



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I681770 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 01 月 11 日

(21)申請案號：106143923

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 12 月 13 日

(51)Int. Cl. : A61K31/19 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/12/14 美國

61/737,695

(71)申請人：愛爾蘭商爵士製藥愛爾蘭有限責任公司 (愛爾蘭) JAZZ PHARMACEUTICAL
IRELAND LIMITED (IE)

愛爾蘭

(72)發明人：歐芬克拉克 P ALLPHIN, CLARK P. (US) ; 德嘉丁麥克 DESJARDIN, MICHAEL
(US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2005113366A

US 20120202880A1

審查人員：張榮興

申請專利範圍項數：13 項 圖式數：1 共 59 頁

(54)名稱

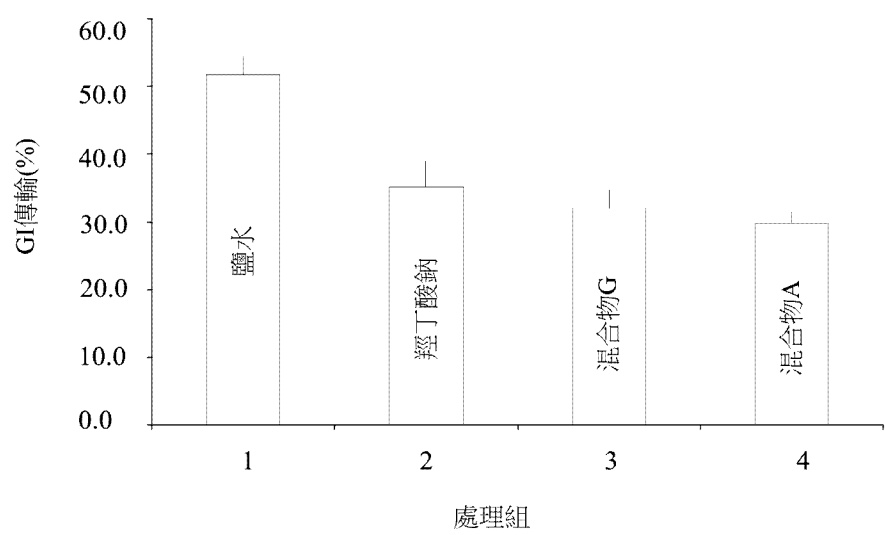
加瑪-羥丁酸鹽組合物及其於治療病症之用途

(57)摘要

本發明提供包含加瑪-羥丁酸鹽(GHB)之混合鹽的醫藥組合物及調配物。本發明亦提供製備該等醫藥組合物及調配物之方法及其用於治療諸如呼吸暫停、睡眠時間紊亂、發作性睡病、猝倒、睡眠麻痺、入睡前幻覺、睡眠喚醒、失眠及夜間肌陣攣之睡眠障礙的方法。

Provided herein are pharmaceutical compositions and formulations comprising mixed salts of gamma-hydroxybutyrate (GHB). Also provided herein are methods of making the pharmaceutical compositions and formulations, and methods of their use for the treatment of sleep disorders such as apnea, sleep time disturbances, narcolepsy, cataplexy, sleep paralysis, hypnagogic hallucination, sleep arousal, insomnia, and nocturnal myoclonus.

指定代表圖：



【圖1】

【發明說明書】

【中文發明名稱】

加瑪-羥丁酸鹽組合物及其於治療病症之用途

【英文發明名稱】

GAMMA-HYDROXYBUTYRATE COMPOSITIONS AND THEIR
USE FOR THE TREATMENT OF DISORDERS

【技術領域】

本文提供包含加瑪-羥丁酸鹽(GHB)之醫藥組合物及調配物。在一較佳實施例中，該等鹽涵蓋多於一種類型之陽離子。本文亦提供製備醫藥組合物及調配物之方法，及其用於治療包括肌肉纖維疼痛及睡眠障礙之病症之方法。此類睡眠障礙包括呼吸暫停、睡眠時間紊亂、發作性睡病、猝倒、睡眠麻痺、入睡前幻覺、睡眠喚醒、失眠及夜間肌陣攣。

【先前技術】

加瑪-羥丁酸鹽(GHB)(亦稱為「羥丁酸鹽(oxybate)」)為一種發現於許多人體組織中之具有催眠特性之內因性化合物。舉例而言，GHB存在於哺乳動物腦及其他組織中。在腦中，最高GHB濃度發現於下丘腦及基底神經節中，且假設GHB充當神經傳遞素(參見Snead及Morley, 1981, *Brain Res.*227(4):579-89)。GHB之神經藥理作用包括增加腦部乙醯膽鹼、增加腦部多巴胺、抑制GABA-酮戊二酸酯轉胺酶及降低腦部葡萄糖利用率但不降低氧消耗。GHB療法實質上減少發作性睡病之跡象及症狀，即日間嗜睡、猝倒、睡眠麻痺及入睡前幻覺。此外，GHB增加總睡眠時間及REM睡眠，且其減少REM潛伏期、減少睡眠

呼吸暫停且改良全身麻醉(參見例如美國專利第6,472,431號；第6,780,889號；第7,262,219號；第7,851,506號；第8,263,650號；及第8,324,275號；其各自以全文引用的方式併入本文中)。

以Xyrem®形式在市面上出售之羥丁酸鈉(Na•GHB)經批准用於治療發作性睡病患者之過度日間嗜睡及猝倒。亦已報導Na•GHB有效緩解肌肉纖維疼痛症候群患者之疼痛且改善其功能(參見Scharf等人, 2003, *J. Rheumatol.* 30:1070；Russell等人, 2009, *Arthritis. Rheum.* 60:299), 且減輕帕金森氏病(Parkinson's disease)患者之過度日間嗜睡及疲勞, 改善肌陣攣及特發性震顫, 且減輕遲發性運動不能及躁鬱症(參見Ondo等人, 2008, *Arch. Neural.* 65:1337；Frucht等人, 2005, *Neurology* 65:1967；Berner, 2008, *J. Clin. Psychiatry* 69:862)。

供發作性睡病患者使用之Xyrem®為需要高含量藥物之長期使用產品。自藥物攝入之鈉的量使患者之膳食鈉攝入顯著增加, 其對於高血壓、心臟病、腎病或處於中風風險中之患者而言為不希望的。另外, 儘管當按規定使用時通常記錄為安全的, 但存在濫用及誤用Xyrem®可引起嚴重醫療問題之風險, 包括癲癇、意識喪失、昏迷及死亡(參見例如NDA第021196號之日期為11/13/2006之FDA產品標記)。

對除Na•GHB以外之GHB鹽已進行之研究極少, 且吾人不知道組合多種鹽之任何研究(參見例如美國專利第4,393,236號；第4,983,632號；第6,472,431號；Ferris及Went, 2012, *Forensic Science International* 216:158-162)。

因此, 需要將尤其高血壓、心臟病、腎病或處於中風風險中之

患者之不希望的鈉之副作用降至最低又因其他鹽之存在而提供額外健康益處之GHB調配物。理想的是，此類經改質調配物提供良好溶解性、穩定性及純度，以便為患者提供安全、有效且一致之劑量，且亦顯示可接受之藥效學及藥物動力學特性。

【發明內容】

本文提供包含加瑪-羥丁酸鹽(GHB)之醫藥組合物，其適用於治療對GHB具反應性之病狀，例如肌肉纖維疼痛及睡眠障礙，諸如呼吸暫停、睡眠時間紊亂、發作性睡病、猝倒、睡眠麻痺、入睡前幻覺、睡眠喚醒、失眠及夜間肌陣攣。

在某些實施例中，本文提供之醫藥組合物降低鈉含量，其將使得該等醫藥組合物尤其適合於治療高血壓、心臟病或腎病或處於中風風險中之患者。

在一個態樣中，本文提供包含GHB鹽混合物的醫藥組合物，其中該混合物包含兩種或兩種以上選自由以下組成之群的鹽：羥丁酸鹽之鈉鹽($\text{Na}\cdot\text{GHB}$)、加瑪-羥丁酸鹽之鉀鹽($\text{K}\cdot\text{GHB}$)、加瑪-羥丁酸鹽之鎂鹽($\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$)及加瑪-羥丁酸鹽之鈣鹽($\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$)。

在某些實施例中，醫藥組合物包含 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 。在某些實施例中， $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 鹽以約5%至約10%、約10%至約15%、約15%至約20%、約20%至約25%、約25%至約30%、約30%至約35%或約35%至約40%之重量%存在。在某些實施例中， $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 鹽以約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%或約40%之重量%存在。在某些實施例中， $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 鹽以約10%至約15%、約15%至約20%、約20%至約25%、約25%至約

30%、約30%至約35%或約35%至約40%之重量%存在。在某些實施例中， $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 鹽以約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%或約40%之重量%存在。在某些實施例中， $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽以約5%至約10%、約10%至約15%、約15%至約20%、約20%至約25%或約25%至約30%之重量%存在。在某些實施例中， $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽以約5%、約10%、約15%、約20%、約25%或約30%之重量%存在。在某些實施例中， $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽以約20%至約25%、約25%至約30%、約30%至約35%、約35%至約40%、約40%至約45%、約45%至約50%、約50%至約55%、約55%至約60%、約60%至約65%、約65%至約70%、約70%至約75%或約75%至約80%之重量%存在。在某些實施例中， $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽以約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%或約80%之重量%存在。在某些實施例中， $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 鹽以約5%至約40%之重量%存在， $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 鹽以約10%至約40%之重量%存在， $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽以約5%至約30%之重量%存在，且 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽以約20%至約80%之重量%存在。在某些實施例中， $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽分別以約8%:32%:20%:40%之重量%比率存在。在某些實施例中， $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽分別以約29%:31%:13%:27%之重量%比率存在。在某些實施例中， $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽分別以約8%:23%:21%:48%之重量%比率存在。

在某些實施例中，醫藥組合物包含選自由以下組成之群的鹽中之任何三者之混合物： $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 。

在某些實施例中，醫藥組合物包含 Na•GHB、K•GHB 及 Ca•(GHB)₂。在某些實施例中，Na•GHB 鹽以約 5% 至約 40% 之重量 % 存在，K•GHB 鹽以約 10% 至約 40% 之重量 % 存在，且 Ca•(GHB)₂ 鹽以約 20% 至約 80% 之重量 % 存在。在某些實施例中，Na•GHB、K•GHB 及 Ca•(GHB)₂ 鹽分別以約 11%:39%:50% 之重量 % 比率存在。

在某些實施例中，醫藥組合物包含 K•GHB、Mg•(GHB)₂ 及 Ca•(GHB)₂。在某些實施例中，K•GHB 鹽以約 10% 至約 50% 之重量 % 存在，Mg•(GHB)₂ 鹽以約 20% 至約 60% 之重量 % 存在，且 Ca•(GHB)₂ 鹽以約 10% 至約 40% 之重量 % 存在。在某些實施例中，K•GHB、Mg•(GHB)₂ 及 Ca•(GHB)₂ 鹽分別以約 33%:42%:25% 之重量 % 比率存在。

在某些實施例中，醫藥組合物包含約 500 mg/mL 之 GHB 鹽混合物之水溶液，其中組合物之 pH 值為約 7.0 至約 9.0，其中組合物在化學上穩定且對微生物生長具抗性，且其中組合物不含防腐劑。在某些實施例中，醫藥組合物之 pH 值為約 7.0、約 7.1、約 7.2、約 7.3、約 7.4、約 7.5、約 7.6、約 7.7、約 7.8、約 7.9、約 8.0、約 8.1、約 8.2、約 8.3、約 8.4、約 8.5、約 8.6、約 8.7、約 8.8、約 8.9 或約 9.0。在某些實施例中，組合物之 pH 值為約 7.0 至約 9.0、約 7.0 至約 8.5、約 7.3 至約 8.5 或約 7.5 至約 9.0。在某些實施例中，組合物之 pH 值為約 7.3 至約 8.5。在某些實施例中，醫藥組合物另外包含 pH 值調節劑或緩衝劑。在某些實施例中，pH 值調節劑或緩衝劑為酸。在某些實施例中，酸為無機酸或有機酸。在某些實施例中，酸係選自由以下組成之群：蘋果酸、檸檬酸、乙酸、硼酸、乳酸、鹽酸、磷酸、硫酸、磺酸及硝酸。在某些實

施例中，酸為蘋果酸。

在某些實施例中，將醫藥組合物調配成液體調配物。在某些實施例中，調配物在化學上穩定且對微生物生長具抗性，且不含防腐劑。在某些實施例中，加瑪-丁內酯(GBL)之含量為調配物之0.1%或小於0.1%。在某些實施例中，調配物適合於經口投與。在某些實施例中，調配物另外包含調味劑。在某些實施例中，以單次或多次給藥方案投與調配物。

在其他態樣中，本文提供治療方法，其包含投與本文所揭示之醫藥組合物或調配物。

在某些實施例中，該方法治療已診斷患有發作性睡病之患者的猝倒或日間嗜睡。在某些實施例中，該方法治療對GHB具反應性之病狀，例如肌肉纖維疼痛及睡眠障礙，諸如呼吸暫停、睡眠時間紊亂、發作性睡病、猝倒、睡眠麻痺、入睡前幻覺、睡眠喚醒、失眠及夜間肌陣攣。在某些實施例中，已診斷患有發作性睡病之患者亦已診斷患有高血壓、心臟病、腎病或處於中風風險中。

在某些實施例中，該方法包含以多次給藥方案經口投與調配物。在某些實施例中，多次給藥方案包含：(i)用水性介質稀釋包含約500 mg/mL之加瑪-羥丁酸鹽混合物之水溶液，以提供第一劑量之約2.25至約4.5公克鹽混合物；(ii)用水性介質稀釋包含約500 mg/mL之加瑪-羥丁酸鹽混合物之水溶液，以提供第二劑量之約2.25至約4.5公克鹽混合物；(iii)在初始睡眠發作前1小時內向患有發作性睡病之患者經口投與第一劑量；及(iv)在初始睡眠發作後2.5至4小時內向患有發作性睡病之患者經口投與第二劑量。

在某些實施例中，多次給藥方案包含：(i)用水性介質稀釋包含約500 mg/mL之加瑪-羥丁酸鹽混合物之水溶液，以提供第一劑量之約1.0至約4.5公克鹽混合物；(ii)用水性介質稀釋包含約500 mg/mL之加瑪-羥丁酸鹽混合物之水溶液，以提供第二劑量之約1.0至約4.5公克鹽混合物；(iii)在初始睡眠發作前1小時內向患有發作性睡病之患者經口投與第一劑量；及(iv)在初始睡眠發作後2.5至4小時內向患有發作性睡病之患者經口投與第二劑量。

在其他態樣中，本文提供製備本文所揭示之醫藥組合物之方法。

在某些實施例中，製備方法包含例如使GBL與一或多種選自由以下組成之群的鹼反應：氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鎂及氫氧化鈣。在某些實施例中，在單一容器中進行反應。在某些實施例中，在多個容器中進行反應且隨後將產物組合。

【圖式簡單說明】

圖1提供鹽水、Xyrem®溶液(羥丁酸鈉)及鹽混合物A及G (其分別揭示於實例1及5中)在CD-1小鼠中之胃腸活動性研究結果。

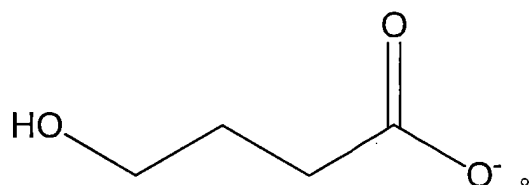
【實施方式】

交叉引用

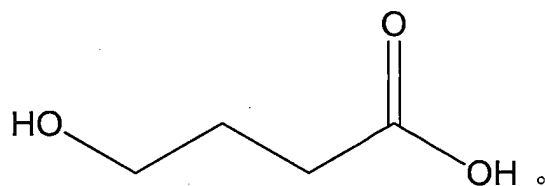
本申請案主張2012年12月14日申請之美國臨時專利申請案第61/737,695號之權利，其內容以全文引用的方式併入本文中。

1. 定義

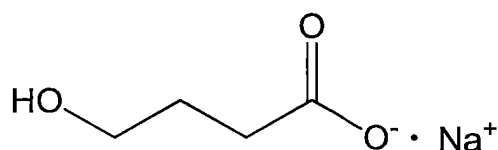
如本文所用，術語「加瑪-羥丁酸鹽」(GHB)或「羥丁酸鹽」係指帶負電荷之加瑪-羥丁酸或其陰離子形式(共軛鹼)。在不受理論限制的情況下，咸信GHB具有以下結構：



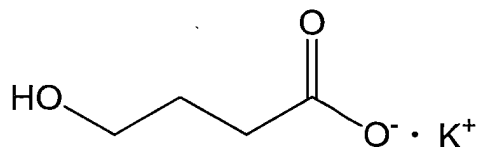
如本文所用，術語「加瑪-羥丁酸」係指加瑪-羥丁酸鹽之質子化形式(共軛酸)。在不受理論限制的情況下，咸信加瑪-羥丁酸具有以下結構：



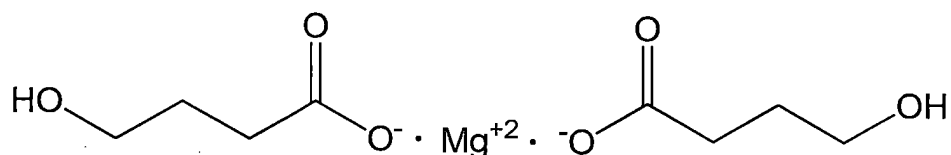
如本文所用，術語「加瑪-羥丁酸鈉」(Na•GHB)或「羥丁酸鈉」(sodium oxybate/Na•oxybate)係指分子量為126.09之加瑪-羥丁酸之鈉鹽形式。在不受任何理論限制的情況下，咸信Na•GHB具有以下結構：



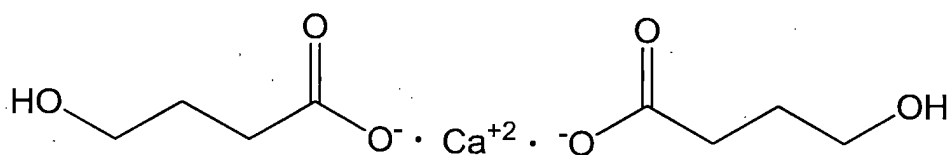
如本文所用，術語「加瑪-羥丁酸鉀」(K•GHB)或「羥丁酸鉀」(potassium oxybate/K•oxybate)係指分子量為142.19之加瑪-羥丁酸之鉀鹽形式。在不受任何理論限制的情況下，咸信K•GHB具有以下結構：



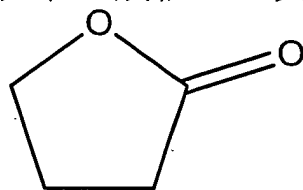
如本文所用，術語「加瑪-羥丁酸鎂」(Mg•(GHB)₂)或「羥丁酸鎂」(magnesium oxybate/Mg•oxybate)係指分子量為230.50之加瑪-羥丁酸之鎂鹽形式。在不受理論限制的情況下，咸信Mg•(GHB)₂具有以下結構：



如本文所用，術語「加瑪-羥丁酸鈣」($\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$)或「羥丁酸鈣」($\text{calcium oxybate}/\text{Ca}\cdot\text{oxybate}$)係指分子量為246.27之加瑪-羥丁酸之鈣鹽形式。在不受理論限制的情況下，威信 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 具有以下結構：



如本文所用，術語「加瑪-丁內酯」(GBL)係指一種無色油狀液體。在不受理論限制的情況下，威信GBL具有以下結構：



如本文所用，術語「患者」係指哺乳動物，尤其人類。

如本文所用之術語「治療($\text{treat}/\text{treating}/\text{treatment}$)」係指減輕或終止疾病及/或其伴隨症狀之方法。

如本文所用，術語「約($\text{about}/\text{approximately}$)」意謂如由熟習此項技術者所測定之特定值的可接受誤差，其部分取決於如何量測或測定該值。在某些實施例中，術語「約」意謂在1、2、3或4個標準差內。在某些實施例中，術語「約」意謂在既定值或範圍之50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.05%內。

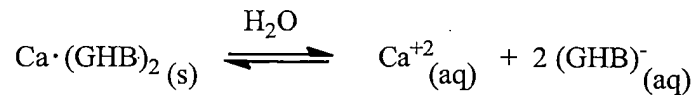
「醫藥學上可接受」意謂活性成分、陽離子、鹽、稀釋劑、賦形劑或載劑必須與調配物之其他成分相容且不過度地有害，例如當按

需要向動物或人類投與時，活性成分、陽離子、鹽、稀釋劑、賦形劑或載劑不產生有害、過敏性或其他不適當的反應。

如本文所用之術語「鹽」係指藉由酸與鹼之相互作用所形成之化合物，酸之氫原子由鹼之正離子或陽離子置換。醫藥學上可接受之鹽包括諸如鹽酸或磷酸之無機酸，或諸如蘋果酸、乙酸、草酸、酒石酸、杏仁酸及其類似物之有機酸。所形成之鹽亦可衍生自無機鹼，諸如氫氧化鈉、氫氧化鉀、矽酸鹽、氫氧化銨、氫氧化鈣或氫氧化鐵；及諸如異丙胺、三甲胺、組胺酸、普魯卡因(procaine)及其類似物之有機鹼。在某些較佳實施例中，鹽係由作為金屬(例如鹼金屬，諸如鋰、鉀、鈉或其類似物；鹼土金屬，諸如鎂、鈣、鋇或其類似物或鋁或鋅)之無機鹼形成。其他鹽可包含銨。可較佳將鹼金屬，諸如鋰、鉀、鈉及其類似物與酸一起使用形成pH調節劑。醫藥學上可接受之鹼加成鹽之實例包括衍生自無機鹼(如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鎂、氫氧化鈣或氫氧化銨及其類似物)之鹼加成鹽(參見例如Berge等人, 1977, *J. Pharm. Sci.* 66:1)。

如本文所用之術語「GHB之鹽」係指藉由加瑪-羥丁酸(GHB之共軛酸)與鹼(例如NaOH、KOH、 $Mg(OH)_2$ 及 $Ca(OH)_2$ 及其類似物)之相互作用所形成之化合物，酸之氫原子由鹼之正離子或陽離子置換。此類鹽可包括例如 $Na \cdot GHB$ 、 $K \cdot GHB$ 、 $Mg \cdot (GHB)_2$ 及 $Ca \cdot (GHB)_2$ 及其類似物。熟習此項技術者應瞭解，此類鹽可呈固體形式，或此類鹽可呈部分或完全溶劑化形式，例如如當溶解於水性介質中時。熟習此項技術者應進一步瞭解，視鹽於水性介質中之溶解性而定，鹽可以溶劑化陽離子及陰離子形式或以沈澱固體形式存在於水性介質中，如下文關於

Ca•(GHB)₂之溶解性平衡所說明：



如本文所用之術語「鹽之混合物」或「鹽混合物」係指GHB之鹽，其中兩種或兩種以上不同陽離子彼此組合存在於組合物中。此類鹽混合物可包括例如兩種或兩種以上選自由以下組成之群的鹽：Na•GHB、K•GHB、Mg•(GHB)₂及Ca•(GHB)₂。

本文中所用之術語「重量%」係指鹽混合物中特定鹽之正規化重量%。樣品之重量%計算提供於本發明之實例1中。

如本文所用之術語「重量%比率」係指鹽混合物中重量%值之比率。舉例而言，在鹽Na•GHB、K•GHB、Mg•(GHB)₂及Ca•(GHB)₂分別以8%、32%、20%及40%之重量%存在的情況下，混合物中Na•GHB、K•GHB、Mg•(GHB)₂及Ca•(GHB)₂之重量%比率為8%:32%:20%:40%。

如本文所用之術語「緩衝劑」係指用於在添加另一酸性或鹼性化合物之後將溶液之pH值維持在所選pH值附近之弱酸或鹼。此類試劑之功能為當添加酸或鹼至溶液中時防止pH值變化。此類試劑可為酸、鹼或其組合。

如本文所用之術語「調節劑」係指用於將溶液之pH值變為所選pH值之酸或鹼。此類試劑之功能為在添加酸性或鹼性化合物之後將溶液之pH值變為所要值。

如本文所用之術語「酸」係指接受共用電子對之物質。此類物質包括蘋果酸、檸檬酸、乙酸、硼酸、乳酸、鹽酸、磷酸、硫酸、磺酸、硝酸及其類似物。

如本文所用之術語「鹼」係指共有一對電子之物質。此類物質

包括氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鎂、氫氧化鈣及其類似物。

如本文所用之術語「在化學上穩定」係指化合物在特定環境中尤其不具反應性且在其預期有用之時間範圍內保持其適用特性。特定言之，在空氣、水分或熱存在下維持化合物有用性。相反地，若化合物在特定環境條件下分解，則其不具有化學穩定性。如本文在某些實施例中所用，「在化學上穩定」可意謂對GHB分解成其已知或未知分解元素具抗性。按照存放期測定之ICH準則，可接受之GBL含量可高達調配物之0.15%。

如本文所用之術語「微生物」係指包含單一細胞、細胞簇或多細胞有機體之顯微性有機體。

如本文所用之術語「對微生物生長具抗性」或「對微生物攻擊具抗性」意謂組合物或調配物滿足由食品與藥物管理局及美國藥典(the Food and Drug Administration and the U.S. Pharmacopoeia)所設定之關於用水性鹼或媒劑製備之產品的準則，其對於細菌而言意謂在14天時相對於初始計數減少不少於1.0個對數，且在28天時相對於14天計數不增加，且對於酵母及黴菌而言，在14及28天時相對於初始計算計數不增加。

如本文所用之術語「防腐劑」係指可添加至食物、藥物、油漆、生物樣品、木材等中以防止因微生物生長或化學降解而分解之天然產生或以合成方式產生之物質。

如本文所用之術語「調配物」係指穩定且醫藥學上可接受之本文所揭示之醫藥組合物之製劑。

如本文所用之術語「液體調配物」係指水基調配物，尤其作為

水溶液之調配物。

如本文所用之術語「猝倒」係指患者展現肌肉張力突然及瞬時喪失之病狀，其往往藉由情緒觸發。

如本文所用之術語「日間嗜睡」係指患者甚至在明顯充足之夜間睡眠之後亦展現持久性嗜睡及往往全身性能量缺乏之病狀。

如本文所用之術語「發作性睡病」係指特徵為過度嗜睡及睡眠在不當時間發作之慢性睡眠障礙。

如本文所用之術語「呼吸暫停」係指患者暫停外部呼吸之病狀。

如本文所用之術語「睡眠時間紊亂」係指患者展現異常睡眠模式之病狀。睡眠時間紊亂可嚴重到足以干擾正常身體、精神及情感起作用。

如本文所用之術語「睡眠麻痺」係指入睡或覺醒形式睡眠之患者經歷不能移動之病狀。其為覺醒與休息之間特徵為完全肌肉虛弱之過渡狀態。

如本文所用之術語「入睡前幻覺」係指覺醒與睡眠之間患者經歷鮮明幻覺之過渡狀態。

如本文所用之術語「睡眠喚醒」係指患者在仍睡著時從事性行為之病狀。

如本文所用之術語「失眠」係指患者入睡及維持睡眠困難之病狀。

如本文所用之術語「夜間肌陣攣」係指患者在睡眠或甚至覺醒期間具有重複肢體運動之病狀，其有時與癲癇發作混淆。

如本文所用之術語「調味劑(flavoring/flavoring agent)」係指改變組合物在經口食用期間之風味的物質。一類「調味劑」將為甜味劑。

如本文所用之術語「著色劑(coloring/coloring agent)」係指改變組合物顏色之物質。

本發明之實施例

包含GHB鹽混合物之醫藥組合物

在某些態樣中，本文提供包含加瑪-羥丁酸鹽(GHB)及一或多種醫藥學上可接受之鹼金屬或鹼土金屬陽離子之醫藥組合物。如本文所用，「鹼金屬」意謂任一可見於週期表第IA族中之元素，包括例如鋰、鈉及鉀。如本文所用，「鹼土金屬」意謂任一可見於週期表第II族中之元素，包括例如鎂及鈣。

在某些實施例中，醫藥組合物包含GHB及多於一種醫藥學上可接受之鹼金屬或鹼土金屬陽離子。

在某些實施例中，醫藥組合物包含GHB及多於一種選自由以下組成之群的陽離子： Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{+2} 及 Ca^{+2} 。在某些實施例中，醫藥組合物包含GHB及兩種或兩種以上選自由以下組成之群的陽離子： Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{+2} 及 Ca^{+2} 。在某些實施例中，醫藥組合物包含GHB及三種或三種以上選自由以下組成之群的陽離子： Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{+2} 及 Ca^{+2} 。在某些實施例中，醫藥組合物包含GHB及選自由以下組成之群的所有四種陽離子： Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{+2} 及 Ca^{+2} 。在某些實施例中，醫藥組合物包含GHB及多於一種選自由以下組成之群的陽離子： K^+ 、 Mg^{+2} 及 Ca^{+2} 。在某些實施例中，醫藥組合物包含GHB及選自由以下組

成之群的所有三種陽離子： K^+ 、 Mg^{+2} 及 Ca^{+2} 。在某些實施例中，醫藥組合物不包含陽離子 Na^+ ，以便將尤其高血壓、心臟病、腎病或處於中風風險中之患者中之不希望的鈉副作用降至最低。在某些實施例中，醫藥組合物不包含陽離子 Na^+ ，以便改良組合物之味道。

在某些態樣中，本文提供包含GHB之鹽的醫藥組合物。如本文所用，術語「GHB之鹽」可與術語「陽離子」互換使用。舉例而言，熟習此項技術者應瞭解，包含GHB及四種陽離子 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{+2} 及 Ca^{+2} 之醫藥組合物亦意謂包含鹽 $Na\cdot GHB$ 、 $K\cdot GHB$ 、 $Mg\cdot(GHB)_2$ 及 $Ca\cdot(GHB)_2$ 之醫藥組合物。熟習此項技術者亦應瞭解，此類鹽可呈固體形式，或可呈部分或完全溶劑化形式，例如如當溶解於水性介質中時。熟習此項技術者應進一步瞭解，視鹽於水性介質中之溶解性而定，鹽可以溶劑化陽離子及陰離子形式或以沈澱固體形式存在於水性介質中。

在某些實施例中，醫藥組合物包含多於一種選自由以下組成之群的鹽：羥丁酸鹽之鈉鹽($Na\cdot GHB$)、加瑪-羥丁酸鹽之鉀鹽($K\cdot GHB$)、加瑪-羥丁酸鹽之鎂鹽($Mg\cdot(GHB)_2$)及加瑪-羥丁酸鹽之鈣鹽($Ca\cdot(GHB)_2$)。在某些實施例中，醫藥組合物包含兩種或兩種以上選自由以下組成之群的鹽： $Na\cdot GHB$ 、 $K\cdot GHB$ 、 $Mg\cdot(GHB)_2$ 及 $Ca\cdot(GHB)_2$ 。在某些實施例中，醫藥組合物包含三種或三種以上選自由以下組成之群的鹽： $Na\cdot GHB$ 、 $K\cdot GHB$ 、 $Mg\cdot(GHB)_2$ 及 $Ca\cdot(GHB)_2$ 。在某些實施例中，醫藥組合物包含所有四種選自由以下組成之群的鹽： $Na\cdot GHB$ 、 $K\cdot GHB$ 、 $Mg\cdot(GHB)_2$ 及 $Ca\cdot(GHB)_2$ 。在某些實施例中，醫藥組合物包含多於一種選自由以下組成之群的鹽： $K\cdot GHB$ 、

$\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 。在某些實施例中，醫藥組合物包含所有三種選自由以下組成之群的鹽： $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 。在某些實施例中，醫藥組合物不包含鹽 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ ，以便使尤其高血壓、心臟病、腎病或處於中風風險中之患者中之不希望之鈉副作用降至最低。

在某些實施例中，醫藥組合物包含多於一種選自由以下組成之群的鹽之混合物： $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 。在某些實施例中，醫藥組合物包含兩種或兩種以上選自由以下組成之群的鹽之混合物： $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 。在某些實施例中，醫藥組合物包含三種或三種以上選自由以下組成之群的鹽之混合物： $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 。在某些實施例中，醫藥組合物包含四種鹽 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 之混合物。在某些實施例中，鹽之混合物不包含鹽 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 。

在某些實施例中，醫藥組合物包含選自由以下組成之群的任何三種鹽之混合物： $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 。在某些實施例中，醫藥組合物包含 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 。在某些實施例中，醫藥組合物包含 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 。在某些實施例中，醫藥組合物包含 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 。在某些實施例中，醫藥組合物包含 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 及 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 。

在某些實施例中，醫藥組合物包含選自由以下組成之群的任何兩種鹽之混合物： $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 。在某些實施例中，醫藥組合物包含 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 及 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 。在某些實施例中，

醫藥組合物包含 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 及 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 。在某些實施例中，醫藥組合物包含 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 。在某些實施例中，醫藥組合物包含 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 及 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 。在某些實施例中，醫藥組合物包含 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 。在某些實施例中，醫藥組合物包含 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 。

重量/重量及莫耳當量百分比

在某些實施例中，醫藥組合物包含不同重量/重量百分比(重量%)之 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 。

在某些實施例中， $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 鹽以約1%至約5%、約5%至約10%、約10%至約15%、約15%至約20%、約20%至約25%、約25%至約30%、約30%至約35%或約35%至約40%、約40%至約45%、約45%至約50%、約50%至約55%、約55%至約60%、約60%至約65%、約65%至約70%、約70%至約75%、約75%至約80%、約80%至約85%、約85%至約90%、約90%至約95%或約95%至約100%之重量%存在。在某些實施例中， $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 鹽以約1%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%或約100%之重量%存在。在某些實施例中， $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 鹽不存在。

在某些實施例中， $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 鹽以約1%至約5%、約5%至約10%、約10%至約15%、約15%至約20%、約20%至約25%、約25%至約30%、約30%至約35%或約35%至約40%、約40%至約45%、約45%至約50%、約50%至約55%、約55%至約60%、約60%至約65%、約65%至約70%、約70%至約75%、約75%至約80%、約80%至約85%、約85%

至約90%、約90%至約95%或約95%至約100%之重量%存在。在某些實施例中， $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 鹽以約1%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%或約100%之重量%存在。在某些實施例中， $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 鹽不存在。

在某些實施例中， $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽以約1%至約5%、約5%至約10%、約10%至約15%、約15%至約20%、約20%至約25%、約25%至約30%、約30%至約35%或約35%至約40%、約40%至約45%、約45%至約50%、約50%至約55%、約55%至約60%、約60%至約65%、約65%至約70%、約70%至約75%、約75%至約80%、約80%至約85%、約85%至約90%、約90%至約95%或約95%至約100%之重量%存在。在某些實施例中， $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽以約1%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%或約100%之重量%存在。在某些實施例中， $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽不存在。

在某些實施例中， $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽以約1%至約5%、約5%至約10%、約10%至約15%、約15%至約20%、約20%至約25%、約25%至約30%、約30%至約35%或約35%至約40%、約40%至約45%、約45%至約50%、約50%至約55%、約55%至約60%、約60%至約65%、約65%至約70%、約70%至約75%、約75%至約80%、約80%至約85%、約85%至約90%、約90%至約95%或約95%至約100%之重量%存在。在某些實施例中， $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽以約1%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、

約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%或約100%之重量%存在。在某些實施例中， $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽不存在。

在某些實施例中，在醫藥組合物包含 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 之混合物的情況下， $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 鹽以約5%至約10%、約10%至約15%、約15%至約20%、約20%至約25%、約25%至約30%、約30%至約35%或約35%至約40%之重量%存在。在某些實施例中，在醫藥組合物包含 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 之混合物的情況下， $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 鹽以約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%或約40%之重量%存在。

在某些實施例中，在醫藥組合物包含 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 之混合物的情況下， $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 鹽以約10%至約15%、約15%至約20%、約20%至約25%、約25%至約30%、約30%至約35%或約35%至約40%之重量%存在。在某些實施例中，在醫藥組合物包含 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 之混合物的情況下， $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 鹽以約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%或約40%之重量%存在。

在某些實施例中，在醫藥組合物包含 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 之混合物的情況下， $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽以約5%至約10%、約10%至約15%、約15%至約20%、約20%至約25%或約25%至約30%之重量%存在。在某些實施例中，在醫藥組合物包含 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 之混合物的情況下， $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽以約5%、約10%、約15%、約20%、約25%或約30%之重量%存在。

在某些實施例中，在醫藥組合物包含 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 之混合物的情況下，預期 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽可以約30%至約40%或約40%至約50%或甚至高於50%之重量%存在。在某些實施例中，在醫藥組合物包含 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 之混合物的情況下，預期 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽可以約35%、約40%或約45%、約50%或甚至高於50%之重量%存在。

在某些實施例中，在醫藥組合物包含 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 之混合物的情況下， $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽以約20%至約25%、約25%至約30%、約30%至約35%、約35%至約40%、約40%至約45%、約45%至約50%、約50%至約55%、約55%至約60%、約60%至約65%、約65%至約70%、約70%至約75%或約70%至約80%之重量%存在。在某些實施例中，在醫藥組合物包含 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 之混合物的情況下， $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽以約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%或約80%之重量%存在。

在某些實施例中，在醫藥組合物包含 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 之混合物的情況下， $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 鹽以約5%至約40%之重量%存在， $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 鹽以約10%至約40%之重量%存在， $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽以約5%至約30%之重量%存在，且 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽以約20%至約80%之重量%存在。

在某些實施例中，在醫藥組合物包含 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 之混合物的情況下， $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽分別以約8%:32%:20%:40%之重量%比率存

在。

在某些實施例中，在醫藥組合物包含 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 之混合物的情況下， $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽分別以約 29%:31%:13%:27% 之重量%比率存在。

在某些實施例中，在醫藥組合物包含 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 之混合物的情況下， $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽分別以約 8%:23%:21%:48% 之重量%比率存在。

在某些實施例中，在醫藥組合物包含 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 之混合物的情況下， $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 鹽以約 5% 至約 40% 之重量%存在， $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 鹽以約 10% 至約 40% 之重量%存在，且 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽以約 20% 至約 80% 之重量%存在。

在某些實施例中，在醫藥組合物包含 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 之混合物的情況下， $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 鹽以約 5% 至約 40% 之重量%存在， $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 鹽以約 20% 至約 40% 之重量%存在，且 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽以約 20% 至約 60% 之重量%存在。

在某些實施例中，在醫藥組合物包含 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 之混合物的情況下， $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽分別以約 11%:39%:50% 之重量%比率存在。

在某些實施例中，在醫藥組合物包含 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 之混合物的情況下， $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 鹽以約 10% 至約 50% 之重量%存在， $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽以約 20% 至約 60% 之重量%存在，且 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽以

約10%至約40%之重量%存在。

在某些實施例中， $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 鹽以約10%至約50%之重量%存在， $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽以約20%至約60%之重量%存在，且 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽以約10%至約40%之重量%存在。

在某些實施例中，在醫藥組合物包含 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 之混合物的情況下， $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽分別以約33%:42%:25%之重量%比率存在。

在某些實施例中，醫藥組合物包含不同百分比之以莫耳當量%(% molar equivalent/% mol. equiv.)表示之羥丁酸鹽 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 。如本文所用之術語「莫耳當量%(% molar equivalent/% mol. equiv.)」係指以GHB當量百分比表示之鹽的莫耳組成。熟習此項技術者將瞭解，當各GHB單位視為一個莫耳當量時，單價陽離子 Na^+ 及 K^+ 每種鹽具有一個莫耳當量，且二價陽離子 Mg^{+2} 及 Ca^{+2} 每種鹽具有兩個莫耳當量。樣品之莫耳當量%之計算提供於本發明之實例1中。

在某些實施例中， $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 鹽以約1%至約5%、約5%至約10%、約10%至約15%、約15%至約20%、約20%至約25%、約25%至約30%、約30%至約35%或約35%至約40%、約40%至約45%、約45%至約50%、約50%至約55%、約55%至約60%、約60%至約65%、約65%至約70%、約70%至約75%、約75%至約80%、約80%至約85%、約85%至約90%、約90%至約95%或約95%至約100%之莫耳當量%存在。在某些實施例中， $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 鹽以約1%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、

約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%或約100%之莫耳當量%存在。

在某些實施例中， $K \cdot GHB$ 鹽以約1%至約5%、約5%至約10%、約10%至約15%、約15%至約20%、約20%至約25%、約25%至約30%、約30%至約35%或約35%至約40%、約40%至約45%、約45%至約50%、約50%至約55%、約55%至約60%、約60%至約65%、約65%至約70%、約70%至約75%、約75%至約80%、約80%至約85%、約85%至約90%、約90%至約95%或約95%至約100%之莫耳當量%存在。在某些實施例中， $K \cdot GHB$ 鹽以約1%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%或約100%之莫耳當量%存在。

在某些實施例中， $Mg \cdot (GHB)_2$ 鹽以約1%至約5%、約5%至約10%、約10%至約15%、約15%至約20%、約20%至約25%、約25%至約30%、約30%至約35%或約35%至約40%、約40%至約45%、約45%至約50%、約50%至約55%、約55%至約60%、約60%至約65%、約65%至約70%、約70%至約75%、約75%至約80%、約80%至約85%、約85%至約90%、約90%至約95%或約95%至約100%之莫耳當量%存在。在某些實施例中， $Mg \cdot (GHB)_2$ 鹽以約1%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%或約100%之莫耳當量%存在。

在某些實施例中， $Ca \cdot (GHB)_2$ 鹽以約1%至約5%、約5%至約

10%、約10%至約15%、約15%至約20%、約20%至約25%、約25%至約30%、約30%至約35%或約35%至約40%、約40%至約45%、約45%至約50%、約50%至約55%、約55%至約60%、約60%至約65%、約65%至約70%、約70%至約75%、約75%至約80%、約80%至約85%、約85%至約90%、約90%至約95%或約95%至約100%之莫耳當量%存在。在某些實施例中， $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 鹽以約1%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%或約100%之莫耳當量%存在。

在某些實施例中，在醫藥組合物包含 $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{K} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 之混合物的情況下， $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ 鹽以約5%至約10%、約10%至約15%、約15%至約20%、約20%至約25%、約25%至約30%、約30%至約35%或約35%至約40%之莫耳當量%存在。在某些實施例中，在醫藥組合物包含 $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{K} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 之混合物的情況下， $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ 鹽以約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%或約40%之莫耳當量%存在。

在某些實施例中，在醫藥組合物包含 $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{K} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 之混合物的情況下， $\text{K} \cdot \text{GHB}$ 鹽以約10%至約15%、約15%至約20%、約20%至約25%、約25%至約30%、約30%至約35%或約35%至約40%之莫耳當量%存在。在某些實施例中，在醫藥組合物包含 $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{K} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 之混合物的情況下， $\text{K} \cdot \text{GHB}$ 鹽以約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%或約40%之莫耳當量%存在。

在某些實施例中，在醫藥組合物包含 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 之混合物的情況下， $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽以約5%至約10%、約10%至約15%、約15%至約20%、約20%至約25%或約25%至約30%之莫耳當量%存在。在某些實施例中，在醫藥組合物包含 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 之混合物的情況下， $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽以約5%、約10%、約15%、約20%、約25%或約30%之莫耳當量%存在。

在某些實施例中，在醫藥組合物包含 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 之混合物的情況下，預期 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽可以約30%至約40%或約40%至約50%或甚至高於50%之莫耳當量%存在。在某些實施例中，在醫藥組合物包含 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 之混合物的情況下，預期 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽可以約35%、約40%、約45%或約50%或甚至高於50%之莫耳當量%存在。

在某些實施例中，在醫藥組合物包含 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 之混合物的情況下， $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽以約20%至約25%、約25%至約30%、約30%至約35%、約35%至約40%、約40%至約45%、約45%至約50%、約50%至約55%、約55%至約60%、約60%至約65%、約65%至約70%、約70%至約75%或約75%至約80%之莫耳當量%存在。在某些實施例中，在醫藥組合物包含 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 之混合物的情況下， $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽以約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%或約80%之莫耳當量%存在。

在某些實施例中，在醫藥組合物包含 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、

$\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 之混合物的情況下， $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 鹽以約5%至約40%之莫耳當量%存在， $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 鹽以約10%至約40%之莫耳當量%存在， $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽以約5%至約30%之莫耳當量%存在，且 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽以約20%至約80%之莫耳當量%存在。

在某些實施例中，在醫藥組合物包含 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 之混合物的情況下， $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽分別以約8%:28%:22%:41%之莫耳當量%比率存在。

在某些實施例中，在醫藥組合物包含 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 之混合物的情況下， $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽分別以約29%:28%:15%:28%之莫耳當量%比率存在。

在某些實施例中，在醫藥組合物包含 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 之混合物的情況下， $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽分別以約8%:23%:21%:48%之莫耳當量%比率存在。

在某些實施例中，在醫藥組合物包含 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 之混合物的情況下， $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 鹽以約5%至約40%之莫耳當量%存在， $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 鹽以約10%至約40%之莫耳當量%存在，且 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽以約20%至約80%之莫耳當量%存在。

在某些實施例中，在醫藥組合物包含 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 之混合物的情況下， $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽分別以約11%:36%:53%之莫耳當量%比率存在。

在某些實施例中，在醫藥組合物包含 $K \cdot GHB$ 、 $Mg \cdot (GHB)_2$ 及 $Ca \cdot (GHB)_2$ 之混合物的情況下， $K \cdot GHB$ 鹽以約10%至約50%之莫耳當量%存在， $Mg \cdot (GHB)_2$ 鹽以約20%至約60%之莫耳當量%存在，且 $Ca \cdot (GHB)_2$ 鹽以約10%至約40%之莫耳當量%存在。

在某些實施例中，在醫藥組合物包含 $K \cdot GHB$ 、 $Mg \cdot (GHB)_2$ 及 $Ca \cdot (GHB)_2$ 之混合物的情況下， $K \cdot GHB$ 、 $Mg \cdot (GHB)_2$ 及 $Ca \cdot (GHB)_2$ 鹽分別以約33%:42%:25%之莫耳當量%比率存在。

濃度及pH值

在某些實施例中，醫藥組合物包含水溶液。

在某些實施例中，溶液中GHB鹽混合物之濃度為約100至約150 mg/mL、約150至約200 mg/mL、約200至約250 mg/mL、約250至約300 mg/mL、約300至約350 mg/mL、約350至約400 mg/mL、約400至約450 mg/mL、約450至約500 mg/mL、約500至約550 mg/mL、約550至約600 mg/mL、約600至約650 mg/mL、約650至約700 mg/mL、約700至約750 mg/mL、約750至約800 mg/mL、約800至約850 mg/mL或約850至約900 mg/mL。在某些實施例中，溶液中GHB鹽混合物之濃度為約250 mg/mL至約750 mg/mL。在某些實施例中，溶液中GHB鹽混合物之濃度為約150 mg/mL、約200 mg/mL、約250 mg/mL、約300 mg/mL、約350 mg/mL、約400 mg/mL、約450 mg/mL、約500 mg/mL、約550 mg/mL、約600 mg/mL、約650 mg/mL、約700 mg/mL、約750 mg/mL、約800 mg/mL、約850 mg/mL或約900 mg/mL。在某些實施例中，溶液中GHB鹽混合物之濃度為約500 mg/mL。

應瞭解，GHB之最大溶解性受水性介質之pH值影響。舉例而言，在約pH 4下，可溶解之Na•GHB的最大量為約450 mg/ml。有利於GHB溶解性之pH值增加，以使得發現將溶解750 mg/ml GHB之最小pH值為約pH 6.8。

因此，在某些實施例中，組合物之pH值為約3.5至約4.0、約4.0至約4.5、約4.5至約5.0、約5.5至約6.0、約6.0至約6.5、約6.5至約7.0、約7.0至約7.5、約7.5至約8.0、約8.0至約8.5或約8.5至約9.0。在某些實施例中，組合物之pH值為約3.5、約4.0、約4.5、約5.0、約5.5、約6.0、約6.5、約7.0、約7.5、約8.0、約8.5或約9.0。在某些實施例中，組合物之pH值為約7.0至約9.0、約7.0至約8.5、約7.3至約8.5或約7.5至約9.0。在某些實施例中，組合物之pH值為約7.3至約8.5。

在某些實施例中，組合物在化學上穩定且對微生物生長具抗性。在某些實施例中，組合物不含防腐劑。

亦應瞭解，水溶液之pH值影響在約500 mg/ml GHB下組合物對微生物生長之抗性。舉例而言，Na•GHB在此濃度下在約pH 5與pH 9之間的水性介質中對微生物生長具抗性，其中在約pH 6至約pH 7.5組合物尤其對微生物生長具抗性。然而，在大於約750 mg/ml之GHB濃度下，在約pH 7.5以上，對微生物生長之抗性降低。

應進一步瞭解，組合物中之GHB濃度當在與pH值之關係中評估時影響GHB組合物對微生物攻擊之抗性。舉例而言，等於或低於150 mg/ml之Na•GHB的組合物在約pH 3至約pH 9之pH值範圍內對微生物攻擊具不良抗性。然而，咸信GHB大於約150 mg/ml、高達約1000 mg/ml之Na•GHB濃度在此等pH值範圍內對微生物污染具適當抗性。

應進一步瞭解，GHB之化學穩定性受pH值影響。因此，如本文所描述，尤其如特定實例中所揭示，用於製備GHB之方法隨pH值變化而變化。若pH值為約6或小於6，則GBL開始形成。pH值大於約6.0之組合物產生在化學上穩定之GHB調配物為較佳。因此，用於產生在化學上穩定之GHB的較佳範圍將為約pH 6至約pH 9。然而，亦預期產生臨床上可接受之量的GBL的任何pH值或pH值範圍為較佳，且由本發明涵蓋。在可獲得充足毒理學數據之情況下，可受控制地擴大GBL之範圍。

在某些實施例中，可添加pH值調節劑或緩衝劑至組合物中。pH值調節劑或緩衝劑之選擇可影響如由可分析之GHB的減少所量測之GHB對微生物攻擊之抗性及/或穩定性。用蘋果酸調節pH值或緩衝之GHB組合物對微生物生長與GHB之化學降解具抗性，且為較佳。可選擇其他pH調節劑或緩衝劑。在此基礎上選擇之調節pH值之試劑將經歷評味測試研究。然而，預期本文所揭示或如熟習此項技術者將已知之任何pH值調節劑或緩衝劑均適用於本文所揭示之組合物或調配物。當然，預期本文所描述或如熟習此項技術者將已知之任何鹽、調味劑、賦形劑或其他醫藥學上可接受之添加物均適用於本文所揭示之組合物或調配物。

在某些實施例中，pH值調節劑或緩衝劑為酸。在某些實施例中，pH值調節劑或緩衝劑為無機酸或有機酸。在某些實施例中，pH值調節劑或緩衝劑係選自由以下組成之群：蘋果酸、檸檬酸、乙酸、硼酸、乳酸、鹽酸、磷酸、硫酸、磺酸及硝酸。在某些實施例中，pH值調節劑或緩衝劑為蘋果酸。

本文所揭示之水溶液通常包含有效量之 GHB，其可溶解或分散於醫藥學上可接受之載劑及/或水性介質中。

如本文所用，「醫藥學上可接受之載劑」包括任何及所有溶劑、分散介質、包衣劑、抗微生物及抗真菌劑、等張劑及吸收延遲劑及其類似物。該介質及此類試劑用於醫藥活性物質之用途在本領域中為熟知的。在習知介質或試劑與活性成分不相容的範圍內，其用於治療性組合物中為不適當的。可將補充之相容活性成分併入組合物中。對於人類投與，製劑如由食品與藥物管理局(FDA)所要求應滿足無菌性、發熱性、全身安全性及純度標準。

調配物

在某些實施例中，本文所揭示之組合物係以調配物、較佳液體調配物形式提供，不過亦預期固體調配物。

在某些實施例中，調配物在化學上穩定且對微生物生長具抗性。在某些實施例中，調配物不含防腐劑。在某些實施例中，加瑪-丁內酯(GBL)之含量為調配物之0.1%或小於0.1%。

在某些實施例中，調配物適合於經口投與。

在某些實施例中，調配物另外包含調味劑。較佳甜味劑或調味劑將為微生物不可代謝的。尤佳甜味劑或調味劑將為碳水化合物，諸如木糖醇及山梨糖醇。此類調味劑包括但不限於阿拉伯膠糖漿、大茴香腦、大茴香油、芳族醑、苯甲醛、苯甲醛醑化合物、葛縷子、葛縷子油、小豆蔻油、小豆蔻種子、小豆蔻醑、小豆蔻酐化合物、櫻桃汁、櫻桃糖漿、肉桂、肉桂油、肉桂水、檸檬酸、檸檬酸糖漿、丁香油、古柯、古柯糖漿、芫荽油、右旋糖、毛網草、毛網草流浸膏、芳

族毛網草糖漿、乙酸乙酯、乙基、香草醛、茴香油、姜、薑流浸膏、薑油樹脂、葡萄糖、甘油、甘草、甘草酏、甘草萃取物、純甘草萃取物、甘草流浸膏、甘草糖漿、蜂蜜、非醇酏、熏衣草油、柑橘萃取物或油、檸檬油、檸檬酏、甘露醇、水楊酸甲酯、肉豆蔻油、苦橙酏、苦橙油、橙花油、橙花水、橙油、苦橙皮、甜橙皮酏、橙醣化合物、化合物、橙糖漿、胡椒薄荷、胡椒薄荷油、胡椒薄荷酏、胡椒薄荷水、苯乙醇、樹莓汁、樹莓糖漿、迷迭香油、玫瑰油、玫瑰水、糖精、糖精鈣、糖精鈉、撒爾沙根糖漿、山梨糖醇溶液、綠薄荷、綠薄荷油、蔗糖素、蔗糖、糖漿、瑞香草油、吐魯香脂、吐魯香脂糖漿、香草、香草蘭酏、香草醛或野櫻皮糖漿。

在某些實施例中，調配物另外包含著色劑。較佳著色劑將為微生物不可代謝的。

在某些實施例中，以單次或多次給藥方案投與調配物。

以上調配物中的任一者均可製備及/或封裝成粉末或乾燥形式，以便在經口投與之前與水性介質混合，或其可於水性介質中製備且封裝。在與水性介質混合較佳以製備溶液之後，此等調配物對微生物生長與GHB化學轉化為GBL具抗性，從而增加GHB於水性介質中之治療性調配物的存放期。接著，此等調配物提供可容易地滴定之液體介質，用於量測欲向患者投與之GHB的劑量。組合物及製備方法之其他實施例描述於下文中及實例中。

適當時，可將GHB凍乾以更易於調配於所要媒劑或介質中。活性化合物可經調配用於非經腸投與，例如經調配用於經由靜脈內、動脈內、肌肉內、皮下、病灶內、腹膜內或其他非經腸途徑注射。根據

本發明，包含含有GHB劑作為活性組分或成分之水溶液的組合物之製備將為熟習此項技術者已知的。通常，此類組合物可製備成呈液體溶液或懸浮液形式之可注射劑。亦可製備適合用於在注射之前添加液體時製備溶液或懸浮液之固體形式；且製劑亦可經乳化。

適合於可注射使用之醫藥形式包括無菌水溶液或分散液；調配物，包括例如水性丙二醇；及用於無菌可注射溶液或分散液之臨時製備的無菌粉末。在所有情況下，形式必須為無菌的且必須為流體，達到存在易注射性之程度。其在製造及儲存條件下必須為穩定的且必須抵抗微生物(諸如細菌及真菌)之污染作用而保存。

作為游離酸或藥理學上可接受之鹽的活性化合物之溶液可於適當地與羥丙基纖維素及/或醫藥學上可接受之界面活性劑混合之水中製備。分散液亦可於甘油、液體聚乙二醇及其混合物以及油中製備。在一般儲存及使用條件下，此等製劑可最佳含有防腐劑以進一步防止微生物生長。

載劑亦可為含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇及液體聚乙二醇或其類似物)、其適合混合物及植物油之溶劑或分散介質。可例如藉由使用諸如卵磷脂(例如包衣劑)之物質、藉由在分散液情況下維持所要粒徑及藉由使用界面活性劑來維持適當流動性。可藉由本文所描述或如熟習此項技術者將已知之防腐劑(包括各種抗微生物劑及抗真菌劑，例如對羥苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞及其類似物)中的任一者來防止微生物作用。在許多情況下，將較佳包括等張劑，例如糖或氯化鈉。可藉由在延遲吸收之試劑(例如單硬脂酸鋁)的組合物中使用來延長可注射組合物之吸收。

藉由將所要量之活性化合物視需要與上文列舉之各種其他成分一起併入適當溶劑中，隨後過濾滅菌來製備無菌可注射溶液。一般而言，藉由將各種滅菌活性成分併入含有鹼性分散介質及來自上文列舉之彼等成分之所需其他成分的無菌媒劑中來製備分散液。在無菌粉末用於製備無菌可注射溶液之情況下，較佳製備方法為真空乾燥及冷凍乾燥技術，其由先前無菌過濾溶液得到活性成分加上任何其他所要成分之粉末。亦預期用於直接注射之較濃或高濃溶液之製備，其中預想使用DMSO作為溶劑(不過DMSO現在可能不為經允許之人類藥物)產生極快速穿透，從而將高濃度之活性劑遞送至小區域。

在調配時，將以與劑量調配相容之方式且以治療有效之量投與溶液。調配物易於以各種劑型(諸如上文所描述之可注射溶液之類型)投與，但亦可採用藥物釋放膠囊及其類似劑型。

對於以水溶液形式非經腸投與而言，例如必要時溶液應經適當緩衝且首先用充足鹽水或葡萄糖賦予液體稀釋劑等張性。此等特定水溶液尤其適合於靜脈內、肌肉內、皮下及腹膜內投與。在此方面，根據本發明，可採用之無菌水性介質將為熟習此項技術者已知的。舉例而言，可將一次劑量溶解於1 ml等張NaCl溶液中且添加至1000 ml流體中或在所提議之輸注部位處注射(參見例如「Remington's Pharmaceutical Sciences」第15版，第1035-1038及1570-1580頁)。視所治療個體之病狀而定，將必然產生一些劑量變化。在任何情況下，負責投與之人員將判定個別個體之適當劑量。

活性GHB可於治療性混合物內調配以包含約100至約10,000毫克/劑量。亦可投與多次劑量。

除經調配用於非經腸投與(諸如靜脈內或肌肉內注射)之化合物以外，其他醫藥學上可接受之形式包括例如錠劑或其他固體；脂質體調配物；延時釋放膠囊；及當前使用之包括乳膏之任何其他形式，其接著可與水性介質混合用於經口投與。

在本發明中，亦可使用鼻用溶液或噴霧劑、氣霧劑或吸入劑。鼻用溶液通常為經設計待以滴劑或噴霧劑形式向鼻腔通道投與之水溶液。製備鼻用溶液以使得其在許多方面類似於鼻分泌物，以維持正常纖毛作用。因此，水性鼻用溶液通常為等張的且經稍微緩衝以維持5.5至6.5之pH值，不過預期本文在特定實例中所揭示之其他pH值範圍，諸如pH 3至約pH 9或pH 6至約7.5。此外，調配物中必要時可包括防腐劑(類似於眼用製劑中所用之防腐劑)及適當藥物穩定劑。各種商業鼻用製劑為已知的且包括例如抗生素及抗組織胺，且用於哮喘預防。

較佳經口調配物可包括常用賦形劑，諸如醫藥等級之木糖醇、甘露糖醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、纖維素、碳酸鎂及其類似物。此等組合物可呈溶液、懸浮液、錠劑、丸劑、膠囊、持續釋放調配物或粉末形式以與水性介質混合。在某些規定之實施例中，經口醫藥組合物將包含惰性稀釋劑或可吸收可食用載劑，或其可密封於硬殼或軟殼明膠膠囊中，或其可壓縮成錠劑，或GHB可與本文所描述之賦形劑、鹽、調味劑或任何其他組分分開或與其組合封裝，以與用於經口或可注射調配物之水性介質混合，或其可直接與膳食之食物(即飲料)一起合併。

對於經口治療性投與，活性化合物可與賦形劑一起合併且以錠

劑、類內錠劑(tablet/tab)、糖衣錠、膠囊、酏劑、懸浮液、糖漿、粉片及其類似物形式使用，以與水性介質混合。此類組合物及製劑應含有至少0.1%之活性化合物。當然，組合物及製劑之百分比可變化且可適宜地在單位重量之約2至約75%之間或較佳在25-60%之間。此類治療適用之組合物中的活性化合物之量為使得將獲得適合劑量之量。

錠劑、糖衣錠、丸劑、膠囊及其類似物亦可含有以下組分：黏合劑，如黃蓍膠、阿拉伯膠、玉米澱粉或明膠之天然黏合劑或如聚乙酸乙烯酯之合成黏合劑；賦形劑，諸如磷酸氫鈣；崩解劑，諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、海藻酸及其類似物；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂；及甜味劑，可添加諸如蔗糖、乳糖或糖精，或天然或合成調味劑。當單位劑型為用於與特定體積之水性介質混合之膠囊時，除以上類型之材料以外其可含有液體載劑。各種其他材料可以包衣形式存在或以其他方式改變劑量單位之物理形式。舉例而言，錠劑、丸劑或膠囊可塗佈有糖、天然或合成聚合物或兩者。糖漿或酏劑可含有活性化合物、作為甜味劑之蔗糖、防腐劑、染料及/或調味劑。

另外，預期任何賦形劑；鹽；酸；pH調整、調節或緩衝化合物或試劑；調味劑；溶液；溶劑；分散液；甘油；二醇；油；抗微生物劑及抗真菌劑；抗生素及抗組織胺；黏合劑；崩解劑；潤滑劑；甜味劑或來自上文所列舉或在實例中或在本文所描述之任何醫藥學上可接受之組合物或載劑中或如熟習此項技術者將已知的任何其他添加劑或成分均用於水性介質或固體形式之本發明GHB組合物中。此等組合物中之一或多者在食用前可與GHB一起封裝或與GHB分開封裝。若分開封裝，則適用GHB組合物可在食用前藉由用水性介質將GHB與其他組

分混合來獲得。此類組分可封裝於下文所描述之套組中。

本發明之治療性套組為包含 GHB 之套組。此類套組通常將在適合容器中含有醫藥學上可接受之 GHB 調配物。套組可具有單一容器，或其可具有用於各組分之不同容器或用於組分之各種組合之不同容器。

當套組之組分提供於一或多種液體調配物中時，液體調配物為水性介質，且無菌水溶液尤其較佳。GHB 組合物亦可調配成可注射組合物。在此情況下，容器可意謂本身為注射器、滴管、小瓶、安瓿或其他此類相同設備，調配物可自其施用於人體之感染區域、注射至動物中或甚至施用於套組之其他組分中及與其混合。

然而，套組之組分可以乾粉形式提供。當試劑或組分以乾粉形式提供時，可藉由添加適合溶劑來使粉末復原。預想溶劑亦可提供於另一容器構件中。

容器構件通常將包括至少一個小瓶、試管、燒瓶、瓶子、袋式注射器或其他容器構件，GHB 調配物或其組分較佳經適當分配置放至其中。套組亦可包含第二容器構件，用於容納無菌、醫藥學上可接受之緩衝液或其他稀釋劑。

本發明之套組通常亦將包括用於嚴密地容納小瓶以便商業出售之構件，諸如使所要小瓶保持在內之注塑或吹塑塑膠容器。

在某些實施例中，本發明之套組含有一或多個包含 GHB 之液體調配物的瓶子，兩個具有防止兒童開啟蓋之給藥杯，液體量測裝置及藥物引導件。

無論容器之數目或類型如何，本發明之套組亦可包含用於幫助

GHB組合物在動物體內之注射/投與或置放之儀器，或與其一起封裝。該儀器可為飲用杯、注射器、滴管或任何該醫學上批准之遞送工具。

治療方法

亦預期包含本文所揭示之混合之GHB鹽的組合物及調配物適用於治療患者之此等病症或病狀中的任一者。GHB亦已在具有晚期癌性病況之患者中單獨用作麻醉劑。GHB已與其他鎮痛劑、精神安定劑一起或與閼下巴比妥酸鹽劑量一起使用以用作麻醉。亦預期本文所揭示之GHB組合物及調配物可用作麻醉劑、催眠劑或安眠劑。進一步預期本文所揭示之包含混合之GHB鹽的GHB組合物及調配物可與鎮痛劑、精神安定劑或巴比妥酸鹽組合使用以用作麻醉。

本文所揭示之包含混合之GHB鹽的GHB組合物及調配物可藉由本文所描述之任何手段、尤其在部分「調配物」及實例中所描述之手段或藉由熟習此項技術者將已知之任何手段來製備及投與。

因此，在某些態樣中，治療方法包含向患者投與本文所揭示之包含混合鹽GHB之組合物或調配物。

在某些實施例中，本文所揭示之包含混合之GHB鹽的組合物或調配物適用於治療已診斷患有發作性睡病之患者的猝倒或日間嗜睡。

在某些實施例中，本文所揭示之包含混合之GHB鹽的組合物或調配物適用於治療對GHB具反應性之病狀，例如睡眠障礙，諸如呼吸暫停、睡眠時間紊亂、發作性睡病、猝倒、睡眠麻痺、入睡前幻覺、睡眠喚醒、失眠及夜間肌陣攣。

在某些實施例中，治療方法包含投與本文所揭示之包含混合鹽

GHB之組合物或調配物。

在某些實施例中，方法包含在多次給藥方案中經口投與本文所揭示之包含混合鹽GHB之組合物或調配物。

在某些實施例中，多次給藥方案包含一或多個如下步驟：(i)用水性介質稀釋包含約500 mg/mL加瑪-羥丁酸鹽混合物之水溶液，以提供第一劑量之約1至約10公克鹽混合物；(ii)用水性介質稀釋包含約500 mg/mL加瑪-羥丁酸鹽混合物之水溶液，以提供第二劑量之約1至約10公克鹽混合物；(iii)在初始睡眠發作前1小時內向患有發作性睡病之患者經口投與第一劑量；及(iv)在初始睡眠發作後2.5至4小時內向患有發作性睡病之患者經口投與第二劑量。

在某些實施例中，多次給藥方案包含一或多個如下步驟：(i)用水性介質稀釋包含約500 mg/mL加瑪-羥丁酸鹽混合物之水溶液，以提供第一劑量之約2.25至約4.5公克鹽混合物；(ii)用水性介質稀釋包含約500 mg/mL加瑪-羥丁酸鹽混合物之水溶液，以提供第二劑量之約2.25至約4.5公克鹽混合物；(iii)在初始睡眠發作前1小時內向患有發作性睡病之患者經口投與第一劑量；及(iv)在初始睡眠發作後2.5至4小時內向患有發作性睡病之患者經口投與第二劑量。

在某些實施例中，多次給藥方案包含一或多個如下步驟：(i)用水性介質稀釋包含約500 mg/mL之加瑪-羥丁酸鹽混合物之水溶液，以提供第一劑量之約1.0至約4.5公克鹽混合物；(ii)用水性介質稀釋包含約500 mg/mL加瑪-羥丁酸鹽混合物之水溶液，以提供第二劑量之約1.0至約4.5公克鹽混合物；(iii)在初始睡眠發作前1小時內向患有發作性睡病之患者經口投與第一劑量；及(iv)在初始睡眠發作後2.5至4小

時內向患有發作性睡病之患者經口投與第二劑量。

在某些實施例中，多次給藥方案包含一或多個如下步驟：(i)用水性介質稀釋包含約500 mg/mL加瑪-羥丁酸鹽混合物之水溶液，以提供第一劑量之約4.5至約10公克鹽混合物；(ii)用水性介質稀釋包含約500 mg/mL加瑪-羥丁酸鹽混合物之水溶液，以提供第二劑量之約4.5至約10公克鹽混合物；(iii)在初始睡眠發作前1小時內向患有發作性睡病之患者經口投與第一劑量；及(iv)在初始睡眠發作後2.5至4小時內向患有發作性睡病之患者經口投與第二劑量。

在某些實施例中，多次給藥方案包含一或多個如下步驟：(i)用水性介質稀釋包含約500 mg/mL加瑪-羥丁酸鹽混合物之水溶液，以提供第一劑量之約3.0至約10公克鹽混合物；(ii)用水性介質稀釋包含約500 mg/mL加瑪-羥丁酸鹽混合物之水溶液，以提供第二劑量之約3.0至約10公克鹽混合物；(iii)在初始睡眠發作前1小時內向患有發作性睡病之患者經口投與第一劑量；及(iv)在初始睡眠發作後2.5至4小時內向患有發作性睡病之患者經口投與第二劑量。

然而，應瞭解，任何特定患者之特定劑量及給藥頻率可變化且將視各種因素而定，包括：代謝穩定性及作用時長、年齡、體重、整體健康、性別、膳食、投藥模式及時間、排泄速率、藥物組合、特定病狀之嚴重性及經受療法之主體。

製備方法

在某些態樣中，本文提供製備本文所揭示之包含混合鹽GHB之組合物或調配物的方法。若干不同製備方法已報導於文獻中(參見例如美國專利第4,393,236號；第4,983,632號；第6,472,431號；Ferris及

Went, 2012, *Forensic Science International* 216:158-162)。熟習此項技術者應認識到此等方法可併入本文所揭示之包含混合鹽GHB之組合物或調配物的製備中。

在某些實施例中，GHB鹽混合物可藉由GBL與以下鹼中之一或多者之水性混合物的直接反應來製備：氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣及氫氧化鎂。反應後，可接著在輕度真空下過濾混合物。

在某些實施例中，使用諸如水之溶劑來溶解GHB鹽混合物例如藉由調節混合物中之水量來達成所要濃度。

在某些實施例中，藉由使用標準方法(諸如蒸發器、逆滲透及熟習此項技術者已知之類似技術)濃縮混合物來調節GHB鹽溶液之濃度。

在某些實施例中，製備方法包含使加瑪-丁內酯(GBL)與一或多種選自由以下組成之群的鹼反應：氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鎂及氫氧化鈣。

在某些實施例中，在單一容器中進行反應。舉例而言，可藉由直接添加GBL至含有氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鎂及氫氧化鈣之水性混合物的單一容器中來製備 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 之混合物。

在某些實施例中，在多個容器中進行反應且隨後將產物組合。舉例而言，可藉由直接添加GBL至氫氧化鈉水溶液中來製備 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ ，且將產物與 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 組合。

在某些實施例中，製備方法包括製備本文所揭示之醫藥組合物及調配物之方法。

包括以下實例以展示本發明之較佳實施例。熟習此項技術者應瞭解，以下實例中所揭示之技術代表本發明人發現在本發明之實踐中運行良好之技術，且因此可視為構成其實踐之較佳模式。然而，根據本發明，熟習此項技術者應瞭解，在不背離本發明之精神及範疇的情況下可對所揭示之特定實施例作出許多改變且仍獲得相同或類似結果。

實例

實例1：混合物A之合成

以下合成實例提供羥丁酸鹽混合物之例示性合成。下文描述合成羥丁酸鹽混合物之替代方法，包括合成其他羥丁酸鹽之方法；其他替代合成方法對熟習此項技術者來說將為顯而易知的。

表2之混合物A係藉由GBL與四種鹼之水性混合物的直接反應來獲得。氫氧化鈉(Sigma Aldrich Reagent, 98.50%被分析物(assay))、氫氧化鉀(Sigma Aldrich ACS Reagent, 86.72%被分析物)、氫氧化鈣(Sigma Aldrich ACS Reagent, 99.0%被分析物)及氫氧化鎂(Sigma Aldrich Reagent, 99.5%被分析物)分別稱重為1.398公克、7.337公克、6.268公克及2.611公克，進入100 ml Pyrex量瓶中。在混合之情況下，向其中添加68.03公克水(藉由逆滲透獲得之超純水)且隨後使其冷卻。以1 ml等分試樣添加GBL (99.9%純度)總共34.38公克。在添加期間，立即發生反應且放出熱量。在冷卻之情況下，溫度不超過80℃。GBL添加之後，將混合物置放於溫控水浴套組中，在混合情況下達到80℃，且使其在約3小時內反應完成。接著，在輕度真空下過濾混合物，冷卻至室溫，且表徵其最終pH值、被分析物(藉由滴定)、固體含

量(藉由乾燥失重)及純度(藉由逆相梯度HPLC)。pH值為8.04，被分析物為目標之100.8%，固體含量為42.25%，且雜質由未反應GBL(0.169%)及羥丁基丁酸(HBBA，0.083%)組成。經過濾之溶液為澄清的。其細節及實例2-5之混合物(包括例如混合物B-G)提供於表1-6中。

以下關於混合物A的鹽混合物之莫耳當量及重量%之例示性計算顯示於表1中。對於混合物A，裝入34.38克99.9%GBL，其為 $(34.38 \times 0.999 / 68.089 \times 1000) = 399.0$ mMol。所裝入之總鹼當量為404.40 mEq。因此，過量鹼為 $((404.40 - 399.0) / (399.0 \times 100\%)) = 1.35\%$ 。

表1：例示性計算

鹼	鹼MW	純度	公克量	鹼mmol	化學計量比	鹼mEq	GHB莫耳當量%	鹽	鹽MW	公克	鹽重量%	鹽濃度 mg/ml
NaOH	40.00	98.50%	1.398	34.43	1	34.43	8.5%	Na•GHB	126.09	4.34	8.5%	42.61
KOH	56.11	86.72%	7.337	113.40	1	113.40	28.0%	K•GHB	142.20	16.12	31.4%	158.29
Ca(OH) ₂	74.10	99.00%	6.268	83.74	2	167.49	41.4%	Ca•(GHB) ₂	246.27	20.62	40.2%	202.46
Mg(OH) ₂	58.32	99.50%	2.611	44.55	2	89.09	22.0%	Mg•(GHB) ₂	230.50	10.27	20.0%	100.80
總計			17.614	276.11		404.40	100.0%			51.36	100.0%	504.17

鹼	用於此實例中之四種鹼中之每一者											
鹼MW	鹼之分子量											
純度	由製造商提供之純度。假定雜質為非反應性的。											
公克量	裝入反應物中之各鹼的量(公克)											
鹼mmol	純鹼之相應量(毫莫耳)(亦即純度×公克-量×1000/鹼MW)											
化學計量比	與每莫耳鹼反應之GHB莫耳數											
鹼mEq	用於與GHB反應之鹼當量(亦即鹼mmol×化學計量比)。此亦為經丁酸鹽或GHB當量值。											
GHB莫耳當量%	以經丁酸鹽當量之百分比表示之鹽之莫耳組成											
鹽	經丁酸鹽種類											
鹽MW	經丁酸鹽之分子量											
鹽質量公克	藉由反應產生之鹽的質量(亦即鹼mmol×鹽MW/1000)											
鹽重量%	正規化重量百分比											
濃度(mg/ml)	等效於3.97 M Na-GHB溶液(500 mg/ml經丁酸鈉)之以mg/mL計之濃度。亦即3.97×(GHB當量%)×(鹽MW)/(化學計量比)											

表2：反應混合物(公克)

	反應混合物(公克)						
混合物	NaOH	KOH	MgOH ₂	CaOH ₂	GBL	水	總計
A	1.398	7.337	2.611	6.268	34.38	68.03	120.0
B	1.792	9.383	0.0	8.039	34.5	66.38	120.1
C	0.000	0.000	5.9	0.000	17.22	36.87	60.0
D	-	-	-	-	-	-	-
E	11.206	58.611	21.713	50.272	276.7	538.70	957.2
F	1.404	7.352	2.612	6.276	34.33	68.00	120.0
G	4.805	7.33	1.759	4.225	34.45	67.52	120.1

表3：羥丁酸鹽之濃度(重量%)

	羥丁酸鹽之濃度(重量%)				
混合物	Na•GHB	K•GHB	Mg•GHB ₂	Ca•GHB ₂	總計
A	8.45	31.40	19.99	40.16	100.0
B	10.57	39.18	0.00	50.24	100.0
C	0.00	0.00	100.00	0.00	100.0
D	8.47	31.36	19.97	40.22	100.0
E	8.40	31.09	20.61	39.92	100.0
F	8.49	31.42	19.97	40.14	100.0
G	28.79	31.07	13.34	26.80	100.0

表4：羥丁酸鹽之濃度(mg/mL)

	羥丁酸鹽之濃度(mg/mL)				
混合物	Na•GHB	K•GHB	Mg•GHB ₂	Ca•GHB ₂	總計
A	42.6	158.3	100.8	202.5	504.2
B	54.7	202.7	0	259.9	517.3
C	0	0	457.5	0	457.5
D	42.7	158.1	100.7	202.8	504.2
E	42.3	156.6	103.8	201.1	503.7
F	42.8	158.4	100.7	202.4	504.2
G	146.5	158.1	67.9	136.4	508.9

表5：羥丁酸鹽之濃度(莫耳當量)

混合物	羥丁酸鹽之百分比(莫耳當量)				總計
	Na•GHB	K•GHB	Mg•GHB ₂	Ca•GHB ₂	
A	8.5	28.0	22.0	41.4	100.0
B	10.9	35.9	0.0	53.2	100.0
C	0.0	0.0	100.0	0.0	100.0
D	8.5	28.0	22.0	41.5	100.0
E	8.4	27.7	22.7	41.1	100.0
F	8.5	28.1	22.0	41.4	100.0
G	29.2	28.0	14.8	27.9	100.0

表6：調配物之結果及表徵

混合物	反應		鹼		滴定		LOD	HPLC面積%	雜質
	時間(h)	產率(%)	過量	pH	被分析物(目標%)	固體%	GBL	HBBA	
A	3	93	1.3	8.04	100.8	42.25	0.169	0.083	
B	3	94	0.8	8.47	100.3	42.87	0.075	0.038	
C	3	90	1.0	6.62	96.8	35.87	0.652	0.270	
D	-	-	-	8.05	99.6	41.30	0.189	0.097	
E	6.5	95	1.6	8.16	103.3	41.91	0.201	0.052	
F	3.5	90	1.6	8.00	101.5	41.97	0.167	0.131	
G	3.5	88	1.1	8.27	97.6	41.06	0.143	0.061	

實例2：混合物B之合成

含有鈉、鉀、鈣但不含鎂之混合物B亦藉由GBL與鹼之水性混合物直接反應來獲得。各別地，藉由GBL與氫氧化鎂之水性懸浮液之反應以相同莫耳強度製備羥丁酸鎂(混合物C)。後一反應顯著較慢，且當反應接近完成且耗盡大部分氫氧化鎂時尤其緩慢。接著，將兩個批次過濾。接著，以比率0.78:0.22(v/v)組合兩種混合物，以獲得組成與混合物A相同之混合物D。以此「2-鍋」法製備之產物的特性與「1-鍋」法相當，但在某些情況下可較佳。

實例3：混合物E之合成

混合物E係在1公升容器中以約8倍大之批量大小產生。將鹼稱重至容器中，且在攪拌情況下快速添加水。溫度自21℃升至40℃且藉由浸沒於冷水浴中來使其冷卻至23℃。接著，將容器自冷卻液中移出，且接著以10 g等分試樣添加GBL，同時記錄溫度。溫度隨著添加各等分試樣之GBL穩定升高直至添加75%至79%，此時儘管添加GBL，但溫度歸因於冷卻仍開始緩慢下降。此現象與氫氧化鈉、氫氧化鉀及氫氧化鈣之反應相對較快而與氫氧化鎂之反應慢得多相符合，因為藉由化學計量後者為約23%。GBL添加之後，接著將容器置放於控制為80℃之水浴中。6.5小時後，過濾產物且表徵其pH值、被分析物、固體含量及純度。

實例4：混合物之合成

儘管添加GBL至鹼於水中之攪拌混合物中通常較適宜，但相反添加順序產生可比較之產物。在製備混合物F時，首先將GBL裝入100 ml反應容器中。各別地，在攪拌情況下製備四種鹼之水性混合物，且接著以1 ml等分試樣添加此混合物至GBL中。接著，將反應混合物置放於80℃水浴中3.5小時，過濾後回收，且表徵其pH值、被分析物、固體%及純度。結果通常與使用相反添加順序產生之混合物A相當。

實例5：混合物G之合成

混合物G係藉由直接添加加瑪丁內酯(GBL)至四種鹼之水性混合物中來獲得。GBL添加之後，將混合物置放於溫控水浴套組中，在混合情況下達到80℃，且使反應在約3.5小時內完成。接著，在輕度真空下過濾混合物，冷卻至室溫，且表徵其最終pH值、被分析物(藉由

滴定)、固體含量(藉由乾燥失重)及純度(藉由逆相梯度HPLC)。pH值為8.27，被分析物為目標之97.6%，固體含量為41.06%，且雜質由未反應之GBL(0.143%)及羥丁基丁酸(HBBA，0.061%)組成。經過濾之溶液為澄清的。

實例6：混合物H及I之合成

可調節羥丁酸鹽混合物組成以產生與羥丁酸鈉具有相同總體質量效能之混合物。換言之，每莫耳當量羥丁酸鹽之重量平均分子量相同(126.09)。因此，羥丁酸鹽混合物之絕對劑量(以原料藥之公克數計)與羥丁酸鈉相同。此尤其適用於避免潛在的混淆且減小因患者自羥丁酸鈉產品轉換為混合鹽產品而造成之藥物誤差。換言之，羥丁酸鈉之6.0公克劑量亦為鹽混合物之6.0公克劑量。此特徵在替代性單一羥丁酸鹽中不能達成。

藉由與實例1中所概述類似之程序產生兩種此類調配物。將氫氧化鈉(Sigma Aldrich Reagent，98.20%分析物)、氫氧化鉀(Sigma Aldrich ACS Reagent，86.72%分析物)、氫氧化鈣(Sigma Aldrich ACS Reagent，99.0%分析物)及氫氧化鎂(Sigma Aldrich Reagent，99.5%分析物)分別如表7中所示稱重至100 ml Pyrex瓶中。在混合之情況下向其中添加水(藉由逆滲透獲得之超純水)，且最後以約2 ml等分試樣添加GBL (99.9%純度)。添加期間，立即發生反應且放出熱量。GBL添加之後，將混合物置放於溫控水浴套組中，在混合情況下達到80℃，且使反應完成。四小時之後，反應之轉化率為約99.5%及98.5%(如藉由殘餘GBL所量測)。為加速完成，添加少量氫氧化鎂。5.25小時後，接著在輕度真空下過濾混合物且冷卻至室溫。經過濾之溶液為澄清

的。表徵溶液之最終pH值、藉由滴定獲得被分析物、藉由在150°C下蒸發(4小時)隨後在60°C下平衡獲得固體含量，且藉由逆相梯度HPLC獲得純度。由被分析物及固體含量結果計算各混合物之每當量羥丁酸鹽分子量，且與羥丁酸鈉合理的一致(127.0及126.4公克/莫耳當量相較於羥丁酸鈉之126.09)。

表7：條件及結果

	混合物H	混合物I
目標配方(莫耳當量%)：		
Na-GHB	8.0%	0.0%
K-GHB	23.0%	33.0%
Ca-(GHB) ₂	48.0%	25.0%
Mg-(GHB) ₂	21.0%	42.0%
裝入量(公克)：		
NaOH	1.329	0
KOH	6.007	8.623
Ca(OH) ₂	7.268	3.776
Mg(OH) ₂	2.495	4.977
GBL	34.35	34.41
水	68.4	68.3
為完成反應外加的Mg(OH) ₂	0.46 g	1.155 g
產物表徵：		
pH	8.22	8.41
羥丁酸鹽被分析物(mEq/g)	3.192	3.117
固體含量(%)	40.54	39.41
每羥丁酸鹽MW (g/Eq)	127.0	126.4
(SXB MW之含量%)	100.7	100.3
雜質：		
GBL	0.08	0.07
HBBA	未發現	未發現

實例7：胃腸活動性研究

此實例證實本文所揭示之包含混合羥丁酸鹽之醫藥組合物顯示類似於Xyrem®之可接受之藥物動力學特性(以胃腸傳輸速率形式量測)。

在此研究中，經口給予鹽水、Xyrem®溶液(羥丁酸鈉)及兩種調配物(包含分別對應於實例1及5之混合物A及G；下文在實例7中稱為「混合鹽調配物」)，隨後經口投與不可吸收之標記(胭脂紅)至雄性CD-1小鼠中。給藥後，將自幽門至盲腸之小腸移出。量測標記化合物移動之距離且以占小腸總長度百分比形式計算。第2至4組中之動物在接受測試化合物後顯示嗜睡。第1組中之動物在研究期間顯示正常活動。下文提供研究細節且概述於表8中。

1.0 目標：評估Xyrem®(羥丁酸鈉)及兩種其他混合鹽調配物在雄性CD-1小鼠GI活動性模型(僅給藥及取樣)中經口投與之後的GI活動性。

2.0 實驗：

a. 材料

i. 測試化合物由Jazz Pharmaceuticals, 3180 Porter Drive, Palo Alto, CA 94304提供。

ii. 雄性CD-1小鼠係自Hilltop Lab Animals, Scottsdale, PA 15683獲得。

b. 給藥溶液製備

所有給藥溶液均係在給藥當天新製備且在製備1小時內給藥。

c. 動物給藥

- i. 每籠收容五個動物。所有小鼠均藉由籠標記及尾部標記來識別。使用單一房間進行此研究。
- ii. 在開始研究時動物為健康的。小鼠之重量在25至31 g範圍內。
- iii. 馴化之持續時間為兩天。
- iv. 在研究起始前任意地為動物供應水及商業嚙齒動物膳食。在研究前最少十二小時及研究期間將食物自動物撤離。任意供應水。
- v.到達時將動物隨機地分配至處理組中。
- vi. 研究為非盲的。
- vii. 在適當日子在時間0時經由適當途徑為動物給藥。

d. 樣品收集

在胭脂紅劑量後20分鐘時，處死小鼠且移出自幽門至盲腸之小腸。量測標記化合物移動之距離且以占小腸總長度百分比形式計算。

表8：研究設計

處理組	測試化合物	給藥途徑	動物數 =	劑量 mg/kg	給藥溶液濃度mg/mL (以羥丁酸鈉莫耳當量計)	給藥體積 mL/kg	媒劑	取樣時間點
1*	無	經口	10	無	無	5	鹽水	標記化合物劑量後20分鐘
2*	Xyrem® 溶液(羥丁酸鈉)	經口	10	200	40	5	無菌水	標記化合物劑量後20分鐘
3*	混合物G	經口	10	200	40	5	無菌水	標記化合物劑量後20分鐘
4*	混合物A	經口	10	200	40	5	無菌水	標記化合物劑量後20分鐘

*在測試化合物劑量之後20分鐘，以0.3毫升/小鼠經口投與含6% 胭脂紅(w/v)之0.5%甲基纖維素(低黏度)自來水溶液(Carai等人，Life 第 50 頁(發明說明書))

Sciences 70(2002)3059-3067)。在此第二劑量之後20分鐘殺死小鼠。

鹽混合物：

經丁酸鹽百分比(莫耳當量)

處理組	混合物	Na•GHB	K•GHB	Ca•(GHB) ₂	Mg•(GHB) ₂
3	G	29.2%	28.0%	28.0%	14.8%
4	A	8.5%	28.0%	41.5%	21.9%

3.0 結果：

a. 觀察結果

經口接受Xyrem®溶液及兩種其他混合鹽調配物之動物顯示嗜睡。第1組中之動物在研究期間顯示正常活動。

b. 資料

參見表9及圖1。

表9：結果

第1組，鹽水												
小鼠編號	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	平均值	SEM
小腸長度 (cm)	41.5	38.0	42.0	32.0	36.0	38.0	35.5	39.5	33.5	36.5	37.3	1.0
標記移動 (cm)	22.0	25.0	18.0	17.0	16.0	21.5	21.5	14.5	18.5	18.0	19.2	1.0
GI傳輸 (%)	53.0	65.8	42.9	53.1	44.4	56.6	60.6	36.7	55.2	49.3	51.8	2.7
第2組，Xyrem®溶液(經丁酸鈉)												
小鼠編號	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20		
小腸長度 (cm)	38.0	31.5	37.0	37.5	32.0	38.0	37.5	42.0	36.0	40.5	37.0	1.0
標記移動 (cm)	11.0	10.5	9.5	9.0	16.0	21.0	7.5	12.0	16.5	16.0	12.9	1.3
GI傳輸 (%)	28.9	33.3	25.7	24.0	50.0	55.3	20.0	28.6	45.8	39.5	35.1	3.8

第3組，鹽混合物G												
小鼠編號	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30		
小腸長度 (cm)	42.5	39.0	39.0	32.0	38.5	38.0	32.5	39.0	40.0	37.5	37.8	1.0
標記移動 (cm)	10.5	16.0	14.0	10.5	6.5	10.5	11.5	9.0	17.0	15.0	12.1	1.1
GI傳輸 (%)	24.7	41.0	35.9	32.8	16.9	27.6	35.4	23.1	42.5	40.0	32.0	2.7
第4組，鹽混合物A												
小鼠編號	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40		
小腸長度 (cm)	38.0	36.0	36.0	35.0	38.5	41.0	40.0	38.0	40.0	38.0	38.1	0.6
標記移動 (cm)	8.0	10.0	12.0	12.0	11.0	13.0	14.0	10.5	8.5	14.0	11.3	0.7
GI傳輸 (%)	21.1	27.8	33.3	34.3	28.6	31.7	35.0	27.6	20.3	36.8	29.7	1.7

4.0 結論：經口給予鹽水、Xyrem®溶液(羥丁酸鈉)及兩種其他混合鹽調配物，隨後經口投與不可吸收之標記(胭脂紅)至雄性CD-1小鼠中。在胭脂紅劑量後20分鐘時，處死小鼠且移出自幽門至盲腸之小腸。量測標記化合物移動之距離且以占小腸總長度百分比形式計算。測試化合物處理組與對照(鹽水)組相比顯示較低傳輸速率；而混合物A及G顯示類似於Xyrem®之傳輸速率。

實例8：調配物之微生物攻擊及穩定性測試

此實例提供本文所揭示之調配物之微生物攻擊及穩定性測試的方案。

1.0 目標：使用替代混合加瑪-羥丁酸鹽來製備、測試及評估多種調配物。

2.0 實驗：

a. 製備

用於製備各種調配物之方法：對於一公升量之產物，添加 GHB 鹽混合物於 500 ml 純中且攪拌直至溶解。製備酸(蘋果酸或檸檬酸)之 10% 溶液且緩慢添加至溶液中。應監測溶液之 pH 值及溫度且以合理的時間間隔(每 10 或 15 分鐘)記錄兩個變數。當獲得目標 pH 值時，溶液將為足量至 1 公升，且再檢查並記錄 pH 值。將最終溶液經由 10 μ m 過濾器過濾且分配 200 mL 至 5 個琥珀色帶塞 PET 瓶中。兩個瓶子用於微生物攻擊研究且其餘瓶子用於有限穩定性評估。

b. 測試

藉由兩種評估方法測試調配物：

i. 有限穩定性評估：(1) 儲存條件：25°C。(2) 抽樣點 (pull point)：第 0 天(製備當天)及第 28 天。(3) 測試要求：外觀(目視)、效能(HPLC)、雜質(HPLC)及 pH 值。

ii. 微生物攻擊：(1) 儲存條件：根據 USP<51> 第八期增刊 (USP <51> Eighth Supplement) 用 5 種微生物建立以上調配物之微生物攻擊研究且在 20-25°C 下儲存 28 天。(2) 微生物：在製備充足量之各調配物之後，用 5 種微生物以至少 10^5 個微生物/立方公分之濃度接種等分試樣：(a) 大腸桿菌 (*Escherichia coli*)，ATCC 8739，(b) 綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)，ATCC 9027，(c) 金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)，ATCC 6538，(d) 黑麴菌 (*Aspergillus niger*)，ATCC 18404，(e) 白色念珠菌 (*Candida albicans*)，ATCC 10231。(3) 時間點：在 0、1、3、7、14、21 及 28 天後對各接種容器中之活細胞濃度進行測定。

3.0 結果：

i. **有限穩定性評估**：若按照存放期測定之ICH準則GBL含量為調配物之0.15%或小於0.15%，則調配物經測定在化學上穩定。

ii. **微生物攻擊**：基於防腐劑有效性之USP準則判定調配物「通過或失敗」，該防腐劑有效性之USP準則表述為：對於細菌，「在14天時相對於初始微生物計數減少不小於1個對數且在28天時相對於14天計數不增加」；及對於酵母及黴菌，「在14及28天時相對於初始計算數目不增加」。滿足此等準則之溶液指定為「通過」而不滿足此等準則之溶液指定為「失敗」。

實例9：包含GHB鹽混合物之醫藥組合物的製備

此實例提供包含GHB鹽混合物之例示性醫藥組合物。

包含混合物A之醫藥組合物：根據實例1製備醫藥組合物。該醫藥組合物包含呈分別約8%:32%:20%:40%之重量%比率的Na•GHB、K•GHB、Mg•(GHB)₂及Ca•(GHB)₂鹽，總濃度為約500 mg/mL。組合物之pH值經量測為約8.0。未添加防腐劑至組合物中。根據實例8之方案測試組合物且發現其在化學上穩定且對微生物生長具抗性。

包含混合物B之醫藥組合物：根據實例2製備醫藥組合物。該醫藥組合物包含呈分別約11%:39%:50%之重量%比率的Na•GHB、K•GHB及Ca•(GHB)₂鹽，總濃度為約500 mg/mL。組合物之pH值經量測為約8.5。未添加防腐劑至組合物中。根據實例8之方案測試組合物且發現其在化學上穩定且對微生物生長具抗性。

包含混合物G之醫藥組合物：根據實例5製備醫藥組合物。該醫藥組合物包含呈分別約29%:31%:13%:27%之重量%比率的Na•GHB、

K•GHB、Mg•(GHB)₂及Ca•(GHB)₂鹽，總濃度為約500 mg/mL。組合物之pH值經量測為約8.3。未添加防腐劑至組合物中。根據實例8之方案測試組合物且發現其在化學上穩定且對微生物生長具抗性。

包含混合物H之醫藥組合物：根據實例6製備醫藥組合物。該醫藥組合物包含呈分別約8%:23%:21%:48%之重量%比率的Na•GHB、K•GHB、Mg•(GHB)₂及Ca•(GHB)₂鹽，總濃度為約500 mg/mL。組合物之pH值經量測為約8.3。未添加防腐劑至組合物中。根據實例8之方案測試組合物且發現其在化學上穩定且對微生物生長具抗性。

包含混合物I之醫藥組合物：根據實例6製備醫藥組合物。該醫藥組合物包含呈分別約33%:42%:25%之重量%比率的K•GHB、Mg•(GHB)₂及Ca•(GHB)₂鹽，總濃度為約500 mg/mL。組合物之pH值經量測為約8.3。未添加防腐劑至組合物中。根據實例8之方案測試組合物且發現其在化學上穩定且對微生物生長具抗性。

本說明書中所引用之所有公開案及專利申請案以引用的方式併入本文中，就如同各個別公開案或專利申請案特定地且個別地指示以引用的方式併入一般。儘管前文已出於清楚理解之目的藉助於圖示及實例相當詳細地描述，但熟習此項技術者根據本說明書之教示將容易清楚的是在不背離所附申請專利範圍之精神或範疇的情況下可對其作出某些改變及修改。



I681770

公告本

【發明摘要】

【中文發明名稱】

加瑪-羥丁酸鹽組合物及其於治療病症之用途

【英文發明名稱】

GAMMA-HYDROXYBUTYRATE COMPOSITIONS AND THEIR
USE FOR THE TREATMENT OF DISORDERS

【中文】

本發明提供包含加瑪-羥丁酸鹽(GHB)之混合鹽的醫藥組合物及調配物。本發明亦提供製備該等醫藥組合物及調配物之方法及其用於治療諸如呼吸暫停、睡眠時間紊亂、發作性睡病、猝倒、睡眠麻痺、入睡前幻覺、睡眠喚醒、失眠及夜間肌陣攣之睡眠障礙的方法。

【英文】

Provided herein are pharmaceutical compositions and formulations comprising mixed salts of gamma-hydroxybutyrate (GHB). Also provided herein are methods of making the pharmaceutical compositions and formulations, and methods of their use for the treatment of sleep disorders such as apnea, sleep time disturbances, narcolepsy, cataplexy, sleep paralysis, hypnagogic hallucination, sleep arousal, insomnia, and nocturnal myoclonus.

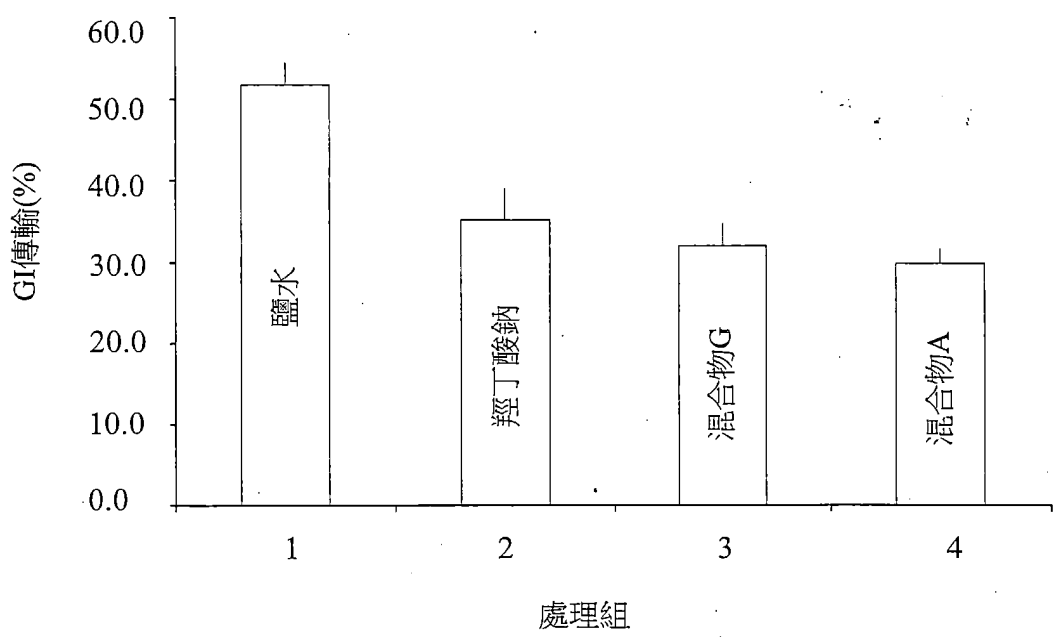
【指定代表圖】

圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明圖式】



【圖1】

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種加瑪-羥丁酸鹽(GHB)之醫藥組合物，其包含GHB鹽之混合物，其中該混合物包含三種或三種以上選自由以下組成之群的鹽：羥丁酸鹽之鈉鹽($\text{Na}\cdot\text{GHB}$)、加瑪-羥丁酸鹽之鉀鹽($\text{K}\cdot\text{GHB}$)、加瑪-羥丁酸鹽之鎂鹽($\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$)及加瑪-羥丁酸鹽之鈣鹽($\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$)。

【第2項】

如請求項1之醫藥組合物，其中該混合物包含 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 。

【第3項】

如請求項2之醫藥組合物，其中該 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 鹽以5%至40%之重量%存在，該 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 鹽以10%至40%之重量%存在，且該 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽以20%至80%之重量%存在。

【第4項】

如請求項2之醫藥組合物，其中該等 $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽分別以11%:39%:50%之重量%比率存在。

【第5項】

如請求項1之醫藥組合物，其中該混合物包含 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 、 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 及 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 。

【第6項】

如請求項5之醫藥組合物，其中該 $\text{K}\cdot\text{GHB}$ 鹽以10%至50%之重量%存在，該 $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽以20%至60%之重量%存在，且該 $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ 鹽以10%至40%之重量%存在。

【第7項】

如請求項6之醫藥組合物，其中該等 $K \cdot GHB$ 、 $Mg \cdot (GHB)_2$ 及 $Ca \cdot (GHB)_2$ 鹽分別以33%:42%:25%之重量%比率存在。

【第8項】

如請求項1之醫藥組合物，其包含500 mg/mL之該GHB鹽混合物之水溶液，其中該組合物之pH值為7.0至9.0，其中該組合物在化學上穩定且對微生物生長具抗性，且其中該組合物不含防腐劑。

【第9項】

如請求項8之醫藥組合物，其中該組合物另外包含pH值調節劑或緩衝劑。

【第10項】

如請求項1至9中任一項之醫藥組合物，其中該組合物係調配成液體調配物。

【第11項】

如請求項10之醫藥組合物，其適合於經口投與。

【第12項】

如請求項10之醫藥組合物，其係以單次或多次給藥方案投與。

【第13項】

一種如請求項1至12中任一項之醫藥組合物的用途，其係用於製造供治療已診斷患有發作性睡病之患者的猝倒或日間嗜睡的藥物。