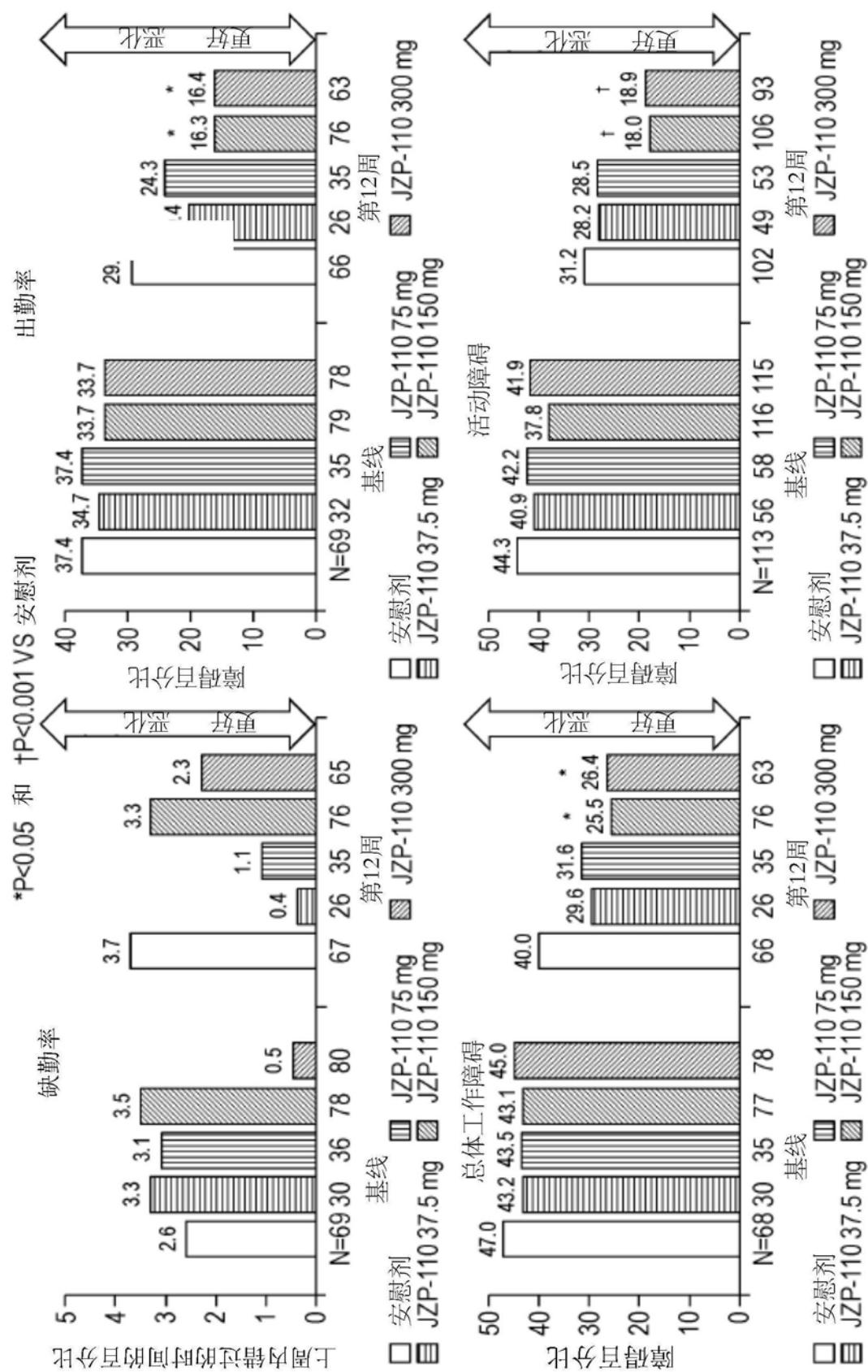


图7

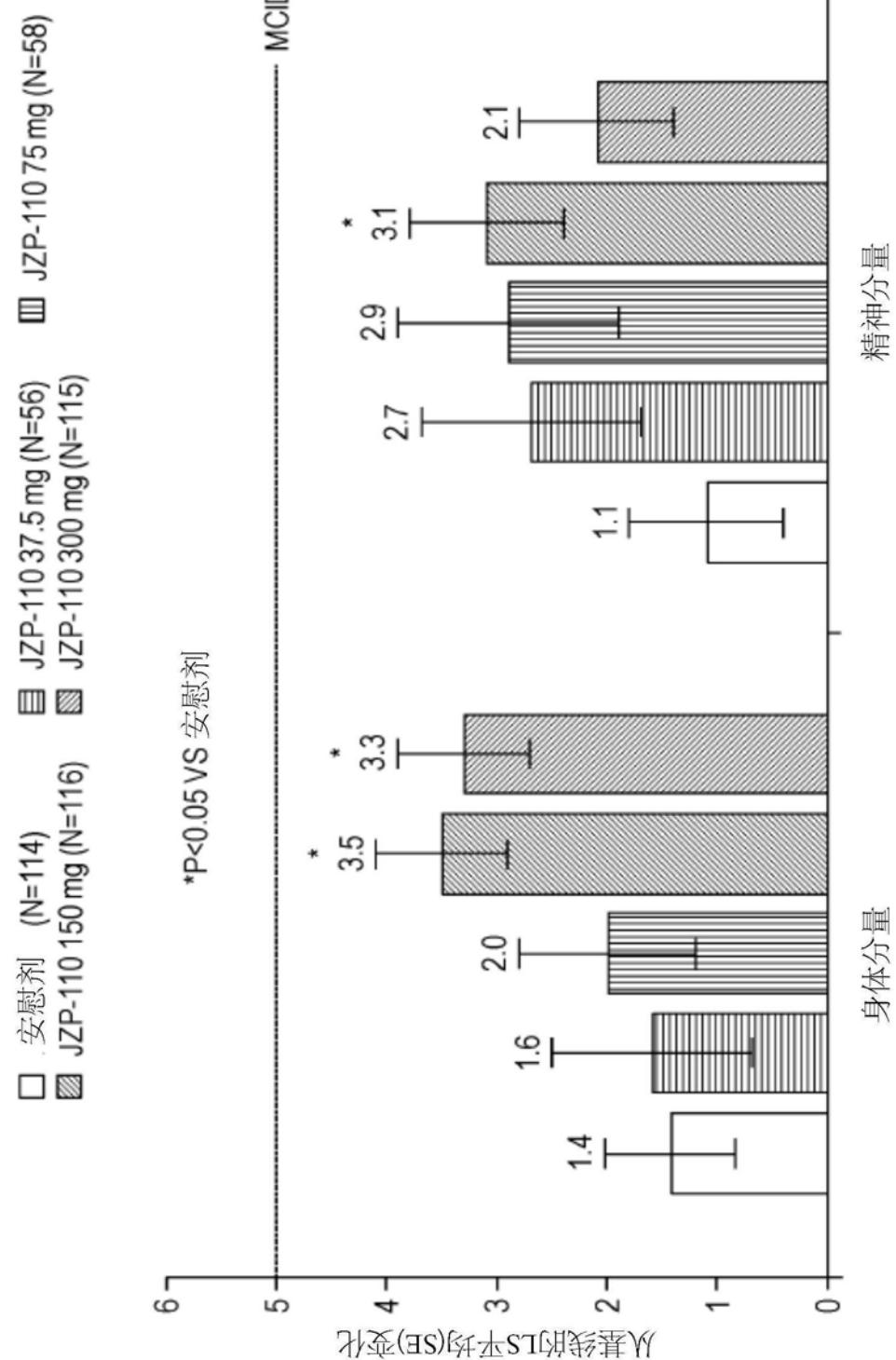


图8

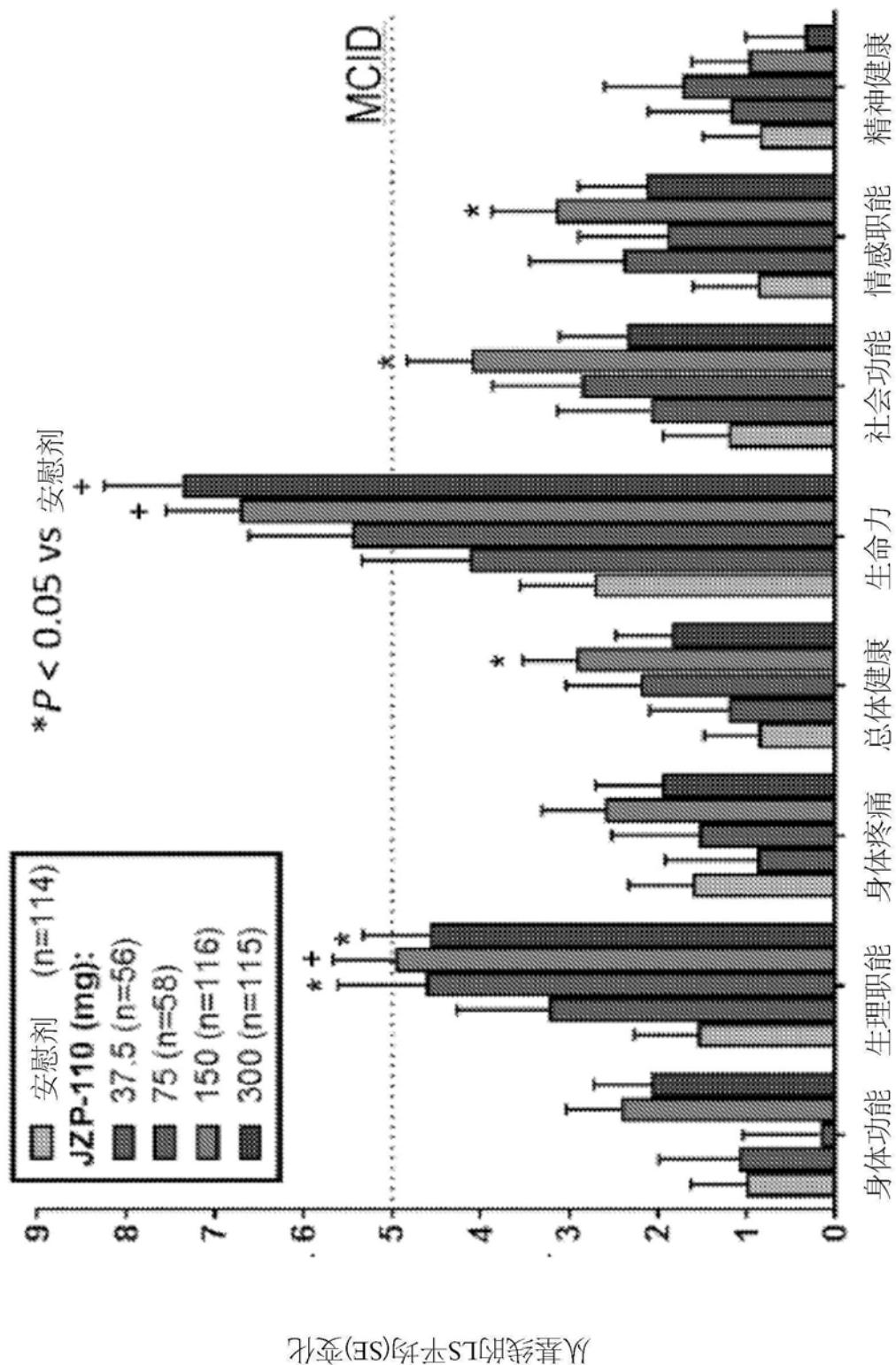


图9

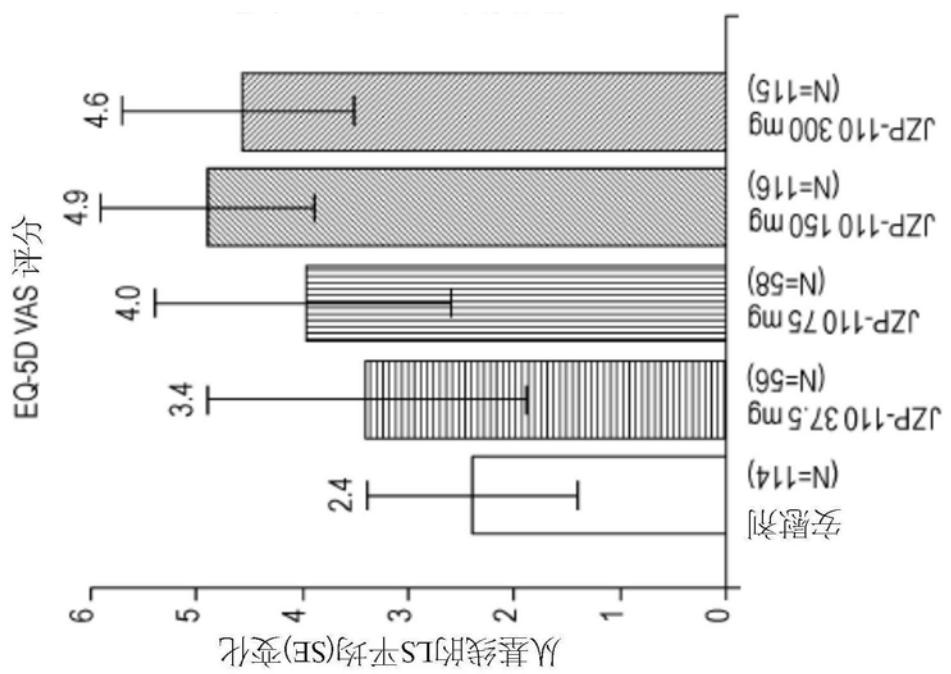


图10A

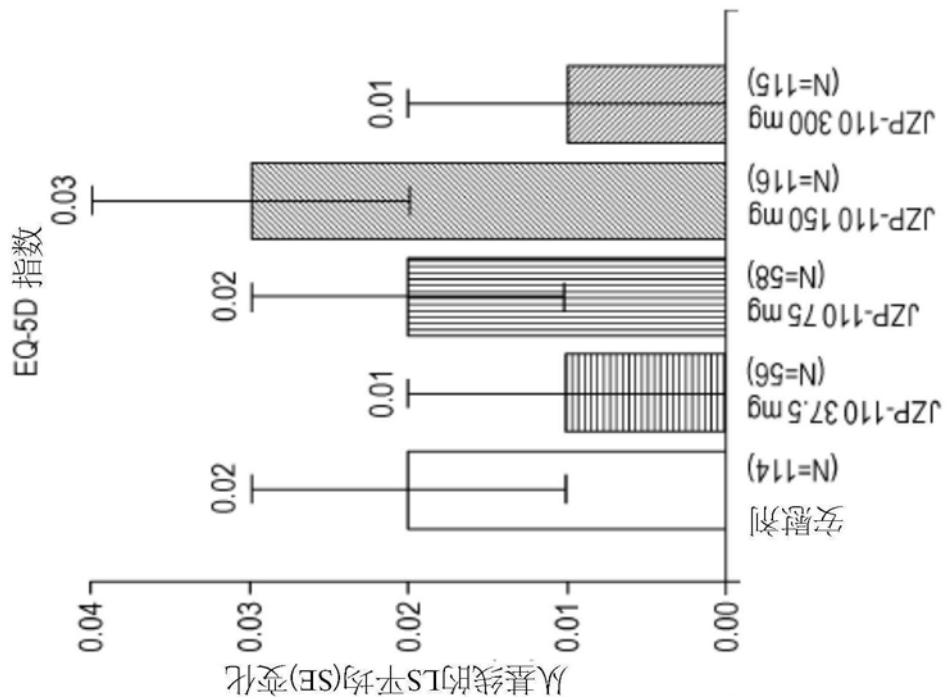


图10B

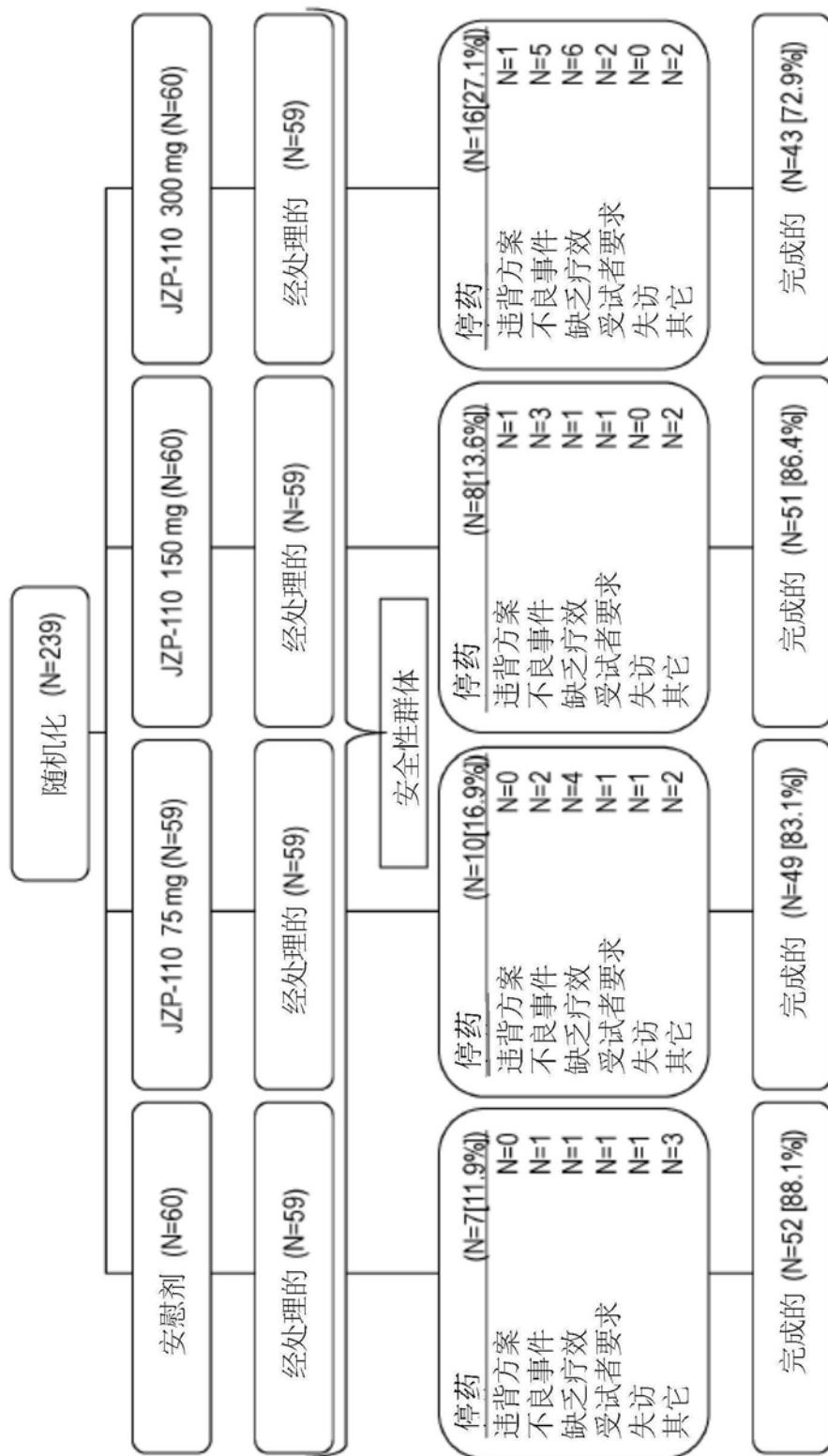


图11

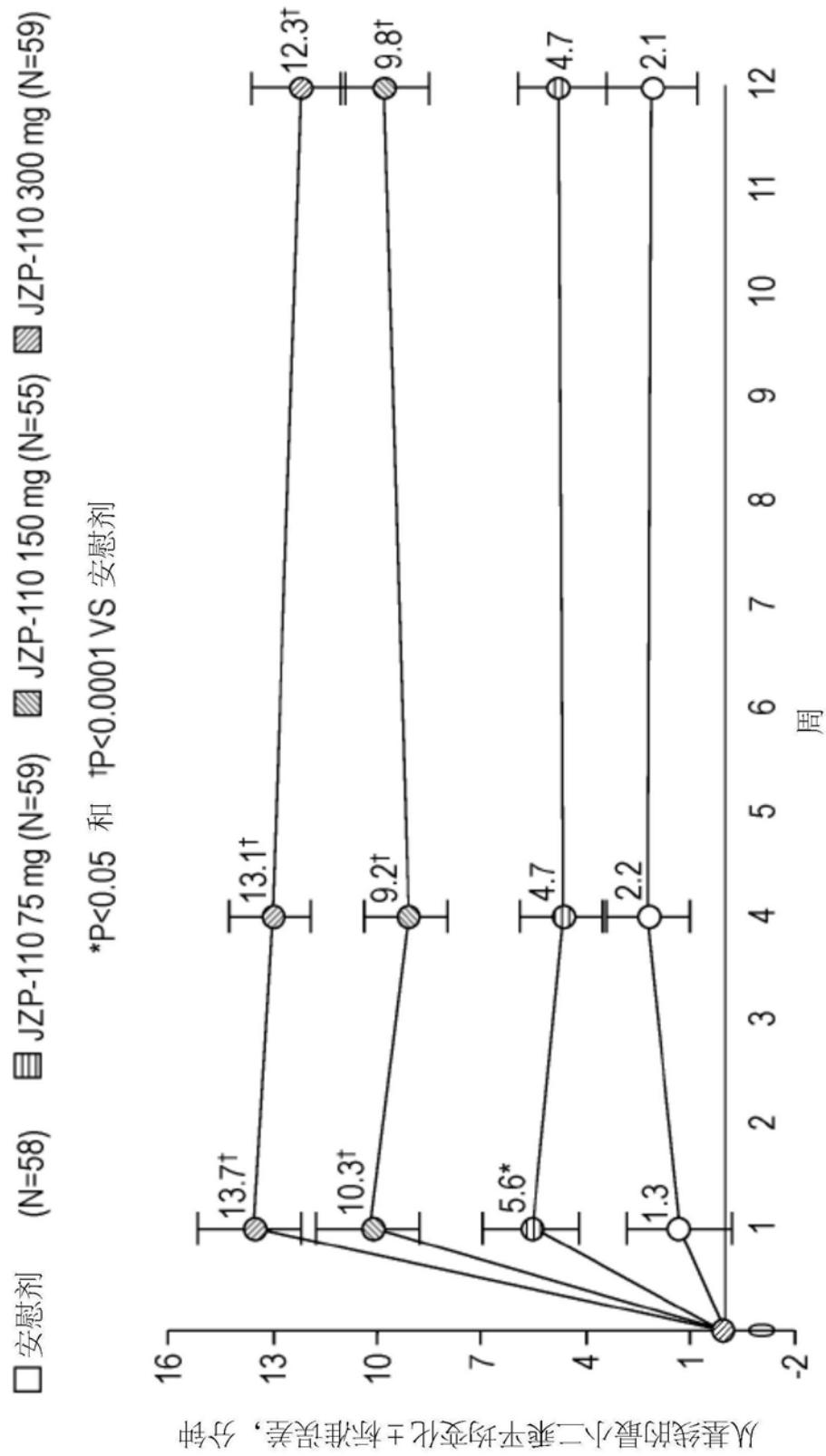


图12

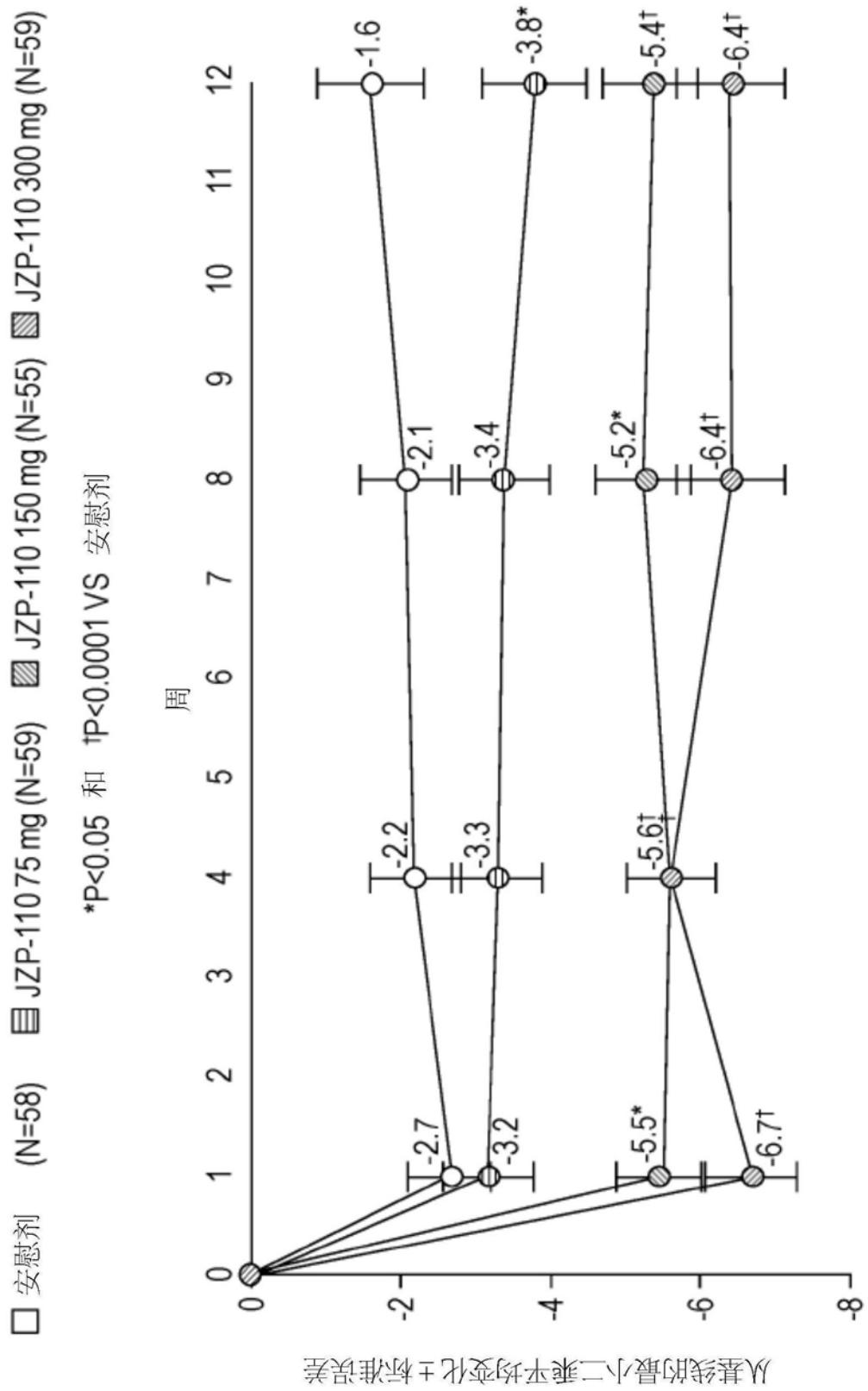


图13

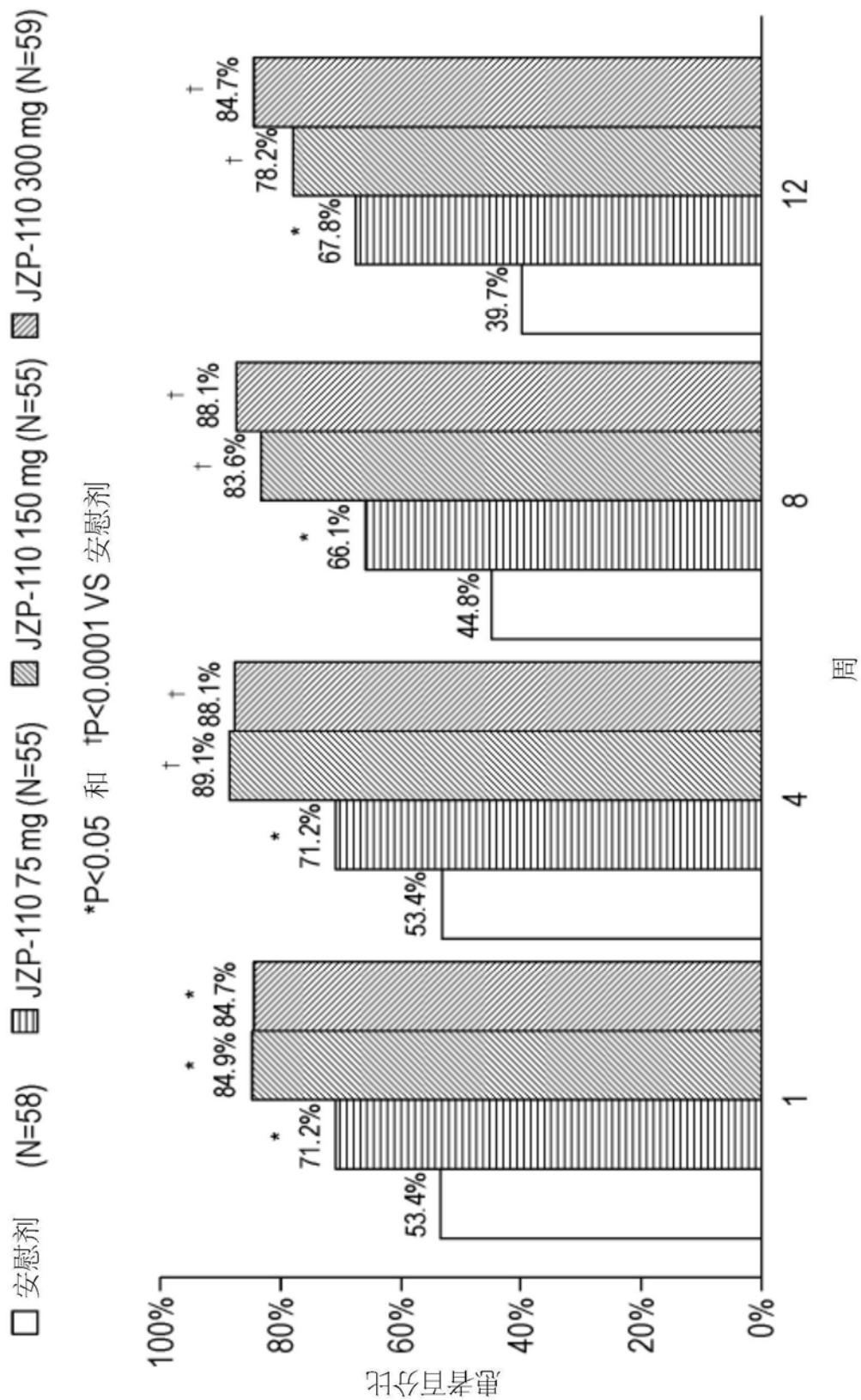


图14