【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】令和3年4月15日(2021.4.15)

【公表番号】特表2020-510060(P2020-510060A)
【公表日】令和2年4月2日(2020.4.2)
【年通号数】公開・登録公報2020-013
【出願番号】特願2019-550565(P2019-550565)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　31/19　　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/00　　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　31/19
Ａ６１Ｐ　25/00

【手続補正書】
【提出日】令和3年3月5日(2021.3.5)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０２５０
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０２５０】
(実施例4: 微生物負荷)
本実施例は、低いナトリウムを有する混合オキシベート塩が、微生物の増殖に対して満足できる抵抗性を示すことを実証する。pH値が8でありかつ総濃度が409mg/mLオキシベート塩である、モル当量基準で、8％のナトリウム、23％のカリウム、48％のカルシウム、及び21％のマグネシウムオキシベート塩(Na・GHB、K・GHB、Mg・$(GHB)_2$、及びCa・$(GHB)_2$)を含む溶液を、米国薬局方〈51〉による抗微生物有効性について試験した。個々の試料に、5つの微生物のそれぞれを接種し、20～25℃で28日間保管した。7、14、及び28日目に、微生物計数試験は、以下の表9に示されるように、全ての菌種について効果的な減少を明らかなものとした。
(表9: 409mg/mLでの8％のNa・GHB、23％のK・GHB、48％のCa・$(GHB)_2$、及び21％のMg・$(GHB)_2$の微生物有効性試験)
(コロニー形成単位/mLでの対数減少)
【表９】

生物	第7日	第14日	第28日
黄色ブドウ球菌 (*S. aureaus*)	>5.2	>5.2	>5.2
大腸菌 (*E. coli*)	>5.7	>5.7	>5.7
緑膿菌 (*P. aeruginosa*)	>5.8	>5.8	>5.8
カンジダ・アルビカンス (*C. albicans*)	3.0	>5.6	>5.6
クロコウジカビ (*A. niger*)	2.6	3.6	>4.2

本件出願は、以下の態様の発明を提供する。

（態様１）
γ-ヒドロキシブチレート(GHB)の2種以上の塩の混合物を含むγ-ヒドロキシブチレートの医薬組成物であって、該混合物が、少なくとも50％のγ-ヒドロキシブチレートのナトリウム塩(Na・GHB)を含み、かつγ-ヒドロキシブチレートのカリウム塩(K・GHB)及びγ-ヒドロキシブチレートのカルシウム塩(Ca・$(GHB)_2$)のうちの1種以上をさらに含む、前記医薬組成物。
（態様２）
前記混合物が、約50％～約80％のNa・GHBを含む、態様1記載の医薬組成物。
（態様３）
前記混合物が、約50％～約70％のNa・GHBを含む、態様1記載の医薬組成物。
（態様４）
前記混合物が、約50％～約60％のNa・GHBを含む、態様1記載の医薬組成物。
（態様５）
前記混合物が、約50％～約55％のNa・GHBを含む、態様1記載の医薬組成物。
（態様６）
実質的な量のγ-ヒドロキシブチレートのマグネシウム塩(Mg・$(GHB)_2$)もγ-ヒドロキシブチレートのカルシウム塩(Ca・$(GHB)_2$)も含まない、態様1記載の医薬組成物。
（態様７）
約25mL～約100mLの体積を有する水溶液である、態様1記載の医薬組成物。
（態様８）
約40mL～約75mLの体積を有する水溶液である、態様1記載の医薬組成物。
（態様９）
約55mL～約65mLの体積を有する水溶液である、態様1記載の医薬組成物。
（態様１０）
3種以上のGHBの塩の混合物を含む、態様1記載の医薬組成物であって、該混合物が、50％～80％のNa・GHB、10％～40％のK・GHB、及び10％～20％のCa・$(GHB)_2$を含む、前記医薬組成物。
（態様１１）
患者に投与される場合に、約100％のNa・GHBを含む医薬組成物と生物学的に等価である、態様1記載の医薬組成物。
（態様１２）
患者に投与される場合に、平均最高GHB血漿濃度(Cmax)が、ほぼ同じ量の100％のNa・GHBを含む医薬組成物のCmaxの10％の範囲内である、態様1記載の医薬組成物。
（態様１３）
患者に投与される場合に、平均最高GHB血漿曲線下面積(AUC)が、ほぼ同じ量の100％のNa・GHBを含む医薬組成物のAUCの10％の範囲内である、態様1記載の医薬組成物。
（態様１４）
GHBの3種の塩の混合物を含む、態様1記載の医薬組成物であって、該混合物が、少なくとも50％のNa・GHBを含み、かつK・GHB及びCa・$(GHB)_2$をさらに含む、前記医薬組成物。
（態様１５）
50％～60％のNa・GHB、20％～40％のK・GHB、及び10％～20％のCa・$(GHB)_2$を含む、態様14記載の医薬組成物。
（態様１６）
前記混合物が、約50％のNa・GHB、約34％のK・GHB、及び約16％のCa・$(GHB)_2$を含む、態様15記載の医薬組成物。
（態様１７）
100mL未満の水溶液を含むGHBの医薬組成物であって、該水溶液が、2種以上のGHBの塩の混合物を含み、該混合物が、約40％～約50％のNa・GHBを含み、かつK・GHB、Ca・$(GHB)_2$、及びMg・$(GHB)_2$から選択される1種以上の塩をさらに含む、前記医薬組成物。
（態様１８）

患者に投与される場合に、Cmaxが、ほぼ同じ量の100％のNa・GHBを含む医薬組成物のCmaxの10％の範囲内である、態様17記載の医薬組成物。
（態様１９）
前記水溶液が、約25mL～約75mLの体積を有する、態様17記載の医薬組成物。
（態様２０）
前記水溶液が、約55mL～約65mLの体積を有する、態様17記載の医薬組成物。
（態様２１）
前記水溶液が、約60mLの体積を有する、態様17記載の医薬組成物。
（態様２２）
Na・GHB及びK・GHBを含む、態様17記載の医薬組成物。
（態様２３）
液体製剤として製剤化される、態様17記載の医薬組成物。
（態様２４）
患者に投与される場合に、約100％のNa・GHBを含む医薬組成物と生物学的に等価である、態様17記載の医薬組成物。
（態様２５）
患者に投与される場合に、AUCが、ほぼ同じ量の100％のNa・GHBを含む医薬組成物のAUCの10％の範囲内である、態様17記載の医薬組成物。
（態様２６）
実質的な量の$Mg・(GHB)_2$も$Ca・(GHB)_2$も含まない、態様17記載の医薬組成物。
（態様２７）
薬物としての使用のための、態様1～26のいずれか1項記載の医薬組成物。
（態様２８）
GHBによる治療に適した患者における疾患又は状態を治療するための方法における使用のための、態様1～26のいずれか1項記載の医薬組成物であって、該方法が、該患者に態様1～26のいずれか1項記載の医薬組成物を投与することを含む、前記の医薬組成物。
（態様２９）
前記疾患が、カタプレキシー又はナルコレプシーである、態様28記載の使用のための医薬組成物。
（態様３０）
GHBを必要とする患者を治療する方法における使用のための、態様1～26のいずれか1項記載の医薬組成物であって、該方法が、GHB又はその塩の2回の夜間用量を該患者に投与することを含み、第1の用量が、40％未満のNa・GHB並びにK・GHB、$Ca・(GHB)_2$、及び$Mg・(GHB)_2$の群から選択される少なくとも2種の他のGHB塩を含む医薬組成物を含み、かつ第2の用量が、態様1～26のいずれか1項記載の医薬組成物を含む、前記医薬組成物。
（態様３１）
前記第1の用量が、食事後4時間以内に投与される、態様30記載の使用のための医薬組成物。