

【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23年11月10日(2011.11.10)

【公表番号】特表2010-540461(P2010-540461A)

【公表日】平成22年12月24日(2010.12.24)

【年通号数】公開・登録公報2010-051

【出願番号】特願2010-526063(P2010-526063)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/198	(2006.01)
A 6 1 P	25/24	(2006.01)
A 6 1 P	25/22	(2006.01)
A 6 1 K	31/405	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/404	(2006.01)
C 0 7 D	209/20	(2006.01)
C 0 7 D	209/30	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/198	
A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/22	
A 6 1 K	31/405	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	31/404	
C 0 7 D	209/20	
C 0 7 D	209/30	

【手続補正書】

【提出日】平成23年9月22日(2011.9.22)

【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】

(i) 5 - ヒドロキシトリプトファン；および(iii) [2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イルスルファニル) - ベンジル] - メチル - アミンを含む、医薬組成物。

【請求項2】

(i) 約1mg～約75mgの範囲の量の5 - ヒドロキシトリプトファン；および(iii) [2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イルスルファニル) - ベンジル] - メチル - アミンを含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記組成物が1mg～50mgの[2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イルスルファニル) - ベンジル] - メチル - アミンを含む、請求項2に記載の組成物。

【請求項4】

前記組成物が3mg～50mgの5 - ヒドロキシトリプトファンを含む、請求項3に記載の組成物。

【請求項5】

前記組成物が約 1 m g ~ 約 6 0 0 m g の範囲の量の 5 - ヒドロキシトリプトファンを含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記組成物が約 2 5 m g ~ 約 3 0 0 m g の範囲の量の 5 - ヒドロキシトリプトファンを含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記組成物が約 5 0 m g ~ 約 2 0 0 m g の範囲の量の 5 - ヒドロキシトリプトファンを含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記組成物が (i) 約 0 . 1 m g ~ 約 5 0 m g の量の [2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イルスルファニル) - ベンジル] - メチル - アミン および (ii) 約 1 m g ~ 約 6 0 0 m g の範囲の量の 5 - ヒドロキシトリプトファンを含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記組成物が (i) 約 0 . 1 m g ~ 約 5 0 m g の量の [2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イルスルファニル) - ベンジル] - メチル - アミン および (ii) 約 2 5 m g ~ 約 3 0 0 m g の範囲の量の 5 - ヒドロキシトリプトファンを含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記組成物が (i) 約 0 . 1 m g ~ 約 5 0 m g の量の [2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イルスルファニル) - ベンジル] - メチル - アミン および (ii) 約 5 0 m g ~ 約 2 0 0 m g の範囲の量の 5 - ヒドロキシトリプトファンを含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 11】

末梢性脱炭酸阻害剤をさらに含む、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記末梢性脱炭酸阻害剤がカルビドパである、請求項 1 1 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記組成物が約 1 0 0 m g ~ 約 1 5 0 m g の範囲の量のカルビドパを含む、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記組成物が錠剤またはカプセル剤である、請求項 1 3 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記組成物が単位投与形態である、請求項 1 4 に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 2】

本発明の目的は、(i) 5 - ヒドロキシトリトファンおよび (ii) [2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イルスルファニル) - ベンジル] - メチル - アミンを含む医薬組成物を提供することにある。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 3】

本発明のもう 1 つの目的は、(i) 約 1 m g ~ 約 7 5 m g の範囲の量の 5 - ヒドロキシ

トリプトファン；および(i i)セロトニントランスポーターのアロステリック部位に結合するセロトニン再取り込み阻害薬[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イルスルファニル)-ベンジル]-メチル-アミンを含む医薬組成物を提供することにある。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

【図1】麻酔ラットの背側縫線におけるセロトニン含有ニューロンの自発発火を示す発火率のヒストグラムである。低閾値下用量(low threshold dose)の5-HTP(25mg/kg)(左矢印)を注射すると、細胞発火率が低下する。続けて25μg/kgの化合物II、[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イルスルファニル)-ベンジル]-メチル-アミン(右矢印)の第2の注射により、さらに低下することが観察される。

【図2】麻酔ラットの背側縫線におけるセロトニン含有ニューロンの自発発火を示す発火率のヒストグラムである。図1に示したのと同様の実験において化合物II、[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イルスルファニル)-ベンジル]-メチル-アミン(左矢印)の後に25mg/kgの5-HTP(中央の矢印)を投与する。2回目の注射(5-HTP)により細胞の発火が著しく低下する。ニューロンはその後に投与するWAY-100635(選択的5-HT_{1A}アンタゴニスト)(右矢印)に反応し、ニューロンの自発発火率が上昇する。

【図3】背側縫線細胞の発火に関して化合物IIと5-HTPとの組み合わせ投与の概要をグラフ化したものである。処置の順序に関係なく、このSRIとこの5-HT前駆体とを組み合わせると、ニューロン活動に対する作用は個々の投与作用を単純に足して得られるものよりも大きくなる。化合物IIの後に5-HTPを注射した組み合わせでは細胞発火率に対する作用が5-HTP単独の場合より有意に増大する(* * p < 0.01)。同様に、5-HTPの後に化合物IIを注射した場合の細胞発火率に対する作用も化合物II単独の作用より有意に増大する(* * p < 0.01)。統計解析は6匹の異なるラットから収集したデータについて行った。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0015】

本発明は、5-ヒドロキシトリプトファンとセロトニントランスポーターのアロステリック部位に結合するセロトニン再取り込み阻害薬、たとえば、[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イルスルファニル)-ベンジル]-メチル-アミンとを含む医薬組成物に関する。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0018

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0018】

本発明の一実施形態では、アロステリックモジュレーターはSERTの1つまたは2つ以上のアロステリック部位に結合する。別の実施形態では、アロステリックモジュレーターは、[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イルスルファニル)-ベンジル]-メチル-アミンに結合できるSERTのアロステリック部位に結合する。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0023

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0023】

本発明の別の態様は、(i) 約1mg～約75mgの範囲の5-ヒドロキシトリプトファン；および(ii) [2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イルスルファニル)-ベンジル]-メチル-アミンを含む医薬組成物を提供する。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0024

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0024】

本明細書に記載の本発明によれば、5-HTPはアロステリックモジュレーターなどのセロトニン再取り込み阻害薬の治療効果を増強し、および/またはその発現を早めるために使用することができる。さらに、本発明の一部として、併用療法で使用する際により低い用量の5-HTPがアロステリックモジュレーターの治療効果を増強し、および/またはその治療効果のより速い発現を提供し得る。本発明の一実施形態では、5-HTPを約1mg～約75mgの範囲の量で[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イルスルファニル)-ベンジル]-メチル-アミンと併用投与する。本発明の別の実施形態では、5-HTPを約3mg～約50mgの範囲の量で[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イルスルファニル)-ベンジル]-メチル-アミンと併用投与する。本発明のなお別の実施形態では、5-HTPを約10mg～約50mgの範囲の量で[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イルスルファニル)-ベンジル]-メチル-アミンと併用投与する。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0026

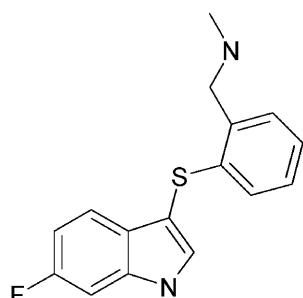
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0026】

本明細書に記載するように、[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イルスルファニル)-ベンジル]-メチル-アミンは本発明の実施形態を形成するSRI、またはそうした化合物のいずれかの薬学的に許容可能な塩である。[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イルスルファニル)-ベンジル]-メチル-アミンの式は式IIとして示される。

【化2】



式II

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0030

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0030】

換言すれば、本発明の一実施形態では、[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イルスルファニル)-ベンジル]-メチル-アミンは薬学的に許容可能な塩の形態にある。

【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0031

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0031】

たとえば、[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イルスルファニル)-ベンジル]-メチル-アミンはL-(+)-酒石酸水素塩の形態で使用してもよい。

【手続補正12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0032

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0032】

別の実施形態では、[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イルスルファニル)-ベンジル]-メチル-アミンは非晶質形態の遊離塩基ではない。

【手続補正13】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0038

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0038】

本発明の一実施形態では、医薬組成物は、治療有効量の[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イルスルファニル)-ベンジル]-メチル-アミンを含む。さらなる実施形態では、医薬組成物は、0.1mg~50mgの[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イルスルファニル)-ベンジル]-メチル-アミンを含む。さらに、本発明では、[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イルスルファニル)-ベンジル]-メチル-アミンの1日の用量範囲が1日あたり0.1mg~50mgになるように、こうした医薬組成物をそれを必要している患者に投与することも含む。

【手続補正14】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0040

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0040】

本発明のなお別の態様では、医薬組成物は、50mg未満の量の[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イルスルファニル)-ベンジル]-メチル-アミンおよび約1mg~約600mgの範囲の量の5-HTPを含む。本発明の別の実施形態では、医薬組成物は、50mg未満の量の[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イルスルファニル)-ベンジル]-メチル-アミンおよび約25mg~約300mgの範囲の量の5-HTPを含む。

【手続補正15】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0041

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0041】

本発明のさらに別の実施形態では、医薬組成物は、50mg未満の量の[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イルスルファニル)-ベンジル]-メチル-アミンおよび約50mg～約200mgの範囲の量の5-HTPを含む。本発明のさらなる実施形態では、医薬組成物は、約0.1mg～約49.9mgの量の[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イルスルファニル)-ベンジル]-メチル-アミンを含む。

【手続補正16】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0054

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0054】

いくつかの実施形態では、本発明は、ある用量の[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イルスルファニル)-ベンジル]-メチル-アミンおよび5-HTPを含むキットに関する。いくつかの実施形態では、本発明は、ある用量の[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イルスルファニル)-ベンジル]-メチル-アミンおよび約1mg～約600mgの範囲の量、約25mg～約300mgの範囲の量または約50mg～約200mgの範囲の量の5-HTPを含むキットに関する。

【手続補正17】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0055

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0055】

いくつかの実施形態では、本発明は、[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イルスルファニル)-ベンジル]-メチル-アミンおよび約1mg～約75mgの範囲の量、約3mg～約50mgの範囲の量または約10mg～約50mgの範囲の量の5-HTPを含むキットに関する。さらなる実施形態では、このキットは、約0.1mg～約50mgの範囲の量の[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イルスルファニル)-ベンジル]-メチル-アミンを含む。

【手続補正18】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0056

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0056】

他の実施形態では、本発明は、[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イルスルファニル)-ベンジル]-メチル-アミンおよび5-HTPを含むキットに関する。いくつかの実施形態では、本発明は、[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イルスルファニル)-ベンジル]-メチル-アミンおよび約1mg～約600mgの範囲の量、約25mg～約300mgの範囲の量または約50mg～約200mgの範囲の量の5-HTPを含むキットに関する。いくつかの態様では、このキットは末梢性脱炭酸阻害剤をさらに含む。

【手続補正19】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0057

【補正方法】変更

【補正の内容】**【0057】**

他の態様では、本発明は、情動障害の処置のための併用療法に使用される5-HTPおよび[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イルスルファニル)-ベンジル]-メチル-アミンを含む、本明細書に記載するような医薬組成物に関する。本発明の別の態様では、本発明は、鬱病の処置のための併用療法に使用される5-HTPおよび[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イルスルファニル)-ベンジル]-メチル-アミンを含む、本明細書に記載するような医薬組成物に関する。さらに別の態様では、本発明は、不安障害の処置のための併用療法に使用される5-HTPおよび[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イルスルファニル)-ベンジル]-メチル-アミンを含む、本明細書に記載するような医薬組成物に関する。

【手続補正20】**【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0061****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0061】**

他の態様では、本発明は、[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イルスルファニル)-ベンジル]-メチル-アミンと組み合わせて使用される医薬組成物を調製するための5-HTPの使用に関する。さらなる態様では、本発明は、[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イルスルファニル)-ベンジル]-メチル-アミンの治療効果を増強し、および/またはそのより発現を提供するのに有用な医薬組成物を調製するための5-HTPの使用に関する。

【手続補正21】**【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0062****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0062】**

なおさらなる態様では、本発明は、SRIに応答する疾患または障害の処置方法であって、5-HTPおよび[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イルスルファニル)-ベンジル]-メチル-アミンをそれを必要としているヒト患者に投与することを含む、方法に関する。

【手続補正22】**【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0063****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0063】**

本発明のさらなる態様は、SRIの治療効果に応答する疾患または障害を処置するための医薬組成物を調製するための5-HTPおよび[2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イルスルファニル)-ベンジル]-メチル-アミンの使用に関する。

【手続補正23】**【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0079****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0079】**

背側縫線5-HTニューロンの発火活動に対する5-HTP(25mg/kg、静脈内)の阻害作用への化合物II([2-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イルスル

ファニル) - ベンジル] - メチル - アミン) の推定される相乗効果を判定するため、阻害の 20 ~ 30 % に相当する用量の化合物 II を 5 - HTP の投与の前後に注射した。

【手続補正 24】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0088

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0088】

[2 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イルスルファニル) - ベンジル] - メチル - アミンはセロトニントランスポーターに高親和性で結合し、取り込み阻害効力 (IC₅₀) は 0.35 nM を示す。

【手続補正 25】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0094

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0094】

非特許文献 20 に記載されているのと同様に解離結合試験を行うことで、化合物 [2 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イルスルファニル) - ベンジル] - メチル - アミンが SERT のアロステリック部位に結合し、26 uM の IC₅₀ で ³H - エシタロプラムの解離速度を著しく遅らせることが測定された。

【手続補正 26】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0099

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0099】

放射性リガンド / hSERT 複合体の解離半減期 (分単位) については、解離緩衝液中で被検化合物の濃度を上げてその濃度 (たとえば、10 μM、20 μM、30 μM、40 μM および 50 μM の被検化合物) に対してプロットする。このプロットの傾きは Z 係数 (Z-factor) と呼ばれる。Z 係数については、独立した少なくとも 4 回の測定から算出する。Z 係数は放射性リガンド / hSERT 複合体の安定化の度合いの尺度となる。Z 係数が 0 (ゼロ) を超えると、正のアロステリックモジュレーターであることが示唆される。本発明をさらに明らかにする非限定的な例として、R - シタロプラムはセロトニントランスポーターの主要な結合部位に結合し、報告された IC₅₀ 値が 50 nM を超えるため、SRI クラスに包含されず、したがって、アロステリック SRI とは見なされない。たとえば、非特許文献 21 を参照されたい。

本願は、特許請求の範囲に記載の発明に関するものであるが、他の態様として以下も包含し得る。

1. (i) 約 1 mg ~ 約 75 mg の範囲の量の 5 - ヒドロキシリブトファン；および (ii) [2 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イルスルファニル) - ベンジル] - メチル - アミンを含む、医薬組成物。

2. 前記組成物が 1 mg ~ 50 mg の [2 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 3 - イルスルファニル) - ベンジル] - メチル - アミンを含む、上記 1 に記載の組成物。

3. 前記組成物が 3 mg ~ 50 mg の 5 - ヒドロキシリブトファンを含む、上記 2 に記載の組成物。

4. 前記組成物が 10 mg ~ 50 mg の 5 - ヒドロキシリブトファンを含む、上記 2 に記載の組成物。

5. 末梢性脱炭酸阻害剤をさらに含む、上記 1 に記載の組成物。

6. 前記末梢性脱炭酸阻害剤がカルビドパである、上記 5 に記載の組成物。

7 . 前記組成物が約 100 m g ~ 約 150 m g の範囲の量のカルビドパを含む、上記 6 に記載の組成物。

8 . 前記組成物が錠剤またはカプセル剤である、上記 7 に記載の組成物。

9 . (i) 5 - ヒドロキシトリプトファン；および (ii) [2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イルスルファニル) - ベンジル] - メチル - アミンを含む、医薬組成物。

10 . 前記組成物が約 1 m g ~ 約 600 m g の範囲の量の 5 - ヒドロキシトリプトファンを含む、上記 9 に記載の組成物。

11 . 前記組成物が約 25 m g ~ 約 300 m g の範囲の量の 5 - ヒドロキシトリプトファンを含む、上記 9 に記載の組成物。

12 . 前記組成物が約 50 m g ~ 約 200 m g の範囲の量の 5 - ヒドロキシトリプトファンを含む、上記 9 に記載の組成物。

13 . 前記組成物が (i) 約 0 . 1 m g ~ 約 50 m g の量の [2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イルスルファニル) - ベンジル] - メチル - アミンおよび (ii) 約 1 m g ~ 約 600 m g の範囲の量の 5 - ヒドロキシトリプトファンを含む、上記 9 に記載の組成物。

14 . 前記組成物が (i) 約 0 . 1 m g ~ 約 50 m g の量の [2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イルスルファニル) - ベンジル] - メチル - アミンおよび (ii) 約 25 m g ~ 約 300 m g の範囲の量の 5 - ヒドロキシトリプトファンを含む、上記 9 に記載の組成物。

15 . 前記組成物が (i) 約 0 . 1 m g ~ 約 50 m g の量の [2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イルスルファニル) - ベンジル] - メチル - アミンおよび (ii) 約 50 m g ~ 約 200 m g の範囲の量の 5 - ヒドロキシトリプトファンを含む、上記 9 に記載の組成物。

16 . 末梢性脱炭酸阻害剤をさらに含む、上記 9 に記載の組成物。

17 . 前記末梢性脱炭酸阻害剤がカルビドパである、上記 16 に記載の組成物。

18 . 前記組成物が約 100 m g ~ 約 150 m g の範囲の量のカルビドパを含む、上記 17 に記載の組成物。

19 . 前記組成物が錠剤またはカプセル剤である、上記 18 に記載の組成物。

20 . 前記組成物が単位投与形態である、上記 19 に記載の組成物。