【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5年6月23日(2023.6.23)

【公開番号】特開2023-36649(P2023-36649A)
【公開日】令和5年3月14日(2023.3.14)
【年通号数】公開公報(特許)2023-048
【出願番号】特願2022-196041(P2022-196041)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ 31/19(2006.01)
Ａ６１Ｋ 9/08(2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/20(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ 31/19
Ａ６１Ｋ 9/08
Ａ６１Ｐ 25/20

【手続補正書】
【提出日】令和5年6月14日(2023.6.14)
【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Ｃm
ax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・(G
HB)$_2$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。