

【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 1 月 11 日 (2023.1.11)

【国際公開番号】WO2019/073379  
【公表番号】特表 2020-536960 (P2020-536960A)  
【公表日】令和 2 年 12 月 17 日 (2020.12.17)  
【出願番号】特願 2020-540865 (P2020-540865)  
【国際特許分類】

C 0 7 F 9/09 (2006.01)

10

A 6 1 K 31/661 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

【F I】

C 0 7 F 9/09 U

A 6 1 K 31/661

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/24

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/36

20

【誤訳訂正書】  
【提出日】令和 4 年 12 月 26 日 (2022.12.26)  
【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】

30

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

結晶性シロシビンであって、 $11.5 \pm 0.1$ 、 $12.0 \pm 0.1$ 、 $14.5 \pm 0.1$ 、 $17.5 \pm 0.1$  および  $19.7 \pm 0.1^\circ 2$  における X 線回折 (XRPD) ピークにより特徴付けられ、ここで、前記結晶性シロシビンが、HPLC 分析により決定される 97 % 超の化学純度を有する、結晶性シロシビン。

【請求項 2】

HPLC 分析により決定される 98 % 超の化学純度を有する、請求項 1 に記載の結晶性シロシビン。

【請求項 3】

HPLC 分析により決定される 99 % 超の化学純度を有する、請求項 1 に記載の結晶性シロシビン。

40

【請求項 4】

HPLC 分析により決定される 1 % 超の単一の不純物を有さない、請求項 1 に記載の結晶性シロシビン。

【請求項 5】

HPLC 分析による 1 % 未満のサイロシンを有する、請求項 1 に記載の結晶性シロシビン。

【請求項 6】

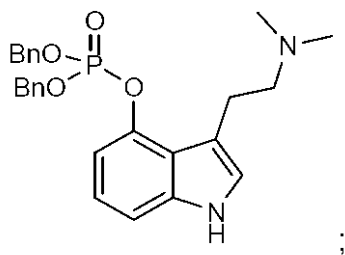
<sup>31</sup>P NMR による 1 % 未満のリン酸を有する、請求項 1 に記載の結晶性シロシビン。

50

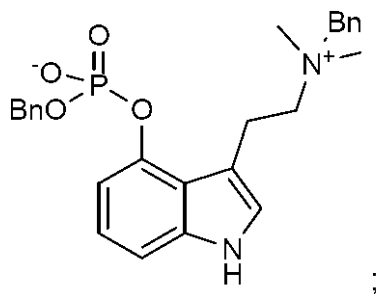
【請求項 7】

1 % 以下の

【化 7 A】



10



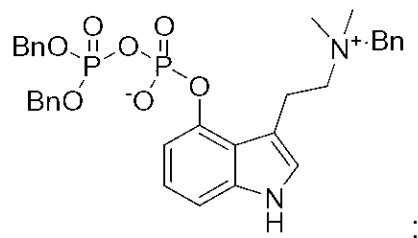
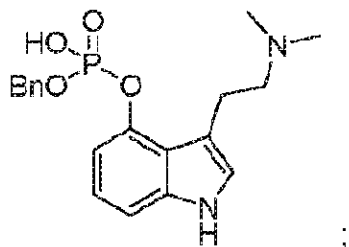
20

30

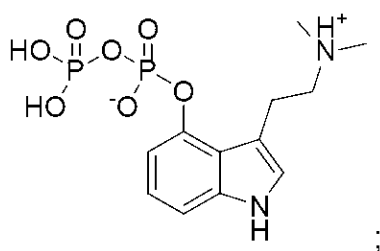
40

50

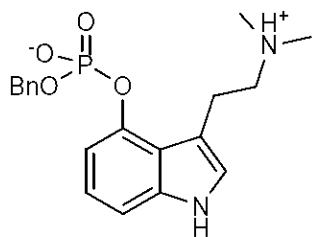
## 【化 7 B】



10

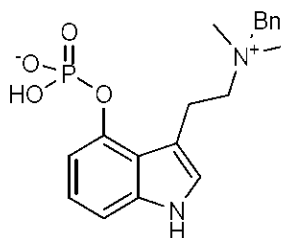


20



30

; または



40

を含む、請求項 1 に記載の結晶性シロシビン。

## 【請求項 8】

50 ~ 200 ミクロンの範囲のサイズを有する結晶を含む、請求項 1 に記載の結晶性シロシビン。

## 【請求項 9】

0.5 % w / w 未満の水含量によってさらに特徴付けられる、請求項 1 に記載の結晶性シロシビン。

## 【請求項 10】

前記水含量が、0.4 % w / w 未満である、請求項 9 に記載の結晶性シロシビン。

## 【請求項 11】

50

前記水含量が、0.3% w/w 未満である、請求項 9 に記載の結晶性シロシビン。

【請求項 12】

前記水含量が、0.2% w/w 未満である、請求項 9 に記載の結晶性シロシビン。

【請求項 13】

前記水含量が、0.1% w/w 未満である、請求項 9 に記載の結晶性シロシビン。

【請求項 14】

請求項 1 に記載の結晶性シロシビンであって、さらに、以下：

a) 2% w/w 以下の乾燥時減量；

b) 0.5% w/w 以下の強熱残分；

c) HPLC により測定される 95 ~ 103 重量%のアッセイ（乾燥ベース）；

10

d) HPGC により測定される 3000 ppm メタノール；5000 ppm エタノール、720 ppm THF、および 890 ppm トルエン以下の残存溶媒含量；および

e) 以下の誘導結合プラズマ質量分析（ICP-MS）元素分析：

i. 1.5 ppm 以下 Cd；

ii. 1.5 ppm 以下 Pb；

iii. 4.5 ppm 以下 As；

iv. 9.0 ppm 以下 Hg；

v. 15 ppm 以下 Co；

vi. 30 ppm 以下 V；

vii. 60 ppm 以下 Ni；

20

viii. 165 ppm 以下 Li；および

ix. 30 ppm 以下 Pd

のうちの 1 つ以上によって特徴付けられる、結晶性シロシビン。

【請求項 15】

20.4 ± 0.1、22.2 ± 0.1、24.3 ± 0.1 および 25.7 ± 0.1 °C

からなる群から選択される少なくとも 1 つのピークによってさらに特徴付けられる、請求項 1 に記載の結晶性シロシビン。

【請求項 16】

25 ~ 200 の間での TGA サーモグラムにおける 0.5% w/w 未満の損失によってさらに特徴付けられる、請求項 1 に記載の結晶性シロシビン。

30

【請求項 17】

205 ~ 220 の間の開始温度を有する DSC サーモグラムにおける吸熱事象によってさらに特徴付けられる、請求項 1 に記載の結晶性シロシビン。

【請求項 18】

145 ~ 155 の間の開始温度を有する DSC サーモグラムにおける吸熱事象によってさらに特徴付けられる、請求項 1 に記載の結晶性シロシビン。

【請求項 19】

治療有効量の請求項 1 に記載の結晶性シロシビンおよび少なくとも 1 つの薬学的に受容可能な添加剤を含む薬学的組成物。

【請求項 20】

40

前記少なくとも 1 つの薬学的に受容可能な添加剤が、希釈剤である、請求項 19 に記載の薬学的組成物。

【請求項 21】

前記希釈剤が、微結晶セルロース、デンプン、マンニトール、リン酸水素カルシウム無水物、二酸化ケイ素、炭酸カルシウム、タルク、またはそれらの組み合わせである、請求項 20 に記載の薬学的組成物。

【請求項 22】

前記希釈剤が、微結晶セルロースを含む、請求項 20 に記載の薬学的組成物。

【請求項 23】

前記微結晶セルロースが、珪化された微結晶セルロースを含む、請求項 22 に記載の薬

50

学的組成物。

【請求項 2 4】

前記微結晶セルロースが、2つの珪化された微結晶セルロース変異形の混合物を含む、請求項 2 2 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 5】

第 1 の珪化された微結晶セルロース変異形が、約 4 5 ~ 8 0 ミクロンの粒径を有し、そして第 2 の変異形が約 9 0 ~ 1 5 0 ミクロンの粒径を有する、請求項 2 2 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 6】

前記微結晶セルロースの約 3 0 % 以下が、前記約 4 5 ~ 8 0 ミクロンの粒径を有する第 1 の変異形であり、そして前記微結晶セルロースの約 7 0 % 以上が、前記約 9 0 ~ 1 5 0 ミクロンの粒径を有する第 2 の変異形である、請求項 2 5 に記載の薬学的組成物。

10

【請求項 2 7】

前記微結晶セルロースの約 2 0 % 以下が、前記約 4 5 ~ 8 0 ミクロンの粒径を有する第 1 の変異形であり、そして前記微結晶セルロースの約 8 0 % 以上が、前記約 9 0 ~ 1 5 0 ミクロンの粒径を有する第 2 の変異形である、請求項 2 6 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 8】

前記微結晶セルロースの約 1 5 % 以下が、前記約 4 5 ~ 8 0 ミクロンの粒径を有する第 1 の変異形であり、そして前記微結晶セルロースの約 8 5 % 以上が、前記約 9 0 ~ 1 5 0 ミクロンの粒径を有する第 2 の変異形である、請求項 2 6 に記載の薬学的組成物。

20

【請求項 2 9】

前記少なくとも 1 つの添加剤が、崩壊剤を含む、請求項 1 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 0】

前記崩壊剤が、デンプングリコール酸ナトリウムまたはクロスカルメロースナトリウムを含む、請求項 2 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 1】

前記少なくとも 1 つの添加剤が、結合剤を含む、請求項 1 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 2】

前記結合剤が、ポビドン、コポビドンまたはヒドロキシプロピルセルロースを含む、請求項 3 1 に記載の薬学的組成物。

30

【請求項 3 3】

前記少なくとも 1 つの添加剤が、滑沢剤を含む、請求項 1 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 4】

前記滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウムまたはステアリルフマル酸ナトリウムである、請求項 3 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 5】

前記少なくとも 1 つの添加剤が、流動促進剤を含む、請求項 1 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 6】

前記流動促進剤が、コロイド状二酸化ケイ素である、請求項 3 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 7】

前記薬学的組成物は、カプセルである、請求項 1 9 に記載の薬学的組成物。

40

【請求項 3 8】

前記薬学的組成物は、錠剤である、請求項 1 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 9】

約 1 m g ~ 約 4 0 m g の前記結晶性シロシピンを含む、請求項 1 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4 0】

約 1 m g の前記結晶性シロシピンを含む、請求項 1 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4 1】

約 2 5 m g の前記結晶性シロシピンを含む、請求項 1 9 に記載の薬学的組成物。

50

## 【請求項 4 2】

前記結晶性シロシピンが、HPLCにより決定される99%超の化学純度を有する、請求項19に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 4 3】

前記結晶性シロシピンが、0.5% w/w未満の水含量を有する、請求項19に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 4 4】

HPLC分析によって決定される1%未満のサイロシンを有する、請求項19に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 4 5】

<sup>31</sup>P NMRによる1%未満のリン酸を有する、請求項19に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 4 6】

前記結晶性シロシピンが、HPLC分析により決定される98%超の化学純度を有する、請求項40に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 4 7】

前記結晶性シロシピンが、0.5% w/w未満の水含量を有する、請求項40に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 4 8】

HPLC分析によって決定される1%未満のサイロシンを有する、請求項40に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 4 9】

<sup>31</sup>P NMRによる1%未満のリン酸を有する、請求項40に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 5 0】

前記結晶性シロシピンが、HPLCにより決定される98%超の化学純度を有する、請求項41に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 5 1】

前記結晶性シロシピンが、0.5% w/w未満の水含量を有する、請求項41に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 5 2】

HPLC分析によって決定される1%未満のサイロシンを有する、請求項41に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 5 3】

<sup>31</sup>P NMRによる1%未満のリン酸を有する、請求項41に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 5 4】

全般不安症、パーソナリティ障害、薬物障害、ギャンブル依存症、摂食障害、身体醜形障害、疼痛またはうつ病を処置することを必要とする対象におけるその処置における使用のための、請求項1～18のいずれか一項に記載の結晶性シロシピンを含む組成物または請求項19～53のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 5 5】

前記全般不安症が、大うつ病性障害(MDD)、群発頭痛、または強迫性障害( OCD )である、請求項54に記載の使用のための組成物または薬学的組成物。

## 【請求項 5 6】

前記パーソナリティ障害が、行為障害である、請求項54に記載の使用のための組成物または薬学的組成物。

## 【請求項 5 7】

前記薬物障害が、アルコール依存、ニコチン依存、オピオイド依存、またはコカイン依存である、請求項54に記載の使用のための組成物または薬学的組成物。

## 【請求項 5 8】

前記うつ病が、薬物抵抗性うつ病である、請求項54に記載の使用のための組成物または薬学的組成物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 59】

薬学的組成物を調製する方法であって、

(1)  $11.5 \pm 0.1$ 、 $12.0 \pm 0.1$ 、 $14.5 \pm 0.1$ 、 $17.5 \pm 0.1$  および  $19.7 \pm 0.1^\circ 2$  における粉末 X 線回折 (XRPD) ピークにより特徴付けられる結晶性シロシビン組成物を提供すること；および

(2) 少なくとも 1 つの薬学的に受容可能な添加剤とともに前記組成物を調合することを含んで前記薬学的組成物を与える、方法。

## 【請求項 60】

前記シロシビンが、HPLC 分析により決定される 97% 超の化学純度を有する、請求項 59 に記載の方法。

10

## 【請求項 61】

前記シロシビンが、HPLC 分析により決定される 1% 超の単一の不純物を有さない、請求項 59 に記載の方法。

## 【請求項 62】

約 100 g 以上の結晶性シロシビンを含むバッチであって、ここで、前記結晶性シロシビンが、 $11.5 \pm 0.1$ 、 $12.0 \pm 0.1$ 、 $14.5 \pm 0.1$ 、 $17.5 \pm 0.1$  および  $19.7 \pm 0.1^\circ 2$  における粉末 X 線回折 (XRPD) ピークにより特徴付けられる、バッチ。

## 【請求項 63】

前記結晶性シロシビンが、HPLC 分析により決定される 97% 超の化学純度を有する、請求項 62 に記載のバッチ。

20

## 【請求項 64】

前記結晶性シロシビンが、HPLC 分析により決定される 1% 超の単一の不純物を有さない、請求項 62 に記載のバッチ。

## 【請求項 65】

結晶性シロシビンであって、以下：

(1) サイロシンをテトラベンジルピロホスフェートと反応させて、ベンジル 3 - [ 2 - (ベンジルジメチルアザニウムイル) エチル ] - 1 H - インドール - 4 - イルホスフェートを形成すること；

(2) 触媒の存在下で、ベンジル 3 - [ 2 - (ベンジルジメチルアザニウムイル) エチル ] - 1 H - インドール - 4 - イルホスフェートを水素と反応させて、少なくとも約 100 g 以上のシロシビンを形成すること；および

30

(3) 前記結晶性シロシビンを水から結晶化することを含んで前記結晶性シロシビンを提供するプロセスによって調製される、結晶性シロシビン。

## 【請求項 66】

HPLC 分析により決定される 97% 超の化学純度を有する、請求項 65 に記載の結晶性シロシビン。

## 【請求項 67】

HPLC 分析により決定される 1% 超の単一の不純物を有さない、請求項 65 に記載の結晶性シロシビン。

40

## 【請求項 68】

$11.5 \pm 0.1$ 、 $12.0 \pm 0.1$ 、 $14.5 \pm 0.1$ 、 $17.5 \pm 0.1$  および  $19.7 \pm 0.1^\circ 2$  における粉末 X 線回折 (XRPD) ピークにより特徴付けられる、請求項 65 に記載の結晶性シロシビン。

## 【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0093

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

50

## 【 0 0 9 3 】

本発明の第三の態様にしたが、結晶性シロシピンと 1 又はそれを超える添加剤とを含む薬学的調合物が提供される。

## 【 誤 訳 訂 正 3 】

【 訂 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 訂 正 対 象 項 目 名 】 0 0 9 4

【 訂 正 方 法 】 変 更

【 訂 正 の 内 容 】

## 【 0 0 9 4 】

一実施形態において、高純度シロシピン及び 1 又はそれを超える添加剤を含む薬学的調合物が提供される。別の実施形態において、結晶性シロシピン多形 A と 1 又はそれを超える添加剤とを含む薬学的調合物が提供される。別の実施形態において、結晶性シロシピン多形 A' と 1 又はそれを超える添加剤とを含む薬学的調合物が提供される。別の実施形態において、高純度結晶性シロシピン、多形 A 又は多形 A' と 1 又はそれを超える添加剤とを含む薬学的調合物が提供される。別の実施形態において、高純度結晶性シロシピン多形 A と 1 又はそれを超える添加剤とを含む薬学的調合物が提供される。別の実施形態において、高純度結晶性シロシピン多形 A' と 1 又はそれを超える添加剤とを含む薬学的調合物が提供される。

10

## 【 誤 訳 訂 正 4 】

【 訂 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 訂 正 対 象 項 目 名 】 0 0 9 6

【 訂 正 方 法 】 変 更

【 訂 正 の 内 容 】

## 【 0 0 9 6 】

経口調合物用の好ましい薬学的添加剤には、微結晶セルロース、デンプン、マンニトール、リン酸水素カルシウム無水物、又は二酸化ケイ素、炭酸カルシウム、微結晶セルロース及びタルクの共混合物 ( c o - m i x t u r e s ) などの希釈剤；デンプングリコール酸ナトリウム又はクロスカルメロースナトリウムなどの崩壊剤；ポビドン、コポビドン又はヒドロキシプロピルセルロースなどの結合剤；ステアリン酸マグネシウム又はステアリルフルマル酸ナトリウムなどの滑沢剤；コロイド状二酸化ケイ素などの流動促進剤；及び O p a d r y I I ホワイト又は P V A をベースとするブラウン O p a d r y I I などのフィルムコートが含まれる。

20

30

## 【 誤 訳 訂 正 5 】

【 訂 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 訂 正 対 象 項 目 名 】 0 1 0 1

【 訂 正 方 法 】 変 更

【 訂 正 の 内 容 】

## 【 0 1 0 1 】

多くの薬学的錠剤に対して、標準的な添加剤、特に増量剤を使用することができる。しかしながら、シロシピン錠剤を調合する際に、出願人は、満足できる製品を達成するためには、標準的でない増量剤が好ましいことを見出した。

40

## 【 誤 訳 訂 正 6 】

【 訂 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 訂 正 対 象 項 目 名 】 0 1 1 4

【 訂 正 方 法 】 変 更

【 訂 正 の 内 容 】

## 【 0 1 1 4 】

シロシピンは、1 又はそれを超える添加剤と一緒に存在するであろう。好ましい添加剤には、微結晶セルロース及びデンプン、より好ましくは、珪化された微結晶セルロースが含まれる。

50

## 【誤訳訂正 7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0484

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0484】

その結果、出願人は改変された添加剤、より具体的には、異なる粒径を有する珪化された増量剤に注目した。これらの調合物は、下表40に記載されている。

【表40】

表40:

10

材料名	バッチ番号(%w/w)	
	APL-117-6085-11	APL-117-6085-12
シロシピン	5.0	1.0
Prosolv 50	10.5	15.5
Prosolv 90	80.0	79.0
デンプングリコール酸ナトリウム	3.0	3.0
コロイド状二酸化ケイ素	0.5	0.5
ステアシルマル酸ナトリウム	1.0	1.0
合計	100.0	100.0

20

## 【誤訳訂正 8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0487

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0487】

30

混和均一性の一貫性（誤差を考慮して95%超）と同様に、含量均一性の主要なパラメータ（90%超、実際には94%超）及びAV（10未満、実際には7未満）が優れていることを認めることができる。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

（項目1）

多形A又は多形A'の形態の結晶性シロシピンであって、

a. 11.5、12.0及び14.5°2θ ± 0.1°2θ におけるXRPDディフラクトグラム中のピーク；

b. 11.5、12.0及び14.5°2θ ± 0.1°2θ におけるXRPDディフラクトグラム中のピーク [ 19.7、20.4、22.2、24.3若しくは25.7°2θ ± 0.1°2θ における少なくとも1つのさらなるピークによってさらに特徴付けられる ] ；

40

c. 図7a若しくは7bに実質的に図示されているXRPDディフラクトグラム；又は

d. 図8a若しくは図8bに実質的に図示されている、205～220の開始温度を有するDSCサーモグラムにおける吸熱事象

の1つ又はそれより多くによって特徴付けられる、多形A又は多形A'の形態の結晶性シロシピン。

（項目2）

210～215の開始温度を有するDSCサーモグラムにおける吸熱事象によってさらに特徴付けられる、項目1に記載の、多形A又は多形A'の形態の結晶性シロシピン。

50

## (項目3)

a. 11.5、12.0、14.5、及び17.5°2θ ± 0.1°2θ におけるXRPDディフラクトグラム中のピーク；

b. 11.5、12.0、14.5及び17.5°2θ ± 0.1°2θ におけるXRPDディフラクトグラム中のピーク[19.7、20.4、22.2、24.3若しくは25.7°2θ ± 0.1°2θ における少なくとも1つのさらなるピークによってさらに特徴付けられる]；

c. 図7aに実質的に図示されているXRPDディフラクトグラム；又は

d. 図8aに実質的に図示されている、205～220の開始温度を有するDSCサーモグラムにおける吸熱事象

10

の1つ又はそれより多くによって特徴付けられる、項目1又は2に記載の、多形Aの形態の結晶性シロシビン。

## (項目4)

17.5°2θ ± 0.1°2θ におけるピークが、14.5°2θ ± 0.1°2θ におけるピークと比べて、少なくとも5%の相対強度を有する、項目3に記載の、多形Aの形態の結晶性シロシビン。

## (項目5)

a. 11.5、12.0及び14.5°2θ ± 0.1°2θ におけるXRPDディフラクトグラム中のピーク[ただし、17.5°2θ ± 0.1°2θ におけるピークが非存在又は実質的に非存在である]；

20

b. 11.5、12.0及び14.5°2θ ± 0.1°2θ におけるXRPDディフラクトグラム中のピーク[ただし、17.5°2θ ± 0.1°2θ におけるピークが非存在又は実質的に非存在であり、19.7、20.4、22.2、24.3若しくは25.7°2θ ± 0.1°2θ における少なくとも1つのさらなるピークによってさらに特徴付けられる]；

c. 図7bに実質的に図示されているXRPDディフラクトグラム；又は

d. 図8bに実質的に図示されている、205～220の開始温度を有するDSCサーモグラムにおける吸熱事象

の1つ又はそれより多くによって特徴付けられる、項目1又は2に記載の、多形A'の形態の結晶性シロシビン。

30

## (項目6)

17.5°2θ ± 0.1°2θ におけるいずれのピークも、14.5°2θ ± 0.1°2θ におけるピークと比べて、5%未満の相対強度を有する、項目5に記載の多形A'の形態の結晶性シロシビン。

## (項目7)

i i) 0.5% w/w 未満の水含量又は

i i i) 25などの周囲温度～200でのTGAサーモグラムにおける0.5% w/w 未満の損失

のいずれかを有することによってさらに特徴付けられる、項目1から6のいずれかに記載の、多形A又は多形A'の形態の結晶性シロシビン。

40

## (項目8)

HPLCによれば97%より大きい化学的純度を有し、並びに<sup>31</sup>P NMRによって測定されるリン酸及びHPLCによって測定されるサイロシンを含めた、1%より大きい単一の不純物を有さない、先行する項目のいずれかに記載の、多形A又は多形A'の形態の結晶性シロシビン。

## (項目9)

前記結晶性シロシビンが白色ないし灰白色の固体である、先行する項目のいずれかに記載の多形A又は多形A'の形態の結晶性シロシビン。

## (項目10)

図10～図13のいずれか1つ又はそれより多くと合致するスペクトルを含む、先行する

50

項目のいずれかに記載の多形 A 又は多形 A' の形態の結晶性シロシビン。

(項目 1 1)

表 9 の点 6 ~ 1 3 の、1 又はそれを超える品質特性の受容基準を含む、先行する項目のいずれかに記載の多形 A 又は多形 A' の形態の結晶性シロシビン。

(項目 1 2)

少なくとも 1 0 0 g を含む、項目 1 ~ 4 又は 7 ~ 1 1 に記載の結晶性シロシビン多形 A のバッチ。

(項目 1 3)

先行する項目のいずれかに記載の多形 A 又は多形 A' の形態の結晶性シロシビンを含む薬学的調合物。

(項目 1 4)

経口剤形である項目 1 3 に記載の薬学的調合物。

(項目 1 5)

前記多形 A 又は多形 A' の形態の結晶性シロシビンが  $0.01 \text{ mg/kg} \sim 1 \text{ mg/kg}$  の用量を与える量で存在する、項目 1 3 又は 1 4 に記載の薬学的調合物。

(項目 1 6)

1 又はそれを超える添加剤を含む、項目 1 3 ~ 1 5 のいずれかに記載の薬学的調合物。

(項目 1 7)

前記 1 又はそれを超える添加剤が微結晶セルロース又はデンプンを含む、項目 1 6 に記載の薬学的調合物。

(項目 1 8)

前記 1 又はそれを超える添加剤が珪化された微結晶セルロースを含む、項目 1 6 に記載の薬学的調合物。

(項目 1 9)

医薬において使用するための、項目 1 ~ 1 1 に記載の多形 A 又は多形 A' の形態の結晶性シロシビン。

(項目 2 0)

中枢神経障害を処置することにおいて使用するための、項目 1 ~ 1 1 に記載の多形 A 又は多形 A' の形態の結晶性シロシビン。

(項目 2 1)

薬物抵抗性うつ病を処置することにおいて使用するための、項目 1 ~ 1 1 に記載の多形 A 又は多形 A' の形態の結晶性シロシビン。

(項目 2 2)

多型 A の形態のシロシビン (1 2) の大規模製造のための方法であって、前記方法が、項目 1 ~ 4 又は 7 ~ 1 1 のいずれかに記載の結晶性シロシビン多形 A を生産するために、制御された乾燥とともに、シロシビン (1 2) を水結晶化工程に供することを含むことを特徴とする、方法。

(項目 2 3)

医薬において使用するための、多形 A (1 2 A) の形態の結晶性シロシビン。

(項目 2 4)

薬物抵抗性うつ病を処置することにおいて使用するための、多形 A (1 2 A) の形態の結晶性シロシビン。

(項目 2 5)

薬物抵抗性うつ病を処置することを必要とする対象に、有効用量の多形 A (1 2 A) の形態の結晶性シロシビンを投与することを含む、薬物抵抗性うつ病を処置する方法。

(項目 2 6)

a. 1 1. 5、1 2. 0、1 4. 5 及び  $17.5^\circ 2 \pm 0.1^\circ 2$  における X R P D ディフラクトグラム中のピーク；

b. 1 1. 5、1 2. 0、1 4. 5 及び  $17.5^\circ 2 \pm 0.1^\circ 2$  における X R P D ディフラクトグラム中のピーク [ 1 9. 7、2 0. 4、2 2. 2、2 4. 3 若しくは 2 5

10

20

30

40

50

、 $7.2 \pm 0.1$  の範囲における少なくとも 1 つのさらなるピークによってさらに特徴付けられる]；

c．図 7 a に実質的に図示されている X R P D ディフラクトグラム；又は

d．図 8 a に実質的に図示されている、 $205 \sim 220$  の開始温度を有する D S C サーマログラムにおける吸熱事象

の 1 つ又はそれより多くによって特徴付けられる、結晶を生産するために、制御された乾燥とともに、シロシビン ( 1 2 ) を水結晶化工程に供することを含むことを特徴とする、多形 A ( 1 2 A ) の形態のシロシビン ( 1 2 ) の大規模製造のための方法。

( 項目 2 7 )

前記シロシビンが、約  $10 \sim 20$  容量の水中で再結晶され、少なくとも  $70$  の温度に攪拌しながら加熱され、仕上げろ過され、約  $70$  の温度でシードされ、2 時間を超える期間にわたって約  $5$  に冷却される、項目 2 6 に記載の方法。

10

20

30

40

50