

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

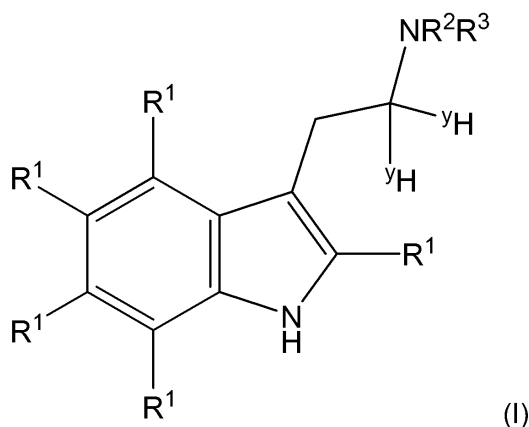
(11)特許番号
特許第7579888号
(P7579888)

(45)発行日 令和6年11月8日(2024.11.8)

(24)登録日 令和6年10月30日(2024.10.30)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	31/4045(2006.01)	A 6 1 K	31/4045
A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/48
A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K	9/20
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/18
請求項の数 23 (全61頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2022-574098(P2022-574098)	(73)特許権者	521527989
(86)(22)出願日	令和3年5月13日(2021.5.13)		サイピン ユーケー リミテッド
(65)公表番号	特表2023-527575(P2023-527575		イギリス国、イーシー 1 ワイ 8 アール
	A)		ティー、ロンドン、フェザーストーン
(43)公表日	令和5年6月29日(2023.6.29)		ストリート 5 0
(86)国際出願番号	PCT/EP2021/062794	(74)代理人	110000475
(87)国際公開番号	WO2021/244831		弁理士法人みのり特許事務所
(87)国際公開日	令和3年12月9日(2021.12.9)	(72)発明者	ランズ, ピーター
審査請求日	令和6年4月4日(2024.4.4)		イギリス国、ロンドン イーシー 2 エイ
(31)優先権主張番号	PCT/EP2020/065244		4 ビーエックス、ボンヒル ストリート
(32)優先日	令和2年6月2日(2020.6.2)		6 - 8、スモール ファーマ リミテッド
(33)優先権主張国・地域又は機関			サード フロアー内
	欧州特許庁(EP)	(72)発明者	ベンウェイ, ティファニー
(31)優先権主張番号	2008303.6		イギリス国、ロンドン イーシー 2 エイ
(32)優先日	令和2年6月2日(2020.6.2)		4 ビーエックス、ボンヒル ストリート
	最終頁に続く		最終頁に続く
(54)【発明の名称】 治療用固形製剤			
(57)【特許請求の範囲】			
【請求項 1】			
N,N-ジメチルトリブタミン及びその重水素化類似体ならびに薬学的に許容されるそれらの塩から選択される 2 種以上の化合物を含む、固体製剤であって、			
前記重水素化類似体が、以下の (a)、(b)、及び (c) から選択され、			
(a) α , α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリブタミンであって、前記 α , α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリブタミンは、 β 位に 0、1 つ又は 2 つの重水素原子を含む：			
(b) α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリブタミンであって、前記 α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリブタミンは、 β 位に 0、1 つ又は 2 つの重水素原子を含む：			
(c) 式 I の化合物：			

【化 1】



10

〔式中、

各 R^1 は、H 及び D から独立して選択され； R^2 は、 CH_3 及び CD_3 から選択され； R^3 は、 CH_3 及び CD_3 から選択され；1 つの yH は D であり、1 つの yH は H 及び D から選択され；及び、

式 I の化合物中の重水素：プロチウムの比は、水素で天然に見られるものよりも大きい

20

ここで、固体製剤中に存在する N,N-ジメチルトリプタミン及びその重水素化類似体の平均分子量が、188.9 グラム/モル以上である、固体製剤。

【請求項 2】

各 R^1 が H である、請求項 1 に記載の固体製剤。

【請求項 3】

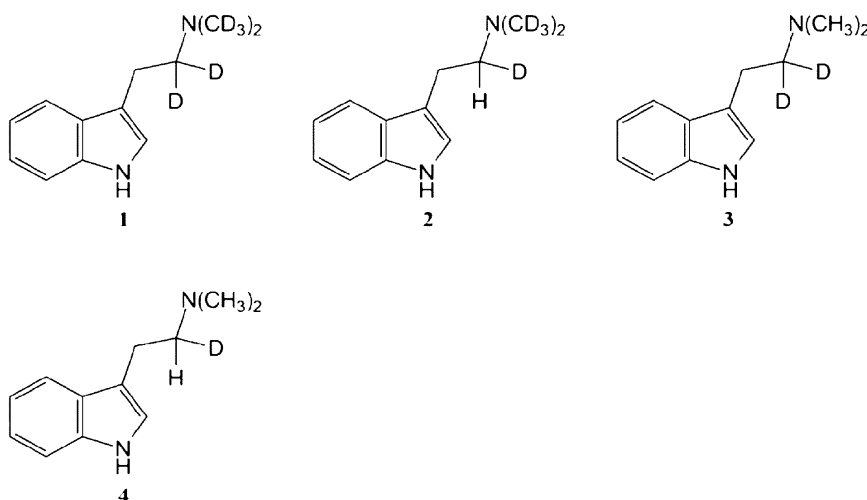
 R^2 及び R^3 の両方が CD_3 である、請求項 1 又は 2 に記載の固体製剤。

【請求項 4】

化合物 1 ~ 4、又は薬学的に許容されるそれらの塩から選択される 1 種以上の化合物を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の固体製剤：

【化 2】

30



40

【請求項 5】

 α, α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン、 α -プロチオ、 α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン、及び薬学的に許容されるそれらの塩から選択される 1 種以上の化合物を、全固体製剤に対して 50 重量% 以上含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の固体製剤。

【請求項 6】

50

α, α-ジデューテロ-N, N-ジメチルトリプタミン、α-プロチオ, α-デューテロ-N, N-ジメチルトリプタミン、及び薬学的に許容されるそれらの塩から選択される 1 種以上の化合物を、全固体製剤に対して 75 重量%以上含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の固体製剤。

【請求項 7】

N, N-ジメチルトリプタミン、α-プロチオ, α-デューテロ-N, N-ジメチルトリプタミン、及び、α, α-ジデューテロ-N, N-ジメチルトリプタミンから選択される 2 種以上の化合物から本質的になる生物学的活性剤を含み、

固体製剤は、薬学的に許容される塩の形態であってもよく、

固体製剤中に存在する N, N-ジメチルトリプタミン、α-プロチオ, α-デューテロ-N, N-ジメチルトリプタミン、及び、α, α-ジデューテロ-N, N-ジメチルトリプタミンの平均分子量が、190.28 グラム/モル以下である、

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の固体製剤。

【請求項 8】

固体製剤中に存在する N, N-ジメチルトリプタミン、α-プロチオ, α-デューテロ-N, N-ジメチルトリプタミン、及び、α, α-ジデューテロ-N, N-ジメチルトリプタミンの平均分子量が、188.9 ~ 189.7 グラム/モルである、請求項 7 に記載の固体製剤。

【請求項 9】

HPLC による純度が 99% 以上である、N, N-ジメチルトリプタミン及びその重水素化類似体から選択される 2 種以上の化合物を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の固体製剤。

【請求項 10】

HPLC による純度が 99.9% 以上である、N, N-ジメチルトリプタミン及びその重水素化類似体から選択される 2 種以上の化合物を含む、請求項 9 に記載の固体製剤。

【請求項 11】

薬学的に許容される塩の形態である、N, N-ジメチルトリプタミン及びその重水素化類似体から選択される 2 種以上の化合物を含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の固体製剤。

【請求項 12】

薬学的に許容される塩がフマル酸塩である、請求項 11 に記載の固体製剤。

【請求項 13】

遊離塩基の形態の N, N-ジメチルトリプタミン及びその重水素化類似体を含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の固体製剤。

【請求項 14】

薬学的に許容される賦形剤を含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の固体製剤。

【請求項 15】

固体経口製剤である、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の固体製剤。

【請求項 16】

非経口投与に使用するための、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の固体製剤。

【請求項 17】

治療に使用するための、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の固体製剤。

【請求項 18】

DMT-支援精神療法における使用のための、請求項 17 に記載の使用のための固体製剤。

【請求項 19】

患者の精神障害又は神経障害を治療する方法において使用するための、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の固体製剤。

【請求項 20】

精神障害又は神経障害が、(i)強迫性障害、(ii)うつ病性障害、(iii)統合失調症障害、(iv)統合失調型障害、(v)不安障害、(vi)物質乱用、(vii)意欲消失障害、及び(viii)脳損傷障害

10

20

30

40

50

からなる群より選択される、請求項 1 9 に記載の使用のための固体製剤。

【請求項 2 1】

精神障害又は神経障害が、(ii)うつ病性障害、(v)不安障害、及び(vi)物質乱用からなる群より選択される、請求項 1 9 に記載の使用のための固体製剤。

【請求項 2 2】

前記障害が大うつ病性障害又は治療抵抗性うつ病である、請求項 2 0 に記載の使用のための固体製剤。

【請求項 2 3】

前記障害が全般性不安障害である、請求項 2 0 に記載の使用のための固体製剤。

【発明の詳細な説明】

10

【発明の分野】

【0 0 0 1】

本発明は、N,N-ジメチルトリプタミン及びその重水素化類似体ならびに薬学的に許容されるそれらの塩から選択される 2 種以上の化合物、特に、N,N-ジメチルトリプタミン、 α , α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物、及び、 α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物、及びこれらの化合物の薬学的に許容される塩から選択される 2 種以上の化合物を含む固形製剤(固体の剤形、固形の投与形態)に関する。

【0 0 0 2】

本発明はさらに、N,N-ジメチルトリプタミン化合物(すなわち、N,N-ジメチルトリプタミン及びその重水素化類似体)、例えば、 α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン、及び、 α , α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物、ならびにこれらの化合物の薬学的に許容される塩から選択される 2 種以上の化合物を含む固形製剤に関し、ここで、前記固形製剤は、N,N-ジメチルトリプタミンフマル酸塩と比べて改善されたバイオアベイラビリティ又は生物学的半減期を有する。

20

【0 0 0 3】

本発明の固形製剤は、患者において幻覚体験(サイケデリック体験)を誘導するのに十分な、2 種以上のN,N-ジメチルトリプタミン化合物(α , α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン、及び、 α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物など)の全体的な血漿濃度を供給することができる。本発明の実施形態によれば、本発明の化合物の約10ng/mlから約60ng/mlまでの血漿濃度は、患者におけるサブブレイクスルー幻覚体験に適しており、一方、60ng/mlを超える血漿濃度は、典型的にはブレイクスルー幻覚体験を誘発する。サブブレイクスルー及びブレイクスルー幻覚体験は、本発明の特定の実施形態に従って見出され、それは大うつ病性障害などの精神状態を治療するための幻覚剤支援療法において使用するための本発明の固形製剤の使用に関連する。

30

【発明の背景】

【0 0 0 4】

古典的な幻覚剤は、精神障害の治療において前臨床的及び臨床的有望性を示している(Carhart-Harris and Goodwin (2017), The Therapeutic Potential of Psychedelic Drugs: Past, Present and Future, Neuropsychopharmacology 42, 2105-2113)。特に、シロシビン(psilocybin)は、無作為化二重盲検試験において、様々なうつ病及び不安評価尺度の有意な改善を実証している(Griffiths et al. (2016), Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: a randomised double-blind trial, Journal of Psychopharmacology 30(12), 1181-1197)。

40

【0 0 0 5】

N,N-ジメチルトリプタミン(DMT)もまた、短時間作用型幻覚剤として治療的価値を有すると理解されているが、その作用の持続時間が非常に短いので(20分未満)、有効な治療が制限されている。DMTの没入型サイケデリック体験を拡張するために、投与プロトコルが開発されている(Gallimore and Strassman (2016), A model for the application of target-controlled intravenous infusion for a prolonged immersive DMT psych

50

edelic experience, *Frontiers in Pharmacology*, 7:211)。しかしながら、これらのプロトコルは、DMTの代謝が乏しい患者において毒性蓄積の危険を伴う(さらなる議論については、「Strassman et al (1994), Dose response study of N,N-dimethyltryptamine in humans, *Arch Gen Psychiatry* 51, 85」を参照)。

【0006】

$\alpha, \alpha, \beta, \beta$ -テトラデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミンは、N,N-ジメチルトリプタミンと比較して、そのインビボ薬物動態プロファイルに有意な差を与える動的同位体効果(速度論的同位体効果)を示すことが知られている。 sp^3 炭素中心にて水素を重水素で置換することは、CHとCD結合との間の結合強度の差によって、「動的同位体効果」をもたらすことが知られている(Barker et al. (1982), Comparison of the brain levels of N,N-dimethyltryptamine and $\alpha, \alpha, \beta, \beta$ -tetradeutero-N,N-dimethyltryptamine following intraperitoneal injection, *Biochemical Pharmacology*, 31(15), 2513-2516)。動的同位体効果は、DMTベースの医薬を、増強された薬物動態、例えば、延長された半減期又は増加した経口バイオアベイラビリティにより操作する1つの方法である。別のアプローチは、DMTの薬物動態を増強するために、単独で、又は動的同位体効果と組み合わせて使用することができる、薄膜技術及び経口分散性錠剤などの高度な製剤技術を含む。

【発明の概要】

【0007】

N,N-ジメチルトリプタミンの薬物動態プロファイルを制御可能に改変し、それによってより柔軟な治療への応用を可能にするために、本発明は、N,N-ジメチルトリプタミンの代謝の知識を応用する能力に一部基づいている。特に、N,N-ジメチルトリプタミン及び重水素化N,N-ジメチルトリプタミン類似体(特に、 α 位に少なくとも1つの重水素原子を含む[すなわち、ジメチルアミノ成分が結合した炭素原子に結合している少なくとも1つの重水素原子を含む]、及び、特定の実施形態によれば、 β 位に1つ又は2つの重水素原子を含むN,N-ジメチルトリプタミン)の混合物を含む個別の薬剤組成物を提供することによって、本発明は、臨床における注入プロトコル又はモノアミン酸化酵素阻害剤との併用療法に頼ることなく、治療的に最適化された持続時間の間、外部世界から患者を完全な分離状態(本明細書では「ブレイクスルー」と称される)に維持するために、微調整された単一投与量を可能にする組成物及び方法を提供する。本発明は、DMT誘発サイケデリック-支援精神療法の管理において、臨床的複雑性を低減し、臨床的柔軟性を増加させる、臨床的に適用可能な固形製剤を提供する。

【0008】

本発明の実施形態によれば、本明細書に記載の固形製剤の化合物(単数又は複数)の約10 ng/mlから約60 ng/mlまでの血漿濃度は、患者におけるサブブレイクスルー幻覚体験に適している。特に、そのような実施形態には、重水素化N,N-ジメチルトリプタミン化合物類を単独で、又は非重水素化N,N-ジメチルトリプタミン、及びこれらの化合物の薬学的に許容される塩とともに含む本発明の固形経口製剤が含まれる。

【0009】

さらに、60 ng/mlを超える濃度は、典型的には患者におけるブレイクスルー幻覚体験を誘発することが知られており、これは、本発明の重水素化N,N-ジメチルトリプタミン化合物、特に、 α, α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物、及び、 α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物、ならびにこれらの化合物の薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む本発明の固形経口製剤を用いた経口投与によって達成されてもよい。

【0010】

本発明によれば、N,N-ジメチルトリプタミン及び重水素化N,N-ジメチルトリプタミン化合物から選択される2種以上の化合物を含む固形製剤は、DMT支援療法に使用された場合、効き目のある治療剤である。

【0011】

したがって、第一の局面から見ると、本発明は、N,N-ジメチルトリプタミン及びその重

10

20

30

40

50

水素化類似体ならびにそれらの薬学的に許容される塩から選択される2種以上の化合物を含む固形製剤を提供する。

【0012】

特定の実施形態によれば、前記重水素化類似体は、 α, α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物、及び、 α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物から選択される。

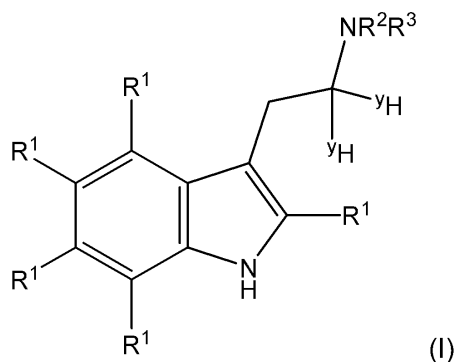
【0013】

他の実施形態では、前記重水素化類似体は、DMTの重水素化類似体であり、 α, α -ジプロチオ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物である。

【0014】

いくつかの実施形態において、重水素化類似体は、式Iの化合物、又は薬学的に許容されるそれらの塩である：

【化1】



式中：

各 R^1 は、H及びDから独立して選択され；

R^2 は、 CH_3 及び CD_3 から選択され；

R^3 は、 CH_3 及び CD_3 から選択され；

各 yH は、H及びDから独立して選択され；及び、

式Iの化合物中の重水素：プロチウムの比率は、水素において天然に見られるものよりも大きい。

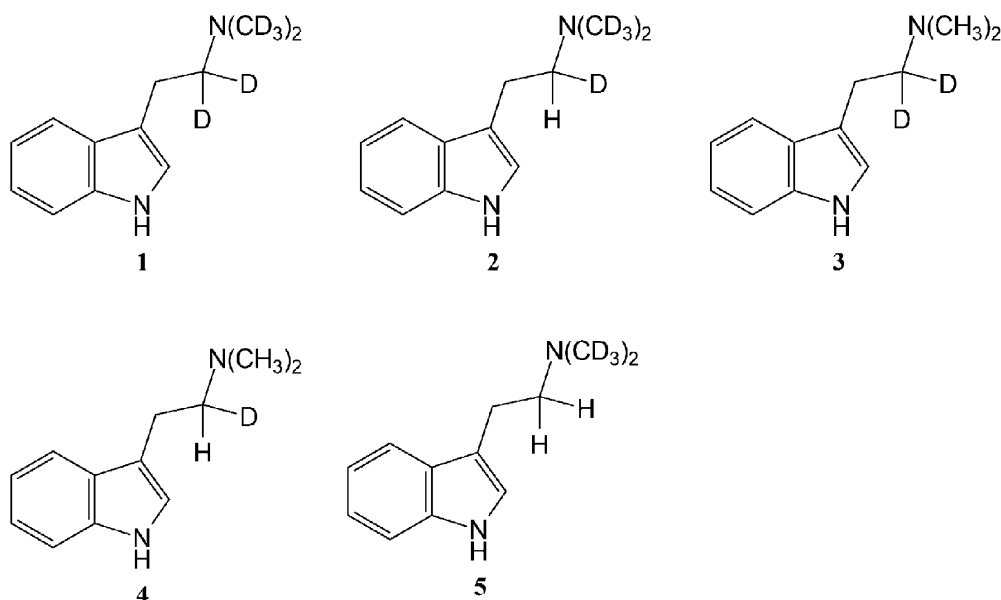
【0015】

好ましい実施形態では、5員環に結合した R^1 部分は、Hである。より好ましい実施形態では、各 R^1 はHである。第一の実施形態では、両方の yH はDである。いくつかの第一の実施形態では、 R^2 及び R^3 の両方が CD_3 であり、各 R^1 はHである。第二の実施形態では、 R^2 及び R^3 の両方が CD_3 である。いくつかの第二の実施形態では、両方の yH がHであり、各 R^1 はHである。

【0016】

特に好ましい固形製剤は、化合物1～5又はそれらの薬学的に許容される塩から選択される1つ以上の化合物を含む。

【化 2】



10

【0017】

第二の局面から見ると、本発明は、治療、例えばDMT-支援精神療法において使用するための、第一の局面に従って定義される固形製剤を提供する。

20

【0018】

第三の局面から見ると、本発明は、患者の精神障害又は神経障害を治療する方法において使用するための、第一の局面に従って定義される固形製剤を提供する。

【0019】

第四の局面から見ると、本発明は、精神障害又は神経障害を治療する方法であって、それを必要とする患者に、第一の局面に従って定義される固形製剤を投与することを含む方法を提供する。

【0020】

第五の局面から見ると、本発明は、患者の精神障害又は神経障害を治療する方法において使用するための薬剤の製造における、第一の局面の任意の1つに従って定義される固形製剤の使用を提供する。

30

【0021】

第六の局面から見ると、本発明は、第一～第三の局面で定義される固形製剤、又は第四の局面の方法、又は第五の局面の使用を提供し、この際、固形製剤は緩衝剤を含む。第六の局面の好ましい実施形態において、固形製剤のpHは、3.5と6.5の間に維持される。

【0022】

本発明のさらなる局面及び実施形態は、以下に続く説明から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0023】

40

〔図1〕図1は、実施例4に記載されるDMT及び6種類の重水素含有組成物について計算されたインビトロ半減期をプロットする。A)線形回帰分析。半減期の r^2 値は0.754であり、勾配はゼロと有意に異なることが見出された($p = 0.01$)。B)重水素化類似体の半減期は、(重水素化されていない)DMTフマル酸塩(破線)からのパーセント変化として示される。

〔図2〕図2は、実施例4に記載のDMT及び6種類の重水素含有組成物のインビトロ固有クリアランスを示す。A)線形回帰分析。固有クリアランスの r^2 値は0.7648であり、勾配はゼロと有意に異なることが見出された($p = 0.01$)。B)重水素化類似体の固有クリアランスは、(重水素化されていない)DMTフマル酸塩(破線)からのパーセント変化として示される。

50

〔図3及び図4〕図3及び4は、経口(PO: per os)投与後のラットにおけるSPL026、SPL028i及びSPL028viiiのインビボ代謝を示す。SPL026と比較して、SPL028i及びSPL028viiiの全身曝露の増加が観察された。

〔図5及び図6〕図5及び6は、ラットにおけるSPL026、SPL028i及びSPL028viiiのPO投与後の、N,N-ジメチルトリプタミンの主要代謝物であるインドール-3-酢酸(IAA)のインビボ合成を示す。SPL026と比較して、SPL028i及びSPL028viii投与後、IAA合成の有意な減少が観察された。

【発明の詳細な説明】

【0024】

本明細書を通して、本発明の1つ又は複数の局面は、本発明の別個の実施形態を定義するために、本明細書に記載される1つ又は複数の特徴と組み合わせることができる。

【0025】

本明細書において、名詞の単数形への言及は、文脈が逆のことを示唆しない限り、名詞の複数形を包含し、逆もまた同様である。

【0026】

本明細書全体を通して、用語「含む」、又は「含み」もしくは「含んでいる」などの変形は、記載されたエレメント、整数もしくはステップ、又は、一群のエレメント、整数もしくはステップの包含を意味するが、任意の他のエレメント、整数もしくはステップ、又は任意の他の一群のエレメント、整数もしくはステップの除外を意味しないと理解される。

【0027】

本発明は、N,N-ジメチルトリプタミン化合物(例えば α,α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物、 α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物、及びこれらの化合物の薬学的に許容される塩)から選択される2種以上の化合物を含む固形製剤を提供する。

【0028】

プロチウム原子(H)は、中性子がゼロの水素原子である。重水素原子(D)は、中性子を1つ有する水素原子である。本明細書で言及されるように、1:99より大きい化合物中の重水素:プロチウムの比率は、水素で天然に見られる比率よりも大きいと考えられる。この比率は、固形製剤に含まれる活性化合物(単数又は複数)に言及していてもよく、又は固形製剤に含まれるN,N-ジメチルトリプタミン化合物(単数又は複数)における1つ以上の特定の位置(例えば α 位)に言及していてもよい。

【0029】

N,N-ジメチルトリプタミン化合物という用語は、N,N-ジメチルトリプタミン及びその重水素化類似体を意味する。重水素化類似体の例は、本明細書に記載の式Iの化合物である。これらの重水素化類似体には、重水素化 α,α -ジプロチオ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物(化合物5など)を含む、上述の化合物1~5が含まれる。好ましい重水素化類似体は、 α,α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物、及び、 α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物である。

【0030】

α,α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物という用語は、 α 位の両方の水素原子が、重水素原子で置換されたN,N-ジメチルトリプタミン化合物を指す。 α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物という用語は、 α 位の2つの水素原子のうちの1つが重水素原子で置換されたN,N-ジメチルトリプタミン化合物を指す。

【0031】

N,N-ジメチルトリプタミン化合物は、アニオン性対イオンとの付加塩を自由に形成する。本明細書を通して、文脈が明らかに別のことを指示していない限り、N,N-ジメチルトリプタミン化合物(特に、N,N-ジメチルトリプタミン、 α,α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物、及び、 α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物)は、任意の薬学的に許容される塩(例えば、フマル酸塩)も等しく意味する。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 2 】

典型的には、酸性試薬を使用して、N,N-ジメチルトリプタミン化合物の塩、特に薬学的に許容される塩を調製することができる。適切な酸性試薬の例は、フマル酸、塩酸、酒石酸、クエン酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、酢酸、マレイン酸、乳酸、酒石酸及びグルコン酸からなる群より選択される。しばしば、塩の形態の場合、N,N-ジメチルトリプタミン化合物、特に本発明の固形製剤中の、又は本発明の様々な局面、及びその実施形態に従って使用されるN,N-ジメチルトリプタミン化合物は、フマル酸塩、塩酸塩、酒石酸塩又はクエン酸塩、特にフマル酸塩である。

【 0 0 3 3 】

したがって、本発明の第一の局面の固形製剤中に存在する化合物(単数又は複数)、及び、本発明の第二及び第三(及び、必要に応じて、他の)局面の化合物は、遊離塩基の形態又は塩(本明細書に記載の塩など)の形態の、任意でその溶媒和物(例えば、水和物)の形態の、N,N-ジメチルトリプタミン化合物(特に、本明細書に記載されている、N,N-ジメチルトリプタミン、 α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物、又は、 α,α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物)として存在してもよい。

【 0 0 3 4 】

本発明の特定の実施形態によれば、 α,α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物は、 β 位に0、1又は2個の重水素原子を含むが、2、3又は4個の重水素原子の存在以外は、化合物「N,N-ジメチルトリプタミン」と同一である。本発明のこれらの特定の実施形態及び他の特定の実施形態によれば、 α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物は、 β 位(すなわち、N,N-ジメチルトリプタミン化合物中の5員環に直接結合した環外炭素原子)に0、1又は2個の重水素原子を含んでもよいが、1、2又は3個の重水素原子の存在以外は、化合物「N,N-ジメチルトリプタミン」と同一である。第一の局面の好ましい実施形態において、固形製剤は、 α,α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン又は α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物の1種以上を2重量%以上含む。第一の局面の好ましい実施形態において、固形製剤は、 α,α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン又は α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物の1種以上を5重量%以上含む。第一の局面の好ましい実施形態において、固形製剤は、 α,α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン又は α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物の1種以上を10重量%以上含む。第一の局面の好ましい実施形態において、固形製剤は、 α,α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン又は α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物の1種以上を15重量%以上含む。第一の局面の好ましい実施形態において、固形製剤は、 α,α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン又は α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物の1種以上を20重量%以上含む。第一の局面の好ましい実施形態において、固形製剤は、 α,α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン又は α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物の1種以上を25重量%以上含む。第一の局面の好ましい実施形態において、固形製剤は、 α,α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン又は α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物の1種以上を30重量%以上含む。第一の局面の好ましい実施形態において、固形製剤は、 α,α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン又は α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物の1種以上を50重量%以上含む。第一の局面の好ましい実施形態において、固形製剤は、 α,α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン又は α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物の1種以上を60重量%以上含む。第一の局面の好ましい実施形態において、固形製剤は、 α,α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン又は α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物の1種以上を70重量%以上含む。第一の局面の好ましい実施形態において、固形製剤は、 α,α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン又は α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物の1種以上を75重量%以上含む。第一の局面の好ましい実施形態において、固形製剤は、 α,α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン又は α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物の1種以上を90重量%まで

10

20

30

40

50

含む。第一の局面の好ましい実施形態において、固形製剤は、 α, α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン又は α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物の1種以上を95重量%まで含む。第一の局面の好ましい実施形態において、固形製剤は、 α, α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン又は α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物の1種以上を96重量%まで含む。第一の局面の好ましい実施形態において、固形製剤は、 α, α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン又は α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物の1種以上を97重量%まで含む。第一の局面の好ましい実施形態において、固形製剤は、 α, α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン又は α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物の1種以上を98重量%まで含む。

10

【0035】

したがって、上述したことから、本発明の第一の局面の特定の実施形態、特に、以下の5つの段落において論じられる実施形態によれば、固形製剤は、2%~90%、2%~95%、2%~96%、2%~97%、2%~98%、例えば、5%~90%、5%~95%、5%~96%、5%~97%、5%~98%；10%~90%、10%~95%、10%~96%、10%~97%、10%~98%；15%~90%、15%~95%、15%~96%、15%~97%、15%~98%；20%~90%、20%~95%、20%~96%、20%~97%、20%~98%；25%~90%、25%~95%、25%~96%、25%~97%、25%~98%；30%~90%、30%~95%、30%~96%、30%~97%、30%~98%；50%~90%、50%~95%、50%~96%、50%~97%、50%~98%；60%~90%、60%~95%、60%~96%、60%~97%、60%~98%；又は、75%~90%、75%~95%、75%~96%、75%~97%、75%~98% (いずれも重量%)の、1種以上の α, α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン又は α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物を含むことが理解される。

20

【0036】

第一の局面の実施形態では、固形製剤は、N,N-ジメチルトリプタミンと、1つ又は複数の α, α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物との組み合わせ、例えば、N,N-ジメチルトリプタミンと、 α, α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミンとの組み合わせ、又はN,N-ジメチルトリプタミン、 α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン、及び α, α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミンの組み合わせを含む。

【0037】

第一の局面の好ましい実施形態において、固形製剤は、N,N-ジメチルトリプタミンと、2重量%以上の α, α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミンとの組合せを含む。

30

【0038】

第一の局面の好ましい実施形態では、固形製剤は、2重量%以上の α, α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミンを含む。

【0039】

固形製剤が、1種以上の α, α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物を2重量%以上含む場合、そのような固形製剤は、1種以上の α, α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物を、95重量%まで、又は、96重量%まで、97重量%まで、あるいは98重量%まで含んでもよいことが理解されるであろう。

40

【0040】

第一の局面の好ましい実施形態において、固形製剤は、 α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン又はその薬学的に許容される塩を含むか、又はさらに含む(例えば、さらに含む)。

【0041】

本発明の第一の局面の他の好ましい実施形態によれば、固形製剤は、 α, α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物、 α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物、及び薬学的に許容されるそれらの塩から選択される1種以上の化合物を、固形製剤の総重量に基づいて最大で50重量%まで含む。そのような実施形態において、そのような組成物は、前記1種以上の化合物を、組成物全体に基づいて、2重量%以上含んで

50

もよいこと、例えば、5重量%以上、10重量%以上、15重量%以上、20重量%以上、25重量%以上、又は30重量%以上含んでもよいことが理解されるであろう。

【0042】

本発明の実施形態において、2種以上のN,N-ジメチルトリプタミン化合物は、固形製剤全体の最大50重量%を構成する。本発明の固形製剤が、固形経口製剤である場合、これまでなかなか解決しない課題であった「十分に高用量の本発明のN,N-ジメチルトリプタミン化合物を送達して、患者を十分なインピボDMT濃度に曝し、幻覚体験を誘発する」ことを、達成することができる：このような固形経口製剤は、MAOなどの代謝酵素の阻害剤と同時投与しなくても、幻覚体験を誘発することができる。

【0043】

本発明の第一の局面の他の好ましい実施形態によれば、固形製剤は、固形製剤の総重量に基づいて、 α, α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物、 α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物、及び薬学的に許容されるそれらの塩から選択される1種以上の化合物を50重量%以上、95重量%以下含む。そのような実施形態では、そのような固形製剤が、前記1種以上の化合物を、全固形製剤に基づいて、2重量%以上含んでもよい、例えば、5重量%以上、10重量%以上、15重量%以上、20重量%以上、25重量%以上、又は30重量%以上含んでもよいことが理解されるであろう。好ましくは、本発明の固形経口製剤は、25重量%以上のN,N-ジメチルトリプタミン化合物を含む。

【0044】

典型的には、本発明の組成物及び固形製剤は、N,N-ジメチルトリプタミンを含む。しかしながら、本発明の第一の局面の特定の実施形態は、N,N-ジメチルトリプタミンを含まない。特定の実施形態では、前記2種以上のN,N-ジメチルトリプタミン化合物は、重水素化N,N-ジメチルトリプタミン化合物のみを含む。このような実施形態は、患者においてブレイクスルー幻覚体験を誘発するための固形経口製剤で使用するのに好ましい。

【0045】

特定の実施形態によれば、本発明の固形製剤(本明細書に記載される実施形態のすべてを含み、N,N-ジメチルトリプタミンを含む実施形態を含むが、これらに限定されない)は、2種以上のN,N-ジメチルトリプタミン化合物(すなわち、N,N-ジメチルトリプタミン及びその重水素化類似体[特に、 α 位で及び任意で β 位で重水素化されたもの]から選択される化合物)又はこれらの薬学的に許容される塩から本質的になる。2種以上のN,N-ジメチルトリプタミン化合物から本質的になる固形製剤とは、固形製剤が追加成分(N,N-ジメチルトリプタミン化合物以外)を含んでもよいが、これらの追加成分の存在が、固形製剤の本質的な特性に実質的に影響を及ぼさないことを意味する。特に、N,N-ジメチルトリプタミン化合物から本質的になる固形製剤は、実質量の他の薬学的に活性な物質(すなわち、実質量の他の薬物)を含まない。

【0046】

さらにより典型的には、本発明の固形製剤(本明細書に記載される実施形態のすべてを含み、N,N-ジメチルトリプタミンを含む実施形態を含むが、これらに限定されない)は、2種以上のN,N-ジメチルトリプタミン化合物のみからなる。

【0047】

本発明の固形製剤は、2重量%~98重量%のN,N-ジメチルトリプタミンを含んでもよく、好ましくは5重量%~95重量%のN,N-ジメチルトリプタミンを含む。本発明の好ましい固形製剤は、10重量%~90重量%のN,N-ジメチルトリプタミン、又は15重量%~85重量%のN,N-ジメチルトリプタミン、又は20重量%~80重量%のN,N-ジメチルトリプタミン、又は25重量%~75重量%のN,N-ジメチルトリプタミン、又は30重量%~70重量%のN,N-ジメチルトリプタミン、又は40重量%~60重量%のN,N-ジメチルトリプタミンを含む。

【0048】

本発明の固形製剤は、好ましくは5重量%~95重量%の、 α, α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン、及び、 $\alpha, \alpha, \beta, \beta$ -テトラデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミンから

10

20

30

40

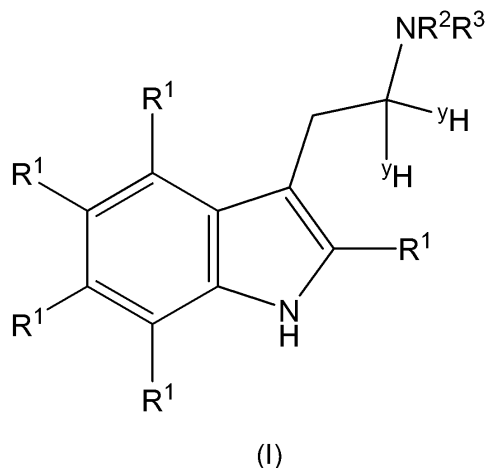
50

選択されるN,N-ジメチルトリプタミン化合物を含む。

【0049】

特定の実施形態によれば、本発明は、式Iの1種以上の化合物(例えば、1種の化合物)又はその薬学的に許容される塩を含む固形製剤を提供する：

【化3】



10

式中、化合物中の重水素：プロチウムの比率は、水素において天然に見られるものよりも大きく：

20

各R¹は、H及びDから独立して選択され；

R²は、CH₃及びCD₃から選択され；

R³は、CH₃及びCD₃から選択され；

各YHは、H及びDから独立して選択される。

【0050】

好ましい実施形態では、各R¹はHである。第一の実施形態では、YHの両方がDである。第二の実施形態では、R²及びR³の両方がCD₃である。

【0051】

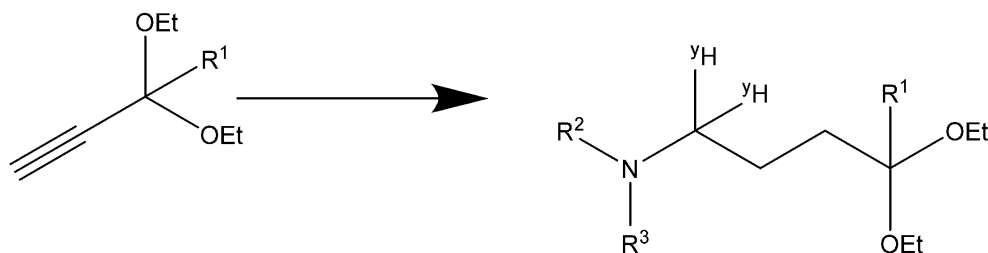
本発明の第二の局面による特に好ましい固形製剤は、化合物1～5(上記参照)、又はそれらの薬学的に許容される塩から選択される1つ以上の化合物を含む。

30

【0052】

当業者は、通常的能力の範囲内で、式Iの化合物に容易にアクセスすることができる。例えば、以下に示される末端プロピンの酸性末端プロトン、式NR²R³のアミン、及び任意で、式C(YH)₂Oの重水素化ホルムアルデヒドの間のマンニッヒ反応、それに続く、得られた生成物中の炭素-炭素三重結合の還元により、下記のgem-ジエトキシ化合物が得られる：

【化4】



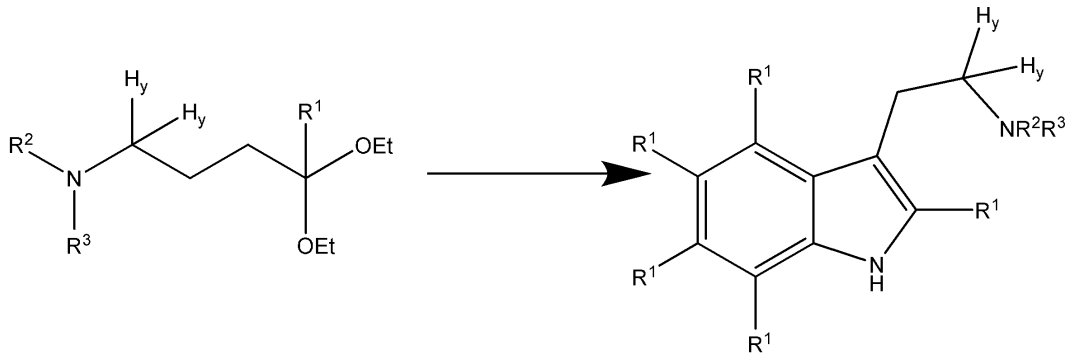
40

【0053】

このスキームにおいて、R¹は、プロチウム又は重水素であってもよく、式Iの5員環に示されるR¹に対応している(以下を参照)。gem-ジエトキシ化合物を、フィッシャーのインドール合成(例えば、希[例えば、4%]硫酸の存在下で、約2時間加熱することを含む[他の条件は、当業者によって容易に予測され得る])において、任意で、重水素化フェニルヒドラジンと反応させて、式Iの所望の化合物を形成してもよい(以下に示されるように)：

50

【化 5】



10

【 0 0 5 4】

本発明の第七の局面によれば、本明細書に記載の固形製剤(例えば本発明の第一の局面による)を、薬学的に許容される賦形剤と組み合わせて含む、経口投与に適した医薬組成物が提供される。

【 0 0 5 5】

本発明の第七の局面の医薬組成物は、本明細書に記載の固形経口製剤(例えば、本発明の第一の局面による)を、1種以上の薬学的に許容される賦形剤と組み合わせて含む。適切な薬学的固形経口製剤(及び本発明の他の固形製剤)は、当業者によって調製されることができ、薬学的に許容される賦形剤の例には、「Gennaro et. al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott, Williams and Wilkins, 2000 (specifically part 5: pharmaceutical manufacturing)」に記載のものが含まれるが、これらに限定されない。適切な賦形剤はまた、「Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition; Editors A. Wade and P. J. Weller, American Pharmaceutical Association, Washington, The Pharmaceutical Press, London, 1994」に記載されている。

20

【 0 0 5 6】

本発明の固形製剤は、医薬組成物であり、これは、錠剤などの固体投薬単位に圧縮されてもよく、又はカプセルもしくは坐剤に加工されてもよい。したがって、特定の実施形態によれば、固形製剤は、そのような固体の投薬単位、例えば、錠剤、カプセル又は坐剤の形態であってもよい。投薬単位(錠剤を含む)を製造するために、充填剤、着色剤、ポリマーバインダーなどの従来の添加剤の使用が考えられる。一般に、任意の薬学的に許容される添加剤を使用することができる。

30

【 0 0 5 7】

医薬固形製剤の調製及び投与に使用できる適切な充填剤としては、ラクトース、デンプン、セルロース及びそれらの誘導体など、又は適切な量で使用するそれらの混合物が挙げられる。本明細書に記載される固形製剤は、非経口(例えば、粘膜)投与に有用なものであってもよい。非経口投与のために、水性懸濁液、等張生理食塩水、及び滅菌注射用溶液が使用されてもよく、これらは、薬学的に許容される分散剤及び/又は湿潤剤(例えば、プロピレングリコール又はブチレングリコール)を含んでもよい。

40

【 0 0 5 8】

第七の局面の好ましい実施形態において、固形経口製剤は、錠剤(コーティングされていてもよい)から選択されるか、あるいは代わりに、口腔内崩壊錠、カプセル、ドライパウダー、例えば吸入用ドライパウダー、パッチ、例えばバツカルパッチ、及びフィルムであってもよい。本明細書で使用される場合、「固形経口製剤(固体の経口用投与形態)」という用語は、口腔を介した投与に適した任意の固形製剤を指す。固形製剤が固形経口製剤ではない本発明の実施形態では、固形製剤は、粉末、例えば注射用粉末、パッチ、例えば経皮パッチ、及び錠剤、例えば坐剤から選択されてもよい。

【 0 0 5 9】

50

本発明はまた、固形製剤に適した包装材料と組み合わせた、本発明の医薬固形製剤を提供し、前記包装材料は、医薬固形製剤の使用のための説明を含む。

【0060】

本発明の固形製剤は治療に有用であり、それを必要とする患者に投与することができる。本明細書で使用される場合、「患者」という用語は、好ましくはヒト患者を指すが、家畜哺乳動物を指すこともある。この用語は、実験室で用いられる哺乳動物を包含しない。

【0061】

本発明の第三の局面によれば、患者の精神障害又は神経障害を治療する方法において使用するための、本発明の固形製剤(例えば、その第一の局面に従って定義されるもの)が提供される。本発明の第四の局面は、それを必要とする患者に、本発明の固形製剤(例えば、第一の局面に従って定義されるもの)を投与することを含む、精神障害又は神経障害を治療する方法を提供し、第五の局面は、患者の精神障害又は神経障害を治療する方法において使用するための薬剤の製造における、本発明の固形製剤(例えば、その第一の局面に従って定義されるもの)の使用を提供する。本発明はまた、患者の精神認知障害を治療する方法においても有用である。

10

【0062】

本明細書で使用される場合、「精神障害(psychiatric disorder)」という用語は、個体において発生し、且つ、現在の苦悩(例えば、苦痛な症状)もしくは能力障害(すなわち、機能の1つ又は複数の重要な領域における障害)に関連する、又は死亡、痛み、能力障害、もしくは自由度の重大な損失に苦しむリスクの大幅な増大に関連する、臨床的に重要な行動又は心理学的症候群もしくはパターンである。精神障害という用語は、1つ以上の認知障害に関連し得る精神障害を包含する。

20

【0063】

本明細書で言及される精神障害、神経障害、及び精神認知障害の診断基準は、例えば「Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, (DSM-5)」に提供されており、その内容は参照により本明細書に組み込まれる。

【0064】

本明細書中で使用される場合、「強迫性障害(obsessive-compulsive disorder)」という用語は、強迫観念又は強迫行為のいずれかの(一般的に、両方の)存在によって定義される。この症状は、重大な機能障害及び/又は苦悩を引き起こす可能性がある。強迫観念は、反復的に人の頭に浮かぶ、不必要な侵入思考、イメージ、又は衝動として定義される。強迫行為は、人間が行うべきと駆られるように感じる反復的な行動又は精神的な行為である。典型的には、強迫性障害(OCD)は、強迫行為をすることに駆られる1つ以上の強迫観念として現れる。例えば、細菌に対する強迫観念により、清潔にしたいという強迫行為(衝動)に駆られる。強迫行為は、ドアがロックされていることをチェックするなどの、明らかに他人から見て観察可能なものか、又は、あるフレーズを頭の中で繰り返すなど、観察することができない潜在的な精神的行為のいずれかであり得る。

30

【0065】

本明細書中で使用される場合、「うつ病性障害」という用語は、大うつ病性障害、持続性うつ病性障害、双極性障害、双極性うつ病、及び末期患者におけるうつ病を含む。

40

【0066】

本明細書中で使用される場合、「大うつ病性障害(MDD: major depressive disorder)」; 大うつ病又は臨床的うつ病とも呼ばれる」という用語は、二週間以上の期間にわたる、ほとんど一日中、ほとんど毎日の、5個以上の次の症状の存在として定義される(本明細書では、「大うつ病エピソード」とも呼ばれる):

- ・抑うつ気分、例えば、悲しい、空虚又は泣きそうに感じる(子供及びティーンエイジャーでは、抑うつ気分は、持続的な易怒性として現れることがある);
- ・すべてあるいはほとんどの活動において、興味が著しく減少するか、又は喜びを感じない;
- ・食事療法をしていないのに体重が有意に減少する、体重が増加する、又は食欲が減少あ

50

るいは増加する(子供では、期待される体重増加が見られない)；

- ・不眠又は睡眠願望の増加；
- ・他者に観察可能な不穏状態又は動作遅延；
- ・疲労又は活力の減退；
- ・無価値観、又は過剰なあるいは不適切な罪悪感；
- ・決断が困難、又は思考あるいは集中が困難；
- ・死あるいは自死に関する反復思考、又は自殺企図

症状の少なくとも1つは、抑うつ気分又は興味あるいは喜びの喪失のいずれかでなければならない。

【0067】

気分変調症としても知られている持続性うつ病性障害は、次の2つの特徴を示す患者として定義される。

A．少なくとも2年間、ほとんどの時間、ほとんど毎日、抑うつ気分を有する。子供及び青年期の若者は、怒りっぽい気分になることがあり、期間は少なくとも1年である。

B．抑うつの間、人は次の症状の少なくとも2つを経験する：

- ・過食又は食欲不振のいずれか
- ・過眠又は睡眠障害を有する
- ・疲労又は活力の減退
- ・低い自尊心
- ・集中又は決断が困難

【0068】

本明細書で使用される場合、「治療抵抗性うつ病」という用語は、標準的ケア療法による適切な治療に対して適切な応答を達成することができないMDDを説明する。

【0069】

本明細書で使用される場合、躁うつ病としても知られる「双極性障害」は、気分、活力、活動レベル、及び日々の業務を実行する能力に異常なシフトを引き起こす障害である。

【0070】

双極性障害の2つの定義されたサブカテゴリがあり、それらの全ては、気分、活力、及び活動レベルの明確な変化を含む。これらの気分は、極度の「アップ」、高揚感、及びエネルギーッシュな挙動(躁病エピソードとして知られており、さらに以下に定義されている)の期間から、非常に悲しい「ダウン」又は無希望な期間(うつ病エピソードとして知られる)にわたる。それほどひどくない躁期は、軽躁エピソードとして知られている。

【0071】

双極Ⅰ型障害は、少なくとも7日間続く躁病エピソードによって、又は人が即時の病院でのケアを必要とするような深刻な躁症状によって定義される。通常は、うつ病エピソードも発生し、典型的には少なくとも2週間持続する。混合された特徴を有するうつ病のエピソード(うつ症状及び躁症状を同時に有する)も起こり得る。

【0072】

双極Ⅱ型障害は、うつ病エピソード及び軽躁エピソードのパターンによって定義されるが、上述した末期の躁病エピソードではない。

【0073】

本明細書で使用される場合、「双極性うつ病」は、うつ症状を、以前の又は共存する躁症状のエピソードとともに経験しているが、双極性障害のための臨床的基準には適合しない個人として定義される。

【0074】

本明細書で使用される場合、「不安障害(不安症)」という用語は、全般性不安障害、恐怖症、パニック障害、社交不安障害、及び外傷後ストレス障害を含む。

【0075】

本明細書中で使用される「全般性不安障害(GAD: generalized anxiety disorder)」は、1つの対象又は状況に特化しない長期間の不安を特徴とする慢性障害を意味する。GA

10

20

30

40

50

Dに罹患している者は、非特定の持続的な恐怖及び不安を経験し、日常のありきたりな事を過度に気にするようになる。GADは、次の症状の3つ以上を伴う慢性的な過度の不安によって特徴付けられる：不穏状態、疲労、集中力の不足、易怒性、筋肉の緊張、及び睡眠障害。

【0076】

「恐怖症」は、対象又は状況に対する絶え間ない恐れとして定義され、罹患した人は、それを避けるために(典型的には、生じている実際の危険と釣り合いに)どんな苦勞も惜しまない。恐れている対象や状況が完全に回避できない場合には、罹患した人は、社会的又は職業的活動において著しい苦痛及び重大な支障とともに、それに耐えることになる。

【0077】

「パニック障害」に罹患している患者は、激しい恐怖及び不安による一度以上の短い発作(パニック発作とも呼ばれる)を経験する人として定義されており、しばしば、振戦、身震い、混乱、めまい、悪心、及び/又は呼吸困難を特徴とする。パニック発作は、急激に発生して、10分未満にピークに至るおそれや不快と定義される。

【0078】

「社交不安障害」は、激しい恐怖、及び、ネガティブな世間の詮索、人前での困惑、恥をかく状況、又は社会的交流の回避と定義される。社交不安は、しばしば、発赤、発汗、及び発話困難を含む特定の身体症状を示す。

【0079】

「外傷後ストレス障害(PTSD: post-traumatic stress disorder)」は、トラウマ的経験に起因する不安障害である。外傷後ストレスは、戦闘、自然災害、レイプ、人質事件、児童虐待、いじめ、又は重大事故のような極限状況から生じる可能性がある。一般的な症状には、過覚醒、フラッシュバック、回避行動、不安、怒り、及びうつ状態が含まれる。

【0080】

本明細書で使用される場合、「物質乱用」という用語は、使用者がその物質を、彼ら自身又は他人に有害な量で又は方法で消費する薬物のパターン化された使用を意味する。

【0081】

本明細書で使用される場合、「意欲消失障害(avolition disorder)」という用語は、自主的で意図的な活動を開始し実行するモチベーションの低下を症状として含む障害を指す。

【0082】

本明細書で使用される場合、「脳損傷障害」という用語は、出生後に生じ、先天性、変性又は遺伝性ではない、脳に対する損傷を指す。この用語は、例えば自動車事故又はスポーツ傷害からの外傷性脳傷害、及び後天性脳傷害、例えば虚血性脳卒中、一過性虚血性脳卒中、出血性脳卒中、脳腫瘍、髄膜炎又は脳炎を包含する。

【0083】

本発明の好ましい実施形態では、精神障害又は神経障害は、(i)強迫性障害、(ii)うつ病性障害、(iii)統合失調症障害(schizophrenia disorder)、(iv)統合失調型障害(schizotypal disorder)、(v)不安障害、(vi)物質乱用、(vii)意欲消失障害、及び(viii)脳損傷障害から選択される。

【0084】

本発明の特定の実施形態では、精神障害又は神経障害は、(i)強迫性障害、(ii)うつ病性障害、(iii)不安障害、(iv)物質乱用、及び(v)意欲消失障害から選択される。

【0085】

本発明の第三～第五の局面の特定の実施形態によれば、うつ病性障害は、大うつ病性障害である。さらにより特定の実施形態によれば、大うつ病性障害は、治療抵抗性大うつ病性障害である。

【0086】

本発明のN,N-ジメチルトリプタミン化合物を含む固形製剤は、以下のスキーム1及びスキーム2に示される反応スキーム(合成スキーム)に従って合成することができる。スキームに示される化学は、PE Morris及びC Chiao(Journal of Labelled Compounds And

10

20

30

40

50

Radiopharmaceuticals, Vol. XXXIII, No. 6, 455-465 (1993))によって報告された。本発明のN,N-ジメチルトリプタミン化合物を含む固形製剤は、以下の実施例4のスキーム3に示される合成スキームに従って合成することもできる。

【0087】

ジメチル部分のメチル基の一方又は両方が、 CD_3 基で置換されている重水素化N,N-ジメチルトリプタミン化合物の入手は、適切な重水素化ジメチルアミン(スキーム1~3に示されるようなジメチルアミンの代わりに)を使用して達成されてもよく、このような重水素化ジメチルアミンは市販されている[例えば、市販の d_7 -ジメチルアミン(すなわち、 $DN(CD_3)_2$)及び d_6 -ジメチルアミン(すなわち、ジ(トリデューテロメチル)アミン)]ことが直ちに理解されるであろう。

10

【0088】

α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物及び/又は α,α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物に対する、N,N-ジメチルトリプタミンの相対的な割合は、還元剤中の水素化アルミニウムリチウムと重水素化アルミニウムリチウムとの比を変化させることによって制御されてもよい。同様に、重水素化の相対的な割合、ただし、 α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物及び/又は α,α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物に対する、 α,α -ジプロチオ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物の相対的な割合は、還元剤中の水素化アルミニウムリチウムと重水素化アルミニウムリチウムとの比を変化させることによって制御されてもよい。

20

【0089】

N,N-ジメチルトリプタミン又は α,α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミンのうちの1つ又は複数を上記固形製剤に添加することによって、相対的な割合をさらに変えてもよい。

【0090】

スキーム3に記載される合成方法によって調製される固形製剤の特定の利点は、この方法に従って記載される還元が、後続のクロマトグラフィー精製(例えば、カラムクロマトグラフィー)を必要とせずに、特に高い純度を得ることを可能にし、それによって、本発明の固形製剤が調製される効率を増加させることである。さらに、高純度を達成するためにクロマトグラフィーを使用しないことは、スケールアップをより効率的にし、したがってコスト効率を良くする。

30

【0091】

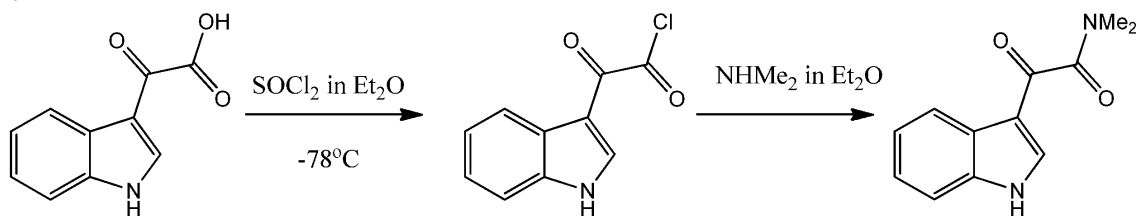
本明細書に記載される方法における還元工程から得られる固形製剤の同定は、必要に応じて、分光分析及び/又は質量分析と組み合わせて、当業者が使える従来の手段により、混合物の成分のクロマトグラフィー分離によって達成することができる。

【0092】

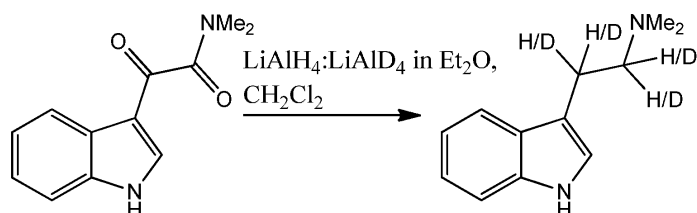
40

50

【化 6】



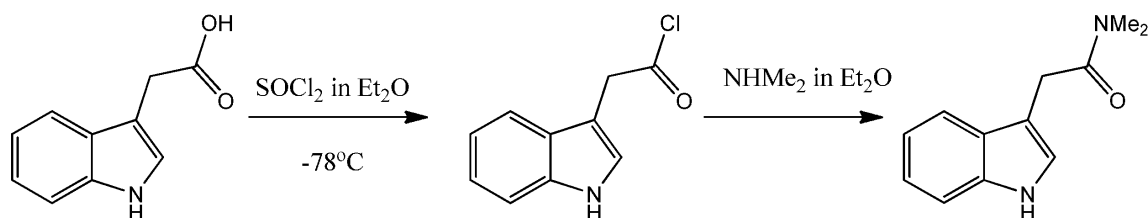
10



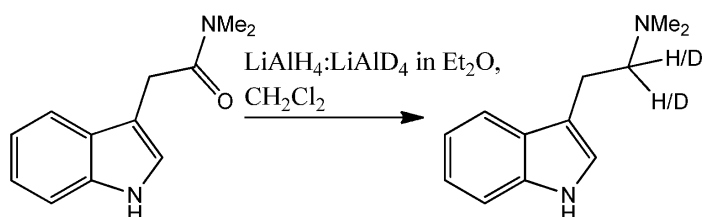
スキーム 1

【 0 0 9 3 】

【化 7】



20



30

スキーム 2

【 0 0 9 4 】

本発明の別の固形製剤は、還元剤が専ら水素化アルミニウムリチウムである場合にスキーム 1 又はスキーム 2 によって得られるN,N-ジメチルトリプタミンと、還元剤が専ら重水素化アルミニウムリチウムである場合にスキーム 1 又はスキーム 2 から得られる α, α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物とを混合することによって得られる。

40

【 0 0 9 5 】

上述の固形製剤は、1 種以上のN,N-ジメチルトリプタミン化合物、例えば、1 種以上の α, α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン又は α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物を添加することによってさらに改変することができる。このようなN,N-ジメチルトリプタミン化合物のストックは例えば、上記のクロマトグラフィー分離から得ることができる。このようにして、例えば、本発明の単離された化合物を得ること

50

ができる。

【 0 0 9 6 】

本明細書に記載の還元から得られる固形製剤の組成物の同定は、混合物の成分のクロマトグラフィー分離によって、分光及び/又は質量分析と組み合わせることで達成することができるが、本発明の特定の利点は、特定の実施形態によれば、そうする必要が必ずしもないことである。これは、すでに示唆したように、我々は、本発明に従って達成可能な純度に加えて、重水素化の程度(言い換えると、本発明の固形製剤中のN,N-ジメチルトリプタミン化合物中の重水素の量又は割合)と、得られた固形製剤の代謝半減期との間に定量化可能な関係が存在することを認識したからである。重水素化の程度は、本発明の方法で使用される重水素-含有還元剤の量を介して制御することができ、それを通じて(特定の実施形態によれば)、本発明の固形製剤は、親化合物(重水素化されていないN,N-ジメチルトリプタミン)の代謝半減期の増強を通じて、予測可能な方法で得ることができ、それゆえ制御可能である。

10

【 0 0 9 7 】

特に、実施例 4 ならびに関連する図 1 及び 2 に詳述されるように、我々は、N,N-ジメチルトリプタミンの α 炭素における重水素富化の増加が、代謝安定性を増加させ、クリアランスの減少及びより長い半減期をもたらすことを実証した。分子量と半減期との間には直線関係が存在する。

【 0 0 9 8 】

このようなタイプの固形製剤は、本発明の第一の局面の特定の実施形態を構成する。これらの特定の実施形態によれば、固形製剤は、N,N-ジメチルトリプタミンと、 α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン及び α,α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミンの一方又は両方との混合物から本質的になり、固形製剤は、薬学的に許容される塩の形態であってもよく、ここで、固形製剤中に存在するN,N-ジメチルトリプタミン化合物(N,N-ジメチルトリプタミン、 α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン、及び、 α,α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン)の平均分子量は、188.28グラム/モルより大きい。別の特定の実施形態によれば、固形製剤は、N,N-ジメチルトリプタミンと、 α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン及び α,α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミンの一方又は両方との混合物から本質的になり、固形製剤は薬学的に許容される塩の形態であってもよく、固形製剤中に存在するN,N-ジメチルトリプタミン化合物の平均分子量は、190.28以下である。さらにより特定の実施形態によれば、組成物は、N,N-ジメチルトリプタミンと、 α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン及び α,α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミンの一方又は両方との混合物から本質的になり、組成物は薬学的に許容される塩の形態であってもよく、組成物中に存在するN,N-ジメチルトリプタミン、 α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン、及び、 α,α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミンの平均分子量は、188.28~190.28である。

20

30

【 0 0 9 9 】

より一般的には、他のN,N-ジメチルトリプタミン化合物(特に、より豊富に重水素化された他のN,N-ジメチルトリプタミン化合物)を含み得る固形製剤に関して、そのような固形製剤中のN,N-ジメチルトリプタミン化合物の平均分子量は、1モル当たり188.28グラムより大きく、1モル当たり204.37グラムの最大分子量であってもよい(薬学的に許容される塩中の任意の対イオンの重量を除く)(次の段落を参照)。これらの特定の固形製剤におけるN,N-ジメチルトリプタミン化合物の平均分子量は、188.28~196.32である。したがって、そのような固形製剤において、これらは、N,N-ジメチルトリプタミン化合物(例えば、N,N-ジメチルトリプタミン及び1種以上の重水素化類似体、例えば、1つ又は複数の式Iの化合物、例えば、化合物1~5)の混合物から本質的になってもよいことが理解されるであろう。

40

【 0 1 0 0 】

本明細書で使用される場合、平均分子量は、固形製剤中に含まれるN,N-ジメチルトリブ

50

タミン及びその重水素化類似体(例えば、特定の実施形態では、 α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン、及び、 α , α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミンの一方又は両方)の分子量の重量平均を意味し、適切な質量分析技術、例えばLC-MS SIM(選択イオンモニタリング)によって測定され、薬学的に許容される塩の形成によるいかなる重量寄与も無視する(該当する場合)。

【0101】

そのような特定の平均分子量を有する固形製剤の提供は、本明細書の教示を通して、特に、本明細書に記載の還元における水素化アルミニウムリチウム及び重水素化アルミニウムリチウムの相対割合を調整することによって、当業者によって達成され得ることが理解される。

10

【0102】

これに関連して、固形製剤が、N,N-ジメチルトリプタミンと、 α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン及び α , α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミンの一方又は両方との混合物から本質的になるとの記載は、固形製剤がこれらに加えて追加の成分を含んでもよいが、そのような追加成分の存在が、固形製剤の本質的な特徴に実質的に影響を及ぼさないことを意味する。特に、固形製剤は、実質量の他の薬学的に活性な化合物(他のN,N-ジメチルトリプタミン化合物を含む)を含まない。したがって、実質量の他の重水素化N,N-ジメチルトリプタミン化合物、特に、 β -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物、及び β , β -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物、例えば、 β -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン、及び β , β -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン、及び、 α 位に水素原子の代わりに1個又は2個の重水素原子を有する β -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物、及び α 位に水素原子の代わりに1個又は2個の重水素原子を有する β , β -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン化合物は、そのような実施形態の固形製剤中に存在しない。

20

【0103】

言い換えれば、そして別の言い方をすれば、これらの特定の実施形態による固形製剤は、N,N-ジメチルトリプタミンと、 α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン及び α , α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミンのうちの1つ以上との混合物から本質的になる生物学的に活性な成分を含む製剤原料を構成し、ここで、生物学的に活性な成分は、188.28グラム/モル以上、及び/又は、190.28グラム/モル以下の平均分子量を有し、前記製剤原料は、薬学的に許容される塩の形態であってもよい。

30

【0104】

実施形態による固形製剤は、同位体的に富化されていないN,N-ジメチルトリプタミン中に見られる量よりも多い量で、 α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン、及び、 α , α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミンのうちの1種以上を含むことが理解されるであろう。また、これらの特定の実施形態における α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン、及び、 α , α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミンの割合が高いほど、固形製剤の平均分子量が高いことが理解されるであろう。

【0105】

より特定の実施形態によれば、固形製剤中に存在するN,N-ジメチルトリプタミン化合物の平均分子量は、188.9グラム/モル以上である。

40

【0106】

本明細書に記載される具体的な実施形態のさらにより具体的な実施形態には、固形製剤中に存在するN,N-ジメチルトリプタミン化合物(例えば、N,N-ジメチルトリプタミン、 α -プロチオ, α -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン、及び、 α , α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン)の平均分子量が188.9~189.7、例えば188.90~189.70である固形製剤が含まれ、固形製剤は、任意で薬学的に許容される塩の形態であり、このことによって、固形製剤中に存在するN,N-ジメチルトリプタミン化合物が、薬学的に許容される塩の形態で存在することが理解される。このような塩は、本明細書の他の箇所に記載されているような塩であってもよく、さらにより特定の実施形態によれば、固形製剤はフマル酸

50

塩の形態である。

【0107】

本明細書で言及されるそれぞれの及び全ての特許及び非特許参考文献は、それぞれの参考文献の全内容が、その全体として本明細書に記載されているかのように、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0108】

実施例

[実施例 1]

2-(3-インドリル)-N,N-ジメチルアセトアミドを、「Morris and Chiao (1993), Journal of labelled compounds and radiopharmaceuticals, Vol. XXXIII, No. 6」に記載されているようにして、合成した。0.063gのLiAlH₄及び0.278gのLiAlD₄(モル比率20:80のLiAlH₄:LiAlD₄)を、磁気撹拌しながら、25mlの乾燥Et₂O中に懸濁させる。2-(3-インドリル)-N,N-ジメチルアセトアミド0.785gを300mlに溶解し、前記撹拌懸濁液に滴下する。試薬を還流下で3時間加熱し、次いで氷浴中で冷却し、水を滴下してクエンチする。得られた混合物を濾過し、乾燥し、溶媒を真空下で除去して、3モル%のN,N-ジメチルトリプタミン、28モル%のα-プロチオ,α-デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン、及び69モル%のα,α-ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミンからなる組成物を約0.5g得る。

【0109】

[実施例 2]

0.173gのLiAlH₄及び0.156gのLiAlD₄(モル比率55:45のLiAlH₄:LiAlD₄)を、磁気撹拌しながら、25mlの乾燥Et₂Oに懸濁させる。2-(3-インドリル)-N,N-ジメチルアセトアミド0.785gを300mlに溶解し、前記撹拌懸濁液に滴下する。試薬を還流下で3時間加熱し、次いで氷浴中で冷却し、水を滴下してクエンチする。得られた混合物を濾過し、乾燥し、溶媒を真空下で除去して、24モル%のN,N-ジメチルトリプタミン、50モル%のα-プロチオ,α-デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン、及び26モル%のα,α-ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミンからなる組成物を約0.5g得る。

【0110】

[実施例 3]

0.293gのLiAlH₄及び0.035gのLiAlD₄(モル比率90:10のLiAlH₄:LiAlD₄)を、磁気撹拌しながら、25mlの乾燥Et₂Oに懸濁させる。2-(3-インドリル)-N,N-ジメチルアセトアミド0.785gを300mlに溶解し、前記撹拌懸濁液に滴下する。試薬を還流下で3時間加熱し、次いで氷浴中で冷却し、水を滴下してクエンチする。得られた混合物を濾過し、乾燥し、溶媒を真空下で除去して、76モル%のN,N-ジメチルトリプタミン、22モル%のα-プロチオ,α-デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン及び2モル%のα,α-ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミンからなる組成物を約0.5g得る。

【0111】

[実施例 4]

DMTに対する重水素化DMT類似体ブレンドのインビトロ固有クリアランスを評価するためのヒト肝細胞の使用

固有クリアランスのインビトロ測定は、インビボ肝クリアランスを予測するための有益なモデルである。肝臓は、体内における薬物代謝の主要な器官であり、無傷の細胞に存在する第I相及び第II相の薬物代謝酵素の両方を含む。

【0112】

試料の合成

N,N-DMT 220.9g(遊離塩基として)を、スキーム3に示された化学を使用して、N,N-DMTフマル酸塩として調製した。さらなる6種の部分重水素化混合物4~6gも、修正コンディションを用いて製造した。

【0113】

10

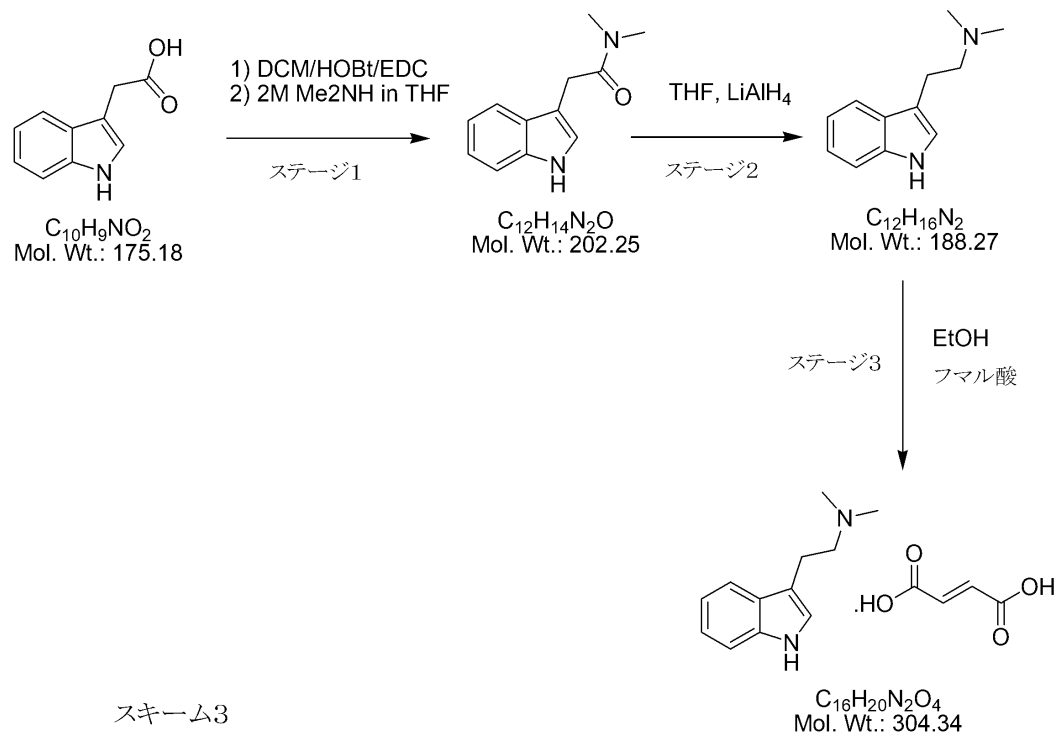
20

30

40

50

【化 8】



【 0 1 1 4】

DMTの合成ステージ1:インドール-3-酢酸とジメチルアミンのカップリング

N₂下の5L容器に、インドール-3-酢酸(257.0g、1.467mol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt、約20% wet)(297.3g、1.760mol)、及びジクロロメタン(2313mL)を投入し、乳白色懸濁液を得た。次いで、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDC.HCl、337.5g、1.760mol)を、16～22℃で5分かけて一部ずつ投入した。反応混合物を周囲温度で2時間撹拌した後、THF中の2Mジメチルアミン(1100mL、2.200mol)を、20～30℃にて20分かけて滴下した。得られた溶液を周囲温度で1時間撹拌し、ここで、HPLCは、1.1%のインドール-3-酢酸及び98.1%の標的生成物を示した(ステージ1と称する)。次に、反応混合物に10% K₂CO₃(1285ml)を添加し、5分間撹拌した。層を分離し、上部の水層をジクロロメタン(643mL×2)で抽出した。有機抽出物を合わせ、飽和塩水(643mL)で洗浄した。次いで、有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、45℃にて真空中で濃縮した。これにより、303.1gの粗ステージ1をオフホワイトの粘着性固体として得た。次いで、この粗物質を、tert-ブチルメチルエーテル(TBME、2570mL)中で、50℃にて2時間スラリーとし、その後、周囲温度に冷却し、濾過し、TBME(514mL×2)で洗浄した。次いで、濾過ケーキを50℃にて真空乾燥し、オフホワイトの固体として、266.2g(収率=90%)のステージ1を得た(純度はHPLCにて98.5%、及びNMRにて>95%)。

【 0 1 1 5】

ステージ2:DMTの調製

N₂下で5L容器に、ステージ1(272.5g、1.347mol)及びテトラヒドロフラン(THF、1363mL)を投入し、オフホワイトの懸濁液を得た。次いで、THF中の2.4M LiAlH₄(505.3mL、1.213mol)を、20～56℃にて35分かけて滴下し、琥珀色の溶液を得た。この溶液を、60℃にて2時間加熱し、ここで、HPLCは、ステージ1(ND)、標的生成物ブラケット(ステージ2と称する92.5%)、不純物1(2.6%)、不純物2(1.9%)を示した。完全な反応混合物を周囲温度まで冷却し、次いで25% ロッシェル塩(aq)(2725mL)の溶液に30分かけて20～30℃にて滴下した。得られた乳白色懸濁液を20～25℃で1時間撹拌し、その後層を分離し、上層の有機層を飽和塩水(681mL)で洗浄した。次いで、有機層をMgSO₄で乾

燥し、濾過し、45 °Cにて真空中で濃縮した。得られた粗油状物質を、エタノール(545mL × 2)から共沸混合物に供した。これにより、HPLCでは95.0%、NMRでは>95%の純度で、234.6gのステージ2(収率=92%)が得られた。

【0116】

ステージ3 a (i) ~ (iii) : DMTフマル酸塩の種結晶の調製

(i) ステージ2(100mg)を、8容量の酢酸イソプロピルに入れ、50 °Cに温めてから、フマル酸(1当量)をエタノール溶液として投入した。次いで、フラスコを50 °Cで1時間成熟させてから、室温まで冷却し、一晚攪拌し、白色懸濁液を得た。固体を濾過により単離し、50 °Cで4時間乾燥して、161mgの生成物を得た(>99%収率)。HPLCによる純度は99.5%であり、NMRによる純度は>95%であった。

10

【0117】

(ii) 方法(i)における酢酸イソプロピルをイソプロピルアルコールに置き換え、一晚攪拌した後に白色懸濁液を得た。固体を濾過により単離し、50 °Cで4時間乾燥して、168mgの生成物を得た(>99%収率)。HPLCによる純度は99.8%であり、NMRによる純度は>95%であった。

【0118】

方法(i)における酢酸イソプロピルをテトラヒドロフランに置き換え、一晚攪拌した後、白色懸濁液を得た。固体を濾過により単離し、50 °Cで4時間乾燥して、161mgの生成物を得た(>99%収率)。HPLCによる純度は99.4%であり、NMRによる純度は>95%であった。

20

【0119】

X線粉末回折による分析は、方法(i) ~ (iii)の各々の生成物が同じであることを示し、これはパターンAと名付けられた。

【0120】

ステージ3 b : DMTフマル酸塩の調製

N₂下の5Lフランチフラスコに、フマル酸(152.7g、1.315mol)及びステージ2(248.2g、1.315mol)をエタノール(2928mL)中の溶液として投入した。混合物を75 °Cに加熱して、暗褐色の溶液を得た。溶液を、予熱した(80 °C)5Lのジャケット付き容器中にポリッシング濾過した。次いで、溶液を70 °Cに冷却し、パターンA(0.1wt%)を播種し、種を30分間成熟させてから、5 °C/時間の速度で0 °Cまで冷却した。0 °Cでさらに4時間攪拌した後、バッチを濾過し、冷エタノール(496mL × 2)で洗浄し、次いで50 °Cで一晩乾燥した。これにより、HPLCでは純度99.9%、NMRでは純度>95%にて、312.4g(収率=78%)のステージ3を得た。XRPD : パターンA

30

【0121】

DMT化合物の重水素化混合物の合成

固体LiAlH₄/LiAlD₄混合物を用いるステージ2の修正合成法を採用し、1.8等量のLiAlH₄/LiAlD₄ vs 0.9等量を用いて、非重水素化DMTのために上述した方法を使用した。

6種類の重水素化反応が行われた。

【0122】

DMT化合物の重水素化混合物(1:1のLiAlH₄:LiAlD₄を使用)の代表的な合成法

40

N₂下の250mLの三口フラスコに、LiAlH₄(1.013g、26.7mmol)、LiAlD₄(1.120g、26.7mmol)、THF(100ml)を投入した。得られた懸濁液を30分間攪拌した後、ステージ1(6g、29.666mmol)を20~40 °Cにて15分間かけて一部ずつ投入した。次いで、反応混合物を2時間加熱還流し(66 °C)、ここで、HPLCは、ステージ1が残っていないことを示した。混合物を0 °Cに冷却し、30分未満にて30分間かけて25%ロッシェル塩(aq)(120mL)でクエンチした。得られた乳状懸濁液を1時間攪拌し、次いで分離させた。下層の水層を除去し、上層の有機層を飽和塩水(30mL)で洗浄した。次いで、有機物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。これにより、4.3gの粗物質を得た。次いで、粗物質をエタノール(52mL)に取り、フマル酸(2.66g、22.917mmol)を投入した後、75 °Cに加熱した。得られた溶液を一晚周囲温度まで冷却した後、1時間さらに0~5 °Cに冷却した。固体

50

を濾過により単離し、冷エタノール(6.5 mL × 2)で洗浄した。濾過ケーキを50 で一晚乾燥して、HPLCでは純度99.9%、NMRでは純度 > 95 %で5.7 g(収率 = 63 %)の生成物を得た。

【 0 1 2 3 】

重水素化の程度の評価

これは、LCMS-SIM(SIM = シングルイオンモニタリング)によって達成され、この分析は、N,N-ジメチルトリプタミンの保持時間にて、3種の重水素化N,N-ジメチルトリプタミン化合物(N,N-ジメチルトリプタミン(D0)、α-プロチオ, α-デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン(D1)、及びα, α-ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン(D2))の各質量について別個のイオンカウントを与える。次いで、これらのイオンカウントから各成分のパーセンテージを計算した。例えば、

10

【数 1】

$$\%D0 = [D0/(D0 + D1 + D2)] \times 100$$

【 0 1 2 4 】

HPLCパラメータ

システム: Agilent 1100/1200シリーズ 液体クロマトグラフ又は同等品

20

カラム: Triart Phenyl; 150 x 4.6mm, 3.0µmの粒子サイズ
(Ex: YMC、部品番号:TPH12S03-1546PTH)

移動相A: 水:トリフルオロ酢酸 (100:0.05%)

移動相B: アセトニトリル:トリフルオロ酢酸 (100:0.05%)

勾配:	時間	%A	%B
	0	95	5
	13	62	38
	26	5	95
	30.5	5	95
	31	95	5

30

流量: 1.0ml /分

停止時間: 31分 ポストランタイム: 4分

注入量: 5 µL 洗浄バイアル: N/A

40

カラム温度: 30°C 併合

波長: 200nm、(4nm) 参照: N/A

【 0 1 2 5 】

50

質量分析パラメータ

システム: Agilent 6100 シリーズ Quadrupole LC-MS、又は同等物

乾燥ガス流: 12.0 L/分 乾燥ガス温度: 350℃

ネブライザー圧力: 35 psig

フラグメンター: 110 ゲイン: 1.00

10

Cpd	RT	RRT	濃度	希釈剤	検出	質量
D0	10.64	1.00	0.30 mg/ml	CH ₃ CN:H ₂ O (50:50)	(+) SIM	189.10 <i>m/z</i>
D1	10.64	1.00	0.30 mg/ml	CH ₃ CN:H ₂ O (50:50)	(+) SIM	190.10 <i>m/z</i>
D2	10.64	1.00	0.30 mg/ml	CH ₃ CN:H ₂ O (50:50)	(+) SIM	191.10 <i>m/z</i>

MS-SIM範囲は、ターゲット質量 ± 0.1*m/z*である

【 0 1 2 6 】

20

6 種の重水素化反応のデータを、以下の表 1 に示す:

【表 1】

表1. DMT(SPL026)及び6種の重水素化化合物ブレンドのインビトロ固有クリアランス

混合物 No. (LiAlH ₄ :LiAlD ₄ 比)	インプット (ステージ1)	アウトプット ステージ3 (収率)	純度 (HPLC)	純度 (NMR)	重水素化 %		
					D ₀	D ₁	D ₂
1 (SPL026) (0:1)	5g	5.3g (65%)	99.7%	>95%	0.7%	2.7%	96.6%
2 (1:1)	6g	5.699g (63%)	99.9%	>95%	30.0%	48.3%	21.7%
3 (1:2)	5g	4.206g (52%)	99.9%	>95%	16.5%	46.8%	36.8%
4 (1:3)	5g	5.558g (68%)	99.8%	>95%	9.3%	41.5%	49.2%
5 (2:1)	5g	4.218g (52%)	99.9%	>95%	47.5%	41.3%	11.2%
6 (3:1)	5g	5.0g (62%)	99.4%	>95%	57.5%	35.3%	7.4%

30

40

【 0 1 2 7 】

固有クリアランスのインビトロ測定は、インビボ肝クリアランスを予測するための有益なモデルである。肝臓は体内の薬物代謝の主要な器官であり、無傷の細胞に存在する第I相及び第II相の薬物代謝酵素の両方を含む。

【 0 1 2 8 】

目的

DMTに対する重水素化DMT類似体混合物のインビトロ固有クリアランスを評価するために、ヒト肝細胞を使用すること。

50

【 0 1 2 9 】

実験の説明

10人のドナー(545,000細胞/ml)からプールしたヒト(ジェンダーミックス)肝細胞を用いて、DMT及び6種の重水素化類似体のインビトロ固有クリアランスを調べた。

【 0 1 3 0 】

5 μ Mの濃度を、全ての試験化合物、及びスマトリプタン、セロトニン、ベンジルアミン対照に使用した。この濃度は、シグナル-対-ノイズ比を最大にする一方で、モノアミノオキシダーゼ酵素(MAO)のためのミカエリス定数(K_m)未満となるように選択された。ジルチアゼム及びジクロフェナク対照を、1 μ Mの実験室で検証された濃度で使用した。

【 0 1 3 1 】

試験化合物を、96ウェルプレート内で肝細胞懸濁液と混合し、37℃で最大60分間インキュベートした。懸濁液は継続的に攪拌した。7つの時点で、少量のアリコートを取り、その中の試験化合物/ブレンド濃度を、LC-MS/MSによって測定した。測定した時点は、2、4、8、15、30、45及び60分であった。

【 0 1 3 2 】

以下のLC-MS/MSコンディションを分析のために使用した。

機器： Thermo TSQ Quantiva 及び Thermo Vanquish UPLC システム

カラム： Luna Omega 2.1×50mm 2.6 μ m

溶媒A： H₂O+0.1%ギ酸

溶媒B： アセトニトリル+0.1%ギ酸

流量： 0.8ml/分

注入容量： 1 μ l

カラム温度： 65℃

勾配：

時間 (分)	% 溶媒 B
0.00	5.0
0.90	75.0
1.36	99.0
1.36	5.0
1.80	5.0

MS パラメータ：

陽イオンスプレー電圧： 4000 V

気化器温度： 450℃

イオン移送管温度： 365℃

シースガス： 54

補助ガス： 17

スweepガス： 1

滞留時間： 8 ms

【 0 1 3 3 】

MRMトランジション：

・ D0 = 質量対電荷比 189.14 58.16

・ D1 = 質量対電荷比 190.14 59.17

・ D2 = 質量対電荷比 191.14 60.17

【 0 1 3 4 】

MRMトランジションは、重水素を含まない(D0トランジション)か、又は、高レベルのD1又はD2重水素化のいずれか(それぞれ、D1及びD2トランジション)を含むDMT試料の予備分析から決定した。

【 0 1 3 5 】

次いで、得られた濃度-時間プロファイルを使用して、固有クリアランス(CLint)及び半減期($t_{1/2}$)を計算した。これを行うために、各分析物のMSピーク面積又はMSピーク面積/IS応答を、X軸上のサンプリングの時間(分)に対してY軸上に自然対数スケールでプロットする。この線の勾配は、消失速度定数である。これは、 $-\ln(2)/$ 勾配によって半減期に変換される。固有クリアランスは、勾配/消失速度定数から計算され、式は、 $CL_{int} = (-1000 * \text{勾配}) / \text{細胞密度}(1E6 \text{細胞}/\text{ml})$ であり、マイクロリットル/分/百万細胞の単位を与える。

10

【 0 1 3 6 】

DMT及び上述の6つの重水素化混合物について固有クリアランス及び半減期の値を計算した。これらのデータを、D0、D1及びD2の比により重み付けして、各化合物ブレンドについての全体的な固有クリアランス及び半減期の値を得た(表2A)。

【 0 1 3 7 】

【表2A】

表2A. DMT及び6種の重水素化混合物のインビトロ固有クリアランス及び計算半減期

20

化合物名又は 混合物No. (表1より)	LiAlH ₄ :LiAlD ₄ インプット比	D ₀ :D ₁ :D ₂ アウトプット比	分子量	固有クリアランス ($\mu\text{L}/\text{分}/100\text{万細胞}$)	半減期 (分)
DMT (SPL026)	1:0	100:0:0	188.269	13.77	92.39
i	0:1	0.7 : 2.7 : 96.6	190.240	7.15	178.79
ii	1:1	30.0 : 48.3 : 21.7	189.192	10.46	125.80
iii	1:2	16.5 : 46.8 : 36.8	189.669	9.36	140.43
iv	1:3	9.3 : 41.5 : 49.2	189.676	11.14	116.84
v	2:1	47.5 : 41.3 : 11.2	188.910	10.99	119.61
vi	3:1	57.4 : 35.3 : 7.4	188.961	13.64	95.04

30

【 0 1 3 8 】

回帰分析を用いた線形モデルにデータをフィットさせたところ、DMTの α 炭素での重水素濃縮が、分子量(MW)の増加に伴って固有クリアランスを線形に減少させ、ゆえに、確認された範囲で正確に予測できる半減期を有するDMT製剤原料の製造を可能にすることが明らかになった。

40

【 0 1 3 9 】

D2-DMTを96.6%含む混合物1は、最大の変化を示し、固有クリアランス率は、非重水素化-DMTと比較してほぼ半減し(図2)、半減期はほぼ二倍になった(図1)。重水素化の中間ブレンド(混合物2~5)は、分子量と相関する様式で固有クリアランスを減少させた(図2)。

【 0 1 4 0 】

重水素化DMTのヒト代謝をモデル化するための肝ミトコンドリア画分の使用

ヒトにおけるDMTの予測半減期(5分)を前提として、本発明者らは、ヒト肝臓に到達す

50

る前にDMTの大部分が分解されると予測する。したがって、DMTのヒト代謝をモデル化するためのより適切なシステムとして、代替インビトロアッセイを選択した。

【 0 1 4 1 】

ヒト肝ミトコンドリア(HLMt)画分に対して実施された以下のアッセイは、肝細胞研究において予測された倍率変化と比較して、SPL026とD₂重水素化SPL028iとの間の倍率変化の増強を予測する。

【 0 1 4 2 】

SPL026、SPL028i、SPL028ii、SPL028iii、SPL028vii及びSPL028viiiの固有クリアランスのインビトロ測定を、2つの別個の実験的アッセイで評価した。1 μMの全試験化合物を、0.5mg/mLのヒト肝ミトコンドリア画分に別々に添加した。MAO-A基質であるセロトニン及びMAO-B基質であるベンジルアミン5 μMを陽性対照として添加し、MAO-A及びMAO-Bの存在を確認した。

【 0 1 4 3 】

表 2 B . ヒト肝ミトコンドリア画分におけるSPL026、SPL028i、SPL028ii、SPL028iii、SPL027vii及びSPL028viiiの固有クリアランス及び半減期。†は、化合物SPL028viiについての注記であり、反復4回(R4)：化合物レベルは、減少する前の最初の15分間、一定のままである。すべての時点が、固有クリアランスの計算に含まれる。*は、p < 0.05を示し、***は、p < 0.001を示す(SPL026との有意差)。

化合物名	半減期 (分)					
	R1	R2	R3	R4	平均	SPL026からの倍率変化
SPL026	8.8	8.4	7.6	8.3	8.3	1.0
SPL028i	86.1	99.4	82.6	72.1	85.0	10.3***
SPL028ii	–	–	28.0	30.7	29.4	3.5***
SPL028iii	31.5	30.7	34.7	35.0	33.0	4.0***
SPL028vii	–	–	9.4	10.9	10.2	1.2
SPL028viii	121.4	133.9	92.9	131.5†	119.9	14.5***
ベンジルアミン	24.3	22.1	21.2	23.5	22.8	
セロトニン	9.3	9.1	9.1	8.5	9.0	

【 0 1 4 4 】

SPL028化合物の重水素化レベルの増加に伴い、SPL026と比較して半減期は増加し、固有クリアランスは減少した。各試験化合物についてSPL026に対するクリアランス変化を別々に検出するために、独立したウェルチt検定を行った。SPL028viiを除く全ての化合物は、SPL026と比較して、半減期及び固有クリアランスにおいて有意な変化を示した。

【 0 1 4 5 】

D₈-重水素化SPL028viiiは、SPL026と比較して、半減期の最大変化(14.5倍の増大)及び固有クリアランスの最大変化(14.2倍の変化)を示した。96.6% D₂-重水素化SPL028iも、SPL026と比較して、半減期及びクリアランスの大きな変化(それぞれ14.3倍及び14.2倍の変化)を示した。中間のD₂-重水素化ブレンドである、21.7% D₂-重水素化SPL028ii；36.8% D₂-重水素化SPL028iiiは、SPL028に対してクリアランス及び半減期にそれほど大きな変化を示さなかったが、D₂-重水素化レベルの増加に伴って変化が大きくなった。これらのデータは、D₈-重水素化SPL028viiiのメチル基とアルファ炭素の重水素化が、

相加効果よりも相乗効果を発揮するという観察をサポートする。

【0146】

半減期に関して、 α 炭素の重水素化(D₂, SPL028i)は、非重水素化DMT(SPL026)と比較して10.3倍の半減期の変化を示し、一方、メチル基の重水素化(D₆, SPL028vii)は、1.2倍の変化を示した。D₈(SPL028viii)中の α 炭素及びメチル基の両方の重水素化が、相加作用を発揮すると予測されるかもしれない。しかしながら、結果は、半減期の14.5倍の変化を明らかにし、うち3倍は説明がつかない。この知見は、DMTの α 炭素及びメチル基の重水素化が、DMTクリアランスの妨害に相乗効果を発揮することを示唆する。

【0147】

実施例5 . N,N-ジメチルトリプタミンフマル酸塩(SPL026)の注射用粉末(PFI)の調製

10

[製剤の開発]

ヒト血清と等張であり、DMTフマル酸塩の静脈(IV)ボラス投与に適した安定な製剤を開発した。これらの製剤を調製し、加速保存下に置いて、数週間にわたり安定性を評価した。分析後、製剤を注射用粉末として保存するために凍結乾燥した。

【0148】

以下に記載される濃度は全て、遊離塩基(すなわち、フマル酸塩の対イオンの非存在下)として表される。これを行うために、供給された製剤原料の特定のバッチに、補正係数1.59を適用した。N,N-ジメチルトリプタミン及びその重水素化類似体、ならびにこれらの化合物の薬学的に許容される塩から選択される任意の化合物は、本実施例に概説される方法に従って製剤化されてもよい。注射用の粉末として製剤化されたN,N-ジメチルトリプタミンフマル酸塩の固形製剤は、ベースラインとして使用されてもよく、それに対して本発明の固形製剤のバイオアベイラビリティ、又は代理半減期を評価する。

20

【0149】

実験の詳細

初期試験

DMTフマル酸塩の溶解性を、少数の選択した水性ビヒクル(水、生理食塩水、20mMリン酸緩衝液、及び緩衝剤と生理食塩水の組合せ)中で、10mg/mlの濃度で評価した。

【0150】

219.53mgの二塩基形態[HPO₄][Na]₂を、183.7mgの一塩基形態[H₂PO₄]Naとともに使用して(両方とも二水和物塩である)、リン酸緩衝液(100ml)を調製した。NaOH(1M)を添加して溶液をpH7.0に調整し、次いで所定の体積にした。10mlの10mg/ml製剤を調製した。

30

【0151】

生理食塩水と組み合わせたリン酸緩衝液を、溶解性に問題のない生理学的に許容される製剤のための良好な出発点として、最初に試験した(0.45% w/v生理食塩水中の20mMリン酸緩衝液)。これを調製するために、まず塩化ナトリウムを水に溶解して、生理食塩水(100mL、0.45% w/v)を生成した。次いで、上述の量のリン酸塩を生理食塩水に溶解し、NaOH(1M)を使用してpHを調整した。

【0152】

DMTフマル酸塩は、各水性ビヒクルに易溶性であった。外観に関しては、各溶液は透明なペーリュ色であり、濾過で除去されて(0.2 μ mフィルターを使用)、透明な無色の溶液を生じた。これらの溶液のpHは、3~4の範囲であった。

40

【0153】

30及び50mM(リン酸緩衝液として、pH7.4、0.45% w/v塩化ナトリウム中で調製)でのバッファー強度を試験し、2mg/ml又は2.5mg/ml濃度のDMTフマル酸塩を含む製剤のpHコントロールに、緩衝剤が及ぼす影響を評価した。このバッファー強度範囲は、製剤のpHを、約pH7.4に固定するために必要なバッファー強度を決定するために選択された。注射用製剤を開発する場合、製剤のpHを患者の血清pHと一致させることが典型的である。ヒト血清は、約7.4のpHを有する。緩衝液は、以下のように調製した。生理食塩水は、塩化ナトリウム9gを2リットルの水に溶解することによって調製した。リン酸塩(例えば、3

50

0 mM = 二塩基性二水和物(4.29g)、一塩基性二水和物(1.43g)、50 mM = 二塩基性二水和物(7.28g)、一塩基性二水和物(2.25g))を、生理食塩水中に溶解し、NaOH(1M)を使用してpHを7.4に調整した。2リットルの水に9gのNaCl。pHは、1M NaOHでpH7.4に調整した。

【 0 1 5 4 】

調製後の各溶液の初期pHは、pH7.4未満であった。20mMでは、5.9の初期pH値は、実験室での一晩の溶液の保存時に低下し続け、20mM濃度での緩衝剤の緩衝能力が不十分であることを示唆した。30mM及び50mMバッファー強度の両方で、初期pH値は>6.5であり、安定したままであった。

【 0 1 5 5 】

短期安定性評価を実施し、pH、浸透圧及びアッセイについて得られたデータを、表3及び4に示す。表4のデータは、40～50 で製剤を保存した場合に得られたものである。

【 0 1 5 6 】

10

20

30

40

50

【表 3】

試料	pH				浸透圧 (mOsm/kg)				アッセイ (mg/mL)			
	初期	24時間	5日目	7日目	初期	24時間	5日目	7日目	初期	24時間	5日目	7日目
2 mg.mL ⁻¹ /30mM 緩衝剤/明 ^a	6.74	6.74	-	6.71	239	238	-	244	2.00	2.02	-	2.09
2 mg.mL ⁻¹ /30mM 緩衝剤/暗 ^b	6.74	6.73	-	6.72	239	235	-	253	-	1.99	-	2.05
2 mg.mL ⁻¹ /30mM 緩衝剤/2-8℃	6.74	6.73	-	6.72	239	238	-	237	1.99	1.96	-	2.09
2 mg.mL ⁻¹ /50mM 緩衝剤/明 ^a	6.95	6.96	-	6.95	285	284	-	289	1.95	1.99	-	2.04
2 mg.mL ⁻¹ /50mM 緩衝剤/暗 ^b	6.85	6.98	-	6.95	285	285	-	286	-	-	-	2.04
2 mg.mL ⁻¹ /50mM 緩衝剤/2-8℃	6.95	6.97	-	6.95	285	284	-	283	1.98	1.98	-	2.08
2.5 mg.mL ⁻¹ /50mM 緩衝剤/明 ^a	6.87	-	6.86	-	288	-	286	-	2.46	-	2.51	-
2.5 mg.mL ⁻¹ /50mM 緩衝剤/暗 ^b	6.87	-	6.86	-	288	-	287	-	2.43	-	2.60	-
2.5 mg.mL ⁻¹ /50mM 緩衝剤/2-8℃	6.87	-	6.86	-	288	-	288	-	-	-	2.57	-
a,b 実験室温度保存(15-25℃)での明暗												

【 0 1 5 7 】

10

20

30

40

50

【表 4】

表4-短期製剤安定性評価

試料	pH		アッセイ (mg/mL)		関連物質 (%)	
	初期	7日目	初期	7日目	初期	7日目
2.5 mg/mL/50mM 緩衝剤	6.88	6.87	2.49	2.38	N.D <0.02	1.13
2.5 mg/mL/50mM 緩衝剤 (N ₂ スパージ)	6.88	6.87	2.49	2.55	N.D <0.02	N.D <0.02
2.5 mg/mL/50mM 緩衝剤 (2-8℃)	6.88	6.89	2.49	2.53	N.D <0.02	N.D <0.02
2.5 mg/mL/50mM 緩衝剤 (UV光暴露)	6.83	-	2.10	-	3.57	-
2.5 mg/mL/50mM 緩衝剤 (UV光暴露コントロール)	6.84	-	2.50	-	N.D <0.02	-

10

【 0 1 5 8 】

注目すべきことに、周囲状況で貯蔵した定番緩衝剤(40 で1週間)は、N₂スパージ又はUV光曝露のコントロールが無い場合、1週間の貯蔵後に1.13%の関連物質を含有していた。これは、以下のBritton-Robinson緩衝化製剤について同条件下で形成された関連物質と比較される。

20

【 0 1 5 9 】

製剤の開発

物質

安定性の目的のために採用されたDMTフマル酸塩の詳細を表 5 に示し、使用される賦形剤を表 6 に列挙する。

【 0 1 6 0 】

【表 5】

表5-安定性試験に使用したDMTフマル酸塩

30

物質	バッチ番号	供給者
DMTフマル酸塩	SPL026	Onyx Scientific, Sunderland

【 0 1 6 1 】

40

50

【表 6】

表6-製剤開発研究に使用した賦形剤

物質	バッチ番号	供給者
精製水	該当なし	Elga dispenser, asset number ARC37642
塩化ナトリウム	17D194102	VWR
オルトリン酸水素二ナトリウム 二水和物	1997160	Fisher Chemicals
オルトリン酸二水素ナトリウム 二水和物	1724808	Fisher Chemicals
容量1Mの水酸化ナトリウム溶液	726144	Scientific Laboratory Supplies
氷酢酸	1727841	Fisher Chemicals

10

【 0 1 6 2】

20

装置

試験を通して使用される標準的な実験室用ガラス器具を除く装置を、表 7 に列挙する。装置の較正及び検証は、すべての測定について標準操作手順に従って行った(必要に応じて)。

【 0 1 6 3】

【表 7】

表7-製剤開発研究中に使用された典型的な装置

アイテム	メーカー及びモデル	アセット番号
バランス	Mettler Toledo, MX5	32721
バランス	Sartorius, ME215S	31476
シングル攪拌プレート	Bibby HB502	20234
pHメーター	Mettler Toledo, MP225	20322
浸透圧	Advanced Instruments Osmo 1	38564
フィルター	Millex MP PES 0.22 µm	n/a
ライトボックス	Heraeus SunTest	28 694

30

40

【 0 1 6 4】

浸透圧の測定値

浸透圧測定値は、Advanced Instruments Osmo1機器を使用して得た。単一サンプルシリンジを使用して、浸透圧計にサンプルを注入した。この浸透圧計は、浸透圧を正確かつ厳密に測定するために、凝固点降下の工業的に好ましい原理を利用している。

精度の確認のために、分析前に、50、850及び2000 mOsm/kg H₂O較正標準を使用して、機器を検証した。

【 0 1 6 5】

pH測定値

50

pHの測定値は、Mettler Toledo MP225 pHメーターを使用して得た。電極プローブを、周囲温度で短時間撹拌しながら、ガラスバイアル中に含まれる試験溶液中に挿入した。

精度の確認のために、pH1.68～10.01の範囲にわたるpH緩衝溶液を使用して、各使用前及び後に機器を検証した。

【 0 1 6 6 】

高速液体クロマトグラフィー(HPLC)

以下のHPLCパラメーターを用いて、製剤開発の一環として調製したDMTフマル酸塩の溶液のアッセイ及び関連物質(DMTフマル酸塩の分解から生じる物質)の量を評価した。

カラム: YMC-Triart Phenyl; 150 x 4.6 mm, 3 μ m,
移動相 A: 水:トリフルオロ酢酸 (100:0.05 v/v)
移動相 B: アセトニトリル:トリフルオロ酢酸 (100:0.05 v/v)
希釈剤: アセトニトリル:水 (50:50)

10

勾配タイムテーブル:	<u>時間 (min)</u>	<u>% A</u>	<u>% B</u>
	0.0	95	5
	13.0	62	38
	26.0	5	95
	30.5	5	95
	31.0	95	5

20

流量: 1.0 ml.min⁻¹
カラム温度: 30°C
注入量: 7.5 μ L
ニードル洗浄: 水:アセトニトリル (50:50)
シール洗浄: 水:アセトニトリル (50:50)
ランタイム: 35 分
検出波長: 220 nm

30

【 0 1 6 7 】

製剤開発

DMTフマル酸塩の溶解度を、最初に、pH4～pH10の様々なpH値の範囲にわたって評価した。次いで、pH4～pH9のpH範囲にわたって、DMTフマル酸塩の目標濃度2.5mg/mlにて製剤を調製した。

40

【 0 1 6 8 】

様々なpH値でのDMTフマル酸塩の溶解度

Britton-Robinson(B-R)緩衝溶液中で、それぞれ濃度20mg/mlのDMTフマル酸塩を含む7つの溶液を調製した。各試験製剤中にDMTフマル酸塩を溶解し(DMTフマル酸塩は非常に溶けやすく、回旋及び振盪のみを必要とした)、次いで、水酸化ナトリウム溶液を使用して、各試験製剤のpHを、4、5、6、7、8及び9に調整した。

【 0 1 6 9 】

濃度20mg/mlのDMTフマル酸塩の溶解性が、pH4、5、6、及び7で確認された(これら

50

の溶液は透明で無色であった)。pH8のサンプルは濁っており、pH9及びpH10のサンプルは沈殿物を含んでいた。周囲状況で一晩保存した後、各溶液のpHを測定したところ、初期pH値からの変化は観察されなかった。次いで、各サンプルを濾過し、含有量について分析した。各溶液(沈殿物が存在する高pH溶液を含む)は、DMTFマル酸塩の含有量がほぼ同じであった。

【0170】

pH安定性

濃度2.5mg/mlのDMTFマル酸塩のpH安定性を、40mMのBritton-Robinson緩衝溶液中で、pH4～9(公称)の緩衝溶液範囲にわたって評価した。各製剤のpHは、調製時、40で7日間保存した後、次いで40でさらに3日間、及び50でさらに7日間保存(したがって、合計でさらに10日間保存)した際に測定した。これらの製剤の分析は、含有量(アッセイ)及び関連物質について、調製時、次いで7日間及び17日間の保存後に実施された。

10

【0171】

pH7(公称)溶液の2つの追加アリコートと、さらなる試験のために採取し、1つ目は窒素でスパージし、2つ目は強力なUV光下で4時間ストレスをかけた(1 ICH単位[200ワット時間UVA、60万luxhour]と等価)。

【0172】

各製剤の調製時、pHが、0.14単位(pH4製剤)～1.29単位(pH9製剤)の範囲で低下したのは、製剤原料の酸性の性質によるものであった。いったん調製されると、各製剤のpHは、その後の2つの安定性測定時点で安定のままであった(表8)。

20

【0173】

DMTFマル酸塩の濃度は、調製時及びその後の2つの安定性測定時に、HPLCによって決定した(表9)。全ての結果は、7日目又は17日目のいずれにおいても有意な濃度変化を伴わない正確な調製を確認した。実験の間の唯一の有意な変化は、公称pH7製剤のアリコートに光ストレスをかけた後の濃度低下であった。これは、観察される分解物の有意な増加を伴った。

【0174】

関連物質については、総ピーク面積の0.05%を超えるピークのみが報告されている。要約された関連物質のデータを表10に示し、個々の値を表11(40で7日間保存)及び表12(40で10日間保存、さらに50で7日間保存)に示す。

30

【0175】

調製時、関連物質のピークは存在しなかった。7日目には、pH9製剤のみが、相対保持時間1.11にピークを示した。7日間の高湿貯蔵後に、最小の追加ピークのみが観察され、製剤は、さらなるストレスを受け(経時的な貯蔵温度の増加)、17日間の貯蔵後の分析において、さらなるピークが製剤のいくつかに存在し、pHの増加に伴ってピークの数及びピーク面積が増加する可視的に明らかな傾向を有した(ピーク無し(pH4)から、0.61%の総ピーク面積を有する3つのピーク(pH9))。窒素スパージ製剤(pH7)は、その非スパージ同等物よりも有意にロバストであり、酸化が分解経路であることを確認した。光ストレス製剤は、最も分解されたサンプルであり、総関連物質の値は1.68%であった。

【0176】

40

【表 8】

表8 – Britton–Robinson緩衝液中のSPL026のpH安定性測定

公称pH	初期	7日目 ^b	17日目 ^c
4.0	3.86	3.84	3.84
5.0	4.57	4.55	4.52
6.0	5.08	5.07	5.06
6.5	5.33	5.33	5.31
7.0	6.12	6.10	6.10
6.5 N ₂ スパージ	6.12	6.18	6.09
7.0 UV 光	6.07 ^a	–	–
7.5	6.60	6.58	6.59
8.0	6.87	6.86	6.84
9.0	7.71	7.72	7.70
^a 試験終了時のpH ^b 40℃で7日間保存 ^c 40℃で10日間保存後、50℃で7日間保存			

【 0 1 7 7 】

【表 9】
表9-Britton-Robinson緩衝液(アッセイ)中のSPL026のpH安定性

公称pH	濃度(mg.ml ⁻¹)			
	初期	7日目 ^b	17日目 ^c	光
4.0	2.47	2.57	2.52	－
5.0	2.50	2.48	2.52	－
6.0	2.51	2.56	2.48	－
6.5	2.49	2.59	2.51	－
7.0	2.54	2.54	2.45	－
7.0 N ₂ スパージ	2.54	2.54	2.51	－
7.0 UV 光	2.54	－	－	2.26 ^a
7.5	2.50	2.55	2.46	－
8.0	2.49	2.49	2.42	－
9.0	2.47	2.41	2.46	－
^a 光ストレス(200ワット時間 UVA、60万 luxhour)完了時の濃度 このサンプルは、pH7溶液のアリコートであった				
^b 40℃で7日間保存				
^c 40℃で10日間保存後、50℃で7日間保存				

【 0 1 7 8 】

10

20

30

40

50

【表 1 0】
表10- Britton-Robinson緩衝液中でのSPL026のpH安定性総関連物質アッセイ

公称pH	総関連物質(%)			
	初期	7日目 ^b	17日目 ^c	光
4.0	ND	ND	ND	–
5.0	ND	ND	0.07	–
6.0	ND	ND	0.09	–
6.5	ND	ND	0.10	–
7.0	ND	ND	0.26	–
7.0 N ₂ スパージ	ND	ND	0.05	–
7.0 UV 光	ND	–	–	1.68 ^a
7.5	ND	ND	0.42	–
8.0	ND	ND	0.58	–
9.0	ND	0.10	0.61	–
ND –総ピーク面積の0.02面積未満				
^a 光ストレス(200ワット時間 UVA、60万 luxhour)完了時の関連物質の% このサンプルは、pH7溶液のアリコートであった				
^b 40℃で7日間保存				
^c 40℃で10日間保存後、50℃で7日間保存				

【 0 1 7 9】

【表 1 1】

表11 – Britton–Robinson緩衝液中でのSPL026のpH安定性個々の関連物質アッセイ、40°Cで7日間保存

公称pH	日数 ^a	相対保持時間、及び総ピーク面積の面積% (総ピーク面積の0.05%より大きいピーク)													
		0.54	0.62	0.64	0.73	0.74	0.77	0.80	0.81	0.91	0.95	1.06	1.10	1.11	1.17
4	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6.5	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6.5 (N ₂) ^a	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7 UV 光 ^b	n/a ^c	0.05	0.17	0.54	0.23	0.15	0.06	0.07	-	-	-	-	-	-	0.18
7	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7.5	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
^a 窒素でスパージ															
^b UV光暴露 (200 ワット時間 UVA, 60万 luxhour)															
^c pH7 製剤のサブサンブル															

【 0 1 8 0 】

10

20

30

40

50

【表 1 2】

表12- Britton-Robinson緩衝液中でのSPL026のpH安定性個々の関連物質アッセイ、40℃で10日間保存後、50℃で7日間保存															
公称pH	日数 ^a	相対保持時間、及び総ピーク面積の面積% (総ピーク面積の0.05%より大きいピーク)													
		0.54	0.62	0.64	0.73	0.74	0.77	0.80	0.81	0.91	0.95	1.06	1.10	1.11	1.17
4	17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6.5	17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6.5 (N ₂) ^a	17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	17	-	-	-	0.09	-	-	-	-	0.05	-	-	-	-	-
7.5	17	-	-	-	0.14	-	-	-	-	0.07	-	-	-	0.12	-
8	17	-	-	-	0.15	-	-	-	-	0.09	0.05	-	-	0.22	-
9	17	-	-	-	0.12	-	-	-	-	0.11	-	-	-	0.12	-
^a 窒素でスパージ															

【0 1 8 1】

初期製剤とB-R緩衝化製剤の安定性の比較

上述のように、40～50 の温度で保存した定番緩衝剤を含むN,N-ジメチルトリプタミンフマル酸塩製剤は、N₂スパージやUV光曝露のコントロールが無い場合、一週間の保存後に1.13%の関連物質を含有していた。40～50 で一週間保存した定番製剤及びB-R製剤中で形成された関連物質の量を、表 1 3 で比較する。同じ条件下で保存された、B-R緩衝液を含むDMTフマル酸塩製剤は、一週間の保存後に0.02%未満の関連物質を含有しており(定番製剤よりも57倍少ない関連物質)、B-R製剤のより大きな安定性を示唆した。

【0 1 8 2】

10

20

30

40

50

上述のように、注射用製剤を開発する場合、製剤のpHを、患者の血清pHと一致させることが典型的である。ヒト血清は、約7.4のpHを有する。その結果、任意で置換されたジメチルトリブタミン化合物の塩の自明な定番製剤は、pH7.4のものである。pH値7.0以下で調製したこのような塩の製剤のより大きな安定性は予想外であった。

【 0 1 8 3 】

【 表 1 3 】

表13. 定番製剤及び本発明の製剤の、短期製剤安定性評価

試料	pH		アッセイ (mg/mL)		関連物質(%)	
	初期	7日目	初期	7日目	初期	7日目
2.5mg/mL/ 50mM リン酸緩衝生理食塩水, pH 7.4 (定番製剤)	6.88	6.87	2.49	2.38	N.D <0.02	1.13
2.5mg/mL/ 40mM B-R 緩衝剤, pH 4.0 (非自明製剤)	3.86	3.84	2.47	2.57	N.D <0.02	N.D <0.02
2.5mg/mL/ 40mM B-R 緩衝剤, pH 5.0 (非自明製剤)	4.57	4.55	2.50	2.48	N.D <0.02	N.D <0.02
2.5mg/mL/ 40mM B-R 緩衝剤, pH 6.0 (非自明製剤)	5.08	5.07	2.51	2.56	N.D <0.02	N.D <0.02
2.5mg/mL/ 40mM B-R 緩衝剤, pH 6.5 (非自明製剤)	5.33	5.33	2.49	2.59	N.D <0.02	N.D <0.02
2.5mg/mL/ 40mM B-R 緩衝剤, pH 7.0 (非自明製剤)	6.12	6.10	2.54	2.54	N.D <0.02	N.D <0.02

【 0 1 8 4 】

候補製剤開発

pH安定性評価の結果から、製剤pHをpH4.0に固定することとし(一週間の保存後、pH4.0のB-R製剤は、関連物質に相当するピークを含まなかったことから、最も安定な製剤であることが示唆された)、濃度20mM及び40mMにてリン酸及び酢酸緩衝剤系の使用を評価し(これらの緩衝剤はいずれも安定性のために最適なpHにおいて良好である)、及び、等張化剤として塩化ナトリウム及びデキストロースの両方を評価した。

【 0 1 8 5 】

製剤の調製

個々の製剤それぞれ(No.1~8)の詳細を表14及び表15に示す。各製剤について、必要な酸及び等張化剤を80mLの水に溶解した。次いで、この溶液のpHを、1Mの水酸化ナトリウム溶液で、pH4(±0.5)に調整した。次いで、製剤原料を溶解し、pHを1Mの水酸化ナトリウム溶液でpH4(±0.1)に調整した後、水で所定の容量にし、最終pHをチェックし、必要に応じて調整した。各製剤について、使用した水酸化ナトリウムの容量を記録した。各製剤の組成を以下の表14(生理食塩水)及び表15(デキストロース)に示す。溶媒(水)の容量は、続く凍結乾燥を容易にするために調整されてもよく、これは、1種以上の増量剤(例えば、マンニトール)の添加によって促進されてもよい。

【 0 1 8 6 】

安定性解析

各製剤のアリコートを、アッセイ/関連物質及び浸透圧チェックのために採取した。各製剤の残りを、透明なガラス製マルチドーズバイアルへ濾過し(フィルターサイズ0.2µm)、窒素でスパージし、キャップをして14日間保存した(60℃)。40mMのリン酸塩/デキストロース製剤(製剤8)を、2つのアリコートに分割し、1つのアリコートを琥珀色のガラス製マルチドーズバイアル中で保存し、1つのアリコートを透明ガラス製マルチドーズバイ

アル中に保存した。
【 0 1 8 7 】
【 表 1 4 】

表14-候補SPL026製剤調製物(生理食塩水)

生理食塩水製剤				
成分	製剤番号			
	1	2	3	4
SPL026	398 mg	398 mg	398 mg	398 mg
酢酸	120 mg (20mM)	240 mg (40mM)	-	-
オルト-リン酸 (85%)	-	-	231 mg (20mM)	461 mg (40mM)
塩化ナトリウム	780 mg	720 mg	780 mg	720 mg
水酸化ナトリウム	38.8 mg	60.8 mg	103.2 mg	185.6 mg
調製量 (ml)	100	100	100	100

【 0 1 8 8 】
【 表 1 5 】

表15-候補SPL026製剤調製物(デキストロース)

デキストロース製剤				
成分	製剤番号			
	5	6	7	8
SPL026	398 mg	398 mg	398 mg	398 mg
酢酸	120 mg (20mM)	240 mg (40mM)	-	-
オルト-リン酸 (85%)	-	-	231 mg (20mM)	461 mg (40mM)
デキストロース	4300 mg	3900 mg	4300 mg	3900 mg
水酸化ナトリウム	27.6	47.2	96.4 mg	175.2 mg
調製量 (ml)	100	100	100	100

【 0 1 8 9 】
結果

調製時及び60 で保存後の製剤の濃度、浸透圧及びpHの結果を、表 1 6 に示す。保存後の関連物質の結果を表 1 7 に示す。

【 0 1 9 0 】

調製時の製剤はいずれも無色透明の溶液であった。調製後のいずれの製剤にも、関連物質は存在しなかった。

【 0 1 9 1 】

保存が終了した後、外観上、全ての製剤はもはや無色ではなく、様々な程度でベージュ色がかっていたが、全て透明のままであり、色は、最も関連物質の濃度が高かった製剤 5 (20mM 酢酸塩緩衝剤/デキストロース)において最も顕著であった。

【 0 1 9 2 】

浸透圧及びpHは、有意な変化がなく、試験された各製剤について安定であることが確認された。

【 0 1 9 3 】

総ピーク面積の0.05%以上のピークの関連物質の合計は、0.07%～0.52%の範囲にわたった。これらのデータは、SPL026について、生理食塩水がデキストロースよりも好ましい等張化剤であることを示唆する。

【 0 1 9 4 】

琥珀色のガラス(アンバーガラス)に保存された40mMのリン酸塩/デキストロース製剤についての14日目の結果はすべて、透明ガラスの結果によく似ており、透明ガラス/琥珀色ガラスによる保存が、これらの保存条件では安定性に影響を及ぼさないことが確認されたが、前述の光不安定性を考慮すると、琥珀色のガラスが一次包装として使用されるべきである。

【 0 1 9 5 】

10

20

30

40

50

【 表 1 6 】

表 1 6 -候補SPL026製剤の結果、アッセイ、浸透圧及びpH

No.	ビヒクルの組成	濃度 (mg.ml ⁻¹)		浸透圧 (mOsm/kg)		pH	
		0日目	14日目, 60℃	0日目	14日目, 60℃	0日目	14日目, 60℃
1	20 mM 酢酸塩 / 生理食塩水	2.50	2.52	305	300	3.94	3.94
2	40 mM 酢酸塩 / 生理食塩水	2.54	2.54	307	318	3.98	4.01
3	20 mM リン酸塩 / 生理食塩水	2.55	2.54	315	319	4.01	4.02
4	40 mM リン酸塩 / 生理食塩水	2.53	2.46	330	347	4.00	3.99
5	20 mM 酢酸塩 / デキストロース	2.50	2.46	300	308	3.97	4.05
6	40 mM 酢酸塩 / デキストロース	2.51	2.47	304	310	4.02	4.06
7	20 mM リン酸塩 / デキストロース	2.55	2.51	320	320	4.02	4.04
8	40 mM リン酸塩 / デキストロース	2.58	2.48	339	336	4.01	4.04
8 ^a	40 mM リン酸塩 / デキストロース	-	2.49	-	334	-	4.02
^a 琥珀色のガラス内で保管							

【表 1 7】

表17- 60℃で14日間保存した後の候補SPL026製剤の関連物質アッセイ

No.	RRT及び総ピーク面積の0.05%以上のピークの 総ピーク面積の面積%						合計
	0.62	0.72	0.80	0.91	1.60	1.61	
1	-	-	-	-	-	0.11	0.11
2	-	-	-		-	0.08	0.08
3	-	-	-		-	0.09	0.09
4	-	-	-		-	0.07	0.07
5	0.05	0.05	0.07	0.07	0.08	0.20	0.52
6	-	-	-	-	-	0.13	0.13
7	-	-	-	0.05	-	0.16	0.21
8	-	-	-	0.05	-	0.15	0.20
8 ^a	-	-	-	0.07	-	0.23	0.30
^a 琥珀色のガラス内で保管							

【 0 1 9 7】

実施例 6：α,α-ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン(SPL028i)の固形経口製剤
製剤 (a)

カプセル			
成分	~%w/w	単位量	参照
フマル酸塩としての SPL028i: (遊離塩基当量):	45 (28)	98 (61 mg)	自社
リン酸二カルシウム:	50	108 mg	Ph.Eur
ラウリル硫酸ナトリウム:	5	10 mg	Ph.Eur
Coni-Snap® Size 3 ハードゼラチンカプセル、又は、Vcap® Size 3 HPMC カプセル:	-	1	自社
合計:	-	216 mg	

【 0 1 9 8】

10

20

30

40

50

製剤 (b)

カプセル			
成分	~%w/w	単位量	参照
フマル酸塩としての SPL028i (遊離塩基当量):	73 (45)	138 mg (86 mg)	自社
デンプン	25	47 mg	Ph.Eur
コロイド状シリカ	2	4 mg	Ph.Eur
Coni-Snap® Size 3 ハードゼラチンカプセル、又は、Vcap® Size 3 HPMC カプセル	-	1	自社
合計	-	189 mg	

10

【 0 1 9 9 】

製剤 (c)

カプセル			
成分	~%w/w	単位量	参照
遊離塩基としての SPL028i	93	200 mg	自社
微結晶性セルロース	6	13 mg	Ph.Eur
コロイド状シリカ	1	3 mg	
Coni-Snap® Size 3 ハードゼラチンカプセル、又は、Vcap® Size 3 HPMC カプセル	-	1	自社
合計	-	216 mg	

20

30

【 0 2 0 0 】

製剤 (d)

カプセル			
成分	~%w/w	単位量	参照
フマル酸塩としての SPL028i: (遊離塩基当量):	36 (22)	77 (48 mg)	自社
リン酸二カルシウム:	60	130 mg	Ph.Eur
ラウリル硫酸ナトリウム:	4	9 mg	Ph.Eur
Coni-Snap® Size 3 ハードゼラチンカプセル、又は、Vcap® Size 3 HPMC カプセル:	-	1	自社
合計:	-	216 mg	

40

50

【 0 2 0 1 】

製剤 (e)

カプセル			
成分	~%w/w	単位量	参照
フマル酸塩としての SPL028i: (遊離塩基当量):	86 (53)	185 mg (115 mg)	自社
デンプン	13	28 mg	Ph.Eur
コロイド状シリカ	1	3 mg	Ph.Eur
Coni-Snap® Size 3 ハードゼラチンカプセル、又は、Vcap® Size 3 HPMC カプセル	-	1	自社
合計	-	216 mg	

10

【 0 2 0 2 】

製剤 (f)

錠剤			
成分	~%w/w	単位量	参照
フマル酸塩としての SPL028i: (遊離塩基当量):	49 (30)	98 (61 mg)	自社
アルファ化デンプン:	35	70 mg	Ph.Eur
炭酸カルシウム:	10	20 mg	Ph.Eur
クロスポビドン:	4	8 mg	Ph.Eur
ステアリン酸	2	4 mg	Ph.Eur
合計:	-	200 mg	

20

30

【 0 2 0 3 】

製剤 (g)

錠剤			
成分	~%w/w	単位量	参照
フマル酸塩としての SPL028i: (遊離塩基当量):	69 (43)	138 (86 mg)	自社
微結晶性セルロース:	28	56 mg	Ph.Eur
コロイド状シリカ:	2	4 mg	Ph.Eur
ステアリン酸マグネシウム:	1	2 mg	Ph.Eur
合計:	-	200 mg	

40

50

【 0 2 0 4 】

製剤 (h)

錠剤			
成分	~%w/w	単位量	参照
フマル酸塩としての SPL028i: (遊離塩基当量):	38 (24)	76 (47 mg)	自社
アルファ化デンプン:	46	92 mg	Ph.Eur
炭酸カルシウム:	10	20 mg	Ph.Eur
クロスポビドン:	4	8 mg	Ph.Eur
ステアリン酸	2	4 mg	Ph.Eur
合計:	-	200 mg	

10

【 0 2 0 5 】

製剤 (i)

錠剤			
成分	~%w/w	単位量	参照
フマル酸塩としての SPL028i: (遊離塩基当量):	92 (57)	184 (114 mg)	自社
微結晶性セルロース:	5	10 mg	Ph.Eur
コロイド状シリカ:	2	4 mg	Ph.Eur
ステアリン酸マグネシウム:	1	2 mg	Ph.Eur
合計:	-	200 mg	

20

30

【 0 2 0 6 】

[実施例 7]

N,N-ジメチルトリプタミン(DMT、SPL026)、 α, α ,-ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン類似体ブレンド(SPL028i)、及び α, α ,-ジデューテロ-N,N-ビス-トリデューテロ-ジメチルトリプタミン(SPL028viii)の経口投与後の薬物動態プロファイルのインビトロ調査を、ラットで行った。

40

【 0 2 0 7 】

英国(UK)で実施される生きた動物に関するすべての科学的手続きは、「the Animals (Scientific Procedures) Act 1986(以後「本法(the Act)」と称し、ASP A規則2012により改正される)」に基づく法律の対象となる。本法は、「European Directive 2010/63/EU」及び「European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (ETS123) Strasbourg, Council of Europe」に準拠している。本法は、英国内務省によって施行されており、設立指定、特定の作業プログラムのプロジェクト・ライセンスの発行、及び手続きを行う個人のための個人用ライセンスの発行を規定している。

【 0 2 0 8 】

50

すべての試験は、本法、「UK Home Office Guidance on the implementation of the Act」、及びすべての適用可能な「Codes of Practice for the care and housing of laboratory animals」に従って実施された。本法に詳述されているように、各設定は、地方の「Animal Welfare and Ethical Review Body (AWERB)」を運営するために必要とされる。これは、動物の使用が注意深く考慮され、十分に正当であることを確実にすることを意図している。AWERBはまた、使用される動物の減少、洗練及び/又は置換の全ての可能性が適切に考慮され、収容設備及びケアについて最高の実用的基準が達成されることを確実にする。

【 0 2 0 9 】

方法

試験化合物

物質コード	SPL026
化学名	N,N-ジメチルトリプタミン (DMT) フマル酸塩
分子量	DMT フマル酸塩: 304.34 (DMT 188.27)

物質コード	SPL028i
化学名	(96.6%) α,α -ジデューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン フマル酸塩
分子量	d2-DMT フマル酸塩: 306.31 (d2-DMT: 190.24) (加重 MW)

物質コード	SPL028viii
化学名	(96.7%) α,α -ジデューテロ-N,N-bis-トリデューテロ-ジメチルトリプタミン フマル酸塩
分子量	d8-DMT フマル酸塩: 312.35 (d8-DMT: 196.28) (加重 MW)

【 0 2 1 0 】

動物の規格

動物は、以下の規格に従って、Charles River Ltd(Margate, Kent, UK)から入手した。

種	系統	目標範囲		投与数
		体重 (g)	週齢	オス
ラット	Sprague Dawley	250 ~ 300g	7 ~ 9	9M

【 0 2 1 1 】

10

20

30

40

50

ハウジング・飼育

環境条件	温度	21°C ± 2°C
	相対湿度	45～65%
	1 日の光サイクル	12 時間の照明及び 12 時間の暗所
	温度及び相対湿度を連続的に記録する	
平衡化期間	使用前の最低 4 日間	
ハウジング	固い床を備えたポリプロピレン製ケージ内にグループ化(最大 4)	
識別	消えないインクで尾に独自の番号を付ける	
健康	受け入れ時に健康審査を行い、馴化期間を通して健康状態をモニタリングする。不健康とみなされる動物は、試験から除外する。使用前に各動物の実験用途への適合性を確認する	
食餌	名称：	RM1(E)SQC ペレット飼料
	供給者：	Special Diets Services, Witham, Essex, UK
	利用度合い：	自由
	使用した各バッチの食餌分析証明書は、Pharmaron UK Ltd にて保持される。食事の成分はいずれも試験を妨害する可能性は低いと考えられる。食物は、研究の期間中、自由に食べることができる。	
飲料水：	タイプ：	国内飲料水
	利用度合い：	自由
	水質は、Water Supply (UK) Regulations (2000)に準拠する。定期的な化学的分析及び細菌分析は、地方の水道局によって定期的の実施される。水の成分が試験を妨害する可能性は低いと考えられる。	

【 0 2 1 2 】

投与レジメン

動物は、体重及び規定の投与量に基づいて投与される用量を投与した朝に、計量された。25mg/kg用量の各化合物を、別個の動物に強制経口投与した。25mg/kg用量は、ヒトボーラスIVから算出された動物当量に基づいて選択され、経口投与経路であるため10倍増加された。

【 0 2 1 3 】

10

20

30

40

50

化合物	SPL026	SPL028i	SPL028viii
投与経路と頻度	単回経口投与	単回経口投与	単回経口投与
投与量 (mg/kg)	25	25	25

10

【 0 2 1 4 】

採血

投与後、一連の全血試料(約200 µL)を、留置カニューレを介して外側尾静脈(投与には使用しない)から、個別のK₂EDTA処理容器に採取した。

【 0 2 1 5 】

投与後の以下の時点で、試料を採取した：

投与前、1、5、10、15、30、45、60、120、180分。

【 0 2 1 6 】

血液サンプルを冷却ブロックに入れた後、10,000gで、約4 にて2分間遠心分離し、得られた血漿を取り出した。残りの血液ペレットは廃棄した。尾静脈を介して最終サンプルを収集した後、動物をスケジュール1法により 殺し、廃棄するまで凍結する。すべての試料は、約-80 で保存する。

20

【 0 2 1 7 】

バイオアナリシス

使用した生物分析法は、Pharmaron UK Ltd.で完全に検証された。以下の表に、認定された3つの方法を詳述する：

方法 No.	校正標準、及び、QC 調製に 用いたもの	内部標準	正確な定量	半定量
1	SPL026 (DMT)	SPL028vii (d6-重水素化 DMT)	SPL026 (DMT)	IAA
2	SPL028i (d2-重 水素化 DMT)	SPL028viii (d8-重水素化 DMT)	SPL028i (d2-重 水素化 DMT)	IAA
4	SPL028viii (d8- 重水素化 DMT)	SPL028i (d2- 重水素化 DMT)	SPL028viii (d8- 重水素化 DMT)	IAA

30

40

【 0 2 1 8 】

分析方法

DMT、d2-DMT及びd8-DMTの濃度を、ラット血漿試料中で、本研究で検証された適切な方法を用いて測定した。半定量化代謝産物の濃度は、定量化化合物校正曲線に対する試料中の代謝産物ピーク面積比の測定を通じて推定された(ピーク面積比を用いても決定される)。

50

【 0 2 1 9 】

結果

試験物質の血漿薬物動態

全ての試験化合物の投与前平均血漿濃度は、全ての動物において定量限界未満であった。表 1 8 ～ 2 0 に示されるように、試験化合物群内及び試験化合物群間の両方で、試験化合物投与動物のPKプロファイルに大きな変動があった。

【 0 2 2 0 】

【表 1 8 】

表18. SPL026の経時的な測定濃度

時点	測定濃度 (ng/mL)			
	SPL026 (DMT)			
	1M	2M	3M	平均
投与前	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
1 分	BLQ	BLQ	0.391	<0.3
5 分	BLQ	BLQ	0.590	<0.4
10 分	BLQ	4.06	20.7	<8.4
15 分	0.763	19.9	25.7	15.5
30 分	7.77	25.2	29.5	20.8
45 分	18.0	18.5	28.6	21.7
60 分	16.9	31.6	34.1	27.5
120 分	13.7	11.7	16.9	14.1
180 分	5.83	2.57	2.45	3.6

BLQ: 定量下限 0.310ng/mL未満

【 0 2 2 1 】

10

20

30

40

50

【表 1 9】

表19. SPL028iの経時的な測定濃度

時点	測定濃度 (ng/mL)			
	SPL028i (DMT-d2)			
	4M	5M	6M	平均
投与前	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
1 分	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
5 分	0.865	5.85	0.688	2.5
10 分	2.42	49.2	6.72	19.4
15 分	7.46	34.3	19.0	20.3
30 分	22.6	46.4	22.6	30.5
45 分	22.6	33.1	43.7	33.1
60 分	30.5	32.1	53.1	38.6
120 分	38.0	18.7	49.3	35.3

10

20

【 0 2 2 2】

【表 2 0】

表20. SPL028viiiの経時的な測定濃度

時点	測定濃度 (ng/mL)			
	SPL028viii (DMT-d8)			
	7M	8M	9M	平均
投与前	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
1 分	19.8	BLQ	BLQ	<6.8
5 分	14.9	3.11	0.506	6.2
10 分	18.0	13.7	11.8	14.5
15 分	20.5	20.3	36.2	25.7
30 分	9.08	23.0	35.7	22.6
45 分	5.90	21.7	40.0	22.5
60 分	4.43	30.5	62.0	32.3
120 分	13.5	31.6	63.8	36.3

30

40

【 0 2 2 3】

SPL026と比較して、SPL028i及びSPL028viiiで、全身曝露の増加が観察された。非重水素化SPL026と比較して、SPL028i及びSPL028viiiの両方の化合物において、重水

50

素化が、平均 $t_{\max}$ 、平均 $C_{\max}$ 及び平均AUC(0-t)を増加させる効果を有することが示された(図3)。

【0224】

SPL026(27.9ng/ml)と比較して、平均 $C_{\max}$ の約1.95及び約1.5倍の増加が、SPL028i(54.3ng/ml)及びSPL028viii(40.77ng/ml)群でそれぞれ観察された。

【0225】

SPL026と比較して、SPL028i(5923 h.ng/mL)及びSPL208viii(5250 h.ng/mL)化合物群において、平均AUC(0-t)の約二倍の増加が観察された。

【0226】

IAA代謝物は、SPL028viii群と比較して、5分後からのすべての時点で、及び、SPL028i群と比較して、30分後からのすべての時点で、SPL026投与動物において有意に高かった($p < 0.05$)。

【0227】

平均IAA $t_{\max}$ は、化合物の重水素化の増加とともに増加し、平均SPL026の $t_{\max} = 30$ 分、SPL028iの $t_{\max} = 45$ 分、及びSPL028viiiの $t_{\max} = 60$ 分であった(表21～23)。

【0228】

平均IAA $C_{\max}$ は、SPL028viii($C_{\max} = 0.827$ ng/ml)と比較して、SPL026($C_{\max} = 9.204$ ng/ml)で約11倍高く、SPL028i($C_{\max} = 2.933$)と比較してSPL026で約3倍高かった(表21～23)。

【0229】

【表21】

表21. SPL026投与後の経時的な測定IAA濃度

時点	推定 IAA 濃度 (ng/mL)			
	PO 投与量 (25 mg/kg)			
	SPL026 (DMT)			平均
	1M	2M	3M	
投与前	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
1 分	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
5 分	0.549	1.33	1.64	1.171
10 分	1.08	2.58	4.39	2.683
15 分	1.82	5.55	6.09	4.487
30 分	7.08	11.8	8.88	9.245
45 分	5.10	6.44	9.98	7.174
60 分	6.18	9.74	11.7	9.204
120 分	7.40	7.70	8.67	7.924
180 分	4.34	2.53	3.08	3.316

【0230】

10

20

30

40

50

【表 2 2】

表22. SPL028i投与後の経時的な測定IAA濃度

時点	推定 IAA 濃度 (ng/mL)			
	PO 投与量 (25 mg/kg)			
	SPL028i (DMT-d2)			
	4M	5M	6M	平均
投与前	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
1 分	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
5 分	0.523	0.874	0.503	0.633
10 分	1.24	1.84	1.34	1.473
15 分	2.41	0.749	1.97	1.709
30 分	3.53	2.10	2.18	2.606
45 分	4.67	1.95	2.35	2.993
60 分	2.78	1.59	1.50	1.955
120 分	2.94	1.42	1.81	2.055
180 分	2.09	0.898	1.45	1.480

10

20

【 0 2 3 1】

30

40

50

【表 2 3】

表23. SPL028viii投与後の経時的な測定IAA濃度

時点	推定 IAA 濃度 (ng/mL)			
	P0 投与量 (25 mg/kg)			
	SPL028viii (DMT-d8)			
	7M	10M	7M	平均
投与前	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
1 分	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
5 分	BLQ	BLQ	0.223	<0.281
10 分	BLQ	BLQ	0.430	<0.350
15 分	BLQ	BLQ	0.846	<0.489
30 分	BLQ	1.04	BLQ	<0.544
45 分	0.347	0.821	1.0	0.733
60 分	BLQ	0.772	0.883	0.827
120 分	BLQ	0.516	0.747	0.631
180 分	BLQ	0.747	0.673	0.710

【0 2 3 2】

この実施例の結果は、SPL028i及びSPL028viiiにおけるDMTの重水素化が、ラットへの経口投与後、非重水素化SPL026と比較して、血漿中の化合物の代謝分解を減弱させることを確認する。

【0 2 3 3】

試験化合物群内及び試験化合物群間の両方で、動物のPKプロファイルに高い変動性が見られた。この知見は、ヒト臨床研究において報告された、DMT投与の高い個体間変動性を反映する(Kaplan, Mandel et al. 1974, Strassman and Qualls 1994)。

【0 2 3 4】

DMTの重水素置換は、測定された時間経過(0～180分)にわたる、AUC、 C_{max} 、及び T_{max} の増加から分かるように、動物において化合物による全身曝露を増加させた。この知見は、化合物の半減期及び代謝安定性の増加を示し、これはまた、in vitroミトコンドリア画分でも実証された(実施例 5 を参照)。SPL028iと比較して、SPL028viiiの代謝安定性の増加(及び、薬物安定性に対する、 α 位とメチル基の重水素化の間の潜在的な相乗効果)を実証したインビトロの結果とは対照的に、SPL028iは、SPL028viiiと比べてより高いAUC及び C_{max} を有した。

【0 2 3 5】

DMTの最も豊富な代謝産物であるIAAは、MAO酵素による酸化的脱アミノ化反応を介して形成される(Suzuki, Katsumata et al. 1981, Barker 2018)。SPL026投与後のIAAレベルと比較した場合、DMTの重水素化は、インビボ経口投与後に定量されたIAAレベルを有意に低下させることが示された(SPL028iよりもSPL028viiiにおいてより有意であった)。SPL028i(平均 C_{max} = 2.993ng/ml)と比較して、SPL028viii(平均 C_{max} = 0.827ng/ml)の投与後にIAAのより低い血漿レベルが検出されたことは、重水素化の増加が、DMTの代謝安定性を相加的に増加させることを示す(すなわち、SPL028viii > SPL028iとなるより高い代謝安定性)。この結果は、DMTの重水素化が、MAOが媒介する代謝の障害を

介して重水素速度論的同位体効果(DKIE)を誘導することを示し、これは重水素化レベルが増加すると、より顕著である。

【 0 2 3 6 】

SPL026、SPL028i、SPL028viii、及びIAA代謝産物のPKプロファイルの比較は、SPL026と比べて、重水素富化化合物(SPL028i、SPL028viii)の明確なDKIE及び代謝安定性の増加を実証する。SPL028iと比較して、SPL028viii群で測定されたIAA代謝産物のより長い t_{max} 及びより低いレベルは、代謝安定性及び経口バイオアベイラビリティが、重水素化のレベルの増加とともに増加することを示す。

【 0 2 3 7 】

参考文献

Barker, S. A. (2018). "N, N-Dimethyltryptamine (DMT), an Endogenous Hallucinogen: Past, Present, and Future Research to Determine Its Role and Function." Front Neurosci **12**: 536.

Kaplan, J., et al. (1974). "Blood and urine levels of N,N-dimethyltryptamine following administration of psychoactive dosages to human subjects." Psychopharmacologia **38**(3): 239-245.

Strassman, R. J. and C. R. Qualls (1994). "Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans. I. Neuroendocrine, autonomic, and cardiovascular effects." Arch Gen Psychiatry **51**(2): 85-97.

Suzuki, O., et al. (1981). "Inhibition of type A and type B monoamine oxidases by naturally occurring xanthenes." Planta Med **42**(1): 17-21.

10

20

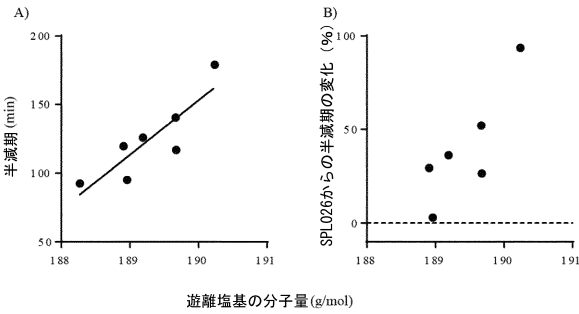
30

40

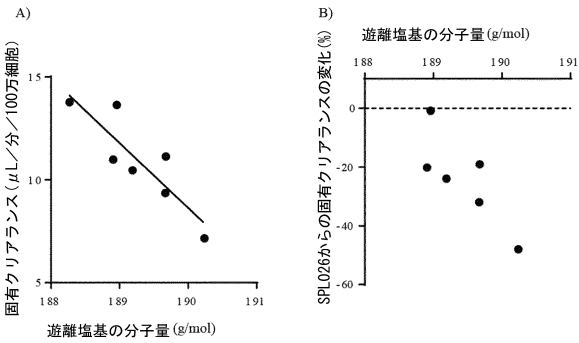
50

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

【図 3】

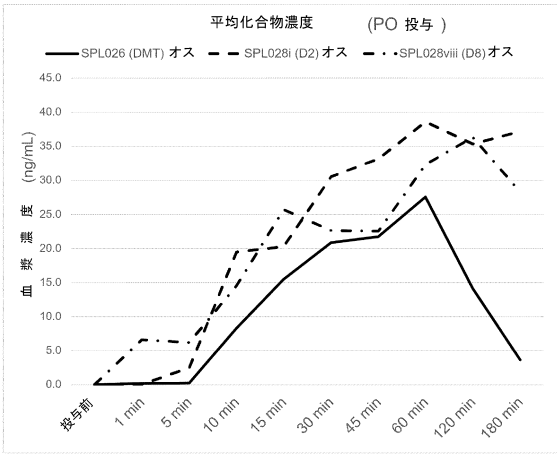


Fig. 3

【図 4】

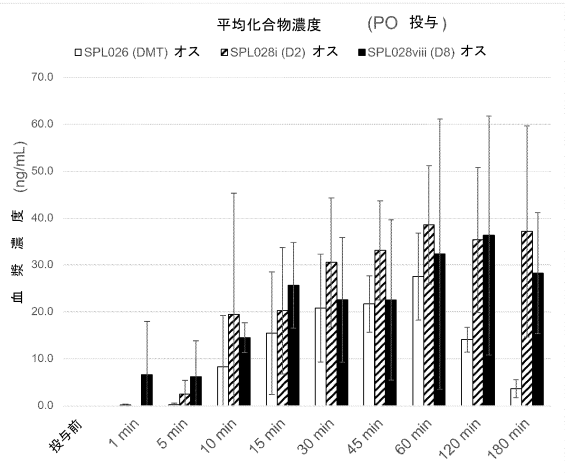


Fig. 4

20

30

40

50

【 図 5 】

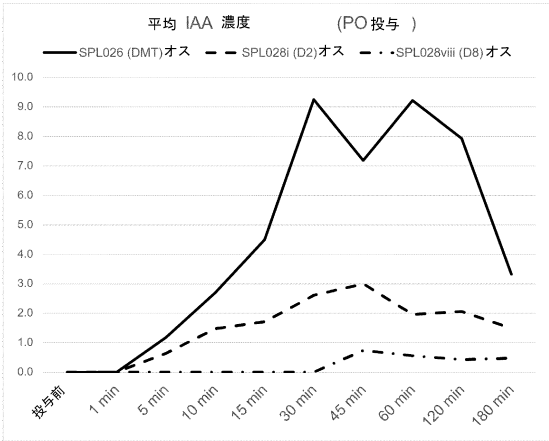


Fig. 5

【 図 6 】

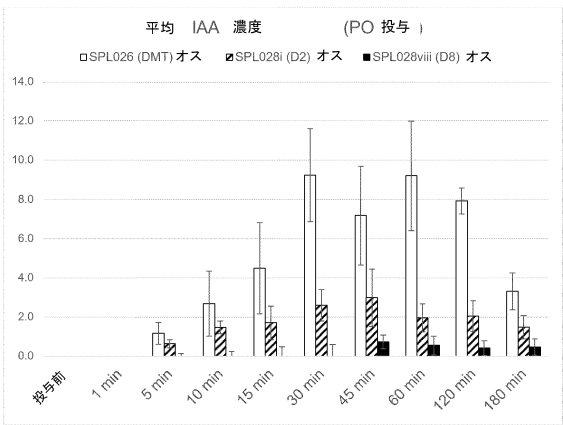


Fig. 6

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P	25/22
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P	25/30

(33)優先権主張国・地域又は機関

英国(GB)

(31)優先権主張番号 16/890,664

(32)優先日 令和2年6月2日(2020.6.2)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 2018950.2

(32)優先日 令和2年12月1日(2020.12.1)

(33)優先権主張国・地域又は機関

英国(GB)

(31)優先権主張番号 2018955.1

(32)優先日 令和2年12月1日(2020.12.1)

(33)優先権主張国・地域又は機関

英国(GB)

(31)優先権主張番号 17/108,679

(32)優先日 令和2年12月1日(2020.12.1)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 17/108,938

(32)優先日 令和2年12月1日(2020.12.1)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 2103981.3

(32)優先日 令和3年3月22日(2021.3.22)

(33)優先権主張国・地域又は機関

英国(GB)

(31)優先権主張番号 17/208,583

(32)優先日 令和3年3月22日(2021.3.22)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 PCT/EP2021/060750

(32)優先日 令和3年4月23日(2021.4.23)

(33)優先権主張国・地域又は機関

欧州特許庁(EP)

早期審査対象出願

6 - 8、スモール ファーマ リミテッド内

(72)発明者 ジョエル，ゼラ

イギリス国、ロンドン イーシー 2 エイ 4 ビーエックス、ボンヒル ストリート 6 - 8、スモール
ファーマ リミテッド内

(72)発明者 レイゼル，マリー

イギリス国、ロンドン イーシー 2 エイ 4 ビーエックス、ボンヒル ストリート 6 - 8、スモール
ファーマ リミテッド内

(72)発明者 ジェイムズ，エレン

イギリス国、ロンドン イーシー 2 エイ 4 ビーエックス、ボンヒル ストリート 6 - 8、スモール
ファーマ リミテッド内

審査官 新熊 忠信

(56)参考文献

国際公開第 2 0 1 9 / 0 8 1 7 6 4 (W O , A 1)

特開 2 0 1 1 - 0 1 6 8 3 5 (J P , A)

特開 2 0 1 5 - 1 1 7 1 8 5 (J P , A)

SIMON D BRANDT; ET AL , MICROWAVE-ACCELERATED SYNTHESIS OF PSYCHOACTIVE DEUTERATED N , 以下備考 , JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS , 英国 , 2008年11月 , VOL:51, NO:14 , PAGE(S):423 - 429 , <http://dx.doi.org/10.1002/jlcr.1557> , N-DIALKYLATED-[α],[α],[β],[β]-D 4]-TRYPTAMINES MORRIS; ET AL , INDOLEALKYLAMINE METABOLISM: SYNTHESIS OF DEUTERATED INDOLEALKYLAMINES AS METABOLIC PROBES , JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS , 1993年 , VOL:33, NO:6 , PAGE(S):455 - 465 , <http://dx.doi.org/10.1002/jlcr.2580330603>

Frontiers in Neuroscience , 2018年 , Vol.12, Article 536 , p.1-17

Pharmacology Biochemistry & Behavior , 1982年 , Vol.16 , p.811-814

Biochem Pharmacology , 1986年 , Vol.35, No.17 , p.2893-2896

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9

A 6 1 P 2 5 / 0 0

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)