

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6215347号
(P6215347)

(45) 発行日 平成29年10月18日 (2017.10.18)

(24) 登録日 平成29年9月29日 (2017.9.29)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K	31/19	(2006.01)	A 6 1 K	31/19	
A 6 1 K	9/08	(2006.01)	A 6 1 K	9/08	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	1 0 1
A 6 1 P	25/20	(2006.01)	A 6 1 P	25/20	
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	

請求項の数 60 (全 38 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-547980 (P2015-547980)
 (86) (22) 出願日 平成25年12月13日 (2013.12.13)
 (65) 公表番号 特表2016-503762 (P2016-503762A)
 (43) 公表日 平成28年2月8日 (2016.2.8)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/074954
 (87) 国際公開番号 W02014/093791
 (87) 国際公開日 平成26年6月19日 (2014.6.19)
 審査請求日 平成28年12月12日 (2016.12.12)
 (31) 優先権主張番号 61/737,695
 (32) 優先日 平成24年12月14日 (2012.12.14)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 515226179
 ジャズ ファーマシューティカルス アイ
 ルランド リミテッド
 アイルランド国 ダブリン 4 フォース
 フロア コノート ハウス ワン バー
 リングトン ロード
 (74) 代理人 100097456
 弁理士 石川 徹
 (72) 発明者 クラーク ビー. オールフィン
 アメリカ合衆国 ワシントン州 9813
 6 シアトル エスダブリュー ケンヨン
 4128

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ガンマ-ヒドロキシ酪酸塩組成物及び疾患の治療のためのその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ガンマ ヒドロキシ酪酸 (GHB) の塩の混合物を含むGHBの医薬組成物であって、該混合物が、ガンマ ヒドロキシ酪酸のナトリウム塩 (Na・GHB)、ガンマ ヒドロキシ酪酸のカリウム塩 (K・GHB)、ガンマ ヒドロキシ酪酸のマグネシウム塩 (Mg・(GHB)₂)、及びガンマ ヒドロキシ酪酸のカルシウム塩 (Ca・(GHB)₂) からなる群から選択される3以上の塩を含む、前記医薬組成物。

【請求項 2】

前記混合物が、Na・GHB、K・GHB、Mg・(GHB)₂、及びCa・(GHB)₂を含む、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記Na・GHB塩が、5%~10%、10%~15%、15%~20%、20%~25%、25%~30%、30%~35%、又は35%~40%の重量/重量パーセントで存在する、請求項2記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記K・GHB塩が、10%~15%、15%~20%、20%~25%、25%~30%、30%~35%、又は35%~40%の重量/重量パーセントで存在する、請求項2記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記Mg・(GHB)₂塩が、5%~10%、10%~15%、15%~20%、20%~25%、又は25%~30%の重量/重量パーセントで存在する、請求項2記載の医薬組成物。

【請求項 6】

10

20

前記Ca・(GHB)₂塩が、20%～25%、25%～30%、30%～35%、35%～40%、40%～45%、45%～50%、50%～55%、55%～60%、60%～65%、65%～70%、70%～75%、又は75%～80%の重量/重量パーセントで存在する、請求項2記載の医薬組成物。

【請求項7】

前記混合物が、Na・GHB、K・GHB、及びCa・(GHB)₂を含む、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記Na・GHB塩が、5%～40%の重量/重量パーセントで存在し、前記K・GHB塩が、10%～40%の重量/重量パーセントで存在し、及び前記Ca・(GHB)₂塩が、20%～80%の重量/重量パーセントで存在する、請求項7記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記混合物が、K・GHB、Mg・(GHB)₂、及びCa・(GHB)₂を含む、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項10】

前記K・GHB塩が、10%～50%の重量/重量パーセントで存在し、前記Mg・(GHB)₂塩が、20%～60%の重量/重量パーセントで存在し、及び前記Ca・(GHB)₂塩が、10%～40%の重量/重量パーセントで存在する、請求項9記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記GHB塩混合物の250 mg/mL～750 mg/mLの水溶液を含み、ここで、前記組成物が、7.0～9.0のpHを有し、かつ化学的に安定であり、微生物の増殖に抵抗性があり、かつ保存料を含まない、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項12】

さらにpH調整剤又は緩衝剤を含む、請求項11記載の医薬組成物。

【請求項13】

前記pH調整剤又は緩衝剤が、酸である、請求項12記載の医薬組成物。

【請求項14】

前記酸が、無機酸又は有機酸であり、リンゴ酸、クエン酸、酢酸、ホウ酸、乳酸、塩酸、リン酸、硫酸、スルホン酸、及び硝酸からなる群から選択される、請求項13記載の医薬組成物。

【請求項15】

液剤として製剤化されている、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記製剤が、化学的に安定で微生物の増殖に抵抗性があり、かつ、保存料を含まない、請求項15記載の医薬組成物。

【請求項17】

経口投与に適している、請求項15記載の医薬組成物。

【請求項18】

前記GHBの濃度が、300 mg/ml～750 mg/mlである、請求項15記載の医薬組成物。

【請求項19】

医薬として許容し得る担体又は賦形剤；pH仲介化合物若しくは作用剤、調整化合物若しくは作用剤、又は緩衝化合物若しくは作用剤；着色料又は着香剤；溶媒；グリセロール；グリコール；油；抗菌剤又は抗真菌剤；抗生物質；抗ヒスタミン剤；又は甘味料の1以上をさらに含む、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項20】

前記GHB塩の混合物のオキシベート等価物当たりの分子量が、ナトリウムオキシベートの製剤と同じである、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項21】

前記混合物が、ガンマ ヒドロキシ酪酸のカルシウム塩(Ca・(GHB)₂)、ガンマ ヒドロキシ酪酸のマグネシウム塩(Mg・(GHB)₂)、並びにガンマ ヒドロキシ酪酸のナトリウム塩(Na・GHB)及びガンマ ヒドロキシ酪酸のカリウム塩(K・GHB)からなる群から選択される1以上の塩を含む、請求項1記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 2 2】

Na・GHB塩が、5%～10%の重量/重量パーセントで存在する、請求項21記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

K・GHB塩が、10%～15%、15%～20%、20%～25%、25%～30%、30%～35%、又は35%～40%の重量/重量パーセントで存在する、請求項21記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

前記Mg・(GHB)₂塩が、5%～10%、10%～15%、15%～20%、20%～25%、又は25%～30%の重量/重量パーセントで存在する、請求項21記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

前記Ca・(GHB)₂塩が、20%～25%、25%～30%、30%～35%、35%～40%、40%～45%、45%～50%、又は50%～55%の重量/重量パーセントで存在する、請求項21記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

前記混合物が、Mg・(GHB)₂、Na・GHB、及びCa・(GHB)₂を含む、請求項21記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

前記Na・GHB塩が、5%～10%の重量/重量パーセントで存在し、前記Mg・(GHB)₂塩が、20%～25%の重量/重量パーセントで存在し、及び前記Ca・(GHB)₂塩が、40%～50%の重量/重量パーセントで存在する、請求項26記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

前記混合物が、K・GHB、Mg・(GHB)₂、及びCa・(GHB)₂を含む、請求項21記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

前記K・GHB塩が、10%～40%の重量/重量パーセントで存在し、前記Mg・(GHB)₂塩が、20%～30%の重量/重量パーセントで存在し、及び前記Ca・(GHB)₂塩が、40%～55%の重量/重量パーセントで存在する、請求項28記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

前記K・GHB、Mg・(GHB)₂、及びCa・(GHB)₂の塩が、それぞれ33%：42%：25%の重量/重量パーセント比で存在する、請求項28記載の医薬組成物。

【請求項 3 1】

前記GHB塩混合物の250 mg/mL～750 mg/mLの水溶液を含み、ここで、前記組成物が、7.0～9.0のpHを有し、かつ化学的に安定であり、微生物の増殖に抵抗性があり、かつ保存料を含まない、請求項21記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

さらにpH調整剤又は緩衝剤を含む、請求項31記載の医薬組成物。

【請求項 3 3】

前記pH調整剤又は緩衝剤が、酸である、請求項32記載の医薬組成物。

【請求項 3 4】

前記酸が、無機酸又は有機酸であり、リンゴ酸、クエン酸、酢酸、ホウ酸、乳酸、塩酸、リン酸、硫酸、スルホン酸、及び硝酸からなる群から選択される、請求項33記載の医薬組成物。

【請求項 3 5】

液剤として製剤化されている、請求項21記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】

前記製剤が、化学的に安定で微生物の増殖に抵抗性があり、かつ、保存料を含まない、請求項35記載の医薬組成物。

【請求項 3 7】

経口投与に適している、請求項35記載の医薬組成物。

【請求項 3 8】

前記製剤が、化学的に安定で微生物の増殖に抵抗性があり、かつ、少なくとも1の保存

10

20

30

40

50

料を含む、請求項35記載の医薬組成物。

【請求項 3 9】

ガンマ ヒドロキシ酪酸 (GHB) の2以上の塩の混合物を製造するための方法であって、ガンマブチロラクトン (GBL) を、水酸化ナトリウム (NaOH)、水酸化カリウム (KOH)、水酸化マグネシウム ($\text{Mg}(\text{OH})_2$)、及び水酸化カルシウム ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) からなる群から選択される2以上の塩基と、単一の反応容器内で、ガンマ ヒドロキシ酪酸のナトリウム塩 ($\text{Na} \cdot \text{GHB}$)、ガンマ ヒドロキシ酪酸のカリウム塩 ($\text{K} \cdot \text{GHB}$)、ガンマ ヒドロキシ酪酸のマグネシウム塩 ($\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$)、及びガンマ ヒドロキシ酪酸のカルシウム塩 ($\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$) からなる群から選択される2以上の塩の混合物を生成する条件下で接触させることを含む、前記方法。

10

【請求項 4 0】

前記GBLを、NaOH、KOH、 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 、及び $\text{Ca}(\text{OH})_2$ からなる群から選択される4つの塩基と接触させる、請求項39記載の方法。

【請求項 4 1】

前記GBLを、NaOH、KOH、 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 、及び $\text{Ca}(\text{OH})_2$ からなる群から選択される3つの塩基と接触させる、請求項39記載の方法。

【請求項 4 2】

前記GBLを、KOH、 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 、及び $\text{Ca}(\text{OH})_2$ と接触させる、請求項41記載の方法。

【請求項 4 3】

前記GBLを、KOH、 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 、及び $\text{Ca}(\text{OH})_2$ からなる群から選択される2つの塩基と接触させる、請求項39記載の方法。

20

【請求項 4 4】

前記接触が、前記塩基に前記GBLを加えることを含む、請求項39記載の方法。

【請求項 4 5】

前記接触が、前記GBLに前記塩基を加えることを含む、請求項39記載の方法。

【請求項 4 6】

前記混合物を生成する条件が、80 に調節されたウォーターバス中に少なくとも3時間、前記反応容器を置くことを含む、請求項39記載の方法。

【請求項 4 7】

前記混合物を濾過することをさらに含む、請求項39記載の方法。

30

【請求項 4 8】

前記塩の混合物のモル当量当たりの重量平均分子量が、126.09である、請求項39記載の方法。

【請求項 4 9】

任意に医薬として許容し得る担体中に、緩衝剤、甘味料、香味剤又は着色料の1以上を加えることをさらに含む、請求項39記載の方法。

【請求項 5 0】

GHBの2以上の塩の混合物を製造するための方法であって、

GBLを、NaOH、KOH、 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 、及び $\text{Ca}(\text{OH})_2$ からなる群から選択される2以上の塩基と、2つの反応容器内で、 $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{K} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 、及び $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ からなる群から選択される2以上の塩の混合物を生成する条件下で接触させることを含む、

40

前記GBLを、第一の反応容器内で、 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ と接触させ、かつ

前記GBLを、第二の反応容器内で、NaOH、KOH、及び $\text{Ca}(\text{OH})_2$ の1以上と接触させる、前記方法。

【請求項 5 1】

前記混合物が、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ と $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ を含む、請求項50記載の方法。

【請求項 5 2】

前記GBLを、NaOH、KOH、 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 、及び $\text{Ca}(\text{OH})_2$ からなる群から選択される3つの塩基と接触させる、請求項50記載の方法。

【請求項 5 3】

50

前記GBLを、KOH、 $Mg(OH)_2$ 、及び $Ca(OH)_2$ と接触させる、請求項52記載の方法。

【請求項54】

前記接触が、前記塩基に前記GBLを加えることを含む、請求項50記載の方法。

【請求項55】

前記接触が、前記GBLに前記塩基を加えることを含む、請求項50記載の方法。

【請求項56】

ナルコレプシーと診断された患者においてカタプレキシー又は日中睡気の治療に使用するための、請求項1～38のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項57】

線維筋痛症、無呼吸、睡眠時間妨害、ナルコレプシー、カタプレキシー、睡眠麻痺、入眠時幻覚、睡眠覚醒、不眠、及び夜間ミオクロヌスからなる群から選択されるGHBに応答する病態の治療に使用するための、請求項1～38のいずれか一項記載の医薬組成物。

10

【請求項58】

前記 $Na \cdot GHB$ 、 $K \cdot GHB$ 、 $Mg \cdot (GHB)_2$ 、及び $Ca \cdot (GHB)_2$ 塩が、それぞれ8%：32%：20%：40%の重量/重量パーセント比で存在する、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項59】

前記 $Na \cdot GHB$ 、 $K \cdot GHB$ 、 $Mg \cdot (GHB)_2$ 、及び $Ca \cdot (GHB)_2$ 塩が、それぞれ29%：31%：13%：27%の重量/重量パーセント比で存在する、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項60】

前記 $Na \cdot GHB$ 、 $K \cdot GHB$ 、 $Mg \cdot (GHB)_2$ 、及び $Ca \cdot (GHB)_2$ 塩が、それぞれ8%：23%：21%：48%の重量/重量パーセント比で存在する、請求項1記載の医薬組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(1. 相互参照)

本願は2012年12月14日出願の米国予備特許出願第61/737,695号の利益を請求し、その内容は全て参照により本明細書に組み込まれている。

【0002】

(2. 発明の技術分野)

本明細書では、ガンマ ヒドロキシ酪酸塩 (GHB) を含む医薬組成物及び製剤を提供する。好ましい実施態様において、該塩は、2種以上のタイプのカチオンを含む。また、本明細書では、該医薬組成物及び製剤を生産する方法、及び線維筋痛症及び睡眠障害を含む疾患の治療のためにそれらを使用する方法も提供する。そのような睡眠障害には、無呼吸症、睡眠時間妨害、ナルコレプシー、カタプレキシー、睡眠麻痺、入眠時幻覚、睡眠覚醒、不眠症、及び夜間ミオクロヌスを含む。

30

【背景技術】

【0003】

(3. 発明の背景)

ガンマ ヒドロキシ酪酸塩 (GHB) は、また「オキシベート」としても知られ、多くの人体組織に見出される催眠特性を有する内因性化合物である。例えば、GHBは哺乳類の脳及び他の組織に存在する。脳においては、最も高いGHB濃度は視床下部及び脳幹神経節に見出されており、かつGHBは神経伝達物質として機能すると仮定されている (Snead及びMorley, 1981, Brain Res. 227(4): 579-89を参照されたい。)。GHBの神経薬理効果は、脳内アセチルコリンの上昇、脳内ドーパミンの上昇、GABA-ケトグルタレートトランスアミナーゼの阻害、及び脳における酸素消費量低下の伴わないグルコースの利用の低下を含む。GHB治療は、ナルコレプシーの兆候や症状、すなわち、日中睡気、カタプレキシー、睡眠麻痺及び入眠時幻覚を十分に減少させる。さらに、GHBは全睡眠時間及びREM睡眠を上昇させ、REM潜時を低下させ、睡眠時無呼吸症を減少させ、かつ全身麻酔を改善する (例えば、米国特許第6,472,431号；第6,780,889号、第7,262,219号、第7,851,506号、第8,263,650号、及び第8,324,275号を参照されたい；それぞれについて、その全体を参照により本

40

50

明細書に組み込む。)。

【 0 0 0 4 】

ナトリウムオキシベート (Na・GHB) は、Xyrem (登録商標) として市販され、ナルコレプシーを有する患者における過度の日中睡気及びカタプレキシーの治療のために認可されている。また、Na・GHBは痛みを緩和し、及び線維筋痛症候群を有する患者の機能を改善し (Scharfらの文献、2003、J. Rheumatol. 30:1070 ; Russellらの文献、2009、Arthritis. Rheum. 60: 299を参照されたい。)、パーキンソン病を有する患者の過度の日中睡気及び疲労を寛解し、ミオクロヌス及び本態性振戦症を改善し、かつ遅発性ジスキネジー及び双極性障害を減少する効果があるとも報告されている (Ondoらの文献、2008、Arch. Neural. 65: 1337 ; Fruchtらの文献、2005、Neurology 65: 1967 ; Bernerの文献、2008、J. Clin. Psychiatry 69:862を参照されたい。)。

10

【 0 0 0 5 】

Xyrem (登録商標) は、ナルコレプシーを有する患者に使用され、該薬物を高水準で要求する、長期にわたり使用される製品である。該薬物からのナトリウムの摂取量は、患者の食事からのナトリウム摂取を有意に増加させ、それは高血圧、心臓病、腎臓病、又は卒中のリスクのある患者にとって望ましくない。さらに、安全の一般記録にもかかわらず、処方された通り使用された場合でもXyrem (登録商標) の中毒及び誤用のリスクがあり、発作、意識喪失、昏睡、及び死を含む重篤な医学的問題を引き起こし得る (例えば、2006年11月13日付のNDA番号021196のFDA製品ラベルを参照されたい。)。

20

【 0 0 0 6 】

Na・GHB以外のGHB塩については、ほとんど研究されておらず、本発明者らは複数の塩の任意の組み合わせについては認識していない (例えば、米国特許第4,393,236号 ; 第4,983,632号 ; 第6,472,431号、Ferris及びWentの文献、2012、Forensic Science International 216: 158-162)。

【 0 0 0 7 】

そのため、特に高血圧、心臓病、腎臓病、又は卒中のリスクのある患者において、ナトリウムの望ましくない副作用を最小化し、さらに他の塩の存在による追加の健康上の利益を提供するGHB製剤が求められている。そのような改変された製剤が患者に対し安全で、効果的で、一貫した投与量を提供するための良好な溶解性、安定性及び純度を提供し、また、許容し得る薬物力学的、薬物運動学的特性も示すことが望まれている。

30

【発明の概要】

【 0 0 0 8 】

(4 . 発明の概要)

本明細書ではGHBに応答性の病態、例えば線維筋痛症、及び無呼吸症、睡眠時間妨害、ナルコレプシー、カタプレキシー、睡眠麻痺、入眠時幻覚、睡眠覚醒、不眠症、及び夜間ミオクロヌス等の睡眠障害を治療するのに有用なガンマ ヒドロキシ酪酸塩 (GHB) を含む、医薬組成物を提供する。

【 0 0 0 9 】

特定の実施態様において、本明細書で提供される医薬組成物はナトリウム含有量が低く、それらを高血圧、心臓病、若しくは腎臓病の患者、又は卒中のリスクのある患者の治療に特に適している。

40

【 0 0 1 0 】

一態様において、本明細書で提供されるのは、GHB塩の混合物を含む医薬組成物であり、ここで、該混合物はヒドロキシ酪酸のナトリウム塩 (Na・GHB)、ガンマ ヒドロキシ酪酸のカリウム塩 (K・GHB)、ガンマ ヒドロキシ酪酸のマグネシウム塩 (Mg・(GHB)₂)、及びガンマ ヒドロキシ酪酸のカルシウム塩 (Ca・(GHB)₂) からなる群から選択される2以上の塩を含む。

【 0 0 1 1 】

特定の実施態様において、該医薬組成物は、Na・GHB、K・GHB、Mg・(GHB)₂、及びCa・(GHB)₂を含む。特定の実施態様において、該Na・GHB塩は約5%~約10%、約10%~約15%

50

、約15%～約20%、約20%～約25%、約25%～約30%、約30%～約35%、又は約35%～約40%の重量/重量パーセントで存在する。特定の実施態様において、該Na・GHB塩は約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、又は約40%の重量/重量パーセントで存在する。特定の実施態様において、該K・GHB塩は、約10%～約15%、約15%～約20%、約20%～約25%、約25%～約30%、約30%～約35%、及び約35%～約40%の重量/重量パーセントで存在する。特定の実施態様において、該K・GHB塩は、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、又は約40%の重量/重量パーセントで存在する。特定の実施態様において、該Mg・(GHB)₂塩は、約5%～10%、約10%～約15%、約15%～約20%、約20%～約25%、又は約25%～約30%の重量/重量パーセントで存在する。特定の実施態様において、該Mg・(GHB)₂塩は、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、又は約30%の重量/重量パーセントで存在する。特定の実施態様において、該Ca・(GHB)₂塩は、約20%～約25%、又は約25%～約30%、約30%～約35%、約35%～約40%、約40%～約45%、約45%～約50%、約50%～約55%、約55%～約60%、約60%～約65%、約65%～約70%、約70%～約75%、又は約75%～約80%の重量/重量パーセントで存在する。特定の実施態様において、該Ca・(GHB)₂塩は、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、又は約80%の重量/重量パーセントで存在する。特定の実施態様において、該Na・GHB塩は、約5%～約40%の重量/重量パーセントで存在し、該K・GHB塩は、約10%～約40%の重量/重量パーセントで存在し、該Mg・(GHB)₂塩は、約5%～約30%の重量/重量パーセントで存在し、及び該Ca・(GHB)₂塩は、約20%～約80%の重量/重量パーセントで存在する。特定の実施態様において、該Na・GHB、K・GHB、Mg・(GHB)₂、及びCa・(GHB)₂塩は、それぞれ約8%：32%：20%：40%の重量/重量パーセント比で存在する。特定の実施態様において、該Na・GHB、K・GHB、Mg・(GHB)₂、及びCa・(GHB)₂塩は、それぞれ約29%：31%：13%：27%の重量/重量パーセント比で存在する。特定の実施態様において、該Na・GHB、K・GHB、Mg・(GHB)₂、及びCa・(GHB)₂塩は、それぞれ約8%：23%：21%：48%の重量/重量パーセント比で存在する。

【0012】

特定の実施態様において、該医薬組成物はNa・GHB、K・GHB、Mg・(GHB)₂、及びCa・(GHB)₂からなる群から選択されるいずれか3つの塩の混合物を含む。

【0013】

特定の実施態様において、該医薬組成物はNa・GHB、K・GHB、及びCa・(GHB)₂を含む。特定の実施態様において、該Na・GHB塩は、約5%～40%の重量/重量パーセントで存在し、該K・GHB塩は約10%～約40%の重量/重量パーセントで存在し、及び該Ca・(GHB)₂塩は、約20%～約80%の重量/重量パーセントで存在する。特定の実施態様において、該Na・GHB、K・GHB、及びCa・(GHB)₂塩は、それぞれ約11%：39%：50%の重量/重量パーセント比で存在する。

【0014】

特定の実施態様において、該医薬組成物はK・GHB、Mg・(GHB)₂、及びCa・(GHB)₂を含む。特定の実施態様において、該K・GHB塩は約10%～約50%の重量/重量パーセントで存在し、該Mg・(GHB)₂塩は約20%～60%の重量/重量パーセントで存在し、かつ該Ca・(GHB)₂塩は、約10%～40%の重量/重量パーセントで存在する。特定の実施態様において、該K・GHB、Mg・(GHB)₂、及びCa・(GHB)₂塩は、それぞれ約33%：42%：25%の重量/重量パーセント比で存在する。

【0015】

特定の実施態様において、該医薬組成物は約500 mg/mLのGHB塩の混合物の水性溶液を含み、ここで、該組成物はpHが約7.0～約9.0であり、かつ該組成物は化学的に安定で、かつ微生物の増殖に抵抗性であり、かつ該組成物は保存料を含まない。特定の実施態様において、該医薬組成物はpHが約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、又は約9.0である。特定の実施態様において、該組成物はpHが約7.0～約9.0、約7.0～約8.5、約7.3～約8.5、又は約7.5～約9.0である。特定の実施態様において、該組成物はpHが約7.3～約8.5である。特定の実施態様において、該医薬組成物はpH調整剤又は緩衝剤を

10

20

30

40

50

さらに含む。特定の実施態様において、該pH調整剤又は緩衝剤は酸である。特定の実施態様において、該酸は無機酸又は有機酸である。特定の実施態様において、該酸はリンゴ酸、クエン酸、酢酸、ホウ酸、乳酸、塩酸、リン酸、硫酸、スルホン酸、及び硝酸からなる群から選択される。特定の実施態様において、該酸はリンゴ酸である。

【0016】

特定の実施態様において、該医薬組成物は液剤として製剤化される。特定の実施態様において、該製剤は化学的に安定で、かつ微生物の増殖に抵抗性であり、保存料を含まない。特定の実施態様において、ガンマ ブチロラセトン (GBL) の水準は、製剤の0.1%以下である。特定の実施態様において、該製剤は経口投与に適している。特定の実施態様において、該製剤は、香味剤をさらに含む。特定の実施態様において、該製剤は単一又は複数回投薬計画で投与される。

10

【0017】

他の態様において、本明細書で提供されるのは、本明細書に開示される該医薬組成物又は製剤を投与することを含む治療方法である。

【0018】

特定の実施態様において、該方法はナルコレプシーと診断された患者においてカタブレキシ又は日中睡気を治療するものである。特定の実施態様において、該方法はGHBにตอบสนองする病態、例えば、線維筋痛症及び無呼吸症、睡眠時間妨害、ナルコレプシー、カタブレキシ、睡眠麻痺、入眠時幻覚、睡眠覚醒、不眠症、及び夜間ミオクロヌスのような睡眠障害を治療するものである。特定の実施態様において、ナルコレプシーと診断された該患者は高血圧、心臓病、腎臓病、又は卒中のリスクがあると診断されている。

20

【0019】

特定の実施態様において、該方法は複数回投薬計画による該製剤の経口投与を含む。特定の実施態様において、該複数回投薬計画は：(i) 約500 mg/mLのガンマ ヒドロキシ酪酸塩の混合物を含む水溶液を水性媒質で希釈し、約2.25～約4.5 gの塩の混合物である第1の服薬分を提供すること；(ii) 約500 mg/mLのガンマ ヒドロキシ酪酸塩の混合物を含む水溶液を水性媒質で希釈し、約2.25～約4.5 gの塩の混合物である第2の服薬分を提供すること；(iii) ナルコレプシーを有する患者に最初の睡眠の開始する前1時間以内に第1の服薬分を経口投与すること；及び(iv) ナルコレプシーを有する該患者に最初の睡眠の開始から2.5～4時間以内に第2の服薬分を経口投与すること、を含む。

30

【0020】

特定の実施態様において、該複数回投薬計画は：(i) 約500 mg/mLのガンマ ヒドロキシ酪酸塩の混合物を含む水溶液を水性媒質で希釈し、約1.0～約4.5 gの塩の混合物である第1の服薬分を提供すること；(ii) 約500 mg/mLのガンマ ヒドロキシ酪酸塩の混合物を含む水溶液を水性媒質で希釈し、約1.0～約4.5 gの塩の混合物である第2の服薬分を提供すること；(iii) ナルコレプシーを有する患者に最初の睡眠の開始する前1時間以内に第1の服薬分を経口投与すること；及び(iv) ナルコレプシーを有する該患者に最初の睡眠の開始から2.5～4時間以内に第2の服薬分を経口投与すること、を含む。

【0021】

他の態様において、本明細書で提供されるのは、本明細書に開示される該医薬組成物を生産する方法である。

40

【0022】

特定の実施態様において、該生産方法は、例えば、GBLを水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、及び水酸化カルシウムからなる群から選択される1以上の塩基と反応させることを含む。特定の実施態様において、該反応は単一容器中で行われる。特定の実施態様において、該反応は、複数容器中で行われ、該産物は引き続き混合される。

【図面の簡単な説明】

【0023】

(5. 図面の簡単な説明)

50

【図1】生理食塩水、Xyrem（登録商標）溶液（ナトリウムオキシベート）並びに実施例1及び5でそれぞれ開示される塩の混合物A及びGに対するCD-1マウスの消化管運動の試験の結果を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0024】

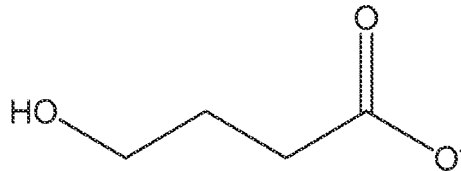
（6．発明の詳細な説明）

（6.1 定義）

本明細書で使用される場合、「ガンマ ヒドロキシ酪酸塩」（GHB）又は「オキシベート」という用語は、ガンマ ヒドロキシ酪酸の負荷電形又はアニオン形（共役塩基）を意味する。理論に制限されることなく、GHBは以下の構造を有すると信じられている：

10

【化1】



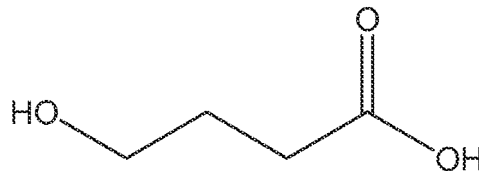
。

【0025】

本明細書で使用される場合、「ガンマ ヒドロキシ酪酸」という用語は、ガンマ ヒドロキシ酪酸塩のプロトン化形（共役酸）を意味する。理論に制限されることなく、ガンマ ヒドロキシ酪酸は以下の構造を有すると信じられている：

20

【化2】



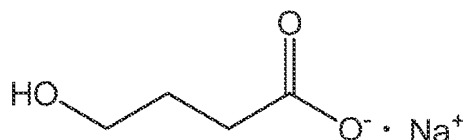
。

【0026】

本明細書で使用される場合、「ガンマ ヒドロキシ酪酸ナトリウム」（Na・GHB）又は「ナトリウムオキシベート」（Na・oxybate）という用語は、分子量126.09のガンマ ヒドロキシ酪酸のナトリウム塩形を意味する。いかなる理論にも制限されることなく、Na・GHBは以下の構造を有すると信じられている：

30

【化3】



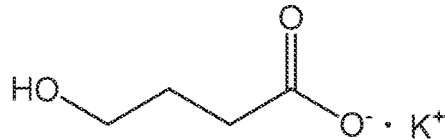
40

。

【0027】

本明細書で使用される場合、「ガンマ ヒドロキシ酪酸カリウム」（K・GHB）又は「カリウムオキシベート」（K・oxybate）という用語は分子量142.19のガンマ ヒドロキシ酪酸のカリウム塩形を意味する。いかなる理論にも制限されることなく、K・GHBは以下の構造を有すると信じられている：

【化 4】



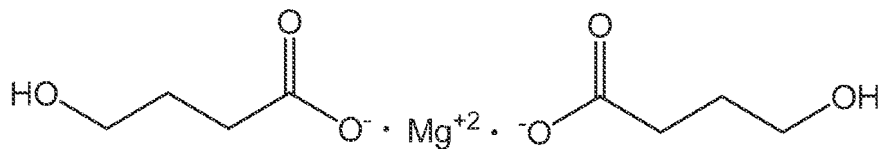
。

【 0 0 2 8 】

本明細書で使用される場合、「ガンマ ヒドロキシ酪酸マグネシウム」($\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$)又は「マグネシウムオキシベート」($\text{Mg} \cdot \text{oxybate}$)という用語は、分子量230.50のガンマ ヒドロキシ酪酸のマグネシウム塩形を意味する。理論に制限されることなく、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ は以下の構造を有すると信じられている：

10

【化 5】



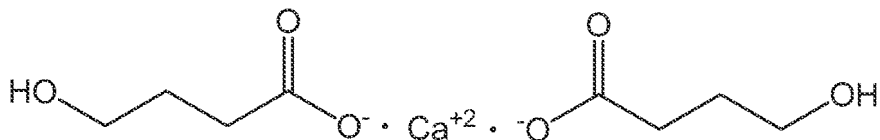
。

【 0 0 2 9 】

本明細書で使用される場合、「ガンマ ヒドロキシ酪酸カルシウム」($\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$)又は「カルシウムオキシベート」($\text{Ca} \cdot \text{oxybate}$)という用語は分子量246.27のガンマ ヒドロキシ酪酸のカルシウム塩形を意味する。理論に制限されることなく、 $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ は以下の構造を有すると信じられている：

20

【化 6】



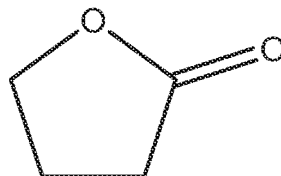
30

。

【 0 0 3 0 】

本明細書で使用される場合、「ガンマ ブチロラクトン」(GBL)という用語は、無色の油状液体を意味する。理論に制限されることなく、GBLは以下の構造を有すると信じられている：

【化 7】



40

。

【 0 0 3 1 】

本明細書で使用される場合、「患者」という用語は哺乳類、特にヒトを意味する。

【 0 0 3 2 】

「治療する」、「治療すること」、又は「治療」という用語は、本明細書で使用される場合、疾患及び/又はその付随する症状を寛解し、又は阻止する方法を意味する。

【 0 0 3 3 】

50

本明細書で使用される場合、「約 (about)」又は「およそ (approximately)」という用語は当業者により決定されるように特定の値に許容される誤差であり、部分的にその値が測定され、又は決定される方法に依存するものを意味する。特定の実施態様において、「約」又は「およそ」は1、2、3、又は4標準偏差以内を意味する。特定の実施態様において、「約」又は「およそ」という用語は一定の数値または範囲の50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、又は0.05%以内を意味する。

【0034】

「医薬として許容される」という用語により、活性成分、カチオン、塩、希釈剤、賦形剤又は担体が製剤中の他の成分と適合しなくてはならないこと、過度に有害でないこと、例えば、該活性成分、カチオン、塩、希釈剤、賦形剤又は担体が、動物、又はヒトに適切に投与された際に、不利な、アレルギー性の、又は他の都合の悪い反応を引き起こさないことを意味する。

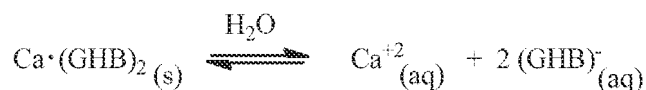
【0035】

「塩」又は「塩 (複数)」という用語は、本明細書で使用される場合、酸及び塩基の相互作用により形成される化合物で、酸の水素原子が塩基の陽イオン又はカチオンで置換されたものを意味する。医薬として許容し得る塩は、例えば塩酸又はリン酸のような無機酸又はリンゴ酸、酢酸、シュウ酸、酒石酸、マンデル酸等のような有機酸を含む。形成される塩は例えばナトリウム、カリウム、ケイ酸、アンモニウム、カルシウム、又は鉄の水酸化物のような無機塩基、及びイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ヒスチジン、プロカイン等のような有機塩基にも由来してもよい。特定の好ましい実施態様において、該塩は金属である無機塩基、例えばリチウム、カリウム、ナトリウム等のようなアルカリ金属、マグネシウム、カルシウム、バリウム等のようなアルカリ土類金属、又はアルミニウム又は亜鉛から形成される。他の塩はアンモニウムを含み得る。リチウム、カリウム、ナトリウム等のようなアルカリ金属は、好ましくは酸とともに使用され、pH調整剤を形成し得る。医薬として許容し得る塩基追加塩の例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、又は水酸化アンモニウム等のような無機塩基に由来する塩がある (例えば、Bergeらの文献、1977、J. Pharm. Sci. 66: 1を参照されたい)。

【0036】

本明細書で使用される場合、「GHB塩」又は「GHB塩 (複数)」という用語は、本明細書で使用される場合、ガンマ ヒドロキシ酪酸 (GHBの共役酸) と塩基、例えば、NaOH、KOH、 $Mg(OH)_2$ 、及び $Ca(OH)_2$ 等の相互作用により形成される化合物を意味し、酸の水素原子は陽イオン又は塩基のカチオンにより置換される。そのような塩は、例えば、 $Na \cdot GHB$ 、 $K \cdot GHB$ 、 $Mg \cdot (GHB)_2$ 、及び $Ca \cdot (GHB)_2$ 等を含み得る。当業者には、そのような塩が固体形態をとることができ、又はそのような塩が、例えば水性媒質に溶解されたときに部分的に、若しくは全体的に、溶媒和物形態をとることができることが理解されよう。当業者には、下記 $Ca \cdot (GHB)_2$ の溶解平衡のように、水性媒質中の塩の溶解性に依存して、塩が水性媒質中で溶媒和カチオン (cation(s)) 及びアニオン (anion(s))、又は沈殿固体として存在することができることがさらに理解されよう。

【化8】



【0037】

本明細書で用いられる「塩の混合物」又は「塩混合物」という用語は、2以上の異なるカチオンが組成物中で互いに組み合わさって存在する場合に、GHB塩 (複数) を意味する。そのような塩の混合物は、例えば、 $Na \cdot GHB$ 、 $K \cdot GHB$ 、 $Mg \cdot (GHB)_2$ 及び $Ca \cdot (GHB)_2$ からなる群から選択される2以上の塩を含み得る。

【0038】

「重量/重量パーセント」という用語は、本明細書で使用される場合、塩混合物中の特定の塩の標準化重量/重量パーセント (wt/wt%) を意味する。重量/重量パーセントの計算の実例は、本開示の実施例1中に提供されている。

【0039】

「重量/重量パーセント比」という用語は、本明細書で使用される場合、塩の混合物中の重量/重量パーセント値の比を意味する。例えば、塩Na・GHB、K・GHB、Mg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂がそれぞれ8%、32%、20%、及び40%の重量/重量パーセントで存在する場合、混合物中のNa・GHB、K・GHB、Mg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂の重量/重量パーセント比は、8%：32%：20%：40%である。

【0040】

「緩衝剤」という用語は、本明細書で使用される場合、溶液のpHを、他の酸性又は塩基性化合物を加えた後も、選択されたpH値の近傍に維持するのに用いられる弱酸及び弱塩基を意味する。そのような作用剤の機能は、酸又は塩基が溶液に加えられたときにpHの変化を防ぐことである。そのような作用剤は、酸、塩基、又はそれらの組み合わせでもよい。

【0041】

「調整剤」という用語は、本明細書で使用される場合、溶液のpHを変化させて選択されたpH値にするために使用される酸又は塩基を意味する。そのような作用剤の機能は、酸性又は塩基性化合物の添加後に溶液のpHを所望の値に変化させることである。

【0042】

「酸」という用語は、本明細書で使用される場合、一対の電子の共有を許容する物質を意味する。そのような物質は、リンゴ酸、クエン酸、酢酸、ホウ酸、乳酸、塩酸、リン酸、硫酸、スルホン酸、硝酸等を含む。

【0043】

「塩基」という用語は、本明細書で使用される場合、一対の電子を共有する物質を意味する。そのような物質は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等を含む。

【0044】

「化学的に安定な」という用語は、本明細書で使用される場合、特定の環境で特に反応性を示さず、期待される有用性の時間軸においてその有用な特性を維持する化学物質を意味する。具体的には、化合物の有用性が、空気、水分又は熱の存在下で維持される。逆に、特定の環境条件下で分解する場合には、その化合物は化学的安定性に欠ける。本明細書で特定の実施態様において使用される場合、「化学的に安定である」とは、GHBが減成しその公知又は未知の分解要素となることに抵抗性を示すことを意味する。使用期限決定のためのICHガイドラインに準拠すると、許容し得るGBLの水準は、製剤の0.15%までであり得る。

【0045】

「微生物の」という用語は、本明細書で使用される場合、単細胞、細胞群体、又は多細胞生物のいずれかを含む、極微小の生物を意味する。

【0046】

「微生物の増殖に抵抗性である」又は「微生物の攻撃に抵抗性である」という用語は、本明細書で使用される場合、組成物及び製剤が水性基剤又はビヒクルを用いて生産された製品について食品医薬品局及び米国薬局方によって設けられた基準を満たし、細菌に対しては14日で最初の計数から1.0対数値以上減少し、28日に14日目の計数からの増加を示さず、酵母及び糸状菌に対しては、14及び28日に最初の計数からの増加を示さないことを意味する。

【0047】

「保存料」という用語は、本明細書で使用される場合、天然の、又は合成により産生される物質であって、食品、医薬品、塗料、生物試料、木材等に添加し、微生物の増殖による分解又は化学的分解を防ぐことができるものを意味する。

【0048】

10

20

30

40

50

「製剤」という用語は、本明細書で使用される場合、本明細書に開示される、医薬組成物の安定で医薬として許容し得る調製物を意味する。

【0049】

「液剤」という用語は、本明細書で使用される場合、水性製剤、特に、水溶液である製剤を意味する。

【0050】

「カタブレキシー」という用語は、本明細書で使用される場合、しばしば感情に惹起されて、患者が突然かつ一過的に筋緊張の喪失を示す病態を意味する。

【0051】

「日中睡気」という用語は、本明細書で使用される場合、患者が持続的な睡気を示し、しばしば一見十分な夜の時間の睡眠の後でさえも、活力を全体的に喪失する病態を意味する。

10

【0052】

「ナルコレプシー」という用語は、本明細書で使用される場合、過度な睡気及び不適当な時間の睡眠発作により特徴づけられる慢性睡眠障害を意味する。

【0053】

「無呼吸症」という用語は、本明細書で使用される場合、患者が外呼吸を停止する病態を意味する。

【0054】

「睡眠時間妨害」という用語は、本明細書で使用される場合、患者が異常な睡眠パターンを示す病態を意味する。睡眠時間妨害は、正常な物理的、精神的、及び感情的機能を妨害するに十分なほど重篤となり得る。

20

【0055】

「睡眠麻痺」という用語は、本明細書で使用される場合、眠りについた、又は眠りから覚めつつある患者が体を動かせなくなる経験をする病態を意味する。これは、完全覚醒状態及び完全な筋肉の脱力に特徴づけられる休眠状態の間の遷移状態である。

【0056】

「入眠時幻覚」という用語は、本明細書で使用される場合、覚醒状態と患者が鮮明な幻覚を経験する睡眠状態の間の遷移状態を意味する。

【0057】

30

「睡眠覚醒」という用語は、本明細書で使用される場合、患者がまだ睡眠中にもかかわらず、性的な行為を行う病態を意味する。

【0058】

「不眠症」という用語は、本明細書で使用する場合、患者が眠りにつき睡眠を維持することが困難な病態を意味する。

【0059】

「夜間ミオクロヌス」という用語は、本明細書で使用される場合、患者が睡眠中又は覚醒中でさえも、四肢を連続的に動かす病態であり、時に発作と混同されるものを意味する。

【0060】

40

「香料」又は「香味剤」という用語は、本明細書で使用される場合、口腔消費の間、組成物の香りを変化させる物質を意味する。「香味剤」の一種に、甘味料がある。

【0061】

「着色」又は「着色料」という用語は、本明細書で使用される場合、組成物の色を変化させる物質を意味する。

【0062】

(6.2 発明の実施態様)

(6.2.1 GHBの塩混合物を含む医薬組成物)

特定の態様において、本明細書で提供されるのは、ガンマ ヒドロキシ酪酸塩 (GHB) を含む医薬組成物及び1以上の医薬として許容し得るアルカリ金属又はアルカリ土類金属

50

のカチオンである。本明細書で使用される場合、「アルカリ金属」とは例えばリチウム、ナトリウム、及びカリウムを含む、周期表のグループ1Aにみられるいずれかの元素を意味する。本明細書で使用される場合、「アルカリ土類金属」とは例えばマグネシウム及びカルシウムを含む、周期表のグループIIに見られるいずれかの元素を意味する。

【0063】

特定の実施態様において、該医薬組成物はGHB及び2以上の医薬として許容し得るアルカリ金属又はアルカリ土類金属のカチオンを含む。

【0064】

特定の実施態様において、該医薬組成物はGHB及び Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 、及び Ca^{2+} からなる群から選択される2以上のカチオンを含む。特定の実施態様において、該医薬組成物はGHB及び Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 、及び Ca^{2+} からなる群から選択される2以上のカチオンを含む。特定の実施態様において、該医薬組成物はGHB及び Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 、及び Ca^{2+} からなる群から選択される3以上のカチオンを含む。特定の実施態様において、該医薬組成物はGHB及び Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 、及び Ca^{2+} からなる群から選択される4つの全てのカチオンを含む。特定の実施態様において、該医薬組成物はGHB及び K^+ 、 Mg^{2+} 、及び Ca^{2+} からなる群から選択される2以上のカチオンを含む。特定の実施態様において、該医薬組成物はGHB及び K^+ 、 Mg^{2+} 、及び Ca^{2+} からなる群から選択される3つの全てのカチオンを含む。特定の実施態様において、該医薬組成物は、特に高血圧、心臓病、腎臓病、又は卒中のリスクのある患者において、ナトリウムの望ましくない副作用を最小化するために、 Na^+ カチオンを含まない。特定の実施態様において、該医薬組成物は該組成物の味を改善するために、 Na^+ カチオンを含まない。

【0065】

特定の態様において、本明細書で提供されるのは、GHB塩を含む医薬組成物である。本明細書で使用される場合、「GHBの塩」又は「GHBの塩（複数）」という用語は、「カチオン」という用語と互換的に使用される。例えば、GHB及び4つのカチオン Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 、及び Ca^{2+} を含む医薬組成物は当業者には、塩 $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{K} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 及び $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ を含む医薬組成物を意味することも理解されよう。当業者にはまた、そのような塩が固体形態をとることができ、又は例えば水性媒質に溶解したときに、部分的に若しくは全てが溶媒和形態をとることができることが理解されよう。当業者にはさらに、水性媒質中の塩の溶解性に依存して、塩が溶媒和されたカチオン(cation(s))及びアニオン(anion(s))、又は沈殿固体物として水性媒質中で存在することができることが理解されよう。

【0066】

特定の実施態様において、該医薬組成物は、ヒドロキシ酪酸のナトリウム塩($\text{Na} \cdot \text{GHB}$)、ガンマ ヒドロキシ酪酸のカリウム塩($\text{K} \cdot \text{GHB}$)、ガンマ ヒドロキシ酪酸のマグネシウム塩($\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$)、及びガンマ ヒドロキシ酪酸のカルシウム塩($\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$)からなる群から選択される2以上の塩を含む。特定の実施態様において、該医薬組成物は $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{K} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 及び $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ からなる群から選択される2以上の塩を含む。特定の実施態様において、該医薬組成物は $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{K} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 及び $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ からなる群から選択される3以上の塩を含む。特定の実施態様において、該医薬組成物は、 $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{K} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 及び $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ からなる群から選択される4つの全ての塩を含む。特定の実施態様において、該医薬組成物は $\text{K} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 及び $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ からなる群から選択される2以上の塩を含む。特定の実施態様において、該医薬組成物は、 $\text{K} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 及び $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ からなる群から選択される3つの全ての塩を含む。特定の実施態様において、該医薬組成物は、特に高血圧、心臓病、腎臓病又は卒中のリスクのある患者において、ナトリウムの望ましくない副作用を最小化するために、塩 $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ を含まない。

【0067】

特定の実施態様において、該医薬組成物は $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{K} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 及び $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ からなる群から選択される2以上の塩の混合物を含む。特定の実施態様において、該

医薬組成物はNa・GHB、K・GHB、Mg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂からなる群から選択される2以上の塩の混合物を含む。特定の実施態様において、該医薬組成物はNa・GHB、K・GHB、Mg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂からなる群から選択される3以上の塩の混合物を含む。特定の実施態様において、該医薬組成物は4つの塩Na・GHB、K・GHB、Mg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂の混合物を含む。特定の実施態様において、塩の混合物は塩Na・GHBを含まない。

【0068】

特定の実施態様において、該医薬組成物はNa・GHB、K・GHB、Mg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂からなる群から選択されるいずれか3つの塩の混合物を含む。特定の実施態様において、該医薬組成物はK・GHB、Mg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂を含む。特定の実施態様において、該医薬組成物はNa・GHB、Mg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂を含む。特定の実施態様において、該医薬組成物はNa・GHB、K・GHB、及びCa・(GHB)₂を含む。特定の実施態様において、該医薬組成物はNa・GHB、K・GHB、及びMg・(GHB)₂を含む。

10

【0069】

特定の実施態様において、該医薬組成物はNa・GHB、K・GHB、Mg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂からなる群から選択されるいずれか2つの塩の混合物を含む。特定の実施態様において、該医薬組成物はNa・GHB及びK・GHBを含む。特定の実施態様において、該医薬組成物はNa・GHB及びMg・(GHB)₂を含む。特定の実施態様において、該医薬組成物は、Na・GHB及びCa・(GHB)₂を含む。特定の実施態様において、該医薬組成物はK・GHB及びMg・(GHB)₂を含む。特定の実施態様において、該医薬組成物はK・GHB及びCa・(GHB)₂を含む。特定の実施態様において、該医薬組成物はMg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂を含む。

20

【0070】

(6.2.2 重量/重量及びモル当量パーセント)

特定の実施態様において、該医薬組成物は異なる重量/重量パーセント(wt/wt%)のNa・GHB、K・GHB、Mg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂を含む。

【0071】

特定の実施態様において、該Na・GHB塩は約1%～約5%、約5%～約10%、約10%～約15%、約15%～約20%、約20%～約25%、約25%～約30%、約30%～約35%、約35%～約40%、約40%～約45%、約45%～約50%、約50%～約55%、約55%～約60%、約60%～約65%、約65%～約70%、約70%～約75%、約75%～約80%、約80%～約85%、約85%～約90%、約90%～約95%、又は約95%～約100%の重量/重量パーセントで存在する。特定の実施態様において、該Na・GHB塩は約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%、又は約100%の重量/重量パーセントで存在する。特定の実施態様において、該Na・GHB塩は存在しない。

30

【0072】

特定の実施態様において、該K・GHB塩は、約1%～約5%、約5%～約10%、約10%～約15%、約15%～約20%、約20%～約25%、約25%～約30%、約30%～約35%、又は約35%～約40%、約40%～約45%、約45%～約50%、約50%～約55%、約55%～約60%、約60%～約65%、約65%～約70%、約70%～約75%、約75%～約80%、約80%～約85%、約85%～約90%、約90%～約95%、又は約95%～約100%の重量/重量パーセントで存在する。特定の実施態様において、該K・GHB塩は、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%、又は約100%の重量/重量パーセントで存在する。特定の実施態様において、該K・GHB塩は存在しない。

40

【0073】

特定の実施態様において、該Mg・(GHB)₂塩は、約1%～約5%、約5%～約10%、約10%～約15%、約15%～約20%、約20%～約25%、約25%～約30%、約30%～約35%、又は約35%～約40%、約40%～約45%、約45%～約50%、約50%～約55%、約55%～約60%、約60%～約65%、約65%～約70%、約70%～約75%、約75%～約80%、約80%～約85%、約85%～約90%、約90%～約95%、又は約95%～約100%の重量/重量パーセントで存在する。特定の実施態様において、該Mg・(GHB)₂塩は、約1%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約5

50

0%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、又は約100%の重量/重量パーセントで存在する。特定の実施態様において、該 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 塩は存在しない。

【0074】

特定の実施態様において、該 $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 塩は、約1%～約5%、約5%～約10%、約10%～約15%、約15%～約20%、約20%～約25%、約25%～約30%、約30%～約35%、又は約35%～約40%、約40%～約45%、約45%～約50%、約50%～約55%、約55%～約60%、約60%～約65%、約65%～約70%、約70%～約75%、約75%～約80%、約80%～約85%、約85%～約90%、約90%～約95%、又は約95%～約100%の重量/重量パーセントで存在する。特定の実施態様において、該 $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 塩は、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%、又は約100%の重量/重量パーセントで存在する。特定の実施態様において、該 $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 塩は存在しない。

10

【0075】

特定の実施態様において、該医薬組成物が $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{K} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 及び $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ の混合物を含む場合、該 $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ 塩は約5%～約10%、約10%～約15%、約15%～約20%、約20%～約25%、約25%～約30%、約30%～約35%、又は約35%～約40%の重量/重量パーセントで存在する。特定の実施態様において、該医薬組成物が $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{K} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 及び $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ の混合物を含む場合、該 $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ 塩は、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、又は約40%の重量/重量パーセントで存在する。

20

【0076】

特定の実施態様において、該医薬組成物が $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{K} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 及び $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ の混合物を含む場合、該 $\text{K} \cdot \text{GHB}$ 塩は約10%～約15%、約15%～約20%、約20%～約25%、約25%～約30%、約30%～約35%、又は約35%～約40%の重量/重量パーセントで存在する。特定の実施態様において、該医薬組成物が $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{K} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 及び $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ の混合物を含む場合、該 $\text{K} \cdot \text{GHB}$ 塩は約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、又は約40%の重量/重量パーセントで存在する。

【0077】

特定の実施態様において、該医薬組成物が $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{K} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 及び $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ の混合物を含む場合、該 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 塩は約5%～約10%、約10%～約15%、約15%～約20%、約20%～約25%、又は約25%～約30%の重量/重量パーセントで存在する。特定の実施態様において、該医薬組成物が $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{K} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 及び $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ の混合物を含む場合、該 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 塩は約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、又は約30%の重量/重量パーセントで存在する。

30

【0078】

特定の実施態様において、該医薬組成物が $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{K} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 及び $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ の混合物を含む場合、該 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 塩は約30%～約40%、又は約40%～約50%、又はさらにより高い重量/重量パーセントで存在し得ると考えられる。特定の実施態様において、該医薬組成物が $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{K} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 及び $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ の混合物を含む場合、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 塩は約35%、約40%、又は約45%、約50%、又はさらにより高い重量/重量パーセントで存在し得ると考えられる。

40

【0079】

特定の実施態様において、該医薬組成物が $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{K} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 及び $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ の混合物を含む場合、該 $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 塩は約20%～約25%、約25%～約30%、約30%～約35%、約35%～約40%、約40%～約45%、約45%～約50%、約50%～約55%、約55%～約60%、約60%～約65%、約65%～約70%、約70%～約75%、又は約70%～約80%の重量/重量パーセントで存在する。特定の実施態様において、該医薬組成物が $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{K} \cdot \text{GHB}$ 、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 及び $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ の混合物を含む場合、該 $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 塩は約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、又は約80%の重量/重量パーセントで存在する。

50

【 0 0 8 0 】

特定の実施態様において、該医薬組成物がNa・GHB、K・GHB、Mg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂の混合物を含む場合、該Na・GHB塩は約5%～約40%の重量/重量パーセントで存在し、該K・GHB塩は約10%～約40%の重量/重量パーセントで存在し、該Mg・(GHB)₂塩は、約5%～約30%の重量/重量パーセントで存在し、及び該Ca・(GHB)₂塩は、約20%～約80%の重量/重量パーセントで存在する。

【 0 0 8 1 】

特定の実施態様において、該医薬組成物がNa・GHB、K・GHB、Mg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂の混合物を含む場合、該Na・GHB、K・GHB、Mg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂塩はそれぞれ約8%：32%：20%：40%の重量/重量パーセント比で存在する。

10

【 0 0 8 2 】

特定の実施態様において、該医薬組成物がNa・GHB、K・GHB、Mg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂の混合物を含む場合、該Na・GHB、K・GHB、Mg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂塩はそれぞれ約29%：31%：13%：27%の重量/重量パーセント比で存在する。

【 0 0 8 3 】

特定の実施態様において、該医薬組成物がNa・GHB、K・GHB、Mg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂の混合物を含む場合、該Na・GHB、K・GHB、Mg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂塩はそれぞれ約8%：23%：21%：48%の重量/重量パーセント比で存在する。

【 0 0 8 4 】

特定の実施態様において、該医薬組成物がNa・GHB、K・GHB、及びCa・(GHB)₂の混合物を含む場合、該Na・GHB塩は約5%～約40%の重量/重量パーセントで存在し、該K・GHB塩は約10%～約40%の重量/重量パーセントで存在し、及び該Ca・(GHB)₂塩は、約20%～約80%の重量/重量パーセントで存在する。

20

【 0 0 8 5 】

特定の実施態様において、該医薬組成物がNa・GHB、K・GHB、及びCa・(GHB)₂の混合物を含む場合、該Na・GHB塩は約5%～約40%の重量/重量パーセントで存在し、該K・GHB塩は約20%～約40%の重量/重量パーセントで存在し、及び該Ca・(GHB)₂塩は、約20%～約60%の重量/重量パーセントで存在する。

【 0 0 8 6 】

特定の実施態様において、該医薬組成物がNa・GHB、K・GHB、及びCa・(GHB)₂の混合物を含む場合、該Na・GHB、K・GHB、及びCa・(GHB)₂塩は、それぞれ約11%：39%：50%の重量/重量パーセント比で存在する。

30

【 0 0 8 7 】

特定の実施態様において、該医薬組成物がK・GHB、Mg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂の混合物を含む場合、該K・GHB塩は約10%～約50%の重量/重量パーセントで存在し、該Mg・(GHB)₂塩は約20%～約60%の重量/重量パーセントで存在し、及び該Ca・(GHB)₂塩は、約10%～約40%の重量/重量パーセントで存在する。

【 0 0 8 8 】

特定の実施態様において、該K・GHB塩は約10%～約50%の重量/重量パーセントで存在し、該Mg・(GHB)₂塩は約20%～約60%の重量/重量パーセントで存在し、及び該Ca・(GHB)₂塩は、約10%～約40%の重量/重量パーセントで存在する。

40

【 0 0 8 9 】

特定の実施態様において、該医薬組成物がK・GHB、Mg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂の混合物を含む場合、該K・GHB、Mg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂塩は、それぞれ約33%：42%：25%の重量/重量パーセント比で存在する。

【 0 0 9 0 】

特定の実施態様において、該医薬組成物は変化するパーセントのオキシベートを含み、Na・GHB、K・GHB、Mg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂の%モル当量(% mol. equiv.)として表記される。「%モル当量」及び「% mol. equiv.」という用語は、本明細書で使用される場合、GHB等価物のパーセントとして表記される塩のモル組成を意味する。当業者には

50

各々のGHB単位が、1モル当量である場合、一価カチオン Na^+ 及び K^+ が、塩あたり1モル当量を有し、かつ二価カチオン Mg^{2+} 及び Ca^{2+} が、塩あたり2モル当量を有すると考えられることが理解されよう。% mol. equiv.の計算の実例は、本開示の実施例1中に提供される。

【0091】

特定の実施態様において、該Na・GHB塩は、約1%～約5%、約5%～約10%、約10%～約15%、約15%～約20%、約20%～約25%、約25%～約30%、約30%～約35%、又は約35%～約40%、約40%～約45%、約45%～約50%、約50%～約55%、約55%～約60%、約60%～約65%、約65%～約70%、約70%～約75%、約75%～約80%、約80%～約85%、約85%～約90%、約90%～約95%、又は約95%～約100%の% mol. equiv.で存在する。特定の実施態様において、該Na・GHB塩は、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%、又は約100%の% mol. equiv.で存在する。

10

【0092】

特定の実施態様において、該K・GHB塩は、約1%～約5%、約5%～約10%、約10%～約15%、約15%～約20%、約20%～約25%、約25%～約30%、約30%～約35%、又は約35%～約40%、約40%～約45%、約45%～約50%、約50%～約55%、約55%～約60%、約60%～約65%、約65%～約70%、約70%～約75%、約75%～約80%、約80%～約85%、約85%～約90%、約90%～約95%、又は約95%～約100%の% mol. equiv.で存在する。特定の実施態様において、該K・GHB塩は、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%、又は約100%の% mol. equiv.で存在する。

20

【0093】

特定の実施態様において、該 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 塩は、約1%～約5%、約5%～約10%、約10%～約15%、約15%～約20%、約20%～約25%、約25%～約30%、約30%～約35%、又は約35%～約40%、約40%～約45%、約45%～約50%、約50%～約55%、約55%～約60%、約60%～約65%、約65%～約70%、約70%～約75%、約75%～約80%、約80%～約85%、約85%～約90%、約90%～約95%、又は約95%～約100%の% mol. equiv.で存在する。特定の実施態様において、該 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 塩は、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%、又は約100%の% mol. equiv.で存在する。

30

【0094】

特定の実施態様において、該 $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 塩は、約1%～約5%、約5%～約10%、約10%～約15%、約15%～約20%、約20%～約25%、約25%～約30%、約30%～約35%、又は約35%～約40%、約40%～約45%、約45%～約50%、約50%～約55%、約55%～約60%、約60%～約65%、約65%～約70%、約70%～約75%、約75%～約80%、約80%～約85%、約85%～約90%、約90%～約95%、又は約95%～約100%の% mol. equiv.で存在する。特定の実施態様において、該 $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ 塩は、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%、又は約100%の% mol. equiv.で存在する。

40

【0095】

特定の実施態様において、該医薬組成物がNa・GHB、K・GHB、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 及び $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ の混合物を含む場合、該Na・GHB塩は約5%～約10%、約10%～約15%、約15%～約20%、約20%～約25%、約25%～約30%、約30%～約35%、又は約35%～約40%の% mol. equiv.で存在する。特定の実施態様において、該医薬組成物がNa・GHB、K・GHB、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 及び $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ の混合物を含む場合、該Na・GHB塩は、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、又は約40%の% mol. equiv.で存在する。

【0096】

特定の実施態様において、該医薬組成物がNa・GHB、K・GHB、 $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$ 及び $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ の混合物を含む場合、該K・GHB塩は約10%～約15%、約15%～約20%、約20%～約25%、約25%～約30%、約30%～約35%、又は約35%～約40%の% mol. equiv.で存在する。特定の実

50

施態様において、該医薬組成物がNa・GHB、K・GHB、Mg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂の混合物を含む場合、該K・GHB塩は約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、又は約40%の% mol. equiv.で存在する。

【0097】

特定の実施態様において、該医薬組成物がNa・GHB、K・GHB、Mg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂の混合物を含む場合、該Mg・(GHB)₂塩は約5%～約10%、約10%～約15%、約15%～約20%、約20%～約25%、又は約25%～約30%の% mol. equiv.で存在する。特定の実施態様において、該医薬組成物がNa・GHB、K・GHB、Mg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂の混合物を含む場合、該Mg・(GHB)₂塩は約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、又は約30%の% mol. equiv.で存在する。

10

【0098】

特定の実施態様において、該医薬組成物がNa・GHB、K・GHB、Mg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂の混合物を含む場合、該Mg・(GHB)₂塩は約30%～約40%、又は約40%～約50%又はさらにより高い% mol. equiv.で存在し得ると考えられる。特定の実施態様において、該医薬組成物がNa・GHB、K・GHB、Mg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂の混合物を含む場合、該Mg・(GHB)₂塩は約35%、約40%、約45%、又は約50%、又はさらにより高い% mol. equiv.で存在し得ると考えられる。

【0099】

特定の実施態様において、該医薬組成物がNa・GHB、K・GHB、Mg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂の混合物を含む場合、該Ca・(GHB)₂塩は約20%～約25%、約25%～約30%、約30%～約35%、約35%～約40%、約40%～約45%、約45%～約50%、約50%～約55%、約55%～約60%、約60%～約65%、約65%～約70%、約70%～約75%、又は約75%～約80%の% mol. equiv.で存在する。特定の実施態様において、該医薬組成物がNa・GHB、K・GHB、Mg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂の混合物を含む場合、該Ca・(GHB)₂塩は約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、又は約80%の% mol. equiv.で存在する。

20

【0100】

特定の実施態様において、該医薬組成物がNa・GHB、K・GHB、Mg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂の混合物を含む場合、該Na・GHB塩は約5%～約40%の% mol. equiv.で存在し、該K・GHB塩は約10%～約40%の% mol. equiv.で存在し、該Mg・(GHB)₂塩は、約5%～約30%の% mol. equiv.で存在し、及び該Ca・(GHB)₂塩は、約20%～約80%の% mol. equiv.で存在する。

30

【0101】

特定の実施態様において、該医薬組成物がNa・GHB、K・GHB、Mg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂の混合物を含む場合、該Na・GHB、K・GHB、Mg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂塩はそれぞれ約8%：28%：22%：41%の% mol. equiv.比で存在する。

【0102】

特定の実施態様において、該医薬組成物がNa・GHB、K・GHB、Mg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂の混合物を含む場合、該Na・GHB、K・GHB、Mg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂塩はそれぞれ約29%：28%：15%：28%の% mol. equiv.比で存在する。

40

【0103】

特定の実施態様において、該医薬組成物がNa・GHB、K・GHB、Mg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂の混合物を含む場合、該Na・GHB、K・GHB、Mg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂塩はそれぞれ約8%：23%：21%：48%の% mol. equiv.比で存在する。

【0104】

特定の実施態様において、該医薬組成物がNa・GHB、K・GHB、及びCa・(GHB)₂の混合物を含む場合、該Na・GHB塩は約5%～約40%の% mol. equiv.で存在し、該K・GHB塩は約10%～約40%の% mol. equiv.で存在し、及び該Ca・(GHB)₂塩は、約20%～約80%の% mol. equiv.で存在する。

【0105】

50

特定の実施態様において、該医薬組成物がNa・GHB、K・GHB、及びCa・(GHB)₂の混合物を含む場合、該Na・GHB、K・GHB、及びCa・(GHB)₂塩は、それぞれ約11%：36%：53%の% mol. equiv.比で存在する。

【0106】

特定の実施態様において、該医薬組成物がK・GHB、Mg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂の混合物を含む場合、該K・GHB塩は約10%～約50%の% mol. equiv.で存在し、該Mg・(GHB)₂塩は約20%～約60%の% mol. equiv.で存在し、及び該Ca・(GHB)₂塩は、約10%～約40%の% mol. equiv.で存在する。

【0107】

特定の実施態様において、該医薬組成物がK・GHB、Mg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂の混合物を含む場合、該K・GHB、Mg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂塩は、それぞれ約33%：42%：25%の% mol. equiv.比で存在する。

【0108】

(6.2.3 濃度及びpH)

特定の実施態様において、該医薬組成物は水溶液を含む。

【0109】

特定の実施態様において、溶液中のGHBの塩の混合物の濃度は、約100～約150 mg/mL、約150～約200 mg/mL、約200～約250 mg/mL、約250～約300 mg/mL、約300～約350 mg/mL、約350～約400 mg/mL、約400～約450 mg/mL、約450～約500 mg/mL、約500～約550 mg/mL、約550～約600 mg/mL、約600～約650 mg/mL、約650～約700 mg/mL、約700～約750 mg/mL、約750～約800 mg/mL、約800～約850 mg/mL、又は約850～約900 mg/mLである。特定の実施態様において、溶液中のGHBの塩の混合物の濃度は約250 mg/mL～約750 mg/mLである。特定の実施態様において、溶液中のGHBの塩の混合物の濃度は、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、又は約900 mg/mLである。特定の実施態様において、溶液中のGHBの塩の混合物の濃度は約500 mg/mLである。

【0110】

GHBの最大の溶解性は、水性媒質のpHの影響を受けることは理解されよう。例えば、約pH 4では、溶解することのできるNa・GHBの最大量は約450 mg/mlである。GHBの溶解性に伝導するpHの数値は上昇し、そのため750 mg/mlのGHBを溶解する最小pHは約pH 6.8であることを見出した。

【0111】

従って、特定の実施態様において、該組成物のpHは約3.5～約4.0、約4.0～約4.5、約4.5～約5.0、約5.5～約6.0、約6.0～約6.5、約6.5～約7.0、約7.0～約7.5、約7.5～約8.0、約8.0～約8.5、又は約8.5～約9.0である。特定の実施態様において、該組成物のpHは約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、又は約9.0である。特定の実施態様において、該組成物のpHは約7.0～約9.0、約7.0～約8.5、約7.3～約8.5、又は約7.5～約9.0である。特定の実施態様において、該組成物のpHは約7.3～約8.5である。

【0112】

特定の実施態様において、該組成物は化学的に安定で、微生物の増殖に抵抗性である。特定の実施態様において、該組成物は保存料を含まない。

【0113】

水溶液のpHが約500 mg/mlのGHBにおける微生物の増殖への該組成物の抵抗性に影響することにもまた理解されよう。例えば、約pH 5～pH 9の間である水性媒質中のこの濃度のNa・GHBは微生物の増殖に抵抗性であり、約pH 6～約pH 7.5の組成物は、特に微生物の増殖に抵抗性である。しかし、GHB濃度が約750 mg/mlより高く、約pH 7.5より高いと、微生物の増殖への抵抗性は減少する。

【0114】

pHと関連付けて評価した場合、該組成物中のGHB濃度がGHB組成物の微生物の攻撃への抵抗性に影響することがさらに理解されよう。例えば、150 mg/ml以下のNa・GHB組成物は約pH 3～約pH 9のpH範囲において微生物の攻撃への抵抗性が乏しい。しかし、約150 mg/mlより高く、約1000 mg/mlのGHBまでのNa・GHB濃度はこれらのpH範囲において微生物の汚染に適した抵抗性を示すと信じられている。

【0115】

GHBの化学的安定性がpHの影響を受けることはさらに理解されよう。従って、GHBを調製する方法は、本明細書に記載されるように、特に特定の実施例中に開示されるように、pHにより異なる。GBLはpHが約6以下の場合に形成し始める。約6.0より高いpHである組成物は化学的に安定なGHB製剤を産生するのに好ましい。そのため、化学的に安定なGHBを産生するのに好ましい範囲は約pH 6～約pH 9であろう。しかしながら、臨床的に許容し得る量のGBLが産生される場合、いかなるpH又はpH値の範囲もまた好ましいと考えられ、本願発明に包含される。GBLの範囲は十分な毒性学的データの入手可能性により調節的に広げることができるだろう。

10

【0116】

特定の実施態様において、pH調整剤又は緩衝剤を該組成物に加えることができる。pH調整剤又は緩衝剤の選択は、微生物の攻撃への抵抗性、及び/又は検定可能なGHBの減少により測定されるGHBの安定性に影響する。リンゴ酸でpH調製及び緩衝を受けたGHBの組成物は微生物の増殖及びGHBの化学的分解の双方に抵抗性であり、かつ好ましい。他のpH調整剤又は緩衝剤が選択され得る。この基準で選択されるpHを調製する作用剤は、味覚試験研究を受けるだろう。しかしながら、当業者には公知であるように、本明細書に開示されるいずれのpH調整剤又は緩衝剤も本明細書に開示される組成物又は製剤から有用であると考えられる。もちろん、本明細書に記載されるいずれの塩、香味剤、賦形剤、又は他の医薬として許容し得る追加も、当業者には公知であるように、本明細書に開示される該組成物又は製剤に有用であると考えられる。

20

【0117】

特定の実施態様において、該pH調整剤又は緩衝剤は酸である。特定の実施態様において、該pH調整剤又は緩衝剤は無機酸又は有機酸である。特定の実施態様において、該pH調整剤又は緩衝剤はリンゴ酸、クエン酸、酢酸、ホウ酸、乳酸、塩酸、リン酸、硫酸、スルホン酸、及び硝酸からなる群から選択される。特定の実施態様において、該pH調整剤又は緩衝剤はリンゴ酸である。

30

【0118】

本明細書に開示される水溶液は一般に有効量のGHBを含み、医薬として許容し得る担体及び/又は水性媒質に溶解又は分散し得る。

【0119】

本明細書で使用される場合、「医薬として許容し得る担体」は任意の、かつすべての溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤及び抗真菌剤、等張及び吸収遅延剤等を含む。医薬活性物質にそのような媒質及び作用剤を使用することは、当該技術分野で周知である。いずれの従来の媒質又は作用剤も活性成分と適合しない限りにおいて、それを医薬組成物に使用適切でない。補足の適合する活性成分を該組成物に組み込むことができる。ヒトへの投与のためには、調製物は食品医薬品局（FDA）の要求する滅菌性、発熱性、一般安全性、及び純度の基準を満たさなくてはならない。

40

【0120】

(6.2.4 製剤)

特定の実施態様において、本明細書に開示される組成物は、固形剤形も考えられるが、好ましくは、液剤の製剤として提供される。

【0121】

特定の実施態様において、該製剤は化学的に安定で微生物の増殖に抵抗性である。特定の実施態様において、該製剤は保存料を含まない。特定の実施態様において、ガンマブチロラセトン（GBL）の水準が製剤の0.1%以下である。

50

【 0 1 2 2 】

特定の実施態様において、該製剤は経口投与に適している。

【 0 1 2 3 】

特定の実施態様において、該製剤は香味剤をさらに含む。好ましい甘味料又は香味剤は、微生物が代謝できないものである。特に好ましい甘味料又は香味剤は、キシリトール及びソルビトールのような糖である。そのような香味剤に含まれるのは、限定はされないが、アカシアシロップ、アネトール、アニス油、芳香エリキシル、ベンズアルデヒド、ベンズアルデヒドエリキシル化合物、キャラウエー、キャラウエー油、カルダモン油、カルダモン種、カルダモンスピリット (cardamom spirit)、カルダモンチンキ化合物、サクランボ果汁、サクランボシロップ、桂皮、桂皮油、桂皮水、クエン酸、クエン酸シロップ、クローブ油、コカ、コカシロップ、コリアンダー油、ブドウ糖、エリオジクチオン、エリオジクチオン流動エキス、エリオジクチオン芳香シロップ、酢酸エチル、エチル、バニリン、ウイキョウ油、生姜、生姜流動エキス、生姜オレオレジン、グルコース、グリセリン、甘草、甘草エリキシル、甘草エキス、甘草純エキス、甘草流動エキス、甘草シロップ、はちみつ、非アルコールエリキシル、ラベンダー油、柑橘エキス又は柑橘油、レモン油、レモンチンキ、マンニトール、サリチル酸メチル、ナツメグ油、ダイダイエリキシル、ダイダイ油、オレンジ花油、オレンジ花水、オレンジ油、ダイダイ皮、オレンジ皮甘味チンキ、オレンジスピリット (orange spirit) 化合物、化合物、オレンジシロップ、ペパーミント、ペパーミント油、ペパーミントスピリット (peppermint spirit)、ペパーミント水、フェニルエチルアルコール、ラズベリー果汁、ラズベリーシロップ、ローズマリー油、バラ油、バラ水、サッカリン、サッカリンカルシウム、サッカリンナトリウム、サルサパリラシロップ、ソルビトール溶液、スペアミント、スペアミント油、スクラロース、スクロース、シロップ、タイム油、トルーバルサム、トルーバルサムシロップ、バニラ、バニラチンキ、バニリン又は野生サクランボシロップがある。

10

20

【 0 1 2 4 】

特定の実施態様において、該製剤は着色剤をさらに含む。好ましい着色剤は微生物が代謝できないものである。

【 0 1 2 5 】

特定の実施態様において、該製剤は単回または複数回の投薬計画において投与される。

【 0 1 2 6 】

上記製剤のいずれも、経口投与の前に水性媒質に混合するための粉末又は乾燥形態として調製し、及び/又は包装することができ、或いは水性媒質中に調製され、包装することができる。好ましくは溶液を調製するため、水性媒質と混合した後、これらの製剤は微生物の増殖及びGHBからGBLへの化学的変換の双方に抵抗性となり、これにより水性媒質中のGHBの治療製剤の使用期限が長くなる。これらの製剤は、次いで、患者に投与するためのGHBの投与量を測定するために容易に滴定可能な液体媒体を提供する。該組成物及び調製方法の追加の実施態様が、以下及び実施例中に記載されている。

30

【 0 1 2 7 】

該GHBは適当な所望のビヒクル又は媒質中で、よりすぐに使用できる製剤とするために、凍結乾燥され得る。該活性化合物は非経口投与のために製剤化され得る。例えば、静脈内、動脈内、筋肉内、皮下、病巣内、腹腔内又は他の非経口経路を介した注射のために製剤化される。GHB剤を活性要素または活性成分として含む水溶液を含む組成物の調製は、本開示に鑑みて当業者に公知となるであろう。一般に、そのような組成物は注射可能な、液体溶液又は懸濁液のいずれかとして調製することができる。注射の前に液体を加える溶液又は懸濁液の調製に使用するのに適した固体形態もまた、調製でき、かつ該調製物は乳化することもできる。

40

【 0 1 2 8 】

注射利用に適した医薬形態は、滅菌水溶液又は分散液；例えば水性プロピレングリコールを含む製剤；及び滅菌し注射可能な溶液又は分散液の即時調製のための滅菌粉末を含む。全ての場合でこの形態は滅菌され、注射器で容易に取り扱える範囲で流動性をもたなく

50

てはならない。それは、生産及び保存条件下で安定でなければならず、細菌や菌類のような微生物の汚染作用から保存されなくてはならない。

【0129】

遊離酸又は医薬として許容し得る塩としての活性化化合物の溶液は、ヒドロキシプロピルセルロース及び/又は医薬として許容し得る界面活性剤と適切に混合された水の中で調整することができる。分散物はグリセロール、液体ポリエチレングリコール、及びそれらの混合物中で、並びに油中で、調製することができる。保存及び使用される通常の条件下で、これらの調製物が保存料を最適に含むことで、微生物の増殖をさらに防ぐことができる。

【0130】

また、担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコール等）、それらの適当な混合物、及び植物油を含む溶媒又は分散媒質であり得る。例えば、レシチン（例えばコーティング）のような物質の使用により、分散物の場合は要求される粒子径の維持により、及び界面活性剤の使用により、適当な流動性を維持することができる。微生物作用の防止は本明細書に記載されるいずれかの保存料によりもたすことができ、又は当業者には周知であるように、様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサル等を含む。多くの場合、等張化剤、例えば糖又は塩化ナトリウムを含むことが好ましいであろう。注射可能な組成物の延長された吸収は、吸収遅延剤、例えばモノステアリン酸アルミニウムを組成物に使用することによりもたすことができる。

【0131】

滅菌した注射可能な溶液は、適当な溶媒の中で要求量の該活性化化合物に、要求に応じて先に列挙した様々な他の成分を組み込み、続いて濾過滅菌を行うことにより調製される。一般に、分散物は様々な滅菌活性成分を基礎分散媒質及び先に列挙された中から要求される他の成分を含む滅菌ビヒクルと組み込むことにより調製される。滅菌した注射可能な溶液を調製するための滅菌粉末の場合、好ましい調製法は、該活性成分に加え、事前に滅菌濾過したその溶液に由来する任意の追加した所望の成分の粉末を生ずる真空乾燥及び凍結乾燥技術である。溶媒としてのDMSOの使用（DMSOは現在はヒトの薬物として許可されていないが）を想像し、高濃度の活性物質を小さな領域に送達し、極度に速い浸透をもたらす場合には、直接注射のためのより高く、若しくは高度に濃縮された溶液の調製も考えられる。

【0132】

製剤では、溶液は投与製剤に適合する方法で、治療に有効となるような量で投与されるであろう。該製剤は上記注射可能な溶液の種類のような様々な剤形で容易に投与されるが、薬物放出カプセル等も使用することができる。

【0133】

例えば、水溶液中の非経口投与のためには、溶液は必要であれば適切に緩衝され、希釈液はまず十分な生理食塩水又はグルコースで等張にされなければならない。これらの特定の水溶液は静脈内、筋肉内、皮下及び腹腔内投与に特に適している。この関連で、使用することのできる滅菌水性媒質は、本開示に照らして当業者に周知となるであろう。例えば、1回の投与量は1 mlの等張NaCl溶液に溶解することができ、1000 mlの液に加えられるか、又は提案される注入部位に注射される（例えば、「レミントンの薬科学（Remington's Pharmaceutical Sciences）」、15版、1035～1038頁、1570～1580頁を参照されたい）。治療される対象の状態に依存して投薬量の幾分の変化はやむをえず発生するであろう。いずれにしろ、投与責任者は個別の患者への適切な服薬量を決定するであろう。

【0134】

活性GHBは服薬量当たり約100～約10,000 mg含む治療混合物中に製剤化され得る。複数回の服薬分も投与することができる。

【0135】

静脈内又は筋肉内注射のような、非経口投与用に製剤化された化合物に加え、他の医薬

10

20

30

40

50

として許容し得る形態には、例えば、錠剤又は他の固体；リポソーム製剤；時間放出カプセル；及びクリームを含む現在使用されている任意の他の形態があり、それらは続いて経口投与のための水性媒質と混合され得る。

【0136】

点鼻溶液又はスプレー剤、エーロゾル又は吸入剤を本願発明に使用してもよい。点鼻溶液は通常液滴又はスプレーで鼻を通過させて投与するよう設計される水溶液である。点鼻溶液は多くの点で鼻腔分泌物と類似するように、通常の繊毛運動が維持されるように調製される。そのため、水性点鼻溶液は通常等張で、5.5～6.5のpHに維持するようわずかに緩衝されるが、本明細書の具体的実施例に記載されるpH 3～約pH 9、又はpH 6～約7.5というようなほかのpH範囲が考えられる。さらに、点眼薬に使用されるものと類似した保存料や、必要であれば適当な薬物安定剤を製剤に含めることができる。様々な市販の点鼻薬が公知であり、例えば、抗生物質や抗ヒスタミン薬を含み、ぜんそくの予防に使用される。

10

【0137】

好ましい経口製剤は、例えば医薬等級のキシリトール、マンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウム等のような通常使用される賦形剤を含むことができる。これらの組成物は溶液、懸濁液、錠剤、丸薬、カプセル、持続型放出製剤又は水性媒質と混合するための粉末の形態をとることができる。特定の定義された実施態様において、経口医薬組成物は不活性希釈剤若しくは吸収される食用担体を含み、又はそれらはハード又はソフトシェルゼラチンカプセルに封入することができ、又はそれらは圧縮され錠剤とされることができ、又は該GHBは経口又は注射可能な製剤用に水性媒質と混合するために賦形剤、塩、香料又は本明細書に記載された任意の他の構成要素から切り離して、又は組み合わせて包装することができ、又はそれらは日常飲食する食物（すなわち、飲み物）に直接組み込むことができる。

20

【0138】

経口治療投与に対しては、該活性化合物は賦形剤に組み込むことができ、錠剤、口腔錠又は錠剤、トローチ、カプセル、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ剤、オブラート等の形態で使用し、水性媒質と混合することができる。そのような組成物及び調製物は少なくとも0.1%の活性化合物を含まなくてはならない。組成物及び調製物のパーセンテージは当然、変化し得、都合よくは単位重量の約2～約75%の間、又は好ましくは25～60%の間であり得る。そのような治療上有用な組成物中の活性化合物の量はこうてきな適切な投与量が取得されるようなものである。

30

【0139】

錠剤、トローチ、丸薬、カプセル等は以下のものも含み得る：結合剤、天然物のトラガカントゴム、アラビアゴム、トウモロコシデンプン、又はゼラチン又は合成の酢酸ポリビニル；リン酸二カルシウムのような賦形剤；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、アルギン酸等の崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムのような滑剤；スクロース、ラクトース又はサッカリンのような甘味料又は天然若しくは合成の香味剤を加えることができる。投与単位形態が特定の用量の水性媒質と混合するためのカプセルである場合、上記の種類の材料に加え、液体担体を含むことができる。様々な他の材料がコーティングとして存在することができ、又は別段に投与単位の物理的形態を改変する。例えば、錠剤、丸薬又はカプセルは糖、天然又は合成ポリマー、又はそれら両方でコーティングすることができる。シロップまたはエリキシル剤は活性化合物、甘味料としてのスクロース、保存料、色素及び/又は香料を含むことができる。

40

【0140】

さらに、任意の賦形剤、塩、酸、pH仲介化合物若しくは作用剤、調整化合物若しくは作用剤、又は緩衝化合物若しくは作用剤、香料、溶液、溶媒、分散物、グリセロール、グリコール、油、抗菌剤及び抗真菌剤、抗生物質及び抗ヒスタミン剤、結合剤、崩壊剤、滑剤、甘味料、又は上に、若しくは実施例中に列挙された中からの任意の他の添加剤若しくは成分、又は本明細書に記載された任意の医薬として許容し得る組成物又は担体中で、又は当業者には周知であるように、本発明のGHB組成物の水性媒質又は固体形態中で使用され

50

ることが考慮されている。1以上のこれらの組成物はGHBとともに包装され、又は消費前にGHBとは別に包装され得る。分かれて包装されている場合、GHBの有用な組成物は消費前に水性媒質を伴う他の構成要素と共にGHBを混合することで得ることができる。そのような構成要素は以下に記載するようにキット中に包装され得る。

【0141】

本願発明の治療用キットはGHBを含むキットである。そのようなキットは一般に、適当な容器中に医薬として許容し得るGHBの製剤を含む。キットは単一の容器を有し、又はそれぞれの構成要素用に異なる容器を有し、又は様々な構成要素の組み合わせ用に異なる容器を有する。

10

【0142】

キットの構成要素が1以上の液剤として提供される場合、液剤は水性媒質であり、特に滅菌水溶液を用いるのが好ましい。該GHB組成物は注射可能な組成物へも剤形化し得る。そのような場合、封入手段はシリンジ、ピペット、バイアル、アンプル又は他の類似の装置自体となり得、そこから製剤を体の感染領域に用い、動物に注射し、又はキットの他の構成要素に用い、それと混合し得る。

【0143】

しかしながら、キットの構成要素は乾燥粉末 (powder(s)) として提供され得る。試薬又は構成要素が乾燥粉末として提供される場合、該粉末は適当な溶媒の追加により再溶解することができる。溶媒もまた他の封入手段中に提供され得ることが想像される。

20

【0144】

該封入手段は一般に少なくとも一つのバイアル、試験管、フラスコ、ビン、パウチシリンジ (pouch syringe)、又は他の封入手段を含み、その中へGHB製剤又はその構成要素が配置され、好ましくは、適切に分配される。該キットは滅菌された、医薬として許容し得る緩衝剤又は他の希釈剤を含むための第2の封入手段も含み得る。

【0145】

本願発明の該キットは一般に、例えば所望のバイアルが保持される注射又は吹込み成形プラスチック容器のような、市販のための閉鎖的制限のあるバイアルを含むための手段も含むであろう。

【0146】

30

特定の実施態様において、本願発明のキットはGHB、子供用安全キャップのついた2つの投薬カップ、液体測量装置及び投薬の手引きを含む1以上の液剤のびんを含む。

【0147】

容器の数又は種類と関係なく、本願発明の該キットは注射/投与又は動物体内に該GHB組成物を配置することを補助するための道具も含み、又は共に包装され得る。そのような道具は飲用カップ、シリンジ、ピペット、又は任意のそのような医学的に認可された送達デバイスであり得る。

【0148】

(6.2.5 治療方法)

本明細書に開示されるGHBの混合塩を含む組成物及び製剤は、患者における任意のこれらの疾患又は病態の治療に有用であるとも考えられる。また、GHBは末期癌状態の患者において睡眠薬として単独で使われてもきた。GHBは他の鎮痛剤、抗精神病薬と共に、又は麻酔としての使用のためのサブリミナル (subliminal) バルビツール酸塩投薬と共に使用されてきた。本明細書に開示される該GHB組成物及び製剤は、睡眠薬、鎮静剤、又は催眠剤として使用することができるとも考えられる。本明細書に開示されるGHBの混合塩を含む該GHB組成物及び製剤は、鎮痛剤、抗精神病薬、又は麻酔として使用されるバルビツール酸塩との組み合わせで使用できるとさらに考えられる。

40

【0149】

本明細書に開示されるGHBの混合塩を含む該GHB組成物及び製剤は、本明細書に記載されたいずれかの手段、特に、「製剤」の節及び実施例に記載された手段により、又は当業者

50

に公知の任意の手段により、調製され、投与され得る。

【0150】

従って、特定の態様において、治療方法は本明細書に開示されるGHBの混合塩を含む該組成物及び製剤の患者への投与を含む。

【0151】

特定の実施態様において、本明細書に開示されるGHBの混合塩を含む該組成物又は製剤は、ナルコレプシーと診断された患者におけるカタプレキシー又は日中睡気の治療に有用である。

【0152】

特定の実施態様において、本明細書に開示されたGHBの混合塩を含む該組成物又は製剤は、GHBに応答する病態、例えば無呼吸症、睡眠時間妨害、ナルコレプシー、カタプレキシー、睡眠麻痺、入眠時幻覚、睡眠覚醒、不眠症、及び夜間ミオクロヌスのような睡眠障害の治療に有用である。

【0153】

特定の実施態様において、治療方法は、本明細書に開示するGHB混合塩を含む組成物又は製剤の投与を含む。

【0154】

特定の実施態様において、該方法は、複数回投薬計画において、本明細書に開示されるGHB混合塩を含む該組成物又は製剤の経口投与を含む。

【0155】

特定の実施態様において、該複数回投薬計画は以下の1以上の工程を含む：(i) 水性媒質で約500 mg/mLのガンマ ヒドロキシ酪酸塩の混合物を含む水溶液を希釈し、約1～約10 gの塩の混合物である第1の服薬分を提供すること；(ii) 水性媒質で約500 mg/mLのガンマ ヒドロキシ酪酸塩の混合物を含む水溶液を希釈し、約1～約10 gの塩の混合物である第2の服薬分を提供すること；(iii) ナルコレプシーを有する患者に最初の睡眠の開始する前1時間以内に第1の服薬分を経口投与すること；及び(iv) ナルコレプシーを有する該患者に最初の睡眠の開始から2.5～4時間以内に第2の服薬分を経口投与すること。

【0156】

特定の実施態様において、該複数回投薬計画は以下の1以上の工程を含む：(i) 水性媒質で約500 mg/mLのガンマ ヒドロキシ酪酸塩の混合物を含む水溶液を希釈し、約2.25～約4.5 gの塩の混合物である第1の服薬分を提供すること；(ii) 水性媒質で約500 mg/mLのガンマ ヒドロキシ酪酸塩の混合物を含む水溶液を希釈し、約2.25～約4.5 gの塩の混合物である第2の服薬分を提供すること；(iii) ナルコレプシーを有する患者に最初の睡眠の開始する前1時間以内に第1の服薬分を経口投与すること；及び(iv) ナルコレプシーを有する該患者に最初の睡眠の開始から2.5～4時間以内に第2の服薬分を経口投与すること。

【0157】

特定の実施態様において、該複数回投薬計画は以下の1以上の工程を含む：(i) 水性媒質で約500 mg/mLのガンマ ヒドロキシ酪酸塩の混合物を含む水溶液を希釈し、約1.0～約4.5 gの塩の混合物である第1の服薬分を提供すること；(ii) 水性媒質で約500 mg/mLのガンマ ヒドロキシ酪酸塩の混合物を含む水溶液を希釈し、約1.0～約4.5 gの塩の混合物である第2の服薬分を提供すること；(iii) ナルコレプシーを有する患者に最初の睡眠の開始する前1時間以内に第1の服薬分を経口投与すること；及び(iv) ナルコレプシーを有する該患者に最初の睡眠の開始から2.5～4時間以内に第2の服薬分を経口投与すること。

【0158】

特定の実施態様において、該複数回投薬計画は以下の1以上の工程を含む：(i) 水性媒質で約500 mg/mLのガンマ ヒドロキシ酪酸塩の混合物を含む水溶液を希釈し、約4.5～約10 gの塩の混合物である第1の服薬分を提供すること；(ii) 水性媒質で約500 mg/mLのガンマ ヒドロキシ酪酸塩の混合物を含む水溶液を希釈し、約4.5～約10 gの塩の混合物である第2の服薬分を提供すること；(iii) ナルコレプシーを有する患者に最初の睡眠の開

10

20

30

40

50

始する1時間以内に第1の服薬分を経口投与すること；及び(iv) ナルコレプシーを有する該患者に最初の睡眠の開始から2.5～4時間以内に第2の服薬分を経口投与すること。

【0159】

特定の実施態様において、該複数回投薬計画は以下の1以上の工程を含む：(i) 水性媒質で約500 mg/mLのガンマ ヒドロキシ酪酸塩の混合物を含む水溶液を希釈し、約3.0～約10 gの塩の混合物である第1の服薬分を提供すること；(ii) 水性媒質で約500 mg/mLのガンマ ヒドロキシ酪酸塩の混合物を含む水溶液を希釈し、約3.0～約10 gの塩の混合物である第2の服薬分を提供すること；(iii) ナルコレプシーを有する患者に最初の睡眠の開始する1時間以内に第1の服薬分を経口投与すること；及び(iv) ナルコレプシーを有する該患者に最初の睡眠の開始から2.5～4時間以内に第2の服薬分を経口投与すること。

10

【0160】

しかしながら、任意の特定の患者に対する具体的な服薬水準及び投薬の頻度は変化し得、代謝安定性及び作用の長さ、年齢、体重、一般健康、性別、食事、投与方法と時間、排泄速度、薬の組み合わせ、特定の病態の重篤度、及び宿主の経験する治療を含む様々な因子に依存するであろうことは理解されよう。

【0161】

(6.2.6 生産方法)

特定の態様において、本明細書に提供されるのは本明細書に開示するGHBの混合塩を含む組成物又は製剤の生産方法である。いくつかの異なる生産方法が文献中に報告されてきた(例えば、米国特許第4,393,236号；第4,983,632号；第6,472,431号；Ferris及びWentの文献、2012、Forensic Science International 216: 158-162を参照されたい)。当業者はこれらの方法を本明細書に開示されるGHB混合塩を含む該組成物又は製剤の生産において組み込むことができることを認識するであろう。

20

【0162】

特定の実施態様において、GHB塩の混合物はGBLと1以上の以下の塩基の水性混合物との直接反応により生産できる：水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、及び水酸化マグネシウムである。反応後、該混合物は続いて穏やかな真空下で濾過され得る。

【0163】

特定の実施態様において、水のような溶媒を用いて該GHB塩混合物を溶解し、例えば、該混合物中の水の量を調整することにより、所望の濃度とする。

30

【0164】

特定の実施態様において、エバポレーター、逆浸透法、及び当業者に公知の類似の技術のような標準の方法を使用して該混合物を濃縮することにより、GHB塩溶液の濃度が調製される。

【0165】

特定の実施態様において、該生産方法は、ガンマ ブチロラセトン (GBL) を水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、及び水酸化カルシウムからなる群から選択される1以上の塩基と反応させることを含む。

【0166】

特定の実施態様において、該反応は単一の容器内で行われる。例えば、Na・GHB、K・GHB、Mg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂の混合物は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、及び水酸化カルシウムの水性混合物を含む単一容器中に直接GBLを加えることにより生産され得る。

40

【0167】

特定の実施態様において、該反応は複数の容器内で行われ、生成物が引き続いて混ぜ合わされる。例えば、Ca・(GHB)₂はGBLを水酸化ナトリウム水溶液に直接加えることにより生産することができ、該産物をMg・(GHB)₂と組み合わせる。

【0168】

特定の実施態様において、該生産方法は本明細書に開示される該医薬組成物及び製剤の

50

生産方法を含む。

【0169】

以下の実施例は本願発明の好ましい実施態様を示すために含まれている。本願発明者により発見された代表的な技術に従う、実施例に開示された技術は、本発明の実施において十分に機能し、従って、本発明の実施における好ましい態様を構成することができると、当業者によって評価されるべきである。しかしながら、当業者は、本願開示に鑑み、開示される具体的な実施態様に多くの変更をすることができ、それでも本願発明の精神と範囲から逸脱することなく、同様の又は類似した結果を得ることができると評価するであろう。

【実施例】

10

【0170】

(7. 実施例)

(7.1 実施例1：混合物Aの合成)

以下の合成例はオキシベート塩混合物の例示的な合成を提供する。オキシベート塩の混合物を合成する代替法は、オキシベートの追加の塩を合成する方法を含み、以下に記載される；さらに他の代替合成法は当業者には明らかであろう。

【0171】

表2の混合物AはGBLと4つの塩基の水性混合物との直接の反応により調製された。水酸化ナトリウム (Sigma Aldrich Reagent、98.50% 検定)、水酸化カリウム (Sigma Aldrich ACS Reagent、86.72% 検定)、水酸化カルシウム (Sigma Aldrich ACS Reagent、99.0% 検定)、及び水酸化マグネシウム (Sigma Aldrich Reagent、99.5% 検定) をそれぞれ1.398 g、7.337 g、6.268 g、及び2.611 g計量し、100 mlのピアレックス容積測定フラスコに加えた。これに対し、68.03 gの水 (逆浸透法による超純度) を混合しながら加え、続いて冷却した。GBL (99.9%純度) は1 ml分注分を加え、合計で34.38 gとした。加えている間、反応は即座に起こり、熱が発生した。冷却することで、温度は80 °Cを超えなかった。GBLを加えた後、該混合物を温度調節型ウォーターバスキットに置き、80 °Cで混合し、約3時間かけて反応を完了させた。該混合物を次いで穏やかな真空下で濾過し、室温まで冷却し、及び最終pH、検定 (滴定による)、固体含有量 (乾燥中の喪失による)、及び純度 (逆相勾配HPLCによる) を特徴づけた。pHは8.04であり、検定は標的の100.8%、固体含有量は42.25%であり、及び不純物は未反応GBL (0.169%) 及びヒドロキシブチル酪酸 (HBB A、0.083%) からなっていた。濾液は透明であった。この、及び実施例2~5の混合物 (例えば、混合物B~Gを含む) の詳細を表1~6に提供した。

20

30

【0172】

塩混合物のモル当量及び重量/重量パーセントの例示的な計算を表1の混合物Aの下に示した。混合物Aについて、GBLの99.9%の34.38 gが帯電し、 $(34.38 \times 0.999 / 68.089 \times 1000) = 399.0$ mEqであった。帯電した塩基等価物の合計は、404.40 mEqであった。そのため、過剰の塩基は $((404.40 - 399.0) / (399.0 \times 100\%)) = 1.35\%$ であった。

【0173】

表1：計算例

【表 1】

塩基	塩基 分子量	純度	グラム 量	塩基 mMol数	化学量論 比	塩基 mEQ	%モル 当量 GHB	塩	塩 分子量	塩総体 グラム数	塩 wt/wt%	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
総計			17.614	276.11		404.40	100.0%			51.36	100.0%	504.17

塩基	本サンプル中に使用される4塩基のそれぞれ
塩基分子量	前記塩基の分子量
純度	メーカーの提供する純度。不純物は反応性を有しないと仮定される。
グラム量	反応に使用されるそれぞれの塩基のグラムで表した量。
塩基 mMols	純粋な塩基のミリモルで表した相当量 (すなわち、純度×グラム量×1000/塩基分子量)
化学量論比	モル当たりの塩基と反応するGHBのモル数
塩基 mEQ	GHBと反応する塩基当量 (すなわち、塩基mMol×化学量論比)。 これはオキシペート又はGHB当量値でもある。
% モル当量 GHB	オキシペートの当量パーセントとして表される塩のモル組成。
塩	オキシペート塩の種類
塩分子量	オキシペート塩の分子量
塩総体 グラム数	反応により産生する塩の全体 (すなわち、塩基-mMol×塩分子量/1000)
塩 wt/wt%	標準化された重量パーセント
濃度 (mg/ml)	3.97 M Na-GHB溶液 (500 mg/mlナトリウムオキシペート) と当量のmg/mlで表される濃度。 すなわち、3.97×(%当量-GHB)×(塩分子量)/(化学量論比)

【 0 1 7 4 】

表2：反応混合物（グラム）

【表 2】

反応混合物（グラム）							
混合物	NaOH	KOH	Mg(OH) ₂	Ca(OH) ₂	GBL	水	総計
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

【 0 1 7 5 】

表3：オキシペート塩濃度（wt/wt%）

10

20

30

40

【表 3】

混合物	オキシベート塩濃度 (wt/wt%)				
	Na・GHB	K・GHB	Mg・GHB ₂	Ca・GHB ₂	総計
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

10

【0176】

表4：オキシベート塩濃度 (mg/mL)

【表 4】

混合物	オキシベート塩濃度 (mg/mL)				
	Na・GHB	K・GHB	Mg・GHB ₂	Ca・GHB ₂	総計
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

20

【0177】

表5：オキシベート塩濃度 (モル当量)

【表 5】

混合物	オキシベートのパーセンテージ (モル当量)				
	Na・GHB	K・GHB	Mg・GHB ₂	Ca・GHB ₂	総計
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

30

【0178】

表6：結果及び式の特徴づけ

【表 6】

混合物	反応	収率 (%)	塩基	pH	滴定	LOD	HPLC 面積 %	不純物
	時間 (h)		過剰量		検定 (%標的)	% 固体	GBL	
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

40

【0179】

50

(7.2 実施例2：混合物Bの合成)

また、ナトリウム、カリウム、カルシウムを含み、しかしマグネシウムは含まない混合物Bは、GBLと該塩基の水性混合物との直接の反応によっても調製した。これとは別に、マグネシウムオキシベート（混合物C）はGBLと水酸化マグネシウムの水性懸濁液との反応により、等モル強度で生産された。後者の反応はかなり遅く、特に反応が完了に近づくにつれて遅くなり、大部分の水酸化マグネシウムを消費した。両バッチは続いて濾過された。2つの混合物は、続いて0.78:0.22（v/v）の比で混ぜ合わされ、混合物Aと同じ組成である混合物Dが調製された。この「2ポット」法において生産される産物は「1ポット」法におけるものと同等の特性を有するが、ある環境では、より好ましくなり得る。

【0180】

10

(7.3 実施例3：混合物Eの合成)

混合物Eはおよそ1リットルの容器中で8倍大きいバッチサイズで生産された。該塩基を計量して容器に入れ、攪拌しながら素早く水を加えた。温度は21 から40 に上がり、冷たいウォーターバス中の浸漬により23 に冷却された。該容器を続いて冷却から外し、続いて温度を記録しながらGBLを10 g分注分加えた。75%～79%加えるまでは、加えられたGBLの各分注分とともに温度は安定に上昇し、その時間からGBLの追加にも関わらず冷却のために温度はゆっくりと下がり始めた。この現象は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、及び水酸化カルシウムの比較的早い反応、及び水酸化マグネシウムのずっと遅い反応と一致しており、これは後者が化学量論的に約23%であることによる。GBLを加えた後、該容器を続いて80 に調節されたウォーターバス中に置いた。6.5時間後、産物を濾過し、pH、

20

【0181】

(7.4 実施例4：混合物Fの合成)

水中の塩基の攪拌された混合物にGBLを加えることは一般により簡便であるが、逆の順番で追加しても同様の産物を生産した。混合物Fを生産する際、GBLを最初に100 mlの反応容器に加えた。これとは別に、4塩基の水性混合物を攪拌しながら調製し、続いてこの混合物を1 ml分注のGBLに加えた。該反応混合物を続いて、80 のウォーターバスに3.5時間置き、濾過後に回収し、pH、検定、%固体、及び純度に関し特徴づけた。その結果は一般に逆の追加順に用いて生産した混合物Aのそれと同等である。

【0182】

30

(7.5 実施例5：混合物Gの合成)

混合物Gはガンマブチロラクトン（GBL）を4塩基の水性混合物に直接加えることにより調製された。GBLを加えた後、該混合物を混合しながら80 に温度調節のされたウォーターバスキット中に置いて、反応させ、約3.5時間で完了した。続いて混合物を穏やかな真空下で濾過し、室温まで冷却し、最終pH、検定（滴定による）、固体含有量（乾燥中の喪失による）、及び純度（逆相勾配HPLCによる）で特徴づけた。該pHは8.27であり、検定は標的の97.6%、固体含有量は41.06%であり、及び不純物は未反応GBL（0.143%）及びヒドロキシブチル酪酸（HBBA、0.061%）からなっていた。濾液は透明であった。

【0183】

(7.6 実施例6：混合物H及びIの合成)

40

オキシベート塩混合組成物は調製することで、ナトリウムオキシベートとして同じ全質量有効性を有する混合物を生産することができる。言い換えると、モル当量当たりのオキシベートの加重平均分子量は同じ（126.09）である。そのため、オキシベート塩の混合物の投薬量の絶対値は、薬物物質のグラム数において、ナトリウムオキシベートと同じである。このことは、患者がナトリウムオキシベート産物から混合塩産物に切り替えた結果として潜在的な混乱を回避し、かつ医療過誤を減らすのに特に有用である。言い換えれば、ナトリウムオキシベートの服薬量6.0 gはまた、該塩混合物の服薬量6.0 gでもある。この特徴は、オキシベートの代替とする単独の塩では達成することができない。

【0184】

2つのそのような製剤が実施例1に概要を示したものと同様の手順により生産された。水

50

酸化ナトリウム (Sigma Aldrich Reagent、98.20% 検定)、水酸化カリウム (Sigma Aldrich ACS Reagent、86.72% 検定)、水酸化カルシウム (Sigma Aldrich ACS Reagent、99.0% 検定)、及び水酸化マグネシウム (Sigma Aldrich Reagent、99.5% 検定) を、それぞれ表7に示したように計量し、100 mlのバイレックスびんに加えた。これに対し、水 (逆浸透法による超純度) を混合しながら加え、最後にGBL (99.9%純度) を約2 mlに分注して加えた。加える間、反応は即座に起こり、熱が発生した。GBLを加えた後、該混合物を80℃に温度調節したウォーターバスキットに置いて混合し、反応を完了させた。4時間後、反応からの変換は約99.5%及び98.5% (残存GBLより測定した) であった。完了を早めるため、少量の水酸化マグネシウムを加えた。5.25時間後、該混合物を続いて穏やかな真空中で濾過し、室温まで冷却した。濾液は透明であった。該溶液は最終pH、滴定による検定、150℃ (4時間) での蒸発に続いて、60℃での平衡化により得る固体含有量、逆相勾配HPLCによる純度で特徴づけた。各混合物のオキシベート等価物当たりの分子量を検定及び固体含有量の結果から計算すると、ナトリウムオキシベートと合理的に合致していた (127.0及び126.4 g/mol-equivに対し、ナトリウムオキシベートについては126.09)。

【0185】

表7: 条件及び結果

【表7】

	混合物 H	混合物 I
標的式 (%モル当量):		
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%
使用量 (グラム):		
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
反応を終了させるための追加のMg(OH) ₂	0.46g	1.155g
製品の特徴づけ:		
pH	8.22	8.41
オキシベート検定 (mEq/g)	3.192	3.117
固体含有量 (%)	40.54	39.41
オキシベート当たりの分子量 (g/Eq)	127.0	126.4
(SXBの分子量のパーセンテージ)	100.7	100.3
不純物:		
GBL	0.08	0.07
HBBA	見出されず	見出されず

【0186】

(7.7 実施例7: 消化管運動試験)

この実施例は本明細書に開示されるオキシベートの混合塩を含む医薬組成物が、許容し得る薬物運動学的特性 (消化管通過速度として測定した) であって、Xyrem (登録商標) のそれと同様である特性を示すことを明らかにする。

【0187】

本試験では、生理食塩水、Xyrem (登録商標) 溶液 (ナトリウムオキシベート)、及び2つの製剤 (それぞれ実施例1及び5に相当する混合物A及びGを含み、実施例7で後に「製剤の混合塩」として指示される) をオスのCD-1マウスに経口投薬し、続いて非吸収性マーカーであるカーミンを経口投与した。投与後、幽門から盲腸の小腸を摘出した。該マーカー化合物が移動した距離を測定し、小腸の全長のパーセンテージとして計算した。グループ

2から4の動物は、該試験化合物を受けた後に昏睡を示した。グループ1の動物は試験中ずっと正常な活動を示した。試験の詳細を以下に提供し、表8にまとめた。

【0188】

(1.0 目的：)

Xyrem (登録商標) (ナトリウムオキシベート) 及び2つの他の混合塩製剤をGI運動性モデルのオスのCD-1マウスに経口投与した後のGI運動の評価～投薬及び試料採取のみ。

【0189】

(2.0 実験：)

(a. 材料)

i. 試験化合物はJazz Pharmaceuticals、3180 Porter Drive、Palo Alto、CA 94304により提供された。 10

ii. オスのCD-1マウスはHilltop Lab Animals、Scottsdale、PA 15683から取得した。

(b. 投薬溶液の調製)

全ての投薬溶液は投薬日に用時調製し、調製から1時間以内に投薬された。

(c. 動物への投薬)

i. 動物はケージにつき5頭収容した。全てのマウスをケージ番号とテイルマークで識別した。本試験には一つの部屋を使用した。

ii. 動物は試験開始時は健康であった。マウスは25～31 gの体重の範囲であった。

iii. 馴化期間は2日であった。

iv. 動物には試験開始前から水及び市販のげっ歯類用の餌を自発的に摂取するよう供給した。試験前最低12時間及び試験中は動物にエサを与えるのを控えた。水を自発的に摂取するよう供給した。 20

v. 動物は到着時にランダムに処置グループへと割り当てられた。

vi. 試験はブラインドでは行わなかった。

vii. 動物は適当な経路で適当な日の0時点で投薬を受けた。

d. サンプル回収

カーミン投与から20分後に、マウスを安楽死させ、幽門から盲腸の小腸を摘出した。マーカ化合物が移動した距離を測定し、小腸の全長に対するパーセンテージとして計算した。

【0190】

30

表8：試験案

【表 8】

処理群	試験化合物	投与経路	動物 N=	投与量 mg/kg	投与溶液 濃度 mg/mL (ナトリウム オキシベート モル当量 基盤)	投与容量 mL/kg	ビヒクル	サンプリング 時点
1*	NA	PO	10	NA	NA	5	生理食塩水	マーカ化合物 投与から20分後
2*	Xyrem(登録商標)溶液 (ナトリウム オキシベート)	PO	10	200	40	5	滅菌水	マーカ化合物 投与から20分後
3*	混合物 G	PO	10	200	40	5	滅菌水	マーカ化合物 投与から20分後
4*	混合物 A	PO	10	200	40	5	滅菌水	マーカ化合物 投与から20分後

*試験化合物投与から20分後、水道水で調整した低粘度の0.5% メチルセルロース中の6%カーミン (w/v) をマウス当たり0.3 mLの容量でPO投与した (Caraiらの文献、Life Sciences 70 (2002) 3059-3067)。マウスはこの2回目の投与から20分後に絶命させた。

【0191】

塩混合物：

【表 9】

オキシベートのパーセンテージ (モル当量)

処理群	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%

【0192】

(3.0 結果：)

(a. 観察)

Xyrem (登録商標) 溶液及び2つの他の混合塩製剤を経口的に受けた動物は昏睡を示した。グループ1の動物は試験中正常な活動を示した。

(b. データ)

表9及び図1を参照されたい。

【0193】

表9：結果

【表 10】

群1、生理食塩水												
マウス#	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	平均	SEM
小腸長 (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
マーカ移動距離 (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 移動 (%)	53.0	65.8	42.9	53.1	44.4	56.6	60.6	36.7	55.2	49.3	51.8	2.7
群2、Xyrem (登録商標) 溶液 (ナトリウムオキシベート)												
マウス#	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20		
小腸長 (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
マーカ移動距離 (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 移動 (%)	28.9	33.3	25.7	24.0	50.0	55.3	20.0	28.6	45.8	39.5	35.1	3.8
群3、塩混合物G												
マウス#	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30		
小腸長 (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
マーカ移動距離 (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 移動 (%)	24.7	41.0	35.9	32.8	16.9	27.6	35.4	23.1	42.5	40.0	32.0	2.7
群4、塩混合物A												
マウス#	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40		
小腸長 (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
マーカ移動距離 (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 移動 (%)	21.1	27.8	33.3	34.3	28.6	31.7	35.0	27.6	20.3	36.8	29.7	1.7

【0194】

(4.0 結論)

生理食塩水、Xyrem (登録商標) 溶液 (ナトリウムオキシベート)、及び2つの他の混合塩製剤をオスのCD-1マウスに経口投薬し、続いて非吸収性マーカであるカーミンを経口投与した。カーミンを投薬してから20分後、マウスを安楽死させ、幽門から盲腸の小腸を摘出した。マーカ化合物が移動した距離を測定し、小腸の全長のパーセンテージとして計算した。試験化合物で処理したグループは対照 (生理食塩水) グループと比較して低い通過速度を示した。ここで、混合物A及びGはXyrem (登録商標) のそれと類似した通過速度を示した。

【0195】

(7.8 実施例8: 製剤の微生物攻撃及び安定性試験)

本実施例は本明細書に開示される製剤の微生物攻撃及び安定性試験の手順を提供する。

【0196】

(1.0 目的:)

ガンマ ヒドロキシ酪酸塩の代替混合塩を用いて複数の製剤を調製し、試験し、評価すること。

【0197】

10

20

30

40

50

(2.0 実験：)

(a. 調製)

様々な製剤を調製する方法：1リットルの量の産物に対し、精製した500 mlのGHBの塩の混合物を加え、溶解するまで攪拌する。酸（リンゴ酸又はクエン酸）の10%溶液を調製し、該溶液にゆっくりと加える。pH及び温度について溶液をモニターし、合理的な間隔（10分又は15分毎）で両変数を記録しなくてはならない。目的のpHを達成したら、該溶液を1リットルに調節し、pHを再び確認して記録する。最終溶液を10 µmのフィルターで濾過し、200mLずつ5本のふたつきのコハクのペットボトルに分取する。2つのボトルを微生物攻撃試験に使用し、残りのボトルを限定的安定性評価に使用する。

(b. 試験)

製剤を2つの評価法により試験する：

- i. 限定的安定性評価：(1) 保存条件：25℃。(2) 採取点：第0日（調製日）、及び第28日。(3) 試験要件：外見（視覚）、効能（HPLC）、不純度（HPLC）及びpH。
- ii. 微生物攻撃：(1) 保存条件：上記製剤の微生物攻撃試験を、USP <51> Eighth Supplementに従って、5つの微生物について設定し、20～25℃で28日間保存する。(2) 微生物：十分な量の各製剤を調製した後、分注したものに5種の微生物を少なくとも 10^5 微生物/ccの濃度で接種する：(a) *Escherichia coli*、ATCC 8739 (b) *Pseudomonas aeruginosa*、ATCC 9027 (c) *Staphylococcus aureus*、ATCC 6538 (d) *Aspergillus niger*、ATCC 18404 (e) *Candida albicans*、ATCC 10231。(3) 時点：各接種した容器中の生細胞濃度の決定は0、1、3、7、14、21及び28日後に行った。

【0198】

(3.0 結果)

- i. 限定的安定性評価：使用期限決定のためのICHガイドラインに準拠すると、GBLの水準が製剤の0.15%以下である場合、製剤は化学的に安定であると決定される。
- ii. 微生物攻撃：製剤は、以下に規定する保存有効性についてのUSP基準に基づいて「合格又は不合格」と決定される：細菌に対しては、「14日で最初の計数から1.0対数値以上減少し、28日に14日目の計数からの増加を示さない」；そして酵母及び糸状菌に対しては、「14及び28日に最初の計数からの増加を示さない」。これらの基準を満たす溶液は「合格」とされ、これらの基準を満たさないものは「不合格」とされる。

【0199】

(7.9 実施例9：GHB塩の混合物を含む医薬組成物の調製)

本実施例はGHB塩の混合物を含む例示的な医薬組成物を提供する。

【0200】

混合物Aを含む医薬組成物：医薬組成物は実施例1に従って調製される。該医薬組成物はNa・GHB、K・GHB、Mg・(GHB)₂及びCa・(GHB)₂塩をそれぞれ約8%：32%：20%：40%の重量/重量パーセント比で含み、合計濃度は約500 mg/mLである。該組成物のpHは約8.0であると測定される。該組成物には保存料は加えられない。該組成物は実施例8の手順に従って試験され、化学的に安定であり、微生物の増殖に抵抗性であることが見出される。

【0201】

混合物Bを含む医薬組成物：医薬組成物は実施例2にしたがって調製される。該医薬組成物はNa・GHB、K・GHB、及びCa・(GHB)₂の塩をそれぞれ約11%：39%：50%の重量/重量パーセント比で含み、合計濃度は約500 mg/mLである。該組成物のpHは約8.5であると測定される。該組成物には保存料は加えられない。該組成物は実施例8の手順に従って試験され、化学的に安定であり、微生物の増殖に抵抗性であることが見出される。

【0202】

混合物Gを含む医薬組成物：医薬組成物は実施例5にしたがって調製される。該医薬組成物はNa・GHB、K・GHB、Mg・(GHB)₂、及びCa・(GHB)₂の塩をそれぞれ約29%：31%：13%：27%の重量/重量パーセント比で含み、合計濃度は約500 mg/mLである。該組成物のpHは約8.3であると測定される。該組成物には保存料は加えられない。該組成物は実施例8の手順に従って試験され、化学的に安定であり、微生物の増殖に抵抗性であることが見出され

10

20

30

40

50

る。

【 0 2 0 3 】

混合物Hを含む医薬組成物：医薬組成物は実施例6にしたがって調製される。該医薬組成物はNa・GHB、K・GHB、Mg・(GHB)₂、及びCa・(GHB)₂の塩をそれぞれ約8%：23%：21%：48%の重量/重量パーセント比で含み、合計濃度は約500 mg/mLである。該組成物のpHは約8.3であると測定される。該組成物には保存料は加えられない。該組成物は実施例8の手順に従って試験され、化学的に安定であり、微生物の増殖に抵抗性であることが見出される。

【 0 2 0 4 】

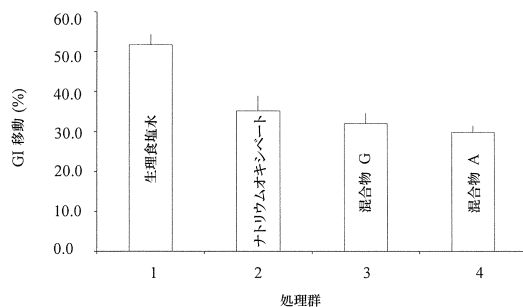
混合物Iを含む医薬組成物：医薬組成物は実施例6にしたがって調製される。該医薬組成物はK・GHB、Mg・(GHB)₂、及びCa・(GHB)₂の塩をそれぞれ約33%：42%：25%の重量/重量パーセント比で含み、合計濃度は約500 mg/mLである。該組成物のpHは約8.3であると測定される。該組成物には保存料は加えられない。該組成物は実施例8の手順に従って試験され、化学的に安定であり、微生物の増殖に抵抗性であることが見出される。

【 0 2 0 5 】

本明細書に引用された全ての刊行物及び特許出願は、各個別の刊行物又は特許出願が具体的に、かつ個別的に参照により組み込まれることを示すように、参照により本明細書に組み込まれる。先行知見は、理解を明確にする目的の図示、及び例示によりいくぶんか詳細に記載しているものの、本明細書の教示に照らして当業者には、添付した請求項の精神又は範囲を逸脱することなくある種の変化及び改変をなすことができることは容易に明らかであろう。

【 図 1 】

図 1



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 47/12 (2006.01) A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/04 (2006.01) A 6 1 K 47/04

(72)発明者 マイケル デスジャルディン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 5 0 0 3 アプトス ヒャンニス コート 1 5 9

審査官 渡部 正博

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 1 / 1 3 9 2 7 1 (W O , A 1)
特表 2 0 1 2 - 5 0 7 5 3 2 (J P , A)
特表 2 0 0 2 - 5 3 3 3 8 8 (J P , A)
特開昭 5 7 - 0 4 2 6 5 1 (J P , A)
Synthesis, characterisation and detection of gamma-hydroxybutyrate salts, J. Forensic
Sci., 2 0 1 1 年 1 0 月 1 9 日, Vol.216, p158-162

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0
A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)