

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 3 年 11 月 25 日 (2021.11.25)

【公表番号】特表 2020-536960 (P2020-536960A)

【公表日】令和 2 年 12 月 17 日 (2020.12.17)

【年通号数】公開・登録公報 2020-051

【出願番号】特願 2020-540865 (P2020-540865)

【国際特許分類】

C 0 7 F 9/09 (2006.01)

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

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 10 月 8 日 (2021.10.8)

【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】

シロシピンの結晶の多形 A であって、該結晶の多形 A が、

a . 1 1 . 5 ± 0 . 1、1 2 . 0 ± 0 . 1、1 4 . 5 ± 0 . 1、および 1 7 . 5 ± 0 . 1

° 2 における X R P D ディフラクトグラム中のピークであって、1 7 . 5 ± 0 . 1 ° 2
におけるピークが、1 4 . 5 ± 0 . 1 ° 2 におけるピークと比べて、少なくとも 5 %
の相対強度を有し、該 X R P D ディフラクトグラムは 1 0 . 1 ± 0 . 1 ° 2 にピークが
実質的に非存在である、ピーク；および

b . H P L C による 9 7 % 超の化学純度

により特徴付けられる、シロシピンの結晶の多形 A。

【請求項 2】

^{3 1} P N M R によって測定されるリン酸、および H P L C によって測定されるサイロ
シンを含む、1 % より大きい単一の不純物を有さないことによりさらに特徴付けられる、
請求項 1 に記載のシロシピンの結晶の多形 A。

【請求項 3】

1 4 5 ~ 1 5 5 の間の第 1 の開始温度および 2 1 0 ~ 2 2 0 の間の第 2 の開始温
度を有する D S C 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 ~ 2 のいずれか一項に記載のシロシピンの結晶の多形 A。

【請求項 4】

D S C サーモグラムにおける吸熱事象が、2 1 0 ~ 2 1 5 の間の第 2 の開始温度を有

する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のシロシビンの結晶の多形 A。

【請求項 5】

DSCサーモグラムに、85 ~ 105 の間の開始温度を有する吸熱事象が実質的に非存在である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のシロシビンの結晶の多形 A。

【請求項 6】

前記 XRPD ディフракトグラムは 8.9 ± 0.1 、 12.6 ± 0.1 および $13.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ にピークが実質的に非存在である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のシロシビンの結晶の多形 A。

【請求項 7】

20.4 ± 0.1 、 22.2 ± 0.1 、 24.3 ± 0.1 または $25.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ における XRPD ディフракトグラム中の 1 つまたはそれより多くのピークによってさらに特徴付けられる、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のシロシビンの結晶の多形 A。

【請求項 8】

20.4 ± 0.1 、 22.2 ± 0.1 、 24.3 ± 0.1 および $25.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ のそれぞれにおける XRPD ディフракトグラム中のピークを有する、請求項 7 に記載のシロシビンの結晶の多形 A。

【請求項 9】

5.6 ± 0.1 、 11.5 ± 0.1 、 12.0 ± 0.1 、 14.5 ± 0.1 、 17.5 ± 0.1 、 19.7 ± 0.1 、 20.4 ± 0.1 、 22.2 ± 0.1 、 23.2 ± 0.1 、 24.3 ± 0.1 、 25.7 ± 0.1 、 26.8 ± 0.1 、 27.8 ± 0.1 、 29.7 ± 0.1 、 31.2 ± 0.1 、 32.6 ± 0.1 および $33.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ のそれぞれにおける XRPD ディフракトグラム中のピークを有する、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のシロシビンの結晶の多形 A。

【請求項 10】

図 7 a に実質的に図示されている XRPD ディフракトグラムを有する、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載のシロシビンの結晶の多形 A。

【請求項 11】

図 8 a に実質的に図示されている DSC サーモグラムを有する、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載のシロシビンの結晶の多形 A。

【請求項 12】

i) 0.5 % w/w 未満の水含量；または
ii) 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、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載のシロシビンの結晶の多形 A。

【請求項 13】

前記シロシビンの結晶の多形 A は、50 ~ 200 ミクロンのサイズ範囲の竿形状の結晶を含む白色ないし灰白色の固体である、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載のシロシビンの結晶の多形 A。

【請求項 14】

i) 欧州薬局方 2.2.32 により測定された場合の、2 % w/w 以下の乾燥時減量；
ii) 米国薬局方 < 281 > により測定された場合の、0.5 % w/w 以下の強熱残分；
iii) HPLC により測定された場合に、1.0 面積 % を超える単一の薬物関連不純物がない；
iv) HPLC により測定された場合の、95 ~ 103 重量 % のアッセイ（乾燥ベース）；
v) 残留溶媒含有量 - HRGC により測定された場合、メタノールは 3000 ppm 以下、エタノールは 5000 ppm 以下、テトラヒドロフラン（THF）は 720 ppm 以下、トルエンは 890 ppm 以下；および
vi) 元素分析：ICP-MS 米国薬局方 < 233 > により測定された場合、Cd は 1.5 ppm 以下、Pb は 1.5 ppm 以下、As は 4.5 ppm 以下、Hg は 9.0 ppm

m以下、Coは15ppm以下、Vは30ppm以下、Niは60ppm以下、Liは165ppm以下、Pdは30ppm以下
の1つまたはそれより多くの受容基準をさらに含む、請求項1～13のいずれか一項に記載のシロシビンの結晶の多形A。

【請求項15】

請求項1～14のいずれか一項に記載のシロシビンの結晶の多形Aおよび1つまたはそれより多くの賦形剤を含む薬学的調合物。

【請求項16】

前記調合物は、カプセルまたは錠剤である、請求項15に記載の薬学的調合物。

【請求項17】

前記調合物が、1mg～40mgの前記シロシビンの結晶の多形Aを含む、請求項15～16のいずれか一項に記載の薬学的調合物。

【請求項18】

前記調合物が、約5mgの前記シロシビンの結晶の多形Aを含む、請求項17に記載の薬学的調合物。

【請求項19】

前記調合物が、約10mgの前記シロシビンの結晶の多形Aを含む、請求項17に記載の薬学的調合物。

【請求項20】

前記調合物が、約25mgの前記シロシビンの結晶の多形Aを含む、請求項17に記載の薬学的調合物。

【請求項21】

治療抵抗性うつ病または大うつ病性障害を処置する方法における使用のための、請求項1～14のいずれか一項に記載のシロシビンの結晶の多形Aを含む組成物または請求項15～20のいずれか一項に記載の薬学的調合物であって、該方法が、治療有効量の該シロシビンの結晶の多形Aまたは該薬学的調合物を、それを必要とする患者に投与する工程を含む、組成物または薬学的調合物。

【請求項22】

約5mgの前記シロシビンの結晶の多形Aが投与される、請求項21に記載の使用のための組成物または薬学的調合物。

【請求項23】

約10mgの前記シロシビンの結晶の多形Aが投与される、請求項21に記載の使用のための組成物または薬学的調合物。

【請求項24】

約25mgの前記シロシビンの結晶の多形Aが投与される、請求項21に記載の使用のための組成物または薬学的調合物。

【請求項25】

前記組成物または前記薬学的調合物が経口投与される、請求項21～24のいずれか一項に記載の使用のための組成物または薬学的調合物。

【請求項26】

前記組成物または前記薬学的調合物がカプセルまたは錠剤で投与される、請求項25に記載の使用のための組成物または薬学的調合物。

【請求項27】

シロシビンの結晶の水和物Aであって、該結晶の水和物Aが、
(a) 8.9 ± 0.1 、 13.8 ± 0.1 、 19.4 ± 0.1 、 23.1 ± 0.1 、および 23.5 ± 0.1 °2 におけるX線粉末回折(XRPD)ピークおよび
(b) HPLCによる97%超の化学純度
により特徴付けられる、シロシビンの結晶の水和物A。

【請求項28】

³¹P NMRによって測定されるリン酸、およびHPLCによって測定されるサイロ

シンを含む、1%より大きい単一の不純物を有さないことによりさらに特徴付けられる、請求項27に記載のシロシビンの結晶の水和物A。

【請求項29】

前記結晶の水和物Aが、 6.5 ± 0.1 、 12.6 ± 0.1 、 16.2 ± 0.1 、 20.4 ± 0.1 、 20.8 ± 0.1 、 21.5 ± 0.1 および $22.5 \pm 0.1^\circ 2$ におけるXRPDピークによってさらに特徴付けられる、請求項27～28のいずれか一項に記載のシロシビンの結晶の水和物A。

【請求項30】

前記水和物Aが、 5.6 ± 0.1 、 12.2 ± 0.1 、 22.3 ± 0.1 および $24.8 \pm 0.1^\circ 2$ におけるXRPDピークによってさらに特徴付けられる、請求項27～29のいずれか一項に記載のシロシビンの結晶の水和物A。

【請求項31】

前記水和物Aは、図7dに示されるものと実質的に同一であるXRPD回折パターンによって特徴付けられる、請求項27～30のいずれか一項に記載のシロシビンの結晶の水和物A。

【請求項32】

前記結晶の水和物Aが、 $205 \sim 220$ 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27～31のいずれか一項に記載のシロシビンの結晶の水和物A。

【請求項33】

前記結晶の水和物Aが、 $85 \sim 105$ 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27～32のいずれか一項に記載のシロシビンの結晶の水和物A。

【請求項34】

前記結晶の水和物Aが、 3000 ppm 以下のメタノール、 5000 ppm 以下のエタノール、 720 ppm 以下のTHF、および 890 ppm 以下のトルエンの残存溶媒含量によってさらに特徴付けられる、請求項27～33のいずれか一項に記載のシロシビンの結晶の水和物A。

【請求項35】

請求項27～34のいずれか一項に記載のシロシビンの結晶の水和物Aおよび1つまたはそれより多くの賦形剤を含む薬学的調合物。

【請求項36】

前記調合物は、カプセルまたは錠剤である、請求項35に記載の薬学的調合物。

【請求項37】

前記調合物が、 $1 \text{ mg} \sim 40 \text{ mg}$ の前記シロシビンの結晶の水和物Aを含む、請求項35～36のいずれか一項に記載の薬学的調合物。

【請求項38】

前記調合物が、約 5 mg の前記シロシビンの結晶の水和物Aを含む、請求項37に記載の薬学的調合物。

【請求項39】

前記調合物が、約 10 mg の前記シロシビンの結晶の水和物Aを含む、請求項37に記載の薬学的調合物。

【請求項40】

前記調合物が、約 25 mg の前記シロシビンの結晶の水和物Aを含む、請求項37に記載の薬学的調合物。

【請求項41】

治療抵抗性うつ病または大うつ病性障害を処置する方法における使用のための、請求項27～34のいずれか一項に記載のシロシビンの結晶の水和物Aを含む組成物または請求項35～40のいずれか一項に記載の薬学的調合物であって、該方法が、治療有効量の該シロシビンの結晶の水和物Aまたは該薬学的調合物を、それを必要とする患者に投与する

工程を含む、組成物または薬学的調合物。

【請求項 4 2】

約 5 m g の前記シロシビンの結晶の水和物 A が投与される、請求項 4 1 に記載の使用のための組成物または薬学的調合物。

【請求項 4 3】

約 1 0 m g の前記シロシビンの結晶の水和物 A が投与される、請求項 4 1 に記載の使用のための組成物または薬学的調合物。

【請求項 4 4】

約 2 5 m g の前記シロシビンの結晶の水和物 A が投与される、請求項 4 1 に記載の使用のための組成物または薬学的調合物。

【請求項 4 5】

前記組成物または前記薬学的調合物が経口投与される、請求項 4 1 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の使用のための組成物または薬学的調合物。

【請求項 4 6】

前記組成物または前記薬学的調合物がカプセルまたは錠剤で投与される、請求項 4 5 に記載の使用のための組成物または薬学的調合物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 4 8 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 4 8 7】

混和均一性の一貫性（誤差を考慮して 9 5 % 超）と同様に、含量均一性の主要なパラメータ（9 0 % 超、実際には 9 4 % 超）及び A V（1 0 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ビンであって、

a . 1 1 . 5、1 2 . 0 及び 1 4 . 5 ° 2 ± 0 . 1 ° 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 及び 1 4 . 5 ° 2 ± 0 . 1 ° 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 . 7 ° 2 ± 0 . 1 ° 2 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 若しくは 7 b 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 若しくは 図 8 b に実質的に図示されている、2 0 5 ~ 2 2 0 の開始温度を有する D S C 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ビン。

（項目 2）

2 1 0 ~ 2 1 5 の開始温度を有する D S C 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ビン。

（項目 3）

a . 1 1 . 5、1 2 . 0、1 4 . 5、及び 1 7 . 5 ° 2 ± 0 . 1 ° 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 1 7 . 5 ° 2 ± 0 . 1 ° 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 . 7 ° 2 ± 0 . 1 ° 2 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 ~ 220 の開始温度を有する D S C サーマ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。

(項目 4)

17.5 ° 2 ± 0.1 ° 2 におけるピークが、14.5 ° 2 ± 0.1 ° 2 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 ° 2 ± 0.1 ° 2 における X R P D ディフラクトグラム中のピーク [ただし、17.5 ° 2 ± 0.1 ° 2 におけるピークが非存在又は実質的に非存在である] ;

b. 11.5、12.0 及び 14.5 ° 2 ± 0.1 ° 2 における X R P D ディフラクトグラム中のピーク [ただし、17.5 ° 2 ± 0.1 ° 2 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 ° 2 ± 0.1 ° 2 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 b 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 b に実質的に図示されている、205 ~ 220 の開始温度を有する D S C サーマ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。

(項目 6)

17.5 ° 2 ± 0.1 ° 2 におけるいずれのピークも、14.5 ° 2 ± 0.1 ° 2 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 T G A サーマグラムにおける 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。

(項目 8)

H P L C によれば 97 % より大きい化学的純度を有し、並びに ³¹P NMR によって測定されるリン酸及び H P L C 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 11)

表 9 の点 6 ~ 13 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 12)

少なくとも 100 g を含む、項目 1 ~ 4 又は 7 ~ 11 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ピ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ピンが $0.01 \text{ mg/kg} \sim 1 \text{ mg/kg}$ 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 又はそれを超える賦形剤を含む、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 又はそれを超える賦形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 又はそれを超える賦形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ピン。

(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ピン。

(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ピン。

(項目 2 2)

多型 A の形態のシロシピン (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ピン多形 A を生産するために、制御された乾燥とともに、シロシピン (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ピン。

(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ピン。

(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ピ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 . 11.5 、 12.0 、 14.5 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 . 11.5 、 12.0 、 14.5 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 [19.7 、 20.4 、 22.2 、 24.3 若しくは $25.7^\circ 2 \pm 0.1^\circ 2$ 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、シロシピン (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 1 0 ~ 2 0 容量の水中で再結晶され、少なくとも 7 0 の温度に攪拌しながら加熱され、仕上げる過され、約 7 0 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。