

【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1月14日(2021.1.14)

【公表番号】特表2019-535836(P2019-535836A)

【公表日】令和1年12月12日(2019.12.12)

【年通号数】公開・登録公報2019-050

【出願番号】特願2019-548534(P2019-548534)

【国際特許分類】

C 0 7 D 475/04 (2006.01)

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 475/04 C S P

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 25/00

【手続補正書】

【提出日】令和2年11月27日(2020.11.27)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

CuK X線の照射によるX線回折により測定される、又はX線回折から計算される、 $9.7^{\circ} \pm 0.5$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.5$ 、及び $11.3^{\circ} \pm 0.5$ の回折角 $2(\theta)$ にピークを有する、セピアプテリンフリー塩基の結晶形F。

【請求項2】

CuK X線の照射によるX線回折により測定される、又はX線回折から計算される、 $9.7^{\circ} \pm 0.5$ 、 $10.2^{\circ} \pm 0.5$ 、 $11.3^{\circ} \pm 0.5$ 、 $14.0^{\circ} \pm 0.5$ 、 $14.6^{\circ} \pm 0.5$ 、 $19.9^{\circ} \pm 0.5$ 、 $22.2^{\circ} \pm 0.5$ 、 $25.3^{\circ} \pm 0.5$ 、及び $32.4^{\circ} \pm 0.5$ の回折角 $2(\theta)$ にピークを有する、請求項1に記載のセピアプテリンフリー塩基の結晶形F。

【請求項3】

(a)図4に示すような粉末X線回折スペクトルを有する、及び/又は

(b)示差走査熱量測定(DSC)プロファイルにおいて約 $113^{\circ}\text{C}$ 又は $196^{\circ}\text{C}$ の吸熱開始温度を有する、

請求項1又は2に記載のセピアプテリンフリー塩基の結晶形F。

【請求項4】

示差走査熱量測定(DSC)プロファイルにおいて約 $113^{\circ}\text{C}$ 及び $196^{\circ}\text{C}$ の吸熱開始温度を有する、請求項1~3のいずれか1項に記載のセピアプテリンフリー塩基の結晶形F。

【請求項5】

CuK X線の照射によるX線回折により測定される、又はX線回折から計算される、 $8.9^{\circ}$

$\pm 0.5$ 、 $10.3^\circ \pm 0.5$ 、及び $26.0^\circ \pm 0.5$ の回折角 $2\theta$  ( $^\circ$ )にピークを有するセピアブテリンフリー塩基の結晶形D。

【請求項6】

CuK X線の照射によるX線回折により測定される、又はX線回折から計算される、 $8.9^\circ \pm 0.5$ 、 $10.3^\circ \pm 0.5$ 、 $10.9^\circ \pm 0.5$ 、 $17.8^\circ \pm 0.5$ 、 $4.9^\circ \pm 0.5$ 、 $26.0^\circ \pm 0.5$ 、 $26.7^\circ \pm 0.5$ 、 $26.8^\circ \pm 0.5$ 、及び $28.3^\circ \pm 0.5$ の回折角 $2\theta$  ( $^\circ$ )にピークを有する、請求項5に記載のセピアブテリンフリー塩基の結晶形D。

【請求項7】

(a) 図3に示すような粉末X線回折スペクトルを有する、及び/又は

(b) 示差走査熱量測定 (DSC) プロファイルにおいて約 $43^\circ\text{C}$ 、 $66^\circ\text{C}$ 、又は $233^\circ\text{C}$ の吸熱開始温度を有する、

請求項5又は6に記載のセピアブテリンフリー塩基の結晶形D。

【請求項8】

示差走査熱量測定 (DSC) プロファイルにおいて約 $43^\circ\text{C}$ 、 $66^\circ\text{C}$ 、及び $233^\circ\text{C}$ の吸熱開始温度を有する、請求項14～19のいずれか1項に記載のセピアブテリンフリー塩基の結晶形D。

【請求項9】

組成物であって、請求項1～4のいずれか1項に記載のセピアブテリンフリー塩基の結晶形F、又は請求項5～8のいずれか1項に記載のセピアブテリンフリー塩基の結晶形D、を含み、とりわけ、前記セピアブテリン結晶形は、前記組成物の少なくとも90重量パーセントの量で存在する、組成物。

【請求項10】

請求項1～4のいずれか1項に記載のセピアブテリンフリー塩基の結晶形F又は請求項5～8のいずれか1項に記載のセピアブテリンフリー塩基の結晶形D、及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項11】

前記セピアブテリン結晶形は、 $100\mu\text{m}$ 未満のサイズの粒子で処方される、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項12】

請求項1～4のいずれか1項に記載のセピアブテリンフリー塩基の結晶形又は請求項5～8のいずれか1項に記載のセピアブテリンフリー塩基の結晶形Dの調製方法であって、

水、アセトン/水、イソプロパノール/酢酸イソプロピル、又はテトラヒドロフラン/n-ヘキサン中の第1のセピアブテリン結晶形のスラリーを調製する工程、

前記スラリーからセピアブテリンフリー塩基の結晶形Dを単離する工程、及び

前記結晶形Dを乾燥する工程、

を含む、方法。

【請求項13】

前記結晶形Dを $20\sim 30^\circ\text{C}$ で $6\sim 24$ 時間乾燥する、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

前記結晶形Dを $40\sim 60^\circ\text{C}$ で $5\sim 10$ 時間乾燥し、セピアブテリンフリー塩基の結晶形Fを生産する、請求項12又は13に記載の方法。

【請求項15】

前記結晶形Dを大気圧で乾燥する、又は結晶形Dを真空下で乾燥する、請求項14に記載の方法。

【請求項16】

それを必要とする対象におけるBH4レベルの増加、及び/又はそれを必要とする対象におけるフェニルアラニンレベルの減少、及び/又は対象におけるフェニルアラニンヒドロキシラーゼ活性の増加、及び/又はそれを必要とする対象におけるセロトニンの増加、及び/又は対象におけるトリプトファンヒドロキシラーゼ活性の増加、及び/又はそれを必要とする対象におけるドーパミンレベルの増加、及び/又は対象におけるチロシンヒドロ

キシラーゼ活性の増加、及び／又は対象におけるニトリックオキシドシンターゼ活性の増加、及び／又は対象におけるアルキルグリセロールモノオキシゲナーゼ活性の増加、及び／又はそれを必要とする患者におけるBH4関連疾患の治療における使用のための、請求項1～4のいずれか1項に記載のセピアブテリンフリー塩基の結晶形Fもしくは請求項5～8のいずれか1項に記載のセピアブテリンフリー塩基の結晶形Dを含む組成物、又は請求項9～11のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項17】

前記BH4関連疾患は、プライマリーテトラヒドロピオブテリン欠乏症、GTPCH欠乏症、6-ピルポイル-テトラヒドロプテリンシンターゼ（PTPS）欠乏症、DHPR欠乏症、セピアブテリンレダクターゼ欠乏症、ドーパミン反応性ジストニア、瀬川症候群、チロシンヒドロキシラーゼ欠損症、フェニルケトン尿症、DNAJC12欠乏症、パーキンソン病、パーキンソン病に起因するうつ病、大うつ病、自閉症スペクトラム、ADHD、統合失調症、双極性障害、脳虚血、レストレスレッグス症候群、強迫性障害、不安、脳血管障害、胃不全麻痺、くも膜下出血後のけいれん、心筋炎、冠血管攣縮、心肥大、動脈硬化症、高血圧症、血栓症、感染症、エンドトキシンショック、肝硬変、肥厚性幽門狭窄、胃粘膜損傷、肺高血圧症、腎機能障害、インポテンツ、又は低血糖である、請求項16に記載の組成物。

【請求項18】

液体製剤の調製方法であって、液体中で請求項1～8のいずれか1項に記載のセピアブテリンフリー塩基の結晶形を分散させる工程を含む、方法。

【請求項19】

前記液体製剤は懸濁液である、請求項18に記載の方法。