

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2019-77724

(P2019-77724A)

(43) 公開日 令和1年5月23日 (2019.5.23)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	4 C 0 7 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/34 (2017.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
審査請求 有 請求項の数 29 O L (全 48 頁) 最終頁に続く		

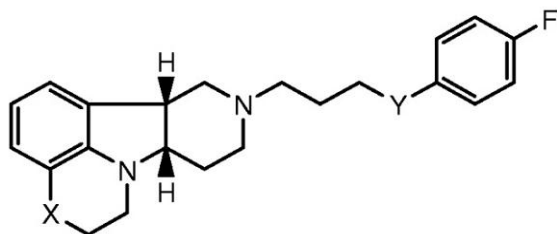
(21) 出願番号	特願2019-16947 (P2019-16947)	(71) 出願人	507401225
(22) 出願日	平成31年2月1日 (2019.2.1)		イントラセラー・セラピーズ・インコーポレイテッド
(62) 分割の表示	特願2016-536205 (P2016-536205) の分割		INTRACELLULAR THERAPIES, INC.
原出願日	平成26年12月3日 (2014.12.3)		アメリカ合衆国10016ニューヨーク州
(31) 優先権主張番号	61/911, 416		ニューヨーク、イースト・トゥウェンティ
(32) 優先日	平成25年12月3日 (2013.12.3)		ナインス・ストリート430番、スウィート900
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100106518
(31) 優先権主張番号	61/925, 607		弁理士 松谷 道子
(32) 優先日	平成26年1月9日 (2014.1.9)	(74) 代理人	100156144
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 落合 康
(31) 優先権主張番号	61/975, 702		
(32) 優先日	平成26年4月4日 (2014.4.4)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 新規方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】統合失調症の急性期および残遺期の治療における一次的治療または補助的治療としての医薬および医薬組成物の提供。

【解決手段】遊離形態または医薬上許容される塩形態の式 I で示される化合物。



式 I

(X: -O-, -NH-, -N(CH₃)-。Y: -O-, -C(R₂)(OH)-, -C(R₃)(OR₁)-, -C(O)- (R₁: -C₁₋₆ アルキル, -C(O)-C₁₋₂₁ アルキル。R₂, R₃: H, -C₁₋₆ アルキル。))

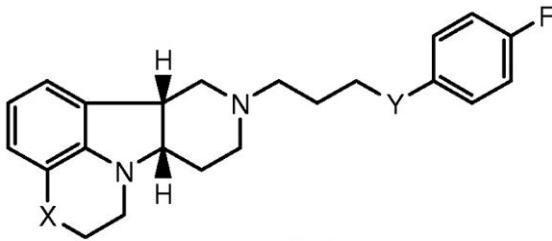
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

残遺症状の治療方法であって、該治療を必要とする患者に、遊離形態または医薬上許容される塩形態の式 I :

【化 1】



式 I

[式中、

Xは、 $-O-$ 、 $-NH-$ または $-N(CH_3)-$ であり；

Yは、 $-O-$ 、 $-C(R_2)(OH)-$ 、 $-C(R_3)(OR_1)-$ または $-C(O)-$ であり；

R_1 は、 $-C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル）または $-C(O)-C_{1-21}$ アルキル（例えば、 $-C(O)-C_{1-5}$ アルキル、 $-C(O)-C_{6-15}$ アルキルまたは $-C(O)-C_{16-21}$ アルキル）であり、好ましくは、該アルキルは、直鎖であり、飽和または不飽和であってよく、1個以上のヒドロキシまたは C_{1-22} アルコキシ（例えば、エトキシ）基で置換されていてもよく、例えば、 R_1 は、 $-C(O)-C_6$ アルキル、 $-C(O)-C_7$ アルキル、 $-C(O)-C_9$ アルキル、 $-C(O)-C_{11}$ アルキル、 $-C(O)-C_{13}$ アルキルまたは $-C(O)-C_{15}$ アルキルであり、ここで、該化合物は加水分解して天然または非天然の飽和または不飽和脂肪酸の残基を形成し、例えば、該化合物は加水分解して、一方ではヒドロキシ化合物を、他方ではオクタン酸、デカン酸、ドデカン酸、テトラデカン酸またはヘキサデカン酸を形成する）；

R_2 は、Hまたは $-C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル）であり；

R_3 は、Hまたは $-C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル）である]

で示される化合物の有効量を投与することを含む、方法。

【請求項 2】

式 I で示される化合物が、

Xが $-O-$ 、 $-NH-$ または $-N(CH_3)-$ であり；

Yが $-O-$ 、 $-C(H)(OH)-$ 、 $-C(H)(OR_1)-$ または $-C(O)-$ であり；

R_1 が $-C(O)-C_{1-21}$ アルキル（例えば、 $-C(O)-C_{1-5}$ アルキル、 $-C(O)-C_{6-15}$ アルキルまたは $-C(O)-C_{16-21}$ アルキル）であり、好ましくは、該アルキルが直鎖であり、飽和または不飽和であってよく、1個以上のヒドロキシまたは C_{1-22} アルコキシ（例えば、エトキシ）基で置換されていてもよく、例えば、 R_1 が $-C(O)-C_6$ アルキル、 $-C(O)-C_7$ アルキル、 $-C(O)-C_9$ アルキル、 $-C(O)-C_{11}$ アルキル、 $-C(O)-C_{13}$ アルキルまたは $-C(O)-C_{15}$ アルキルであり、該化合物が加水分解して、天然または非天然の飽和または不飽和脂肪酸の残基を形成し、例えば、該化合物が加水分解して、一方ではヒドロキシ化合物を、他方ではオクタン酸、デカン酸、ドデカン酸、テトラデカン酸またはヘキサデカン酸を形成する）

遊離形態または医薬上許容される塩形態の化合物である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

式 I で示される化合物が、

Xが $-O-$ であり、Yが $-C(H)(OH)-$ であるか、

Xが $-NH-$ であり、Yが $-C(H)(OH)-$ であるか、

Xが $-N(CH_3)-$ であり、Yが $-C(H)(OH)-$ であるか、

Xが $-O-$ であり、Yが $-C(O)-$ であるか、

Xが $-O-$ であり、Yが $-O-$ であるか、

Xが $-N(CH_3)-$ であり、Yが $-C(O)-$ であるか、
 Xが $-N(CH_3)-$ であり、Yが $-O-$ であるか、
 Xが $-NH-$ であり、Yが $-C(O)-$ であるか、
 Xが $-NH-$ であり、Yが $-O-$ であるか、
 Xが $-N(CH_3)-$ であり、Yが $-C(H)(OR_1)-$ であるか、
 Xが $-NH-$ であり、Yが $-C(H)(OR_1)-$ であるか、
 Xが $-O-$ であり、Yが $-C(H)(OR_1)-$ であるか、
 Xが $-O-$ であり、Yが $-C(CH_3)(OH)-$ であるか、
 Xが $-NH-$ であり、Yが $-C(CH_3)(OH)-$ であるか、
 Xが $-N(CH_3)-$ であり、Yが $-C(CH_3)(OH)-$ である

10

式 I で示される化合物からなる群から選択される、請求項 1 記載の方法。

【請求項 4】

Xが $-N(CH_3)-$ であり、Yが $-C(O)-$ または $-C(H)(OH)-$ である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 5】

患者が、精神病、例えば、統合失調症、妄想性障害、精神病を伴う大うつ病、精神症状を伴う双極性障害、短期の精神障害、統合失調症様障害、統合失調感情障害、または医学的状态もしくは物質使用によって引き起こされる精神病に罹患しており、好ましくは、患者が統合失調症の残遺症状に罹患している、請求項 1～4 いずれか 1 項記載の方法。

20

【請求項 6】

残遺症状が、陰性症状、例えば感情鈍麻、情動的引きこもり、対人関係不良、受動的もしくは無欲性社会的引きこもり、抽象思考困難、自発性および会話の流れの喪失、ならびに常同思考；全般性精神病理学的症状、例えば身体的懸念、不安、罪悪感、緊張、癖および不自然な姿勢、うつ病、運動発達遅滞、非協力、異常な思考内容、見当識障害、注意力低下、判断力および洞察力不足、意志障害、衝動制御不良、関心事および能動的社会的回避；認知障害および睡眠障害（例えば、不眠症）から選択される、請求項 1～5 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 7】

さらに、さらなる抗精神病薬および／または抗うつ薬および／または催眠薬のような 1 種類以上の他の治療薬を投与することを含む、請求項 1～6 いずれか 1 項記載の方法。

30

【請求項 8】

該 1 種類以上の他の治療薬が、遊離形態または医薬上許容される塩形態の、抗うつ薬、例えば GABA 活性を調節する（例えば、該活性を増強し、GABA 伝達を促進させる）化合物、GABA-B アゴニスト、5-HT モジュレーター（例えば、5-HT_{1a} アゴニスト、5-HT_{2a} アンタゴニスト、5-HT_{2a} インバースアゴニストなど）、メラトニンアゴニスト、イオンチャネルモジュレーター（例えば、遮断薬）、セロトニン-2 アンタゴニスト／再取り込み阻害薬（SARI）、オレキシン受容体アンタゴニスト、H₃ アゴニスト、ノルアドレナリンアンタゴニスト、ガラニンアゴニスト、CRH アンタゴニスト、ヒト成長ホルモン、成長ホルモンアゴニスト、エストロゲン、エストロゲンアゴニスト、ニューロキニン 1 薬；および抗精神病薬、例えば、非定型抗精神病薬から選択される、請求項 7 記載の方法。

40

【請求項 9】

該 1 種類以上の他の治療薬が、遊離形態または医薬上許容される塩形態の、モダフィニル、アルモダフィニル、ドキセピン、アルプラゾラム、ブロマゼパム、クロバザム、クロナゼパム、クロラゼパレート、ジアゼパム、フルニトラゼパム、フルラゼパム、ロラゼパム、ミダゾラム、ニトラゼパム、オキサゼパム、テマザパム、トリアゾラム、インジプロン、ゾピクロン、エスゾピクロン、ザレプロン、ゾルピデム、ガボキサドール、ピガバトリン、チアガビン、EVT 201 (Evotec Pharmaceuticals)、エスタゾラム、ケタンセリン、リスペリドン、エプリバンセリン、ボリナンセリン (Sanofi-Aventis, France)、ブルバンセリン、MDL 100907 (Sanofi-Aventis, France)、HY10275 (

50

Eli Lilly)、A P D 1 2 5 (Arena Pharmaceuticals, San Diego, CA)、A V E 8 4 8 8 (Sanofi-Aventis, France)、レピノタン、サリゾタン、エブタピロン、ブスピロン、M N - 3 0 5 (MediciNova, San Diego, CA)、メラトニン、ラメルテオン (R O Z E R E M (登録商標)、武田薬品工業株式会社、日本)、V E C - 1 6 2 (Vanda Pharmaceuticals, Rockville, MD)、P D - 6 7 3 5 (Phase II Discovery)、アゴメラチン、ラモトリジン、ギャバペンチン、プレガバリン、オレキシン、1,3-ビアリールウレア、S B - 3 3 4 8 6 7 - a (GlaxoSmithKline, UK)、G W 6 4 9 8 6 8 (GlaxoSmithKline)、ベンズアミド誘導体、O r g 5 0 0 8 1 (Organon-Netherlands)、リタンセリン、ネファゾドン、セルゾン、トラゾドン、カソピタント (GlaxoSmithKline)、アミトリプチリン、アモキサピン、ブプロピオン、シタロプラム、クロミプラミン、デシプラミン、ドキセピン、デュロキセチン、エスシタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、イミプラミン、イソカルボキサジド、マプロチリン、ミルタザピン、ネファゾドン、ノルトリプチリン、パロキセチン、硫酸フェネルジン、プロトリプチリン、セルトラリン、トラニルシプロミン、トラゾドン、トリミプラミン、ベラファキシン、クロルプロマジン、ハロペリドール、ドロペリドール、フルフェナジン、ロキサピン、メソリダジン、モリンドン、ペルフェナジン、ピモジド、プロクロルペラジン、プロマジン、チオリダジン、チオチキセン、トリフルオペラジン、クロザピン、アリピプラゾール、オランザピン、クエチアピン、リスペリドン、ジプラシドン、パリペリドン、アセナピン、ルラシドン、イロペリドン、カリブラジン、アミスルプリド、ゾテピン、セルチンドールからなる群から選択される、請求項7または8記載の方法。

10

20

【請求項10】

式Iで示される化合物の投与が、1種類以上の他の治療薬、例えば抗精神病薬および／または抗うつ薬および／または催眠薬の投与の補助的である、請求項7～9いずれか1項記載の方法。

【請求項11】

該1種類以上の他の治療薬が、遊離形態または医薬上許容される塩形態の、クロルプロマジン、ハロペリドール、ドロペリドール、フルフェナジン、ロキサピン、メソリダジン、モリンドン、ペルフェナジン、ピモジド、プロクロルペラジン、プロマジン、チオリダジン、チオチキセン、トリフルオペラジン、クロザピン、アリピプラゾール、オランザピン、クエチラピン、リスペリドン、ジプラシドン、パリペリドン、アセナピン、ルラシドン、イロペリドン、カリブラジン、アミスルプリド、ゾテピン、セルチンドールから選択される抗精神病薬である、請求項7～10いずれか1項記載の方法。

30

【請求項12】

該1種類以上の他の治療薬、例えば抗精神病薬および／または抗うつ薬および／または催眠薬の投与が、式Iで示される化合物の投与の補助的である、請求項7～11いずれか1項記載の方法。

【請求項13】

該1種類以上の他の治療薬が、アミトリプチリン、アモキサピン、ブプロピオン、シタロプラム、クロミプラミン、デシプラミン、ドキセピン、デュロキセチン、エスシタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、イミプラミン、イソカルボキサジド、マプロチリン、ミルタザピン、ネファゾドン、ノルトリプチリン、パロキセチン、硫酸フェネルジン、プロトリプチリン、セルトラリン、トラニルシプロミン、トラゾドン、トリミプラミンおよびベラファキシンのうちの1種類以上から選択される抗うつ薬である、請求項7～12いずれか1項記載の方法。

40

【請求項14】

該1種類以上の他の治療薬が、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (S S R I)、セロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害薬 (S N R I)、および三環系抗うつ薬から選択される抗うつ薬である、請求項7～13いずれか1項記載の方法。

【請求項15】

抗うつ薬がS S R Iである、請求項14記載の方法。

50

【請求項 16】

式 I で示される化合物が、錠剤またはカプセル剤である経口単位投与形態としての医薬上許容される希釈剤または担体を含む組成物として経口投与される、請求項 1 ～ 15 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 17】

式 I で示される化合物の有効量が約 1 m g ～ 約 1 4 0 m g の日用量である、請求項 1 ～ 16 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 18】

式 I で示される化合物の有効量が約 1 0 m g ～ 約 1 2 0 m g の日用量である、請求項 1 ～ 17 いずれか 1 項記載の方法。

10

【請求項 19】

式 I で示される化合物の有効量が約 2 0 m g ～ 約 6 0 m g の日用量である、請求項 1 ～ 18 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 20】

式 I で示される化合物の有効量が約 2 0 m g、約 4 0 m g または約 6 0 m g の日用量である、請求項 1 ～ 19 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 21】

患者が、他の抗精神病薬または抗精神病薬の組合せによる治療に対して十分に反応しない、請求項 1 ～ 20 いずれか 1 項記載の方法。

20

【請求項 22】

患者が、クロルプロマジン、ハロペリドール、ドロペリドール、フルフェナジン、ロキサピン、メソリダジン、モリンドン、ペルフェナジン、ピモジド、プロクロルペラジン、プロマジン、チオリダジン、チオチキセン、トリフルオペラジン、クロザピン、アリピプラゾール、オランザピン、クエチラピン、リスペリドン、ジプラシドン、パリペリドン、アセナピン、ルラシドン、イロペリドン、カリプラジン、アミスルプリド、ゾテピン、セルチンドールから選択される 1 種類以上の抗精神病薬による治療に対して反応しない、請求項 21 記載の方法。

【請求項 23】

患者が、リスペリドンによる治療に対して反応しない、請求項 22 記載の方法。

【請求項 24】

式 I で示される化合物が持続放出型または遅延放出型製剤に製剤化される、請求項 1 ～ 23 いずれか 1 項記載の方法。

30

【請求項 25】

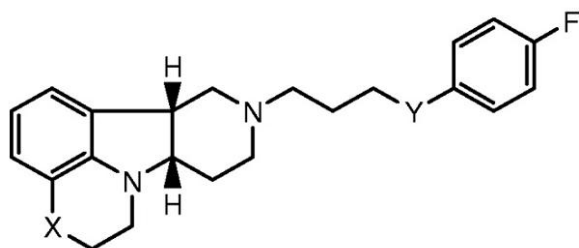
持続放出型または遅延放出型製剤が持効性注射用マイクロスフェア製剤である、請求項 24 記載の方法。

【請求項 26】

残遺症状の治療方法であって、該治療を必要とする患者に、カルボン酸またはカルボン酸末端基を有する 75 : 25 の P L A / P L G の P L G A マトリックス、および遊離形態または医薬上許容される塩形態の式 I :

【化 2】

40



式 I

[式中、

X は、 $-O-$ 、 $-NH-$ または $-N(CH_3)-$ であり；

50

Yは、 $-O-$ 、 $-C(R_2)(OH)-$ 、 $-C(R_3)(OR_1)-$ または $-C(O)-$ であり；

R_1 は、 $-C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル）または $-C(O)-C_{1-21}$ アルキル（例えば、 $-C(O)-C_{1-5}$ アルキル、 $-C(O)-C_{6-15}$ アルキルまたは $-C(O)-C_{16-21}$ アルキル）であり、好ましくは、該アルキルは、直鎖であり、飽和または不飽和であってよく、1個以上のヒドロキシまたは C_{1-22} アルコキシ（例えば、エトキシ）基で置換されているもよく、例えば、 R_1 は、 $-C(O)-C_6$ アルキル、 $-C(O)-C_7$ アルキル、 $-C(O)-C_9$ アルキル、 $-C(O)-C_{11}$ アルキル、 $-C(O)-C_{13}$ アルキルまたは $-C(O)-C_{15}$ アルキルであり、ここで、該化合物は加水分解して天然または非天然の飽和または不飽和脂肪酸の残基を形成し、例えば、該化合物は加水分解して、一方ではヒドロキシ化合物を、他方ではオクタン酸、デカン酸、ドデカン酸、テトラデカン酸またはヘキサデカン酸を形成する）；

10

R_2 は、Hまたは $-C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル）であり；

R_3 は、Hまたは $-C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル）である]

で示される化合物の有効量を含む持効性注射用組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 27】

請求項 1～25 いずれか 1 項記載の残遺症状の治療のための医薬組成物であって、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載されている遊離形態または医薬上許容される塩形態の式 I で示される化合物を医薬上許容される希釈剤または担体と混合または配合して含む医薬組成物。

【請求項 28】

20

請求項 1～25 いずれか 1 項記載の残遺症状の治療のための医薬の製造における請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載されている式 I で示される化合物の使用。

【請求項 29】

カルボン酸またはカルボン酸末端基のいずれかを有する 75：25 の PLA/PLG の PLGA マトリックス、および遊離形態または医薬上許容される塩形態の式 I で示される化合物の有効量を含む、持効性注射用組成物、例えば、上記の組成物 1 または組成物 2、1 以下の組成物。

【請求項 30】

各マイクロスフェアに分散、溶解またはカプセル化される式 I で示される化合物の量が、平均で、約 5 重量%～約 50 重量%、例えば約 10 重量%～約 50 重量%、または約 20 重量%～約 40 重量%、または約 30 重量%～約 40 重量%、または例えば約 8.5 重量%、または約 16 重量%、または約 30 重量%、または約 35 重量%、または約 40 重量%である、請求項 29 記載の持効性注射用組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、2013 年 12 月 3 日に出願された米国仮出願番号第 61/911,416 号；2014 年 1 月 9 日に出願された米国仮出願番号第 61/925,607 号；2014 年 4 月 4 日に出願された米国仮出願番号第 61/975,702 号；および 2014 年 8 月 1 日に出願された米国仮出願番号第 62/032,326 号に基づく優先権を主張する（各々、出典明示によりその全体として本明細書の一部を構成する）。

40

【0002】

本発明は、能動的社会的回避、受動的引きこもり、情動的引きこもり、不安、緊張、常同思考および身体的懸念などの残遺症状の治療が具体的に挙げられる統合失調症の急性期および残遺期の治療における一次的治療または補助的治療としての医薬および医薬組成物としての、本明細書に記載の遊離形態または医薬上許容される塩形態の特定の置換複素環縮合 γ -カルボリン類の使用に関する。本明細書に記載の化合物は、急性憎悪期の間に出現するが急性症状が一旦衰えると病気（例えば、統合失調症）の残遺期を規定する急性症状および残遺症状の両方を治療するために使用され得る。したがって、本明細書に記載された化合物は、単独で使用され得るか、他の抗精神病薬ならびにうつ病および／または睡

50

眠障害などの併存障害を治療する他の活性薬剤と併用することができる。統合失調症に関連する症状を超えた反応プロファイルは特に社会的機能の向上に有益であり得るので、本明細書に記載された化合物は、社会的統合 (social integration) および社会的機能を向上させるために使用され得る。このような反応プロファイルは、前駆症状、憎悪および残遺期に有益であり得る。

【背景技術】

【0003】

精神障害、特に、統合失調症は、世界人口の 1.1% が罹患している。この疾患は、前駆期、活動期および残遺期の 3 つの段階を含む。前駆期は、無症候性の徴候および症状が見られる初期段階である。これらの症状としては、日常の探求に対する興味の喪失、友達および家族からの引きこもり、錯乱、集中力の障害、気力低下および感情鈍麻の感覚を挙げることができる。活動期は、妄想、幻覚および猜疑心などの陽性症状の憎悪によって特徴付けられる。残遺期は、情動的引きこもり、受動的引きこもりおよび常同思考などの陰性症状、ならびに能動的社会的回避、不安、緊張および身体的懸念を包含する全般性精神病理学の症状によって特徴付けられる。残遺期の症状は、しばしば、うつ病、認知障害および不眠症を伴う。一括して、これらの残遺期の症状は、現在市場に出ている多くの抗精神病薬によって十分には治療されないもので、通常、治療後に活動期の症状が治まった後に観察される。該疾患のこの段階は、患者がより豊かで充実した生活に戻りたがっている時であるが、残遺陰性症状および認知障害が適正に治療されていないので、この目標は阻まれる。依然として、精神病（例えば、統合失調症）の活動期または急性期の症状だけではなく残遺期の症状も治療することができる抗精神病薬がなおも緊急に必要とされている。

【0004】

置換複素環縮合 γ -カルボリン類は、中枢神経系障害の治療において、5-HT₂ 受容体、特に 5-HT_{2A} 受容体および 5-HT_{2C} 受容体のアゴニストまたはアンタゴニストであることが知られている。これらの化合物は、特許文献 1、特許文献 2、特許文献 3、特許文献 4、特許文献 5、特許文献 6、特許文献 7 および特許文献 8 において、新規化合物、ならびに肥満、不安、うつ病、精神病、統合失調症、睡眠障害、性障害、片頭痛、自閉症、頭痛に関連する状態、社会恐怖症、および胃腸障害（例えば、胃腸管運動機能障害）などの 5-HT_{2A} 受容体調節に関連する障害の治療のための医学的使用として開示されている。特許文献 9 および特許文献 10 もまた、置換複素環縮合 γ -カルボリン類の製造方法、ならびに嗜癖行動および睡眠障害などの中枢神経系障害の制御および予防に有用なセロトニンアゴニストおよびアンタゴニストとしてのこれら γ -カルボリン類の使用を開示している。

【0005】

さらに、特許文献 11、特許文献 12、特許文献 13、特許文献 14 および特許文献 15 は、さらなる置換複素環縮合 γ -カルボリン化合物、ならびに／または 5-HT_{2A}、セロトニントランスポーター (SERT) および／またはドーパミン D1 / D2 経路が関与している 1 種類以上の障害の治療のための該化合物の使用を教示している。

【0006】

置換複素環縮合 γ -カルボリン化合物に関する上記の文献は、精神病および／またはうつ病に関連するある種の障害の治療を教示しているが、これらの文献は、精神病の残遺症状、特に統合失調症の残遺症状の治療について全く開示していない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献 1】 米国特許第 6 5 4 8 4 9 3 号明細書

【特許文献 2】 米国特許第 7 2 3 8 6 9 0 号明細書

【特許文献 3】 米国特許第 6 5 5 2 0 1 7 号明細書

【特許文献 4】 米国特許第 6 7 1 3 4 7 1 号明細書

【特許文献 5】 米国再発行特許第 3 9 6 8 0 号明細書

- 【特許文献 6】米国再発行特許第 3 9 6 7 9 号明細書
【特許文献 7】米国特許第 7 1 8 3 2 8 2 号明細書
【特許文献 8】米国特許第 7 0 7 1 1 8 6 号明細書
【特許文献 9】国際特許出願第 P C T / U S 0 8 / 0 3 3 4 0 号
【特許文献 1 0】米国特許出願番号第 1 0 / 7 8 6 9 3 5 号
【特許文献 1 1】国際公開第 2 0 0 9 / 1 4 5 9 0 0 号
【特許文献 1 2】国際公開第 2 0 1 1 / 1 3 3 2 2 4 号
【特許文献 1 3】国際公開第 2 0 1 3 / 1 5 5 5 0 5 号
【特許文献 1 4】国際公開第 2 0 1 3 / 1 5 5 5 0 4 号
【特許文献 1 5】国際公開第 2 0 1 3 / 1 5 5 5 0 6 号

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0 0 0 8】

発明の概要

特定の置換複素環縮合 γ -カルボリン化合物（下記の化合物）が、ファースト・イン・クラスの抗精神病薬療法をもたらす可能性があると考えられる作用機序を有することを見出した。式 I で示される化合物は、強力なセロトニン 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニズム、ドーパミン受容体リントンパク質調節、または D P P M, グルタミン酸作動性調節およびセロトニン再取り込み阻害を併せ持つ、急性および残遺統合失調症の治療のための単一薬物候補である。ドーパミン D 2 受容体において、式 I で示される化合物は、二重の特性を有し、シナプス後アンタゴニストとしてもシナプス前部分アゴニストとしても作用する。式 I で示される化合物は、また、グルタミン酸作動性 N M D A N R 2 B または G l u N 2 B 受容体のリン酸化を中脳辺縁系特異的に刺激する。抗精神病薬の効力を媒介すると考えられる脳領域におけるこの局所選択性は、セロトニン作動性、グルタミン作動性およびドーパミン作動性の相互作用と一緒に、統合失調症に関連する陽性症状、陰性症状、情動性症状および認知症状のための抗精神病作用をもたらし得ると考えられる。セロトニン再取り込み阻害は、統合失調感情障害および併存性うつ病の治療のために、ならびに／または大うつ病性障害のスタンドアロン治療として、抗うつ活性を可能にすることができる。式 I で示される化合物は、双極性障害ならびに他の精神性および神経変性障害、特に、認知症、自閉症および他の C N S 疾患に関連する行動障害の治療にも有用であり得ると考えられる。式 I で示される化合物のこれらの特徴は、統合失調症患者のクオリティ・オブ・ライフの改善を可能にすることができ、社会的機能を向上させて患者をその家族および職場にさらに十分に溶け込ませることができる。加えて、式 I で示される化合物は、障害を低用量で（例えば、睡眠、攻撃性および激越）または高用量で（例えば、急性憎悪期および残遺期統合失調症、双極性障害、および気分障害）治療することを示し得る。

20

30

【0 0 0 9】

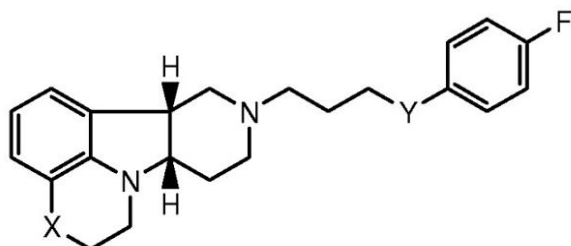
下記の化合物は、精神病の急性症状だけではなく残遺症状の治療にも有効であるので、本発明は、一態様において、特定の置換複素環縮合 γ -カルボリン化合物（下記の化合物）を単一で使用するか、または精神病（特に、統合失調症）の残遺症状の治療のための補助的療法として使用する方法を提供する。これは、新規かつ予想外の有用性である。

40

【0 0 1 0】

かくして、本発明は、残遺症状の治療方法であって、該症状の治療を必要とする患者に、遊離形態または医薬上許容される塩形態の式 I :

【化 1】



式 I

[式中、

Xは、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ または $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ であり；

Yは、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}_2)(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}_3)(\text{OR}_1)$ または $-\text{C}(\text{O})-$ であり；

R_1 は、 C_{1-6} アルキル（例えば、メチル）であるか、または、例えば $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-21}$ アルキル（例えば、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-5}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{6-15}$ アルキルまたは $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{16-21}$ アルキル）から選択される生理学的に加水分解されかつ許容されるアシルであり、例えば、 R_1 は、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_7$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_9$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{11}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{13}$ アルキルまたは $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{15}$ アルキルであり、例えば、当該化合物は加水分解して、式： R_1-OH で示される天然または非天然の飽和または不飽和脂肪酸とYが $-\text{C}(\text{R}_2)(\text{OH})-$ である式 I で示される化合物を提供し、例えば、該化合物は加水分解して、一方ではYが $-\text{C}(\text{R}_2)(\text{OH})-$ である式 I で示されるヒドロキシ化合物を、他方ではオクタン酸、デカン酸、ドデカン酸、テトラデカン酸またはヘキサデカン酸を形成する）；

R_2 は、Hまたは $-\text{C}_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル）であり；

R_3 は、Hまたは $-\text{C}_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル）であり；

例えば、ここで、「アルキル」とは、飽和または不飽和であってもよく、かつ、1個以上のヒドロキシまたは C_{1-22} アルコキシ（例えば、エトキシ）基で置換されていてもよい、直鎖炭化水素基をいう]

で示される化合物の有効量を投与することを含む方法（方法A）を対象とする。

【0011】

さらなる実施態様において、方法Aの式 I で示される化合物は、

Xが、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ または $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ であり；

Yが、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(\text{H})(\text{OR}_1)$ または $-\text{C}(\text{O})-$ であり；

R_1 が、生理学的に加水分解されかつ許容されるアシルであり、例えば、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-21}$ アルキル（例えば、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-5}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{6-15}$ アルキルまたは $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{16-21}$ アルキル）から選択され、例えば、 R_1 が、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_7$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_9$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{11}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{13}$ アルキルまたは $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{15}$ アルキルであり、例えば、該化合物が加水分解して、 R_1-OH で示される天然または非天然の飽和または不飽和脂肪酸とYが $-\text{C}(\text{R}_2)(\text{OH})-$ である式 I で示される化合物を提供し、例えば、該化合物が加水分解して、一方ではYが $-\text{C}(\text{R}_2)(\text{OH})-$ である式 I で示されるヒドロキシ化合物を、他方ではオクタン酸、デカン酸、ドデカン酸、テトラデカン酸またはヘキサデカン酸を形成し；

例えば、ここで、「アルキル」とは、飽和または不飽和であってもよく、かつ、1個以上のヒドロキシまたは C_{1-22} アルコキシ（例えば、エトキシ）基で置換されてもよい直鎖炭化水素基をいう、

遊離形態または医薬上許容される塩形態の化合物である。

【0012】

さらなる実施態様において、方法Aの患者は、精神病、例えば統合失調症（例えば、残遺亜型）、妄想性障害（例えば、身体型）、精神病を伴う大うつ病、精神病症状を伴う双極性障害、短期の精神障害、統合失調症様障害、統合失調感情障害、または医学的状态もしくは物質使用によって引き起こされる精神病の残遺症状に罹患している。好ましくは、

10

20

30

40

50

該患者は、統合失調症の残遺症状に罹患している。

【0013】

別のさらなる実施態様において、残遺期症状としては、陰性症状、例えば感情鈍麻、情動的引きこもり、対人関係不良 (poor rapport)、受動的もしくは無欲性の社会的引きこもり、抽象思考困難、自発性および会話の流れの喪失、ならびに常同思考；全般性精神病理学的症状 (general psychopathology symptom)、例えば身体的懸念、不安、罪悪感、緊張、癖 (mannerisms) および不自然な姿勢 (posturing)、うつ病、運動発達遅滞、非協力 (uncooperativeness)、異常な思考内容、見当識障害、注意力低下 (poor attention)、判断力および洞察力不足、意志障害、衝動制御不良、関心事および能動的社会的回避；認知障害および睡眠障害 (例えば、不眠症) が挙げられる。特定の実施態様において、方法 A は、統合失調症に関連する残遺症状 (陰性症状、有効 (effective) 症状および認知症状) を治療する。

10

【0014】

別のさらなる実施態様において、式 I で示される化合物の有効量は、約 1 mg ~ 約 140 mg / 投与 / 日であり、別の実施態様においては、約 2.5 mg ~ 約 120 mg であり、別の実施態様においては、約 10 mg ~ 約 120 mg / 投与 / 日であり、別の実施態様においては、約 60 mg ~ 約 120 mg / 投与 / 日であり、さらに別の実施態様においては、約 10 mg ~ 約 60 mg / 投与 / 日であり、別の実施態様においては、約 20 mg ~ 約 60 mg / 投与 / 日であり、さらに別の実施態様においては、約 20 mg、約 40 mg または約 60 mg / 投与 / 日である。本発明の化合物は、精神病の活動期または急性期の間に生じる陽性症状の治療に有効であり (例えば、妄想および幻覚のような陽性症状の治療に有効であり)、残遺期に一般的に見られる陰性症状および他の残遺症状の治療にも有効である。好ましくは、統合失調症の急性症状および残遺症状の治療のための有効量は、約 60 mg / 日である。特定の実施態様において、経口投与について本明細書で記載される投与量は、酸付加塩形態、特にトルエンスルホン酸付加塩形態の式 I で示される化合物の量に基づく。

20

【0015】

したがって、本発明は、下記のとおりの方法を提供する：

1.1 X が $-N(CH_3)$ である式 I で示される化合物を含む、方法 A ；

1.2 X が $-NH$ である式 I で示される化合物を含む、方法 A ；

30

1.3 X が O である式 I で示される化合物を含む、方法 A ；

1.4 Y が $-C(O)-$ である式 I で示される化合物を含む、方法 A または 1.1 ~ 1.3 のいずれか；

1.5 Y が $-O-$ である式 I で示される化合物を含む、方法 A または 1.1 ~ 1.3 のいずれか；

1.6 Y が $-C(R_2)(OH)-$ 、例えば、 $-C(H)(OH)-$ である式 I で示される化合物を含む、方法 A または 1.1 ~ 1.3 のいずれか；

1.7 Y が $-C(R_3)(OR_1)$ 、例えば、 $-C(H)(OR_1)$ である式 I で示される化合物を含む、方法 A または 1.1 ~ 1.3 のいずれか；

1.8 R_1 が $-C(O)-C_{1-21}$ アルキル (例えば、 $-C(O)-C_{1-5}$ アルキル、 $-C(O)-C_{6-15}$ アルキルまたは $-C(O)-C_{16-21}$ アルキル) であり、好ましくは、該アルキルが、直鎖であって、飽和または不飽和であってもよく、かつ、1 個以上のヒドロキシまたは C_{1-22} アルコキシ (例えば、エトキシ) 基で置換されていてもよく、例えば R_1 が、 $-C(O)-C_6$ アルキル、 $-C(O)-C_7$ アルキル、 $-C(O)-C_9$ アルキル、 $-C(O)-C_{11}$ アルキル、 $-C(O)-C_{13}$ アルキルまたは $-C(O)-C_{15}$ アルキルである、方法 A または式 1.7 (ここで、当該化合物は加水分解して、天然または非天然の飽和または不飽和脂肪酸の残基を形成し、例えば、該化合物は加水分解して、一方ではヒドロキシ化合物を、他方ではオクタン酸、デカン酸、ドデカン酸、テトラデカン酸またはヘキサデカン酸を形成する) ；

40

1.9 R_1 が $-C(O)-C_{6-15}$ アルキル、例えば、 $-C(O)-C_9$ アルキルである、方

50

法 A または式 1.7 ;

1.10 R_1 が $-C(O)-C_{1-5}$ アルキル、例えば、 $-C(O)-C_3$ アルキルである、方法 A または式 1.7 ;

【0016】

1.11 R_1 が $-C_{1-6}$ アルキル (例えば、メチル) である、方法 A または式 1.7 ;

1.12 R_2 が H または $-C_{1-6}$ アルキル (例えば、メチル) である、方法 A または式 1.1 ~ 1.11 ;

1.13 R_2 が H である、方法 A または式 1.1 ~ 1.11 ;

1.14 R_2 が $-C_{1-6}$ アルキル (例えば、メチル) である、方法 A または式 1.1 ~ 1.11 ;

1.15 R_3 が H または $-C_{1-6}$ アルキル (例えば、メチル) である、方法 A または式 1.1 ~ 1.11 ;

1.16 R_3 が H である、方法 A または式 1.1 ~ 1.11 ;

1.17 R_3 が $-C_{1-6}$ アルキル (例えば、メチル) である、方法 A または式 1.1 ~ 1.11 ;

1.18 式 I で示される化合物が

X が $-O-$ であり、Y が $-C(H)(OH)-$ であるか、

X が $-NH-$ であり、Y が $-C(H)(OH)-$ であるか、

X が $-N(CH_3)-$ であり、Y が $-C(H)(OH)-$ であるか、

X が $-O-$ であり、Y が $-C(O)-$ であるか、

X が $-O-$ であり、Y が $-O-$ であるか、

X が $-N(CH_3)-$ であり、Y が $-C(O)-$ であるか、

X が $-N(CH_3)-$ であり、Y が $-O-$ であるか、

X が $-NH-$ であり、Y が $-C(O)-$ であるか、

X が $-NH-$ であり、Y が $-O-$ であるか、

X が $-N(CH_3)-$ であり、Y が $-C(H)(OR_1)$ であるか、

X が $-NH-$ であり、Y が $-C(H)(OR_1)$ であるか、

X が $-O-$ であり、Y が $-C(H)(OR_1)$ であるか、

X が $-O-$ であり、Y が $-C(CH_3)(OH)-$ であるか、

X が $-NH-$ であり、Y が $C(CH_3)(OH)-$ であるか、または

X が $-N(CH_3)-$ であり、Y が $C(CH_3)(OH)-$ である

式 I で示される化合物からなる群から選択される、上記方法のいずれか ;

1.19 式 I で示される化合物において、X が $-O-$ であり、Y が $-C(O)-$ である、上記方法のいずれか ;

1.20 式 I で示される化合物において、X が $-NH-$ であり、Y が $-C(H)(OH)-$ である、上記方法のいずれか ;

【0017】

1.21 式 I で示される化合物において、X が $-N(CH_3)-$ であり、Y が $-C(H)(OH)-$ である、上記方法のいずれか ;

1.22 式 I で示される化合物において、X が $-O-$ であり、Y が $-C(O)-$ である、上記方法のいずれか ;

1.23 式 I で示される化合物において、X が $-O-$ であり、Y が $-O-$ である、上記方法のいずれか ;

1.24 式 I で示される化合物において、X が $-N(CH_3)-$ であり、Y が $-C(O)-$ である、上記方法のいずれか ;

1.25 式 I で示される化合物において、X が $-O-$ であり、Y が $-C(H)(OH)-$ である、上記方法のいずれか ;

1.26 式 I で示される化合物において、X が $-NH-$ であり、Y が $-C(H)(OH)-$ である、上記方法のいずれか ;

1.27 式 I で示される化合物において、X が $-N(CH_3)-$ であり、Y が $-C(H)($

10

20

30

40

50

OH)－である、上記方法のいずれか；

1.28 式 I で示される化合物において、X が $-N(CH_3)-$ であり、Y が $-C(H)(OR_1)$ であり、 R_1 が $-C(O)-C_{1-21}$ アルキルである、上記方法のいずれか；

1.29 式 I で示される化合物において、X が $-N(H)-$ であり、Y が $-C(H)(OR_1)$ であり、 R_1 が $-C(O)-C_{1-21}$ アルキルである、上記方法のいずれか；

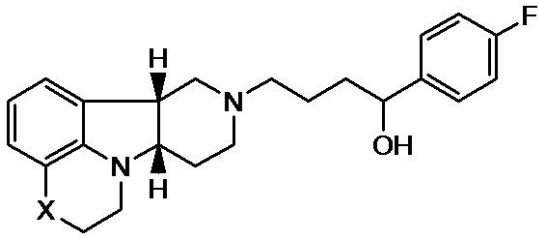
1.30 式 I で示される化合物において、X が $-O-$ であり、Y が $-C(H)(OR_1)$ であり、 R_1 が $-C(O)-C_{1-21}$ アルキルである、上記方法のいずれか；

【0018】

1.31 式 I で示される化合物が、式 I A：

【化 2】

10

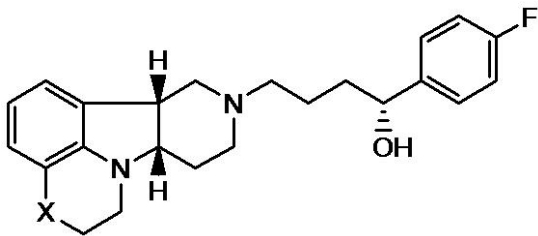


で示される化合物である、上記方法のいずれか；

1.32 式 I で示される化合物が、式 I B：

【化 3】

20

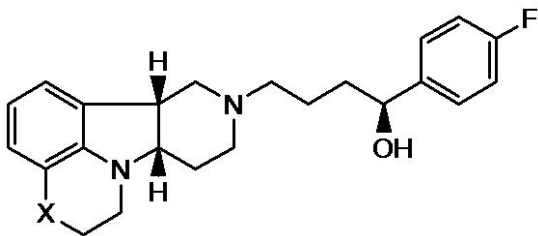


で示される化合物である、上記方法のいずれか；

1.33 式 I で示される化合物が、式 I C：

【化 4】

30

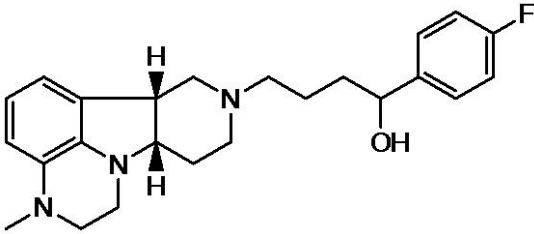


で示される化合物である、上記方法のいずれか；

1.34 式 I で示される化合物が、式 I D：

40

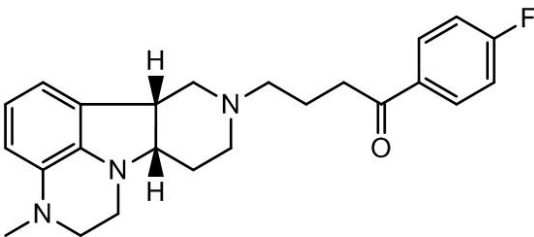
【化 5】



で示される化合物（本明細書では、しばしば、化合物 B と記す）である、上記方法のいずれか； 10

1.35 式 I で示される化合物が、式 I E：

【化 6】

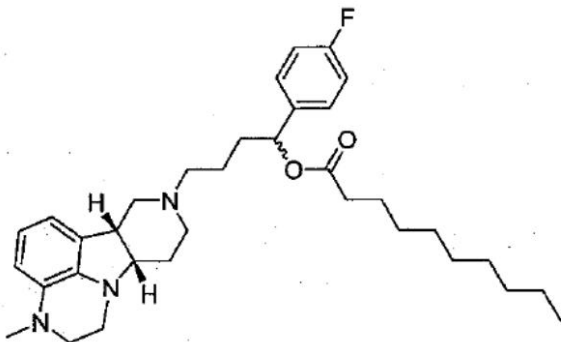


20

で示される化合物（本明細書では、しばしば、化合物 A と記す）である、上記方法のいずれか；

1.36 式 I で示される化合物が、式 I F：

【化 7】

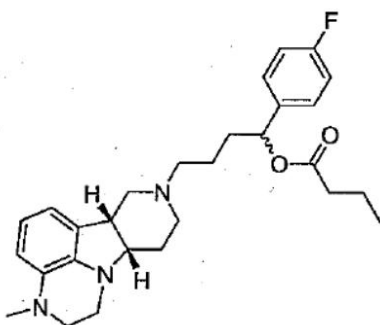


30

で示される化合物である、上記方法のいずれか；

1.37 式 I で示される化合物が、式 I G：

【化 8】



40

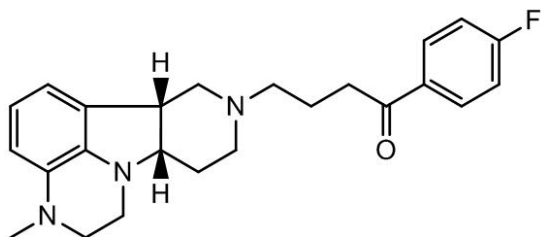
で示される化合物である、上記方法のいずれか；

1.38 式 I で示される化合物が、例えば錠剤またはカプセル剤の剤形で、例えば単 50

一日用量で 1 日 1 回または分割量で 1 日 2 回、経口投与される、上記方法のいずれか

1.39 式 I で示される化合物の有効量が 10～120 mg / 日の経口日用量、例えば、式 I E :

【化 9】

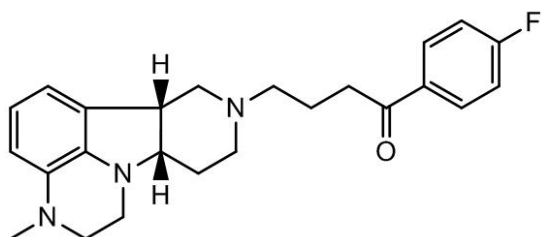


10

で示される化合物の p-トルエンスルホン酸付加塩約 60 mg である、上記方法のいずれか ;

1.40 式 I で示される化合物が、徐放性の注射可能な剤形として、例えば、注射可能なデポ剤形として投与され、例えば、1 ヶ月に 1 回または 2 回、例えば、生体内分解性微小粒子の形態で、投与され、例えば、例えば遊離塩基形態の、式 I E :

【化 10】



20

で示される化合物である、上記方法のいずれか ;

【0019】

1.41 式 I で示される化合物の持効性注射用製剤、例えば、組成物 2、例えば、組成物 2.1 以下のいずれかを投与することを含む、上記方法のいずれか ;

30

1.42 さらに、さらなる抗精神病薬および / または抗うつ薬および / または催眠薬などの 1 種類以上の他の治療薬を投与することを含む、上記方法のいずれか ;

1.43 該 1 種類以上の他の治療薬が、遊離形態または医薬上許容される塩形態の、GABA 活性を調節する (例えば、該活性を増強し、GABA 伝達を促進させる) 化合物などの抗うつ薬、GABA-B 受容体アゴニスト、5-HT モジュレーター (例えば、5-HT_{1A} 受容体アゴニスト、5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト、5-HT_{2A} 受容体インバースアゴニストなど)、メラトニン受容体アゴニスト、イオンチャネルモジュレーター (例えば、遮断薬)、セロトニン-2 受容体アンタゴニスト / 再取り込み阻害薬 (SARI)、オレキシン受容体アンタゴニスト、H3 受容体アゴニスト、ノルアドレナリン受容体アンタゴニスト、ガラニン受容体アゴニスト、CRH 受容体アンタゴニスト、ヒト成長ホルモン、成長ホルモン受容体アゴニスト、エストロゲン、エストロゲン受容体アゴニスト、ニューロキニン 1 薬 ; および抗精神病薬、例えば、非定型抗精神病薬から選択される、方法 1.38 ;

40

1.44 該 1 種類以上の他の治療薬が、抗精神病薬、例えば、クロルプロマジン、ハロペリドール、ドロペリドール、フルフェナジン、ロキサピン、メソリダジン、モリンドン、ペルフェナジン、ピモジド、プロクロルペラジン、プロマジン、チオリダジン、チオチキセン、トリフルオペラジン、クロザピン、アリピプラゾール、オランザピン、クエチラピン、リスペリドン、ジプラシドン、パリペリドン、アセナピン、ルラシドン、イロペリドン、カリプラジン、アミスルプリド、ゾテピン、セルチンドールであり、該 1 種類以上の他の治療薬が式 I で示される化合物の補助剤として投与されるか、または式 I で示さ

50

れる化合物が該1種類以上の他の治療薬の補助剤である、方法1.42または1.43；

1.45 有効量が1mg～120mg/日または10mg～120mg/日、または10mg～60mg/日、または10mg～40mg/日、または1mg～10mg/日、または10mg/日、20mg/日、40mg/日または60mg/日である上記方法のいずれか；特定の実施態様において、この処方に記載の式Iで示される化合物の有効量は、酸付加塩、非プロドラッグ形態の、例えば、トルエンスルホン酸付加塩、非プロドラッグ形態の、式Iで示される化合物の序に基づく；

1.46 該1種類以上の他の治療薬が抗うつ薬、例えば、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）（例えば、シタロプラム、エスシタロプラムシュウ酸塩、フルオキセチン、フルボキサミンマレイン酸塩、パロキセチン、セルトラリン、ダボキセチンから選択される）、セロトニン－ノルエピネフリン再取り込み阻害薬（SNRI）（例えば、ベンラファキシン、デスベンラファキシン、デュロキセチン、ミルナシبران、レボミルナシبران、シブトラミンから選択される）、および三環系抗うつ薬；トリプル再取り込み阻害薬、抗不安薬、ブスピロンおよびトラゾドンから選択される1種類以上の抗うつ薬である、方法Aまたは1.38～1.45のいずれか；

1.47 式Iで示される化合物がSSRI抗うつ薬のような1種類以上の他の治療薬の補助剤として投与されるか、または該SSRI抗うつ薬が式Iで示される化合物の補助剤として投与される、方法1.45；

1.48 該1種類以上の抗うつ薬が、遊離形態または医薬上許容される塩形態の、シタロプラム（セレкса、シプラミル、エモカル（Emocal）、セプラム（Sepram）、セロプラム）、エスシタロプラムシュウ酸塩（レксаプロ、シプラレックス、エセルチア（Esertia））、フルオキセチン（プロザック、フォンテックス（Fontex）、セロメックス（Seromex）、セロニル（Seronil）、サラフェム、フルクチン（Fluctin）（EUR））、フルボキサミンマレイン酸塩（ルボックス、ファベリン）、パロキセチン（パキシル、セロキサット、アロパックス、デロザット、パロキサット（Paroxat））、セルトラリン（ゾロフト、ルストラル、セルライン（Serlain））、ダボキセチンなどのSSRIから選択される、1.47の方法；

1.49 式Iで示される化合物が、持効性注射用マイクロスフェア組成物の一部として投与される、上記方法のいずれか；

1.50 持効性注射用マイクロスフェア組成物が、下記2.1～2.22のいずれか1つによる組成物である、1.49の方法。

【0020】

方法A以下の特定の実施態様において、患者は、別の抗精神病薬、例えば、クロルプロマジン、ハロペリドール、ドロペリドール、フルフェナジン、ロキサピン、メソリダジン、モリンドン、ペルフェナジン、ピモジド、プロクロルペラジン、プロマジン、チオリダジン、チオチキセン、トリフルオペラジン、クロザピン、アリピプラゾール、オランザピン、クエチラピン、リスペリドン、ジプラシドン、パリペリドン、アセナピン、ルラシドン、イロペリドン、カリブラジン、アミスルプリド、ゾテピン、セルチンドールでの治療に対し反応しなかったかまたは適切に反応しなかった患者である。したがって、式Iで示される化合物は、一次療法または補助療法として、例えば、別の抗精神病薬の補助剤として、投与され得る。

【0021】

別の態様において、本発明は、治療を必要とする患者に遊離形態または医薬上許容される塩形態の式Iで示される化合物の有効量を投与することを含む、以下の障害のいずれかの治療方法（方法B）を提供する：統合失調感情障害、併存性うつ病、大うつ病性障害、双極性障害（例えば、I型双極性および／またはII型双極性障害）、自閉症スペクトラム症（例えば、自閉症性障害、アスペルガー障害、特定不能の広汎性発達障害（PDD-NOS）、レット障害（レット症候群）、小児崩壊性障害）。特定の実施態様において、方法Bの障害は、双極性障害（例えば、I型双極性および／またはII型双極性障害）である。別の特定の実施態様において、方法Bの障害は、自閉症スペクトラム症である。さ

らに別の特定の実施態様においては、方法 B の障害は、大うつ病性障害である。

【0022】

したがって、治療されるべき障害の組合せに応じて、式 I で示される化合物は戦略的に使用され得る。例えば、低用量（例えば、トルエンスルホン酸付加塩形態の式 I で示される化合物 1 ~ 10 mg、例えば、1 mg、5 mg および 10 mg の経口日用量）で、式 I で示される化合物は、睡眠障害、攻撃性および激越、アルツハイマー病および他の認知症、自閉症スペクトラム症、パーキンソン病および間欠爆発症（IED）の治療に有用である。高用量（例えば、トルエンスルホン酸付加塩形態の式 I で示される化合物 60 mg の経口日用量）で、式 I で示される化合物は、急性憎悪期および残遺期統合失調症、双極性うつ病、大うつ病性障害、全般不安症の治療に有用である。非常に高用量（例えば、トル

10

【0023】

式 I で示される化合物は、遊離形態または塩形態で、例えば、酸付加塩として存在し得る。本明細書では、特記しない限り、「式 I で示される化合物」、「抗精神病薬」、「抗うつ薬」、「他の治療薬」のような用語および同類の用語は、いずれかの形態、例えば、遊離形態もしくは酸付加塩形態の化合物、または該化合物が酸性置換基を含む場合には塩基付加塩形態の化合物を包含すると解されるべきである。式 I で示される化合物は、薬剤として使用されるものであり、したがって、医薬上許容される塩が好ましい。医薬用途に適していない塩は、例えば、式 I で示される遊離化合物またはそれらの医薬上許容される塩の単離または精製に有用であり得、したがって、これらも包含される。医薬上許容される塩としては、例えば、塩酸塩、メシル酸塩およびトシル酸塩が挙げられる。好ましくは、式 I で示される化合物、特に X が $-N(CH_3)-$ であり、Y が $-C(O)-$ である式 I で示される化合物は、トシル酸塩（トルエンスルホン酸付加塩）の形態である。塩の用量が、重量で、例えば mg / 日または mg / 単位投与で示される場合、該塩の投与量は、対応する遊離塩基の重量に基づくことができるか、または他に示されるとおりであることができる。特定の実施態様において、酸付加塩形態の式 I で示される化合物の経口投与のための投与量は、遊離塩基形態ではなくトルエンスルホン酸付加塩形態の重量に基づく。例えば、特定の実施態様において、式 I で示される化合物の投与量 10 mg、60 mg および 120 mg は、それぞれ、遊離塩基の量ではなくトルエンスルホン酸付加塩形態の式 I で示される化合物の 10 mg、60 mg および 120 mg に基づいている。例えば、トルエンスルホン酸付加塩形態の式 I で示される化合物（例えば、X が $-N(CH_3)-$ であり、Y が $-C(O)-$ である）の経口投与のための化合物の投与量 60 mg は、遊離塩基形態の当該化合物の約 41.7 mg と等価であるトシル酸塩の化合物に言及している。

20

30

【0024】

本発明は、また、遊離形態または医薬上許容される塩形態の式 I で示される化合物が組成物で投与され、該遊離形態または医薬上許容される塩形態の式 I で示される化合物が医薬上許容される希釈剤または担体と混合または配合（association）されている上記方法、例えば、方法 A、例えば、1.1 ~ 1.50 のいずれか、および方法 B を提供する。

40

【0025】

特定の実施態様において、本発明は、また、遊離形態または医薬上許容される塩形態の式 I で示される化合物が即時放出型製剤または持続放出型もしくは遅延放出型製剤、例えば、デポー製剤で投与される上記方法、例えば、方法 A、例えば、1.1 ~ 1.50 のいずれか、および方法 B を提供する。

【0026】

一の実施態様において、持続放出型または遅延放出型製剤は、ポリマーマトリックス中の本明細書に記載の式 I で示される化合物（例えば、式 I で示される化合物、または式 1.1 ~ 1.50 のいずれかに記載されたもの）を含む。別の実施態様において、式 I で示される化合物は、ポリマーマトリックスに分散または溶解される。さらなる実施態様におい

50

て、該ポリマーマトリックスは、デポー製剤に使用されるスタンダードなポリマー、例えば、ヒドロキシ脂肪酸およびその誘導体のポリエステル、または α -シアノアクリル酸アルキルのポリマー、ポリアルキレンオキサレート、ポリ(オルト)エステル、ポリカーボネート、ポリオルトカーボネート、ポリアミノ酸、ヒアルロン酸エステル、およびそれらの混合物から選択されるポリマーを含む。さらなる実施態様において、該ポリマーは、ポリラクチド、ポリd,l-ラクチド、ポリグリコリド、PLGA50:50、PLGA75:25、PLGA85:15およびPLGA90:10ポリマーからなる群から選択される。別の実施態様において、該ポリマーは、ポリ(グリコール酸)、ポリ-D,L-乳酸、ポリ-L-乳酸、上記のもののコポリマー、ポリ(脂肪族カルボン酸)、コポリオキサレート、ポリカプロラクトン、ポリジオキソノン、ポリ(オルトカーボネート)、ポリ(アセタール)、ポリ(乳酸-カプロラクトン)、ポリオルトエステル、ポリ(グリコール酸-カプロラクトン)、ポリ酸無水物、ならびにアルブミン、カゼインおよびワックスを包含する天然ポリマー、例えばモノステアリン酸グリセロールおよびジステアリン酸グリセロール、および同類のものから選択される。特定の実施態様において、ポリマーマトリックスは、ポリ(d,l-ラクチド-co-グリコリド)を含む。ポリマーマトリックス中の式Iで示される化合物は、医薬上許容される希釈剤または担体と混合または配合されていてもよい。

【0027】

上記のような持続放出型または遅延放出型製剤は、式Iで示される化合物がポリマーマトリックスの分解後に放出される持続放出または遅延放出に特に有用である。これらの製剤は、最長180日間にわたって、例えば、約14日間～約30日間～約180日間、式Iで示される化合物を放出し得る。例えば、ポリマーマトリックスは、約30日間、約60日間または約90日間にわたって、分解し、式Iで示される化合物を放出し得る。別の例において、ポリマーマトリックスは、約120間または約180間にわたって、分解し、式Iで示される化合物を放出し得る。

【0028】

さらに別の実施態様において、持続放出型または遅延放出型製剤は、注射による投与のために製剤化される。

【0029】

例えば、本発明は、式Iで示される化合物の持効性注射用(LAI)製剤を提供する。かかるLAI製剤は、担体組成物、粒度、担体の分子量、有効成分の負荷、および投与量に関して、例えば実施例に記載されるように、最適化され得る。投与の利便性、および患者のコンプライアンスを確実にすることに加えて、式Iで示される化合物のLAI製剤は、意外にも、薬物動態および副作用に関して利益をもたらす。式Iで示される化合物がLAI製剤を使用して投与された場合、経口投与形態とは対照的に、肝臓における初回通過代謝は回避され、これは、脳に到達する前に代謝される式Iで示される化合物の割合が低いことを意味する。本明細書に記載の持続放出型または遅延放出型製剤は、一般に、錐体外路の副作用が少なく、対応する即時放出型製剤よりも認容性に優れ、総用量が少ない。持続放出型または遅延放出型製剤、特に、持効性注射用製剤は、即時放出型経口製剤を使用して薬物の同じ体内レベルを達成するのに必要とされる総用量よりも非常に低い総用量を投与するにもかかわらず、患者のCNS内において薬物の治療有効量を達成し、それを維持することが可能である。持効性注射用製剤について、特に、この効果は、一部は、持続放出型または遅延放出型経口投与を包含する経口投与で生じる初回通過代謝の回避に起因する。

【0030】

したがって、持効性注射用製剤として投与される場合、式Iで示される化合物の有効量は、経口投与される場合の有効量よりも非常に少なく、例えば、約100mg/月～約600mg/月、好ましくは150mg/月～300mg/月であることが分かる。

【0031】

したがって、特定の実施態様において、本発明は、ポリマーマイクロスフェアを含む持効性注射用製剤であって、該マイクロスフェアが、

10

20

30

40

50

ポリ(D,L-ラクチド- α -グリコリド)ポリマー(PLGA)ポリマーマトリックス、および

本明細書において上記した遊離形態または医薬上許容される塩形態の式Iで示される化合物の有効量(ここで、式Iで示される化合物はポリマーマトリックスに分散、溶解またはカプセル化されている)

を含む、持効性注射用製剤(組成物2)を提供する。

【0032】

例えば、本発明は、以下のものを提供する：

2.1 PLGAポリマーが、カルボン酸またはカルボン酸エステル末端基のいずれかを有する約75：25 PLA/PLGである、組成物2。

10

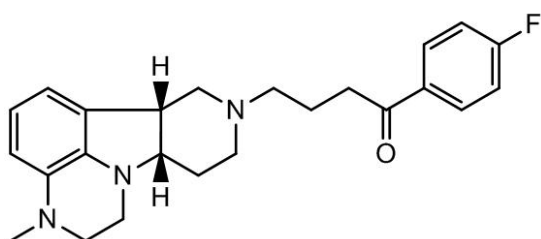
2.2 PLGAポリマーが、カルボン酸エステル末端基を有する約75：25 PLA/PLGである、組成物2または2.1。

2.3 式Iで示される化合物が遊離塩基形態である、組成物2、2.1または2.2。

2.4 式Iで示される化合物が、式IA、IB、IC、IDおよびIEで示される化合物から選択される、いずれかの上記組成物。

2.5 式Iで示される化合物が、例えば遊離塩基形態の、式IE：

【化11】

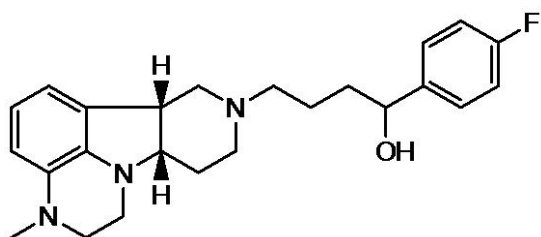


20

で示される化合物である、いずれかの上記組成物。

2.6 式Iで示される化合物が、例えば遊離塩基形態の、式ID：

【化12】



30

で示される化合物である、上記組成物のいずれか。

2.7 PLGAポリマーの平均分子量範囲が、例えば、20kD～200kD、例えば24,000～38,000ダルトン、または約113,000ダルトンまたは約159,000ダルトンである、いずれかの上記組成物。

40

2.8 マイクロスフェアの完全な分解およびカプセル化医薬化合物の放出のためのタイムフレームが、例えば、6か月未満、4か月未満、3か月未満、2か月未満または1か月未満である、いずれかの上記組成物。

2.9 マイクロスフェアの粒径、例えば、平均粒径(または D_{50})、第10パーセンタイル粒径(D_{10})、第25パーセンタイル粒径(D_{25})、第75パーセンタイル粒径(D_{75})、または第90パーセンタイル粒径(D_{90})が、約10 μ m～約200 μ m、例えば、約20 μ m～約160 μ m、または約20 μ m～約120 μ m、または約20 μ m～約100 μ m、または約20 μ m～約80 μ m、または約20 μ m～約70 μ m、または約20 μ m～約60 μ m、または約20 μ m～約50 μ m、または約20 μ m～約40 μ m、または約20 μ m～約30 μ m、または約25 μ m～約70 μ m、または約25 μ m

50

～約 60 μm 、または約 25 μm ～約 50 μm 、または約 25 μm ～約 40 μm 、または約 30 μm ～約 60 μm 、または約 30～50 μm 、または約 30 μm ～約 40 μm 、または約 30 μm ～約 120 μm 、または約 40 μm ～約 120 μm 、または約 40 μm ～約 100 μm 、または約 40 μm ～約 80 μm 、または約 40 μm ～約 70 μm 、または約 40 μm ～約 60 μm 、または約 40 μm ～約 50 μm 、または約 50 μm ～約 100 μm 、または約 50 μm ～約 80 μm 、または約 50 μm ～約 70 μm 、または約 50 μm ～約 60 μm 、または約 60 μm ～約 100 μm 、または約 60 μm ～約 90 μm 、または約 60 μm ～約 80 μm 、または約 60 μm ～約 70 μm 、または約 70 μm ～約 100 μm 、または約 70 μm ～約 90 μm 、または約 70 μm ～約 80 μm 、または約 75 μm ～約 110 μm 、または約 40 μm ～約 160 μm 、または約 50 μm ～約 160 μm 、または約 50 μm ～約 120 μm 、または約 20 μm 、約 30 μm 、約 40 μm 、約 50 μm 、約 60 μm 、約 70 μm 、約 80 μm 、約 90 μm 、または約 100 μm である、いずれかの上記組成物。

10

2.10 マイクロスフェアの粒径、例えば、平均粒径（または D_{50} ）、第10パーセントイル粒径（ D_{10} ）、第25パーセントイル粒径（ D_{25} ）、第75パーセントイル粒径（ D_{75} ）、または第90パーセントイル粒径（ D_{90} ）が、10 μm ～160 μm 、例えば、20 μm ～70 μm 、25 μm ～70 μm 、40～120 μm 、または20 μm ～60 μm 、または20 μm ～50 μm 、30 μm ～60 μm 、30～50 μm 、40 μm ～50 μm 、または約30 μm 、または約40 μm 、または約50 μm である、いずれかの上記組成物。

20

【0033】

2.11 各マイクロスフェア中に分散されるか、マイクロスフェアに溶解されるか、またはマイクロスフェアでカプセル化される式Iで示される化合物の量が、平均して、約5重量%～約50重量%、例えば、約10重量%～約50重量%、または約20重量%～約40重量%、または約30重量%～約40重量%、または、例えば、約8.5重量%、または約16重量%、または約30重量%、または約35重量%、または約40重量%である、いずれかの上記組成物。

2.12 固有粘度が、約0.1～約1、例えば、約0.3～約0.4、約0.7、約0.8、約0.9 dL/gである、いずれかの上記組成物。

2.13 上記の方法A、例えば、方法1.1以下のいずれか、または方法Bにおける使用のための上記組成物のいずれか。

30

2.14 意図的または非意図的に通常の治療計画を遵守するのが困難な患者における使用のための上記組成物のいずれか。

2.15 週1回、週2回または月1回の頻度で、または2か月、3か月、4か月、5か月または6か月に1回、患者に投与するための上記組成物のいずれか。

2.16 筋肉注射、腹腔内注射、クモ膜下腔内注射、硬膜外注射、または皮下注射、例えば皮下注射または筋肉注射、例えば、筋肉注射のための上記組成物のいずれか。

2.17 筋肉注射のための上記組成物のいずれか。

2.18 さらに、抗酸化剤を、例えば式Iで示される化合物の酸化を阻害するかまたは低下させるのに有効な量で含む、上記組成物のいずれか。

40

2.19 さらに抗酸化剤を含む上記組成物のいずれかであって、抗酸化剤が、水溶性抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸、リポ酸）、または脂溶性抗酸化剤（例えば、リポ酸、ビタミンE、トコフェロール、カロテンまたはフェノール系抗酸化剤）、または中性もしくは弱塩基性抗酸化剤、または触媒抗酸化剤（例えば、エブセレン）、または金属含有抗酸化剤である、組成物。

2.20 さらに、脂質性または中性もしくは弱塩基性の抗酸化剤を含む上記組成物のいずれかであって、例えば、ポリマーがカルボキシ末端基を含む、組成物。

【0034】

2.21 さらに抗酸化剤を含む上記組成物のいずれかであって、抗酸化剤がフェノール系抗酸化剤（例えば、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）またはブチル化ヒドロ

50

キシトルエン（BHT））である、組成物。

2.2.2 さらに抗酸化剤を含む上記組成物のいずれかであって、抗酸化剤がBHTである、組成物。

【0035】

さらに別の実施態様において、本発明は、式Iで示される化合物が式Iで示される化合物の送達のための浸透圧制御放出型経口送達系（osmotic controlled release oral delivery system（OROS））、例えば国際公開第2000/35419号および欧州特許第1539115号（米国特許出願公開第2009/0202631号）（各出願の内容は出典明示によりその全体として本明細書の一部を構成する）に記載されている送達系と類似している送達系において製剤化される上記方法AまたはBを提供する。したがって、一の実施態様において、本発明は、式Iで示される化合物が、（a）上記の遊離形態または医薬上許容される塩形態の式Iで示される化合物を含有するゼラチンカプセル；（b）該ゼラチンカプセル上に重ねられた多層壁であって、該ゼラチンカプセルから外側へ向かって順に、（i）バリア層、（ii）膨張性層、および（iii）半透層を含む、多層壁；ならびに（c）該多層壁を貫通して形成されているかまたは形成され得るオリフィスを含む、デバイスにて製剤化される、上記方法AまたはBを提供する。（組成物P.1）

10

【0036】

さらに別の実施態様において、本発明は、式Iで示される化合物が、液体、上記の遊離形態または医薬上許容される塩形態の式Iで示される化合物を含有するゼラチンカプセルを含む組成物にて製剤化され、該ゼラチンカプセルが複合壁によって囲まれており、該複合壁が、ゼラチンカプセルの外表面と接するバリア層、該バリア層と接する膨張性層、該膨張性層を取り囲んでいる半透層、および壁の中に形成されているかまたは形成され得る出口オリフィスを含む、上記方法AまたはBを提供する。（組成物P.2）

20

【0037】

さらに別の実施態様において、本発明は、式Iで示される化合物が、液体、上記の遊離形態または医薬上許容される塩形態の式Iで示される化合物を含有するゼラチンカプセルを含む組成物にて製剤化され、該ゼラチンカプセルが複合壁によって囲まれており、該複合壁が、該ゼラチンカプセルの外表面と接するバリア層、該バリア層と接する膨張性層、該膨張性層を取り囲んでいる半透層、および壁中に形成されているかまたは形成され得る出口オリフィスを含み、該バリア層が膨張性層と出口オリフィスの周囲との間でシールを形成する、上記方法AまたはBを提供する。（組成物P.3）

30

【0038】

さらに別の実施態様において、本発明は、液体、上記の遊離形態または医薬上許容される塩形態の式Iで示される化合物を含有するゼラチンカプセルを含む組成物であって、該ゼラチンカプセルが、ゼラチンカプセルの外表面と接するバリア層、該バリア層の一部と接している膨張性層、少なくとも膨張性層を取り囲んでいる半透層、およびゼラチンカプセルの外表面から使用環境に伸びていて投与剤形中に形成されているかまたは形成され得る出口オリフィスによって囲まれている、組成物を提供する。（組成物P.4）。膨張性層は、1つ以上の不連続区画、例えば、ゼラチンカプセルの両側または両端に位置する2つの区画で形成され得る。

40

【0039】

特定の実施態様において、上記の浸透圧制御放出型経口送達系中の式Iで示される化合物（すなわち、組成物P.1－P.4）は、液体製剤であり、該液体製剤は、液体活性薬剤原液、または溶液、懸濁液、エマルション、自己乳化型組成物もしくは同様のもののうちの液体活性薬剤であり得る。

【0040】

ゼラチンカプセル、バリア層、膨張性層、半透層、およびオリフィスの特徴を含む浸透圧制御放出型経口送達系組成物についてのさらなる情報は、国際公開第2000/35419号から得ることができる（その記載内容は出典明示によりその全体として本明細書の一部を構成する）。他の浸透圧制御放出型経口送達系は、欧州特許第1539115号（

50

米国特許出願公開第2009/0202631号)から得ることができる(その記載内容は出典明示によりその全体として本明細書の一部を構成する)。

【0041】

さらに別の実施態様において、本発明は、式Iで示される化合物が、(a)第一層および第二層を含む2つ以上の層(ここで、該第一層は上記の遊離形態または医薬上許容される塩形態の式Iで示される化合物を含み、該第二層はポリマーを含む)；(b)この2つ以上の層を取り囲む外壁；および(c)該外壁中のオリフィスを含むデバイス中に製剤化される、上記方法AまたはBを提供する(組成物P.5)

【0042】

組成物P.5は、好ましくは、本明細書に記載の三層コアを取り囲む半透膜を利用する。これらの実施態様において、第一層は、第一薬剤層と称され、少量の薬剤(例えば、式Iで示される化合物)、および塩のような浸透物質を含有し、第二薬剤層と称される中間層は、より多量の薬剤、および賦形剤を含有し、塩を含有しない；プッシュ(push)層と称される第三層は、浸透物質を含有し、薬剤を含有しない。カプセル型錠剤の第一薬剤層端部上の膜に少なくとも1つのオリフィスが開けられる(組成物P.6)。

【0043】

組成物P.5またはP.6は、コンパートメントを画定する膜(ここで、該膜は、内部保護サブコート(subcoat)を取り囲んでおり、少なくとも1つの出口オリフィスが該膜に形成されているかまたは形成され得、該膜の少なくとも一部が半透性である)；出口オリフィスから離れたコンパートメント内にあり、膜の半透性部分と流体連結している、膨張性層；出口オリフィスに隣接する第一薬剤層；および第一薬剤層と膨張性層との間のコンパートメント内にある第二薬剤層(ここで、これらの薬剤層は、遊離または医薬上許容される塩の式Iで示される化合物を含む)を含み得る。第一薬剤層および第二薬剤層の相対粘度に応じて、様々な放出プロファイルが得られる。各層の最適な粘度を同定するのは、不可欠である。本発明において、粘度は、塩、例えば塩化ナトリウムの添加によって調節される。コアからの送達プロファイルは、各薬剤層の重量、製剤および厚さによって決まる(組成物P.7)

【0044】

特定の実施態様において、組成物P.7は、塩を含む第一薬剤層および塩を含有しない第二薬剤層を含む。組成物P.5～P.7は、膜と薬剤層との間に流動促進層を含んでいてもよい。組成物P.1～P.7は、一般に、浸透圧制御放出型経口送達系組成物と称される。

【0045】

本発明は、さらに、例えば、方法Aまたは1.1～1.50のいずれかに記載される残遺症状の治療において使用するためまたは方法Bに記載される障害の治療において使用するための、持効性注射用製剤を包含する即時放出型または持続放出型もしくは遅延放出型製剤の、例えば方法Aもしくは1.1～1.50のいずれかまたは方法Bに記載されている、遊離形態または医薬上許容される塩形態の式Iで示される化合物を医薬上許容される希釈剤または担体と混合して含む上記の医薬組成物を提供する。

【0046】

別の態様において、本発明は、方法Aまたは1.1～1.50のいずれかに記載の残遺症状の治療のためまたは方法Bに記載の障害の治療のための(医薬の製造における)、上記のような持効性注射用製剤を包含する即時放出型または持続放出型もしくは遅延放出型製剤に製剤化された、方法Aまたは1.1～1.50に記載されている式Iで示される化合物または遊離形態または医薬上許容される塩形態の式Iで示される化合物を含む上記の医薬組成物の使用を提供する。

【0047】

別の態様において、本発明は、式Iで示される化合物、または方法Aまたは1.1～1.50に記載の遊離形態または医薬上許容される塩形態の式Iで示される化合物を含む上記のいずれかの医薬組成物(例えば、組成物P.1～P.7または組成物2)の使用)ここで

10

20

30

40

50

、該化合物は抗酸化剤と混合または配合されている）を提供する。特定の理論にとらわれずに、該組成物内の抗酸化剤の存在は、式 I で示される化合物を安定化すると考えられる。好ましい実施態様において、持効性注射用マイクロスフェアは、抗酸化剤を含有し、ここで、該抗酸化剤は、マイクロスフェアからの放出の間、式 I で示される化合物を安定化すると考えられる。

【図面の簡単な説明】

【0048】

【図1】ベースライン時に顕著な陰性症状を有する患者サブグループの P A N S S 陰性症状下位尺度を示すグラフ。

【図2】ベースライン時にうつ病を有する患者のサブグループにおける総 P A N S S を示すグラフ。

【図3】ベースライン時にうつ病を有する患者のサブグループにおける P A N S S 陰性症状下位尺度を示すグラフ。

【図4】プラセボと比較したベースライン時からの向社会的 P A N S S 因子変化を示すグラフ。

【発明を実施するための形態】

【0049】

発明の詳細な説明

本発明は、急性症状だけではなく精神病（特に、統合失調症）の残遺症状の治療における満たされていない要求を提供する。統合失調症患者は、現在、定型抗精神病薬または非定型抗精神病薬のいずれかで治療されている。精神病の陽性症状の治療に有効であり得るこれらの薬剤は、一般に、残遺症状の治療には不適當である。かくして、予後の改善のために、別のまたはさらなる治療が必要とされている。一の実施態様において、本発明の方法は、上記の式 I で示される化合物を単独で使用するか、または式 I で示される化合物と精神病の残遺症状および急性症状の治療のための 1 種類以上の異なる抗精神病薬を併用する。

【0050】

本明細書で使用する場合、「残遺症状」は、Kay et al., Schizophr. Bull. (1987) 13 (2):261-276（その内容は出典明示によりその全体として本明細書の一部を構成する）に記載される統合失調症の陽性および陰性症状評価尺度（Positive and Negative Symptom Scale）（P A N S S）に記載されている陰性症状および全般性精神病理学的症状を包含する。陰性症状としては、感情鈍麻、情動的引きこもり、対人関係不良、受動的／無欲性社会的引きこもり、抽象思考困難、自発性および会話の流れの喪失および常同思考が挙げられる。全般性精神病理学的症状としては、身体的懸念、不安、罪悪感、緊張、癖および不自然な姿勢、うつ病、運動発達遅滞、非協力、異常な思考内容、見当識障害、注意力低下、判断力および洞察力不足、意志障害、衝動制御不良、関心事および能動的社会的回避が挙げられる。残遺症状としては、また、うつ病、認知障害および睡眠障害（例えば、不眠症）を挙げることができる。式 I で示される化合物は、これらの残遺症状のうち、特に、受動的引きこもり、常同思考、身体的懸念、不安、緊張、能動的社会的回避およびうつ病の治療に有用である。ほとんどの統合失調症患者は、社会復帰の成功を妨げる社会的機能障害を示す。社会的機能障害は、P A N S S 由来向社会的因子を用いて測定することができる。向社会的因子は、能動的社会的回避、情動的引きこもり、受動的引きこもり、常同思考、幻覚様行動および猜疑心のような陽性、陰性および全般性精神病理学下位尺度からの項目で構成される。この因子は、臨床試験環境の変化に影響を受けることが示されている。式 I で示される化合物、特に実施例 1 で定義される化合物 A は、陰性症状を減少させ、また、いくつかの他の症状ドメイン（symptom domain）を治療するので、式 I で示される化合物は社会的機能障害の治療に有用であり得ると考えられる。したがって、本発明の化合物は、特に、統合失調症患者の社会的統合および社会的機能を改善するのに有用である。社会的機能は、問題を解決するための外的要因を認識し、理解し、処理し、使用し、職務遂行能力を保持し、対人関係を行う能力である。

【0051】

これら残遺症状の治療は、また、特に、うつ病も患っている統合失調症患者に有効である。式 I で示される化合物、特に実施例 1 において定義されるトルエンスルホン酸付加塩形態の化合物 A 60 mg の毎日 1 回午前中の投与は、治療から 28 日後の P A N S S 総スコアの統計学的に有意でかつ臨床的に重要な低下によって測定される統合失調症に関連する症状を改善する。この化合物 A は、また、高プロラクチン血症、E P S / アカシジア、体重増加または心血管安全性問題を引き起こさない。同用量で、この化合物 A は、また、P A N S S の陽性症状下位尺度および全般性精神病理学下位尺度を統計学的に有意に改善する。また、式 I で示される化合物、特に実施例 1 において定義されるトルエンスルホン酸付加塩形態の化合物 A の 60 mg は、ベースライン時に顕著な陰性症状を有する患者のサブグループにおいて陰性症状を改善する。社会的機能の改善と一致する陰性症状および全般性精神病理学下位尺度のある種の項目も有意に改善する。

10

【0052】

精神病または統合失調症の「急性症状」という用語は、妄想、概念解体、幻覚様行動および猜疑心のような P A N S S の陽性症状を示す。

【0053】

「精神病」という用語は、統合失調症、妄想性障害、精神病を伴う大うつ病、精神病症状を伴う双極性障害、短期の精神障害、統合失調症様障害、統合失調感情障害、または医学的状态または物質使用によって引き起こされる精神病のような病気を示す。好ましくは、精神病の残遺症状に罹患している患者は、統合失調症の残遺症状に罹患している患者である。

20

【0054】

「双極性障害」という用語は、極端な気分の変化によって特徴付けられる障害を示す。双極性障害患者は、躁病エピソードと称される、興奮過剰、易怒性 (irritability)、ならびに必要な以上の信念 (grandiose beliefs) および観念奔逸 (racing thoughts) を伴う衝動性の激しい感情を経験し得る。うつ病の症状は、集中力欠如および自殺の考えを伴う、疲労感、無希望および悲哀を包含し得る。同「混合性」エピソードにおいて両方のタイプの症状を経験する人もいる。双極性障害の重篤な症状は、他に精神病と称される幻覚または妄想を付随し得る。

【0055】

「治療」および「治療すること」という語は、したがって、疾患の症状の予防および治療または寛解、および／または該疾患の原因の治療を包含すると解されるべきである。

30

【0056】

「患者」という用語は、ヒトまたは非ヒト患者を包含し得る。

【0057】

特記されたり、文脈から明らかであったりしない限り、本明細書における下記の用語は、下記の意味を有する：

(i) 「アルキル」は、本明細書で使用される場合、特記しない限り、飽和または不飽和炭化水素基であり、例えば 1 ~ 21 個の炭素原子長さであり、直鎖または分枝鎖（例えば、*n*-ブチルまたは *tert*-ブチル）であり得、好ましくは直鎖である。例えば、「C₁₋₂₁アルキル」は、炭素原子を 1 ~ 21 個有するアルキルを表す。一の実施態様において、アルキルは、1 個以上のヒドロキシまたは C₁₋₂₂アルコキシ（例えば、エトキシ）基で置換されていてもよい。別の実施態様において、アルキルは、炭素原子を 1 ~ 2 個含有し、好ましくは直鎖であり、飽和または不飽和であってよく、例えば、R₁は、例えば式 I で示される化合物から切断された場合に結合する -C(O)- と一緒になって天然または非天然の飽和または不飽和脂肪酸の残基を形成するような、炭素原子を 1 ~ 21 個、好ましくは 6 ~ 15 個、16 ~ 21 個を含有するアルキル鎖である。

40

【0058】

式 I で示される化合物の製造方法

式 I で示される化合物およびそれらの医薬上許容される塩は、下記の特許または出願の

50

いずれかに記載および例示されるような方法を用いて製造され得る：米国特許第6,548,493号、第7,238,690号、第6,552,017号および第6,713,471号；米国再発行特許第39680号；米国再発行特許第39679号；国際特許出願PCT/US08/03340；米国特許出願第10/786,935号；国際公開第2011/133224A1号、国際公開第2009/114181号および国際公開第2013/155505号。市販されていない場合、これらの方法の出発物質は、公知化合物の合成と同様または類似の技術を使用する化学技術から選択される手順によって製造され得る。ここで引用された全文献は、出典明示によりその全体として本明細書の一部を構成する。

【0059】

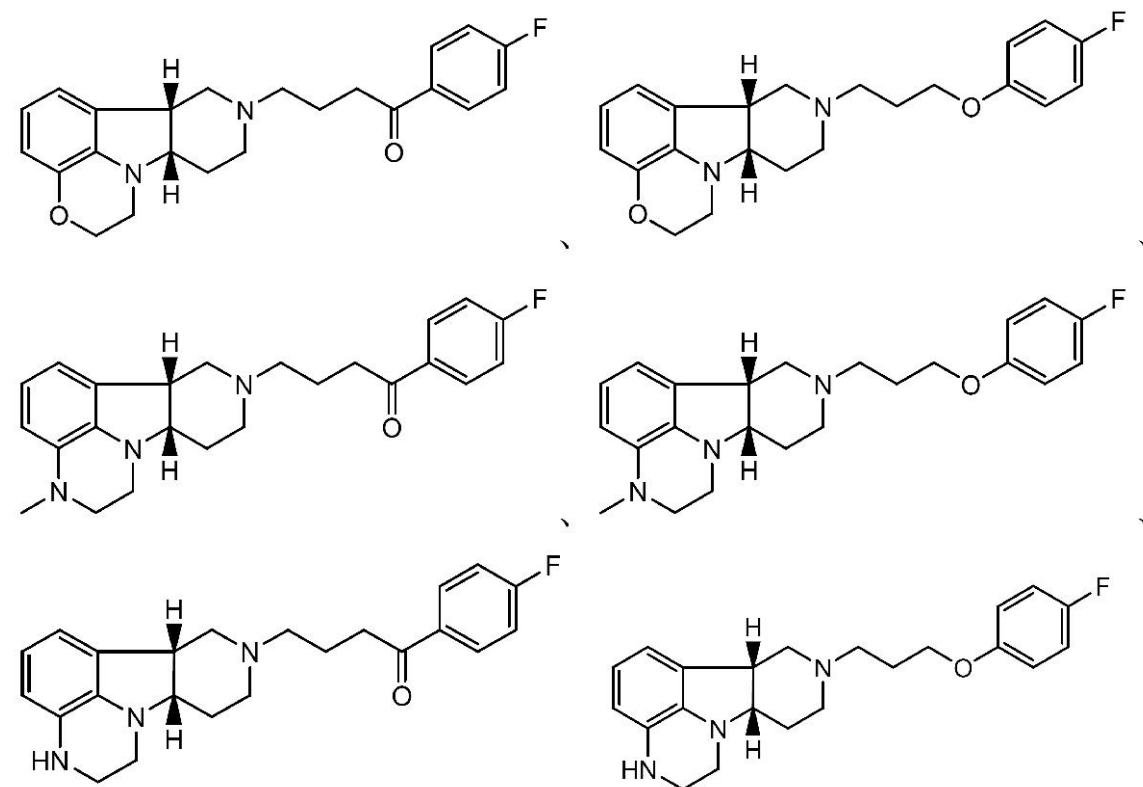
10

式Iで示される化合物は、式Iで示される化合物、または方法1.1～1.50に記載の化合物のいずれかを示し、これらの化合物としては、遊離形態または医薬上許容される塩形態の

【化13】

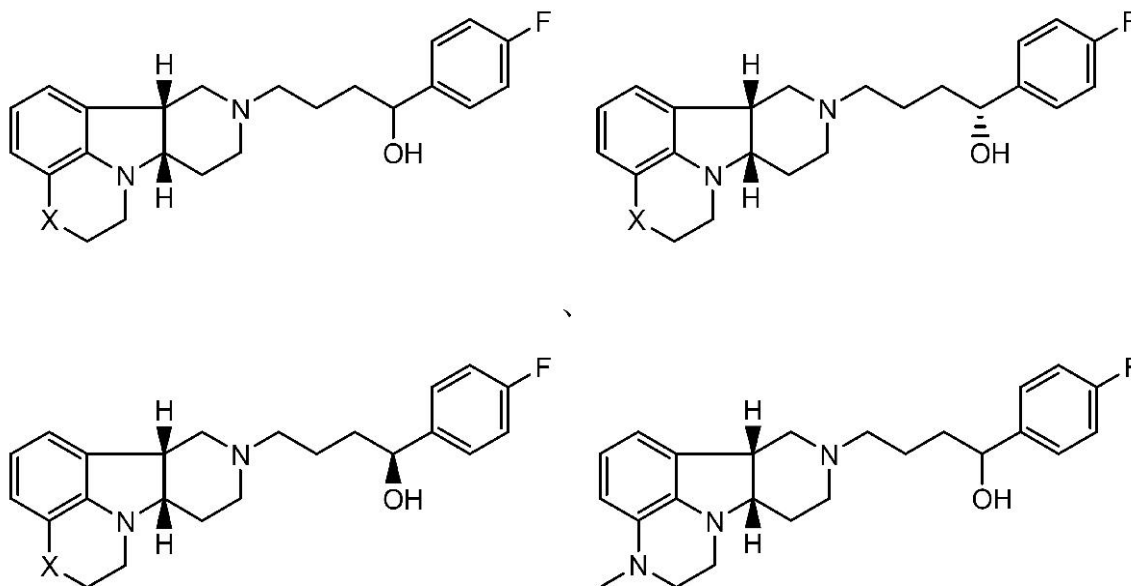
20

30



が挙げられる。式Iで示される化合物としては、また、Yが $-C(H)(OH)-$ または $-C(H)(OR_1)-$ であり、 R_1 が上記で定義されたものであり、Xが $-O-$ 、 $-N(H)-$ または $-N(CH_3)-$ である、他の特定の化合物が挙げられる。これらの化合物としては、例えば、遊離形態または医薬上許容される塩形態の

【化 1 4】



10

が挙げられる。式 I で示される特定の化合物としては、また、X が $-N(CH_3)-$ であり、Y が $-C(O)-$ である式 I で示される化合物である化合物 A が挙げられる。「式 I で示される化合物」および「式 I で示される化合物」という用語は、同じ意味で用いることができ、単独の治療剤として用いることができるか、または、それらは、他の活性薬剤との併用または共投与に用いることができる。また、本発明の方法において、「式 I で示される化合物」という語は、2 種類以上の式 I で示される化合物を包含することができる。

20

【0060】

式 I で示される化合物は、場合によっては、プロドラッグ形態で存在することができる。プロドラッグ形態は、体内で式 I で示される活性化合物に変わる化合物である。「プロドラッグ」という用語は、技術的に認識されている用語であり、投与後にインビボでなんらかの化学的または生理的プロセスによって活性代謝物を生じるかまたは放出する投与前の薬物前駆体を示す。例えば、式 I で示される化合物がヒドロキシまたはカルボキシ置換基を含む場合、これらの置換基は、生理学的に加水分解性で許容されるエステルを形成し得る。本明細書で使用される場合、「生理学的に加水分解性で許容されるエステル」とは、生理学的条件下で加水分解性であり、投与されるべき用量で自体が生理学的に耐え得る酸（ヒドロキシ置換基を有する式 I で示される化合物の場合）またはアルコール（カルボキシ置換基を有する式 I で示される化合物の場合）を生じることができる、式 I で示される化合物のエステルを意味する。例えば、式 I で示される化合物の Y が $-C(H)(OR_1)-$ であり、 R_1 が生理学的に加水分解性で許容されるアシル、例えば $-C(O)-C_{1-21}$ アルキル、例えば $-C(O)-C_3$ アルキルまたは $-C(O)-C_9$ アルキルである場合、これらの化合物は、生理学的条件下で加水分解性であり、Y が、一方で $-C(H)(OH)-$ であり、他方で C_{1-21} アルキル $-C(O)OH$ 、例えば、 C_3 アルキル $-C(O)OH$ または C_9 アルキル $-C(O)OH$ である式 I で示される化合物を生じることができる。特に、Y が $-O-$ 、 $-C(R_2)(OH)-$ 、 $-C(R_3)(OR_1)-$ または $-C(O)-$ であり、 R_1 が C_{1-6} アルキル（例えば、メチル）であり、 R_2 および R_3 が H または C_{1-6} アルキル（例えば、メチル）である式 I で示される化合物は活性な成分である。対照的に、 R_1 が $-C(O)-C_{1-21}$ アルキルである式 I で示される化合物は、生理学的に不安定な成分であり、活性が弱いまたは無いが、生理学的条件下では加水分解されて、 R_1 が切断されて $-C(R_2)(OH)$ または $-C(R_3)(OH)$ を放出する式 I で示される化合物を生成し、他の加水分解生成物は、関連する濃度で、例えばプロドラッグ化合物の投与量のインビボ加水分解によってもたらされる濃度で、毒性はない。いくつかの生理学的条件下、 R_1 が C_{1-6} アルキル（例えば、メチ

30

40

50

ル)である式 I で示される化合物は、また、 R_1 がHであるさらに活性な化合物にインビボ変換され得、したがって、これらの化合物は、活性な成分とプロドラッグの両方であると考えられる。

【0061】

理解されるように、プロドラッグという用語は、かくして、慣用の医薬的プロドラッグ形態を包含する。プロドラッグ(例えば、 R_1 が $-C(O)-C_{1-21}$ アルキルである式(I))で示される化合物)が用いられる場合、投与量は、式 I で示される活性化合物、例えば Y が $-O-$ 、 $-C(R_2)(OH)-$ 、 $-C(R_3)(OR_1)$ または $-C(O)-$ であり、 R_1 が C_{1-6} アルキル(例えば、メチル)であり、 R_2 および R_3 がHまたは C_{1-6} アルキル(例えば、メチル)である式 I で示される活性化合物、特に、遊離塩基形態または塩形態、例えばトルエンスルホン酸付加塩形態の、Yが $C(=O)$ であるかまたはYが $C(H)(OH)$ である式(I)で示される化合物の量に基づいて算出される。

10

【0062】

式 I で示される化合物は、1個以上のキラル炭素原子を含み得る。かくして、該化合物は、個々の異性体で、例えば鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体で存在するか、または個々の形態の混合物として、例えばラセミ/ジアステレオマー混合物として存在する。不斉中心が(R)-、(S)-、または(R,S)-配置である異性体が存在し得る。本発明は、個々の光学活性異性体およびそれらの混合物(例えば、ラセミ/ジアステレオマー混合物)の両方を包含すると解されるべきである。したがって、式 I で示される化合物は、ラセミ混合物であり得るか、またはそれらは、主に、例えば純粋なまたは実質的に純粋な異性体形態のもの、例えば、70%鏡像体/ジアステレオ異性体過剰率(「ee」)よりも大きい、好ましくは80% ee よりも大きい、より好ましくは90% ee よりも大きい、最も好ましくは95% ee よりも大きいものであってよい。該異性体の精製および異性体混合物の分離は、当該技術分野で公知の標準的な技術(例えば、カラムクロマトグラフィー、分取TLC、分取HPLC、擬似移動床および同類のもの)によって行われ得る。

20

【0063】

二重結合または環についての置換基の性質による幾何異性体は、シス(Z)またはトランス(R)形態で存在し得、どちらの異性体形態も本発明の範囲内に包含される。

【0064】

式 I で示される化合物は、ポリマーが経時的に分解する場合に該化合物が断続的に放出されるように、例えばP.1~P.7において上記したように式 I で示される化合物をポリマーマトリックスに分散、溶解またはカプセル化することによって、持続放出型または遅延放出型製剤、例えばデポー製剤として含まれ得る。式 I で示される化合物のポリマーマトリックスからの放出は、例えば医薬的デポー製剤から、該医薬的デポー製剤を投与された対象体へ、例えばヒトのような温血動物への、化合物の制御放出および/または遅延放出および/または持続放出をもたらす。かくして、医薬的デポー製剤は、長期間にわたって、例えば14~180日間、好ましくは約30日間、約60日間または約90日間にわたって、特定の疾患または医学的状态の治療に有効な濃度で式 I で示される化合物を対象体へ送達する。

30

【0065】

本発明の組成物(例えば、本発明のデポー組成物)においてポリマーマトリックスに有用なポリマーとしては、ヒドロキシ-脂肪酸およびその誘導体のポリエステル、または他の剤、例えばポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリクエン酸、ポリリンゴ酸、ポリ-β-ヒドロキシ酪酸、ε-カプロラクトン開環ポリマー、乳酸-グリコール酸コポリマー、2-ヒドロキシ酪酸-グリコール酸コポリマー、ポリ乳酸-ポリエチレングリコールコポリマーまたはポリグリコール酸-ポリエチレングリコールコポリマー)、α-シアノアクリル酸アルキルのポリマー(例えば、ポリ(2-シアノアクリル酸ブチル))、ポリアルキレンオキサレート(例えば、ポリトリメチレンオキサレートまたはポリテトラメチレンオキサレート)、ポリオルトエステル、ポリカーボネート(例えば、ポリエチレンカーボネートまたはポリエチレンプロピレンカーボネート)、ポリオルトカーボネート、ポリアミノ酸

40

50

(例えば、ポリ- γ -L-アラニン、ポリ- γ -ベンジル-L-グルタミン酸またはポリ- γ -メチル-L-グルタミン酸)、ヒアルロン酸エステル、および同類のものが挙げられ、これらのポリマーのうち1種類以上を使用することができる。

【0066】

ポリマーがコポリマーである場合、それらは、ランダム、ブロックおよび／またはグラフトコポリマーのいずれかであり得る。上記 α -ヒドロキシカルボン酸、ヒドロキシジカルボン酸およびヒドロキシトリカルボン酸がそれらの分子中に光学活性を有する場合、D-異性体、L-異性体および／またはDL-異性体のうちいずれか1種類を使用することができる。特に、 α -ヒドロキシカルボン酸ポリマー（好ましくは、乳酸-グリコール酸ポリマー）、そのエステル、ポリ- α -シアノアクリル酸エステル等を使用することができ、乳酸-グリコール酸コポリマー（ポリ(ラクチド- α -グリコリド)またはポリ(酪酸-c o-グリコール酸)とも称され、本明細書において、以下、PLGAと称される）が好ましい。かくして、一の態様において、ポリマーマトリックスに有用なポリマーは、PLGAである。本明細書で使用される場合、PLGAという用語は、乳酸のポリマー（ポリラクチド、ポリ(乳酸)、またはPLAとも称される）を包含する。最も好ましくは、ポリマーは、生分解性ポリ(d, l-ラクチド-c o-グリコリド)ポリマーである。

【0067】

好ましい実施態様において、本発明のポリマーマトリックスは、生体適合性で生分解性の高分子物質である。「生体適合性」という用語は、毒性がなく、発癌性ではなく、体組織内で炎症を有意に誘発しない高分子物質であると定義される。マトリックス物質は、該高分子物質が身体過程により身体によって容易に使い捨てられる生成物に分解され、体内に蓄積されないように生分解性である。該生分解の生成物は、また、該ポリマーマトリックスが身体と生体適合性であるという点で身体と生体適合性である。ポリマーマトリックス物質の特に有用な例としては、ポリ(グリコール酸)、ポリ-D, L-乳酸、ポリ-L-乳酸、これらのコポリマー、ポリ(脂肪族カルボン酸)、コポリオキサレート、ポリカプロラクトン、ポリジオキソノン、ポリ(オルトカーボネート)、ポリ(アセタール)、ポリ(乳酸-カプロラクトン)、ポリオルトエステル、ポリ(グリコール酸-カプロラクトン)、ポリ酸無水物、ならびにアルブミン、カゼインおよびワックスを包含する天然ポリマー、例えばモノステアリン酸グリセロールおよびジステアリン酸グリセロール、および同類のものが挙げられる。本発明の実施において使用するのに好ましいポリマーは、dl-(ポリラクチド-c o-グリコリド)である。このようなポリマーにおけるラクチド対グリコリドのモル比は、約75:25~50:50の範囲であるのが好ましい。

【0068】

有用なPLGAポリマーは、重量平均分子量が約5,000~500,000ダルトン、例えば約150,000ダルトン、または20,000~200,000ダルトン、例えば24,000~38,000ダルトン、または約113,000ダルトンまたは約159,000ダルトンであり得る。例えば、該PLGAポリマーは、重量平均分子量が24,000~38,000ダルトンである。達成されるべき分解の割合に依存して、異なる分子量のポリマーを使用することができる。薬物放出の拡散機構については、該ポリマーは、薬物の全てがポリマーマトリックスから放出されて分解するまで損なわれないままである。該薬物は、また、高分子賦形剤が生体浸食された場合にポリマーマトリックスから放出される。

【0069】

該PLGAは、慣用方法によって製造され得るか、または市販のものであり得る。例えば、PLGAは、環状ラクチド、グリコリド等から好適な触媒による開環ポリマー化によって製造され得る（欧州特許第0058481号を参照；PLGA特性に対する可変性のポリマー化の影響：分子量、組成および鎖構造）。

【0070】

PLGAは、生物学的条件下（例えば、ヒトのような温血動物の組織中にある水および生体酵素の存在下）での加水分解性で酵素的に切断可能なエステル結合の破壊に起因して

固体ポリマー組成物全体の分解によって生分解性であり、乳酸およびグリコール酸を形成することができると考えられる。乳酸およびグリコール酸はどちらも水溶性であり、正常代謝の無毒性生成物であり、さらに生分解されて二酸化炭素と水を形成し得る。言い換えれば、PLGAは、例えばヒトのような温血動物の体内で、水の存在下でそのエステルの加水分解によって分解されて、乳酸およびグリコール酸を生成し、酸性の微小環境（microclimate）を作り出すと考えられる。乳酸およびグリコール酸は、正常な生理学的条件下でヒトのような温血動物の体内での種々の代謝経路の副生成物であり、したがって、耐容性が良く、生じる全身毒性が最小である。

【0071】

別の実施態様において、本発明に有用なポリマーマトリックスは、ポリエステル10の構造が星形である星形ポリマーを含み得る。これらのポリエステルは、酸残基鎖によって囲まれている中心部分として単一のポリオール残基を有する。該ポリオール部分は、例えばグルコース、または例えばマンニトールであり得る。これらのエステルは、公知であり、英国特許第2,145,422号および米国特許第5,538,739号（その内容は出典明示によりその全体として本明細書の一部を構成する）に記載されている。

【0072】

該星形ポリマーは、開始剤として、ポリヒドロキシ化合物、例えばポリオール、例えばグルコースまたはマンニトールを使用して製造され得る。該ポリオールは、少なくとも320個のヒドロキシ基を含有し、分子量が最大で約20,000ダルトンであり、ポリオールの少なくとも1個、好ましくは少なくとも2個、例えば平均3個のヒドロキシ基がエステル基の形態であり、ポリラクチドまたはc o -ポリラクチド鎖を含有する。分枝ポリエステル、例えばポリ(d, l -ラクチド-c o -グリコリド)は、複数のポリラクチド直鎖を有する中心グルコース部分を有する。

【0073】

上記の持続放出型または遅延放出型製剤は、式Iで示される化合物を分散またはカプセル化しているポリマーを微小粒子（例えば、マイクロスフェア）もしくはナノ粒子の形態または液体形態で含み得る。「微小粒子」とは、式Iで示される化合物を液体または固体形態で含有する固体粒子であって、該化合物が該粒子のマトリックスとして作用するポリマー内に分散または溶解されている固体粒子を意味する。高分子物質の適切な選択によって、得られる微小粒子が拡散放出特性および生分解放出特性の両方を示す微小粒子形成が製造され得る。

【0074】

ポリマーが微小粒子の形態である場合、該微小粒子は、溶媒蒸発法または溶媒抽出法によるような適切な方法を使用して製造され得る。例えば、溶媒蒸発法では、式Iで示される化合物およびポリマーを揮発性有機溶媒（例えば、アセトンのようなケトン、クロロホルムまたはメチレンクロライドのようなハロゲン化炭化水素、ハロゲン化芳香族炭化水素、ジオキサンのような環状エーテル、酢酸エチルのようなエステル、アセトニトリルのようなニトリル、またはエタノールのようなアルコール）に溶解し、適切な乳化安定剤（例えば、ポリビニルアルコール、PVA）を含有する水相に分散させることができる。次に、有機溶媒を蒸発させて、式Iで示される化合物をカプセル化した微小粒子を得る。溶媒抽出法では、式Iで示される化合物およびポリマーを極性溶媒（例えば、アセトニトリル、ジクロロメタン、メタノール、酢酸エチルまたはギ酸メチル）に溶解し、次に、水相（例えば、水/PVA溶液）に分散させることができる。エマルションを生成して、式Iで示される化合物をカプセル化した微小粒子を得る。スプレードライは、微小粒子を製造するための代替製造法である。

【0075】

本発明の微小粒子を製造する別の方法は、また、米国特許第4,389,330号および米国特許第4,530,840号（その内容は出典明示によりその全体として本明細書の一部を構成する）に記載されている。

【0076】

10

20

30

40

50

本発明の微小粒子は、注射用組成物における使用に許容されるサイズ範囲で微小粒子を生成することができる方法によって製造され得る。一の好ましい製造方法は、米国特許第4,389,330号に記載された方法である。この方法では、活性薬剤を適切な溶媒に溶解または分散させる。該薬剤含有媒体にポリマーマトリックス物質を、活性薬剤の望ましい負荷量を有する生成物を提供する活性成分と相対した量で添加する。所望により、微小粒子生成物の全成分と一緒に溶媒媒体中にてブレンドすることができる。

【0077】

本発明の実施において用いることができる式Iで示される化合物およびポリマーマトリックス物質のための溶媒としては、有機溶媒、例えばアセトン；ハロゲン化炭化水素、例えばクロロホルム、塩化メチレンおよび同類のもの；芳香族炭化水素化合物；ハロゲン化芳香族炭化水素化合物；環状エーテル；アルコール、例えばベンジルアルコール；酢酸エチル；ならびに同類のものが挙げられる。一の実施態様において、本発明の実施において用いるための溶媒は、ベンジルアルコールと酢酸エチルとの混合物であり得る。本発明に有用な微小粒子の製造のためのさらなる情報は、米国特許出願公開第2008/0069885に見ることができる（その内容は出典明示によりその全体として本明細書の一部を構成する）。

【0078】

微小粒子中に組み込まれる式Iで示される化合物の量は、通常、約1重量%～約90重量%、好ましくは30～50重量%、さらに好ましくは35～40重量%の範囲である。重量%とは、微小粒子の総重量当たりの式Iで示される化合物の分量を意味する。

【0079】

持続放出型または遅延放出型製剤は、医薬上許容される希釈剤または担体、例えば水混和性希釈剤または担体を含むことができる。

【0080】

一の実施態様において、持続放出型または遅延放出型製剤は持効性注射用製剤である。さらなる実施態様において、持効性注射用製剤は、高分子マイクロスフェア、例えば、遊離形態または医薬上許容される塩形態の式Iで示される化合物が分散、溶解またはカプセル化されているPLGAマトリックスを含むマイクロスフェアを用いて製剤化される。好ましい実施態様において、PLGAポリマーは、カルボン酸またはカルボン酸エステル末端基を有する約75:25のPLA/PLG（ラクチド：グリコリド）である。好ましい実施態様において、式Iで示される化合物は、遊離塩基としてマイクロスフェア中に存在する。マイクロスフェアは、当該技術分野で公知の方法を用いて、例えば、マイクロシービングを行わない乳化-溶媒蒸発法、または乾式マイクロシービングを行う乳化-溶媒蒸発法、または湿式マイクロシービングを行う乳化-溶媒蒸発法によって、製造され得る。

【0081】

PLGAマイクロスフェアが分解される速度は、ポリマー分子の選択された分子量範囲およびマイクロスフェアのサイズに大きく左右される。一の実施態様において、PLGAポリマーの平均分子量範囲は、24,000～38,000ダルトンである。別の実施態様において、PLGAポリマーは、平均分子量が約113,000ダルトンである。さらに別の実施態様において、PLGAポリマーは、平均分子量が約159,000ダルトンである。いくつかの実施態様において、マイクロスフェアの完全な分解およびカプセル化された薬物化合物の放出のタイムフレームは、例えば、6か月未満、4か月未満、3か月未満、2か月未満、または1か月未満である。

【0082】

マイクロスフェアの粒径、例えば、平均粒径（またはD50）、第10パーセンタイル粒径（D10）、第25パーセンタイル粒径（D25）、第75パーセンタイル粒径（D75）、または第90パーセンタイル粒径（D90）は、約1 μ m～約100 μ m、または約2 μ m～約80 μ m、または約2 μ m～約60 μ m、または約2 μ m～約50 μ m、または約2 μ m～約40 μ m、または約2 μ m～約30 μ m、または約5 μ m～約35 μ m、または約5 μ m～約25 μ m、または約5 μ m～約20 μ m、または約10 μ m～約

20 μm 、または約10 μm ～約200 μm 、約20 μm ～約160 μm 、または約20 μm ～約120 μm 、または約20 μm ～約100 μm 、または約20 μm ～約80 μm 、または約20 μm ～約70 μm 、または約20 μm ～約60 μm 、または約20 μm ～約50 μm 、または約20 μm ～約40 μm 、または約20 μm ～約30 μm 、または約25 μm ～約70 μm 、または約25 μm ～約60 μm 、または約25 μm ～約50 μm 、または約25 μm ～約40 μm 、または約30 μm ～約60 μm 、または約30～50 μm 、または約30 μm ～約40 μm 、または約30 μm ～約120 μm 、または約40 μm ～約120 μm 、または約40 μm ～約100 μm 、または約40 μm ～約80 μm 、または約40 μm ～約70 μm 、または約40 μm ～約60 μm 、または約40 μm ～約50 μm 、または約50 μm ～約100 μm 、または約50 μm ～約80 μm 、または約50 μm ～約70 μm 、または約50 μm ～約60 μm 、または約60 μm ～約100 μm 、または約60 μm ～約90 μm 、または約60 μm ～約80 μm 、または約60 μm ～約70 μm 、または約70 μm ～約100 μm 、または約70 μm ～約90 μm 、または約70 μm ～約80 μm 、または約75 μm ～約110 μm 、または約40 μm ～約160 μm 、または約50 μm ～約160 μm 、または約50 μm ～約120 μm 、または約20 μm 、約30 μm 、約40 μm 、約50 μm 、約60 μm 、約70 μm 、約80 μm 、約90 μm 、または約100 μm であり得る。このような粒度測定は、例えば光学顕微鏡、走査型電子顕微鏡、レーザー回折、光散乱および当業者に公知の他の技術を用いて、行われ得る。

10

【0083】

20

各マイクロスフェアでカプセル化される薬物の量は、平均で、約5重量%～約50重量%、例えば10重量%～約50重量%、または約20重量%～約40重量%、または約30重量%～約35重量%、または約8.5重量%、または約16重量%、または約30重量%、または約35重量%、または約40重量%であり得る。好ましい実施態様において、各マイクロスフェアでカプセル化される薬物の量は、約8.5重量%または約16重量%である。

【0084】

浸透圧制御放出型経口送達系組成物の詳細は、欧州特許第1539115号（米国特許出願公開第2009/0202631号）および国際公開第2000/35419号に見ることができる（その内容は出典明示によりその全体として本明細書の一部を構成する）。

30

【0085】

「治療有効量」とは、疾患または障害に罹患している対象体へ投与した場合に、治療を予定している期間にわたって該疾患または障害の軽減、寛解または退縮をもたらすのに効果的な式Iで示される化合物の量である。

【0086】

うつ病は、統合失調症患者の50%が生じると推定されている。併存性うつ病を有する統合失調症患者は、統合失調症だけの患者と比べて、一般に、全体の精神的および身体的健康が悪く、生活の質が低く、社会的関係の障害が大きく、また、睡眠の満足度、日常活動を行う能力、作業能力、移動（transportation）、社会的支援および自尊心が低い。したがって、うつ症状は、精神社会的機能不足を悪化させ、精神病再発のリスクを高める。ドーパミン受容体アンタゴニストとは異なり、式Iで示される化合物、特に実施例1で定義される式Aで示される化合物は、特に前頭前野において、脳ドーパミン活性を正常化する。式Iで示される化合物、特に実施例1で定義される式Aで示される化合物は、5-HT_{2A}およびドーパミンD₂受容体と結合する。加えて、式Iで示される化合物は、また、グルタミン酸作動性リントリパク質（D₁/GluN_{2B}）およびドーパミンリントリパク質（DPPM）をも調節する。式Iで示される化合物は、また、公知の抗うつ薬と比べて、セロトニン輸送体に対してナノモル結合親和性を示す。したがって、式Iで示される化合物は、急性症状（例えば、幻覚および妄想）および残遺症状の治療に加えて、うつ病および/または睡眠障害の治療にも有用である。うつ病にも罹患している統合失調症

40

50

患者について、式 I で示される化合物は、特に、総 P A N S S および陰性症状を改善するのに有用である。非定型抗精神病薬の 1 つであるリスペリドンは、いくつかの陰性症状の治療に有用であるが、この化合物は、式 I で示される化合物で治療されたベースラインのうつ病を有する患者のサブグループと比べて効果的ではない（図 2 および 3、ならびに実施例 1 を参照）。したがって、ある実施態様において、本発明の方法は、特に、精神病の急性および／または残遺症状に罹患している患者におけるうつ病および／または睡眠障害の治療、ならびにうつ病および／または睡眠障害に罹患している患者における精神病の急性および／または残遺症状の治療に有用である。

【0087】

さらなる実施態様において、本発明は、式 I で示される化合物を抗精神病薬および／または抗うつ薬および／または催眠薬のような 1 種類以上の他の治療薬と合わせて投与することによって残遺症状を治療する方法を提供する。このような方法において、抗精神病薬および／または抗うつ薬および／または催眠薬が式 I で示される化合物の補助剤であっても、式 I で示される化合物が抗精神病薬および／または抗うつ薬および／または催眠薬の補助剤であってもよい。本明細書で使用される場合、「補助的」または「補助剤」という用語は、治癒の機会を増加させるために、または第 1 の治療効果を増加させるために、別のものと併用する治療法をいう。言い換えれば、補助的治療は、一次的な治療の補助としての役割を果たす。別の実施態様において、式 I で示される化合物は、統合失調症に罹患している患者において統合失調症の急性症状および／または残遺症状ならびにうつ病および／または睡眠障害（例えば、不眠症）を治療するために単剤療法として用いられる。

【0088】

必要とする患者へ投与されてもよい他の治療剤としては、遊離形態または医薬上許容される塩形態の、G A B A 活性を調節する（例えば、活性を増強し、G A B A 伝達を容易にする）化合物、G A B A - B 受容体アゴニスト、5 - H T モジュレーター（例えば、5 - H T_{1A} 受容体アゴニスト、5 - H T_{2A} 受容体アンタゴニスト、5 - H T_{2A} 受容体インバースアゴニストなど）、メラトニン受容体アゴニスト、イオンチャネルモジュレーター（例えば、遮断薬）、セロトニン-2 受容体アンタゴニスト／再取り込み阻害薬（S A R I）、オレキシン受容体アンタゴニスト、H 3 受容体アゴニスト、ノルアドレナリン受容体アンタゴニスト、ガラニン受容体アゴニスト、C R H 受容体アンタゴニスト、ヒト成長ホルモン、成長ホルモン受容体アゴニスト、エストロゲン、エストロゲン受容体アゴニスト、ニューロキニン 1 薬、および抗精神病薬、例えば、非定型抗精神病薬が挙げられる。

【0089】

「G A B A」という用語は、γ-アミノ酪酸を示す。G A B A 化合物は、G A B A 受容体と結合する化合物であり、該化合物としては、ドキセピン、アルプラゾラム、プロマゼパム、クロバザム、クロナゼパム、クロラゼパート、ジアゼパム、フルニトラゼパム、フルラゼパム、ロラゼパム、ミダゾラム、ニトラゼパム、オキサゼパム、テマザパム（temazepam）、トリアゾラム、インディプロロン、ゾピクロン、エスゾピクロン、ザレプロン、ゾルピデム、ガバクサドール（gabaxadol）、ビガバトリン、チアギャビン、E V T 2 0 1（Evotec Pharmaceuticals）およびエスタゾラムの 1 種以上が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0090】

他の任意の治療剤は、5 H T_{2A} 受容体アンタゴニスト、例えば、ケタンセリン、リスペリドン、エプリバンセリン、ボリナンセリン（Sanofi-Aventis, France）、ブルバンセリン、ピマバンセリン（A C P - 1 0 3）、M D L 1 0 0 9 0 7（Sanofi-Aventis, France）、H Y 1 0 2 7 5（Eli Lilly）、A P D 1 2 5（Arena Pharmaceuticals, San Diego, CA）または A V E 8 4 8 8（Sanofi-Aventis, France）である。

【0091】

さらに他の任意の治療剤としてはピゾチフェンが挙げられる。

【0092】

他の任意の治療剤は、5 H T_{1A} 受容体アゴニスト、例えば、レピノタン、サリゾタン、

エプタピロン、ブスピロンまたはMN-305 (MediciNova, San Diego, CA) である。

【0093】

他の任意の化合物は、メラトニン受容体アゴニスト、例えば、メラトニン、ラメルテオン (ROZERM (登録商標)、武田薬品工業株式会社、日本)、VEC-162 (Vanda Pharmaceuticals, Rockville, MD)、PD-6735 (Phase II Discovery) またはアゴメラチンである。

【0094】

他の任意の治療剤は、イオンチャネル遮断薬、例えば、ラモトリジン、ギャバペンチンまたはプレガバリンである。

【0095】

他の任意の治療剤は、オレキシン受容体アンタゴニスト、例えば、オレキシン、1,3-ビアリアルウレア、SB-334867-a (GlaxoSmithKline, UK)、GW649868 (GlaxoSmithKline) またはベンズアミド誘導体である。

【0096】

他の任意の治療剤は、セロトニン-2受容体アンタゴニスト/再取り込み阻害薬 (SARI)、例えば、Org 50081 (Organon-Netherlands)、リタンセリン、ネファゾドン、セルゾンまたはトラゾドンである。

【0097】

他の任意の治療剤は、ニューロキニン1薬、例えば、カソピタント (GlaxoSmithKline) である。

【0098】

さらなる治療剤の具体例としては、遊離形態または医薬上許容される塩形態の、モダフィニル、アルモダフィニル、ドキセピン、アルプラゾラム、プロマゼパム、クロバザム、クロナゼパム、クロラゼパート、ジアゼパム、フルニトラゼパム、フルラゼパム、ロラゼパム、ミダゾラム、ニトラゼパム、オキサゼパム、テマザパム、トリアゾラム、インジプロン、ゾピクロン、エスゾピクロン、ザレプロン、ゾルピデム、ガボキサドール、ピガバトリン、チアガビン、EVT 201 (Evotec Pharmaceuticals)、エスタゾラム、ケタンセリン、リスベリドン、エプリバンセリン、ボリナンセリン (Sanofi-Aventis, France)、プルバンセリン、MDL 100907 (Sanofi-Aventis, France)、HY10275 (Eli Lilly)、APD125 (Arena Pharmaceuticals, San Diego, CA)、AVE8488 (Sanofi-Aventis, France)、レピノタン、サリゾタン、エプタピロン、ブスピロン、MN-305 (MediciNova, San Diego, CA)、メラトニン、ラメルテオン (ROZERM (登録商標)、武田薬品工業株式会社、日本)、VEC-162 (Vanda Pharmaceuticals, Rockville, MD)、PD-6735 (Phase II Discovery)、アゴメラチン、ラモトリジン、ギャバペンチン、プレガバリン、オレキシン、1,3-ビアリアルウレア、SB-334867-a (GlaxoSmithKline, UK)、GW649868 (GlaxoSmithKline)、ベンズアミド誘導体、Org 50081 (Organon-Netherlands)、リタンセリン、ネファゾドン、セルゾン、トラゾドン、カソピタント (GlaxoSmithKline)、アミトリプチリン、アモキサピン、ブプロピオン、シタロプラム、クロミプラミン、デシプラミン、ドキセピン、デュロキセチン、エスシタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、イミプラミン、イソカルボキサジド、マプロチリン、ミルタザピン、ネファゾドン、ノルトリプチリン、パロキセチン、硫酸フェネルジン、プロトリプチリン、セルトラリン、トラニルシプロミン、トラゾドン、トリミプラミン、ベラファキシン、クロルプロマジン、ハロペリドール、ドロペリドール、フルフェナジン、ロキサピン、メソリダジン、モリンドン、ベルフェナジン、ピモジド、プロクロルペラジン、プロマジン、チオリダジン、チオチキセン、トリフルオペラジン、クロザピン、アリピプラゾール、オランザピン、クエチアピン、リスベリドン、ジブラシドン、バリベリドン、アセナピン、ルラシドン、イロペリドン、カリプラジン、アミスルプリド、ゾテピン、セルチンドールが挙げられる。

【0099】

本発明の組合せ組成物は、併用薬の混合物、ならびに2種以上の別個の薬剤組成物を包

10

20

30

40

50

含することができ、個々の組成物は、例えば、同時にまたは異なる時間に一緒に患者へ共投与され得る。

【0100】

別の態様において、本発明は、式 I で示される化合物の使用、または方法 A または 1.1 ~ 1.50 に記載の遊離形態または医薬上許容される塩形態の式 I で示される化合物を含む上記の医薬組成物（組成物 P.1 ~ P.7、ならびに組成物 2 および 2.1 ~ 2.17）のいずれかであって該化合物が抗酸化剤と混合されている組成物の使用を提供する。好ましい実施態様において、本発明の持効性注射用マイクロスフェア製剤は抗酸化剤を含有する。いくつかの実施態様において、抗酸化剤は、水溶性抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸、リポ酸）であるが、別の実施態様においては、抗酸化剤は脂溶性抗酸化剤（例えば、

10

【0101】

本発明の実施において用いられる用量は、もちろん、例えば、処置されるべき特定の疾患または状態、使用される特定の式 I で示される化合物、投与様式、および望まれる治療法によって異なる。特記しない限り、投与のための式 I で示される化合物の量は（遊離塩基として投与されるか、プロドラッグとして投与されるか、塩形態として投与されるかに関わらない）、遊離塩基形態の式 I で示される化合物の量を示すか、または該量に基づく（すなわち、該量の算出は、遊離塩基の量に基づく）。しかしながら、特定の実施態様において、式 I で示される化合物の投与量は、塩形態、例えば、トルエンスルホン酸付加塩形態の量に基づいて投与される。式 I で示される化合物は、経口、非経口または経皮を包含するいずれかの好適な経路によって投与され得るが、好ましくは経口投与される。単剤療法としては、式 I で示される化合物は、1 日当たり約 1 mg ~ 120 mg または 1 日当たり 10 mg ~ 120 mg、または 1 日当たり 10 mg ~ 60 mg、または 1 日当たり 10 mg ~ 40 mg、または 1 日当たり 1 mg ~ 10 mg、または 1 日当たり 10 mg、1 日当たり 20 mg、1 日当たり 40 mg または 1 日当たり 60 mg が投与され得、好ましくは、1 日当たりトルエンスルホン酸付加塩形態の当該化合物約 60 mg である。120 mg が投与される場合、好ましくは夜に投与される。

20

30

【0102】

持効性注射用マイクロスフェア製剤としては、式 I で示される化合物の投与量は、マイクロスフェア内の薬物の平均負荷量（% w/w で表す）および投与されるマイクロスフェアの量（mg/kg）の両方によって決まる。単剤療法としては、式 I で示される化合物は、式 I で示される化合物 1 ~ 50 mg/kg、例えば 5 ~ 25 mg/kg、好ましくは 5 ~ 10 mg/kg、例えば約 5 mg/kg の投与量を提供するためのマイクロスフェアとして投与され得る。式 I で示される化合物約 5 mg/kg の投与量は、各々が平均で約 8.5 % w/w の負荷量の式 I で示される化合物を含有するマイクロスフェア 60 mg/kg の投与量を用いることによって提供され得る。

40

【0103】

方法 A の式 I で示される化合物および／または他の抗精神病薬および／または抗うつ薬の投与量は、該薬物の承認された投与量、臨床試験もしくは文献試験の投与量、または単剤療法として該薬物のために使用される投与量と同じであるかまたはそれよりも低くてもよい。例えば、別の抗精神病薬および／または抗うつ薬と併用投与される式 I で示される化合物の投与量は、遊離塩基またはトルエンスルホン酸付加塩形態の当該化合物約 1 mg ~ 約 140 mg、別の実施態様においては約 1 mg ~ 約 120 mg、別の態様においては約 10 mg ~ 約 120 mg、別の態様においては約 10 mg ~ 約 60 mg、別の態様においては約 10 mg ~ 約 40 mg、別の態様においては約 20 mg ~ 約 40 mg、別の態様

50

においては約 1 mg ～ 約 10 mg、さらに別の実施態様においては約 60 mg である。式 I で示される化合物と併用投与される抗精神病薬の量は、約 0.01 mg ～ 約 1000 mg、別の実施態様においては約 0.1 mg ～ 約 600 mg であり、例えば約 1 mg ～ 約 200 mg、例えば約 1 mg ～ 約 50 mg、例えば約 1 mg ～ 約 15 mg、例えば約 4 mg である。式 I で示される化合物と併用投与される抗うつ薬の量は、約 0.01 mg ～ 約 2000 mg、別の実施態様においては約 0.1 mg ～ 約 200 mg、別の実施態様においては約 10 mg ～ 約 200 mg である。特定の実施態様において、第 2 の治療薬は、日用量約 2 mg ～ 約 4 mg の抗精神病薬リスペリドンであり、抗うつ薬はセルトラリンであり、セルトラリンの日用量は約 20 mg ～ 100 mg である。

【0104】

特定の実施態様において、方法 A の式 I で示される化合物および／または第 2（または第 3）の治療薬は、単剤療法で使用される場合よりも少ない。したがって、特定の実施態様において、式 I で示される化合物の日用量は、1 日 1 回の 100 mg よりも少ないか、または 60 mg よりも少ないか、または 40 mg よりも少ないか、または 30 mg よりも少ないか、または 20 mg よりも少ないか、または 10 mg よりも少ない。別の好ましい実施態様において、方法 A の式 I で示される化合物と抗精神病薬および／または抗うつ薬の両方の投与量は、単剤療法として個々の薬物のために用いられる投与量よりも少ない。したがって、特定の実施態様において、例えば、方法 A は、遊離形態または医薬上許容される塩形態の（1）式 I で示される化合物を 1 日 1 回の 100 mg よりも少ない、例えば 60 mg よりも少ないかまたは 40 mg よりも少ない投与量で；および／または（2）抗うつ薬、例えば SSRI、例えばセルトラリンを 50 mg よりも少なく、より好ましくは 20 mg よりも少なく、さらに好ましくは、10 mg よりも少なく、最も好ましくは 6 mg よりも少ない日用量で；および／または（3）抗精神病薬、例えばリスペリドンをより少ない日用量で、投与することを含む。

【0105】

より長い作用期間を達成するために持続放出型または遅延放出型製剤が使用される本明細書に記載の障害の治療について、投与量は、より短い作用期間の組成物と比べて高く、例えば 1 ～ 100 mg よりも高く、例えば、25 mg、50 mg、100 mg、500 mg、1,000 mg であるか、または 1000 mg よりも高い。特定の実施態様において、持続放出型または遅延放出型製剤の投与計画は、初期の経口即時放出投与および該薬物の定常状態血中濃度を提供するためのデポー放出を包含する。式 I で示される化合物の作用期間は、ポリマー組成物の操作、すなわち、ポリマー：薬物比および微小粒子サイズによって制御され得る。本発明の製剤がデポー製剤である場合、注射による投与が好ましい。好ましい実施態様において、該製剤は、上記のような持効性注射用マイクロスフェア製剤である。

【0106】

本発明の方法で投与されるべき該化合物は、遊離酸または遊離塩基の形態で、または医薬上許容される塩としてであってよい。「医薬上許容される塩」とは、親化合物がその酸塩または塩基塩を製造することによって修飾されている上記の化合物の誘導体を示す。医薬上許容される塩の例としては、アミンのような塩基性残基の鉱酸塩または有機酸塩；カルボン酸のような酸性残基のアルカリまたは有機塩；および同類のものが挙げられるが、これらに限定されるものではない。該医薬上許容される塩としては、例えば無毒性の無機酸または有機酸から形成された、親化合物の慣用の無毒性塩または第 4 級アンモニウム塩が挙げられる。例えば、このような慣用の無毒性塩としては、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸および同類のものから誘導されたもの；および有機酸、例えば酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パルモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸および同類のものから製造された塩が挙げられる。好ま

しくは、式 I で示される化合物はトルエンスルホン酸付加塩形態である。

【0107】

本発明の方法を用いられるべき当該化合物の医薬上許容される塩は、塩基性部分または酸性部分を含有する親化合物から、慣用の化学的方法によって合成され得る。一般的に、かかる塩は、これらの化合物の遊離塩基形態を水もしくは有機溶媒またはそれらの混合物中にて適当な酸の化学量論量と反応させることによって製造され得る；一般的に、ジエチルエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルのような非水性媒体が好ましい。これらの塩、例えばアモルファスまたは結晶形態のトルエンスルホン酸塩の製造方法のさらに詳細な記載は、国際特許出願 P C T / U S 0 8 / 0 3 3 4 0（国際公開第 2 0 0 8 / 1 1 2 2 8 0 号）および／または国際公開第 2 0 0 9 / 1 1 4 1 8 1 号および国際公開第 2 0 1 1 / 1 3 3 2 2 4 号に見ることができる。

10

【0108】

式 I で示される化合物を含む医薬組成物は、慣用の希釈剤または賦形剤、およびガレン分野 (galenic art) で公知の技術を使用して製造することができる。例えば、当該化合物は、さまざまな異なる投与剤形で投与することができ、すなわち、それらは錠剤、カプセル剤、ロゼンジ剤、トローチ剤、ハードキャンディー剤、散剤、スプレー剤、水性懸濁液、注射溶液剤、エリキシル剤および同類の剤形の形態で種々の医薬上許容される不活性担体と合わせることができる。

【0109】

経口投与については、当該医薬組成物は、例えば、医薬上許容される賦形剤、例えば結合剤（例えば、アルファ化トウモロコシ、ポリビニルピロリドンまたはピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）；充填剤（例えば、ラクトース、微結晶性セルロースまたはリン酸カルシウム）；滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはシリカ）；崩壊剤（例えば、ジャガイモデンプンまたはデンプングリコール酸ナトリウム）；または湿潤剤または湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）を用いて慣用手手段によって製造される錠剤またはカプセル剤の剤形を取り得る。該錠剤は、当該技術分野に周知の方法によってコーティングされ得る。経口投与用液体製剤は、例えば液剤、シロップ剤または懸濁剤の剤形を取り得るか、または使用前に水または他の適切なビヒクルによって再構成するための乾燥製剤として提供され得る。かかる液体製剤は、医薬上許容される添加剤、例えば懸濁化剤（例えば、ソルビトールシロップ、メチルセルロースまたは硬化植物脂肪）；乳化剤（例えば、レシチンまたはアカシア）；非水性ビヒクル（例えば、扁桃油、油性エステルまたはエチルアルコール）；および保存剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチル、p-ヒドロキシ安息香酸プロピルまたはソルビン酸）を用いて慣用手手段によって製造され得る。

20

30

【0110】

即時放出型製剤については、上記の遊離形態または医薬上許容される塩形態の式 I で示される化合物を、医薬上許容される希釈剤または担体を用いて製剤化することができる。持続放出型または遅延放出型製剤については、上記の遊離形態または医薬上許容される塩形態の式 I で示される化合物を組成物 P.1 ~ P.7 のいずれかに記載のように製剤化することができる。

40

【0111】

特定の実施態様において、式 I で示される化合物を以下のとおりカプセル剤に製剤化する：

【表 1】

組成	%w/w	プラセボ
トルエンスルホン酸付加塩形態の、Xが $-N(CH_3)-$ であり、Yが $-C(O)-$ である式 I で示される化合物 60mg	20	0
マンニトール (Perlitol (登録商標) 100SD NF)	73.7	73.7
クロスカルメロースナトリウム	5	5
モノステアリン酸グリセリル	1	1
インペリアルタルク (Imperial Talc) 500	0.3	0.3

10

【0112】

頬側投与については、当該組成物は、慣用手段で製剤化された錠剤またはロゼンジ剤の剤形を取り得る。

【0113】

式 I で示される化合物は、慣用のカテーテル技術または輸液の使用を包含する注射による非経口投与用に製剤化され得る。注射用製剤は、単位投与剤形、例えばアンプル剤、または保存剤を添加した多回投与容器で提供され得る。当該組成物は、油性または水性ビヒクル中の懸濁剤、液剤または乳剤のような剤形を取ることができ、懸濁化剤、安定剤および／または分散剤のような製剤化剤を含有することができる。別法として、活性成分は、使用前に、適切なビヒクル、例えば滅菌パイロジェンフリー水によって再構成するための粉末形態であってよい。

20

【0114】

式 I で示される化合物は、また、例えばカカオバターまたは他のグリセリドのような慣用の坐剤基剤を含有する、坐剤または保留浣腸剤 (retention enema) のような腸用組成物に製剤化することができる、

【0115】

鼻腔内投与または吸入投与については、式 I で示される化合物は、好都合には、患者によって圧搾されるかまたはポンプで送り出されるポンプ式スプレー容器から溶液または懸濁液の形態で、または好適な噴射剤、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の好適なガスを使用して、加圧容器またはネブライザーからエアゾールスプレーとして送達される。加圧エアゾールの場合、投与単位は、定量を送達するためのバルブを装備することによって決めることができる。加圧容器またはネブライザーは、当該活性化合物の溶液または懸濁液を癌揺するすることができる。吸入器または吹送器 (insufflator) で使用するためのカプセル剤およびカートリッジ剤 (例えば、ゼラチン製) は、活性化合物および好適な散剤基剤 (例えば、ラクトースまたはスターチ) の混合粉末を含有するように製剤化することができる。水性懸濁剤および／またはエリキシル剤が経口投与に望まれる場合、その中の必須の活性成分を、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリンおよび種々の同類のものおよびそれらの組合せのような希釈剤と一緒に、種々の甘味料、またはフレーバー剤、着色料または色素および、必要に応じて、乳化剤および／または懸濁化剤と合わせることができる。

30

40

【0116】

本明細書で引用される文献はすべて、出典明示によりその全体として本明細書の一部を構成する。

【0117】

以下の実施例は本発明を例示するものであって、本発明を限定するものではない。

【実施例】

【0118】

実施例 1： 統合失調症の急性および残遺症状の治療

50

本実施例の目的で、化合物 A は、X が $-N(CH_3)-$ であり、Y が $-C(O)-$ である式 I で示される化合物を示す；特記しない限りトシル酸塩である。入院患者のランダム二重盲検プラセボコントロール試験が行われる。4 本の治療アーム、4 週間の治療期間、Q A M 投与は以下のとおり行われる：化合物 A 60 mg；化合物 A 120 mg；陽性対照（リスペリドン 4 mg）；およびプラセボ。第 1 の結果は、28 日目の陽性および陰性症状評価尺度（PANSS）総得点のベースラインからの変化によって測定される。第 2 の基準は、重要な識別特徴を探る。

【0119】

化合物 A 60 mg 治療アームには化合物 A 60 mg が 1 日 1 回 28 日間投与される。化合物 A 120 mg 治療アームには研究 1 日目に化合物 A 60 mg が投与され、次に、化合物 A 120 mg が 1 日 1 回 27 日間投与される。リスペリドン治療アームには研究 1 日目にリスペリドン 2 mg が投与され、次に、リスペリドン 4 mg が 1 日 1 回 27 日間投与される。プラセボ治療アームにはプラセボが 1 日 1 回 28 日間投与される。全投与は、午前中に朝食とともに行われる。

10

【0120】

重要な組み入れ基準：DSM-IV-TR に従った統合失調症の臨床診断は、修正 SCID-C/T によって確認される。40 以上の簡易精神症状評価尺度（Screening Brief Psychiatric Reading Scale）（BPRS）スコア（18 項目が各々 1～7 にスコア付けされる）。以下の陽性項目のうち少なくとも 2 つについて 4 以上の最小スコア：猜疑心、概念解体、幻覚様行動、異常な思考内容。現在の悪化したエピソードが続いているのは 4 週間以下である。十分な病歴および／または中立的な報告者が、現在の状態が個体にとって悪化した状態であることを立証しなければならない。裏付けられた悪化エピソード（および少なくとも 3 ヶ月の抗精神病薬治療へのこれまでの曝露）の間の妄想および／または幻覚の臨床的に有意な裏付けられた減少として定義される、ここ 5 年以内の抗精神病薬治療に対するこれまでの反応。

20

【0121】

該臨床試験は、別の 4 週間抗精神病薬臨床試験における 62% の平均完遂度と比べて高いサブジェクト完遂度（74%）を有する。19% は、研究治療期間の間（1～28 日目の間）、中断する。7% は、28 日間にわたる研究治療を完遂するが、追跡されない。60 mg で、臨床試験は、化合物 A が 28 日目にベースラインからの主要評価項目総 PANSS 変化に対する抗精神病活性を示すことを示している：

30

【0122】

【表 2】

表 1

治療アーム (N/アーム)	28日目の、ベースラインからのLS平均変化 MMRM/ITTを使用する総PANSS (±SE)	プラセボ とのLS 平均差	p 値	エフェクト サイズ
プラセボ (N=80)	-7.4 ± 1.7	n/a	n/a	n/a
化合物A 60mg (N=76)	-13.2 ± 1.7	-5.8	0.017	0.4
化合物A 120mg (N=80)	-8.3 ± 1.7	-0.9	0.708	0.1
リスペリドン4mg (N=75)	-13.4 ± 1.7	-6.0	0.013	0.4

10

【0123】

20

ベースラインで顕著な陰性症状を有する患者（例えば、ベースラインで少なくとも3つの陰性症状項目について4以上のスコアを有する患者）について、化合物A 60mgは、陰性症状を定性的に改善する（図1を参照）。

【0124】

ベースラインでうつ病についてのカットオフスコアによって測定される統合失調症に続発するうつ病の症状を有する患者のサブグループ（カルガリー統合失調症用抑うつ評価尺度（Calgary Depression Scale for Schizophrenia）、CDSS、スコア>6）（当該研究において患者の約16%を占める）において、化合物A 60mgは、CDSSによって測定されるようにうつ病を有意に減少させる（ $p=0.044$ ）。化合物A 60mgは、また、総PANSS（図2を参照）および陰性症状（図3を参照）を確実に改善する。

30

【0125】

60mgで、化合物Aは、また、プラセボと比較してベースラインからの向社会的PANSS因子変化を有意に改善することが示される（図4を参照）。

【0126】

実施例2～10： 長期間作用型注射用マイクロスフェア製剤の調製

【0127】

実施例2： 化合物A遊離塩基のPLGA（PLA/PLG=75/25、0.32～0.44dl/g）マイクロスフェア（ロットA）の調製

実施例2～10の目的で、化合物Aは、遊離塩基形態の、Xが $-N(CH_3)-$ であり、Yが $-C(O)-$ である式Iで示される化合物を示す。

40

脱イオン水400mL中のポリ(ビニルアルコール)（PVA、87～89%加水分解、典型的な分子量13,000～23,000）2gを超音波処理器中にて5～10分間超音波処理し、次に、濾過して0.5%PVA水溶液を得る。濾液を500mL平底フラスコに移す。化合物A 0.80gおよびPLGAポリマー（PLA/PLG=75/25、0.32～0.44dl/g、酸末端基）1.2gをジクロロメタン15mLに溶解する。強く攪拌しながら、この溶液を0.5%PVA水溶液中に滴下する。機械式オーバーヘッドスターラーを使用し、攪拌速度は添加の間じゅう約700ppmである。添加完了後、該混合物をこの速度で1時間攪拌し、次に、約550ppmで4時間攪拌する。このプロセスの間じゅうアルゴン流を加えてこの水溶液からのジクロロメタンの蒸発を促進させ

50

る。20 μm マイクロシブの上にサイズ75 μm マイクロシブを重ねる。該懸濁液を重ねたマイクロシブの上に注ぎ、次に、水で少なくとも5回洗浄する。20 μm マイクロシブの上に集めたマイクロスフェアを50 mL フアルコンチューブ中に脱イオン水と一緒に移し、次に、凍結乾燥させて、粒度分布20～60 μm の化合物A 1.43 g PLGA マイクロスフェアを得る。得られたマイクロスフェア中の薬物含有量は、HPLCによって測定されるように37.5%である。この製剤の初期負荷量は40%である（PLGA ポリマー1.2 g 中の化合物A遊離塩基0.8 gに基づいて算出する）。薬物封入効率は93.8%である。

【0128】

実施例3： 化合物A遊離塩基のPLGA（PLA/PLG=75/25、0.32～0.44 dl/g）マイクロスフェア（ロットB）の調製

10

このロットの化合物A PLGA マイクロスフェアは、プロセス全体で脱イオン水の代わりに滅菌水を使用し、マイクロスフェアと接触する全ての実験器具が滅菌されていることを除いて、実施例2に記載の手順と同様の手順を使用して調製される。粒度分布20～50 μm の化合物A PLGA マイクロスフェア1.49 g が得られる。得られたマイクロスフェア中の薬物含有量は、HPLCによって測定されるように38%である。このロットの初期薬物負荷量は40%であり、薬物封入効率は85.8%である。

【0129】

実施例4： 化合物A遊離塩基のPLGA（PLA/PLG=75/25、0.89 dl/g）マイクロスフェア（ロットC）の調製

20

滅菌水400 mL中のポリ(ビニルアルコール)（PVA、87～89%加水分解、典型的な分子量13000～23000）2 gを超音波処理器中にて5～10分間超音波処理し、次に、濾過して0.5% PVA水溶液を得る。濾液を500 mL 平底フラスコに移す。化合物A 0.80 gおよびPLGAポリマー（PLA/PLG=75/25；0.89 dl/g；MW：159,000 d；エステル末端基）1.2 gを超音波処理しながらジクロロメタン16 mLに溶解する。この溶液を0.5% PVA水溶液中に滴下する。機械式オーバーヘッドスターラーを使用し、攪拌速度は添加の間じゅう約700 ppmである。添加完了後、該混合物をこの速度で1時間攪拌し、次に、約550 ppmで4時間攪拌する。このプロセスの間じゅうアルゴン流を加えてこの水溶液からのジクロロメタンの蒸発を促進させる。20 μm マイクロシブの上にサイズ75 μm マイクロシブを重ねる。該懸濁液を重ねたマイクロシブの上に注ぎ、次に、水で少なくとも5回洗浄する。20 μm マイクロシブの上に集めたマイクロスフェアを50 mL フアルコンチューブ中に脱イオン水と一緒に移し、次に、凍結乾燥させて、粒度分布20～70 μm の化合物A 0.78 g PLGA マイクロスフェアを得る。得られたマイクロスフェア中の薬物含有量は、HPLCによって測定されるように36%である。この製剤の初期負荷量は40%である（PLGA ポリマー1.2 g 中の化合物A遊離塩基0.8 gに基づいて算出する）。薬物封入効率は90%である。

30

【0130】

実施例5： 化合物A遊離塩基のPLGA（PLA/PLG=75/25、0.68 dl/g）マイクロスフェア（ロットD）の調製

40

このロットの化合物A PLGA マイクロスフェアは、マイクロスフェア調製において新しいタイプのPLGAポリマー（PLA/PLG=75/25；0.68 dl/g；MW：113,000 d；酸末端基）を使用することを除いて、実施例4に記載の手順と同様の手順を使用して調製される。粒度分布25～75 μm の化合物A PLGA マイクロスフェア1.11 g が得られる。得られたマイクロスフェア中の薬物含有量は、HPLCによって測定されるように36%である。このロットの初期薬物負荷量は40%であり、薬物封入効率は90%である。

【0131】

実施例6： 化合物A遊離塩基のPLGA（PLA/PLG=75/25、0.68 dl/g）マイクロスフェア（ロットE）の調製

50

このロットのPLGAマイクロスフェアは、マイクロスフェア調製において異なるタイプのPLGAポリマー（PLA/PLG=75/25；0.68dl/g；MW：113,000d；酸末端基）および細孔径75μmのマイクロシープを使用することを除いて、実施例4に記載の手順と同様の手順を使用して調製される。粒度分布75～110μmの化合物A PLGAマイクロスフェア0.25gが得られる。得られたマイクロスフェア中の薬物含有量は、HPLCによって測定されるように37%である。このロットの初期薬物負荷量は40%であり、薬物封入効率は93%である。

【0132】

実施例7： 化合物A遊離塩基のPLGA（PLA/PLG=75/25、0.68dl/g）マイクロスフェア（ロットF）の調製

このロットの化合物A PLGAマイクロスフェアは、マイクロスフェア調製において新しいタイプのPLGAポリマー（PLA/PLG=75/25；0.68dl/g；MW：113,000d；酸末端基）ならびにそれぞれ細孔径53μmおよび106μmのマイクロシープを使用することを除いて、実施例4に記載の手順と同様の手順を使用して調製される。粒度分布52～101μmのPLGAマイクロスフェア1.22gが得られる。得られたマイクロスフェア中の薬物含有量は、HPLCによって測定されるように37%である。このロットの初期薬物負荷量は40%であり、薬物封入効率は93%である。

【0133】

実施例7-A： 化合物A遊離塩基のPLGA（PLA/PLG=75/25、0.32～0.44dl/g）マイクロスフェア（ロットF）の調製

滅菌水400mL中のポリ(ビニルアルコール)（PVA、87～89%加水分解、典型的な分子量13000～23000）2gを超音波処理器中にて5～10分間超音波処理し、次に、濾過して0.5%PVA水溶液を得る。濾液を500mL平底フラスコに移す。化合物A 0.40gおよびPLGAポリマー（PLA/PLG=75/25；0.32～0.44dl/g；酸末端基）2.1gを超音波処理しながらジクロロメタン21mLに溶解する。この溶液を0.5%PVA水溶液中に滴下する。機械式オーバーヘッドスターラーを使用し、攪拌速度は添加の間じゅう約500ppmである。添加完了後、該混合物を約500ppmで5時間攪拌する。このプロセスの間じゅうアルゴン流を加えてこの水溶液からのジクロロメタンの蒸発を促進させる。30μmマイクロシープの上にサイズ75μmマイクロシープを重ねる。該懸濁液を重ねたマイクロシープの上に注ぎ、次に、水で少なくとも5回洗浄する。30μmマイクロシープの上に集めたマイクロスフェアを1/4オンスガラスバイアル中に移し、次に、真空乾燥させて、粒度分布25～70μmの化合物A遊離塩基PLGAマイクロスフェア1.43gを得る。得られたマイクロスフェア中の薬物含有量はHPLCによって測定されるように8.5%である。この製剤の初期負荷量は16%である（PLGAポリマー2.1g中の化合物A遊離塩基0.4gに基づいて算出する）。薬物封入効率は53%である。

【0134】

実施例8： 化合物B遊離塩基のPLGA（PLA/PLG=75/25、0.68dl/g）マイクロスフェア（ロットG）の調製

この実施例の目的で、化合物Bは、Xが-N(CH₃)-であり、Yが-CH(OH)-である式Iで示される化合物を示す。脱イオン水400mL中のポリ(ビニルアルコール)（PVA、87～89%加水分解、典型的な分子量13000～23000）2gを超音波処理器中にて5～10分間超音波処理し、次に、濾過して0.5%PVA水溶液を得る。濾液を500mL平底フラスコに移す。化合物B（遊離塩基）0.80gおよびPLGAポリマー（PLA/PLG=75/25、0.32～0.44dl/g、酸末端基）1.2gをジクロロメタン15mLに溶解する。この溶液を0.5%PVA水溶液中に滴下する。機械式オーバーヘッドスターラーを使用し、攪拌速度は添加の間じゅう約700ppmである。添加完了後、該混合物をこの速度で1時間攪拌し、次に、約550ppmで4時間攪拌する。このプロセスの間じゅうアルゴン流を加えてこの水溶液からのジクロロメ

タンの蒸発を促進させる。20 μm マイクロシートの上にサイズ75 μm マイクロシートを重ねる。該懸濁液を重ねたマイクロシートの上に注ぎ、次に、水で少なくとも5回洗浄する。20 μm マイクロシートの上に集めたマイクロスフェアを50 mL ファルコンチューブ中に脱イオン水と一緒に移し、次に、凍結乾燥させて、粒度分布13～60 μm の化合物B PLGA マイクロスフェア1.36 gを得る。得られたマイクロスフェア中の薬物含有量は、HPLCによって測定されるように29%である。この製剤の初期負荷量は40%である（PLGAポリマー1.2 g中の化合物B遊離塩基0.8 gに基づいて算出する）。薬物封入効率は72.5%である。

【0135】

実施例9： 長期作用型注射用マイクロスフェアの負荷量決定

マイクロスフェア約5 mgを1:2 v/vのジクロロメタン/アセトニトリル混合物10 mLに溶解する。該溶液1 mLを1.5 mLマイクロチューブ中に移し、Savant Speed Vacを使用して溶媒を除去し；次に、残留物を95%アセトニトリル/5%水で再構成する。この溶液を濾過し（Waters 0.2 μm ナイロンシリンジフィルター）、314 nmに設定したPDA UV吸光度検出器を装備したWaters Acquity UPLCによって3重に測定を行う。移動相は、0.1% v/vのギ酸を含むアセトニトリル-水勾配液である。Waters Acquity UPLC HSS T3 (2.1 $\times$ 50 mm) カラムを流速0.3 mL/分で使用する。化合物Aの予想濃度約0.1～0.7 mg/mLを含むように標準曲線を作成する。

【0136】

薬物負荷量は、以下のとおり決定される：薬物負荷量パーセント = $100 \times (10 \times \text{濾過溶液濃度}) / \text{使用するマイクロスフェアの重量}$ 。得られた結果を平均 $\pm$ SDで報告する。

【0137】

実施例10： 長期作用型注射用マイクロスフェアの薬物放出測定

マイクロスフェア薬物放出実験は、10 mMアスコルビン酸を含有する0.1 Mリン酸バッファー（pH 7.4）中にて行われる。既知量の薬物（約30 mg）を含有するマイクロスフェア懸濁液を再生セルロース膜透析装置（Float-a-Lyzer）に設置する。Float-a-Lyzerをバッファー40 mLが入っている45 mLファルコンチューブに入れ、放出媒体をオープン中にて37℃に維持し、100 rpmで水平振盪する。一定の時間間隔で該バッファーを新しい溶液と取り替える。放出媒体の薬物含有量を、既知濃度のITI07（3～30 $\mu\text{g/mL}$ ）を用いて構成された標準曲線と一緒に314 nmでのUV-vis吸光度を使用してUPLCによって測定する。

【0138】

実施例11： 長期作用型注射用マイクロスフェアの薬物動態

インビボ特徴付けのために、インビボ薬物放出（薬物動態学的研究）を測定する。Sprague-Dawleyラット雄性成体において製剤の薬物動態を研究する。0.5%低粘度カルボキシメチルセルロースの0.1% Tween 20含有滅菌生理食塩水中溶液に懸濁させた生分解性PLGAマイクロスフェア（ラット1匹につき約60 mg）に製剤化した化合物A遊離塩基の懸濁液（2 mL/kg）をラット（1実験につきN=12）の肩甲部内に皮下注射する。注射後の特定の時間で（すなわち、24時間～28日間）、ラット（1時点につきN=2または3）を、循環化合物Aレベルに起因する5-HT_{2A} アンタゴニスト活性の機能的指標として5-HT_{2A} アゴニスト誘発性頭部痙攣行動について試験する。これらの測定のために、2,5-ジメトキシ-4-ヨードアンフェタミン（DOI）（2.5 mg/kg）を2 mL/kgの体積でラットに腹腔内注射する。5分後、ラットを常動性頭部痙攣行動について観察し、手動で数えて記録する。特定の時点（すなわち、製剤注射後24時間～28日間）でラットを断頭により屠殺し、HPLC-MS/MS法を使用する化合物Aおよびその既知の代謝物（化合物B）のレベルの分析のために体幹血液および脳組織を回収する。

【0139】

Xが $-N(CH_3)-$ であり、Yが $-C(O)-$ である式Iで示される化合物（化合物A遊離塩基）のインビボ放出プロファイルのために、上記のまたは上記と類似の手順を用いて、いくつかの持効性注射用マイクロスフェア製剤を分析する。結果を下記の表にまとめる。表2は、L A I マイクロスフェア製剤2～7および7Aの物理的特性を示す。粒度分布は顕微鏡撮影を使用する。

【0140】

【表3】

表2

実施例	分子量	固有粘度 (dL/g)	初期薬物 含有量 (wt/wt%)	実際の薬物 負荷量 (wt/wt%)	封入効率 (%)	粒度分布 (μm)
2	24K～38K	0.32～0.44	40	38	95	22～57
3	24K～38K	0.32～0.44	40	38	95	24～48
4	159K	0.89	40	36	90	28～63
5	113K	0.68	40	36	90	25～73
6	113K	0.68	40	37	93	75～108
7	113K	0.68	40	37	93	52～101
7-A	24K～38K	0.32～0.44	16	8.5	53	25～69

【0141】

実際の薬物負荷量は、マイクロスフェア中の化合物Aの%重量／重量を記載する。マイクロスフェアは、60mg/kgまたは30mg/kgのいずれかで動物に投与される。表2における化合物A投与量は、動物へ投与される薬物の量を表す（実際の薬物負荷量×マイクロスフェア投与量）。化合物Aおよび化合物Aの主要代謝物（化合物B）の両方の血漿および脳中レベルを、ラットにおける皮下注射後1日目、3日目、7日目、10日目、14日目および21日目に測定する。結果を表3に示す。

【0142】

10

20

30

【表 3】

表 3

			値は化合物 A（化合物 B）である(ng/mL)											
実施例番号	マイクロスフェア投与量(mg/kg)	化合物A投与量(mg/kg)	1日目 血漿	1日目 脳	3日目 血漿	3日目 脳	7日目 血漿	7日目 脳	10日目 血漿	10日目 脳	14日目 血漿	14日目 脳	21日目 血漿	21日目 脳
2	60	22.8	31 (4)	300 (51)	63 (59)	154 (143)	15 (3)	125 (32)	8 (*)	78 (24)				
3	60	22.8			47 (38)	170 (108)	18 (4)	84 (26)					0.5 (0.4)	4 (3)
5	60	21.6	4 (0.5)	41 (12)	72 (49)	216 (114)	26 (23)	127 (65)	5 (1)	33 (8)			1 (*)	4 (*)
7	30	11.1	1 (1)	13 (6)	32 (7)	123 (28)	8 (2)	18 (6)	2 (*)	9 (3)				
7-A	60	5.1	3 (0.4)	54 (10)	5 (0.6)	42 (9)	10 (1.2)	70 (16)	9 (1)	69 (12)	4 (0.6)	35 (8)	1 (0.2)	11 (4)

【 0 1 4 3 】

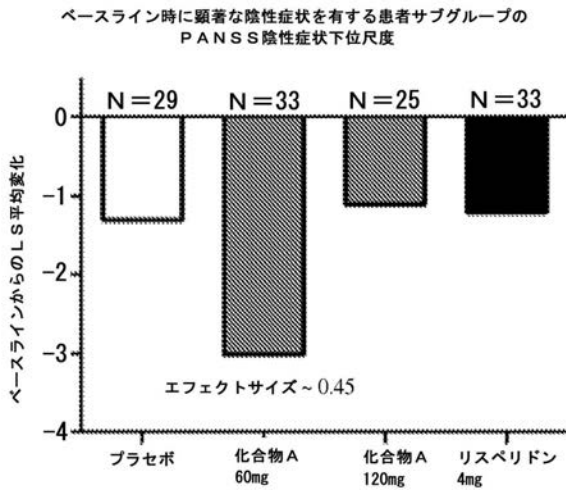
予想外に、より低いマイクロスフェア負荷量を用いて優れた放出プロファイル（長期放出）が得られることが観察される。負荷量 8.5 重量%のマイクロスフェア製剤（実施例 7-A）は、7 日目に薬物の脳中ピークレベルを有し、研究の 21 日目に至るまで薬物の測定可能なレベルを有する放出プロファイルを生じる（21 日目の脳中レベル 11 ng/mL）。対照的に、高い負荷量の薬物を有するマイクロスフェアは、薬物のピークレベルが早く、研究の 10 日目を過ぎて測定可能なレベルまたは低いレベルが維持されない。

10

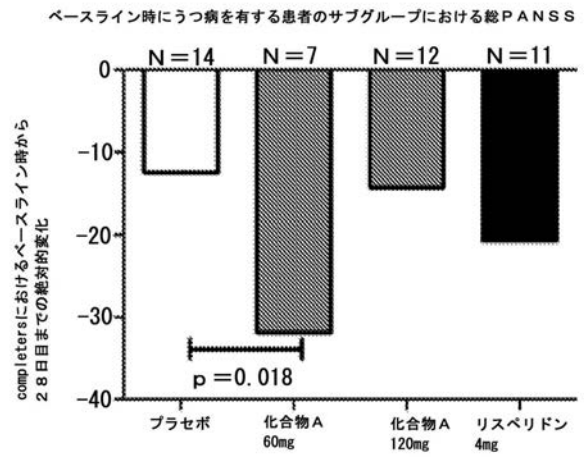
20

30

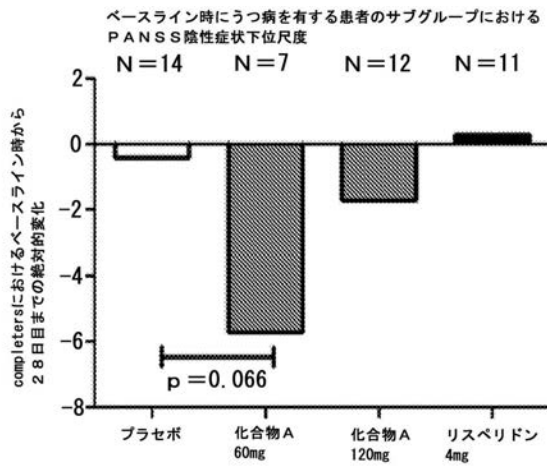
【図 1】



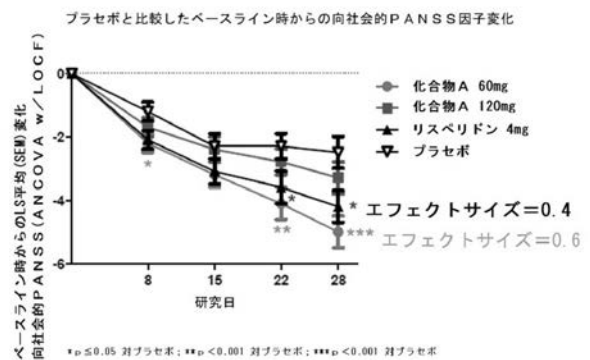
【図 2】



【図 3】



【図 4】



【手続補正書】

【提出日】平成31年2月18日(2019.2.18)

【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

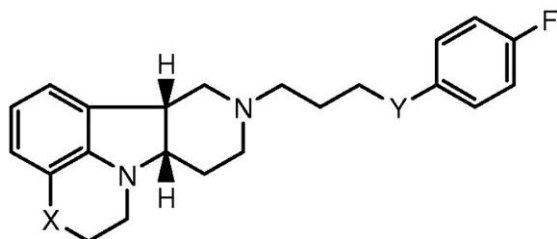
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

ポリマーマトリックス中の遊離形態または医薬上許容される塩形態の式I：

【化1】



式 I

[式中、

Xは、 $-O-$ 、 $-NH-$ または $-N(CH_3)-$ であり；

Yは、 $-O-$ 、 $-C(R_2)(OH)-$ 、 $-C(R_3)(OR_1)-$ または $-C(O)-$ であり；

R_1 は、 $-C_{1-6}$ アルキルまたは $-C(O)-C_{1-21}$ アルキルであり、これは、飽和または不飽和であってよく、1個以上のヒドロキシまたは C_{1-22} アルコキシ基で置換されていてもよく、ここで、該化合物は加水分解して天然または非天然の飽和または不飽和脂肪酸の残基を形成し；

R_2 は、Hまたは $-C_{1-6}$ アルキルであり；

R_3 は、Hまたは $-C_{1-6}$ アルキルである]

で示される化合物の有効量を含む持続放出または遅延放出のための医薬組成物。

【請求項2】

遊離形態または医薬上許容される塩形態の式Iで示される化合物がポリマーマトリックスに分散または溶解されている、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】

ポリマーマトリックスが、ヒドロキシ脂肪酸およびその誘導体のポリエステル、または α -シアノアクリル酸アルキルのポリマー、ポリアルキレンオキサレート、ポリ(オルト)エステル、ポリカーボネート、ポリオルトカーボネート、ポリアミノ酸、ヒアルロン酸エステル、およびそれらの混合物から選択される1種類以上のポリマーを含む、請求項1または2記載の医薬組成物。

【請求項4】

ポリマーマトリックスが、ポリ(脂肪族カルボン酸)、コポリオキサレート、ポリカプロラクトン、ポリジオキソノン、ポリ(オルトカーボネート)、ポリ(アセタール)、ポリ(乳酸-カプロラクトン)、ポリオルトエステル、ポリ(グリコール酸-カプロラクトン)、ポリ酸無水物、アルブミン、カゼイン、ワックス、モノステアリン酸グリセロールおよびジステアリン酸グリセロールから選択される1種類以上のポリマーを含む、請求項1または2記載の医薬組成物。

【請求項5】

ポリマーマトリックスが、ポリラクチド、ポリd,l-ラクチド、ポリグリコリド、ポリ(グリコール酸)、ポリ-D,L-乳酸、ポリ-L-乳酸、およびそれらのいずれかのコポリマーから選択される1種類以上のポリマーを含む、請求項1または2記載の医薬組成物。

【請求項 6】

ポリマーマトリックスが、ポリ(D, L-ラクチド-ε-グリコリド)を含む、請求項 5 記載の医薬組成物。

【請求項 7】

ポリマーマトリックスが、PLGA 50:50、PLGA 75:25、PLGA 85:15、PLGA 90:10、またはそれらの組合せを含む、請求項 5 または 6 記載の医薬組成物。

【請求項 8】

ポリマーマトリックス中の式 I で示される化合物が、医薬上許容される希釈剤または担体と混合されている、請求項 1～7 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 9】

式 I で示される化合物が、ポリマーマトリックスの分解により放出され、式 I で示される化合物が、最長 180 日間、または約 14 日間～約 180 日間、または約 30 日間、または約 60 日間、または約 90 日間にわたって放出されてもよい、請求項 1～8 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 10】

注射用に製剤化されている、請求項 1～9 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 11】

式 I で示される化合物の有効量が、約 100 mg/月～約 600 mg/月、または 150 mg/月～300 mg/月である、請求項 1～10 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 12】

ポリマーマトリックスを含むポリーマイクロスフェアを含む持効性注射用製剤である、請求項 1～11 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 13】

ポリーマイクロスフェアが、ポリマーマトリックスに分散、溶解またはカプセル化されている式 I で示される化合物の有効量を含む、請求項 12 記載の医薬組成物。

【請求項 14】

ポリマーマトリックスが、ポリ(D, L-ラクチド-ε-グリコリド)ポリマー (PLGA) を含む、請求項 13 記載の医薬組成物。

【請求項 15】

PLGA が、カルボン酸またはカルボン酸エステル末端基のいずれかを有する約 75:25 PLA/PLG である、請求項 14 記載の医薬組成物。

【請求項 16】

各マイクロスフェアに分散、溶解またはカプセル化されている式 I で示される化合物の量が、平均して、各マイクロスフェアの約 5 重量%～約 50 重量%である、請求項 14 または 15 記載の医薬組成物。

【請求項 17】

各マイクロスフェアに分散、溶解またはカプセル化されている式 I で示される化合物の量が、平均して、各マイクロスフェアの約 20 重量%～約 40 重量%である、請求項 14 または 15 記載の医薬組成物。

【請求項 18】

6 か月未満、または 4 か月未満、または 3 か月未満、または 2 か月未満、または 1 か月未満でポリーマイクロスフェアが完全に分解して式 I で示される化合物を放出する、請求項 14～17 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 19】

筋肉注射、腹腔内注射、クモ膜下腔内注射、硬膜外注射または皮下注射用に製剤化されている、請求項 14～18 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 20】

筋肉注射または皮下注射用に製剤化されている、請求項 14～18 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

さらに、抗酸化剤を、式 I で示される化合物の酸化を阻害するかまたは低下させるのに有効な量で含む、請求項 1 4 ～ 1 7 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

抗酸化剤が、ブチル化ヒドロキシトルエンまたはブチル化ヒドロキシアニソールである、請求項 2 1 記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

式 I で示される化合物が、
 X が $-O-$ 、 $-NH-$ または $-N(CH_3)-$ であり；
 Y が $-O-$ 、 $-C(H)(OH)-$ 、 $-C(H)(OR_1)-$ または $-C(O)-$ であり；
 R_1 が $-C(O)-C_{1-21}$ アルキルであり、これが、飽和または不飽和であってよく、1 個以上のヒドロキシまたは C_{1-22} アルコキシ基で置換されていてもよく、ここで、該化合物が加水分解して、天然または非天然の飽和または不飽和脂肪酸の残基を形成する、遊離形態または医薬上許容される塩形態の化合物である、請求項 1 ～ 2 2 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

式 I で示される化合物が、
 X が $-O-$ であり、Y が $-C(H)(OH)-$ であるか、
 X が $-NH-$ であり、Y が $-C(H)(OH)-$ であるか、
 X が $-N(CH_3)-$ であり、Y が $-C(H)(OH)-$ であるか、
 X が $-O-$ であり、Y が $-C(O)-$ であるか、
 X が $-O-$ であり、Y が $-O-$ であるか、
 X が $-N(CH_3)-$ であり、Y が $-C(O)-$ であるか、
 X が $-N(CH_3)-$ であり、Y が $-O-$ であるか、
 X が $-NH-$ であり、Y が $-C(O)-$ であるか、
 X が $-NH-$ であり、Y が $-O-$ であるか、
 X が $-N(CH_3)-$ であり、Y が $-C(H)(OR_1)-$ であるか、
 X が $-NH-$ であり、Y が $-C(H)(OR_1)-$ であるか、
 X が $-O-$ であり、Y が $-C(H)(OR_1)-$ であるか、
 X が $-O-$ であり、Y が $-C(CH_3)(OH)-$ であるか、
 X が $-NH-$ であり、Y が $-C(CH_3)(OH)-$ であるか、
 X が $-N(CH_3)-$ であり、Y が $-C(CH_3)(OH)-$ である
 式 I で示される化合物からなる群から選択される、請求項 1 ～ 2 3 いずれか 1 項記載の 医薬組成物。

【請求項 2 5】

X が $-N(CH_3)-$ であり、Y が $-C(O)-$ または $-C(H)(OH)-$ である、請求項 1 ～ 2 4 いずれか 1 項記載の 医薬組成物。

【請求項 2 6】

X が $-N(CH_3)-$ であり、Y が $-C(O)-$ である、請求項 1 ～ 2 5 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

式 I で示される化合物が遊離形態である、請求項 2 6 記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

式 I で示される化合物が医薬上許容される塩形態である、請求項 2 6 記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

式 I で示される化合物がトルエンスルホン酸付加塩形態である、請求項 2 8 記載の医薬組成物。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/20 (2006.01)		A 6 1 P 25/20		
A 6 1 P 25/24 (2006.01)		A 6 1 P 25/24		
A 6 1 P 25/28 (2006.01)		A 6 1 P 25/28		
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 2 1	

(31)優先権主張番号 62/032,326

(32)優先日 平成26年8月1日(2014.8.1)

(33)優先権主張国 米国(US)

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

(72)発明者 キンバリー・バノーバー

アメリカ合衆国10016ニューヨーク州ニューヨーク、イースト・トウェンティナインス・スト
リート430番、スウィート900、イントラセルラー・セラピーズ・インコーポレイテッド内

(72)発明者 リ・ボン

アメリカ合衆国10016ニューヨーク州ニューヨーク、イースト・トウェンティナインス・スト
リート430番、スウィート900、イントラセルラー・セラピーズ・インコーポレイテッド内

(72)発明者 シャロン・メイツ

アメリカ合衆国10016ニューヨーク州ニューヨーク、イースト・トウェンティナインス・スト
リート430番、スウィート900、イントラセルラー・セラピーズ・インコーポレイテッド内

(72)発明者 ロバート・デイビス

アメリカ合衆国10016ニューヨーク州ニューヨーク、イースト・トウェンティナインス・スト
リート430番、スウィート900、イントラセルラー・セラピーズ・インコーポレイテッド内

(72)発明者 ローレンス・ピー・ウェノグル

アメリカ合衆国10016ニューヨーク州ニューヨーク、イースト・トウェンティナインス・スト
リート430番、スウィート900、イントラセルラー・セラピーズ・インコーポレイテッド内

Fターム(参考) 4C076 AA12 BB11 CC01 EE24M FF31

4C084 AA19 NA05 ZA052 ZA122 ZA182 ZC412 ZC422 ZC751

4C086 AA01 AA02 CB09 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 MA17 MA35

MA37 MA52 MA66 NA05 NA14 ZA05 ZA12 ZA15 ZA18 ZC75