

【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】平成29年8月17日(2017.8.17)

【公表番号】特表2016-503762(P2016-503762A)

【公表日】平成28年2月8日(2016.2.8)

【年通号数】公開・登録公報2016-009

【出願番号】特願2015-547980(P2015-547980)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/19 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/20 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/04 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/19

A 6 1 K 9/08

A 6 1 P 25/00 1 0 1

A 6 1 P 25/20

A 6 1 P 25/04

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/04

【誤訳訂正書】

【提出日】平成29年7月7日(2017.7.7)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【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】

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。

【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 38】

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の保存料を含む、請求項35記載の医薬組成物。

【請求項 39】

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。

【請求項 40】

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 41】

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 42】

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 43】

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。

【請求項 44】

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 45】

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 46】

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 47】

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。

【請求項 48】

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 49】

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 50】

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、

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 51】

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 52】

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】

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 5 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50記載の方法。

【請求項 5 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50記載の方法。

【請求項 5 6】

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 5 7】

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。

【請求項 5 8】

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 5 9】

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 6 0】

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。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 1 9

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 1 9】

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。

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 3 0

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 3 0】

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らすことができる。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0140

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【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。