



(21) 申请号 202411910914.1

A61P 25/00 (2006.01)

(22) 申请日 2020.02.28

(30) 优先权数据

62/812,699 2019.03.01 US

62/857,008 2019.06.04 US

(62) 分案原申请数据

202080016490.8 2020.02.28

(71) 申请人 弗拉梅尔爱尔兰有限公司

地址 爱尔兰都柏林

(72) 发明人 J·格拉索特 C·格兰金

J·杜博

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 封新琴

(51) Int. Cl.

A61K 31/22 (2006.01)

权利要求书1页 说明书43页 附图8页

(54) 发明名称

在进食状态下具有改善的药代动力学的 γ -羟基丁酸酯组合物

(57) 摘要

提供当进食后不到两小时施用具有改善的药代动力学性质的羟丁酸钠口服药物组合物及其治疗用途。

1. 一种用于治疗嗜睡症、猝倒或白日过度嗜睡的口服药物组合物,包括单位剂量的 γ -羟基丁酸酯,适于在进食后不到两小时施用。
2. 根据权利要求1所述的口服药物组合物,其中所述组合物适于与食物一起施用,在进食后立即施用、在进食后长达30分钟施用、在进食后长达1小时施用、在进食后长达1.5小时施用或在进食后长达2小时施用。
3. 根据权利要求1或2所述的口服药物组合物,其中所述组合物每日施用一次。
4. 根据前述权利要求中任一项所述的口服药物组合物,其中所述组合物适用于晚上施用。
5. 根据权利要求1至3中任一项所述的口服药物组合物,其中所述组合物适于早上施用。
6. 根据前述权利要求中任一项所述的口服药物组合物,其中所述组合物包括延长释放或延迟释放剂型的 γ -羟基丁酸酯。
7. 根据权利要求1至5中任一项所述的口服药物组合物,其中所述组合物包括修饰释放制剂的 γ -羟基丁酸酯。
8. 根据前述权利要求中任一项所述的口服药物组合物,其中所述组合物提供基本上相似的进食状态PK曲线和餐后2小时施用PK曲线。
9. 根据前述权利要求中任一项所述的口服药物组合物,其中所述组合物在进食后不到两小时施用时提供的平均 AUC_{inf} 是所述组合物在进食后至少两小时施用时的所述平均 AUC_{inf} 的50%-120%。
10. 根据前述权利要求中任一项所述的口服药物组合物,其中所述组合物在进食后不到两小时施用时提供的平均 AUC_{inf} 是所述组合物在空腹施用时的所述平均 AUC_{inf} 的50%-120%。

在进食状态下具有改善的药代动力学的 γ -羟基丁酸酯组合物

[0001] 本申请是申请号为202080016490.8的中国专利申请(申请日:2020年2月28日、发明名称:在进食状态下具有改善的药代动力学的 γ -羟基丁酸酯组合物)的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请主张2019年3月1日提交的美国临时申请第62/812,699号和2019年6月4日提交的美国临时申请第62/857,008号的优先权。

技术领域

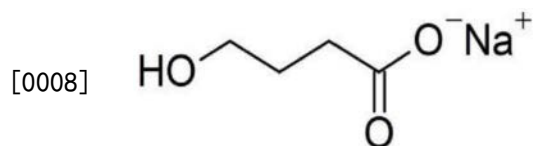
[0004] 本发明涉及一种用于治疗嗜睡症、猝倒或白日过度嗜睡的组合物,其包括单位剂量的 γ -羟基丁酸酯,适于在进食后小于两小时施用。本发明还涉及在进食状态下具有改善的药代动力学(PK)性质的 γ -羟基丁酸酯的修饰释放制剂及其治疗用途。

背景技术

[0005] 嗜睡症是一种毁灭性的致残病症。主要症状为白日过度嗜睡(EDS)、猝倒(由强烈情绪引发的肌张力突然丧失,约60%的患者可见)、入眠幻觉(HH)、睡眠瘫痪(SP)和夜间睡眠紊乱(DNS)。除EDS外,DNS是嗜睡症患者中最常见的症状。

[0006] 羟丁酸钠是嗜睡症的主要治疗方法之一。羟丁酸钠产生作用的确切机制尚不清楚,但羟丁酸钠被认为通过促进SWS(δ 睡眠)和巩固夜间睡眠而起作用。夜间睡眠前施用的羟丁酸钠会增加3期和4期睡眠,并增加睡眠潜伏期,同时降低睡眠开始REM期(SOREMP)的频率。还可能涉及尚未阐明的其他机制。

[0007] 羟丁酸钠又称4-羟基丁酸钠或 γ -羟基丁酸钠盐,并且具有以下化学结构:



[0009] 羟丁酸钠在美国作为Xyrem[®]市售。所述产品被配制成速释液体溶液,所述速释液体溶液以等剂量在睡前即刻服用一次且在约2.5至4小时后服用第二次。睡眠发作可能剧烈且快速,并且建议患者在服用剂量时坐在床上。最常报告的副作用为恶心、头晕、呕吐、嗜睡、遗尿和震颤。

[0010] Xyrem[®]的一个严重缺点是要求在进食后至少2小时服用第一剂量。具体来说,Xyrem[®]的标签明确建议“服用第一剂量Xyrem[®]要在进食后至少2小时,因为食物会显著降低羟丁酸钠的生物利用度”。Xyrem[®]标签提醒注意的且现有技术未解决的医学问题是食物对GHB吸收的有害影响。如FDA的Xyrem[®]风险管理计划所述,“由于食物会显著降低羟丁酸钠的生物利用度,因此患者应在入睡(数小时)尽量进食,并服用第一剂量羟丁酸钠。患者应尽量减少与用餐相关的给药时间的可变性”。(见<https://www.accessdata.fda.gov/>

drugsatfda_docs/label/2002/211961b1.pdf)。实际上,现有技术的食物效应障碍给患者带来了各种未解决的问题,因为在睡觉前几个小时进食并不总是可能的。同样,尽管尽最大努力,但由于无法预见的日程变化、旅行等,患者可能在与用餐相关的给药时间方面存在可变性。结果,现有技术的食物效应问题必然导致患者依从性降低、功效降低和安全性降低。此外,由于GHB是一种已知的滥用药物,因此由于Xyrem®的食物效应问题,存在固有的较大滥用风险,包含意外滥用。

[0011] 科学研究已经表明,高脂肪用餐后,由于诸如单羧酸转运体(MCT)等阴离子转运体的抑制,GHB的肠道摄取可能显著减少。MCT是决定全身GHB吸收、肾清除和分布的转运蛋白。最近的研究显示,MCT介导的GHB肠道吸收以浓度和质子梯度依赖的方式发生,并沿肠道长度通过载体介导的过程发生。MCT介导的GHB肠道吸收对其药理活性很重要,因为超过99%的GHB是离子化的,且在生理pH下不能透过细胞膜扩散。

[0012] 因此,需要可以在进食后不到两小时施用而不损害安全性或功效的 γ -羟基丁酸酯的组合物。

发明内容

[0013] 在一个方面,本公开囊括一种用于治疗嗜睡症、猝倒或白日过度嗜睡的口服药物组合物,其可以在进食后不到两小时施用。例如,包含 γ -羟基丁酸酯的组合物可以是适于在进食后不到两小时施用的单位剂量。在其他方面,所述组合物可能适于每日施用一次。在一些方面,所述组合物在进食后不到两小时施用提供的平均 AUC_{inf} 和/或平均 C_{max} 是所述组合物在进食后至少两小时施用时的平均 AUC_{inf} 或平均 C_{max} 的50%-120%。当在进食后不到两小时施用时,所述组合物可提供与在进食后至少两小时以等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液的 AUC_{inf} 或 C_{max} 生物等效的 AUC_{inf} 和/或 C_{max} 。在一些方面,在进食后不到两小时施用的6g剂量的所述组合物已显示达到大于240hr* μ /mL的平均 AUC_{inf} 和在进食后至少两小时以等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液提供的所述平均 C_{max} 的从50%至140%的平均 C_{max} 。

[0014] 本文进一步提供一种通过在进食后不到两小时施用 γ -羟基丁酸酯的口服药物组合物来治疗有需要的患者的嗜睡症以及相关障碍和症状的方法。在一个方面,所述组合物可以每日施用一次。在一些方面,所述组合物可以在早上或晚上进食后施用。在其他方面,睡眠包含至少连续六个小时。

[0015] 在其他方面,一种治疗有需要的患者中嗜睡症以及相关障碍和症状的方法可包含每日施用包括 γ -羟基丁酸酯的口服药物组合物一次,其中所述组合物与剂量成比例。组合物的 C_{max} 可以在组合物的4.5g、7.5g和9g剂量中的一种或多种上与剂量成比例。

[0016] 本文还提供一种用于治疗嗜睡症、猝倒或白日过度嗜睡的口服药物组合物及其方法。所述口服药物组合物包括单位剂量的 γ -羟基丁酸酯,适于每日施用一次,其中大多数不良事件(AE)发生在 T_{max} 时间段(在 C_{max} 周围)。另一方面,提供用于治疗嗜睡症、猝倒或白日过度嗜睡的组合物的方法。所述组合物包括单位剂量的 γ -羟基丁酸酯,适于每日施用一次,其中在 C_{max} 时间段期间,大多数不良事件(AE)发生在 T_{max} 附近。在此方面的一些实施例中,所述口服药物组合物在进食后不到两小时施用比所述口服药物组合物在进食后至少两小时施用可能导致更少的AE。一些实施例的口服药物组合物与以等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的

等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液相比,可以具有更有利的安全性特征(即,AE更少)。

[0017] 下面将更全面地描述本发明的其他方面和迭代。

附图说明

[0018] 结合在本说明书中并构成本说明书一部分的附图示出了本发明的几个实施例,并且与说明书一起用于解释本发明的原理。

[0019] 图1A描述实例1的 γ -羟基丁酸酯的速释(IR)微粒的定性和定量结构。

[0020] 图1B描述实例1的 γ -羟基丁酸酯的修饰释放(MR)微粒的定性和定量结构。

[0021] 图2A是在进食和空腹状态下施用的6g FT218的平均浓度随时间变化曲线图。

[0022] 图2B是在进食和空腹状态下施用的6g FT218的平均浓度随时间变化曲线图中的一系列个体曲线。

[0023] 图3A是在进食和空腹状态下施用的3g FT218的IR微粒的模拟浓度随时间变化曲线图。

[0024] 图3B是在进食和空腹状态下施用的6g FT218以及FT218的IR和MR微粒部分的模拟浓度随时间变化曲线图。

[0025] 图4A是4.5g单剂量的Xyrem[®]在进食状态、空腹状态和餐后2小时的浓度随时间变化曲线图。

[0026] 图4B是6g剂量的FT218在进食状态、空腹状态和餐后2小时的浓度随时间变化曲线图。

[0027] 图5A示出在进食状态下两个3g剂量的Xyrem[®]和一个6g剂量的FT218的预期浓度随时间变化曲线图。

[0028] 图5B示出在餐后两小时施用的两个3g剂量的Xyrem[®]和一个6g剂量的FT218的预期浓度随时间变化曲线图。

[0029] 图5C示出在空腹状态下施用的两个3g剂量的Xyrem[®]和一个6g剂量的FT218的预期浓度随时间变化曲线图。

[0030] 图6A示出在进食状态下两个4.5g剂量的Xyrem[®]和一个9g剂量的FT218的预期浓度随时间变化曲线图。

[0031] 图6B示出在餐后两小时施用的两个4.5g剂量的Xyrem[®]和一个9g剂量的FT218的预期浓度随时间变化曲线图。

[0032] 图6C示出在空腹状态下施用的两个4.5g剂量的Xyrem[®]和一个9g剂量的FT218的预期浓度随时间变化曲线图。

[0033] 图7A示出6g FT218和6g Xyrem[®]餐后AUC随时间的变化。

[0034] 图7B示出6g FT218和6g Xyrem[®]餐后C_{max}随时间的变化。

[0035] 图8示出每晚剂量从4.5g升高至9g时的FT218血浆浓度随时间变化曲线图。

具体实施方式

[0036] 通过参考下面对制剂的实施例、使用制剂的一些实施例的治疗方法和其中包含的

实例的详细描述,可以更容易地理解本发明。

[0037] 术语的定义和使用

[0038] 除非另有说明,否则当需要进行分析或测试以理解本文所述的给定性质或特性时,将理解为分析或测试是根据2015年11月1日在美国生效适用于药物产品的美国食品药品监督管理局(“FDA”)和美国药典(“USP”)的适用指南、指南草案、法规和专著进行的。临床终点可参照美国睡眠医学学会采用的标准进行判断,包含在以下文献中公布的标准:C Iber, S Ancoli-Israel, A Chesson, S Quan.《睡眠和相关事件的AASM评分手册(The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events)》伊利诺伊州韦斯切斯特:美国睡眠医学学会;2007。

[0039] 当在本文所述或所要求保护的制剂与参考产品之间进行药代动力学比较时,应理解,所述比较是在合适设计的交叉试验中进行的,但也应理解,除非特别说明,否则不需要交叉试验。还应该理解,可以直接或间接进行比较。例如,即使制剂未直接对照参考制剂进行测试,但如果已对照不同制剂进行测试,则仍可满足与参考制剂的比较,且可由此推导出与参考制剂的比较。

[0040] 如本说明书和随后的权利要求书中所使用的,单数形式“一”、“一个”和“所述”包含复数指代物,除非上下文另有说明。因此,例如,提及“一种成分”包含成分的混合物,提及“一种活性药物试剂”包含多于一种活性药物试剂等等。

[0041] “生物利用度”意指活性成分或活性部分从药物产品中吸收并在作用部位变得可用的速率和程度。

[0042] “相对生物利用度”或“Rel BA”或“RBA”意指在总剂量相等的情况下,测试产品的平均 AUC_{inf} 相对于参考产品的平均 AUC_{inf} 的百分比。除非另有说明,否则相对生物利用度意指在总剂量相等的情况下针对全剂量测试产品观察到的平均 AUC_{inf} 相对于针对间隔四小时两次施用的 $1/2$ -剂量的速释液体溶液观察到的平均 AUC_{inf} 的百分比。

[0043] “生物等效性”意指在适当设计的研究中,当以相同摩尔剂量在类似条件下施用,药物等效物或药物替代物中的活性成分或活性部分在药物作用位点变得可用的速率和程度不存在显著差异。

[0044] 当通过与范围的上端分开指定范围的下端来给出范围时,应当理解的是,可以通过选择性地将下端变量中的任何一个与上端变量中的任何一个组合来定义范围,这在数学上和物理上都是可能的。因此,例如,如果制剂可以含有1至10重量份的特定成分,或2至8重量份的特定成分,应当理解,所述制剂也可以含有2至10重量份的所述成分。以类似的方式,如果制剂可以含有大于1或2重量份的成分和至多10或9重量份的成分,则应当理解,制剂可以包含1至10重量份的成分、2至9重量份的成分等,除非另有说明,否则范围的边界(范围的下端和上端)包含在要求保护的范围内。

[0045] 以类似的方式,当本文描述高级(即,主要)实施例的各种子实施例,应当理解,高级实施例的子实施例可以被组合以定义另一个子实施例。因此,例如,当主要实施例包含子实施例1、2和3时,应当理解,主要实施例可以进一步由子实施例1、2和3中的任何一个或者子实施例1、2和3的数学和物理上可能的任何组合来限制。以类似的方式,应当理解,本文描述的主要实施例可以以数学上和物理上可能的任何方式组合,并且本发明扩展到这种组合。

[0046] 当在本文中使用术语“约”或“基本上”或“大约”时将补偿制药工业中允许的和药物产品中固有的可变性,诸如由于制造变化和时间诱发的产品降解引起的产品强度的差异。所述术语允许制药实践中的任何变化,这些变化将允许被评估的产品被视为与所述强度具有生物等效性,如FDA 2003年3月的《口服药物产品的生物利用度和生物等效性研究行业指南:一般性考虑(BIOAVAILABILITY AND BIOEQUIVALENCE STUDIES FOR ORALLY ADMINISTERED DRUG PRODUCTS-GENERAL CONSIDERATIONS)》中所述。

[0047] 除非另有说明,否则本文使用的术语“ γ -羟基丁酸酯”或GHB是指 γ -羟基丁酸酯的游离碱、 γ -羟基丁酸的药学上可接受的盐及其组合、它们的水合物、溶剂化物、络合物或互变异构体形式。 γ -羟基丁酸盐可选自 γ -羟基丁酸的钠盐或羟丁酸钠、 γ -羟基丁酸的钾盐、 γ -羟基丁酸的镁盐、 γ -羟基丁酸的钙盐、 γ -羟基丁酸的锂盐、 γ -羟基丁酸的四铵盐或 γ -羟基丁酸的任何其他药学上可接受的盐形式。

[0048] “药学上可接受的”意指可用于制备药物组合物的物质,所述药物组合物通常是安全的、无毒的,并且既不是生物学上的也不是其他方面所不希望的,并且包含兽医用途以及人类药物用途可接受的物质。术语“制剂”或“组合物”是指根据本发明制备的药物产品或剂型的定量和定性特征。

[0049] 如本文所用, γ -羟基丁酸酯的剂量和强度以羟丁酸钠的当量-克(g)重量表示,除非另有明确说明。因此,当考虑 γ -羟基丁酸酯钠盐以外的 γ -羟基丁酸酯剂量时,必须将所述剂量或强度从羟丁酸钠转换为待评估的 γ -羟基丁酸酯。因此,如果说一个实施例提供4.5g剂量的 γ -羟基丁酸酯,因为 γ -羟基丁酸酯的形式没有具体说明,因此应理解,剂量囊括4.5g剂量的羟丁酸钠、5.1g剂量的 γ -羟基丁酸钾(假设羟丁酸钠为126.09g/mol MW,且 γ -羟基丁酸钾为142.20g/mol MW)和3.7g剂量的游离碱(假设羟丁酸钠为126.09g/mol MW,且 γ -羟基丁酸酯的游离碱为104.1g/mol MW),或以提供与4.5g羟丁酸钠相同量的GHB的 γ -羟基丁酸的盐的任何混合物的重量计。

[0050] 如本文所用,“微粒”意指固体材料的任何离散颗粒。所述颗粒可以由单一材料制成,也可以具有带有核和壳的复杂结构并由多种材料制成。术语“微粒”、“颗粒”、“微球”或“丸粒”是可互换的并且具有相同的含义。除非另有说明,否则微粒没有特定的颗粒大小或直径,且不限于体积平均直径 $D(4,3)$ 为1mm或以下的颗粒。

[0051] 如本文所用,“体积平均直径 $D(4,3)$ ”根据下式计算:

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

[0053] 其中给定颗粒的直径 d 是具有与该颗粒的体积相同的体积的硬球的直径。

[0054] 如本文所用,术语“组合物”、“口服组合物”、“口服药物组合物”、“成品组合物”、“成品制剂”或“制剂”是可互换的,且表示 γ -羟基丁酸酯的组合物,其包括 γ -羟基丁酸酯的修饰释放微粒、 γ -羟基丁酸酯的速释微粒和任何其他赋形剂。所述组合物可描述为延长释放、延迟释放或修饰释放。

[0055] 如本文所用,“速释”意指 γ -羟基丁酸酯的主要部分在相对短的时间内释放,例如至少75%的AP在0.75小时内例如在30分钟内释放。

[0056] 如本文所用,制剂的“速释(IR)部分”包括制剂的物理上离散的部分、制剂的机械上离散的部分和制剂的药物动力学上离散的部分,其有助于或支持限定的IR药代动力学特征。因此,例如,以本发明制剂的速释部分所需的速率和程度释放活性成分的任何制剂包含

“速释部分”,即使速释部分物理整合在可能被认为是延长释放制剂中。因此,IR部分可以相对于MR部分在结构上是离散的或者在结构上是不离散的(即,与MR部分整合)。在一个实施例中,IR部分和MR部分作为颗粒提供,而在其他实施例中,IR部分和MR部分作为彼此分开的颗粒提供。

[0057] 如本文所用,“速释制剂”或“速释部分”是指当根据USP 38<711>在溶出设备2中在0.1N HCl溶出介质中在37°C的温度和75rpm的桨速下测试时,在1小时内释放其 γ -羟基丁酸酯的至少80%的组合物。

[0058] 如本文所用,“剂量倾泻”被理解为指口服摄入后立即和不希望的剂量释放。在一个实施例中,剂量倾泻可以是在醇存在下 γ -羟基丁酸酯的快速释放。

[0059] 以类似的方式,“修饰释放(MR)部分”包含制剂或剂型中有助于或支持特定MR药代动力学特征的部分,而不管其中整合有MR部分的物理制剂如何。修饰释放药物递送系统被设计用于在施用后特定时间或在一定时间段内,或在体内特定位置递送药物。USP将修饰释放系统定义为选择药物释放的时间过程或位置或两者,以实现传统IR剂型无法实现的治疗有效性或便利性目标的系统。更具体地说,MR固体口服剂型包含延长释放(ER)和延迟释放(DR)产品。DR产品是在施用后一定时间立刻释放而不是施用后立即释放药物。通常,使用包衣(例如,肠溶衣)延迟药物物质的释放,直到剂型已经通过胃的酸性介质。ER产品被配制成使药物在摄入后延长的时间段内可用,因此与作为常规剂型(例如溶液或速释剂型)提出的药物相比,给药频率降低。对于口服应用,术语“延长释放”通常可与“持续释放”、“延长释放”或“控释”互换。

[0060] 传统上,延长释放系统提供恒定的药物释放以维持药物的稳定浓度。然而,对于某些药物,零级递送可能不是最佳的,并且已经开发了更复杂和更精密的系统来提供多阶段递送。可以区分四类口服MR递送系统:(1)使用肠溶衣的延迟释放,(2)位点特异性或定时释放(例如,对于结肠递送),(3)延长释放(例如,零级、一级、双相释放等)和(4)编程释放(例如,脉冲、延迟延长释放等)参见Gibaldi《药学服务中的药物递送系统(DRUG DELIVERY SYSTEMS IN PHARMACEUTICAL CARE)》,美国健康系统药剂师协会,2007年第34页的“修饰口服药物递送系统(Modified Oral Drug Delivery Systems)”和《固体口服制剂的研发:药学理论与实践(DEVELOPING SOLID ORAL DOSAGE FORMS:PHARMACEUTICAL THEORY AND PRACTICE)》,学术出版社,Elsevier,2009,第469页的“口服修饰释放药物递送系统的合理设计(Rational Design of Oral Modified-release Drug Delivery Systems)”。如本文所用,在一个实施例中,“修饰释放制剂”或“修饰释放部分”是指根据包括在第四类MR产品中的多相递送释放,例如延迟延长释放其 γ -羟基丁酸酯的组合物。因此,它不同于被归类为第一类MR产品的延迟释放产品。

[0061] 如本文所用,术语“包衣”、“包衣层”、“包衣膜”、“膜包衣”和类似术语是可互换的并且具有相同的含义。所述术语是指施加到包括 γ -羟基丁酸酯的颗粒上的包衣,所述包衣控制 γ -羟基丁酸酯的修饰释放。

[0062] 如本文所用,“用餐状态”或“用餐模式”包含进食状态、餐后2小时和空腹模式。“进食状态”或“进食模式”包含用餐后立即至餐后长达两小时的时间段。进食状态可能包含进食后不到两小时的时间段。“空腹状态”或“空腹模式”包含用餐后8小时后的时间段。“餐后2小时”包含进食状态和空腹状态之间的时间。例如,“餐后2小时”可能包含餐后至少2小时和

8小时之间的时间段。在本文所述的所有药代动力学测试中,除非另有说明,否则剂型或初始剂型(如果给药方案需要施用多于一次)在进食后不到两小时、在进食后约两小时或在进食后超过8小时施用。例如,所述剂型可以在食用标准化晚餐后不到两小时、在食用标准化晚餐后约两小时或在食用标准化晚餐后超过8小时施用。标准化晚餐可能包含25.5%的脂肪、19.6%的蛋白质和54.9%的碳水化合物。

[0063] “相似的PK曲线”、“基本上相似的PK曲线”或“相当的生物利用度”意指在合适设计的交叉试验中,测试产品的平均 AUC_{inf} 为参考产品的平均 AUC_{inf} 的从80%至125%,测试产品在8小时的平均血浆浓度(C_{8h})为参考产品在8小时的平均血浆浓度(C_{8h})的从40%至130%,和/或测试产品的最大血浆浓度(C_{max})为参考产品的 C_{max} 的从50%至140%。

[0064] 如本文所用,“与剂量成比例”发生在当施用剂量的增加伴随PK曲线,诸如 AUC 或 C_{max} 的成比例增加时。

[0065] “进食状态PK曲线”意指在进食后不到两小时施用时组合物的平均 AUC_{inf} 、在8小时的平均血浆浓度(C_{8h})和/或最大血浆浓度(C_{max})。

[0066] “餐后2小时施用PK曲线”意指在进食后至少两小时施用时组合物的平均 AUC_{inf} 、在8小时的平均血浆浓度(C_{8h})和/或最大血浆浓度(C_{max})。

[0067] 1型嗜睡症(NT1)指以白日过度嗜睡(“EDS”)和猝倒为特征的嗜睡症。2型嗜睡症(NT2)指以白日过度嗜睡(“EDS”)而无猝倒为特征的嗜睡症。嗜睡症(伴有或不伴猝倒)的诊断可通过以下一项或多项的组合得到确认:(i)过去2年内进行的夜间多导睡眠图(PSG)和多睡眠潜伏期测试(MSLT);(ii)确认睡眠实验室PSG和MSLT诊断的完整书面证据必须可用;(iii)嗜睡症的当前症状包含:过去3个月内当前主诉EDS(ESS大于10),(iv)平均MWT小于8分钟,(v)基线睡眠/猝倒日记中每周8次的猝倒事件平均数,和/或(vi)过去3个月中发生猝倒和筛选时间段期间每周28次事件。

[0068] 如本文所用,“不良事件”(AE)或“治疗引发的不良事件”(TEAE)意指施用与AE相关的组合物的患者自我报告的不良事件。AE或TEAE可能包含但不限于胃肠道障碍、神经系统障碍、嗜睡、头晕、恶心、头痛、醉酒感、呕吐和/或疲劳。

[0069] 除非本文另有说明,否则本文所述的百分比、比率和数值均基于重量;平均数和平均值是算术平均值;基于体液测量的所有药代动力学测量都基于血浆浓度。

[0070] 应当理解,当在本文中通过组合物的药代动力学或溶出性质来定义组合物时,所述制剂也可以可替代地被定义为实现所述药代动力学或溶出性质的“手段”。因此,其中修饰释放部分在一小时释放小于20%的其 γ -羟基丁酸酯的制剂可改为定义为包括用于在一小时释放小于20%的其 γ -羟基丁酸酯的“手段”或“修饰释放手段”的制剂。将进一步理解,用于实现所述药代动力学或溶出性质的结构是在本文实例中描述的实现所述药代动力学或溶出性质的结构。

[0071] 用于在进食后不到两小时施用的口服药物组合物

[0072] 如现有技术所示,极难找到一种可在进食后不到2小时施用且具有与在进食后至少2小时每晚施用两次的羟丁酸钠速释液体溶液相当的药代动力学性质的制剂。

[0073] 本发明人已经发现了修饰释放颗粒的体内 γ -羟基丁酸酯吸收和食物对 γ -羟基丁酸酯吸收的影响之间的新关系,这第一次使得在进食后不到2小时施用的 γ -羟基丁酸酯组合物能够接近于在进食后至少2小时施用的羟丁酸钠的每晚两次均速速释液体溶液的生

物利用度,并且这在治疗剂量范围内都是如此。

[0074] 本文提供一种用于治疗嗜睡症、猝倒或白日过度嗜睡的口服药物组合物,其包含单位剂量的 γ -羟基丁酸酯,适于在进食后不到两小时施用。在各种实施例中,组合物可以包含延长释放制剂、延迟释放制剂或修饰释放制剂的 γ -羟基丁酸酯。

[0075] 令人惊讶的是,所述组合物可以在进食后任何时间施用,而不受食物效应的显著影响。在一个实施例中,所述组合物可以在进食后不到两小时施用。例如,组合物可以与食物同时施用,或者可以在进食后立即施用、在进食后至少15分钟施用、在进食后至少30分钟施用、在进食后至少1小时施用、在进食后至少1.5小时施用或在进食后不到2小时施用。

[0076] 所述组合物可提供基本上相似的进食状态PK曲线和餐后2小时施用PK曲线。例如,在进食后不到两小时施用的组合物的 AUC_{inf} 可能与在进食后至少两小时施用相同组合物时的 AUC_{inf} 基本上相似。在另一个实例中,在进食后不到两小时施用的组合物的 C_{max} 可能与在进食后至少两小时施用相同组合物时的 C_{max} 基本上相似。

[0077] 在一个实施例中,当所述组合物在进食后不到两小时施用时,其可达到的平均 AUC_{inf} 与在进食后至少两小时施用等剂量的所述组合物所提供的平均 AUC_{inf} 生物等效。在一些实施例中,当所述组合物在进食后不到两小时施用时,其可达到的平均 AUC_{inf} 是在进食后至少两小时施用的等剂量的所述组合物提供的平均 AUC_{inf} 的从50%至120%、从60%至120%、从70%至120%、从75%至100%、从80%至100%、从80%至100%、从90%至100%、从50%至95%或从60%至90%。

[0078] 在一个实施例中,当所述组合物在进食后不到两小时施用时,其可达到的平均 C_{max} 与在进食后至少两小时施用等剂量的所述组合物所提供的平均 C_{max} 生物等效。在一些实施例中,当所述组合物在进食后不到两小时施用时,其可达到的平均 C_{max} 是在进食后至少两小时施用的等剂量的所述组合物提供的平均 C_{max} 的从50%至140%、从60%至120%、从70%至120%、从75%至100%、从80%至100%、从80%至100%、从90%至100%、从50%至95%或从60%至90%。

[0079] 所述组合物可提供基本上相似的进食状态PK曲线和空腹状态PK曲线。在一个实例中,在进食后不到两小时施用的所述组合物的 AUC_{inf} 可能与在空腹状态下施用相同组合物时的 AUC_{inf} 基本上相似。在再一个实例中,在进食后不到两小时施用的所述组合物的 C_{max} 可能与在空腹状态下施用相同组合物时的 C_{max} 基本上相似。

[0080] 在一个实施例中,当所述组合物在进食后不到两小时施用时,其可达到的平均 AUC_{inf} 与在空腹状态下施用等剂量的所述组合物所提供的平均 AUC_{inf} 生物等效。在一些实施例中,当所述组合物在进食后不到两小时施用时,其可达到的平均 AUC_{inf} 是在空腹状态下施用的等剂量的所述组合物提供的平均 AUC_{inf} 的从50%至120%、从60%至120%、从70%至120%、从75%至100%、从80%至100%、从80%至100%、从90%至100%、从50%至95%或从60%至90%。在一个实施例中,当所述组合物在进食后不到两小时施用时,其可达到的具有90% CI的平均 AUC_{inf} 落在空腹状态下施用的等剂量的组合物的80%-125%生物等效性范围内,且没有效应边界。在一些实例中,所述组合物在进食后不到两小时施用时提供的平均 AUC_{inf} 是所述组合物在空腹施用时的平均 AUC_{inf} 的80%-95%。在其他实例中,所述组合物在进食后不到两小时施用时提供的平均 AUC_{inf} 是所述组合物在空腹施用时的平均 AUC_{inf} 的85%-90%。在至少一个实例中, AUC_{last} (进食) 与 AUC_{last} (空腹) 之比可为约86,90% CI为

79.9-92.6。在至少一个实例中, AUC_{inf} (进食) 与 AUC_{inf} (空腹) 之比可为约86.1, 90% CI为80.0-92.7。

[0081] 在一个实施例中, 当所述组合物在进食后不到两小时施用时, 其可达到的平均 C_{max} 与在空腹状态下施用等剂量的所述组合物所提供的平均 C_{max} 生物等效。在一些实施例中, 当所述组合物在进食后不到两小时施用时, 其可达到的平均 C_{max} 是在空腹状态下施用的等剂量的所述组合物提供的平均 C_{max} 的从50%至140%、从60%至120%、从70%至120%、从75%至100%、从80%至100%、从80%至100%、从90%至100%、从50%至95%或从60%至90%。在一个实施例中, 当所述组合物在进食后不到两小时施用时, 其可达到的具有90% CI的平均 C_{max} 落在空腹状态下施用的等剂量的组合物的80%-125%生物等效性范围内, 且没有效应边界。在一些实例中, 所述组合物在进食后不到两小时施用时提供的平均 C_{max} 是所述组合物在空腹施用时的平均 C_{max} 的55%-80%。在其他实例中, 所述组合物在进食后不到两小时施用时提供的平均 C_{max} 是所述组合物在空腹施用时的平均 C_{max} 的60%-75%。在至少一个实例中, C_{max} (进食) 与 C_{max} (空腹) 之比可为约66.6, 90% CI为58.2-76.5。

[0082] 在一个实施例中, 所述组合物提供与剂量成比例的 C_{max} 。在附加实施例中, 组合物不提供剂量倾泻。

[0083] 在一个实施例中, 在进食后不到两小时施用的 γ -羟基丁酸酯的组合物可以优化 γ -羟基丁酸酯的生物利用度, 并且大致接近每晚施用两次的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液的生物利用度, 其中第一剂量在进食后至少两小时施用。

[0084] 在一些实施例中, 在羟丁酸钠剂量的整个治疗范围内, 在进食后不到两小时施用的 γ -羟基丁酸酯的组合物可大致接近或超过进食后至少两小时每晚施用两次的等剂量的羟丁酸钠速释溶液的生物利用度。

[0085] 在其他实施例中, 在进食后不到两小时施用的 γ -羟基丁酸酯的组合物至施用后8小时可在大多数患者的血流中产生非常少的残余药物含量, 但仍可类似于进在食后至少两小时每晚施用两次等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液后观察到的残余药物含量。

[0086] 在一个实施例中, 在施用所述组合物后, 对患者的安全性或疗效没有显著降低。在另一个实施例中, 基于新的药代动力学特征, 当在进食后不到两小时施用时, γ -羟基丁酸酯的组合物可以改善 γ -羟基丁酸酯的治疗有效性和安全性特征。例如, 与在进食后至少两小时或在空腹状态下施用 γ -羟基丁酸酯组合物相比, 在进食后不到两小时施用 γ -羟基丁酸酯组合物可导致更少的AE。

[0087] 在一些实施例中, 与以等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液相比, γ -羟基丁酸酯组合物具有更有利的安全性特征。在 C_{max} 时间段期间, 大多数不良事件(AE)可能发生在 T_{max} 附近。在一个实例中, 与需要每日多次施用的速释制剂(诸如 **Xyrem**[®]) 中的多个 T_{max} 和 C_{max} 相比, 由于每日施用一次, γ -羟基丁酸酯组合物可以每日仅具有一个 T_{max} 和一个 C_{max} 。因此, 与施用速释制剂相比, 施用 γ -羟基丁酸酯组合物时只有一个 T_{max} 和一个 C_{max} 可能会导致较少的AE。在另一个实施例中, γ -羟基丁酸酯组合物的 C_{max} 可以在 **Xyrem**[®] 的第一峰值的 C_{max} 和第二峰值的 C_{max} 之间。 γ -羟基丁酸酯组合物的 C_{max} 可能低于等剂量的速释制剂的 C_{max} , 使得施用 γ -羟基丁酸酯组合物可能比施用速释制剂导致更少的AE。因此, 每日施用 γ -羟基丁酸酯组合物一次可能比以等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用等剂量的羟

丁酸钠速释液体溶液导致更少的AE。在其他实施例中,在进食状态下组合物的起效可能早于Xyrem®。

[0088] 与速释羟丁酸钠(例如,Xyrem®)制剂相比, γ -羟基丁酸组合物可通过在施用 γ -羟基丁酸组合物后的8小时、12小时、16小时、20小时、24小时和/或48小时时间段内减少不良事件(AE)的量而对嗜睡症、猝倒或白日过度嗜睡患者提供安全性特征的显著改善。特别地,与速释羟丁酸钠(例如,Xyrem®)制剂相比, γ -羟基丁酸酯组合物在8小时、12小时、16小时、20小时、24小时和48小时时间段内可导致更少的不良事件和更少的 C_{max} 时间段。由于AE似乎可能与 C_{max} 密切相关,得益于 γ -羟基丁酸酯组合物的 C_{max} 时间段比Xyrem®短,因此与速释羟丁酸钠(例如,Xyrem®)制剂相比, γ -羟基丁酸酯组合物在8小时、12小时、16小时、20小时、24小时和/或48小时时间段内也可能具有更少的AE。因此,与现有技术(例如,Xyrem®)或任何需要以多于每日一次的频率施用的羟丁酸钠组合物相比, γ -羟基丁酸酯组合物可以具有优异的安全性特征和/或减少的AE。

[0089] 在又一个实施例中,与在进食后至少两小时每晚施用两次的羟丁酸钠速释液体溶液相比,进食后不到两小时施用的 γ -羟基丁酸酯组合物可产生相似的药代动力学特征,同时潜在地给予减少的剂量。

[0090] 在另一个实施例中,与商业治疗Xyrem®相比, γ -羟基丁酸酯的组合物可允许在进食后不到两小时施用。

[0091] 在其他实施例中, γ -羟基丁酸酯的组合物可在进食后不到两小时施用,或可在进食或空腹状态下施用,与在进食后至少两小时每晚施用两次的羟丁酸钠速释液体溶液相比,具有改善的溶出度和药代动力学特征。

[0092] 在一个实施例中,所述组合物提供的 AUC_{inf} 与Xyrem®的 AUC_{inf} 生物等效,如图4A、5A、5B、6A、6B、7A或7B所示。在另一个实施例中,所述组合物提供的 C_{max} 小于Xyrem®的第二 C_{max} ,如图4A、5A、5B、6A、6B、7A或7B所示。在一个实施例中,当在进食后不到两小时施用时,组合物的 C_{max} 可以在Xyrem®的第一 C_{max} 和Xyrem®的第二 C_{max} 之间。在再一个实施例中,所述组合物提供的 C_{max} 基本上小于Xyrem®的 C_{max} ,如图4A、5A、5B、6A、6B、7A或7B所示。所述组合物提供的 C_{max} 可能比Xyrem®的 C_{max} 少10%-60%,如图4A、5A、5B、6A、6B、7A或7B所示。所述组合物提供的当所述组合物在进食后至少两小时施用时与当所述组合物在进食后不到两小时施用时之间的 C_{max} 变化比Xyrem的 C_{max} 变化小10%-60%,如选自由图4A、5A、5B、6A、6B、7A和7B组成的群组的图中所示。所述组合物提供的AUC可能与Xyrem®的AUC相比与剂量更成比例,如图4A、5A、5B、6A、6B、7A或7B所示。

[0093] 特别地,已显示在进食后不到两小时施用6g剂量的 γ -羟基丁酸酯组合物达到大于 $230hr \cdot \mu g/mL$ 的平均 AUC_{inf} 和以等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液提供的平均 C_{max} 的从50%至140%的平均 C_{max} ,其中第一剂量在进食标准化餐后至少两小时施用。例如,在进食后不到两小时施用的6g剂量的组合物可以具有约 $242hr \cdot \mu g/mL$ 的平均 AUC_{inf} 和约 $64\mu g/mL$ 的平均 C_{max} 。此外,在进食后不到两小时施用的9g剂量的 γ -羟基丁酸酯组合物可达到大于 $400hr \cdot \mu g/mL$ 的平均 AUC_{inf} 和可能是以等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量

的羟丁酸钠速释液体溶液提供的平均 $C_{\max}$ 的从50%至140%的平均 $C_{\max}$,其中第一剂量在标准化餐后至少两小时施用。通过比较实例1-7中的释放曲线和药代动力学曲线可以看出这一点。

[0094] γ -羟基丁酸酯的组合物可以具有速释和修饰释放部分。 γ -羟基丁酸酯从速释部分的释放实际上不受抑制,且在0.1N盐酸溶出介质中几乎立即释放。相比之下,尽管当完全触发时,修饰释放部分也可以几乎立即释放其 γ -羟基丁酸酯,但是直到预定的滞后时间或药物经受合适的溶出介质诸如pH 6.8的磷酸盐缓冲液溶出介质时才触发释放。不希望受任何理论的束缚,据信食物对组合物的修饰释放部分没有影响或影响很小,因为来自修饰释放部分的 γ -羟基丁酸酯被胃肠道的后部分吸收。

[0095] 可以使用几种不同的药代动力学参数来描述在进食状态下实现这种改进的生物利用度的制剂。 γ -羟基丁酸酯组合物的一个实施例包含速释和修饰释放部分,其中当在进食后不到两小时施用6g剂量的制剂时,可实现大于230、240、245、300、325、340、375、400、425或450hr* $\mu\text{g/mL}$ 的平均 AUC_{inf} 。在一个实施例中,6g剂量的组合物具有大于230hr* $\mu\text{g/mL}$ 的平均 AUC_{inf} 。在一个实施例中,6g剂量的组合物具有约242hr* $\mu\text{g/mL}$ 的平均 AUC_{inf} 。例如,当所述组合物在进食后不到两小时施用时,其实现的平均 AUC_{inf} 是在进食后至少两小时施用的等剂量的所述组合物提供的平均 AUC_{inf} 的从50%至120%、从60%至120%、从70%至120%、从75%至100%、从80%至100%、从80%至100%、从90%至100%、从50%至95%或从60%至90%。

[0096] γ -羟基丁酸酯组合物的一个实施例包含速释和修饰释放部分,其中当在进食后不到两小时施用6g剂量的制剂时,可实现大于55、60、65或70 $\mu\text{g/mL}$ 的平均 $C_{\max}$ 。例如,6g剂量的组合物具有约64 $\mu\text{g/mL}$ 的平均 $C_{\max}$ 。 γ -羟基丁酸酯组合物的一个实施例包含速释和修饰释放部分,当在进食后不到两小时施用6g剂量的制剂时,可实现的平均 $C_{\max}$ 是在标准化餐后约两小时以等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液(例如, **Xyrem**[®])提供的平均 $C_{\max}$ 的从50%至140%、从60%至140%、从70%至140%、从75%至135%、从80%至135%、从80%至130%、从90%至110%、从50%至95%或从60%至90%。在一个实施例中,6g剂量的组合物具有在标准化餐后约两小时以等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液(例如, **Xyrem**[®])的平均 $C_{\max}$ 的从60%至90%或从60%至140%的平均 $C_{\max}$ 。在其他实施例中,平均 $C_{\max}$ 是在进食后至少两小时以等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液的第一峰值的平均 $C_{\max}$ 的从100%至150%,且平均 $C_{\max}$ 是在进食后至少两小时以等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液的第二峰值的平均 $C_{\max}$ 的从80%至100%。

[0097] γ -羟基丁酸酯组合物的一个实施例包含速释和修饰释放部分,其中当在进食后不到两小时施用9g剂量的制剂时,可实现大于350、400、450、500、525或550hr* $\mu\text{g/mL}$ 的平均 AUC_{inf} 。在一个实施例中,9g剂量的组合物可具有大于400hr* $\mu\text{g/mL}$ 的平均 AUC_{inf} 。

[0098] γ -羟基丁酸酯组合物的一个实施例包含速释和修饰释放部分,当在进食后少于2小时施用9g剂量的制剂时,可具有的平均 $C_{\max}$ 是在标准化餐后约两小时以等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液(例如, **Xyrem**[®])提供的平均 $C_{\max}$ 的从50%至140%、从60%至140%、从70%至140%、从75%至135%、从80%至135%、从80%至130%、

从90%至110%、从50%至95%或从60%至90%。在一个实施例中,9g剂量的组合物可以具有在标准化餐后约两小时以等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液(例如, **Xyrem**[®])提供的平均 C_{max} 的从60%至90%或从60%至120%的平均 C_{max} 。

[0099] γ -羟基丁酸酯组合物的一个实施例在标准化晚餐后不到两小时以6g的强度施用时产生血浆浓度随时间变化曲线,基本上如图2A所示。

[0100] γ -羟基丁酸酯组合物的另一个实施例在进食后不到两小时以6g的强度每晚施用一次时产生血浆浓度随时间变化曲线,基本上如图4B所示。

[0101] γ -羟基丁酸酯组合物的再一个实施例在进食后不到两小时以6g的强度每晚施用一次时产生血浆浓度随时间变化曲线,基本上如图5A所示。

[0102] γ -羟基丁酸酯组合物的一个实施例在进食后不到两小时以9g的强度每晚施用一次时产生血浆浓度随时间变化曲线,基本上如图6A所示。

[0103] γ -羟基丁酸酯组合物的另一个实施例在进食后0和4小时之间以6g的强度每晚施用一次时产生AUC曲线,基本上如图7A所示。

[0104] γ -羟基丁酸酯组合物的另一个实施例在标准化晚餐后0和4小时之间以6g的强度每晚施用一次时产生 C_{max} 曲线,基本上如图7B所示。

[0105] 在这些实施例中的任一个中,所述制剂可有效治疗1型或2型嗜睡症。嗜睡症的治疗被定义为减少白日过度嗜睡或降低猝倒发作的频率。在各种实施例中,所述组合物足以每日施用一次。例如,所述组合物可以足以在早上或晚上进食后少于2小时施用。制剂还有有效诱导睡眠至少连续6至8小时。在一个实施例中,在进食后不到两小时施用的所述组合物有效诱导睡眠至少连续8小时。在各种实施例中,制剂有效诱导睡眠至少6小时、至少7小时、至少8小时、至少9小时或至少10小时。在其他实施例中,制剂有效诱导睡眠至多6小时、至多7小时、至多8小时、至多9小时或至多10小时。

[0106] 在这些实施例中的任一个中,组合物可以包含速释部分和修饰释放部分,其中修饰释放部分包含 γ -羟基丁酸酯颗粒,所述 γ -羟基丁酸酯颗粒被携带游离羧基的聚合物和熔点等于或大于40°C的疏水化合物包衣,并且在速释部分和修饰释放部分中 γ -羟基丁酸酯的比率为从10/90至65/35。包括游离羧基的聚合物可具有5.5至6.97的pH溶解触发值,并且可以是pH溶解触发值为从5.5至6.97的甲基丙烯酸共聚物。

[0107] 结构实施例

[0108] 已知多种用于配制修饰释放剂型的技术,包含例如授予Legrand等人的美国专利第8,101,209号(“Legrand”)中所述的技术。Legrand提供一种系统,其通过“时间依赖性”和“pH依赖性”释放的双重机制,确保活性成分确实从修饰释放剂型中释放。Legrand未描述用于递送羟丁酸钠的任何剂型或在进食后不到两小时施用的其他形式的 γ -羟基丁酸酯。

[0109] 在各种实施例中,本文任何实施例的组合物可以在任何用餐状态下施用。特别地,所述组合物可以在进食状态下、在进食后至少两小时或在空腹状态下施用。在一个实施例中,所述组合物在进食后不到两小时的进食状态下施用。例如,所述组合物可以在进食时、在进食后立即、在进食后长达30分钟、在进食后至少30分钟、在进食后长达45分钟、在进食后长达1小时、在进食后长达1.25小时、在进食后长达1.5小时、在进食后长达1.75小时、在进食后长达1.8小时、在进食后长达1.9小时或在进食后长达1.95小时施用。在一些实施例中,所述组合物可在进食标准化晚餐后不到两小时施用。

[0110] 在一个实施例中, γ -羟基丁酸酯的组合物可以包含速释部分和修饰释放部分, 其中: (a) 修饰释放部分包括 γ -羟基丁酸酯的包衣颗粒; (b) 包衣包括携带游离羧基的聚合物和熔点等于或大于40°C的疏水化合物; 并且 (c) 速释部分和修饰释放部分中 γ -羟基丁酸酯的比率为从10/90至65/35。

[0111] 在一个实施例中, γ -羟基丁酸酯的组合物可以包含速释部分和修饰释放部分、悬浮剂或增粘剂和酸化剂, 其中: (a) 修饰释放部分包括 γ -羟基丁酸酯的包衣颗粒; (b) 包衣包括携带游离羧基的聚合物和熔点等于或大于40°C的疏水化合物; 并且 (c) 速释部分和修饰释放部分中 γ -羟基丁酸酯的比率为从10/90至65/35。

[0112] 在一个实施例中, γ -羟基丁酸酯的组合物可以包含速释部分和修饰释放部分, 其中: (a) 修饰释放部分包括 γ -羟基丁酸酯的包衣颗粒; (b) 包衣包括携带游离羧基的聚合物和熔点等于或大于40°C的疏水化合物; (c) 疏水化合物与携带游离羧基的聚合物的重量比为从0.4至4; (d) 速释部分和修饰释放部分中 γ -羟基丁酸酯的比率为从10/90至65/35; 并且 (e) 包衣占颗粒重量的从10%至50%。

[0113] 在一个实施例中, γ -羟基丁酸酯的组合物可以包含速释部分和修饰释放部分, 其中: (a) 修饰释放部分包括 γ -羟基丁酸酯的包衣颗粒; (b) 包衣包括携带pH触发值从5.5至6.97的游离羧基的聚合物和熔点等于或大于40°C的疏水化合物; (c) 疏水化合物与携带游离羧基的聚合物的重量比为从0.4至4; (d) 速释部分和修饰释放部分中 γ -羟基丁酸酯的比率为从10/90至65/35; 并且 (e) 包衣占颗粒重量的从10%至50%。

[0114] 在一个实施例中, γ -羟基丁酸酯的组合物可以包含速释部分和修饰释放部分, 其中: (a) 修饰释放部分包括 γ -羟基丁酸酯的包衣颗粒; (b) 包衣包括携带pH触发值从5.5至6.97的游离羧基的甲基丙烯酸共聚物和熔点等于或大于40°C的疏水化合物; (c) 疏水化合物与携带游离羧基的聚合物的重量比为从0.4至4; (d) 速释部分和修饰释放部分中 γ -羟基丁酸酯的比率为从10/90至65/35; 并且 (e) 包衣占颗粒重量的从10%至50%。

[0115] 在各种实施例中, γ -羟基丁酸酯可以以4.5g、6.0g、7.5g或9.0g剂量存在于组合物中。在一些实施例中, γ -羟基丁酸酯的剂量可以足以每日施用组合物一次。

[0116] 药代动力学

[0117] 如在本文档的定义部分中所提及的, 每个子实施例可用于进一步表征和限制每个前述主要实施例。此外, 以下子实施例中的多于一个可以被组合并用于以数学上和物理上可能的任何方式进一步表征和限制每个前述主要实施例。

[0118] 在一个实施例中, γ -羟基丁酸酯的口服药物组合物可以是适于在进食后不到两小时施用的单位剂量, 用于治疗嗜睡症、猝倒症或白日过度嗜睡。不受特定理论的限制, 组合物可包含延迟释放一部分 γ -羟基丁酸酯直至组合物到达小肠的修饰释放部分, 使得食物的摄入对 γ -羟基丁酸酯的吸收具有有限的影响。

[0119] 在一个实施例中, γ -羟基丁酸酯的口服药物组合物可以是适于每日施用一次的单位剂量, 用于治疗嗜睡症、猝倒症或白日过度嗜睡。在一个实例中, 所述组合物可表现出与每晚两次IR羟丁酸钠相当的快速初始吸收。在另一个实例中, 所述组合物可能表现出比每晚两次IR羟丁酸钠更低的总体 C_{max} 。在其他实例中, 所述组合物在8小时可提供与每晚两次IR羟丁酸钠类似的平均血液浓度(ug/ml)。

[0120] 在各种实施例中, 所述组合物提供基本上相似的进食状态PK曲线和餐后2小时施

用PK曲线。在一些实施例中,4.5g、7.5g和/或9g剂量可表现出与每晚给药一次所需的PK曲线一致的PK曲线。在各种实施例中,当每日一次、餐后2小时施用时,所述组合物表现出与剂量成比例的药代动力学。在一个实施例中,所述组合物提供的 C_{max} 与剂量成比例。例如,所述组合物提供的 C_{max} 在4.5g、7.5g和9g的每日一次剂量上与剂量成比例。在一个实施例中,所述组合物提供的AUC与剂量成比例。例如,6g剂量的 C_{max} 与9g剂量的组合物的 C_{max} 成比例。在另一个实施例中,所述组合物以约1至约1.3的因子与剂量成比例。在一个实例中, C_{max} 可以约1的因子与剂量成比例。在另一个实例中,AUC可以约1.3的因子与剂量成比例。在某些实例中,AUC的增加可能略多于比例。随着剂量的增加,所述组合物可能表现出可预测的血浆水平增加,与每晚一次羟丁酸钠制剂所需的PK曲线一致。

[0121] 在一个实施例中,与每晚两次羟丁酸钠相比,每晚一次控释羟丁酸组合物可表现出较低的总 C_{max} 和相似的总AUC。在一个实施例中,每晚一次组合物安全性特征可以与羟丁酸钠的已知情况一致。

[0122] 在一个实施例中,组合物不提供剂量倾泻。例如,摄入酒精不会导致 γ -羟基丁酸酯的速释。

[0123] 在另一个实施例中,在进食后不到两小时施用组合物后,对患者的安全性或疗效没有显著降低。在一些实施例中,安全性比施用Xyrem®有所提高,使得当在进食状态下施用时,所述组合物的 C_{max} 小于施用第二剂量Xyrem®后的 C_{max} 。在其他实施例中,当在进食状态下施用时,所述组合物比Xyrem®更有效。例如,当在进食状态下施用时,所述组合物的 C_{max} 高于施用第一剂量Xyrem®后的 C_{max} 。

[0124] 在一个实施例中,所述组合物提供的 AUC_{inf} 与Xyrem®的 AUC_{inf} 生物等效,如选自图4A、5A、5B、6A、6B和7A的图中所示。在一个实施例中,所述组合物提供的 C_{max} 小于Xyrem®的 C_{max} ,如选自图4A、5A、5B、6A、6B、7A及7B的图所示。在一个实施例中,所述组合物提供的 C_{max} 基本上小于Xyrem®的 C_{max} ,如选自图4A、5A、5B、6A、6B和7B的图所示。在一个实施例中,所述组合物提供的 C_{max} 比Xyrem®的 C_{max} 少10%-60%,如选自图4A、5A、5B、6A、6B和7B的图所示。在一个实施例中,组合物提供的AUC与Xyrem®的AUC相比与剂量更成比例,如选自图4A、5A、5B、6A、6B和7A的图所示。

[0125] 在各种实施例中,6g剂量的 γ -羟基丁酸酯组合物可被表征为已显示当在进食后不到两小时施用一次时实现大于230、240、245、250、255、260、275、300、325或350hr* μ g/mL的平均 AUC_{inf} 。这种6g剂量的平均 AUC_{inf} 的上限可设定为300或350hr* μ g/mL。在这些实施例中,6g剂量的组合物可在进食后不到两小时施用。例如,6g剂量的组合物可每日在早上或晚上施用一次。在其他实施例中,6g剂量的组合物可以在进食状态下施用。

[0126] 在附加实施例中,6g剂量的 γ -羟基丁酸酯组合物可被表征为已显示当在进食后不到两小时施用一次时实现大于50、55、60、65、70、75、80、85或90 μ g/mL的平均 C_{max} 。这种6g剂量的平均 C_{max} 的上限可设定为75或90 μ g/mL。在这些实施例中,6g剂量的组合物可在进食后不到两小时施用。例如,6g剂量的组合物可每日在早上或晚上施用一次。在其他实施例中,6g剂量的组合物可以在进食状态下施用。

[0127] 在附加实施例中,在进食后不到两小时施用的6g剂量的 γ -羟基丁酸酯组合物可

以被表征为已经显示实现这样的平均 $C_{\max}$,其是由在标准化餐后至少两小时以两种等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量的 γ -羟基丁酸酯速释液体溶液提供的平均 $C_{\max}$ 的从50%至140%、从60%至140%、从70%至140%、从75%至135%、从80%至135%或从80%至130%。在这些实施例中,6g剂量的组合物可在进食后不到两小时施用。例如,6g剂量的组合物可每日在早上或晚上施用一次。在其他实施例中,6g剂量的组合物可以在进食状态下施用。

[0128] 在各种实施例中,6g剂量的 γ -羟基丁酸酯组合物可被表征为已显示当在进食后不到两小时施用一次时实现大于1、2、3、4、5或6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的平均 AUC_{8h} 。这种6g剂量的平均 AUC_{8h} 的上限可设定为5或6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。在这些实施例中,6g剂量的组合物可在进食后不到两小时施用。例如,6g剂量的组合物可每日在早上或晚上施用一次。在其他实施例中,6g剂量的组合物可以在进食状态下施用。

[0129] 在各种实施例中,6g剂量的 γ -羟基丁酸酯组合物可被表征为已显示当在进食后不到两小时施用一次时实现大于150、175、200、225、250、300或350 $\text{hr}\cdot\mu\text{g}/\text{mL}$ 的平均 AUC_{0-8} 。这种6g剂量的平均 AUC_{0-8} 的上限可设定为300或350 $\text{hr}\cdot\mu\text{g}/\text{mL}$ 。在这些实施例中,6g剂量的组合物可在进食后不到两小时施用。例如,6g剂量的组合物可每日在早上或晚上施用一次。在其他实施例中,6g剂量的组合物可以在进食状态下施用。

[0130] 在各种实施例中,6g剂量的 γ -羟基丁酸酯组合物可被表征为已显示当在进食后不到两小时施用一次时实现大于150、175、200、225、250、300或350 $\text{hr}\cdot\mu\text{g}/\text{mL}$ 的平均 AUC_{0-t} 。这种6g剂量的平均 AUC_{0-t} 的上限可设定为300或350 $\text{hr}\cdot\mu\text{g}/\text{mL}$ 。在这些实施例中,6g剂量的组合物可在进食后不到两小时施用。例如,6g剂量的组合物可每日在早上或晚上施用一次。在其他实施例中,6g剂量的组合物可以在进食状态下施用。

[0131] 在各种实施例中,6g剂量的 γ -羟基丁酸酯组合物可被表征为已显示当在进食后不到两小时施用一次时实现大于0.1%、0.2%或0.3%的平均% AUC 。在这些实施例中,6g剂量的组合物可在进食后不到两小时施用。例如,6g剂量的组合物可每日在早上或晚上施用一次。在其他实施例中,6g剂量的组合物可以在进食状态下施用。

[0132] 在各种实施例中,6g剂量的 γ -羟基丁酸酯组合物可被表征为已显示当在进食后不到两小时施用一次时实现大于0.5、1、1.5、2或2.5小时的 $t_{\max}$ 。在这些实施例中,6g剂量的组合物可在进食后不到两小时施用。例如,6g剂量的组合物可每日在早上或晚上施用一次。在其他实施例中,6g剂量的组合物可以在进食状态下施用。

[0133] 在各种实施例中,6g剂量的 γ -羟基丁酸酯组合物可被表征为已显示当在进食后不到两小时施用一次时实现大于0.5、1或1.5小时的平均 $t_{1/2}$ 。在这些实施例中,6g剂量的组合物可在进食后不到两小时施用。例如,6g剂量的组合物可每日在早上或晚上施用一次。在其他实施例中,6g剂量的组合物可以在进食状态下施用。

[0134] 在一个实施例中,在进食后不到两小时施用的6g剂量的组合物可实现大于230 $\text{hr}\cdot\mu\text{g}/\text{mL}$ 的平均 AUC_{inf} 和是在进食后至少两小时以等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液提供的平均 $C_{\max}$ 的从50%至140%的平均 $C_{\max}$ 。

[0135] 在各种实施例中,在进食后不到两小时施用的9g剂量的 γ -羟基丁酸酯组合物可被表征为已显示实现大于350、400、450、460、470、480、490、500、525、550、575或600 $\text{hr}\cdot\mu\text{g}/\text{mL}$ 的平均 AUC_{inf} 。这种9g剂量的平均 AUC_{inf} 的上限可设定为550或600 $\text{hr}\cdot\mu\text{g}/\text{mL}$ 。在这些实施例中,9g剂量的组合物可在进食后不到两小时施用。例如,9g剂量的组合物可每日在早上或

晚上施用一次。在其他实施例中,9g剂量的组合物可以在进食状态下施用。

[0136] 在附加实施例中,在进食后不到两小时施用的9g剂量的 γ -羟基丁酸酯组合物可被表征为具有大于60、65、70、75、80、85、90、95或100 $\mu\text{g/mL}$ 的平均 C_{max} 。这种9g剂量的平均 C_{max} 的上限可设定为125或100 $\mu\text{g/mL}$ 。在这些实施例中,9g剂量的组合物可在进食后不到两小时施用。例如,9g剂量的组合物可每日在早上或晚上施用一次。在其他实施例中,9g剂量的组合物可以在进食状态下施用。

[0137] 在附加实施例中,在进食后不到两小时施用的9g剂量的 γ -羟基丁酸酯组合物可以被表征为具有这样的平均 C_{max} ,其是在标准化餐后至少两小时以两种等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量的 γ -羟基丁酸酯速释液体溶液提供的平均 C_{max} 的从50%至120%或从60%至120%。在这些实施例中,9g剂量的组合物可在进食后不到两小时施用。例如,9g剂量的组合物可每日在早上或晚上施用一次。在其他实施例中,9g剂量的组合物可以在进食状态下施用。

[0138] 在一个实施例中,在进食后不到两小时施用的9g剂量的所述组合物可实现大于500 $\text{hr} \cdot \mu\text{g/mL}$ 的平均 AUC_{inf} 和是在标准化晚餐后至少两小时以等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液提供的平均 C_{max} 的从50%至120%的平均 C_{max} 。

[0139] 还可以基于 γ -羟基丁酸酯的组合物与 γ -羟基丁酸酯的速释溶液的药代动力学比较来限定进一步的实施例。因此,在附加实施例中,当与在标准化餐后至少两小时以等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液相比时,在进食后不到两小时施用的 γ -羟基丁酸酯组合物可实现大于80%、85%、90%或95%的相对生物利用度(RBA)。例如,当与在标准化餐后至少两小时以等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等效剂量的羟丁酸钠速释液体溶液相比时,在进食后不到两小时施用的6g和9g剂量的配方制剂可具有大于80%、85%或90%的RBA。

[0140] γ -羟基丁酸酯组合物也可以通过当根据实例测试时其产生的浓度/时间曲线来定义。因此,在其他实施例中,在进食后不到两小时施用的6g或9g剂量的 γ -羟基丁酸酯组合物可实现基本上分别在本文中如图5A和6A所示的时间/浓度曲线。在其他实施例中,组合物可实现基本上如本文图2A、3B或4B所示的时间/浓度曲线。

[0141] γ -羟基丁酸酯组合物也可以基于达到 γ -羟基丁酸酯的最大血液浓度所需的时间来定义。因此,在附加实施例中, γ -羟基丁酸酯组合物可以实现0.5至2.5小时的平均 T_{max} 。在各种实施例中,当在进食后不到两小时施用时, γ -羟基丁酸酯的组合物可实现约0.5、0.75、1.0、1.25、1.5、1.75、2.0、2.25或2.5小时的平均 T_{max} 。上述任何范围内的中位 T_{max} 下限另选地可替代地可设定为0.5或1.0小时。

[0142] 在另一个实施例中,当在进食后不到两小时施用时,6g剂量的组合物可实现大于230 $\text{hr} \cdot \mu\text{g/mL}$ 的平均 AUC_{inf} 和大于60 $\mu\text{g/mL}$ 的平均 C_{max} 。

[0143] 在另一个实施例中,当在进食后不到两小时施用时,9g剂量的配方制剂可实现大于400 $\text{hr} \cdot \mu\text{g/mL}$ 的平均 AUC_{inf} 和大于60 $\mu\text{g/mL}$ 的平均 C_{max} 。

[0144] 在一个实施例中,当在进食后2小时每日施用一次时,4.5g、7.5g和9g剂量的组合物可以表现出相似的总体平均药代动力学特征。在一些实施例中,当在进食后2小时每日施用一次时,4.5g、7.5g和9g剂量的组合物可以表现出如图8所示的平均药代动力学特征。在一个实例中,4.5g、7.5g和9g剂量的组合物可在1.5和2小时之间表现出中位 T_{max} (图8)。在一

个实施例中,4.5g、7.5g和9g剂量的组合物在递增剂量下可实现从42.9至84.5g/mL的平均 $C_{\max}$ 。在 $C_{\max}$ 之后,血液水平可能会在一夜之间逐渐降低。在一个实例中,当在进食后2小时每日施用一次时,组合物在4.5、7.5和9g剂量下可分别实现191、358和443 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 的平均 AUC_{inf} 。在一个实施例中,当在进食后2小时每日施用一次时,对于4.5、7.5和9g剂量,组合物在8小时可分别表现出4.8、19.7和25.5g/mL的平均浓度。

[0145] 结构实施例

[0146] γ -羟基丁酸酯的组合物可以以适合口服施用的任何剂型提供,包含片剂、胶囊、液体、口服溶解片剂等。在一个实施例中,它们作为干颗粒制剂(即,颗粒、粉末、包衣颗粒、微粒、丸粒、微球等)以小袋或其他合适的分立包装单元提供。将在施用前不久将颗粒制剂与自来水混合。在一个实施例中,所述组合物可以在施用前与50mL水混合。在另一个实施例中,组合物是口服药物组合物。

[0147] 在各种实施例中,所述组合物包含以至少4.5g、至少6.0g、至少7.5g或至少9.0g的单位剂量存在的 γ -羟基丁酸酯。在各种实施例中,所述组合物包含以大于4.5g、大于6.0g、大于7.5g或大于9.0g的单位剂量存在的 γ -羟基丁酸酯。在一个实施例中,制剂包含6g γ -羟基丁酸酯。在另一个实施例中,制剂包含9g γ -羟基丁酸酯。

[0148] 在一个实施例中,制剂包括速释部分和修饰释放部分,其中:(a)修饰释放部分包括 γ -羟基丁酸酯的包衣微粒;并且(b)速释部分和修饰释放部分中 γ -羟基丁酸酯的比率为从10/90至65/35。

[0149] 在一个实施例中,制剂包括速释部分和修饰释放部分,其中:(a)修饰释放部分包括 γ -羟基丁酸酯的包衣微粒;并且(b)速释部分和修饰释放部分中 γ -羟基丁酸酯的比率为40/60至60/40。

[0150] 在另一个实施例中,制剂包括速释部分和修饰释放部分,其中:(a)所述修饰释放部分包括 γ -羟基丁酸酯的包衣微粒;(b) γ -羟基丁酸酯的修饰释放颗粒的包衣包含携带游离羧基的聚合物和熔点等于或大于40°C的疏水化合物;并且(c)速释部分和修饰释放部分中 γ -羟基丁酸酯的比率为从10/90至65/35或从40/60至60/40。

[0151] 在另一个实施例中,制剂包括速释部分和修饰释放部分,其中:(a)修饰释放部分包括 γ -羟基丁酸酯的包衣微粒;(b) γ -羟基丁酸酯的修饰释放颗粒的包衣包含携带游离羧基的聚合物和熔点等于或大于40°C的疏水化合物;(c)疏水化合物与携带游离羧基的聚合物的重量比为从0.4至4;(d)速释部分和修饰释放部分中 γ -羟基丁酸酯的比率为从10/90至65/35或从40/60至60/40;并且(e)膜包衣占微粒重量的从10%至50%。

[0152] 在另一个实施例中,制剂包括速释部分和修饰释放部分,其中:(a)修饰释放部分包括 γ -羟基丁酸酯的包衣颗粒;(b) γ -羟基丁酸酯的修饰释放颗粒的包衣包括携带pH触发值从5.5至6.97的游离羧基的聚合物和熔点等于或大于40°C的疏水化合物;(c)疏水化合物与携带游离羧基的聚合物的重量比为从0.4至4;(d)速释部分和修饰释放部分中 γ -羟基丁酸酯的比率为从10/90至65/35或从40/60至60/40;并且(e)包衣占颗粒重量的从10%至50%。

[0153] 在一个实施例中,携带游离羧基的聚合物包括100%聚(甲基丙烯酸,丙烯酸乙酯)1:1和0%聚(甲基丙烯酸,甲基丙烯酸甲酯)1:2至2%聚(甲基丙烯酸,丙烯酸乙酯)1:1和98%聚(甲基丙烯酸,甲基丙烯酸甲酯)1:2;并且疏水化合物包括氢化植物油。

[0154] 在一个实施例中,制剂包含赋形剂以改善颗粒制剂与自来水的混合物的粘度和可倾卸性。这样,除了 γ -羟基丁酸酯的速释和修饰释放颗粒之外,颗粒制剂还包括一种或多种悬浮剂或增粘剂或润滑剂。

[0155] 悬浮剂或增粘剂可选自由以下组成的群组:黄原胶、中粘度羧甲基纤维素钠、微晶纤维素和羧甲基纤维素钠的混合物、微晶纤维素和瓜尔胶的混合物、中粘度羟乙基纤维素、琼脂、海藻酸钠、海藻酸钠和海藻酸钙的混合物、结冷胶、角叉菜胶级 ι 、 κ 或 λ 和中粘度羟丙基甲基纤维素。

[0156] 中粘度羧甲基纤维素钠对应于这样的羧甲基纤维素钠的等级,在25°C的2%水溶液中,其粘度大于200mPa·s且低于3100mPa·s。

[0157] 中粘度羟乙基纤维素对应于这样的羟乙基纤维素的等级,在25°C的2%水溶液中,其粘度大于250mPa·s且低于6500mPa·s。中粘度羟丙基甲基纤维素对应于这样的羟丙基甲基纤维素的等级,在20°C的2%水溶液中,其粘度大于80mPa·s且低于3800mPa·s。

[0158] 在一个实施例中,悬浮剂或增粘剂是黄原胶,尤其是来自Kelco的Xantural 75TM、羟乙基纤维素,尤其是来自Ashland的Natrosol 250MTM、 κ 角叉菜胶,尤其是来自FMC Biopolymer的Gelcarin PH812TM,以及 λ 角叉菜胶,尤其是来自FMC Biopolymer的Viscarin PH209TM。

[0159] 在一个实施例中, γ -羟基丁酸酯的组合物包括从1%至15%的增粘剂或悬浮剂。在其他实施例中, γ -羟基丁酸酯的组合物以制剂的从2%至10%、从2%至5%或从2%至3%的量包括增粘剂或悬浮剂。

[0160] 在一个实施例中, γ -羟基丁酸酯的组合物为粉末形式,其旨在施用前分散在水中,并进一步包括从1%至15%的选自黄原胶、角叉菜胶和羟乙基纤维素或黄原胶和角叉菜胶的混合物的悬浮剂或增粘剂。

[0161] 在一个实施例中, γ -羟基丁酸酯的组合物为粉末形式,其旨在施用前分散在水中,并进一步包括:从1.2%至15%的选自苹果酸和酒石酸的酸化剂;和从1%至15%的选自黄原胶、角叉菜胶和羟乙基纤维素或黄原胶和角叉菜胶的混合物的悬浮剂或增粘剂。

[0162] 在一个实施例中, γ -羟基丁酸酯的组合物包括约1%的 λ 卡拉胶或Viscarin PH209TM、约1%的中粘度级羟乙基纤维素或Natrosol 250MTM和约0.7%的黄原胶或Xantural 75TM。对于4.5g剂量单位,这些百分比通常将等于约50mg黄原胶(Xantural 75TM)、约75mg卡拉胶(Viscarin PH209TM)和约75mg羟乙基纤维素(Natrosol 250MTM)。

[0163] 对于4.5g剂量,增粘剂或悬浮剂的替代包装包含约50mg黄原胶(Xantural 75TM)和约100mg卡拉胶(Gelcarin PH812TM),或约50mg黄原胶(Xantural 75TM)、约75mg羟乙基纤维素(Natrosol 250MTM)和约75mg卡拉胶(Viscarin PH109TM)。

[0164] 在一个实施例中,除了 γ -羟基丁酸酯的速释和修饰释放颗粒之外, γ -羟基丁酸酯的组合物进一步包括润滑剂或助流剂。在各种实施例中,润滑剂和助流剂选自由以下组成的群组:硬脂酸盐(特别是硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸锌)、硬脂酸酯(特别是单硬脂酸甘油酯或棕榈酸甘油酯)、硬脂酸、山嵛酸甘油酯、硬脂富马酸钠、滑石粉和胶体二氧化硅。在一个实施例中,润滑剂或助流剂是硬脂酸镁。润滑剂或助流剂以从0.1%至5%的量在颗粒制剂中使用。在一个实施例中,润滑剂或助流剂的量为约0.5%。例如, γ -羟基丁酸酯的组合物可包含约0.5%的硬脂酸镁。

[0165] γ -羟基丁酸酯的组合物可以进一步包含酸化剂。酸化剂有助于确保制剂在0.1N HCl中的释放曲线在混合后至少15分钟内保持基本不变,这约是患者在将制剂与自来水混合后消耗剂量前可能需要的最长时间。

[0166] 在一个实施例中,制剂是粉末,并且进一步包括本文所述重量百分比的酸化剂和悬浮剂或增粘剂。

[0167] 酸化剂可选自由以下组成的群组:苹果酸、柠檬酸、酒石酸、己二酸、硼酸、马来酸、磷酸、抗坏血酸、油酸、癸酸、辛酸和苯甲酸。在各种实施例中,酸化剂以从1.2%至15%、1.2%至10%或1.2%至5%的量存在于制剂中。在一个实施例中,酸化剂是酒石酸和苹果酸。在另一个实施例中,酸化剂是L-苹果酸。

[0168] 当使用酒石酸时,其可以从1%至10%、从2.5%至7.5%或约5%的量采用。在各种实施例中,苹果酸在 γ -羟基丁酸酯组合物中的量为从1.2%至15%、从1.2%至10%、从1.2%至5%或从1.6%或3.2%。在一个实施例中,苹果酸在 γ -羟基丁酸酯组合物中的量为约1.6%。

[0169] γ -羟基丁酸酯的组合物包含 γ -羟基丁酸酯的速释部分和修饰释放部分,并且在一个实施例中,制剂是包含多个速释 γ -羟基丁酸酯颗粒和多个修饰释放 γ -羟基丁酸酯颗粒的颗粒制剂。速释部分和修饰释放部分中 γ -羟基丁酸酯的摩尔比在从0.11:1至1.86:1、从0.17:1至1.5:1、从0.25:1至1.22:1、从0.33:1至1.22:1、从0.42:1至1.22:1、从0.53:1至1.22:1、从0.66:1至1.22:1、从0.66:1至1.5:1、从0.8:1至1.22:1的范围内。在一个实施例中,速释部分和修饰释放部分中 γ -羟基丁酸酯的摩尔比为约1:1。速释部分中 γ -羟基丁酸酯相对于制剂中 γ -羟基丁酸酯总量的摩尔百分比在从10%至65%、从15%至60%、从20%至55%、从25%至55%、从30%至55%、从35%至55%、从40%至55%、从40%至60%或从45%至55%的范围内。在一个实施例中,速释部分中 γ -羟基丁酸酯相对于制剂中 γ -羟基丁酸酯总量的摩尔百分比为从40%至60%。在一个实施例中,速释部分中 γ -羟基丁酸酯相对于制剂中 γ -羟基丁酸酯总量的摩尔百分比为约50%。修饰释放部分中 γ -羟基丁酸酯相对于制剂中 γ -羟基丁酸酯总量的摩尔百分比在从90%至35%、从85%至40%、从80%至45%、从75%至45%、从70%至45%、从65%至45%、从60%至45%、从60%至40%或从55%至45%的范围内。在一个实施例中,修饰释放部分中 γ -羟基丁酸酯相对于制剂中 γ -羟基丁酸酯总量的摩尔百分比为从60%至40%。在一个实施例中,修饰释放部分中 γ -羟基丁酸酯相对于制剂中 γ -羟基丁酸酯总量的摩尔比为约50%。IR微粒相对于IR微粒和MR微粒的总重量的重量百分比在从7.2%至58.2%、从11.0%至52.9%、从14.9%至47.8%、从18.9%至47.8%、从23.1%至47.8%、从27.4%至47.8%、从31.8%至47.8%、从31.8%至52.9%或从36.4%至47.8%的范围内。在其他实施例中,IR微粒相对于IR微粒和MR微粒的总重量的重量百分比在从5.9%至63.2%、从9.1%至58.1%、从12.4%至53.1%、从19.9%至53.1%、从19.6%至53.1%、从23.4%至53.1%、从27.4%至53.1%或从27.4%至58.1%的范围内。在一个实施例中,IR微粒相对于IR微粒和MR微粒的总重量的重量百分比在从31,7%至53.1%的范围内。

[0170] 在一个实施例中,成品制剂包括50%的羟丁酸钠含量在速释颗粒中,所述速释颗粒由80.75%w/w的羟丁酸钠、4.25%w/w的聚维酮K30和15%的体积平均直径为约95微米至约450微米的微晶纤维素球组成;和50%的羟丁酸钠含量在修饰释放颗粒中,所述修饰释放

颗粒由10.5%w/w的体积平均直径为约95微米至约450微米的微晶纤维素球组成,与混合有3%w/w的聚维酮TMK30的56.5%w/w的羟丁酸钠分层,且最后由18%w/w的氢化植物油(LubritabTM或等同物)、4%的C型甲基丙烯酸共聚物(EudragitTML100-55或等同物)和8%的B型甲基丙烯酸共聚物(EudragitTMS100或等同物)组成的包衣组合物包衣。

[0171] 在一个实施例中,成品制剂包括50%的羟丁酸钠含量在速释颗粒中,所述速释颗粒由80.75%w/w的羟丁酸钠、4.25%w/w的聚维酮K30和15%的体积平均直径为约95微米至约170微米的微晶纤维素球组成;和50%的羟丁酸钠含量在修饰释放颗粒中,所述修饰释放颗粒由10.5%w/w的体积平均直径为约95微米至约170微米的微晶纤维素球组成,与混合有3%w/w的聚维酮TMK30的56.5%w/w的羟丁酸钠分层,且最后由18%w/w的氢化植物油(LubritabTM或等同物)、4%的C型甲基丙烯酸共聚物(EudragitTML100-55或等同物)和8%的B型甲基丙烯酸共聚物(EudragitTMS100或等同物)组成的包衣组合物包衣。

[0172] 在一个实施例中,成品制剂包括50%的羟丁酸钠含量在速释颗粒,所述速释颗粒由80.75%w/w的羟丁酸钠、4.25%w/w的聚维酮K30和15%的体积平均直径为约95微米至约450微米的微晶纤维素球组成;和50%的羟丁酸钠含量在修饰释放颗粒中,所述修饰释放颗粒由11.3%w/w的体积平均直径为约95微米至约450微米的微晶纤维素球组成,与混合有3.2%w/w的聚维酮TMK30的60.5%w/w的羟丁酸钠分层,且最后由15%w/w的氢化植物油(LubritabTM或等同物)、0.75%的C型甲基丙烯酸共聚物(EudragitTML100-55或等同物)和9.25%的B型甲基丙烯酸共聚物(EudragitTMS100或等同物)组成的包衣组合物包衣。

[0173] 在一个实施例中,成品制剂包含50%的羟丁酸钠含量在速释颗粒中,所述速释颗粒由80.75%w/w的羟丁酸钠、4.25%w/w的聚维酮TMK30和15%的体积平均直径为约95微米至约170微米的微晶纤维素球组成;和50%的羟丁酸钠含量在修饰释放颗粒中,所述修饰释放颗粒由11.3%w/w的体积平均直径为约95微米至约170微米的微晶纤维素球组成,与混合有3.2%w/w的聚维酮TMK30的60.5%w/w的羟丁酸钠分层,且最后由15%w/w的氢化植物油(LubritabTM或等同物)、0.75%的C型甲基丙烯酸共聚物(EudragitTML100-55或等同物)和9.25%的B型甲基丙烯酸共聚物(EudragitTMS100或等同物)组成的包衣组合物包衣。

[0174] 在一个实施例中,成品制剂包括50%的 γ -羟基丁酸酯含量在速释颗粒中,所述速释颗粒由80.75%w/w的 γ -羟基丁酸钾盐、4.25%w/w的聚维酮K30和15%的体积平均直径为约95微米至约450微米的微晶纤维素球组成;和50%的 γ -羟基丁酸酯含量在修饰释放颗粒中,所述修饰释放颗粒由10.5%w/w的体积平均直径为约95微米至约450微米的微晶纤维素球组成,与混合有3%w/w的聚维酮^{TMTM}K30的56.5%w/w的羟丁酸钠分层,且最后由18%w/w的氢化植物油(Lubritab^{TMTM}或等同物)、4%的C型甲基丙烯酸共聚物(Eudragit^{TMTM}L100-55或等同物)和8%的B型甲基丙烯酸共聚物(Eudragit^{TMTM}S100或等同物)组成的包衣组合物包衣。

[0175] 在一个实施例中,成品配方制剂包含包括50%的 γ -羟基丁酸酯含量在速释颗粒中,所述的速释颗粒由80.75%w/w的 γ -羟基丁酸钾盐、4.25%w/w的聚维酮K30和15%的体积平均直径为约95微米至约170微米的微晶纤维素球组成;和50%的 γ -羟基丁酸酯含量在修饰释放颗粒中,所述修饰释放颗粒由10.5%w/w的体积平均直径为约95微米至约170微米的微晶纤维素球组成,与混合有3%w/w的聚维酮^{TMTM}K30的56.5%w/w的羟丁酸钠分层,且最后由18%w/w的氢化植物油(Lubritab^{TMTM}或等同物)、4%的C型甲基丙烯酸共聚物

(EudragitTML100-55或等同物)和8%的B型甲基丙烯酸共聚物(EudragitTMS100或等同物)组成的包衣组合物包衣。

[0176] 在一个实施例中,成品配方制剂包含包括16.7%的 γ -羟基丁酸酯含量在由80.75%w/w的 γ -羟基丁酸钾盐、4.25%w/w的聚维酮K30和15%的体积平均直径为约95微米至约450微米的微晶纤维素球组成的速释颗粒中;16.7%的 γ -羟基丁酸酯含量在由80.75%w/w的 γ -羟基丁酸镁盐、4.25%w/w的聚维酮K30和15%的体积平均直径为约95微米至约450微米的微晶纤维素球组成的速释颗粒中;16.7%的 γ -羟基丁酸含量在由80.75%w/w的 γ -羟基丁酸钙盐、4.25%w/w的聚维酮K30和15%的体积平均直径为约95微米至约450微米的微晶纤维素球组成的速释颗粒中;和50%的 γ -羟基丁酸酯含量在以下修饰释放颗粒中:所述修饰释放颗粒由10.5%w/w的体积平均直径为约95微米至约450微米的微晶纤维素球组成,与混合有3%w/w的聚维酮TMK30的56.5%w/w的羟丁酸钠分层,且最后由18%w/w的氢化植物油(LubritabTM或等同物)、4%的C型甲基丙烯酸共聚物(EudragitTML100-55或等同物)和8%的B型甲基丙烯酸共聚物(EudragitTMS100或等同物)组成的包衣组合物包衣。

[0177] 在一个实施例中,成品制剂包括16.7%的 γ -羟基丁酸酯含量在速释颗粒中,所述速释颗粒由80.75%w/w的 γ -羟基丁酸钾盐、4.25%w/w的聚维酮K30和15%的体积平均直径为约95微米至约170微米的微晶纤维素球组成;16.7%的 γ -羟基丁酸酯含量在速释颗粒中,所述速释颗粒由80.75%w/w的 γ -羟基丁酸镁盐、4.25%w/w的聚维酮K30和15%的体积平均直径为约95微米至约170微米的微晶纤维素球组成;16.7%的 γ -羟基丁酸酯含量在速释颗粒中,所述速释颗粒由80.75%w/w的 γ -羟基丁酸钙盐、4.25%w/w的聚维酮K30和15%的体积平均直径为约95微米至约170微米的微晶纤维素球组成;和50%的 γ -羟基丁酸酯含量在修饰释放颗粒中,所述修饰释放颗粒由10.5%w/w的体积平均直径为约95微米至约170微米的微晶纤维素球组成,与混合有3%w/w的聚维酮TMK30的56.5%w/w的羟丁酸钠分层,且最后由18%w/w的氢化植物油(LubritabTM或等同物)、4%的C型甲基丙烯酸共聚物(EudragitTML100-55或等同物)和8%的B型甲基丙烯酸共聚物(EudragitTMS100或等同物)组成的包衣组合物包衣。

[0178] 在一个实施例中,成品配方制剂包含包括50%的 γ -羟基丁酸酯含量在速释颗粒,所述的速释颗粒由80.75%w/w的 γ -羟基丁酸钾盐、4.25%w/w的聚维酮K30和15%的体积平均直径为约95微米至约450微米的微晶纤维素球组成;和50%的 γ -羟基丁酸酯含量在修饰释放颗粒中,所述修饰释放颗粒由10.5%w/w的体积平均直径为约95微米至约450微米的微晶纤维素球组成,与混合有3%w/w的聚维酮TMK30的56.5%w/w的 γ -羟基丁酸钙盐分层,且最后由18%w/w的氢化植物油(LubritabTM或等同物)、4%的C型甲基丙烯酸共聚物(EudragitTML100-55或等同物)和8%的B型甲基丙烯酸共聚物(EudragitTMS100或等同物)组成的包衣组合物包衣。

[0179] 在一个实施例中,成品制剂包括50%的 γ -羟基丁酸酯含量在速释颗粒中,所述的速释颗粒,所述速释颗粒中由80.75%w/w的 γ -羟基丁酸钾盐、4.25%w/w的聚维酮K30和15%的体积平均直径为约95微米至约170微米的微晶纤维素球组成;和50%的 γ -羟基丁酸酯含量在修饰释放颗粒中,所述修饰释放颗粒中由10.5%w/w的体积平均直径为约95微米至约170微米的微晶纤维素球组成,与混合有3%w/w的聚维酮TMK30的56.5%w/w的 γ -羟

丁酸钙盐分层,且最后由18%w/w的氢化植物油(LubritabTM或等同物)、4%的C型甲基丙烯酸共聚物(EudragitTML100-55或等同物)和8%的B型甲基丙烯酸共聚物(EudragitTMS100或等同物)组成的包衣组合物包衣。

[0180] 速释部分的其他特性

[0181] 配方制剂的速释部分可以采用当摄入时能够实现 γ -羟基丁酸酯速释的任何形式。例如,当配方制剂是颗粒配方制剂时,配方制剂可以包括包含未修饰的“原” γ -羟基丁酸酯、快速溶解的 γ -羟基丁酸酯颗粒体、颗粒或微粒,其包括由含有粘合剂例如诸如聚维酮的 γ -羟基丁酸酯负载层覆盖的核。

[0182] γ -羟基丁酸酯的IR颗粒体或颗粒可以使用任何适于生产所需颗粒的制造工艺来制成,包括:

[0183] • 在熔融状态下喷射的 γ -羟基丁酸酯的凝聚,例如诸如Glatt ProCellTM技术,

[0184] • 挤出和滚圆 γ -羟基丁酸酯,任选地与一种或多种生理学上可接受的赋形剂,

[0185] • γ -羟基丁酸酯的湿法制粒,任选地与一种或多种生理学上可接受的赋形剂,

[0186] • 压实 γ -羟基丁酸酯,任选地与一种或多种生理学上可接受的赋形剂,

[0187] • 制粒和滚圆 γ -羟基丁酸酯,任选地与一种或多种生理学上可接受的赋形剂,滚圆例如在配备有转子的流化床设备中进行,特别是使用Glatt CPSTM技术,

[0188] • 喷射 γ -羟基丁酸酯,任选地与一种或多种生理学上可接受的赋形剂,例如在配备有之字形过滤器的流化床型设备中,特别是使用Glatt MicroPxTM技术,或

[0189] • 例如在任选地配备有分隔管或Wurster管的流化床设备中,将 γ -羟基丁酸酯任选地与一种或多种生理上可接受的赋形剂一起以分散体或在水性或有机溶剂中的溶液的形式喷射在核上。

[0190] 配方制剂的速释部分为包含包括速释 γ -羟基丁酸酯和任选的药学上可接受的赋形剂的微粒形式。在一个实施例中, γ -羟基丁酸酯的速释微粒具有10至1000微米的体积平均直径D(4,3)。在其他实施例中, γ -羟基丁酸酯的速释微粒具有95至600微米的体积平均直径D(4,3)。在其他实施例中, γ -羟基丁酸酯的速释微粒具有150至400微米的体积平均直径D(4,3)。在一个实施例中,它们的体积平均直径为约270微米。

[0191] γ -羟基丁酸酯的速释颗粒可包括核和沉积在核上的含有 γ -羟基丁酸酯的层。核可以是选自由以下组成的群组中的任何颗粒:

[0192] • 乳糖、蔗糖(诸如来自Tereos公司的CompressucTMPS)、微晶纤维素(诸如来自FMC Biopolymer公司的AvicelTM、来自Pharmatrans公司的CelletTM或来自Asahi Kasei公司的CelphereTM)、氯化钠、碳酸钙(诸如来自Omya公司的OmyapureTM35)、碳酸氢钠、磷酸二钙(诸如来自Budenheim公司的DicafosTMAC 92-12)或磷酸三钙(诸如来自Budenheim公司的TricafosTMSC93-15)的晶体或球;

[0193] • 复合球或颗粒体,例如包括蔗糖和淀粉的糖球(诸如来自NP Pharm的SugletsTM)、碳酸钙和淀粉的球(诸如来自Particle Dynamics的DestabTM90S Ultra250)或碳酸钙和麦芽糖糊精球(诸如来自Huber的HubercalTMCCG4100)。

[0194] 核还可包括其他药学上可接受的赋形剂颗粒,诸如羟丙基纤维素颗粒(诸如来自Aqualon Hercules公司的KlucelTM)、瓜尔胶颗粒(诸如来自Danisco公司的GrinstedTM瓜尔胶)、黄原胶颗粒(诸如来自CP Kelco公司的XanturalTM180)。

[0195] 根据本发明的一个特定实施例,核是糖球或微晶纤维素球,诸如由Pharmatrans销售的CelletsTM90、CelletsTM100或CelletsTM127,也或CelphereTMCP 203、CelphereTMCP305、CelphereTMSCP 100。在一个实施例中,核是微晶纤维素球。例如,核可能是来自Pharmatrans的CelletsTM127。

[0196] 在各种实施例中,核具有约95至约450微米、约95至约170微米或约140微米的平均体积直径。

[0197] 沉积在核上的层包括速释 γ -羟基丁酸酯。在一个实施例中,所述层还包括粘合剂,所述粘合剂可以选自由以下组成的群组:

[0198] • 低分子量羟丙基纤维素(诸如来自Aqualon-Hercules的KlucelTM)、低分子量羟丙基甲基纤维素(或羟丙甲纤维素)(诸如来自Dow的MethocelTME3或E5)或低分子量甲基纤维素(诸如来自Dow的MethocelTMA15);

[0199] • 低分子量聚乙烯吡咯烷酮(或聚维酮)(诸如来自ISP的PlasdoneTMK29/32或来自BASF的KollidonTM30)、乙烯基吡咯烷酮和醋酸乙烯酯共聚物(或共聚维酮)(诸如来自ISP的PlasdoneTMS630或来自BASF的KollidonTMVA 64);

[0200] • 葡萄糖、预胶化淀粉、麦芽糖糊精;和其混合物。

[0201] 低分子量羟丙基纤维素对应于分子量小于800,000g/mol、小于或等于400,000g/mol或小于或等于100,000g/mol的羟丙基纤维素的等级。低分子量羟丙基甲基纤维素(或羟丙甲纤维素)对应于这样的羟丙基甲基纤维素的等级,对于在20°C下的2%水溶液,其溶液粘度小于或等于1000mPa·s,小于或等于100mPa·s,或小于或等于15mPa·s。低分子量聚乙烯吡咯烷酮(或聚维酮)对应于分子量小于或等于1,000,000g/mol、小于或等于800,000g/mol或小于或等于100,000g/mol的聚乙烯吡咯烷酮的等级。

[0202] 在一些实施例中,粘合剂选自低分子量聚乙烯吡咯烷酮或聚维酮(例如,来自ISP的PlasdoneTMK29/32)、低分子量羟丙基纤维素(例如,来自Aqualon-Hercules的KlucelTMEF)、低分子量羟丙基甲基纤维素或羟丙甲纤维素(例如,来自Dow的MethocelTME3或E5)及其混合物。

[0203] 在一个实施例中,粘合剂是聚维酮K30或K29/32,尤其是来自ISP的PlasdoneTMK29/32。基于速释包衣的总重量,粘合剂可以以粘合剂的0%至80%、0%至70%、0%至60%、0%至50%、0%至40%、0%至30%、0%至25%、0%至20%、0%至15%、0%至10%、或从1%至9%的量存在。在一个实施例中,基于速释包衣的总重量,粘合剂以5%的量存在。在一个实施例中,粘合剂的量为 γ -羟基丁酸酯和粘合剂总质量中5%的粘合剂。

[0204] 沉积在核上的层可以占 γ -羟基丁酸酯速释颗粒总重量的至少10%重量%,且甚至大于 γ -羟基丁酸酯速释颗粒总重量的20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85或90重量%。在一个实施例中,沉积在核上的层占 γ -羟基丁酸酯速释颗粒重量的约85%。

[0205] 根据一个实施例,速释颗粒包括80.75%w/w的 γ -羟基丁酸酯、4.25%w/w的聚维酮K30和15%的微晶纤维素球。

[0206] 根据另一个实施例,速释颗粒包括80.75%w/w的 γ -羟基丁酸酯、4.25%w/w的聚维酮K30和15%的体积平均直径为约95微米至约450微米的微晶纤维素球。

[0207] 根据又一个实施例,速释颗粒包括80.75%w/w的 γ -羟基丁酸酯、4.25%w/w的聚维酮K30和15%的体积平均直径为约95微米至约170微米的微晶纤维素球。

[0208] 根据一个实施例,速释颗粒包括80.75%w/w的羟丁酸钠、4.25%w/w的聚维酮K30和15%的微晶纤维素球。

[0209] 根据另一个实施例,速释颗粒包括80.75%w/w的 γ -羟基丁酸钾盐、4.25%w/w的聚维酮K30和15%的微晶纤维素球。

[0210] 根据另一个实施例,速释颗粒包括80.75%w/w的 γ -羟基丁酸钙盐、4.25%w/w的聚维酮K30和15%的微晶纤维素球。

[0211] 根据另一个实施例,速释颗粒包括80.75%w/w的 γ -羟基丁酸镁盐、4.25%w/w的聚维酮K30和15%的微晶纤维素球。

[0212] 根据另一个实施例,通过将 γ -羟基丁酸酯和聚维酮K30溶解在水/乙醇40/60w/w的混合物中并将所得溶液喷射到微晶纤维素球的表面上来制造速释颗粒。

[0213] 修饰释放部分的其他特性

[0214] 修饰释放部分可以是提供所需的 γ -羟基丁酸酯体外溶出曲线的任何制剂。修饰释放部分可包含修饰释放颗粒,其通过用抑制 γ -羟基丁酸酯速释的包衣(或包衣膜)包衣 γ -羟基丁酸酯速释颗粒而获得。在一个子实施例中,修饰释放部分包括颗粒,所述颗粒包括:(a)惰性核;(b)包衣;和(c)介于核和包衣之间的包括 γ -羟基丁酸酯的层。

[0215] 在一个实施例中,修饰释放部分包括时间依赖性释放机制和pH依赖性释放机制。

[0216] 在一个实施例中,包衣膜包括至少一种携带游离羧基的聚合物,和以熔点等于或大于40°C为特征的至少一种疏水化合物。

[0217] 携带游离羧基的聚合物可选自:(甲基)丙烯酸/(甲基)丙烯酸烷酯共聚物或甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物或甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物或甲基丙烯酸共聚物A、B或C型,携带游离羧基的纤维素衍生物、醋酸邻苯二甲酸纤维素、醋酸琥珀酸纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羧甲基乙基纤维素、醋酸偏苯三酸纤维素、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、醋酸聚乙烯酯邻苯二甲酸酯、玉米蛋白、虫胶、藻酸盐和其混合物。

[0218] 在一个实施例中,甲基丙烯酸共聚物选自由聚(甲基丙烯酸,甲基丙烯酸甲酯)1:1或Eudragit™L100或等同物、聚(甲基丙烯酸,丙烯酸乙酯)1:1或Eudragit™L100-55或等同物和聚(甲基丙烯酸,甲基丙烯酸甲酯)1:2或Eudragit™S100或等同物组成的群组。

[0219] 在另一个实施例中,包衣包括携带游离羧基的聚合物,其中游离羧基在pH 7.5下基本上被离子化。

[0220] 熔点等于或大于40°C的疏水化合物可选自由以下组成的群组:氢化植物油、植物蜡、蜡黄、蜡白、蜡微晶、羊毛脂、无水乳脂、硬脂肪栓剂基质、月桂酰聚乙二醇甘油酯、聚甘油二硬脂酸酯、甘油与脂肪酸的二酯或三酯及其混合物。

[0221] 在各种实施例中,熔点等于或大于40°C的疏水化合物选自以下产品的群组:氢化棉籽油、氢化大豆油、氢化棕榈油、甘油山嵛酸酯、氢化蓖麻油、小烛树蜡、三硬脂精、三棕榈精、三肉豆蔻精、黄蜡、硬脂肪或可用作栓剂基质的脂肪、无水乳脂、羊毛脂、硬脂酸棕榈酸甘油酯、硬脂酸甘油酯、月桂酰聚乙二醇甘油酯、聚甘油二硬脂酸酯、二乙二醇单硬脂酸酯、乙二醇单硬脂酸酯、 ω 3脂肪酸及其混合物。例如,疏水化合物可以包含氢化棉籽油、氢化大豆油、氢化棕榈油、山嵛酸甘油酯、氢化蓖麻油、小烛树蜡、三硬脂精、三棕榈精、三肉豆蔻精、蜂蜡、氢化聚-1-癸烯、巴西棕榈蜡及其混合物。

[0222] 实际上(但不限于此),熔点等于或高于40°C的疏水化合物可选自以下商标销售的

产品的群组: DynasanTM、CutinaTM、HydrobaseTM、DubTM、CastorwaxTM、CroductTM、CompritTM、SterotexTM、LubritabTM、ApifilTM、AkofineTM、SoftisanTM、HydrocoteTM、LivopolTM、Super HartolanTM、MGLATM、CoronaTM、ProtalanTM、AkosoftTM、AkosolTM、CremaoTM、MassupolTM、NovataTM、SuppocireTM、WecobeeTM、WitepsolTM、LanolinTM、IncromegaTM、EstaramTM、SuppoweissTM、GelucireTM、PrecirolTM、EmulcireTM、Plurol diisostéariqueTM、GeleolTM、HydrineTM、MonthyleTM、KahlwaxTM及其混合物。在一个实施例中,熔点等于或高于40°C的疏水化合物可选自以下商标销售的产品的群组: DynasanTMP60、DynasanTM114、DynasanTM116、DynasanTM118、CutinaTMHR、HydrobaseTM66-68、DubTMHPH、CompritTM888、SterotexTMNF、SterotexTMK、LubritabTM及其混合物。

[0223] 特别合适的包衣由氢化植物油和甲基丙烯酸共聚物的混合物构成。每种组分的确切结构和量以及施加到颗粒上的包衣量控制释放速率和释放触发。Eudragit®甲基丙烯酸共聚物,即甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物和甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物,具有pH依赖性溶解度:通常,触发活性成分从微粒中释放的pH是通过适当Eudragit®聚合物的选择和混合物来设定的。在 γ -羟基丁酸酯修饰释放微粒的情况下,触发释放的理论pH为从5.5至6.97或从5.5至6.9。“pH触发”意指聚合物溶解的最低pH值。

[0224] 在一个特定的实施例中,包衣包括熔点等于或大于40°C的疏水化合物,且携带游离羧基的聚合物以从0.4至4、从0.5至4、从0.6至2.5、从0.67至2.5、从0.6至2.33或从0.67至2.33的重量比存在。在一个实施例中,重量比为约1.5。

[0225] 特别合适的包衣由氢化植物油和甲基丙烯酸共聚物的混合物构成,其触发释放的理论pH为从6.5至6.97,重量比为从0.4至4、从0.5至4、从0.6至2.5、从0.67至2.5、从0.6至2.33或从0.67至2.33。在一个实施例中,重量比可以是约1.5。

[0226] γ -羟基丁酸酯的修饰释放颗粒具有从100至1200微米、从100至500微米或从200至800微米的体积平均直径。在一个实施例中, γ -羟基丁酸酯的修饰释放颗粒具有约320微米的体积平均直径。

[0227] 包衣可占包衣的修饰释放颗粒总重量的10重量%至50重量%、15重量%至45重量%、20重量%至40重量%或25重量%至35重量%。在一个实施例中,包衣占 γ -羟基丁酸酯的修饰释放颗粒总重量的25重量%-30重量%。

[0228] 在一个实施例中, γ -羟基丁酸酯的修饰释放颗粒的包衣层是通过将包括如前所定义的包衣组合物的溶液、悬浮液或分散体特别是在流化床设备中喷射到 γ -羟基丁酸酯的速释颗粒,特别是如前所述的 γ -羟基丁酸酯的速释颗粒上获得的。在一个实施例中,通过在配备有Wurster或分隔管的流化床中并根据向上喷设取向或底部喷设将包衣赋形剂在热异丙醇中的溶液喷设来形成包衣。

[0229] 根据一个实施例, γ -羟基丁酸酯的修饰释放颗粒由10.5%w/w的体积平均直径为约95微米至约450微米的微晶纤维素球构成,与混合有3%w/w的聚维酮TMK30的56.5%w/w的 γ -羟基丁酸酯分层,且最后用由18%w/w的氢化植物油(LubritabTM或等同物)、4%的C型甲基丙烯酸共聚物(EudragitTML100-55或等同物)和8%的B型甲基丙烯酸共聚物(EudragitTMS100或等同物)组成的包衣组合物包衣,所有百分比均基于 γ -羟基丁酸酯最终修饰释放颗粒的总重量来表示。

[0230] 根据一个实施例, γ -羟基丁酸酯的修饰释放颗粒由10.5%w/w的体积平均直径为

约95微米至约170微米的微晶纤维素球组成,与混合有3%w/w的聚维酮™K30的56.5%w/w的 γ -羟基丁酸酯分层,且最后用由18%w/w的氢化植物油(Lubritab™或等同物)、4%的C型甲基丙烯酸共聚物(Eudragit™L100-55或等同物)和8%的B型甲基丙烯酸共聚物(Eudragit™S100或等同物)组成的包衣组合物包衣,所有百分比均基于 γ -羟基丁酸酯最终修饰释放颗粒的总重量来表示。

[0231] 根据一个实施例, γ -羟基丁酸酯的修饰释放颗粒由10.5%w/w的体积平均直径为约95微米至约450微米的微晶纤维素球组成,与混合有3%w/w的聚维酮™K30的56.5%w/w的羟丁酸钠分层,且最后用由18%w/w的氢化植物油(Lubritab™或等同物)、4%的C型甲基丙烯酸共聚物(Eudragit™L100-55或等同物)和8%的B型甲基丙烯酸共聚物(Eudragit™S100或等同物)组成的包衣组合物包衣,所有百分比均基于羟丁酸钠最终修饰释放颗粒的总重量来表示。

[0232] 根据一个实施例, γ -羟基丁酸酯的修饰释放颗粒由10.5%w/w的体积平均直径为约95微米至约170微米的微晶纤维素球组成,与混合有3%w/w的聚维酮™K30的56.5%w/w的羟丁酸钠分层,且最后用由18%w/w的氢化植物油(Lubritab™或等同物)、4%的C型甲基丙烯酸共聚物(Eudragit™L100-55或等同物)和8%的B型甲基丙烯酸共聚物(Eudragit™S100或等同物)组成的包衣组合物包衣,所有百分比均基于羟丁酸钠最终修饰释放颗粒的总重量来表示。

[0233] 根据另一个实施例, γ -羟基丁酸酯的修饰释放颗粒由11.3%w/w的体积平均直径为约95微米至约450微米的微晶纤维素球组成,与混合有3.2%w/w的聚维酮™K30的60.5%w/w的 γ -羟基丁酸酯分层,且最后用由15%w/w的氢化植物油(Lubritab™或等同物)、0.75%的C型甲基丙烯酸共聚物(Eudragit™L100-55或等同物)和9.25%的B型甲基丙烯酸共聚物(Eudragit™S100或等同物)组成的包衣组合物包衣。

[0234] 根据另一个实施例, γ -羟基丁酸酯的修饰释放颗粒由11.3%w/w的体积平均直径为约95微米至约170微米的微晶纤维素球组成,与混合有3.2%w/w的聚维酮™K30的60.5%w/w的 γ -羟基丁酸酯分层,且最后用由15%w/w的氢化植物油(Lubritab™或等同物)、0.75%的C型甲基丙烯酸共聚物(Eudragit™L100-55或等同物)和9.25%的B型甲基丙烯酸共聚物(Eudragit™S100或等同物)组成的包衣组合物包衣。

[0235] 根据另一个实施例, γ -羟基丁酸酯的修饰释放颗粒由11.3%w/w的体积平均直径为约95微米至约450微米的微晶纤维素球组成,与混合有3.2%w/w的聚维酮™K30的60.5%w/w的羟丁酸钠分层,且最后用由15%w/w的氢化植物油(Lubritab™或等同物)、0.75%的C型甲基丙烯酸共聚物(Eudragit™L100-55或等同物)和9.25%的B型甲基丙烯酸共聚物(Eudragit™S100或等同物)组成的包衣组合物包衣。

[0236] 根据另一个实施例, γ -羟基丁酸酯的修饰释放颗粒由11.3%w/w的体积平均直径为约95微米至约170微米的微晶纤维素球组成,与混合有3.2%w/w的聚维酮™K30的60.5%w/w的羟丁酸钠分层,且最后用由15%w/w的氢化植物油(Lubritab™或等同物)、0.75%的C型甲基丙烯酸共聚物(Eudragit™L100-55或等同物)和9.25%的B型甲基丙烯酸共聚物(Eudragit™S100或等同物)组成的包衣组合物包衣。

[0237] 包装

[0238] γ -羟基丁酸酯的组合物可以以包括颗粒制剂的小袋或条包装形式提供。这些小

袋可以几种不同的剂量提供,以包括0.5g、1.0g、1.5g、3.0g、4.5g、6.0g、7.5g、9.0g、10.5g和/或12g羟丁酸钠当量的 γ -羟基丁酸酯。根据所需剂量,可打开一个或多个小袋,并将其内容物与自来水混合,以提供夜间剂量的 γ -羟基丁酸酯。

[0239] 治疗方法

[0240] 本文进一步提供一种治疗有需要的人类受试者中可用 γ -羟基丁酸酯治疗的障碍的方法,其包括在进食后不到两小时,向所述人类口服施用单个睡前日剂量的组合物中等同于3.0至12.0g羟丁酸钠的量的 γ -羟基丁酸酯。本文进一步提供通过睡前口服施用治疗有效量的 γ -羟基丁酸酯制剂来治疗嗜睡症(1型和/或2型)的方法, γ -羟基丁酸酯制剂的特征在于当在进食后不到两小时施用时组合物的新的 γ -羟基丁酸酯药代动力学性质。在一个实施例中,本发明的组合物可有效治疗1型或2型嗜睡症,其中嗜睡症的治疗被定义为减少白日过度嗜睡或减少猝倒发作的频率。治疗有效量可以包含3.0至12.0g当量的羟丁酸钠。在各种实施例中,治疗有效量是4.5、6.0、7.5或9.0g羟丁酸钠。在一个实施例中,治疗有效量是6g或9g羟丁酸钠。在各种实施例中,制剂包含单位剂量的至少4.5g、至少6.0g、至少7.5g或至少9.0g的羟丁酸钠。可通过以下标准中的一项或任意组合来测量治疗的有效性:

[0241] • 增加平均睡眠潜伏期,根据清醒度维持测试(MWT)确定

[0242] • 提高嗜睡的临床总体印象(CGI)评分

[0243] • 减少根据睡眠和症状每日日记中猝倒频率项目确定的猝倒发作次数(NCA)

[0244] • 减少夜间睡眠紊乱(DNS)、夜间紊乱事件或不良呼吸事件,根据睡眠分裂的多导睡眠图(PSG)测量来确定

[0245] • 减少白日过度嗜睡(EDS),根据患者报告通过Epworth嗜睡量表(ESS)测定

[0246] • 降低日间嗜睡,基于清醒度的EEG测量通过清醒度维持测试来测定

[0247] • 降低PSG从N/2到N/3的转换,以及REM睡眠至觉醒和N1睡眠(由以下确定: Iber, S Ancoli-Israel, A Chesson, SF Quan《睡眠和相关事件的AASM评分手册》伊利诺伊州韦斯特切斯特:美国睡眠医学会;2007)。

[0248] • 减少觉醒或唤醒的次数,从美国睡眠医学学会定义的PSG中获得

[0249] • 改善睡眠质量,从以下一项或多项中获得:(i)睡眠和症状每日日记,(ii)睡眠质量和睡眠日记视觉模拟量表(VAS),以及(iii)睡眠清新性VAS

[0250] • 减少NT1嗜睡症患者中的入眠幻觉(HH)或睡眠瘫痪(SP)症状,如睡眠与症状每日日记测定

[0251] 在一个实施例中,如通过前述标准中的任何一个或组合所测定的,使用在进食后不到两小时施用的组合物的治疗优于等剂量每晚施用两次的羟丁酸钠速释液体溶液,其中第二剂量在第一剂量后4小时施用。

[0252] 本发明进一步提供一种治疗1型或2型嗜睡症的方法,其中,与由在 t_0 施用一半剂量和在 t_4h 施用另一半剂量的羟丁酸钠速释液体溶液组成的给药方案相比,已经显示治疗有效量的本发明制剂的单次睡前日剂量施用产生更少的混乱、更少的抑郁综合征、更少的失禁、更少的恶心或更少的梦游。

[0253] 实例

[0254] 实例1. 制剂

[0255] 表1a-1d提供羟丁酸钠IR微粒、MR微粒以及IR和MR微粒混合物的定性和定量组成。

图1中描述微粒的物理结构,显示IR和MR微粒的定性和定量组成。

[0256] 简言之,羟丁酸钠速释(IR)微粒制备如下:将1615.0g羟丁酸钠和85.0g聚乙烯吡咯烷酮(来自ISP的聚维酮K30-Plasdone™K29/32)溶解在1894.3g无水乙醇和1262.9g水中。在流化床喷射包衣机设备中,将溶液完全喷射到300g微晶纤维素球(Cellets™127)上。获得了体积平均直径约为270微米的IR微粒。

[0257] 羟丁酸钠修饰释放(MR)微粒制备如下:在78℃下,将22.8g C型甲基丙烯酸共聚物(Eudragit™L100-55)、45.8g B型甲基丙烯酸共聚物(Eudragit™S100)、102.9g氢化棉籽油(Lubritab™)溶解在1542.9g异丙醇中。在入口温度为48℃、喷射速率为约11g/分钟且雾化压力为1.3巴的流化床喷射包衣机设备中,将溶液完全喷射到400.0g上述羟丁酸钠IR微粒上。将MR微粒干燥两小时,入口温度设为56℃。获得了平均体积直径为约320微米的MR微粒。

[0258] 含有按其羟丁酸钠含量计算的50:50的MR和IR微粒混合物的成品组合物制备如下:将353.36g上述IR微粒、504.80g上述MR微粒、14.27g苹果酸(D/L苹果酸)、6.34g黄原胶(来自Kelco的Xantural™75)、9.51g角叉菜胶(来自FMC Biopolymer的Viscarin™PH209)、9.51g羟乙基纤维素(来自Ashland的Natrosol™250M)和4.51g硬脂酸镁混合。称量7.11g(对应于4.5g剂量的羟丁酸钠,其中一半剂量为速释部分,一半剂量为修饰释放部分)的单个样本。

[0259] 表1a:IR微粒的组成

组分	功能	每2.25 g剂量的量(g)
羟丁酸钠	药物物质	2.25
微晶纤维素球核		0.418
聚维酮K30	扩散包衣中的粘合剂和赋形剂	0.118
乙醇	溶剂	在处理期间消除
纯化的水	溶剂	在处理期间消除
总计		2.786

[0261] 表1b:MR微粒的组成

组分	功能	每4.5 g剂量的量(g)
IR微粒	MR微粒的核	2.786
氢化植物油	包衣赋形剂	0.716
C型甲基丙烯酸共聚物	包衣赋形剂	0.159
B型甲基丙烯酸共聚物	包衣赋形剂	0.318
异丙醇	溶剂	在处理期间消除
总计		3.981

[0264] 表1c:定性成品组合物

组分	功能	每4.5 g剂量的量 (g)
MR微粒	羟丁酸钠的修饰释放部分	3.981
IR微粒	羟丁酸钠的速释部分	2.786
苹果酸	酸化剂	0.113
黄原胶	悬浮剂	0.050
羟乙基纤维素	悬浮剂	0.075
卡拉胶	悬浮剂	0.075
硬脂酸镁	润滑剂	0.036
总计		7.116

[0266] 表1d:定量成品组合物

组分	功能	每4.5 g剂量的量 (g)
羟丁酸钠	药物物质	4.5
微晶纤维素球	核	0.836
聚维酮K30	粘合剂	0.237
氢化植物油	包衣赋形剂	0.716
C型甲基丙烯酸共聚物	包衣赋形剂	0.159
B型甲基丙烯酸共聚物	包衣赋形剂	0.318
苹果酸	酸化剂	0.113
黄原胶	悬浮剂	0.050
羟乙基纤维素	悬浮剂	0.075
卡拉胶	悬浮剂	0.075
硬脂酸镁	润滑剂	0.036
总计		7.116

[0268] 实例1之二. 替代制剂

[0269] 实例1之二中描述实例1中制剂的替代制剂。

[0270] 通过用面漆层包衣实例1中所描述的IR微粒来制备羟丁酸钠速释 (IR) 微粒。微粒制备如下:将170.0的羟丙基纤维素 (来自Hercules的KlucelTMEF Pharm) 溶解在4080.0g丙酮中。在流化床喷射包衣机设备中,将溶液完全喷射到1530.0g实例1的IR微粒上。获得了体积平均直径约为298微米的IR微粒 (参见表1之二-a)。

[0271] 如实例1所述制备羟丁酸钠修饰释放 (MR) 微粒 (参见表1b)。

[0272] 含有基于其羟丁酸钠含量50:50的MR和IR微粒混合物的成品组合物制备如下:将412.22g上述IR微粒、530.00g上述MR微粒、29.96g苹果酸 (D/L苹果酸)、4.96g黄原胶 (来自Kelco的XanturalTM75)、4.96g胶体二氧化硅 (来自Degussa的AerosilTM200) 和9.92g硬脂酸镁混合。称量7.45g (对应于4.5g剂量的羟丁酸钠,其中一半剂量为速释部分,一半剂量为修饰释放部分) 的单个样本 (参见表1之二-b和1之二-c)。

[0273] 表1之二-a:IR微粒的组成

[0274]	组分	功能	每2.25 g剂量的量 (g)
	羟丁酸钠	药物物质	2.25
	微晶纤维素球	核	0.418
	聚维酮K30	扩散包衣中的粘合剂和赋形剂	0.118
	羟丙基纤维素	面漆	0.310
	乙醇	溶剂	在处理期间消除
	纯化的水	溶剂	在处理期间消除
	丙酮	溶剂	在处理期间消除
	总计		3.096

[0275] 表1之二-b:定性成品组合物

[0276]	组分	功能	每4.5 g剂量的量 (g)
	MR微粒	羟丁酸钠的修饰释放部分	3.981
	IR微粒	羟丁酸钠的速释部分	3.096
	苹果酸	酸化剂	0.225
	黄原胶	悬浮剂	0.037
	胶体二氧化硅	光滑剂	0.037
	硬脂酸镁	润滑剂	0.075
	总计		7.451

[0277] 表1之二-c:定量成品组合物

[0278]	组分	功能	每4.5 g剂量的量 (g)
	羟丁酸钠	药物物质	4.5
	微晶纤维素球	核	0.836
	聚维酮K30	粘合剂	0.237
	羟丙基纤维素	面漆	0.310
	氢化植物油	包衣赋形剂	0.716
	C型甲基丙烯酸共聚物	包衣赋形剂	0.159
	B型甲基丙烯酸共聚物	包衣赋形剂	0.318
	苹果酸	酸化剂	0.225
	黄原胶	悬浮剂	0.037
[0279]	胶体二氧化硅	光滑剂	0.037
	硬脂酸镁	润滑剂	0.075
	总计		7.451

[0280] 与实例1中描述的成品组合物相比,该替代组合物具有以下特征:相同的MR微粒、相同的IR微粒但具有面漆、增加量的苹果酸、仅一种悬浮剂(黄原胶)和存在助流剂。

[0281] 实例2.根据实例1的成品组合物的体内药代动力学研究(在进食和空腹状态下6g FT218)

[0282] 在健康人类志愿者体内进行药代动力学测试。以6g剂量施用具有实例1的成品组合合物(FT218)并以较大规模生产的测试产品。向16个健康志愿者施用FT218,且第一组n=14在进食状态下施用FT218,第二组n=13在空腹状态下施用FT218。按照表1c中所描述制造4.5g测试样本,并且假设将量调整为6g剂量。图2A和2B显示在进食和空腹状态下FT218的浓度随时间变化曲线。推导出的PK参数汇总在下表2中,且表3提供进食状态和空腹状态之间几何平均值的百分比比率。图2A和表3显示FT218的 C_{max} (进食)/ C_{max} (空腹)=66.7%,且AUC(进食)/AUC(空腹)=86%。因此,AUC在80-125%的生物等效性范围内,且没有效应边界,因此食物对组合物的总暴露量没有影响。食物似乎对胃肠道后半部分中的MR微粒吸收可能没有影响或影响很小。

[0283] 表2.平均PK参数

臂	Tmax (h) [min-max]	Cmax (μg/mL) ± SD (CV)	AUC _{0-last} (μg/mL·h) ± SD (CV)	AUC _{0-inf} (μg/mL·h) ± SD (CV)	AUC _{0-8h} (μg/mL·h) ± SD (CV)	C8h (μg/mL) ± SD (CV)	T _{1/2} (h) ± SD (CV)	Az (h) ± SD (CV)
[0284] FT218 进食 n=14	1.5 [0.5-2.5]	64.0 ± 17.5 (27.3)	241 ± 88.1 (36.5)	242 ± 88.2 (36.5)	239 ± 85.0 (35.5)	2.09 ± 3.14 (150.5)	0.71 ± 0.25 (34.5)	1.07 ± 0.305 (28.5)
FT218 空腹 n=13	0.53 [0.33 - 1]	90.5 ± 15.8 (17.5)	267 ± 85.2 (31.9)	267 ± 85.2 (32)	266 ± 82.9 (31.2)	1.43 ± 2.04 (142.7)		

[0285] 表3.食物对FT218的影响

	PE (进食/ 空腹)	90% CI
[0286] C _{max}	66.7	58.2-76.5
AUC _{0-last}	86.0	79.9-92.6
[0287] AUC _{0-inf}	86.1	80.0-92.7

[0288] 实例3.证明在进食和空腹状态下食物对IR部分、MR部分和FT218的影响的模拟数据

[0289] 为了说明食物对FT218的影响以及对于9g剂量的FT218的IR和MR部分,模拟了浓度随时间变化曲线。图3A显示在单个3g剂量时食物对微粒单独的IR部分的预测负面影响。图3A显示 C_{max} (进食)/ C_{max} (空腹)=40%,且AUC(进食)/AUC(空腹)=70%。食物似乎对FT218的IR微粒具有与对Xyrem®相似的影响,如比较图3A和图4A时所见,显示在进食和空腹状态下Xyrem的浓度随时间变化曲线。

[0290] 图3B显示,与微粒的IR部分相比,微粒的MR部分和整个FT218制剂中的预测负面食物效应降低。图3B显示FT218的 C_{max} (进食)/ C_{max} (空腹)=55%,且AUC(进食)/AUC(空腹)=80%。因此,食物似乎对胃肠道后半部分中的MR微粒吸收可能没有影响或影响很小。

[0291] 实例4. 在进食、餐后2小时和空腹状态下对 **Xyrem®** 和 FT218 的比较

[0292] 食物对 FT218 和 **Xyrem®** 的影响如图 4A 和 4B 所示。数据从 **Xyrem** 21-196 的 NDA 档案中数字化。图 4A 显示 4.5g 单剂量 **Xyrem®** 在进食状态、空腹状态和餐后 2 小时的浓度随时间变化曲线。图 4B 显示 6g 剂量 FT218 在进食状态、空腹状态和餐后 2 小时的浓度随时间变化曲线。对于 **Xyrem®**，随着用餐时间更接近施用， C_{max} 和 AUC 降低，而 T_{max} 随着食物增加。相比之下，FT218 表现出与 **Xyrem®** 相同的行为，但用餐时间的影响似乎降低了。进食和餐后 2h 施用似乎具有相似的 PK 特征 (研究间比较)。推导出的 PK 参数总结如下 (表 4)。

[0293] 表 4. 平均 PK 参数

	Xyrem® (4.5 g)			FT218 (6 g)		
	空腹	餐后 2h ^a	进食	空腹	餐后 2h	进食
T_{max} (h)	0.75	1.25 - 1.14	2	0.53 [0.33 - 1]	1.5 [0.33-3.5]	1.5 [0.5 - 2.5]
C_{max}	142 ± 34.2	88.9 - 83.0	60.1 ± 20.1	90.5 ± 15.8	64.6 ± 25.8	64.0 ± 17.5
AUC_{0-inf} (µg/mL.h)	289 ± 109	241 - 233	188 ± 80	267 ± 85.2	273 ± 139	242 ± 88.2

[0295] a: 提供研究 OMC-SXB-8 的手段。

[0296] 实例 5. 在进食、餐后 2 小时和空腹状态下对 **Xyrem®** 和 FT218 的比较

[0297] 为了比较在进食状态、餐后 2 小时和空腹状态下食物对 FT218 和 **Xyrem®** 的影响，将两次施用 3g 剂量的 **Xyrem®** 和单一 6g 剂量的 FT218 的浓度随时间变化曲线一起绘制。

[0298] 图 5A 显示在进食状态下 **Xyrem®** 和 FT218 的预期浓度随时间变化曲线。基于来自 **Xyrem®** 的 NDA 综述 (研究 OMC-SXB-11) 的 4.5g 数据 (线性化至 3g 剂量并乘以 0.7 的校正因子) 外推在进食状态下的 **Xyrem®**。如图 5A 所示，在第一次给药期间，**Xyrem®** 存在缺乏疗效的风险，而 FT218 的起效时间比 **Xyrem®** 早，且 FT218 的 C_{max} 低于 **Xyrem®** 的第 2 峰值的 C_{max} 。因此，在进食状态下施用 FT218 可减少与在进食状态下施用 **Xyrem®** 相关的安全性问题。

[0299] 图 5B 显示餐后两小时施用的 **Xyrem®** 和 FT218 的预期浓度随时间变化曲线。**Xyrem®** 数据是从 PK FT218-1602BA 研究中外推出来的。本研究为随机、2 种治疗、2 个时间段、2 个序列的交叉研究。两种治疗是：FT218 6g 在晚餐后 2 小时施用，且 2*3**Xyrem** 第一剂量在晚餐后 2 小时施用，第 2 剂量在第一剂量后 4 小时施用。包含 28 个受试者。

[0300] 如图 5B 所示，FT218 的 C_{max} 介于 **Xyrem®** 第一峰值的 C_{max} 和第二峰值的 C_{max} 之间。因此，餐后两小时施用 FT218 可减少与 **Xyrem®** 相关的安全性问题。图 5C 显示施用在空腹状态下施用的 **Xyrem®** 和 FT218 的预期浓度随时间变化曲线。使用数值叠加法模拟了 **Xyrem®** 数据。

[0301] 基于食物效应和剂量比例数据,与相同剂量的 **Xyrem[®]**相比,FT218的食物效应对 $C_{\max}$ 和AUC的影响可能降低。FT218的可预测性可能优于 **Xyrem[®]**。表5提供在进食状态、餐后两小时和空腹状态下 **Xyrem[®]** (2x3g剂量) 和FT218 (6g剂量) 的预期PK参数。

[0302] 表5. 估计PK参数

	Tmax (hr)		第 1 峰值的 $C_{\max}$		第 2 峰值的 $C_{\max}$	AUC0-inf	
	Xyrem	FT218	Xyrem	FT218	Xyrem	Xyrem	FT218
[0303] 进食	> 0.5	1.50	<46.4	64.0	~70.9	<259	242
餐后 2h	0.5	1.50	46.4	64.6	70.9	259	273
空腹	< 0.5	0.53	>46.4	90.5	~70.9	>259	267

[0304] 实例6. 在进食、餐后2小时和空腹状态下对 **Xyrem[®]**和FT218的比较

[0305] 为了比较在进食状态、餐后2小时和空腹状态下食物对FT218和 **Xyrem[®]**的预期影响,将两次施用4.5g剂量的 **Xyrem[®]**和单一9g剂量的FT218的浓度随时间变化曲线一起绘制。

[0306] 图6A显示在进食状态下 **Xyrem[®]**和FT218的预期浓度随时间变化曲线。FT218数据来自剂量比例研究(dose proportionality study), **Xyrem[®]**数据来自 **Xyrem[®]**的NDA档案。

[0307] FT218平均浓度-时间曲线是餐后2小时在9g下的剂量比例研究的观察数据。如图6A所示,在第一给药期间, **Xyrem[®]**存在缺乏疗效的风险,而FT218的起效时间比 **Xyrem[®]**早,且FT218的 $C_{\max}$ 低于 **Xyrem[®]**的第2峰值的 $C_{\max}$ 。因此,在进食状态下施用FT218可减少与在进食状态下施用 **Xyrem[®]**相关的安全性问题。

[0308] 图6B显示餐后两小时施用的 **Xyrem[®]**和FT218的预期浓度随时间变化曲线。如图6B所见,FT218的 $C_{\max}$ 介于 **Xyrem[®]**第一峰值的 $C_{\max}$ 和第二峰值的 $C_{\max}$ 之间。因此,餐后两小时施用FT218可减少与 **Xyrem[®]**相关的安全性问题。图6C显示在空腹状态下施用的 **Xyrem[®]**和FT218的预期浓度随时间变化曲线。 **Xyrem[®]**和FT218空腹数据基于4.5g数据(剂量线性假设,且乘以1.2的校正因子)外推得到。

[0309] 基于食物效应和剂量比例数据,与相同剂量的 **Xyrem[®]**相比,FT218的食物效应对 $C_{\max}$ 和AUC的影响可能降低。FT218的可预测性可能优于 **Xyrem[®]**。表6提供在进食状态、餐后两小时和空腹状态下 **Xyrem[®]** (2x4.5g剂量) 和FT218 (9g剂量) 的预期PK参数。

[0310] 表6. 估计PK参数

[0311]

	Tmax (hr)		第 1 峰值的 Cmax		第 2 峰值的 Cmax	AUC0-inf	
	Xyrem	FT218	Xyrem	FT218	Xyrem	Xyrem	FT218
进食	2	> 2	60.1	<84.5	~ 142	< 518	~ 518
餐后 2h	1.17 ^a	2	77.6	84.5	142	518	~ 518
空腹	0.75	< 2	142	> 84.5	~142	> 518	> 518

[0312] 实例7. 在进食状态下AUC和Cmax的Xyrem®和FT218PK曲线比较

[0313] 为了比较对给药时间的影响,绘制了进食后一段时间内6g FT218和Xyrem®的AUC和C_{max}图。图7A显示6g FT218和6g Xyrem®的AUC与餐后时间的关系。图7B显示6g FT218和6g Xyrem®的C_{max}与餐后时间的关系。PK参数是根据平均PK曲线计算的。FT218的循环水平在整个夜晚可能比每个个体的Xyrem®更一致,因为总体上FT218的线形曲线更恒定(波动减少)。此外,GHB循环水平受用餐(从进食状态到空腹状态)的影响较小。例如,在用餐期间、餐后1小时或2小时服用FT218可能会导致类似的PK曲线。这可能会减少对患者的约束。

[0314] 实例8. FT218每晚一次给药的药代动力学和剂量比例

[0315] 为了评估以4.5g、7.5g和9g单剂量给药的FT218的PK,比较3个剂量的PK参数,并估计剂量比例,在20个健康志愿者中进行了一项非盲、单剂量、3个连续期的研究。受试者在就寝时间、晚餐后两小时按4.5g、7.5g和9g的顺序接受3次单独的单剂量(无滴定)FT218施用,各剂量之间进行最少7天的洗脱期(washout)。使用幂法评估三种剂量之间的剂量比例。使用ANOVA来进行敏感性分析。

[0316] 在PK试点研究和本研究中,根据标准偏差比较了在8小时和10小时后剂量(患者通常苏醒时)FT218和每晚两次羟丁酸钠IR的浓度的可变性。

[0317] 本研究在20个健康志愿者(12个男性和8个女性)中进行。所有受试者完成了时间段1(4.5g)和2(7.5g),12个受试者完成了时间段3(9g)。

[0318] 对于3个剂量,平均药代动力学表现出相似的总体特征,中位T_{max}在1.5和2小时之间(图8)。随着剂量的增加,平均C_{max}从42.9增加到84.5μg/mL。C_{max}后,血液水平在一夜之间逐渐下降。对于4.5、7.5和9g剂量,平均AUC_{inf}分别为191、358和443μg·h/mL。对于4.5、7.5和9g剂量,8小时的平均浓度分别为4.8、19.7和25.5μg/mL。

[0319] 表7提供PK试点研究和剂量比例研究中每晚两次羟丁酸钠和FT218在8小时和10小时后剂量下的浓度可变性。

[0320] 表7. 每晚两次羟丁酸钠和FT218在8小时和10小时后剂量下的浓度

	每晚两次羟丁酸钠 IR	FT218		
		PK 试点研究		剂量比例研究
		部分 1-步骤 1	部分 2	
[0321] PK 参数	2*2.25g n=15	4.5g n=14	4.5g n=12	4.5g n=20
C_{8h} 平均值±SD (μg/mL)				
BQL 设定为缺失	9.24 ± 11.77 (n=14)	7.40 ± 5.88 (n=13)	6.27 ± 5.81	4.76 ± 5.0
BQL 设定为零	8.62 ± 11.59	6.87 ± 5.98	6.27 ± 5.81	4.76 ± 5.01
C _{10h} 平均值±SD	2.64 ± 3.84	1.21 ± 1.86	0.94 ± 0.55	0.73 ± 0.41
[0322] (μg/mL)	(n=8)	(n=8)	(n=7)	(n=9)
BQL 设定为缺失	1.41 ± 3.04	0.69 ± 1.50	0.55 ± 0.63	0.33 ± 0.46
BQL 设定为零				

[0323] BQL: 浓度低于定量限。

[0324] 无论使用何种规则处理低于定量限的浓度, FT218在8小时和10小时后剂量下的平均浓度至少与每晚两次羟丁酸钠IR一样低(表7)。此外, 浓度的可变性相似。

[0325] 应用幂法, C_{max}的斜率估计值为1.02, 且置信区间以1.00为中心(90% CI: 0.76-1.28)。对于AUC_{inf}, 估计值为1.34(90% CI: 1.19-1.48), 表明AUC的增加略多于比例。这些结果与ANOVA敏感性分析结果一致。

[0326] 十三个受试者(65%)报告了总计31例治疗引发的不良事件(TEAE)。在4.5g时间段期间, 7/20(35%)个受试者发生了8次TEAE(主要是头痛5/8)。在7.5g时间段期间, 4/20(20%)个受试者发生了7次TEAE(主要是胃肠道障碍4/7)。在9g时间段期间, 6/12(50%)个受试者发生了16次TEAE(主要是胃肠道障碍8/16)。其中之一, 神经系统障碍(镇静)是SAE。TEAE的强度, 2/31个TEAE(均在9g时间段)判定为重度, 10/31(4.5g时间段中4个, 7.5g时间段中3个, 9g时间段中3个)判定为中度, 19/31判定为轻度。所有TEAE均在研究结束前解决。

[0327] FT218在睡前给药时实现了与单一CR剂量一致的血液水平特征。在整个剂量范围内保持了C_{max}的剂量比例。安全性特征与已知的羟丁酸钠一致, 且大多数AE的严重程度为轻度至中度, 即使没有滴定。

[0328] 实例9. 在进食和空腹状态下FT218的TEAE

[0329] 表8提供在进食和空腹状态下对于6g剂量FT218的TEAE汇总。

[0330] 表8. FT218的不良事件

[0331]	TEAE	FT218 6g 单剂量 空腹 (N=16) ;n (%)	FT218 6g 单剂量 进食 (N=15) ;n (%)
	昏睡	13 (81.3)	10 (66.7)
	头晕	7 (43.8)	3 (20.0)
	恶心	6 (37.5)	1 (6.7)
	头痛	4 (25.0)	2 (13.3)
	酒醉感	4 (25.0)	4 (26.7)
	呕吐	3 (18.8)	1 (6.7)
	疲劳	3 (18.8)	1 (6.7)

[0332] 从表8中可以看出,与在空腹状态下施用6g FT218相比,在进食状态下施用6gFT218导致更少的TEAE。

[0333] 此外,还评估了FT218的药代动力学-不良事件(AE)关系。总计129个健康志愿者接受了4.5-9g之间的单剂量FT218。使用了六项单剂量、随机、交叉研究,评估了健康志愿者中4.5、6、7.5和9g FT218的药代动力学。创建了按系统、器官或类别(SOC)列出的AE时各 γ -羟基丁酸酯浓度和指标的网格图、“意大利面条”图和散点图,以确定任何PK-AE关系。

[0334] 大多数AE(尤其是神经性和胃肠道SOC)在 C_{max} 时间段期间发生在 T_{max} 附近,对于FT218而言,所述时间段为给药后约1.5-2小时。这些AE是已知的与羟丁酸钠相关的AE。个体血浆GHB浓度水平与受试者之间的AE之间似乎没有明确的相关性。个别AE在数据集的平均人群 C_{max} 和 AUC_{inf} 上下均匀分布。

[0335] 在本申请通篇中,引用了各种出版物。这些出版物的公开内容全文通过引用并入本申请作为参考,以便更全面地描述本发明所属领域的现状。对于本领域技术人员来说显而易见的是,在不脱离本发明的范围或精神的情况下,可以对本发明进行各种修改和变型。考虑到本文公开的本发明的说明书和实践,本发明的其他实施例对于本领域技术人员来说是显而易见的。本说明书和实例仅被认为是示例性的,且本发明的真实范围和精神由所附权利要求书表示。

[0336] 综上所述,本发明包括但不限于以下项:

[0337] 1.一种用于治疗嗜睡症、猝倒或白日过度嗜睡的口服药物组合物,包括单位剂量的 γ -羟基丁酸酯,适于在进食后不到两小时施用。

[0338] 2.根据项1所述的口服药物组合物,其中所述组合物适于与食物一起施用,在进食后立即施用、在进食后长达30分钟施用、在进食后长达1小时施用、在进食后长达1.5小时施用或在进食后长达2小时施用。

[0339] 3.根据项1或2所述的口服药物组合物,其中所述组合物每日施用一次。

[0340] 4.根据前述项中任一项所述的口服药物组合物,其中所述组合物适用于晚上施用。

[0341] 5.根据项1至3中任一项所述的口服药物组合物,其中所述组合物适于早上施用。

[0342] 6.根据前述项中任一项所述的口服药物组合物,其中所述组合物包括延长释放或延迟释放剂型的 γ -羟基丁酸酯。

[0343] 7. 根据项1至5中任一项所述的口服药物组合物, 其中所述组合物包括修饰释放制剂的 γ -羟基丁酸酯。

[0344] 8. 根据前述项中任一项所述的口服药物组合物, 其中所述组合物提供基本上相似的进食状态PK曲线和餐后2小时施用PK曲线。

[0345] 9. 根据前述项中任一项所述的口服药物组合物, 其中所述组合物在进食后不到两小时施用提供的平均AUC_{inf}是所述组合物在进食后至少两小时施用时的所述平均AUC_{inf}的50%-120%。

[0346] 10. 根据前述项中任一项所述的口服药物组合物, 其中所述组合物在进食后不到两小时施用提供的平均AUC_{inf}是所述组合物在空腹施用时的所述平均AUC_{inf}的50%-120%。

[0347] 11. 根据前述项中任一项所述的口服药物组合物, 其中所述组合物在进食后不到两小时施用提供的平均AUC_{inf}是所述组合物在空腹施用时的所述平均AUC_{inf}的80%-95%。

[0348] 12. 根据前述项中任一项所述的口服药物组合物, 其中所述组合物在进食后不到两小时施用提供的平均AUC_{inf}是所述组合物在空腹施用时的所述平均AUC_{inf}的85%-90%。

[0349] 13. 根据前述项中任一项所述的口服药物组合物, 其中所述组合物在进食后不到两小时施用提供的平均C_{max}是所述组合物在进食后至少两小时施用时的所述平均C_{max}的50%-120%。

[0350] 14. 根据前述项中任一项所述的口服药物组合物, 其中所述组合物在进食后不到两小时施用提供的平均C_{max}是所述组合物在空腹施用时的所述平均C_{max}的50%-120%。

[0351] 15. 根据前述项中任一项所述的口服药物组合物, 其中所述组合物在进食后不到两小时施用提供的平均C_{max}是所述组合物在空腹施用时的所述平均C_{max}的55%-80%。

[0352] 16. 根据前述项中任一项所述的口服药物组合物, 其中所述组合物在进食后不到两小时施用提供的平均C_{max}是所述组合物在空腹施用时的所述平均C_{max}的60%-75%。

[0353] 17. 根据前述项中任一项所述的口服药物组合物, 其中所述组合物提供剂量成比例的C_{max}。

[0354] 18. 根据前述项中任一项所述的口服药物组合物, 其中所述组合物不提供剂量倾泻。

[0355] 19. 根据前述项中任一项所述的口服药物组合物, 其中在施用后对患者的安全性或疗效没有显著降低。

[0356] 20. 根据前述项中任一项所述的口服药物组合物, 其中所述组合物提供的AUC_{inf}与在进食后至少两小时以等分剂量在t₀和t_{4h}施用的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液的AUC_{inf}生物等效。

[0357] 21. 根据前述项中任一项所述的口服药物组合物, 其中所述组合物提供的C_{max}小于在进食后至少两小时以等分剂量在t₀和t_{4h}施用的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液的所述C_{max}。

[0358] 22. 根据前述项中任一项所述的口服药物组合物, 其中所述组合物提供的C_{max}小于在进食后不到两小时以等分剂量在t₀和t_{4h}施用的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液的所述

$C_{\max}$ 。

[0359] 23. 根据前述项中任一项所述的口服药物组合物, 其中所述组合物提供的 $C_{\max}$ 比在进食后至少两小时以等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液的所述 $C_{\max}$ 小10%-60%。

[0360] 24. 根据前述项中任一项所述的口服药物组合物, 其中所述组合物提供的 $C_{\max}$ 比在进食后不到两小时以等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液的所述 $C_{\max}$ 小10%-60%。

[0361] 25. 根据前述项中任一项所述的口服药物组合物, 其中所述组合物提供当所述组合物在进食后至少两小时施用与当所述组合物在进食后不到两小时施用之间的 $C_{\max}$ 变化, 所述变化比在进食后至少两小时以等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液的所述 $C_{\max}$ 变化小10%-60%。

[0362] 26. 根据前述项中任一项所述的口服药物组合物, 其中所述组合物提供当所述组合物在进食后至少两小时施用与当所述组合物在进食后不到两小时施用之间的 $C_{\max}$ 变化, 所述变化比在进食后不到两小时以等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液的所述 $C_{\max}$ 变化小10%-60%。

[0363] 27. 根据前述项中任一项所述的口服药物组合物, 其中所述组合物提供的AUC与在进食后至少两小时以等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液的所述AUC相比与剂量更成比例。

[0364] 28. 根据前述项中任一项所述的口服药物组合物, 其中所述组合物提供的AUC与在进食后不到两小时以等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液的所述AUC相比与剂量更成比例。

[0365] 29. 根据项20至28中任一项所述的口服药物组合物, 其中以等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的所述等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液是 **Xyrem[®]**。

[0366] 30. 一种用于治疗嗜睡症、猝倒或白日过度嗜睡的口服药物组合物, 包括单位剂量的 γ -羟基丁酸酯, 其中所述 γ -羟基丁酸酯在胃肠道中的吸收基本上不因食物的存在而改变。

[0367] 31. 一种口服药物组合物, 包括单位剂量的 γ -羟基丁酸酯, 适于在进食后不到两小时施用。

[0368] 32. 根据项31所述的口服药物组合物, 其中所述组合物包括修饰释放制剂的 γ -羟基丁酸酯。

[0369] 33. 根据项31或32所述的口服药物组合物, 其中所述制剂在进食期间施用, 在进食后立即施用、在进食后长达30分钟施用、在进食后长达1小时施用、在进食后长达1.5小时施用或在进食后长达2小时施用。

[0370] 34. 根据项31至33中任一项所述的口服药物组合物, 其中所述组合物适于每日施用一次。

[0371] 35. 根据项31至34中任一项所述的口服药物组合物, 其中所述组合物适于晚上施用。

[0372] 36. 根据项31至34中任一项所述的口服药物组合物, 其中所述组合物适于早上施用。

[0373] 37. 根据项31至36中任一项所述的口服药物组合物, 其中所述组合物有效诱导睡眠至少连续八小时。

[0374] 38. 根据项31至37中任一项所述的口服药物组合物, 其中在进食后不到两小时施用的6g剂量的所述组合物具有大于 $230\text{hr} \cdot \mu\text{g}/\text{mL}$ 的平均 AUC_{inf} 和在进食后至少两小时以等分剂量在 t_0 和 $t_{4\text{h}}$ 施用的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液提供的平均 C_{max} 的从50%至140%的所述平均 C_{max} 。

[0375] 39. 根据项38所述的口服药物组合物, 其中所述平均 C_{max} 是在进食后至少两小时以等分剂量在 t_0 和 $t_{4\text{h}}$ 施用的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液提供的所述平均 C_{max} 的从80%至140%。

[0376] 40. 根据项38所述的口服药物组合物, 其中所述平均 C_{max} 是在进食后至少两小时以等分剂量在 t_0 和 $t_{4\text{h}}$ 施用的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液的第一峰值的所述平均 C_{max} 的从100%至150%。

[0377] 41. 根据项38所述的口服药物组合物, 其中所述平均 C_{max} 是在进食后至少两小时以等分剂量在 t_0 和 $t_{4\text{h}}$ 施用的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液的第二峰值的所述平均 C_{max} 的从80%至100%。

[0378] 42. 根据项38所述的口服药物组合物, 其中所述平均 C_{max} 是约 $50\mu\text{g}/\text{mL}$ 至约 $82\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

[0379] 43. 根据项42所述的口服药物组合物, 其中所述平均 C_{max} 是约 $64\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

[0380] 44. 根据项38所述的口服药物组合物, 其中当所述制剂在进食后约30分钟施用时, 所述平均 AUC_{inf} 是约 $242\text{hr} \cdot \mu\text{g}/\text{mL}$ 。

[0381] 45. 根据项38所述的口服药物组合物, 其中当所述制剂在进食后约2小时施用时, 所述平均 AUC_{inf} 是约 $273\text{hr} \cdot \mu\text{g}/\text{mL}$ 。

[0382] 46. 一种治疗有需要的患者中嗜睡症以及相关障碍和症状的方法, 包括:

[0383] 在进食后不到两小时施用包括 γ -羟基丁酸酯的口服药物组合物。

[0384] 47. 根据项46所述的方法, 其中所述组合物每日施用一次。

[0385] 48. 根据项47所述的方法, 其中所述组合物在晚上进食后施用。

[0386] 49. 根据项47所述的方法, 其中所述组合物在早上进食后施用。

[0387] 50. 根据项46至49中任一项所述的方法, 其中所述组合物在进食期间施用, 在进食后立即施用、在进食后长达30分钟施用、在进食后长达1小时施用、在进食后长达1.5小时施用或在进食后长达2小时施用。

[0388] 51. 根据项46至50中任一项所述的方法, 其中所述组合物有效诱导睡眠至少连续六小时。

[0389] 52. 根据项46至51中任一项所述的方法, 其中所述组合物有效诱导睡眠至少连续八小时。

[0390] 53. 根据项46至52中任一项所述的方法, 其中所述组合物有效诱导睡眠至少连续十小时。

[0391] 54. 根据项46至53中任一项所述的方法, 其中所述组合物包括延长释放或延迟释放制剂的 γ -羟基丁酸酯。

[0392] 55. 根据项46至53中任一项所述的方法, 其中所述组合物包含修饰释放制剂的 γ -

羟基丁酸酯。

[0393] 56. 根据项46至55中任一项所述的方法, 其中所述组合物提供基本上相似的进食状态PK曲线和餐后2小时施用PK曲线。

[0394] 57. 根据项46至56中任一项所述的方法, 其中所述组合物在进食后不到两小时施用时提供的平均 AUC_{inf} 是所述组合物在进食后至少两小时施用时的所述平均 AUC_{inf} 的50% - 120%。

[0395] 58. 根据项46至57中任一项所述的方法, 其中所述组合物在进食后不到两小时施用时提供的平均 AUC_{inf} 是所述组合物在空腹施用时的所述平均 AUC_{inf} 的50% - 120%。

[0396] 59. 根据项46至58中任一项所述的方法, 其中所述组合物在进食后不到两小时施用时提供的平均 AUC_{inf} 是所述组合物在空腹施用时的所述平均 AUC_{inf} 的80% - 95%。

[0397] 60. 根据项46至59中任一项所述的方法, 其中所述组合物在进食后不到两小时施用时提供的平均 AUC_{inf} 是所述组合物在空腹施用时的所述平均 AUC_{inf} 的85% - 90%。

[0398] 61. 根据项46至60中任一项所述的方法, 其中所述组合物在进食后不到两小时施用时提供的平均 C_{max} 是所述组合物在进食后至少两小时施用时的所述平均 C_{max} 的50% - 120%。

[0399] 62. 根据项46至61中任一项所述的方法, 其中所述组合物在进食后不到两小时施用时提供的平均 C_{max} 是所述组合物在空腹施用时的所述平均 C_{max} 的50% - 120%。

[0400] 63. 根据项46至62中任一项所述的方法, 其中所述组合物在进食后不到两小时施用时提供的平均 C_{max} 是所述组合物在空腹施用时的所述平均 C_{max} 的55% - 80%。

[0401] 64. 根据项46至63中任一项所述的方法, 其中所述组合物在进食后不到两小时施用时提供的平均 C_{max} 是所述组合物在空腹施用时的所述平均 C_{max} 的60% - 75%。

[0402] 65. 根据项46至64中任一项所述的方法, 其中所述组合物提供剂量均衡的 C_{max} 。

[0403] 66. 根据项46至65中任一项所述的方法, 其中所述组合物不提供剂量倾泻。

[0404] 67. 根据项46至66中任一项所述的方法, 其中在施用后对患者的安全性或疗效没有显著降低。

[0405] 68. 根据项46至67中任一项所述的方法, 其中所述组合物提供的 AUC_{inf} 与在进食后至少两小时以等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液的 AUC_{inf} 生物等效。

[0406] 69. 根据项46至68中任一项所述的方法, 其中所述组合物提供的 C_{max} 小于在进食后至少两小时以等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液的所述 C_{max} 。

[0407] 70. 根据项46至69中任一项所述的方法, 其中所述组合物提供的 C_{max} 小于在进食后不到两小时以等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液的所述 C_{max} 。

[0408] 71. 根据项46至70中任一项所述的方法, 其中所述组合物提供的 C_{max} 比在进食后至少两小时以等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液的所述 C_{max} 小10% - 60%。

[0409] 72. 根据项46至71中任一项所述的方法, 其中所述组合物提供的 C_{max} 比在进食后不到两小时以等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液的所述 C_{max} 小10% - 60%。

[0410] 73. 根据项46至72中任一项所述的方法, 其中所述组合物提供当所述组合物在进

食后至少两小时施用与当所述组合物在进食后不到两小时施用之间的 $C_{\max}$ 变化,所述变化比在进食后至少两小时以等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液的所述 $C_{\max}$ 变化小10%-60%。

[0411] 74. 根据项46至73中任一项所述的方法,其中所述组合物提供当所述组合物在进食后至少两小时施用与当所述组合物在进食后不到两小时施用之间的 $C_{\max}$ 变化,所述变化比在进食后不到两小时以等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液的所述 $C_{\max}$ 变化小10%-60%。

[0412] 75. 根据项46至74中任一项所述的方法,其中所述组合物提供的AUC与在进食后至少两小时以等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液的所述AUC相比与剂量更成比例。

[0413] 76. 根据项46至75中任一项所述的方法,其中以等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的所述等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液是Xyrem®。

[0414] 77. 根据项46至76中任一项所述的方法,其中所施用的6g剂量的所述组合物已显示达到大于230hr* $\mu\text{g/mL}$ 的平均 AUC_{inf} 和在进食后至少两小时以等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液提供的所述平均 $C_{\max}$ 的从50%至140%的平均 $C_{\max}$ 。

[0415] 78. 根据项77所述的方法,其中所述平均 $C_{\max}$ 是在进食后约两小时以等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液提供的所述平均 $C_{\max}$ 的从80%至140%。

[0416] 79. 根据项77至78中任一项所述的方法,其中所述平均 $C_{\max}$ 是在进食后至少两小时以等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液的第一峰值的所述平均 $C_{\max}$ 的从100%至150%。

[0417] 80. 根据项77至79中任一项所述的方法,其中所述平均 $C_{\max}$ 是在进食后约两小时以等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液的第二峰值的所述平均 $C_{\max}$ 的从80%至100%。

[0418] 81. 根据项77至80中任一项所述的方法,其中所述平均 $C_{\max}$ 是约50 $\mu\text{g/mL}$ 至约82 $\mu\text{g/mL}$ 。

[0419] 82. 根据项81所述的方法,其中所述平均 $C_{\max}$ 是约64 $\mu\text{g/mL}$ 。

[0420] 83. 根据项77至82中任一项所述的方法,其中当所述制剂在进食后约30分钟施用时,所述平均 AUC_{inf} 是约242hr* $\mu\text{g/mL}$ 。

[0421] 84. 根据项77至82中任一项所述的方法,其中当所述配方在进食后约2小时施用时,所述平均 AUC_{inf} 是约273hr* $\mu\text{g/mL}$ 。

[0422] 85. 一种用于治疗嗜睡症、猝倒或白日过度嗜睡的口服药物组合物,包括适于每日施用一次的单位剂量的 γ -羟基丁酸酯,其中所述组合物与剂量成比例。

[0423] 86. 根据项85所述的口服药物组合物,其中所述组合物适于晚上施用。

[0424] 87. 根据项85所述的口服药物组合物,其中所述组合物适于早上施用。

[0425] 88. 根据项85至87中任一项所述的口服药物组合物,其中所述组合物在所述组合物的4.5g、7.5g和9g剂量上与剂量成比例。

[0426] 89. 根据项85至88中任一项所述的口服药物组合物,其中所述组合物的所述 $C_{\max}$ 在所述组合物的4.5g、7.5g和9g剂量上是成比例的。

[0427] 90. 根据项85至89中任一项所述的口服药物组合物,其中所述组合物以1至1.3的

因子与剂量成比例。

[0428] 91. 根据项88至90中任一项所述的口服药物组合物, 其中在增加的剂量上, 中位 T_{max} 在约1.5和2小时之间。

[0429] 92. 根据项88至97中任一项所述的口服药物组合物, 其中在增加的剂量上, 所述平均 C_{max} 在约42.9和84.5 $\mu\text{g/mL}$ 之间。

[0430] 93. 根据项88至92中任一项所述的口服药物组合物, 其中对于所述4.5、7.5和9g剂量, 所述平均 AUC_{inf} 分别为约191、358和443 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 。

[0431] 94. 根据项88至93中任一项所述的口服药物组合物, 其中对于所述4.5、7.5和9g剂量, 8小时的平均浓度分别为约4.8、19.7和25.5 $\mu\text{g/mL}$ 。

[0432] 95. 一种治疗有需要的患者中嗜睡症以及相关障碍和症状的方法, 包括:

[0433] 每日施用包含 γ -羟基丁酸酯的口服药物组合物一次, 其中所述组合物与剂量成比例。

[0434] 96. 根据项95所述的方法, 其中所述组合物在晚上施用。

[0435] 97. 根据项95所述的方法, 其中所述组合物在早上施用。

[0436] 98. 根据项95至97中任一项所述的方法, 其中所述组合物在所述组合物的4.5g、7.5g和9g剂量上与剂量成比例。

[0437] 99. 根据项95至98中任一项所述的方法, 其中所述组合物的 C_{max} 在所述组合物的4.5g、7.5g和9g剂量上成比例。

[0438] 100. 根据项95至99中任一项所述的方法, 其中所述组合物以1至1.3的因子与剂量成比例。

[0439] 101. 根据项98至100中任一项所述的方法, 其中在增加的剂量上, 中位 T_{max} 在约1.5和2小时之间。

[0440] 102. 根据项98至101中任一项所述的方法, 其中在增加的剂量上, 所述平均 C_{max} 在约42.9和84.5 $\mu\text{g/mL}$ 之间。

[0441] 103. 根据项98至102中任一项所述的方法, 其中对于所述4.5、7.5和9g剂量, 所述平均 AUC_{inf} 分别为约191、358和443 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 。

[0442] 104. 根据项98至103中任一项所述的方法, 其中对于所述4.5、7.5和9g剂量, 8小时的平均浓度分别为约4.8、19.7和25.5 $\mu\text{g/mL}$ 。

[0443] 105. 一种用于治疗嗜睡症、猝倒或白日过度嗜睡的口服药物组合物, 包括单位剂量的 γ -羟基丁酸酯, 适于每日施用一次, 其中在 C_{max} 时间段期间, 大多数不良事件(AE)发生在 T_{max} 附近。

[0444] 106. 根据项105所述的口服药物组合物, 其中大多数AE发生在给药后1.5-2小时。

[0445] 107. 根据项105或106所述的口服药物组合物, 其中所述口服药物组合物在进食后不到两小时施用比所述口服药物组合物在进食后至少两小时施用导致更少的AE。

[0446] 108. 根据项105至107中任一项所述的口服药物组合物, 其中所述口服药物组合物与以等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液相比具有更有利的安全性特征。

[0447] 109. 根据项105至108中任一项所述的口服药物组合物, 其中每日施用所述口服药物组合物一次与以等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液相比导致更少

的AE。

[0448] 110.一种治疗有需要的患者中嗜睡症以及相关障碍和症状的方法,包括:

[0449] 每日施用包括 γ -羟基丁酸酯的药物组合物一次,其中大多数AE在 $C_{\max}$ 时间段期间发生在 $T_{\max}$ 附近。

[0450] 111.根据项110所述的方法,其中大多数AE发生在给药后1.5-2小时。

[0451] 112.根据项110或111所述的方法,其中所述口服药物组合物在进食后不到两小时施用比所述口服药物组合物在进食后至少两小时施用导致更少的AE。

[0452] 113.根据项110至112中任一项所述的方法,其中所述口服药物组合物与以等剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用的等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液相比具有更有利的安全性特征。

[0453] 114.根据项110至113中任一项所述的方法,其中每日施用所述口服药物组合物一次与以等分剂量在 t_0 和 t_{4h} 施用等剂量的羟丁酸钠速释液体溶液相比导致更少的AE。

[0454] 115.根据项110至114中任一项所述的方法,其中与多于每日一次的频率施用的等剂量的速释羟丁酸钠制剂相比,在所述口服药物组合物施用后8小时、12小时、16小时、20小时、24小时和/或48小时时间段内AE的量减少。

[0455] 116.一种减少嗜睡症、猝倒或白日过度嗜睡患者的不良事件(AE)量的方法,包括:

[0456] 每日施用包括 γ -羟基丁酸酯的口服药物组合物一次,其中所述 γ -羟基丁酸酯组合物比多于每日一次的频率施用的等剂量的速释羟丁酸钠制剂相比具有更少的 $C_{\max}$ 时间段。

[0457] 117.根据项116所述的方法,其中与多于每日一次的频率施用的速释羟丁酸钠制剂相比,施用所述 γ -羟基丁酸酯组合物在8小时、12小时、16小时、20小时、24小时和/或48小时时间段内导致更少的不良事件和更少的 $C_{\max}$ 时间段。

[0458] 118.根据项116或117所述的方法,其中所述 γ -羟基丁酸酯组合物与多于每日一次的频率施用的速释羟丁酸钠制剂相比具有优异的安全性特征。

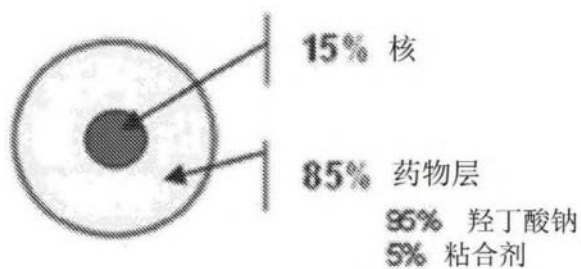


图1A



图1B

平均PK曲线

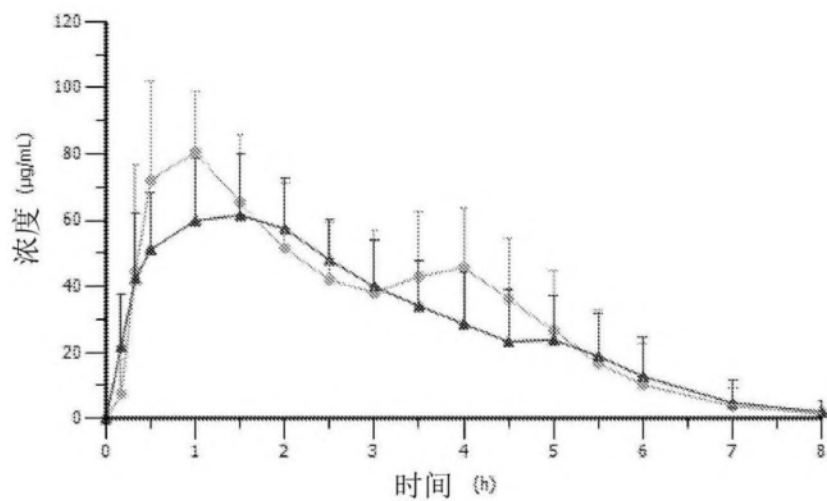


图2A

个体PK曲线

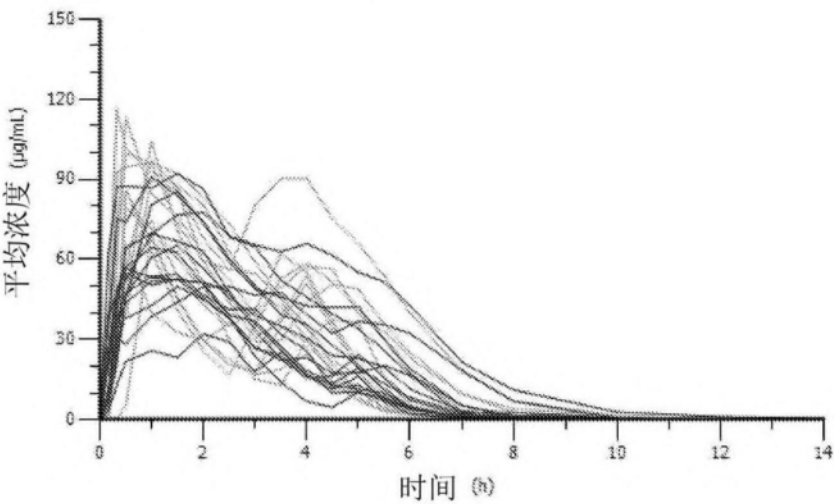


图2B

IR (单一 3g)

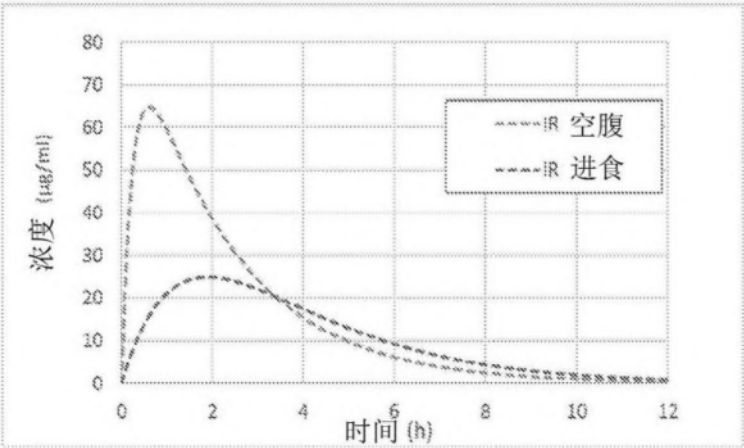


图3A

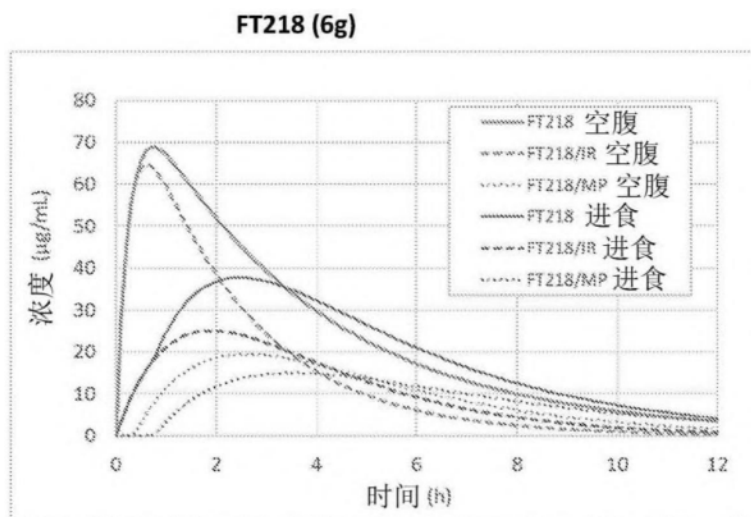


图3B

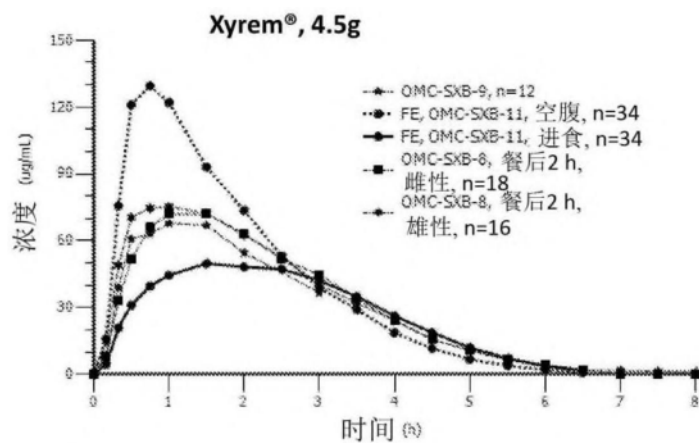


图4A

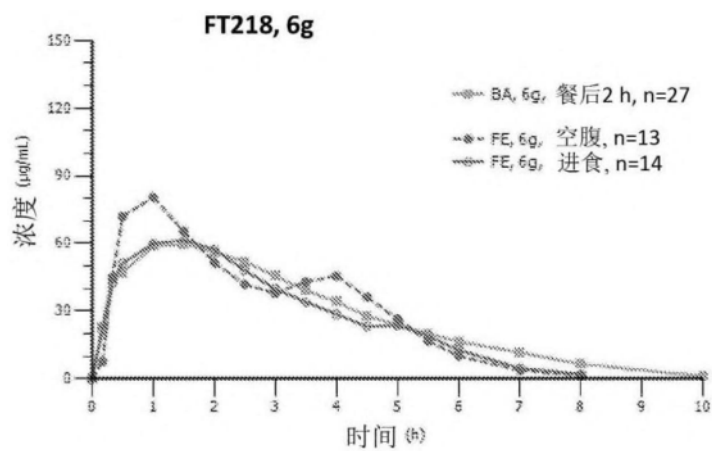


图4B

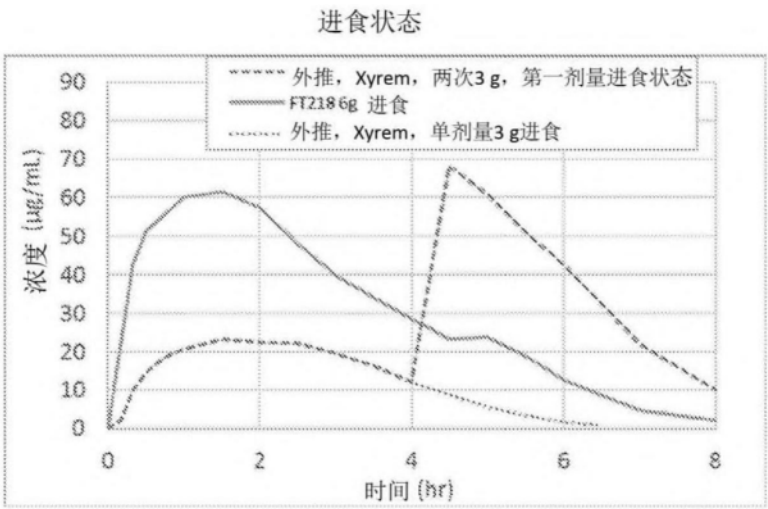


图5A

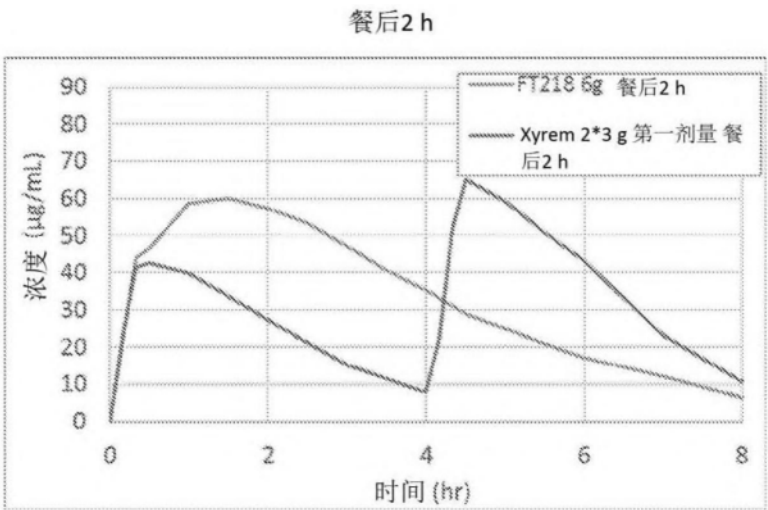


图5B

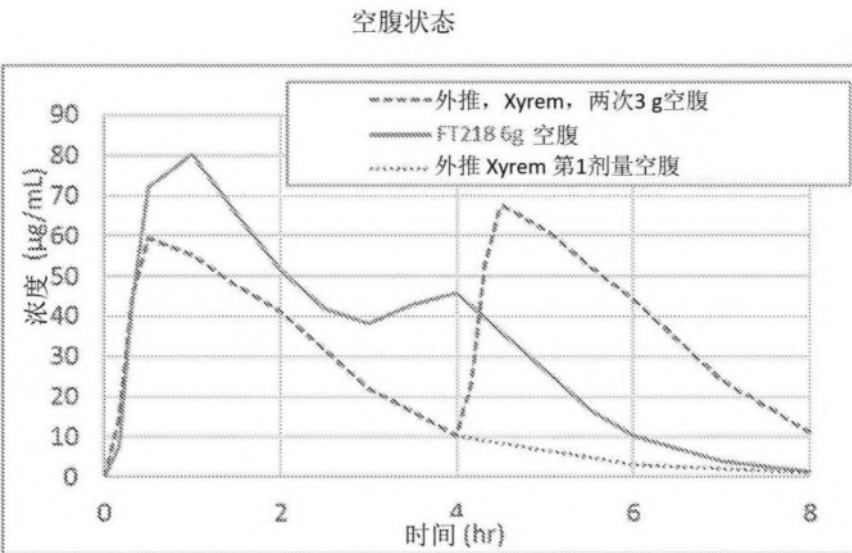


图5C

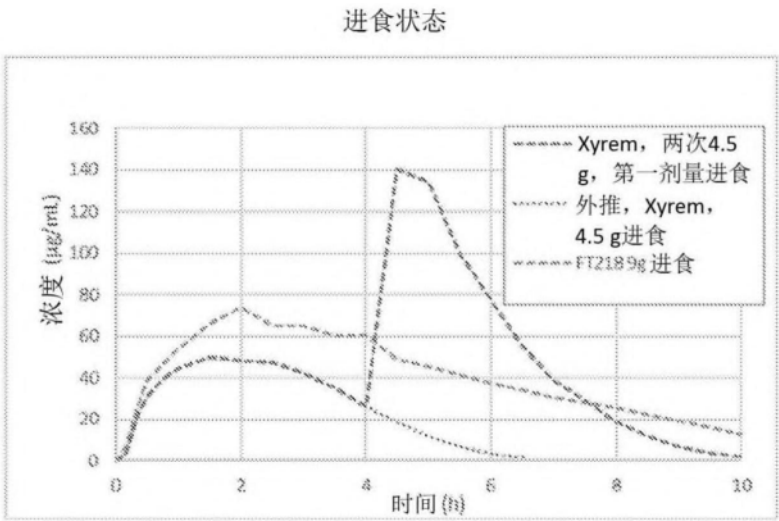


图6A

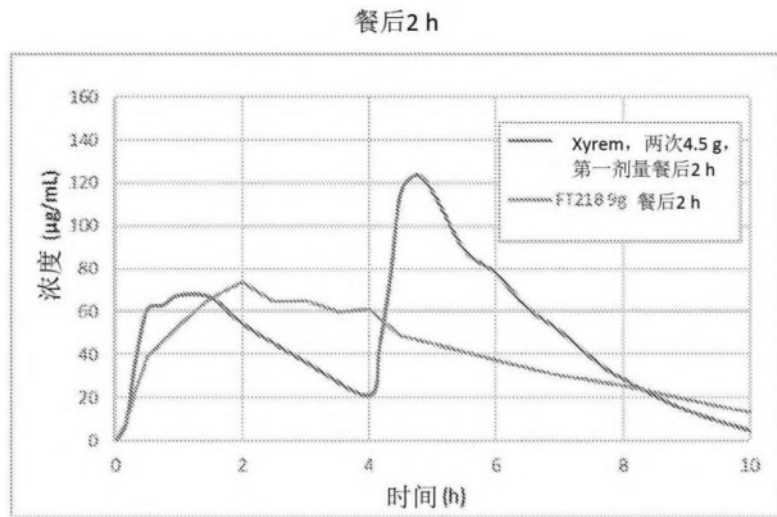


图6B

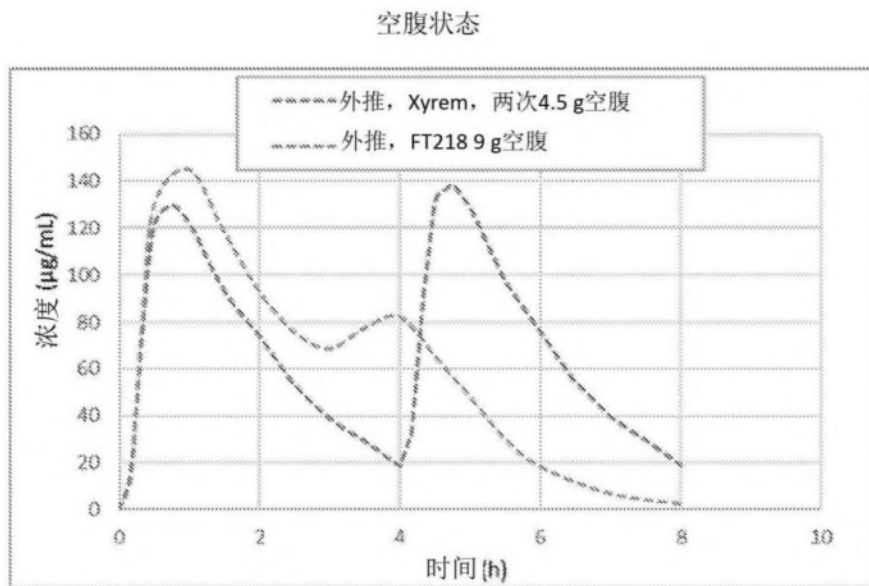


图6C

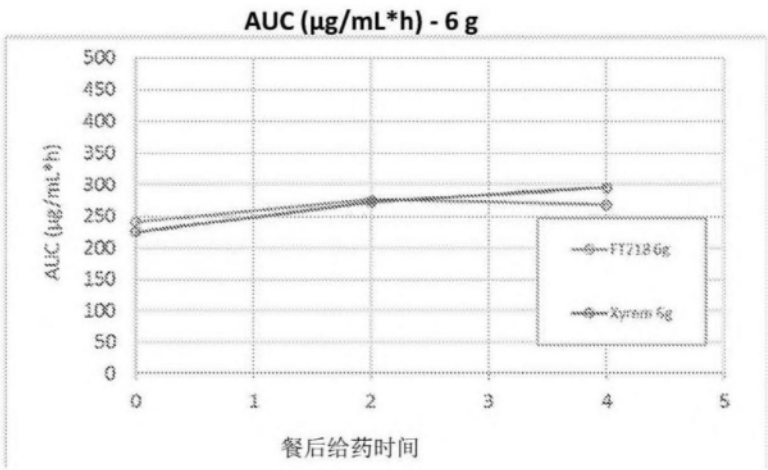


图7A

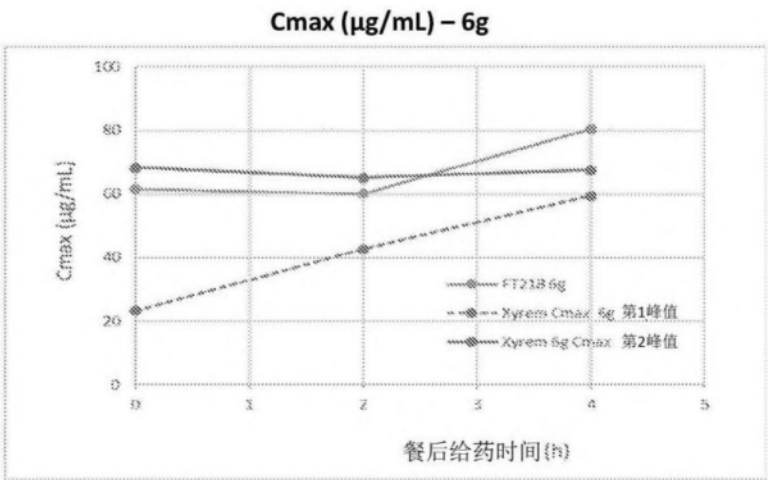


图7B

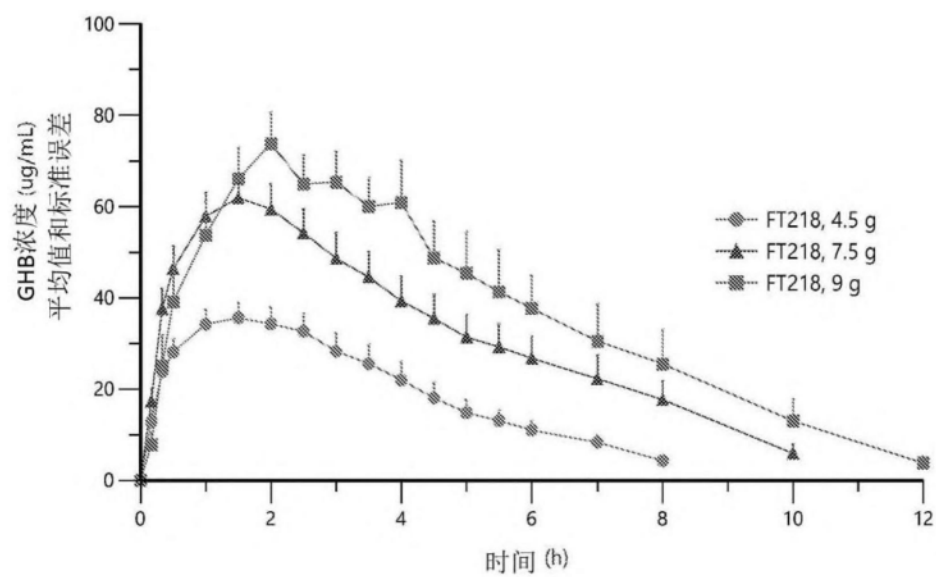


图8