

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-544850
(P2013-544850A)

(43) 公表日 平成25年12月19日(2013.12.19)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 31/403 (2006.01)	A 61 K 31/403	4 C 076
A61P 25/24 (2006.01)	A 61 P 25/24	4 C 084
A61K 45/00 (2006.01)	A 61 K 45/00	4 C 086
A61K 9/12 (2006.01)	A 61 K 9/12	
A61K 9/22 (2006.01)	A 61 K 9/22	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 85 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-542235 (P2013-542235)	(71) 出願人	505166502 ユーシミクス バイオサイエンス, インク .
(86) (22) 出願日	平成23年12月2日 (2011.12.2)		アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 O 2 1 4 1, ケンブリッジ, スイート S 1 - 3, ソーンダイク ストリート 4 3
(85) 翻訳文提出日	平成25年8月2日 (2013.8.2)	(74) 代理人	110000659 特許業務法人広江アソシエイツ特許事務所
(86) 國際出願番号	PCT/US2011/063193	(72) 発明者	マッキニー, アンソニー, アレキサンダー アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 0 1 4 デル マー, ピー. オー. ボックス 2 3 3 4
(87) 國際公開番号	W02012/075473		
(87) 國際公開日	平成24年6月7日 (2012.6.7)		
(31) 優先権主張番号	61/419,769		
(32) 優先日	平成22年12月3日 (2010.12.3)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】モノアミン神経伝達物質によって影響を受ける病態の処置における (+) - 1 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンの調製および使用

(57) 【要約】

本発明は、(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン、ならびに(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および/またはプロドラッグ、ならびにモノアミン神経伝達物質によって影響を受ける病態の処置(難治性の個体の処置を含む)におけるそれらの単独使用またはそれらとさらなる精神治療組成物との併用に関する。

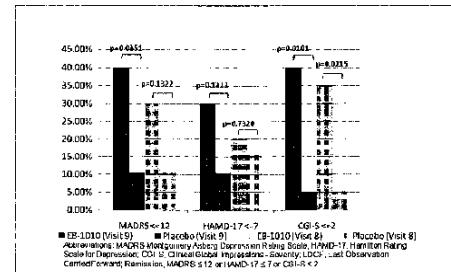


Figure 5

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒトにおける鬱病を処置するための方法であって、(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンまたはその製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグを含む(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン薬剤の有効量を含む医薬組成物を、鬱病の処置を必要とするヒトに投与することを含み、(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンまたはその製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグが、対応する(-)鏡像異性体を実質的に含まない、方法。10

【請求項 2】

医薬組成物がさらなる精神治療薬をさらに含み、さらなる精神治療薬が、抗鬱薬、抗精神病薬、抗痙攣薬 (anti - convulsant) または抗不安薬である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

さらなる精神治療薬が、三環系抗鬱薬、特定のモノアミンの再取り込み阻害薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、選択的ノルエピネフリンもしくはノルアドレナリン再取り込み阻害薬、選択的ドーパミン再取り込み阻害薬、複数のモノアミンの再取り込み阻害薬、モノアミン酸化酵素阻害薬、非定型抗鬱薬、非定型抗精神病薬、抗痙攣薬またはオピエートアゴニストである、請求項 2 に記載の方法。20

【請求項 4】

(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンまたはその製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグが、2% w / w 以下の対応する(-)鏡像異性体を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンまたはその製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグが、1% w / w 以下の対応する(-)鏡像異性体を有する、請求項 1 に記載の方法。30

【請求項 6】

(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン薬剤が、その他のその幾何異性体、光学異性体および多形異性体を実質的に含まない結晶形(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンの酸付加塩の多形体 A である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

酸付加塩が塩酸塩である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン薬剤が、その他のその幾何異性体、光学異性体および多形異性体を実質的に含まない結晶形(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンの酸付加塩の多形体 B である、請求項 1 に記載の方法。40

【請求項 9】

酸付加塩が塩酸塩である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン薬剤が、その他のその幾何異性体、光学異性体および多形異性体を実質的に含まない結晶形(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンの酸付加塩の多形体 C である、請求項 1 に記載の方法。50

【請求項 1 1】

酸付加塩が塩酸塩である、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 2】

(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン薬剤が溶媒和物である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン薬剤が、約 10 mg ~ 約 300 mg の量で前記経口単位剤形中に存在する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 4】

有効量が、鬱症状を軽減するのに有効である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 5】

有効量が、モンゴメリーアスベルグ鬱病評価尺度のヒトのスコアを 12 以下に減少させるのに有効である、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

有効量が、ハミルトン鬱病評価尺度のヒトのスコアを 7 以下に減少させるのに有効である、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 7】

有効量が、臨床全般印象改善度スコアのヒトのスコアを 2 以下に減少させるのに有効である、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 8】

鬱病の処置を必要とするヒトが、以前のその他の抗鬱薬治療に反応していない、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 9】

その他の抗鬱薬が選択的セロトニン再取り込み阻害薬である、請求項 1 8 に記載の方法。

。

【請求項 2 0】

選択的セロトニン再取り込み阻害薬がシタロプラムである、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

モノアミン神経伝達物質レベルを増加させるための方法であって、(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンまたはその製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグを含む(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン薬剤の有効量を、モノアミン神経伝達物質レベルの増加を必要とする個体に投与することを含み、(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンまたはその製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグが、対応する(-) 鏡像異性体を実質的に含まない、方法。

【請求項 2 2】

生体アミンの再取り込みを選択的に阻害する方法であって、(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンまたはその製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグを含む(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン薬剤の有効量を、生体アミンレベルの増加を必要とする個体に投与することを含み、(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンまたはその製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグが、対応する(-) 鏡像異性体を実質的に含まない、方法。

【請求項 2 3】

ヒトにおける鬱病を処置するための方法であって、(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフ

10

20

30

40

50

エニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンまたはその製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシリ化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグを含む (+) - 1 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン薬剤の有効量を含む医薬組成物を、鬱病の処置を必要とするヒトに投与することを含み、(+) - 1 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンまたはその製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシリ化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグが、対応する (-) 鏡像異性体を実質的に含まず、鬱病の処置を必要とするヒトが、鬱病について以前に処置されている、方法。

【請求項 24】

医薬組成物がさらなる精神治療薬をさらに含み、さらなる精神治療薬が、抗鬱薬、抗精神病薬、抗痙攣薬 (anti - convulsant) または抗不安薬である、請求項 23 に記載の方法。 10

【請求項 25】

さらなる精神治療薬が、三環系抗鬱薬、特定のモノアミンの再取り込み阻害薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、選択的ノルエピネフリンもしくはノルアドレナリン再取り込み阻害薬、選択的ドーパミン再取り込み阻害薬、複数のモノアミンの再取り込み阻害薬、モノアミン酸化酵素阻害薬、非定型抗鬱薬、非定型抗精神病薬、抗痙攣薬またはオピエートアゴニストである、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

(+) - 1 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンまたはその製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシリ化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグが、2% w / w 以下の対応する (-) 鏡像異性体を有する、請求項 23 に記載の方法。 20

【請求項 27】

(+) - 1 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンまたはその製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシリ化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグが、1% w / w 以下の対応する (-) 鏡像異性体を有する、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 28】

(+) - 1 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン薬剤が、その他のその幾何異性体、光学異性体および多形異性体を実質的に含まない結晶形 (+) - 1 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンの酸付加塩の多形体 A である、請求項 23 に記載の方法。 30

【請求項 29】

酸付加塩が塩酸塩である、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

(+) - 1 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン薬剤が、約 10 mg ~ 約 300 mg の量で前記経口単位剤形中に存在する、請求項 23 に記載の方法。 40

【請求項 31】

有効量が、鬱症状を軽減するのに有効である、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 32】

有効量が、モンゴメリーアスベルグ鬱病評価尺度のヒトのスコアを 12 以下に減少させるのに有効である、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

有効量が、ハミルトン鬱病評価尺度のヒトのスコアを 7 以下に減少させるのに有効である、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 34】

有効量が、臨床全般印象改善度スコアのヒトのスコアを 2 以下に減少させるのに有効である、請求項 31 に記載の方法。 50

【請求項 3 5】

ヒトにおける鬱病を処置するための方法であって、(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンまたはその製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグを含む(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン薬剤の有効量を含む医薬組成物を、鬱病の処置を必要とするヒトに投与することを含み、(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンまたはその製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグが、対応する(-) 鏡像異性体を実質的に含まず、鬱病の処置を必要とするヒトが、過去の鬱病処置過程に対して以前は難治性であった方法。

10

【請求項 3 6】

医薬組成物がさらなる精神治療薬をさらに含み、さらなる精神治療薬が、抗鬱薬、抗精神病薬、抗痙攣薬 (a n t i - c o n v l u s a n t) または抗不安薬である、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 7】

さらなる精神治療薬が、三環系抗鬱薬、特定のモノアミンの再取り込み阻害薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、選択的ノルエピネフリンもしくはノルアドレナリン再取り込み阻害薬、選択的ドーパミン再取り込み阻害薬、複数のモノアミンの再取り込み阻害薬、モノアミン酸化酵素阻害薬、非定型抗鬱薬、非定型抗精神病薬、抗痙攣薬またはオピエートアゴニストである、請求項 3 6 に記載の方法。

20

【請求項 3 8】

(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンまたはその製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグが、2 % w / w 以下の対応する(-) 鏡像異性体を有する、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 9】

(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンまたはその製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグが、1 % w / w 以下の対応する(-) 鏡像異性体を有する、請求項 3 5 に記載の方法。

30

【請求項 4 0】

(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン薬剤が、その他のその幾何異性体、光学異性体および多形異性体を実質的に含まない結晶形(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンの酸付加塩の多形体 A である、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 4 1】

酸付加塩が塩酸塩である、請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 2】

(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン薬剤が、約 10 m g ~ 約 300 m g の量で前記経口単位剤形中に存在する、請求項 3 5 に記載の方法。

40

【請求項 4 3】

有効量が、ヒトにおける鬱症状を軽減するのに有効である、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 4 4】

有効量が、モンゴメリーアスベルグ鬱病評価尺度のヒトのスコアを 12 以下に減少させるのに有効である、請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 5】

有効量が、ハミルトン鬱病評価尺度のヒトのスコアを 7 以下に減少させるのに有効である、請求項 4 3 に記載の方法。

50

【請求項 4 6】

有効量が、臨床全般印象改善度スコアのヒトのスコアを 2 以下に減少させるのに有効である、請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 7】

ヒトが、抗鬱薬による処置に対して難治性であり、抗鬱薬が、三環系抗鬱薬、特定のモノアミンの再取り込み阻害薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、選択的ノルエピネフリンもしくはノルアドレナリン再取り込み阻害薬、選択的ドーパミン再取り込み阻害薬、ノルエピネフリン - ドーパミン再取り込み阻害薬、モノアミン酸化酵素阻害薬、非定型抗鬱薬、非定型抗精神病薬、抗痙攣薬またはオピエートアゴニストである、請求項 3 5 に記載の方法。

10

【請求項 4 8】

抗鬱薬が選択的セロトニン再取り込み阻害薬である、請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 4 9】

個体が、以前の処置過程に反応しなかった、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 5 0】

個体が、以前の処置過程により寛解を達成しなかった、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 5 1】

個体が、以前の処置過程による耐え難い副作用を有していた、請求項 3 5 に記載の方法。

。

【請求項 5 2】

副作用が、性機能障害、体重増加、不眠症、口渴、便秘、吐き気および嘔吐、目まい、記憶喪失、興奮、不安、鎮静、頭痛、尿閉または腹痛、である、請求項 5 1 に記載の方法。

20

【請求項 5 3】

鬱病を処置する方法であって、(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンまたはその製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシリ化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグを含む (+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン薬剤を含む薬剤の有効量を、処置を必要とするヒトに投与することを含み、(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンまたはその製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシリ化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグが、対応する (-) 鏡像異性体を実質的に含まず、当該薬剤の投与が、バランスの取れたトリプル再取り込み阻害薬を含む組成物の投与よりも少ない副作用を引き起こす、方法。

30

【請求項 5 4】

副作用がノルアドレナリン作動性副作用である、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 5】

ノルアドレナリン作動性副作用が、心拍数の実質的な上昇または血圧の実質的な増加である、請求項 5 4 に記載の方法。

40

【請求項 5 6】

副作用がドーパミン作動性副作用である、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 7】

副作用が、吐き気、嘔吐または軽躁病である、請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 8】

(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン薬剤が、バランスの取れたトリプル再取り込み阻害薬と比較して改善された抗鬱効果を有する、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 9】

同じ投与量の薬剤が、バランスの取れたトリプル再取り込み阻害薬の 50 % 未満の副作用を有する、請求項 5 3 に記載の方法。

50

【請求項 6 0】

同じ投与量の薬剤が、バランスの取れたトリプル再取り込み阻害薬の 20 % 未満のドーパミン作動性副作用を有する、請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 6 1】

請求項 1 ~ 6 0 に記載の方法のいずれかに使用するための、(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン薬剤。

【請求項 6 2】

請求項 1 ~ 6 0 に記載の方法のいずれかに使用するための、(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン薬剤を含む医薬組成物。

【請求項 6 3】

処置抵抗性鬱病の処置に使用するための、(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン薬剤。

【請求項 6 4】

以前の鬱病の処置に対して難治性であった個体の処置に使用するための、(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン薬剤。

【請求項 6 5】

ヒトにおける鬱病を処置するための方法であって、(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンまたはその製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグを含む(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン薬剤の有効量の持続放出剤形を含む医薬組成物を、鬱病の処置を必要とするヒトに投与することを含み、(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンまたはその製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグが、対応する(-) 鏡像異性体を実質的に含まない、方法。

【請求項 6 6】

持続放出剤形が延長放出製剤である、請求項 6 5 に記載の方法。

【請求項 6 7】

延長放出製剤が、(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン薬剤と、持続放出性のビヒクル、マトリックス、結合剤またはコーティング材料とと一緒に含む、請求項 6 6 に記載の方法。

【請求項 6 8】

持続放出性ビヒクルが、局所製剤、ポリマー、エアロゾル粒子、微粒子、マイクロカプセル、マイクロスフェア、小型錠剤、多成分製剤、薬物放出脂質、浸透圧剤形または薬物放出ワックスである、請求項 6 7 に記載の方法。

【請求項 6 9】

持続放出性ビヒクルがヒドロキシプロピルメチルセルロースポリマーである、請求項 6 7 に記載の方法。

【請求項 7 0】

持続放出剤形が、延長放出性の装置またはスプレーによって送達される(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン薬剤を含む、請求項 6 5 に記載の方法。

【請求項 7 1】

延長放出装置が、局所装置、インプラント、吸入器、噴霧器または乾燥粉末である、請求項 7 0 に記載の方法。

【請求項 7 2】

延長放出装置が、経皮パッチを含む局所装置である、請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 7 3】

ヒトにおける鬱病を処置するための方法であって、約 25 ~ 200 mg の有効成分の(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンま

10

20

30

40

50

たはその製薬学的に許容し得る塩と、組成物の約30重量%～50重量%の量の製薬学的に許容し得る担体と、組成物の約15重量%～45重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースの親水性徐放ポリマーマトリックスとを含む経口単位剤形組成物を、鬱病の処置を必要とするヒトに投与することを含み、前記単位投与量が1日1回～2回、前記患者に経口投与される、方法。

【請求項74】

前記剤形が錠剤である、請求項73に記載の方法。

【請求項75】

ポリマーマトリックスヒドロキシプロピルメチルセルロースが、組成物の約25重量%～35重量%の量で存在する、請求項74に記載の方法。

10

【請求項76】

前記ポリマーマトリックスが、約100～約100,000cpsの粘度を有する、請求項75に記載の組成物。

【請求項77】

担体がセルロースおよびデンプンである、請求項74に記載の方法。

【請求項78】

前記単位投与量が1日1回投与される、請求項74に記載の方法。

【請求項79】

有効成分が、約100mgの量で単位剤形中に存在する、請求項74に記載の方法。

20

【請求項80】

約25～200mgの有効成分の(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンまたはその製薬学的に許容し得る塩と、組成物の約30重量%～50重量%の製薬学的に許容し得る担体と、組成物の約15重量%～約45重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースの親水性徐放ポリマーマトリックスとを含む組成物を含む、経口単位剤形。

【請求項81】

前記組成物が錠剤の形態である、請求項80に記載の経口単位剤形。

【請求項82】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースポリマーマトリックスが、この組成物の約25重量%～35重量%の量で存在する、請求項81に記載の単位剤形。

30

【請求項83】

前記ポリマーマトリックスが、約100～約100,000cpsの粘度を有する、請求項81に記載の単位剤形。

【請求項84】

担体がセルロースおよびデンプンである、請求項81に記載の単位剤形。

【請求項85】

前記有効成分が100mgの量で存在する、請求項72に記載の単位剤形。

【請求項86】

前記有効成分が(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンのHCl塩の形態である、請求項85に記載の単位剤形。

40

【請求項87】

前記錠剤が、ヒト被験者に投与されると前記有効成分の(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンを24時間にわたって放出する、請求項81に記載の単位剤形。

【請求項88】

前記錠剤が、持続的またはほぼ持続的な速度で、前記有効成分を24時間放出する、請求項87に記載の単位剤形。

【請求項89】

前記錠剤が、投与後に持続的またはほぼ持続的な速度で、前記有効成分を約2～約24時間放出する、請求項87に記載の単位剤形。

50

【請求項 9 0】

前記錠剤が、投与後に持続的またはほぼ持続的な速度で、前記有効成分を約2～約12時間放出する、請求項87に記載の単位剤形。

【請求項 9 1】

前記有効成分の約65%～100%が、24時間の期間終了までに放出される、請求項87に記載の単位剤形。

【請求項 9 2】

前記有効成分の約55%～70%が、投与後12時間までに放出される、請求項87に記載の単位剤形。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】**【0001】****関連出願**

本出願は、2010年12月3日に出願された米国仮特許出願第61/419,769号の優先権の利益を主張するものであり、その開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、モノアミン神経伝達物質再取り込みの選択的阻害に関する。具体的には、本発明は、(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンならびに(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および/またはプロドラッグ、ならびにモノアミン神経伝達物質によって影響を受ける病態の処置におけるそれらの使用に関する。

20

【背景技術】**【0003】**

薬物の開発は、一般に、副作用を最小限にし、効力を増加させるために、特定の標的分子に影響を与えることに焦点を合わせている。しかしながら、癌から統合失調症に及ぶ障害の臨床研究は、種々の標的に影響を与える薬物がより有効であり得ることを示している(Frantzら、2005)。鬱病の処置において、セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬を使用することが、選択的セロトニン再取り込み阻害薬を単独で使用するよりも高い寛解率につながることが示されており(Thaseら、2001)、選択的セロトニン再取り込み阻害薬をドーパミンおよびノルエピネフリン阻害薬と組み合わせることが、選択的セロトニン再取り込み阻害薬それだけを投与するよりも有効であり得る(Tivediら、2006)。

30

【0004】

トリプル再取り込み阻害薬は、複数のモノアミン神経伝達物質の再取り込みを選択的に阻害する。具体的には、それらは、セロトニン輸送体、ノルエピネフリン輸送体およびドーパミン輸送体の作用を遮断することによって、5-ヒドロキシトリプタミン(セロトニン)、ノルエピネフリンおよびドーパミンの再取り込みを阻害する。鬱病、不安症、パニック障害、心的外傷後ストレス障害、強迫神経症、統合失調症および同類の障害、依存症、肥満症、チック障害、注意欠陥多動性障害(ADHD)、パーキンソン病、慢性痛ならびにアルツハイマー病などの種々の病態の処置に使用するための治験中のトリプル再取り込み阻害薬が幾つかある(例えば、Mcmillenら、2007; Gardnerら、2006; Tizzanoら、2008; Basileら、2007を参照のこと)。

40

【0005】

1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンは、現在治験中のトリプル再取り込み阻害薬である。それはキラリティーを示し、2個の鏡像異性体を有する。鏡像異性体は、生物学的存在に対して同じまたは異なる作用を有する可能性があり、所望のまたは任意の薬理活性が一方の鏡像異性体にしか存在しない場合であっても、多くの薬剤はラセミ体として販売されている。例えば、S(+)-メタコリン鏡像

50

異性体は、R(-)鏡像異性体よりも250倍強力である。ケタミンと併用すると、(S)-鏡像異性体は麻酔薬であるが、(R)-鏡像異性体は幻覚剤である。任意の薬物のラセミ混合物を投与することは、メタコリンの場合であれば、ラセミ混合物が鏡像異性体の一方よりも薬理学的に低活性であり得るという点、またはケタミンの場合であれば、毒性またはその他の望ましくない副作用が増加するという点で不利であり得る。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Frantz S. Drug discovery: playing dirty. *Nature*. 2005; 437: 942-3. 10

【非特許文献2】Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Emission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry*. 2001; 178: 234-41

【非特許文献3】Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, Thase ME, Quitkin F, Warden D, Ritz L, Nierenberg AA, Lebowitz BD, Biggs MM, Luther JF, Shores-Wilson K, Rush AJ; STAR*D Study Team. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*. 2006 Mar 23; 354(12): 1243-52 20

【非特許文献4】Mcmillen, B.; Shank, J.; Jordan, K.; Williams, H.; Basile, A. (2007). "Effect of DOV 102,677 on the volitional consumption of ethanol by Myers' high ethanol-prefering rat". *Alcoholism, clinical and experimental research* 31(11): 1866-1871.

【非特許文献5】Gardner, E.; Liu, X.; Paredes, W.; Giordano, A.; Spector, J.; Lepore, M.; Wu, K.; Froomowitz, M. (2006). "A slow-onset, long-duration indanamine monoamine reuptake inhibitor as a potential maintenance pharmacotherapy for psychostimulant abuse: effects in laboratory rat models relating to addiction". *Neuropharmacology* 51(5): 993-1003. 30

【非特許文献6】Tizzano, J.; Strubling, D.; Perez-Tilve, D.; Strack, A.; Frassetto, A.; Chen, R.; Fong, T.; Shearman, L. et al. (2008). "The triple uptake inhibitor (1R, 5S)-(+)-1-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride (DOV 21947) reduces body weight and plasma triglycerides in rodent models of diet-induced obesity". *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 324(3): 1111-1126. 40

【非特許文献7】Basile, A.; Janowsky, A.; Golembiowska, K.; Owalska, M.; Tam, E.; Benveniste, M.; Popik, P.; Nikiforuk, A. (2007). "Characteriza 50

tion of the antinociceptive actions of bicifadine in models of acute, persistent, and chronic pain". The Journal of pharmacology and experimental therapeutics 321 (3) : 1208 - 1225.

【非特許文献8】 Fava M., Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. Psychiatr Clin North Am. 1996; 19: 179 - 200

【非特許文献9】 Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Paulus MP, Kunovac JL, Leon AC, Mueller TI, Rice JA, Kellner MB. Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. J Affect Disord. 1998; 50 (2 - 3) : 97 - 108

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

世界保健機関によれば、鬱病は、能力的な障害の主な原因であり、世界疾病負担の4番目に多い原因である（世界保健機関）。世界中で1億2100万人を超える人々がそれに罹患している。抗鬱薬を最初に処方される患者の3分の2は、適時に寛解を得られない（Favaら、1996）。最初の処置に反応しないものについては、明確な処置プロトコールがない。残存症状は、再発、社会的および職業的な機能障害、ならびに経過慢性化のリスクの増加を伴う（Juddら、1998）。したがって、特に、初期治療に反応しなかった個体のために、鬱病、およびモノアミン神経伝達物質によって影響を受ける他の病態に使用され得る有効な薬剤を同定することについて、未充足のニーズがある。

【課題を解決するための手段】

【0008】

アンバランスなトリプル再取り込み阻害薬、すなわち以下に示される (+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンならびに (+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシリ化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および/またはプロドラッグを、トリプル再取り込み阻害薬を用いて一般に処置される障害、例えば以下に限定されないが、鬱病、不安症、パニック障害、心的外傷後ストレス障害、強迫神経症、統合失調症および同類の障害、依存症、肥満症、チック障害、注意欠陥多動性障害（ADHD）、パーキンソン病、慢性痛の状態ならびにアルツハイマー病の兆候および症状を患っている哺乳類、例えばヒトの処置のために使用する組成物および方法が、本明細書で提供される。本明細書で使用されるアンバランスは、各モノアミン輸送体に対する相対的效果を指す。本事例では、セロトニン輸送体に対して最大の活性、ノルエピネフリン輸送体に対して半分の活性、およびドーパミン輸送体に対して8分の1の活性を有するトリプル再取り込み阻害薬について言及する。対照的に、バランスの取れたトリプル再取り込み阻害薬は、3つのモノアミン輸送体のそれぞれに対して同様の活性を有するであろう。

【0009】

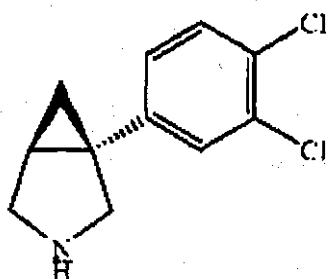
10

20

30

40

【化1】



10

(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン
【 0 0 1 0 】

本明細書で使用される (+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン薬剤は、対応する (-) 鏡像異性体、すなわち (-) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンを実質的に含まない。鏡像異性的であることに加えて、(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンは、少なくとも 3 つの多形型 (本明細書で多形体 A 、 B および C と表示される) で存在する。これらの多形体は、組み合わせて、または 1 つもしくはそれ以上のその他の多形型を実質的に含まない形態で医薬組成物に使用され得る。

20

【 0 0 1 1 】

さらに、(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンは、製薬学的に許容し得る活性塩、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および / またはプロドラッグの形態であり得る。例えば、多くの薬理活性有機化合物は、通常、組み込まれた第 2 の外来分子、特に溶媒分子を主要な薬理活性化合物の結晶構造に結晶化して、疑似多形を形成させる。第 2 の分子が溶媒分子である場合、疑似多形は、溶媒とも称され得る。また、製薬学的に許容し得る形態としては、塩酸塩などの無機酸付加塩および有機酸付加塩が挙げられ得る。

30

【 0 0 1 2 】

(±) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンに関するさらなる背景情報、例えば結合試験は、例えば、米国特許第 4 , 435 , 419 号明細書、国際公開第 20040466457 号パンフレット、国際公開第 2007127396 号パンフレット、国際公開第 02066427 号パンフレット、国際公開第 2006023659 号パンフレット、米国特許出願第 11 / 740 , 667 号明細書および米国特許第 6 , 372 , 919 号明細書 (これらはそれぞれ、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる) に見られ得る。

40

【 0 0 1 3 】

また、さらなるまたは第 2 の精神治療薬と、(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン薬剤 ((+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンならびに (+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および / またはプロドラッグを含む) とを組み合わせて使用する組み合せ組成物および協調的な処置手段が、本明細書で提供される。本明細書における組成物および方法に使用するのに適切な第 2 の精神治療薬としては、以下に限定されないが、抗痙攣薬、精神安定薬、抗精神病薬、抗不安薬、ベンゾジアゼピン系薬、カルシウムチャネル遮断薬、抗炎症薬および抗鬱薬の一般的なクラスからの薬物が挙げられる (例えば、概説については、 R . J . Bal des sardin in Goodman & Gilman ' s The Pharmacological Basis of Therapeutics , 11th Edit 50

ion, Chapters 17 and 18, McGraw-Hill, 2005を参照のこと)。例示的な抗鬱薬としては、例えば、三環系抗鬱薬(TCA)、特定のモノアミンの再取り込み阻害薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、選択的ノルエピネフリンもしくはノルアドレナリン再取り込み阻害薬、選択的ドーパミン再取り込み阻害薬、ノルエピネフリン・ドーパミン再取り込み阻害薬、セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬、複数のモノアミンの再取り込み阻害薬、モノアミン酸化酵素阻害薬、非定型抗鬱薬、非定型抗精神病薬、抗痙攣薬またはオピエートアゴニストが挙げられる。

【0014】

(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤((+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンならびに(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および/またはプロドラッグ)の使用が、モノアミン神経伝達物質または生体アミンによって影響を受ける障害、具体的には、ドーパミンおよび/またはノルエピネフリンおよび/またはセロトニンの再取り込みを阻害することによって軽減される障害を処置、予防、軽減または緩和するのに有効であることが、本明細書で示される。このような病態としては、以下に限定されないが、鬱病、不安症、パニック障害、心的外傷後ストレス障害、強迫神経症、統合失調症および同類の障害、肥満症、チック障害、ADHD、薬物乱用障害、パーキンソン病、慢性痛の状態ならびにアルツハイマー病が挙げられる。本発明の組成物の使用は、モノアミン神経伝達物質レベルを増加させ得るか、ならびに/またはモノアミン神経伝達物質および/もしくは生体アミンの再取り込みを選択的に阻害し得る。

10

20

30

40

50

【0015】

(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン(Skolnickら、2003)のそれぞれ約1:2:8というアンバランスなセロトニン・ノルエピネフリン・ドーパミン再取り込み阻害比により、同様の投与量のバランスの取れたトリプル再取り込み阻害薬または異なる阻害比のアンバランスなトリプル再取り込み阻害薬で見られるドーパミン作動性副作用またはノルエピネフリン副作用(例えば、心拍数の上昇、血圧の増加、胃腸(吐き気/嘔吐および便秘/下痢)影響、口渴、不眠症、不安症、軽躁病)を引き起こさずに、より多くの投与量の(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンを使用することが可能になる。

【0016】

予想外のことには、本明細書における組成物はまた、モノアミン神経伝達物質によって影響を受ける障害、特に鬱病について以前に1回またはそれ以上処置された個体の処置にも有用である。(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤は、モノアミン神経伝達物質によって影響を受ける障害についての以前の処置に対して難治性であった個体、すなわち、少なくとも1つのその他の処置、具体的には抗鬱薬、例えば以下に限定されないが、三環系抗鬱薬(TCA)、特定のモノアミンの再取り込み阻害薬、シタロプラムなどの選択的セロトニン再取り込み阻害薬、選択的ノルエピネフリンもしくはノルアドレナリン再取り込み阻害薬、セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬、選択的ドーパミン再取り込み阻害薬、ノルエピネフリン・ドーパミン再取り込み阻害薬、複数のモノアミンの再取り込み阻害薬、モノアミン酸化酵素阻害薬、非定型抗鬱薬、非定型抗精神病薬、抗痙攣薬、抗炎症薬またはオピエートアゴニストに対して反応しなかったか、または満足に反応しなかった個体の処置において、予想外の有効性を示した。個体は、任意の理由により、以前の処置に対して難治性であった場合でもよい。幾つかの実施形態において、難治性の個体は、以前の処置に対して反応しなかったか、または十分に反応していなくてもよい。一実施形態において、難治性の個体は、処置抵抗性の鬱病を有し得る。その他の実施形態において、難治性の個体は、初期処置に対して反応していてもよいが、処置による寛解を見ることができなくてもよい。幾つかの実

施形態において、難治性の個体は、副作用、例えば以下に限定されないが、性機能障害、体重増加、不眠症、口渴、便秘、吐き気および嘔吐、目まい、記憶喪失、興奮、不安、鎮静、頭痛、尿閉または腹痛などの薬剤不耐症が原因で、薬剤を服用し続けることができなかつた場合でもよい。不満足な反応または反応の失敗は、患者による自己報告、臨床的観察および鬱病評価尺度などの一般に使用される任意の手段によって決定され得る。

【0017】

(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン薬剤 ((+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンならびに (+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および / またはプロドラッグを含む) を含む医薬組成物を有効量で投与することは、鬱病評価尺度、例えば以下に限定されないが、モンゴメリーアスペルグ鬱病評価尺度 (M A D R S) 、ハミルトン鬱病評価尺度 (H A M D - 1 7) 、臨床全般印象重症度尺度 (C G I - S) および臨床全般印象改善度尺度 (C G I - I) の個体スコアを改善するのに有効であろう。幾つかの実施形態において、本明細書で企図される医薬組成物の投与は、個体を寛解するのに十分であろう。寛解は、種々の方法のいずれかによつて測定され得、例えば、鬱病からの寛解は、12以下のM A D R S スコア、7以下のH A M D - 1 7 スコアまたは2以下のC G I - S スコアにより決定され得る。

10

【0018】

本発明にしたがつて、モノアミン神経伝達物質によって影響を受ける障害、特に鬱病を処置するのに有効な量の有効成分の (+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン薬剤 ((+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンならびに (+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および / またはプロドラッグを含む) を長時間持続放出性送達または徐放性送達するための剤形を開発した。本発明にしたがつて、有効成分は、約 25 mg ~ 約 200 mg 、1日1回または2回、経口単位剤形という投薬計画を用いることによって鬱病の持続的軽減を提供するのに有効な量で投与され得、前記経口単位剤形は、その組成としてこの量の有効成分と、組成物の 30 重量 % ~ 50 重量 % の製薬学的に許容し得る担体と、組成物の約 15 重量 % ~ 45 重量 % のヒドロキシプロピルメチルセルロースの徐放マトリックスとを含み、担体および有効成分は、徐放マトリックス中に分散している。

20

30

【0019】

本発明は、詳細な説明および実施例を参照することによってより十分に理解され得るが、これらは、本発明の非限定的な実施形態を例示するためのものである。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】6週間の二重盲検試験および処置後1週間ににおいて、E B - 1 0 1 0 ((+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン) で処置した場合に、プラセボと比較してモンゴメリーアスペルグ鬱病評価尺度の患者のスコアが減少したことを示すグラフである (修正包括解析、n = 56) (混合効果モデル反復測定法 (M M R M) 最小二乗 (L S) 平均) 。

40

【図2】6週間の二重盲検試験および処置後1週間ににおいて、E B - 1 0 1 0 ((+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン) による処置が、プラセボと比較してハミルトン鬱病評価尺度 (H A M - D) の減少をもたらしたことを示すグラフである (修正包括解析、n = 56) (M M R M L S 平均) 。

【図3】6週間の二重盲検試験および処置後1週間ににおいて、E B - 1 0 1 0 ((+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン) による処置が、臨床全般印象改善度尺度 (C G I - I) の減少をもたらしたことを示すグラフであり、6週間の二重盲検試験および処置後1週間ににおいて、患者の状態が改善したことを

50

示している（修正包括解析、n = 56）（MMRM LS平均）。

【図4】6週間の二重盲検試験および処置後1週間ににおいて、臨床全般印象重症度（CGI-S）尺度を使用して測定した場合に、EB-1010（（+）-1-（3,4-ジクロロフェニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン）で処置した患者の状態が、プラセボと比較して改善したことを示すグラフである（修正包括解析、n = 56）（MMRM LS平均）。

【図5】臨床全般印象重症度（CGI-S）尺度によって測定した場合に、EB-1010（（+）-1-（3,4-ジクロロフェニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン）による処置が、プラセボによる処置よりも有意に高い対応率をもたらしたことを示すグラフである（時系列データの欠測に最直前のデータを補完する方法（LOCF））。

【図6】6週間の二重盲検試験および処置後1週間ににおいて、EB-1010（（+）-1-（3,4-ジクロロフェニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン）による処置が、プラセボと比較して、MADRS快感消失（adhedonia）因子スコアの統計的に有意な改善をもたらしたことを示すグラフである（修正包括解析、n = 56）（MMRM LS平均）。

【図7】デロガティス性機能自己報告面接（DISF-SR）スコアが低平均ベースラインスコア対高平均ベースラインスコアに分類されたこと、およびEB-1010（（+）-1-（3,4-ジクロロフェニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン）またはプラセボで処置したものに差異がなかったこと、を示すグラフであり、EB-1010による処置は、セロトニン作動性抗鬱薬およびセロトニン作動性複合抗鬱薬で典型的に観察される性機能障害の発症を伴うものではないことを示している（LOCF）。

【発明を実施するための形態】

【0021】

例示的な実施形態の詳細な説明

モノアミン神経伝達物質によって影響を受ける病態、例えば以下に限定されないが、鬱病、不安症、パニック障害、心的外傷後ストレス障害、強迫神経症、統合失調症および同類の障害、肥満症、チック障害、依存症、注意欠陥多動性障害（ADHD）、パーキンソン病、慢性痛ならびにアルツハイマー病の処置において治療効果を提供する（±）-1-（3,4-ジクロロフェニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの鏡像異性体が、本明細書に記載される。モノアミン神経伝達物質によって影響を受ける病態、以下に限定されないが、鬱病などを予防または処置するための協調的な処置方法ならびに組み合せ薬剤組成物、剤形、パッケージおよびキットが、本明細書にさらに記載される。

【0022】

（±）-1-（3,4-ジクロロフェニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンは、トリプル再取り込み阻害薬（TRI）またはセロトニン・ノルエピネフリン・ドーパミン再取り込み阻害薬（SNDR）である。その抗鬱薬としての使用については、以前、Epsilonらの米国特許第4,435,419号明細書に記載された。それは、3種類のモノアミンの望ましいアンバランスな取り込み阻害比を有しており、セロトニンの再取り込み阻害は非常に強力であり、ノルエピネフリンおよび特にドーパミンの再取り込み阻害はより少なく、それぞれ約1:2:8の比である（[3H]セロトニン、[3H]ノルエピネフリンおよび[3H]ドーパミンの対応するヒト組換え輸送体を発現するヒト胎児腎臓（HEK）293細胞において、IC50値は、それぞれ12nM、23nMおよび96nMである）（Skolnickら、2003）。セロトニン、ノルエピネフリンおよびドーパミンのシナプス利用可能性を高めることによって作用する抗鬱薬は、セロトニンおよび/またはノルエピネフリン再取り込みのみに選択的に影響を与える抗鬱薬よりも優れている可能性があるという仮説を裏付ける前臨床証拠がある（Skolnickら、2003）。より少ないドーパミン再取り込み阻害は、ドーパミン系の過度の刺激によって引き起こされると考えられる望ましくない効果、例えば軽躁病、吐き気、不眠症または過度の喜びを求める行為を回避しながら、快感消失（主な抑鬱病における、おそらくは中脳皮質辺縁のドーパミン作動性機能低下が原因の中核症状）および認知機能障害の

10

20

30

40

50

処置において有益な効果をもたらすのに十分であると考えられている。また、アンバランスなトリプル再取り込み阻害薬が提供し得る副作用は、バランスの取れたトリプル再取り込み阻害薬よりも少なく、バランスの取れたトリプル再取り込み阻害薬または異なる阻害比を有するアンバランスなトリプル再取り込み阻害薬の使用で頻繁に見られるドーパミン作動性副作用またはノルアドレナリン作動性副作用を引き起こさずに、より高濃度のアンバランスな阻害薬、例えば(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサンを使用することを可能にする。

【0023】

以下に示される(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサンならびに(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および/またはプロドラッグを、トリプル再取り込み阻害薬を用いて一般に処置される障害、例えば以下に限定されないが、鬱病、不安症、パニック障害、心的外傷後ストレス障害、強迫神経症、統合失調症および同類の障害、依存症、肥満症、チック障害、注意欠陥多動性障害(ADHD)、パーキンソン病、慢性痛ならびにアルツハイマー病の兆候および症状を患っている哺乳類、例えばヒトの処置のために使用する組成物および方法が、本明細書で提供される。(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサンは、モノアミン神経伝達物質によって影響を受ける病態について以前に処置されたもの、具体的には、抗鬱薬治療、例えば選択的セロトニン再取り込み阻害薬治療の初期過程が失敗したものにおける鬱病を処置するのに特に有用である。

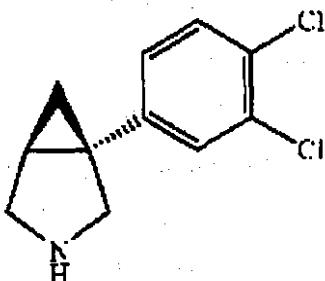
10

20

30

【0024】

【化2】



(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン

【0025】

(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサンは、このような化合物を製造するのに一般に使用される任意の手段によって製造され得る。例えば、(+) 鏡像異性体は、光学活性な試薬、基質、触媒もしくは溶媒を使用して不斉合成によって、または不斉転換によりある鏡像異性体をその他のものに変換することによって合成され得る。(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサンを製造するのに有効な手段は、米国特許出願第11/740,667号明細書(これは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)に記載されている。(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサンを製造するさらなる例示的な手段は、例えば、米国特許出願第10/920,748号明細書、米国特許出願第11/205,956号明細書;米国特許出願第12/208,284号明細書;米国特許出願第12/428,399号明細書、国際公開第20040466457号パンフレット、国際公開第2007127396号パンフレット、国際公開第02066427号パンフレット、国際公開第2006023659号パンフレットおよび米国特許第6,372,919号明細書(これらはそれぞれ、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)に見られ得る。

40

50

【0026】

あるいは、(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンは、一般に使用される任意の手段によって、(±) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンから単離され得る。(±) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンの製造方法は、例えば、米国特許第4,435,419号明細書および米国特許出願第10/920,748号明細書、米国特許出願第11/205,956号明細書；米国特許出願第12/208,284号明細書；米国特許出願第12/428,399号明細書（これらはそれぞれ、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に見られ得る。(±) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンの鏡像異性体は、鏡像異性型を分離するのに一般に使用される任意の手段、以下に限定されないがとりわけ、結晶化、キラル酸の使用、対応するキラルアミノアルコールの酸化（Berrang, B. D. ,ら、1982）、BH₃ - THFによる還元、液体クロマトグラフィー、ガス液体クロマトグラフィー、キラルカラム、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、オボムコイドカラムの使用、動電クロマトグラフィー、ある鏡像異性体を鏡像異性体特異的な試薬と反応させる選択的反応、および高度に硫酸化されたシクロデキストリンの使用などによって分離され得る。本明細書で使用される「実質的に純粋な(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン」または「鏡像異性的に純粋な(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン」という用語は、組成物が、(-) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンよりも(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンを含むことを意味する。具体的には、この組成物は、立体配置および/または光学活性によって決定した場合に、(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンの鏡像体過剰率が80%超、好ましくは90%超、より好ましくは95%超、最も好ましくは98%超であることを指す。典型的には、この組成物は、約5%w/w以下の対応する(-)鏡像異性体、より好ましくは約2%以下、より好ましくは約1%w/w以下の(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンの対応する(-)鏡像異性体を含む。

【0027】

(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンは、多形である。本発明は、1つまたはそれ以上の多形型の(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン、具体的には、米国特許出願第11/205,956号明細書、米国特許出願第12/208,284号明細書および米国特許出願第12/428,399号明細書（これらは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に開示されているA型、B型およびC型の使用を含む。

【0028】

多形型Aは、(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン酸付加塩の半水和物として特徴付けられ得る。(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン酸付加塩の多形体は、その粉末X線回折パターン（XRPD）および/またはそのラマン分光のピークで特徴付けられ得る。本明細書で報告される粉末X線回折パターン測定に使用される島津システムを含むブレッカ - ブレンター装置は、Chenら；J. Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2001; 26, 63に記載されているように、サンプル調製誤差に起因する体系的なピークシフトを示す（すべてのピークが所定の角度「2°」シフトできる）。したがって、ピーク値の任意の読み取り角度「2°」は、約(±)0.2°の誤差を有する。

【0029】

以下の表1は、約10~40ミクロンの結晶粒径を有する(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン塩酸塩の精製多形型Aの粉末

10

20

30

40

50

X線回折パターンのピークの相対強度値を示す。表1に示される相対強度(I / I_0)のパーセント値について、 I_0 は、すべての角度「 $^{\circ} 2$ 」についてXRPDによって決定されたサンプルの最大ピークの値を表し、 I は、所定の角度「 $^{\circ} 2$ 」で測定されたピーク強度の値を表す。角度「 $^{\circ} 2$ 」は回折角であり、これは入射X線と回折X線との間の角度である。

【0030】

【表1】

多形型AのXRPDピーク (° 2θ) および相対強度 (I/I₀)

A型			
° 2θ	相対強度 (I/I ₀)	° 2θ	相対強度 (I/I ₀)
4. 55	25	33. 42	9
9. 10	15	34. 24	6
13. 65	6	35. 08	15
17. 14	60	35. 65	16
17. 85	11	36. 31	14
18. 24	23	37. 11	26
18. 49	14	37. 78	9
19. 27	14	39. 85	9
19. 62	22		
21. 74	15		
21. 96	100		
22. 24	12		
23. 01	7		
24. 52	43		
24. 79	10		
26. 74	52		
27. 44	11		
27. 63	17		
28. 36	16		
28. 48	26		
29. 00	14		
29. 20	19		
29. 40	27		
29. 57	27		
30. 24	18		
31. 01	13		
31. 62	17		
32. 20	24		
32. 93	12		

【0031】

以下の表2は、約10~40ミクロンの結晶粒径を有する(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン塩酸塩の精製多形型Bの粉末X線回折パターンのピークの相対強度を示す。

【0032】

10

20

30

40

50

【表2】

多形型BのXRPDピーク (° 2θ) および相対強度 (I/I₀)

B型			
° 2θ	相対強度 (I/I ₀)	° 2θ	相対強度 (I/I ₀)
10. 50	6	32. 14	10
13. 34	12	32. 31	7
15. 58	42	32. 80	7
17. 12	6	32. 95	6
17. 36	8	33. 45	44
17. 52	26	33. 74	12
18. 21	11	35. 25	10
20. 40	7	35. 40	12
21. 35	97	35. 58	9
21. 61	17	36. 75	8
21. 93	11	37. 55	18
22. 64	6	39. 01	15
23. 04	79	39. 22	7
24. 09	6	39. 37	7
24. 52	14	39. 86	11
25. 43	96		
26. 24	53		
26. 36	73		
26. 75	11		
26. 88	7		
27. 44	6		
27. 94	12		
28. 36	20		
28. 54	30		
29. 39	10		
29. 72	9		
30. 07	7		
30. 58	8		
30. 72	100		
31. 07	14		
31. 38	12		
31. 55	7		
31. 78	12		

10

20

30

40

以下の表3は、約10～40ミクロンの結晶粒径を有する(+) - 1 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン塩酸塩の精製多形型Cの粉末X線回折パターンのピークの相対強度値を示す。

【0034】

【表3】

多形型CのXRPDピーク (° 2θ) および相対強度 (I/I₀)

C型			
° 2θ	相対強度 (I/I ₀)	° 2θ	相対強度 (I/I ₀)
5. 46	6	27. 90	54
5. 66	20	28. 14	8
6. 37	6	28. 56	32
7. 26	6	28. 74	17
8. 75	6	29. 20	6
13. 34	25	29. 72	6
13. 94	11	29. 92	26
15. 65	7	30. 54	13
16. 26	7	30. 72	19
17. 01	8	30. 96	31
17. 38	9	31. 42	7
17. 64	83	31. 68	11
17. 92	15	31. 80	15
18. 23	40	31. 97	6
19. 08	7	32. 43	21
19. 38	46	33. 26	12
19. 86	20	33. 40	15
20. 07	100	33. 64	25
21. 16	17	33. 84	18
21. 32	94	34. 11	15
21. 64	37	34. 70	11
22. 42	25	35. 07	8
22. 70	12	35. 64	11
22. 97	70	35. 91	8
23. 31	6	36. 09	21
24. 09	15	37. 80	12
24. 86	94	38. 06	6
25. 24	32	38. 17	6
25. 38	49	39. 04	6
26. 12	13	39. 23	8
26. 32	90	39. 77	7
26. 87	18		
27. 21	39		

10

20

30

40

これらの粉末 X 線回折パターンにおける所定の角度には重要な主要ピークがあり、これは、所定の各多形型に固有のものである。これらのピークは、約 10 ~ 40 ミクロンの結晶粒径を有する各多形型の X R P D パターンに存在する。これらの主要ピークのいずれかは、単独でまたは任意の区別可能な組み合わせで、1 つの多形型をその他の 2 つの多形型から区別するのに十分である。多形型 A について、多形型 A を特徴付けるこれらの主要ピークの角度「° 2」は、上記誤差を想定すると以下の通りである：17.14；19.62；21.96；24.52；および 26.74。多形型 B について、多形型 B を特徴付けるこれらの主要ピークの角度「° 2」は、上記誤差を想定すると以下の通りである：15.58；17.52；21.35；23.04；25.43；および 30.72。多形型 C について、多形型 C を特徴付けるこれらの主要ピークの角度「° 2」は、上記誤差を想定すると以下の通りである：13.34；17.64；20.07；21.32；22.97；24.86；26.32；および 27.90。これらの主要ピークのいずれも、単独でまたは任意の区別可能な組み合わせで、ある多形型をその他の多形型から区別するのに十分である。

10

20

【0036】

(+) - 1 - (3, 4 - デクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンの 3 つの多形体を特性決定する別 の方法は、ラマン分光法によるものである。ラマン分光法を実施するための手法は、Sk o o g and West, Principles of Instrumental Analysis (2nd Ed.) ; Saunders College, Philadelphia (1980) の 260 ~ 275 頁に記載されている。

【0037】

(+) - 1 - (3, 4 - デクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン塩酸塩の多形型 A、B および C について、波数 (cm⁻¹) のラマンスペクトルピーク位置は、以下の表 4 に示される。

【0038】

【表4】

多形型A、BおよびCのラマンピークリスト (ピーク>400cm⁻¹)波数のピーク位置 (cm⁻¹)

A型		B型		C型	
436	418	441	1246	1245	1135
479	446	474	1266	1278	1189
534	478	532	1279	1309	1229
549	533	648	1309	1343	1274
646	648	674	1343	1380	1309
691	676	690	1398	1398	1338
680	686	767	1456	1456	1366
762	767	811	1471	1483	1393
812	825	826	1557	1557	1453
836	852	856	1595	1593	1484
892	895	895	2900	2895	1557
921	964	970	2966	2963	1597
959	979	1031	2992	2993	2890
982	1031	1059	3048	3027	2969
998	1054	1094	3070	3066	2982
1030	1070	1122			3017
1056	1099	1137			3046
1099	1136	1189			3064
1122	1189	1228			

10

20

30

【0039】

表4は、多形型A、BおよびCの塩酸塩について、ラマンピーク位置の完全パターンをそれぞれ提供する。しかしながら、これらのパターンの中には特定の重要なピークがあり、これは、これらの多形体の各塩酸塩に固有のものである。これらの重要なピークのいずれかは、単独でまたは任意の区別可能な組み合わせで、1つの多形型をその他の2つの多形型から区別するのに十分である。多形型Aの塩酸塩について、波数 (cm⁻¹) で表されるこれらのピーク位置は、762；636；921；959；1393；1597；2890；2982；および3064である。多形型Bの塩酸塩について、波数 (cm⁻¹) で表される特徴的なピーク位置は、1245；1380；2963；2993；3027；および3066である。多形型Cの塩酸塩について、波数 (cm⁻¹) で表される特徴的なピーク位置は、1059；1094；1266；1343；1595；2900；2966；および3070である。これらの重要なピークのいずれかは、単独でまたは任意の区別可能な組み合わせで、各多形型をその他の2つの多形型から区別するのに十分である。

40

【0040】

(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの多形型A、BおよびCはそれぞれ、特に塩酸付加塩として、従来技術の手法にしたがって製造されたAおよびB多形体の混合物を再結晶化することにより、その他のその鏡像異性体、幾何異性体および多形異性体を実質的に含まずに調製され得る。多形型Aおよび

50

B の混合物を再結晶化するのに用いられる特定の溶媒、条件および物質濃度に応じて、(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサンの所望の多形型を、その他のその鏡像異性体、幾何異性体および多形異性体を実質的に含まずに選択的に製造し得る。その他のその鏡像異性体、幾何異性体および多形異性体を「実質的に含まない」という用語は、結晶物質が、約 5 重量 % 以下のその他のその鏡像異性体、幾何異性体および多形異性体を含むという点で、少なくとも約 95 重量 % 純粋であることをいう。

【0041】

多形体を分離するのに一般に使用される任意の手段が使用され得る。例えば、その他の多形型を実質的に含まずに多形型 A および B を調製する際、A および B の混合物からの結晶化が用いられ得る。しかしながら、その他の多形型を実質的に含まずにこれらの各多形型を製造することに関する結晶化技術は、異なる。(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン酸付加塩の半水和物である多形型 A を調製する際、溶媒媒体を用いて、水を含む有機溶媒に多形型 A を含む固体物、例えば多形型 A および B の混合物を溶解させることが最善である。この手法で用いられ得る好ましい有機溶媒としては、低級アルカノール溶媒、例えばメタノール、ブタノール、エタノールまたはイソプロパノール、ならびにその他の溶媒、例えばアセトン、ジクロロメタンおよびテトラヒドロフランが挙げられる。

【0042】

多形型 B は、(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン酸付加塩の無水型である。(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン酸付加塩の多形型 B は、無水条件を用いて多形型 A または多形型 A および B の混合物を好ましくは塩酸塩として溶解させることによって、多形型 A を含む固体物または多形型 A および B の混合物から調製され得る。

【0043】

多形型 C は、多形型 A もしくは多形型 B またはそれらの混合物のいずれかから調製され得る。多形型 C は、多形型 A もしくは多形型 B またはそれらの混合物のいずれかを少なくとも 50%、好ましくは 60% ~ 80% の温度で広範囲に加熱することによって調製される。加熱は、その他の多形型を実質的に含まない多形型 C が形成されるまで継続され得る。

【0044】

上記技術により、特定量の各多形体を含む(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン酸付加塩の個々の多形型の混合物を調製することも可能である。特に、多形型 A と、多形型 B または多形型 C のいずれかとの混合物；多形型 B と多形型 C との混合物；および、多形型 A と多形型 B と多形型 C との混合物は、各多形体を所望の量にして容易に調製され得る。上記技術を使用して、(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン酸付加塩の個々の多形型を特定の割合で含む混合物が得られ得る。例えば、約 10% ~、約 10 ~ 20%、20 ~ 35%、35 ~ 50%、50 ~ 70%、70 ~ 85%、85 ~ 95% および最大 95 ~ 99% またはそれ以上(重量比)の多形型 A を含む混合物であって、混合物の残りが多形型 B および多形型 C のいずれかまたはそれらの両方である混合物が調製され得る。別の例として、約 10% ~、約 10 ~ 20%、20 ~ 35%、35 ~ 50%、50 ~ 70%、70 ~ 85%、85 ~ 95% および最大 95 ~ 99% またはそれ以上(重量比)の多形型 B を含む混合物であって、混合物の残りが多形型 A および多形型 C のいずれかまたはそれらの両方である混合物が調製され得る。さらなる例として、約 10% ~、約 10 ~ 20%、20 ~ 35%、35 ~ 50%、50 ~ 70%、70 ~ 85%、85 ~ 95% および最大 95 ~ 99% またはそれ以上(重量比)の多形型 C を含む混合物であって、混合物の残りが多形型 A および多形型 B のいずれかまたはそれらの両方である混合物が調製され得る。

【0045】

10

20

30

40

50

また、多くの薬理活性有機化合物は、通常、取り込まれた第2の外来分子、特に溶媒分子を主要な薬理活性化合物の結晶構造に結晶化して、疑似多形体を形成する。第2の分子が溶媒分子である場合、疑似多形体は、溶媒和物とも称され得る。(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンのこれらのさらなる形態のすべてが、本発明内での使用に同様に企図される。

【 0 0 4 6 】

本発明の多形型 A、B および C は、酸および (+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンの塩基性窒素基から形成される酸付加塩として調製され得る。適切な酸付加塩は、非毒性の塩を形成する酸から形成されるが、これらの例は、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、硝酸塩、リン酸塩およびリン酸水素塩である。製薬学的に許容し得る付加塩としては、無機酸付加塩および有機酸付加塩が挙げられる。製薬学的に許容し得る塩としては、以下に限定されないが、金属塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩など；アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩など；有機アミン塩、例えばトリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N , N ' - ジベンジルエチレンジアミン塩など；有機酸塩、例えば酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、酢酸塩、ジクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、シウ酸塩、ギ酸塩など；スルホン酸塩、例えばメタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩など；アミノ酸塩、例えばアルギニン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、酒石酸塩、グルコン酸塩などが挙げられる。塩酸で形成される塩酸塩は、例示的な有用な塩である。

10

20

30

40

【 0 0 4 7 】

本明細書で開示されるように、(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン薬剤 ((+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンならびに (+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および / またはプロドラッグ) は、種々の病態、以下に限定されないが、鬱病、不安症、パニック障害、心的外傷後ストレス障害、強迫神経症、統合失調症および同類の障害、依存症、肥満症、チック障害、パーキンソン病、A D H D 、慢性痛ならびにアルツハイマー病などを処置するのに有効である。本発明の関連態様において、実質的に純粋な (+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンまたは (+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および / もしくはプロドラッグを単独で、またはモノアミン神経伝達物質もしくは生体アミンによって影響を受ける症状もしくは病態を調節、予防、緩和、改善、軽減または処置するためのその他の精神治療薬と組み合わせて使用する組み合わせ製剤が提供される。本発明にしたがって処置可能な被験者としては、以下に限定されないが、鬱病、不安症、パニック障害、心的外傷後ストレス障害、強迫神経症、統合失調症および同類の障害、肥満症、チック障害、依存症、A D H D 、パーキンソン病、慢性痛ならびにアルツハイマー病などの種々の病態のいずれかを患っているか、またはそのリスクがあるヒトなどの哺乳類の被験者が挙げられる。

【 0 0 4 8 】

(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンまたは (+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および / もしくはプロドラッグは単独で、または 1 つまたはそれ以上のその他の精神治療薬、以下に限定されないが、抗痙攣薬、精神安定薬、抗精神病薬、抗不安薬、ベンゾジアゼピン系薬、カルシウムチャネル遮断薬および抗鬱薬の一般的なクラスからの薬物 (例えは、概説については、R . J . B a l d e s s a r i n i i n Goo

50

dmann & Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, 11th Edition, Chapters 17 and 18, McGraw-Hill, 2005を参照のこと)などと組み合わせて投与され得る。また、(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンまたは(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および/もしくはプロドラッグは、抗炎症薬と組み合わせて投与され得る。

【0049】

本発明の協調的な投与方法において、第2の治療剤および/または精神治療薬は、(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンまたは(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および/もしくはプロドラッグと同時投与または連続投与されて、標的障害の1つまたはそれ以上の症状を処置または予防する。同時投与される場合、さらなる治療剤および/または精神治療薬ならびに(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンまたは(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および/もしくはプロドラッグが、単一組成物または複合型剤形で組み合わせられ得る。あるいは、組み合わせて有効なさらなる治療剤および/または精神治療薬ならびに(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤((+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および/またはプロドラッグを含む)は、分離剤形で同時に投与され得る。本発明のすべての協調的な処置方法の異なる様態は、処置された被験者がプラスの治療効果を示すことであるが、協調的な投与が同時にまたは連続的に行われる場合、さらなる治療剤および/または精神治療薬ならびに(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤はそれぞれ、異なる期間にわたって生物学的活性および治療効果を発揮し得る。

【0050】

本発明の(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン、(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および/もしくはプロドラッグまたは協調的な処置方法または組み合わせ薬剤組成物を適切な被験者に投与することは、プラセボ処置被験者またはその他の適切な対照被験者と比較して、選択された障害または障害の発症に伴う1つまたはそれ以上の標的症状の少なくとも2%、5%、10%、20%、30%、50%もしくはそれ以上、最大75~90%、または95%もしくはそれ以上の軽減をもたらすであろう。本発明の組成物および方法を使用する処置または予防について、企図される神経障害および精神障害、ならびに関連の病態および症状すべてを含む本明細書に記載される障害の全範囲に対して同程度の有効性レベルが企図される。有効性についてのこれらの値は、処置/研究期間の間に、特定の試験個体および対照個体について、一般に認められている治療指数または臨床的価値を比較することによって、またはより典型的には、標準的なヒト臨床試験の設計および実行を用いて、個体の試験群と対照群との間で一般に認められている治療指数または臨床的価値を比較することによって決定され得る。

【0051】

本明細書で使用される「予防」または「予防する」という用語は、障害または症状について言及する場合、哺乳類の被験者が本発明による処置後に前記障害、症状、病態もしくは兆候を発症するリスクもしくは可能性を軽減すること、または哺乳類の被験者が、本発明により処置されて治癒したかもしくは通常の状態に戻ってから(標的障害から寛解して

10

20

30

40

50

から) 前記障害、症状、病態もしくは兆候の再発もしくは再燃を示すリスクもしくは可能性を軽減することを指す。本明細書で使用される「処置」または「処置する」という用語は、標的障害について言及する場合、被験者の病態の進行、性質もしくは重症度を阻害もしくは軽減すること、または病態の発症を遅らせることを指す。

【0052】

本発明にしたがって、製薬学的に許容し得る組成物中の追加成分と一緒に場合により製剤化される本明細書に開示される化合物は、哺乳類被験者、例えばヒト患者に投与されて、ドーパミン再取り込みおよび/またはノルエピネフリン再取り込みおよび/またはセロトニン再取り込みを阻害することによって、軽減される障害の1つまたはそれ以上の症状を処置または予防する。特定の実施形態において、「処置」または「処置する」は、障害の1つまたはそれ以上の症状の改善を指し、それにより症状は、ドーパミン再取り込みおよび/またはノルエピネフリン再取り込みおよび/またはセロトニン再取り込みを阻害することによって軽減される。その他の実施形態において、「処置」または「処置する」は、障害に関連する少なくとも1つの測定可能な物理的パラメータの改善を指す。さらに別の実施形態において、「処置」または「処置する」は、例えば、物理学的、生理学的および/または心理学的パラメータに基づいて判断した場合に、ドーパミン再取り込みおよび/またはノルエピネフリン再取り込みおよび/またはセロトニン再取り込みを阻害することによって軽減される障害(または、1つまたはそれ以上のその症状)の進行または重症度を阻害または減少することを指す。さらなる実施形態において、「処置」または「処置する」は、ドーパミン再取り込みおよび/またはノルエピネフリン再取り込みおよび/またはセロトニン再取り込みを阻害することによって軽減される障害(または、1つまたはそれ以上のその症状)の発症を遅らせることを指す。

10

20

30

40

【0053】

本明細書で使用される「有効量」、「治療量」、「治療有効量」もしくは「有効用量」の(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤((+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン)の製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および/またはプロドラッグを含む)および/またはさらなる精神治療薬は、ヒト被験者において所望の薬理効果もしくは治療効果を誘導するのに十分な有効量または有効用量の本明細書に記載される活性化合物を意味する。抗鬱薬治療剤の場合、これらの用語は、標的障害を伴うか、もしくはそれによって引き起こされる神経学的および/もしくは心理学的な症状、疾患または病態の任意の組み合わせを含む特定の障害の1つまたはそれ以上の症状の発症、頻度または重症度を測定可能かつ統計的に有意に軽減すること、ならびに/または標的集団において鬱病の発症を軽減することを指すことが最も多い。

【0054】

あるいは、治療有効性は、処置された病態もしくは障害に伴う頻度もしくは重症度の減少によって、または処置された病態もしくは障害に伴う症状の性質、発症、再発もしくは継続期間の変化によって実証され得る。本文脈において、本発明のさらなる精神治療薬および(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤((+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン)の製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および/またはプロドラッグを含む)の「有効量」、「治療量」、「治療有効量」および「有効用量」は、多くの場合は通常の臨床学的因子または患者に特異的な因子に基づいて、本開示の教示にしたがって、ならびに当技術分野において一般に知られているツールおよび方法を用いて、当業者によって容易に決定され得る。

【0055】

本発明の協調的な処置方法および薬剤組成物の有効性は、従来の患者調査または臨床尺度を使用して、被験者における障害の臨床的指標を測定することによって決定されることが多いであろう。本発明の方法および組成物は、プラセボまたはその他の適切な対照処置で処置された対照被験者について観察された相関スコアまたは相関値と比較して、試験被

50

験者によって完成されたこのような調査もしくは尺度（例えば、選択された障害の発生率または重症度を示す）から作成された1つもしくはそれ以上のスコアまたは選択値の少なくとも5%、10%、20%、30%、50%もしくはそれ以上、最大75～90%、または95%の軽減をもたらすであろう。リスク集団において、本発明の方法および組成物がもたらす、試験被験者によって完成されたこのような調査もしくは尺度から作成された1つもしくはそれ以上のスコアまたは選択値の変化は、安定しているか、または最小限しか変化しないであろう。本発明の方法および組成物の有効性についてのより詳細なデータは、別の臨床試験設計を用いて決定され得る。

【0056】

本発明の方法および組成物を使用して処置された被験者における精神障害の臨床的指標の比較測定に有用な患者調査および臨床尺度としては、種々の広く使用されている周知の調査および臨床尺度のいずれかが挙げられ得る。これらの中でも有用なツールは、Mini精神疾患簡易構造化面接法(Mini International Neuropsychiatric Interview)（版権）(MINI)（Sheehanら、1998）；臨床全般印象尺度(Clinical Global Impression scale)（CGI）(Guy, W., ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, DHEW Publication No. (ADM) 76-338, rev. 1976)；臨床全般印象疾患重症度(Clinical Global Impression Severity of Illness)（CGI-S）(Guy, 1976)；臨床全般印象改善度(Clinical Global Impression Improvement)（CGI-I）(Guy, 1976)；ベック鬱病評価尺度(Beck Depression Inventory)（BDI）(Beck, 2006)；改定版ハミルトン鬱病評価尺度(Revised Hamilton Rating Scale for Depression)（RHRSD）(Warren, 1994)；主要な鬱病評価尺度(Major Depressive Inventory)（MDI）(Olsenら2003)；および子供の鬱病指数(Children's Depression Index)（CDI）(Kovacs, 1981)；ハミルトン鬱病評価尺度(Hamilton Depression Rating Scale)（版権）(HDRS)（Hamilton, M., J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 23: 56-62, 1960; Hamilton, M., Br. J. Soc. Clin. Psychol. 6: 278-296, 1967)；モンゴメリーアスペルグ鬱病評価尺度(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale)（版権）(MADRS)（Montgomery and Asberg, 1979)；ベック自殺念慮尺度(Beck Scale for Suicide Ideation)（登録商標）(BSS)（Beck and Steer, 1991)；コロンビア自殺重症度評価尺度(Columbia-Suicide Severity Rating Scale)（版権）(C-SSRS)またはコロンビア自殺評価分類アルゴリズム(Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment)（版権）(CCASA)（Posner, K.ら、2007)；シーハン自殺傾向追跡尺度(Sheehan-Suicidality Tracking Scale)（版権）(S-SST)（Coricicら、2009)；ベック絶望感尺度(Beck Hopelessness Scale)（版権）(BHS)（Beck, Steer, 1988)；高齢者鬱病尺度(Geriatric Depression Scale)（GDS）(Yesavage, J. A.ら、J. Psychiatr. Res. 17: 37-49, 1983)；およびHAM-D鬱病尺度(HAM-D scale for depression)（Hamilton, 1960)である。

【0057】

本発明の方法および組成物は、プラセボまたはその他の適切な対照処置で処置された対

10

20

30

40

50

照被験者について観察された相関スコアまたは相関値と比較して、これらの臨床調査（上記尺度もしくは調査の任意の1つ、または上記調査の1つまたはそれ以上の任意の組み合わせを使用する）から作成された1つもしくはそれ以上のスコアまたは値の少なくとも10%、20%、30%、50%もしくはそれ以上、最大75～90%、または95%の軽減をもたらすであろう。予防的処置において、本発明の方法および組成物がもたらす、これらの臨床調査から作成されたスコアまたは値の変化は、安定しているか、または少ないであろう。

【0058】

幾つかの実施形態において、本明細書で企図される医薬組成物の投与は、病態、具体的には鬱病について個体を寛解するのに十分であろう。鬱病からの寛解は、種々の方法のいずれか、例えば患者調査および臨床尺度によって測定され得る。鬱病の兆候は、例えば、12以下のMADRSスコア、7以下のHAM-D-17スコアまたは2以下のCGI-Sスコアであり得る。

【0059】

上記図面および以下の実施例に示されるように、6週間の二重盲検試験において、モンゴメリーアスペルグ鬱病評価尺度（図1、データは、混合モデル反復測定最小二乗平均（MMRM LS）を使用して分析した）、ハミルトン鬱病評価尺度（図2、データは、混合モデル反復測定LS平均を使用して分析した）、臨床全般印象改善度（CGI-I）（図3、データは、混合モデル反復測定LS平均（MMRM LS）を使用して分析した）、および臨床全般印象疾患重症度（CGI-S）（図4、データは、混合モデル反復測定LS平均を使用して分析した）を使用して測定した場合に、（+）-1-（3,4-ジクロロフェニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの投与により、患者の鬱病レベルがプラセボと比較して有意に減少した。（+）-1-（3,4-ジクロロフェニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンによる処置はまた、プラセボと比較して、MADRSの快感消失因子スコアの統計的に有意な改善を伴った（図6、データは、混合モデル反復測定LS平均（MMRM LS）を使用して分析した）。また、（+）-1-（3,4-ジクロロフェニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンによる処置は、プラセボと比較して、性機能障害の評価において差異を示さなかつたが、（図7、データは、時系列データの欠測に最直前のデータを補完する（last observation carried forward）（LOCF）方法を使用して分析した）。このことは、（+）-1-（3,4-ジクロロフェニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンが性機能障害の発生を伴わないことを示している。これらの結果は、その他のトリプル再取り込み阻害と比較して驚くべき有効性を実証している。例えば、第II相臨床試験に進んだSepracorのトリプル再取り込み阻害薬SEP-225289は、プラセボと比較した主要有効性評価項目（臨床医が評価する17項目のHAM-D尺度を使用して評価した場合の、処置後8週間の鬱病症状の軽減）を満たさなかつた（Sepracor Press Release, July 1, 2009）。同様に、Ganaxos with Klineによって開発されたバランスの取れたトリプル再取り込み阻害薬GSK372475もまた、プラセボと比較して有意な効果を実証できなかつた（Graff, Olle 2009）。

【0060】

また、（+）-1-（3,4-ジクロロフェニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンのアンバランスな再取り込み阻害プロファイルにより、GSK372475などのバランスの取れたトリプル再取り込み阻害薬の有効性を制限する副作用を引き起こさずに、より多くの用量の（+）-1-（3,4-ジクロロフェニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンを使用することが可能になる。GSK372475とは対照的に、（+）-1-（3,4-ジクロロフェニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンは耐容性が良好であり、プラセボと同様の有害事象プロファイルを有する（実施例IXおよびGraff, Olle 2009を参照のこと）。（+）-1-（3,4-ジクロロフェニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの使用はまた、GSK37425で見られ

10

20

30

40

50

るノルアドレナリン作動性副作用、例えば心拍数の有意な上昇ならびに収縮期血圧および拡張期血圧の増加（表11および12ならびにGraff, 2009を参照のこと）、またはドーパミン作動性副作用、例えば吐き気、嘔吐および軽躁病をもたらさなかった。

【0061】

5-HT、NEおよびDAのSEP-22589阻害プロファイル（IC₅₀のSEP-22589: 15nM、4nMおよび3nM（Schrieder, 2009））は、ノルエピネフリンおよびドーパミン再取り込み阻害についてはほぼ等しく、セロトニン再取り込み阻害についてはより弱いので、同程度の抗鬱病有効量の（+）-1-（3,4-ジクロロフェニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンよりも高い割合のノルアドレナリン作動性副作用またはドーパミン作動性副作用をもたらす。

10

【0062】

（+）-1-（3,4-ジクロロフェニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの使用は、同程度の用量のバランスの取れたトリプル再取り込み阻害薬を使用するよりも実質的に少ないドーパミン作動性副作用またはノルアドレナリン作動性副作用を有するであろう。実質的に純粋な（+）-1-（3,4-ジクロロフェニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの使用は、バランスの取れたトリプル再取り込み阻害薬を使用するよりも、副作用などの有害作用を1%、3%、10%、20%、30%、50%もしくはそれ以上、最大75%、80%、90%、または95%もしくはそれ以上軽減するであろう。また、（+）-1-（3,4-ジクロロフェニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの使用は、ドーパミンまたはノルアドレナリン再取り込みの阻害割合がより高いトリプル再取り込み阻害薬よりも少ないドーパミン作動性副作用またはノルアドレナリン作動性副作用を有するであろう。したがって、実質的に純粋な（+）-1-（3,4-ジクロロフェニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの使用は、5-HT（セロトニン）輸送体の比較的高い再取り込み阻害、NE（ノルエピネフリン）輸送体のより低い再取り込み阻害、およびDA（ドーパミン）輸送体のさらにより低い再取り込み阻害を可能にし、これにより、ドーパミンまたはノルアドレナリン再取り込みの阻害薬の阻害割合がより高いアンバランスなトリプル再取り込み阻害薬を使用するよりも、副作用などのドーパミン作動性有害作用またはノルアドレナリン作動性有害作用を1%、3%、10%、20%、30%、50%もしくはそれ以上、最大75%、80%、90%、または95%もしくはそれ以上軽減しながら、精神科的症状を最大限改善することが可能になる。

20

【0063】

（+）-1-（3,4-ジクロロフェニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの使用は、NE輸送体またはDA輸送体の再取り込み阻害よりも約10%、15%、20%、30%、50%もしくはそれ以上、最大75%、80%、90%、または95%もしくはそれ以上の個体における5-HT輸送体の再取り込み阻害をもたらすであろう。幾つかの実施形態において、5-HT輸送体の再取り込み阻害は、特定の個体におけるDAまたはNE輸送体の再取り込み阻害よりも約100%超高いであろう。幾つかの実施形態において、5-HT輸送体の再取り込み阻害は、DA輸送体の再取り込み阻害よりも2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍または8倍高いであろう。その他の実施形態において、5-HT輸送体の再取り込み阻害は、NE輸送体の再取り込み阻害の1.5倍または2倍であろう。NE輸送体の再取り込み阻害は、DA輸送体の再取り込み阻害よりも約10%、15%、20%、30%、50%もしくはそれ以上、最大75%、80%、90%、または95%もしくはそれ以上であり得る。幾つかの実施形態において、NE輸送体の再取り込み阻害は、DA輸送体の再取り込み阻害よりも2倍、3倍または4倍高くてよい。

30

【0064】

（+）-1-（3,4-ジクロロフェニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの使用は、NE輸送体またはDA輸送体の結合よりも約10%、15%、20%、30%、50%もしくはそれ以上、最大75%、80%、90%、または95%もしくはそれ以上のレベルで、個体における5-HT輸送体の結合をもたらすであろう。幾つかの実施

40

50

形態において、5-HT輸送体の結合は、NE輸送体またはDA輸送体の結合よりも約100%超高いであろう。幾つかの実施形態において、5-HT輸送体の結合は、DA輸送体の結合よりも2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍または8倍高いであろう。その他の実施形態において、5-HT輸送体の結合は、NE輸送体の結合の1.5倍または2倍であろう。NE輸送体の結合は、処置された個体におけるDA輸送体の結合よりも約10%、15%、20%、30%、50%もしくはそれ以上、最大75%、80%、90%、または95%もしくはそれ以上であり得る。幾つかの実施形態において、NE輸送体の結合は、個体におけるDA輸送体の結合よりも2倍、3倍または4倍高くてよい。5-HTのKiによって決定した場合の相対結合は、DA輸送体もしくはNE輸送体の単独またはその組み合わせの結合よりもわずかに高いか、実質的に高いか、または有意に高くてよい。

10

【0065】

(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンならびに(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および/またはプロドラッグは、ドーパミン再取り込みおよび/またはノルエピネフリン再取り込みおよび/またはセロトニン再取り込みを阻害することによって軽減される内因性障害を処置または予防するのに有用である。このような障害としては、以下に限定されないが、注意欠陥障害、鬱病、不安障害、パニック障害、心的外傷後ストレス障害、強迫神経症、統合失調症および同類の障害、不安症、肥満症、チック障害、パーキンソン病、チック障害、パーキンソン病、慢性痛、注意欠陥多動性障害(ADHD)ならびに嗜癖障害および薬物乱用障害が挙げられる。

20

【0066】

ドーパミン再取り込みおよび/またはノルエピネフリン再取り込みおよび/またはセロトニン再取り込みを阻害することによって軽減される障害は、本明細書に記載される特定の疾患に限定されず、本発明の組成物および方法は、広範囲のさらなる障害および関連症状を処置および/または予防するのに有効な治療剤を提供することが理解または容易に確認されるであろう。例えば、本発明の化合物は、鬱病、注意欠陥多動性障害および関連症状、ならびにアルコール乱用、薬物乱用、認知障害、強迫的行動、学習障害、読解障害、ギャンブル中毒、躁症状、恐怖症、パニック発作、反抗的行為、行為障害、学校における学問障害、喫煙、異常な性行為、統合失調症的行動、身体化、鬱病、睡眠障害、一般的な不安症、吃音およびチック障害の形態および症状の処置および/または予防に有望な候補を提供するであろう(例えば、米国特許第6,132,724号明細書を参照のこと)。本発明の組成物および方法を用いる処置に企図されるさらなる障害は、例えば、DSM-IVの診断基準におけるクイック・リファレンス(Quick Reference to the Diagnostic Criteria From DSM-IV)(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, The American Psychiatric Association, Washington, D.C., 2000, 358 pages.)に記載されている。本発明による処置および/または予防に関する認知障害としては、以下に限定されないが、注意欠陥多動性障害、主に不注意型；注意欠陥多動性障害、主に多動性-衝動型；注意欠陥多動性障害、複合型；不特定(NOS)の注意欠陥多動性障害；行為障害；反抗的行為障害；および不特定(NOS)の破壊的行動障害が挙げられる。本発明による処置および/または予防に適している鬱病性障害としては、以下に限定されないが、大鬱病性障害、再発性；気分変調性障害；不特定(NOS)の鬱病性障害；および大鬱病性障害、单一エピソードが挙げられる。本発明の方法および組成物を用いる処置および/または予防に適している嗜癖障害としては、以下に限定されないが、摂食障害、衝動調節障害、アルコール関連障害、ニコチン関連障害、アンフェタミン関連障害、大麻関連障害、コカイン関連障害、幻覚剤使用障害、吸入剤関連障害およびオピオイド関連障害が挙げられ、そのすべてがさらに以下に挙げるよ

30

40

50

うに亜分類される。薬物乱用障害には、以下に限定されないが、アルコール関連障害、ニコチン関連障害、アンフェタミン関連障害、大麻関連障害、コカイン関連障害、幻覚剤使用障害、吸入剤関連障害、およびオピオイド関連障害が挙げられる。

【0067】

したがって、本発明の新規化合物は、その複合的な再取り込み阻害活性により、広範囲の獣医用途およびヒトの医療用途、特に、ドーパミン再取り込みおよび／またはノルエピネフリン再取り込みおよび／またはセロトニン再取り込みを阻害することによって軽減される種々の障害および／または関連症状を処置および／または予防するのに有用である。
(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン
(Skolnickら、2003) のそれぞれ約1:2:8というアンバランスなセロトニン - ノルエピネフリン - ドーパミン再取り込み阻害比は、バランスの取れたトリプル再取り込み阻害薬と比較して幾つかの利点を提供し、同様の投与量のバランスの取れたトリプル再取り込み阻害薬で見られるドーパミン作動性副作用またはノルエピネフリン副作用（例えば、心拍数の上昇、血圧の増加、吐き気、嘔吐、不眠症および軽躁病）を引き起こさずに、より多くの投与量の (+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンを使用することを可能にする。

【0068】

さらに、本発明の組成物は、モノアミン神経伝達物質によって影響を受ける病態、例えば鬱病について以前に処置されたものの処置において有効である。また、この組成物は、過去の処置で難治性を経験したもの、すなわち、過去の処置に対して反応しなかったか、十分に反応しなかったか、耐えることができなかった個体、またはそうでなければ、モノアミン神経伝達物質に影響を与えるその他の薬剤、例えば以下に限定されないが、三環系抗鬱薬（TCA）、特定のモノアミンの再取り込み阻害薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、選択的ノルエピネフリンもしくはノルアドレナリン再取り込み阻害薬、選択的ドーパミン再取り込み阻害薬、セロトニン - ノルエピネフリン再取り込み阻害薬、ノルエピネフリン - ドーパミン再取り込み阻害薬、複数のモノアミンの再取り込み阻害薬、モノアミン酸化酵素阻害薬、非定型抗鬱薬、非定型抗精神病薬、抗痙攣薬またはオピエートアゴニストなどの抗鬱薬に対して満足に反応しなかった個体の処置において有効である。個体は、任意の理由により、以前の処置に対して難治性であった場合でもよい。幾つかの実施形態において、難治性の個体は、以前の処置に対して反応しなかったか、または十分に反応していないてもよい。一実施形態において、難治性の個体は、処置抵抗性の鬱病を有し得る。その他の実施形態において、難治性の個体は、初期処置に対して反応していくてもよいが、処置による寛解を見ることができなくともよい。幾つかの実施形態において、難治性の個体は、副作用、例えば以下に限定されないが、性機能障害、体重増加、不眠症、口渴、便秘、吐き気および嘔吐、目まい、記憶喪失、興奮、不安、鎮静、頭痛、尿閉または腹痛などの薬剤不耐症が原因で、薬剤を服用し続けることができなかった場合でもよい。

【0069】

本発明のさらなる態様において、有効量の (+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン（または、その製薬学的に有効な塩、溶媒和物、水和物、多形体またはプロドラッグ）、および本発明の化合物と組み合わせて製剤化されるかまたは協調的に投与される1つまたはそれ以上のさらなる活性剤を用いる組み合わせ製剤ならびに協調的な投与方法が提供される - 哺乳類被験者における標的障害または1つまたはそれ以上のその症状を調節、軽減、処置または予防するのに有効である組み合わせ製剤または協調的な投与方法をもたらす。本文脈における例示的な組み合わせ製剤および協調的な処置方法は、本発明の治療化合物と、標的障害または症状を処置するための1つまたはそれ以上のさらなるまたは補助的な治療剤または処置方法、例えば、1つまたはそれ以上の抗鬱薬または抗不安薬および／または治療方法とを一緒に含む。

【0070】

本発明の関連実施形態において、本明細書に開示される化合物は、少なくとも1つのその他の治療剤または治療方法との併用療法に使用され得る。本文脈において、本発明の化

10

20

30

40

50

合物は、第2の治療剤、例えば、本発明の化合物が投与されるのと同じもしくは異なる障害または症状を処置または予防するように作用する第2の薬剤の投与と一緒に同時投与または連続投与され得る。本発明の化合物ならびに第2の治療剤および/または精神治療薬は、単一の組成物中で組み合わせられ得るか、または異なる組成物で投与され得る。第2の治療剤および/または精神治療薬はまた、ドーパミン再取り込みおよび/またはノルエピネフリン再取り込みおよび/またはセロトニン再取り込みを阻害することによって、障害または関連症状を処置および/または予防するのに有効であり得る。協調的な投与は同時に行われてもよいし、いずれか順番で連続的に行われてもよく、1つの活性治療剤のみまたは両方(またはすべて)の活性治療剤が、個々におよび/または共同してそれらの生物学的活性および治療効果を発揮する期間があり得る。このような協調的な処置方法すべての特徴的な態様は、本発明の化合物が、本明細書に記載されるように、標的障害もしくは症状の軽減または予防に関する少なくとも幾つかの検出可能な治療活性を発揮するか、および/または有益な臨床反応を引き起こすことであり、これらは、第2の治療剤によって提供される第2の臨床反応と一緒にになされてもよいし一緒にになされなくてもよい。多くの場合、本発明の化合物と本明細書で企図される第2の治療剤との協調的な投与は、本発明の化合物および/もしくは第2の治療剤のみまたはそれらの両方によって引き起こされる治療反応を上回る治療反応の増強をもたらすであろう。

【0071】

一実施形態において、併用療法は、本発明の化合物および第2の治療剤の投与を交互に行うこと(すなわち、例えば1週間、1カ月間、3カ月間、6カ月間または1年間の間隔で、2つの薬物の治療計画を交互に行うこと)を含む。本文脈における薬物計画を交互に行うことは、多くの場合、1つまたは両方の薬物単独の長期投与に伴う恐れのある有害な副作用、例えば毒性を減少するか、またはさらに除去するであろう。

【0072】

本発明の特定の実施形態において、さらなる精神治療薬は抗鬱薬であり、例えば、三環系抗鬱薬(TCA)、以下に限定されないが、アミトリプチリン、イミプラミン、クロミプラミンまたはデシプラミンなど；特定のモノアミンの再取り込み阻害薬；選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)、以下に限定されないが、エスシタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、シタロプラム、ビラゾドンおよびパロキセチンなど；選択的ノルエピネフリンまたはノルアドレナリン再取り込み阻害薬、以下に限定されないが、第3級アミン三環系抗鬱薬、例えばアミトリプチリン、クロミプラミン、ドキセピン、イミプラミン、(+)-トリミプラミン、および第2級アミン三環系抗鬱薬、例えばアモキサピン、アトモキセチン、デシプラミン、マプロチリン、ノルトリプチリンおよびプロトリプチリン；選択的ドーパミン再取り込み阻害薬；複数のモノアミンの再取り込み阻害薬、例えば、セロトニンおよびノルエピネフリンの両方の再取り込みを阻害するもの(SNRI)、以下に限定されないが、ベンラファクシン、デュロキセチン、ミルナシプラン、シブトラミン、SEP-227162、LY2216684など、またはノルエピネフリンおよびドーパミンの両方を阻害するもの、以下に限定されないが、ブロピオノン、アミネプチノン、プロリンタン、デクスマチルフェニデートもしくはピプラドロールなど、またはセロトニンおよびドーパミンの両方を阻害するもの；モノアミン酸化酵素阻害薬(MAOI)；ならびに不定型(非定型)抗鬱薬の広範なファミリーの中の任意の種類が挙げられ得る。また、さらなる精神治療薬としては、非定型抗精神病薬、以下に限定されないが、アリピプラゾール、ジプラシドン、リスペリドン、クエチアピン(quetiapine)もしくはオランザピンなど、または抗痙攣薬、以下に限定されないが、ガバペンチン(gabapentin)、プレガバリン、ラモトリジン、カルバマゼピン、オキスカルバゼピン、バルプロエート、レベチラセタム(levetriacetam)およびトピラマートなどが挙げられ得る。また、さらなる精神治療薬としては、オピエートアゴニスト、以下に限定されないが、ブレノルフィン、メタドンおよびLAAMなどが挙げられ得る。例示的な抗不安薬としては、以下に限定されないが、ブスピロン、ベンゾジアゼピン系薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、アザピロン系薬、バルビツー

10

20

30

40

50

ル酸系薬、ヒドロキシジンおよびプレガバリンが挙げられる。

【0073】

本明細書で提供される組み合わせ製剤および協調的な処置方法のその他の実施形態において、第2の精神治療薬は、抗注意欠陥障害治療薬である。これらの実施形態に使用するための有用な抗注意欠陥障害薬の例としては、以下に限定されないが、メチルフェニデート；デキストロアンフェタミンおよびその他のアンフェタミン；三環系抗鬱薬、例えばイミプラミン、デシプラミンおよびノルトリプチリン；ならびに精神刺激薬、例えばペモリンおよびデアノールが挙げられる。

【0074】

本明細書で提供される組み合わせ製剤および協調的な処置方法のさらなる実施形態において、第2の精神治療薬は、抗嗜癖障害薬または抗薬物乱用薬である。有用な抗嗜癖障害薬の例としては、以下に限定されないが、三環系抗鬱薬；グルタミン酸アンタゴニスト、例えばケタミンHCl、デキストロメトルファン、酒石酸デキストロルファンおよびジゾシルピン(MK801)；分解酵素、例えば麻酔薬およびアスパラギン酸アンタゴニスト；GABAアゴニスト、例えばバクロフェンおよびムシモールHBr；再取り込み遮断薬；分解酵素遮断薬；グルタミン酸アゴニスト、例えばD-シクロセリン、カルボキシフェニルグリシン、L-グルタミン酸およびシス-ピペリジン-2,3-ジカルボン酸；アスパラギン酸アゴニスト；GABAアンタゴニスト、例えばガバジン(SR-95531)、サクロフェン、ピククリン、ピクロトキシンおよび(+)アポモルフィンHCl；およびドーパミンアンタゴニスト、例えばスピペロンHCl、ハロペリドールおよび(-)スルピリドが挙げられる；抗アルコール薬としては、以下に限定されないが、ジスルフィラムおよびナルトレキソンが挙げられる；抗ニコチン薬としては、以下に限定されないが、クロニジンが挙げられる；抗オピエート薬としては、以下に限定されないが、メタドン、クロニジン、ロフェキシジン、酢酸レボメタジルHCl、ナルトレキソンおよびブレノルフィンが挙げられる；抗コカイン薬としては、以下に限定されないが、デシプラミン、アマンタジン、フルオキセチン(fluoxetine)およびブブレノルフィンが挙げられる；抗リゼルグ酸ジエチルアミド(「抗LSD」)薬としては、以下に限定されないが、ジアゼパムが挙げられる；抗1-(1-フェニルシクロヘキシル)ピペリジン(「抗PCP」)薬としては、以下に限定されないが、ハロペリドールが挙げられる。

【0075】

本明細書で提供される組み合わせ製剤および協調的な処置方法のその他の実施形態において、第2の治療剤は、食欲抑制剤である。有用な食欲抑制剤の例としては、以下に限定されないが、フェンフルラミン、フェニルプロパノールアミン、ブプロピオンおよびマジンドールが挙げられる。

【0076】

本明細書で提供される組み合わせ製剤および協調的な処置方法のさらにさらなる実施形態において、第2の治療剤は、抗パーキンソン病薬である。有用な抗パーキンソン病薬の例としては、以下に限定されないが、ドーパミン前駆物質、例えばレボドパ、L-フェニルアラニンおよびL-チロシン；神経防護薬；ドーパミンアゴニスト；ドーパミン再取り込み阻害薬；抗コリン作用薬、例えばアマンタジンおよびメマンチン；ならびに1,3,5-三置換アダマンタン、例えば1-アミノ-3,5-ジメチル-アダマンタンが挙げられる(米国特許第4,122,193号明細書を参照のこと)。

【0077】

本明細書で提供される組み合わせ製剤および協調的な処置方法のさらなる実施形態において、第2の治療剤は、抗炎症薬である。有用な抗炎症薬の例としては、以下に限定されないが、セレコキシブ、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセンナトリウム、ピロキシカム、スリンダク、アスピリンおよびナブメトンが挙げられる。

【0078】

本発明の(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤((+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.

10

20

30

40

50

1.0] ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および/またはプロドラッグを含む)の適切な投与経路としては、以下に限定されないが、経口、口腔、鼻腔、エアロゾル、局所、経皮、経皮パッチ、粘膜、注射、徐放、制御放出、イオン導入、超音波導入ならびにその他の通常の送達経路、装置および方法が挙げられる。注射送達方法もまた企図され、以下に限定されないが、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射、髄腔内注射、くも膜下腔注射、脳室内注射、動脈内注射および皮下注射が挙げられる。

【0079】

哺乳類被験者に対する本発明の (+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤((+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および/またはプロドラッグを含む)の適切な有効単位投与量は、約5～約1800mg、約10～約1800mg、25～約1800mg、約50～約1000mg、約75～約900mg、約100～約750mgまたは約150～約500mgの範囲であり得る。特定の実施形態において、有効投与量は、より狭い範囲内、例えば、約5～約10mg、10～約25mg、約30～約50mg、約10～約300mg、約25～約300mg、約75～約100mg、約100～約250mgまたは約250～約500mgで選択されるであろう。これらのおよびその他の有効単位投与量は、例えば1日あたり、1週間あたりまたは1カ月間あたり1～5回または2～3回の投与量を含む投薬計画において、単回用量でまたは複数回の1日用量、1週間用量もしくは1カ月間用量の形態で投与され得る。例示的な実施形態において、約10～約25mg、約30～約50mg、約25～約150、約75～約100mg、約100～約250mgまたは約250～約500mgの投与量は、1日あたり1回、2回、3回または4回投与される。より詳細な実施形態において、約50～75mg、約100～200mg、約250～400mgまたは約400～600mgの投与量は、1日1回または2回投与される。別の実施形態において、投与量は体重に基づいて計算され、例えば、1日あたり約0.5mg/kg～約20mg/kg、1日あたり1mg/kg～約15mg/kg、1日あたり1mg/kg～約10mg/kg、1日あたり2mg/kg～約20mg/kg、1日あたり2mg/kg～約10mg/kgまたは1日あたり3mg/kg～約15mg/kgの量で投与され得る。

【0080】

本発明の (+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤((+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および/またはプロドラッグを含む)の有効量を含む本発明の組成物の送達の量、時間および方法は、通常、個体の体重、年齢、性別および状態などの要因、処置されるべき病態および/または関連症状の進行度、投与が予防的であるかまたは治療的であるかに応じて、ならびに薬物送達、吸収、薬物動態(半減期を含む)および有効性に影響を与えることが公知のその他の要因に基づいて、個人レベルで調整されるであろう。本発明の化合物の有効量または複数回用量処置計画は、通常、本明細書に記載されるように、被験者における神経学的病態または精神医学的病態の1つまたはそれ以上の症状を実質的に予防または軽減するのに必要かつ十分である最小投与計画に近づけるように選択されるであろう。したがって、本明細書における製剤および方法にしたがって、本発明の (+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤((+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および/またはプロドラッグを含む)を投与した後、試験被験者は、プラセボで処置した被験者またはその他の適切な対照被験者と比較して、モノアミン神経伝達物質の影響を受ける標的障害またはその他の神経学的病態もしくは精神医学的病態に伴う1つまたはそれ以上の症状の10%、20%、30%、50%またはそれ以上の減少、最大

10

20

30

40

50

75～90%または95%もしくはそれ以上の減少を示すであろう。

【0081】

本発明の化合物の医薬剤形は、場合により、医薬配合の分野において上記投与量単位の調製に適切であると認められている賦形剤を含み得る。このような賦形剤としては、以下に限定されないが、結合剤、充填剤、潤滑剤、乳化剤、懸濁化剤、甘味料、香味料、保存剤、緩衝剤、湿潤剤、崩壊剤、発泡剤ならびにその他の通常の賦形剤および添加剤が挙げられる。

【0082】

(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの医薬剤形としては、無機酸付加塩および有機酸付加塩が挙げられ得る。製薬学的に許容し得る塩としては、以下に限定されないが、金属塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩など；アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩など；有機アミン塩、例えばトリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩など；有機酸塩、例えば酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、酢酸塩、ジクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、ギ酸塩など；スルホン酸塩、例えばメタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩など；アミノ酸塩、例えばアルギニン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、酒石酸塩、グルコン酸塩などが挙げられる。

【0083】

本発明の種々の組み合わせ的または協調的な処置方法において、さらなる精神治療薬および(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤((+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および/またはプロドラッグを含む)は、種々の送達経路および方法のいずれかによってそれぞれ投与され得るが、これは、各薬剤について同じでもよいし、異なっていてもよい。

【0084】

本発明のさらなる精神治療化合物および/または(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤((+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および/またはプロドラッグを含む)は、多くの場合、場合により担体またはその他の添加剤と一緒に製剤化され、経口剤形で投与されるであろう。医薬製剤技術に共通の適切な担体としては、以下に限定されないが、微結晶性セルロース、ラクトース、スクロース、フルクトース、グルコース、デキストロースもしくはその他の糖類、二塩基性リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、セルロース、メチルセルロース、セルロース誘導体、カオリン、マンニトール、ラクチトール、マルチトール、キシリトール、ソルビトールもしくはその他の糖アルコール類、乾燥デンプン、デキストリン、マルトデキストリンもしくはその他の多糖類、イノシトール、またはそれらの混合物が挙げられる。本発明に使用するための例示的な経口単位剤形としては、錠剤およびカプセル剤が挙げられ、これらは、経口単位剤形を調製するのに用いられ得る医薬経口単位剤形を調製する任意の従来の方法によって調製され得る。経口単位剤形、例えば錠剤またはカプセル剤は、1つまたはそれ以上の従来のさらなる製剤成分、以下に限定されないが、放出調節剤、流動促進剤、圧縮補助剤、崩壊剤、潤滑剤、結合剤、香味料、調味料、甘味料および/または保存剤などを含み得る。適切な潤滑剤としては、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸カルシウム、硬化植物油、安息香酸ナトリウム、ロイシンカルボワックス、ラウリル硫酸マグネシウム、コロイド状二酸化ケイ素およびモノステアリン酸グリセリンが挙げられる。適切な流動促進剤としては、コロイド状シリカ、ヒュームド二酸化ケイ素、シリカ、タルク、ヒュームドシリカ、石膏およびモノステアリン酸グリセリンが挙げられる。コーティングに使用され得

10

20

30

40

50

る物質としては、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、タルク、甘味料および着色剤が挙げられる。前記発泡剤および崩壊剤は、当業者に公知の即効性崩壊錠の製剤化に有用である。これらは、典型的には、口内で1分未満、好ましくは30秒未満に崩壊する。発泡剤は、典型的には、一組の有機酸および炭酸塩または重炭酸塩を意味する。このような即効性剤形は、例えば、躁病の急性発症の予防または処置に有用であろう。

【0085】

本発明のさらなる精神治療化合物および/または(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤((+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシリ化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および/またはプロドラッグを含む)は、当技術分野において公知の種々の吸入または鼻腔送達形態のいずれかで調製および投与され得る。本発明のさらなる精神治療化合物および/または(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤((+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシリ化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および/またはプロドラッグを含む)のエアロゾル化製剤を患者の副鼻腔または肺胞にデポジットできる装置としては、定量吸入器、ネブライザー、乾燥粉末発生器、噴霧器などが挙げられる。肺胞上皮を通じて血流に高速輸送するための肺への肺送達は、鬱病の切迫エピソードを処置するのに特に有用であり得る。全身作用性薬物の肺送達に適切な方法および組成物は、当技術分野において周知である。担体が液体である場合、例えば、鼻腔スプレーまたは点鼻薬として投与するのに適切な製剤は、本発明の化合物の水溶液または油性溶液および任意のさらなる有効成分または非活性成分を含み得る。

10

20

30

40

【0086】

鼻腔内投与は、肺にデポジットされる生成物を必要とせずに、有効量の化合物を鼻に投与した後、本発明の活性化合物を血流に直接通過させる。また、鼻腔内投与は、さらなる精神治療化合物および/または(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの中枢神経系への直接的な送達または送達の促進を達成し得る。これらのおよびその他の実施形態において、本発明の化合物の鼻腔内投与は、迅速な吸収および送達を提供することによって、モノアミン神経伝達物質によって影響を受ける障害を処置するのに有利であり得る。

【0087】

鼻腔内投与および肺内投与について、液体エアロゾル製剤は、多くの場合、本発明の活性化合物と分散剤および/または生理学的に許容し得る希釈剤とと一緒に含むであろう。あるいは、乾燥粉末エアロゾル製剤は、微粉化された固体形態の目的化合物と、乾燥粉末粒子を即時に分散させる分散剤とを含み得る。液体または乾燥粉末エアロゾル製剤のいずれかの場合、噴霧用量が鼻腔または肺の粘膜に到達するのを確実にするために、製剤は、小さな液体粒子または固体粒子にエアロゾル化されなければならない。「エアロゾル粒子」という用語は、十分に小さな粒径(例えば、約2~5ミクロンの範囲)の液体粒子または固体粒子であって、標的粘膜もしくは標的肺胞膜への鼻腔分布または肺内分布に適切な液体粒子または固体粒子を記載するために本明細書で使用される。その他の検討事項としては、送達装置の構築、製剤中の追加成分および粒子特性が挙げられる。薬物の鼻腔投与または肺内投与のこれらの態様は当技術分野において周知であり、製剤化の操作、エアロゾル化の手段および送達装置の構築は、当業者の水準の範囲内である。

【0088】

さらにさらなる本発明の組成物および方法は、本発明のさらなる精神治療化合物および/または(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤((+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシリ化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および/またはプロドラッグを含む)の局所投与のために提供される。局所組成物は、エアロゾルスプレー、粉末、皮膚パッチ、スティック、顆粒、クリーム

50

、ペースト、ゲル、ローション、シロップ、軟膏、含浸スponジ、綿棒の形態で、または水性液体、非水性液体、水中油型エマルジョンもしくは油中水型エマルジョン中の溶液もしくは懸濁液として、本発明の化合物と、皮膚科学的または粘膜的に許容し得る担体に組み込まれるその他の任意の有効成分または非活性成分とを含み得る。これらの局所組成物は、水またはその他の溶媒もしくは液体に溶解または分散されて、局所組成物または局所送達装置に組み込まれる本発明の化合物を含み得る。経皮投与経路（例えば、経皮パッチによる）は、当業者に公知の皮膚透過促進剤を使用することによって促進され得ることが容易に理解され得る。このような剤形に適切な製剤は、そこで、特に、長時間（例えば、24時間）にわたって薬物の吸収を持続させるための手段（例えば、構造またはマトリックス）で一般的に用いられている賦形剤を組み込む。

10

【0089】

本発明の化合物のさらにさらなる製剤は、製剤を哺乳類被験者の血液と等張にする抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤および／または溶質を場合により含み得る水性滅菌注射液および非水性滅菌注射液；ならびに、懸濁化剤および／または増粘剤；分散剤；およびエマルジョンを含み得る水性滅菌懸濁液および非水性滅菌懸濁液を含む非経口投与のために提供される。製剤は、単回用量容器または複数回用量容器中に存在し得る。製薬学的に許容し得る製剤および成分は、典型的には、滅菌または容易に滅菌可能で生物学的に不活性なものであり、容易に投与されるであろう。非経口調製物は、典型的には、緩衝剤および保存剤を含み、投与時に再構成するために凍結乾燥され得る。

20

【0090】

非経口製剤としてはまた、非経口投与後の徐放のためのポリマーを含み得る。このようなポリマー材料は、医薬化合物分野の当業者に周知である。即時注射液、エマルジョンおよび懸濁液は、前記種類の滅菌粉末、顆粒剤および錠剤から製造され得る。好ましい単位投与量製剤は、本明細書における上記1日用量もしくは単位、1日サブ用量、またはそれらの適切な一部分の有効成分を含むものである。

【0091】

本発明の例示的な組成物および剤形において、本明細書に開示される障害を処置するためのさらにさらなる精神治療化合物および／または（+）-1-（3,4-ジクロロフェニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤（（+）-1-（3,4-ジクロロフェニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシリ化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および／またはプロドラッグを含む）は、徐放製剤または持続放出製剤で投与される。これらの製剤において、製剤の持続放出組成物は、治療有効血漿レベルのさらにさらなる精神治療化合物および／または（+）-1-（3,4-ジクロロフェニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤（（+）-1-（3,4-ジクロロフェニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシリ化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および／またはプロドラッグを含む）を、約8時間以上の持続送達期間または約18時間以上の持続送達期間、最大約24時間以上の持続送達期間にわたって提供する。

30

【0092】

例示的な実施形態において、さらなる精神治療化合物および／または（+）-1-（3,4-ジクロロフェニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤（（+）-1-（3,4-ジクロロフェニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシリ化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および／またはプロドラッグを含む）は、持続放出性のビヒクル、マトリックス、結合剤またはコーティング材料と組み合わせられる。本明細書で使用される「持続放出性のビヒクル、マトリックス、結合剤またはコーティング材料」という用語は、同じ投与量の活性化合物の本明細書に記載される「即時放出」製剤によって提供される溶解および／または送達と比較して、投与（例えば、経口投与）後に、in vitroにおいて活性化合物の溶解を有効かつ有意に遅らせ、および／または被験者の血流（またはその他のin vivo標的活性部位）への活性化合物の送達を遅らせ、調節し、もしくは延長する任意のビヒク

40

50

ル、マトリックス、結合剤またはコーティング材料を指す。したがって、本明細書で使用される「持続放出性のビヒクル、マトリックス、結合剤またはコーティング材料」という用語は、当技術分野において公知のすべてのこのようなビヒクル、マトリックス、結合剤およびコーティング材料を含むことを意図し、「持続放出性」、「遅延放出性」、「徐放性」、「延長放出性」、「制御放出性」、「放出調節性」および「パルス放出性」のビヒクル、マトリックス、結合剤ならびにコーティング剤も同様である。

【 0 0 9 3 】

一態様において、本発明は、本発明のさらなる精神治療化合物および／または(+) - 1 - (3,4-ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤((+)) - 1 - (3,4-ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンと(+)) - 1 - (3,4-ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および／またはプロドラッグを含む)を投与するための持続放出経口投与組成物を含む。関連態様において、本発明は、持続放出製剤を用いることによってさらなる精神治療化合物および／または(+) - 1 - (3,4-ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤((+)) - 1 - (3,4-ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および／またはプロドラッグを含む)化合物の経口剤形の投与に伴う1つまたはそれ以上の副作用を軽減する方法を含む。これらの方針において、さらなる精神治療化合物および／または(+) - 1 - (3,4-ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤((+)) - 1 - (3,4-ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および／またはプロドラッグを含む)は、持続放出経口剤形で提供され、この剤形は、被験者にこの剤形を服用することによって、被験者治療薬を使用して処置可能な障害を示す哺乳類の被験者の消化管に取り込まれる。この方法は、患者の血漿、組織、器官またはその他の標的活性部位(例えば、中枢神経系の組織、体液または一部分)において、活性型のさらなる精神治療化合物および／または(+) - 1 - (3,4-ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤((+)) - 1 - (3,4-ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および／またはプロドラッグを含む)が治療濃度に達するか、および／またはそれを持続する時間にわたって、活性型のさらなる精神治療化合物および／または(+) - 1 - (3,4-ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤((+)) - 1 - (3,4-ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および／またはプロドラッグを含む)を、持続放出的、遅延放出的、段階放出的または、放出調節的な送達様式で、被験者の消化管(例えば、腸管腔)に放出させることをさらに含む。この方法にしたがう場合、さらなる精神治療化合物および／または(+) - 1 - (3,4-ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤((+)) - 1 - (3,4-ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および／またはプロドラッグを含む)の副作用プロファイルは、即時放出経口剤形で投与された同等用量のさらなる精神治療化合物および／または(+) - 1 - (3,4-ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤((+)) - 1 - (3,4-ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および／またはプロドラッグを含む)の副作用プロファイルよりも少ない。

【 0 0 9 4 】

特定の実施形態において、さらなる精神治療化合物および / または (+) - 1 - (3 , 4 - デクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンは、本発明の持続放

出組成物および持続放出製剤から放出され、少なくとも約6時間、多くの場合は少なくとも約8時間、少なくとも約12時間または少なくとも約18時間、その他の実施形態においては約24時間またはそれ以上にわたる持続的な治療レベルで、被験者の血漿またはその他の標的活性部位に送達される。持続的な治療レベルは、本明細書で例示される治療投与量範囲の少なくとも下限の血漿濃度レベルを意味する。本発明のより詳細な実施形態において、持続放出組成物および持続放出剤形は、本明細書で例示される治療投与量範囲の少なくとも下限の最小血漿濃度をもたらす所望の投与量（例えば、5mg、10mg、25mg、50mg、100mg、200mg、400mg、600mgまたは800mg）で哺乳類の被験者に投与した後に、少なくとも約6時間、少なくとも約8時間、少なくとも約12時間、少なくとも約18時間または最大24時間もしくはそれ以上にわたって、治療レベルのさらなる精神治療化合物および／または（+）-1-（3,4-ジクロロフェニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤（（+）-1-（3,4-ジクロロフェニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および／またはプロドラッグを含む）をもたらすであろう。本発明の別の実施形態において、持続放出組成物および持続放出剤形は、臨床的有効性を伴うことが公知の最小血漿濃度をもたらす所望の投与量（例えば、5mg、10mg、25mg、50mg、100mg、200mg、400mg、600mgまたは800mg）で哺乳類の被験者に投与した後に、少なくとも約6時間、少なくとも約8時間、少なくとも約12時間、少なくとも約18時間または最大24時間もしくはそれ以上にわたって、治療レベルのさらなる精神治療化合物および／または（+）-1-（3,4-ジクロロフェニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤（（+）-1-（3,4-ジクロロフェニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および／またはプロドラッグを含む）をもたらすであろう。

10

20

30

【0095】

特定の実施形態において、活性型のさらなる精神治療化合物および／または（+）-1-（3,4-ジクロロフェニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤（（+）-1-（3,4-ジクロロフェニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および／またはプロドラッグを含む）は、本発明の組成物および剤形から放出され、活性化合物の約0%～20%が0～2時間以内に放出および送達されること（例えば、血漿レベルを測定することによって決定した場合に）、活性化合物の20%～50%が約2～12時間以内に放出および送達されること、活性化合物の50%～85%が約3～20時間以内に放出および送達されること、ならびに活性化合物の75%超が約5～18時間以内に放出および送達されることを特徴とする持続放出プロファイルで、被験者の血漿またはその他の標的活性部位（以下に限定されないが、脳の領域、例えば視床、線条体、腹側被蓋領域、皮質領域、海馬、視床下部または側坐核など）に送達される。

【0096】

本発明のより詳細な実施形態において、さらなる精神治療化合物および／または（+）-1-（3,4-ジクロロフェニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤の組成物および経口剤形であって、投与されたさらなる精神治療化合物および／または（+）-1-（3,4-ジクロロフェニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤の用量にほぼ比例する濃度曲線下面積（AUC）と、投与されたさらなる精神治療化合物および／または（+）-1-（3,4-ジクロロフェニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤（（+）-1-（3,4-ジクロロフェニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および／またはプロドラッグを含む）の用量に比例する最大濃度（C_{max}）とを有するさらなる精神治療化合物および／または（+）-1-（3,4-ジクロロフェニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤の濃度曲線を、服用後に提供する組成物および経口剤形が提供される。

40

50

【0097】

その他の詳細な実施形態において、本発明の組成物または剤形の経口送達後に提供される活性型のさらなる精神治療化合物および／または(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤のC_{max}は、即時放出経口剤形で同等用量の活性化合物を投与した後に得られるC_{max}の約80%未満、多くの場合は約75%未満、幾つかの実施形態においては約60%または50%未満である。

【0098】

本発明の例示的な実施形態において、さらなる精神治療化合物および／または(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤((+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および／またはプロドラッグを含む)と、持続放出性のビヒクリ、マトリックス、結合剤またはコーティング剤とを含む組成物および剤形は、この組成物または剤形を哺乳類の処置被験者に投与した後の、処置被験者におけるさらなる精神治療化合物および／または(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤((+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および／またはプロドラッグを含む)のC_{max}が、即時放出製剤で同じ量のさらなる精神治療化合物および／または(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤((+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および／またはプロドラッグを含む)を投与した後に対照被験者において提供されるC_{max}の約80%未満であるような活性化合物の持続送達をもたらすであろう。

10

20

30

40

【0099】

本明細書で使用される「即時放出剤形」という用語は、さらなる精神治療化合物および／または(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤((+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および／またはプロドラッグを含む)の剤形であって、活性化合物が液体生理媒体、例えばリン酸緩衝生理食塩水(PBS)または天然もしくは人口の胃液に接触すると、容易に溶解する剤形を指す。特定の実施形態において、即時放出製剤は、活性化合物の少なくとも70%が、剤形が液体生理媒体と接触した後30分以内に溶解されることを特徴とするであろう。別の実施形態において、即時放出剤形中の活性化合物の少なくとも80%、85%、90%もしくはそれ以上、または最大100%は、当技術分野において一般に認められているin vitro溶解アッセイにおいて、剤形が液体生理媒体と接触した後30分以内に溶解するであろう。即時放出剤形のこれらの一般的な特徴は、多くの場合、カプセル剤形(例えば、ゼラチンカプセルが溶解／破壊した後、溶解が多くの場合に比較的即時であるゼラチンカプセル剤形)のさらなる精神治療化合物および／または(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤の粉末組成物または粒状組成物に関するものであろう。別の実施形態において、即時放出剤形は、圧縮錠剤、粒状調製物、粉末または液体剤形の形態で提供され得、この場合、溶解プロファイルは、多くの場合さらにより即時である(例えば、活性化合物の少なくとも85%～95%が30分以内に溶解される)。

30

40

【0100】

本発明のさらなる実施形態において、即時放出剤形は、さらなる精神治療化合物および／または(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤((+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および／またはプロドラッグを含む)が、活性化合物のin vit

50

ro 溶解もしくは in vivo 溶解および / または in vivo バイオアベイラビリティを実質的に妨げる製剤成分と混合、結合、コーティングされないか、またはその他の方法でそれを伴わない組成物を含むであろう。特定の実施形態において、さらなる精神治療化合物および / または (+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン薬剤 ((+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および / またはプロドラッグを含む) は、用量が大量の持続放出性のビヒクル、マトリックス、結合剤またはコーティング材料を含まない即時放出剤形で提供されるであろう。この文脈において、「大量の持続放出性のビヒクル、マトリックス、結合剤またはコーティング材料」という用語は、このような物質を本質的に含まない組成物で提供される場合のさらなる精神治療化合物および / または (+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン薬剤の溶解と比較して、このような物質を含む製剤中のさらなる精神治療化合物および / または (+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン薬剤の in vitro 溶解または in vivo 溶解を、少なくとも 5%、多くの場合は少なくとも 10%、最大少なくとも 15% ~ 20%、妨げるのに十分な任意の量のこのような物質を排除することを意図しない。

10

【0101】

本発明の別の実施形態において、さらなる精神治療化合物および / または (+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン薬剤 ((+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および / またはプロドラッグを含む) の即時放出剤形は、FDA 生物薬剤学分類体系 (Biopharmaceutics Classification System) (BCS) のガイダンス定義 (例えば、http://www.fda.gov/cder/OPS/BCS_guidance.htm を参照のこと) の「速溶性製剤中の高溶解度物質」に適合する活性化合物を含む任意の剤形であり得る。例示的な実施形態において、本発明の本態様のさらなる精神治療化合物および / または (+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン薬剤 ((+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および / またはプロドラッグを含む) 製剤の即時放出製剤は、製剤中のさらなる精神治療化合物および / または (+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン薬剤 ((+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および / またはプロドラッグを含む) の少なくとも約 85% が、pH 1、pH 4.5 および pH 6.8 で約 30 分以内に試験溶液に溶けるような BCS ガイダンスパラメータの急速溶解特性を示すであろう。

20

30

【0102】

したがって、本発明の組成物、剤形および方法は、さらなる精神治療薬および / もしくは (+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン薬剤の持続放出ならびに / または持続送達を提供することによって、モノアミン神経伝達物質に関連する障害の協調的な処置のための新規ツールを含む。本明細書で使用される「持続放出」および「持続送達」という用語は、持続性、遅延性、延長性もしくは調節性の in vitro 溶解速度もしくは in vivo 溶解速度、in vivo 放出速度および / もしくは in vivo 送達速度、ならびに / または in vivo 薬物動態値もしくは in vivo 薬物動態プロファイルによって示される。

40

【0103】

本発明の持続放出剤形は、上記溶解、放出、送達および / または薬物動態の特性の 1 つまたはそれ以上が満たされる限り、任意の形態をとり得る。例示的な実施形態において、

50

組成物または剤形は、薬物放出性のポリマー、マトリックス、ビーズ、マイクロカプセルまたはその他の固体薬物放出ビヒクル；薬物放出性、小型かつ持続放出性のピルまたは小錠剤；圧縮固体薬物送達ビヒクル；制御放出結合剤；多層錠剤またはその他の多層剤形もしくは多成分剤形；薬物放出脂質；薬物放出ワックス；および本明細書で企図される種々のその他の持続薬物放出物質のいずれか1つまたは組み合わせと組み合わせられたか、または浸透圧剤形で製剤化されたさらなる精神治療化合物および/または(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤を含み得る。

【0104】

したがって、本発明は、さらなる精神治療薬および/または(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤((+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および/またはプロドラッグを含む)を含む広範囲の持続放出組成物および持続放出剤形を提供し、特定の実施形態において、これらは、例えば経口投与後に活性化合物の持続放出を提供するために適合される。本発明にしたがって使用するための持続放出性のビヒクル、マトリックス、結合剤またはコーティング剤としては、活性薬剤に対して不活性であり、活性化合物と物理的に組み合わせられ得るか、混合され得るか、または組み込まれ得る任意の生体適合性持続放出物質が挙げられる。有用な持続放出物質は、(例えば、被験者の消化管への送達後に、または胃液もしくはその他の体液との接触後に)生理的条件下でゆっくりと溶解、分解、崩壊および/または代謝され得る。有用な持続放出物質は、典型的には、哺乳類の被験者の体液および組織と接触した場合に非毒性かつ不活性であり、重大かつ有害な副作用、例えば過敏症、免疫反応、炎症などを引き起こさない。それらは、典型的には、体から容易に排出される生体適合性の代謝産物に代謝される。

【0105】

特定の実施形態において、持続放出性のポリマー材料は、持続放出性のビヒクル、マトリックス、結合剤またはコーティング剤として用いられる(例えば、“Medical Applications of Controlled Release,” Langer and Wise(eds.), CRC Press., Boca Raton, Fla. (1974); “Controlled Drug Bioavailability,” Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball(eds.), Wiley, N.Y. (1984); Ranger and Peppas, 1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61; see also Levyら, 1985, Science 228:190; Duringら, 1989, Ann. Neurol. 25:351; Howard et al, 1989, J. Neurosurg. 71:105(それぞれが参照により本明細書に組み込まれる)を参照のこと)。例示的な実施形態において、さらなる精神治療化合物および/または(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤と共に製剤化して、持続放出組成物または持続放出剤形を得るのに有用なポリマーとしては、以下に限定されないが、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース；ヒドロキシエチルメチルセルロース；ヒドロキシプロピルセルロース；ヒドロキシプロピルメチルセルロース；ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート；ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート；ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートフタレート；ナトリウムカルボキシメチルセルロース；セルロースアセテートフタレート；セルロースアセテートトリメリテート；ステアリン酸ポリオキシエチレン；ポリビニルピロリドン；ポリビニアルコール；ポリビニルピロリドンとポリビニアルコールとの共重合体；ポリメタクリル酸共重合体；ならびにそれらの混合物が挙げられる。

【0106】

以下の実施例XIIに記載される特定の実施形態において、(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンHCl塩の経口単位投与延

10

20

30

40

50

長放出錠剤のための製剤化が提供される。その製剤化において、ヒドロキシプロピルメチルセルロースは持続放出ビヒクルとして使用されるが、微晶性セルロースおよびデンプンは担体として使用される。特に、350mgの錠剤製剤は、100mgの(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン(HC1塩)、105mgのMethocel Premium CR K4またはK100、71.5mgの微晶性セルロース、70mgのアルファデンプン1500、1.75mgのコロイド状二酸化ケイ素、1.75mgのステアリン酸マグネシウム、および任意のコーティング剤、例えばOpadry II Whiteを含む。したがって、その製剤化は、30%ヒドロキシプロピルメチルセルロース(錠剤成分の%全重量)を使用する。したがって、(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンHC1またはその他の製薬学的に許容し得る塩の経口延長放出錠剤は、錠剤成分の全重量の約15~45%、25~35%または30%の量のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含むであろう。(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンHC1またはその他の製薬学的に許容し得る塩の経口延長放出錠剤は、約25~200mg、50~150mg、または100mgの有効成分の(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンHC1またはその他の製薬学的に許容し得る塩をさらに含むであろう。また、(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンHC1またはその他の製薬学的に許容し得る担体を含むであろう。実施例XIIの製剤の延長放出プロファイルは、実施例XIIに示される溶解試験によって実証される。それらの試験は、実施例XIIの製剤が、1日1回投与されるべき錠剤に応じて延長放出を実際に達成することを実証している。

10

20

30

40

【0107】

本発明の組成物および剤形中の持続放出性のビヒクル、マトリックス、結合剤またはコーティング剤に使用するためのさらなるポリマー材料としては、以下に限定されないが、例えばAldeerman, Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr., 1984, 5(3) 1-9(参照により本明細書に組み込まれる)に記載されているさらなるセルロースエーテルが挙げられる。その他の有用なポリマー材料およびマトリックスは、加水分解性エステル結合を有する共重合体およびホモポリマーポリエステルに由来する。これらの多くは生体分解性であり、毒性がないか、または毒性が低い分解産物を生じることが当技術分野において公知である。本文脈において例示的なポリマーとしては、ポリグリコール酸(PGA)およびポリ乳酸(PLA)、ポリ(DL-乳酸-コ-グリコール酸)(DL PLGA)、ポリ(D-乳酸-コグリコール酸)(D PLGA)およびポリ(L-乳酸-コ-グリコール酸)(L PLGA)が挙げられる。本発明において使用するためのその他の生体分解性または生体内分解性(bioerodabale)ポリマーとしては、ポリ(-カブロラクトン)、ポリ(-アプロラクトン-コ-乳酸)、ポリ(-アプロラクトン-コ-グリコール酸)、ポリ(-ヒドロキシ酪酸)、ポリ(アルキル-2-シアノアクリル酸塩)、ヒドロゲル、例えばポリ(ヒドロキシエチルメタクリル酸塩)、ポリアミド、ポリ-アミノ酸(例えば、ポリ-L-ロイシン、ポリ-グルタミン酸、ポリ-L-アスパラギン酸など)、ポリ(エステルウレア)、ポリ(2-ヒドロキシエチルDL-アスパルトアミド)、ポリアセタールポリマー、ポリオルトエステル、ポリカーボネート、ポリマレアミド、多糖類、およびそれらの共重合体などのポリマーが挙げられる。これらのポリマー材料を使用して医薬製剤を製造するための方法は、当業者に一般的に知られている(例えば、Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978(参照により本明細書に組み込まれる)を参照のこと)。

30

40

【0108】

本発明のその他の実施形態において、組成物および剤形は、ポリマー基剤上にコーティ

50

10 ングされたさらなる精神治療化合物および／または(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤を含む。ポリマーは、侵食性ポリマーでもよいし、非侵食性ポリマーでもよい。コーティングされた基剤はそれ自体に折り畳まれて、二層ポリマー薬物剤形を提供し得る。例えば、さらなる精神治療化合物および／または(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤は、ポリペプチオド、コラーゲン、ゼラチン、ポリビニルアルコール、ポリオルトエステル、ポリアセチルまたはポリオルトカーボネートなどのポリマー上にコーティングされ得、コーティングされたポリマーはそれ自体に折り畳まれて、二層積層した剤形を提供し得る。作用時において、生体内分解性剤形は制御速度で浸食して、持続放出期間にわたって活性化合物を分配する。本発明の本態様およびその他の態様において使用するための代表的な生物分解性ポリマーは、例えば、当技術分野において公知の生物分解性ポリ(アミド)、ポリ(アミノ酸)、ポリ(エステル)、ポリ(乳酸)、ポリ(グリコール酸)、ポリ(炭水化物)、ポリ(オルトエステル)、ポリ(オルトカーボネート)、ポリ(アセチル)、ポリ(無水物)、生物分解性ポリ(デヒドロピラン)およびポリ(ジオキシノン)から選択され得る(例えば、Rosoff, Controlled Release of Drugs, Chap. 2, pp. 53 - 95 (1989); ならびに米国特許第3,811,444号明細書; 米国特許第3,962,414号明細書; 米国特許第4,066,747号明細書; 米国特許第4,070,347号明細書; 米国特許第4,079,038号明細書; および米国特許第4,093,709号明細書(それぞれが参照により本明細書に組み込まれる)を参照のこと)。

10

20

30

40

50

【0109】

本発明の別の実施形態において、剤形は、ポリマーを介する拡散によって、または孔を介する流出によって、またはポリマーマトリックスの崩壊によって薬物を放出するポリマーに導入されたさらなる精神治療化合物および／または(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤((+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および／またはプロドラッグを含む)を含む。薬物送達ポリマー剤形は、ポリマー内またはポリマー上に含まれる活性化合物を含む。剤形は、用量送達の開始時に少なくとも1つの露出面を含む。非露出面は、存在する場合には、薬物の通過を不透過性にする製薬学的に許容し得る材料でコーティングされ得る。剤形は、当技術分野において公知の手法によって、例えば、ポリエチレンジリコールのような製薬学的に許容し得る担体と所定量の活性化合物を高温(例えば、37)で混合し、架橋剤、例えばオクタノエートと一緒にそれをシラスティック医療等級のエラストマーに添加し、その後、鋳型に流し込むことによって製造され得る。任意の各連続層についてこの工程を反復する。この系を1時間硬化させて、剤形を提供する。このような持続放出剤形を製造するための代表的なポリマーとしては、以下に限定されないが、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ酢酸ビニル、ポリアクリル酸メチル、ポリメタクリル酸イソブチル、ポリアルギネート、ポリアミドおよびポリシリコンによって代表されるオレフィンおよびビニルポリマー、付加重合体、縮合重合体、糖質の重合体およびケイ素重合体が挙げられる。これらのポリマーおよびそれらを製造するための手法は、当技術分野において記載されている(例えば、Colemanら、Polymers 1990, 31, 1187 - 1231; Roerdinkら、Drug Carrier Systems 1989, 9, 57 - 10; Leongら、Adv. Drug Delivery Rev. 1987, 1, 199 - 233; and Roffら、Hand book of Common Polymers 1971, CRC Press; 米国特許第3,992,518号明細書を参照のこと)。

【0110】

本発明のその他の実施形態において、組成物および剤形は、溶解または拡散されると、活性化合物を長時間にわたって、例えば少なくとも6時間にわたって、少なくとも8時間にわたって、少なくとも12時間にわたって、または最大24時間もしくはそれ以上にわ

たって放出するビーズに組み込まれたか、もしくは含められたさらなる精神治療化合物および／または(+) - 1 - (3, 4 -ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤((+) - 1 - (3, 4 -ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および／またはプロドラッグを含む)を含む。薬物放出ビーズは、さらなる精神治療化合物および／または(+) - 1 - (3, 4 -ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤と、製薬学的に許容し得る担体と、1つまたはそれ以上の任意の賦形剤、例えば潤滑剤、抗酸化剤、分散剤および緩衝剤と一緒に含む中心組成物または中核を有し得る。ビーズは、直径約1～2mmの医薬調製物であり得る。例示的な実施形態において、それらを非架橋材料から形成して、消化管からのそれらの排出を促進する。ビーズは、持続放出薬物動態プロファイルを与える放出速度制御ポリマーでコーティングされ得る。別の実施形態において、ビーズは、治療有効的な薬物投与のための錠剤に製造され得る。ビーズは、例えばアクリル樹脂でコーティングされた複数のビーズを直接圧縮することによってマトリックス錠剤に製造され、賦形剤、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースと混合され得る。本発明において使用するためのビーズの製造および加工は、当技術分野において記載されており(例えば、Lu, Int. J. Pharm., 1994, 112, 117-124; Pharmaceutical Sciences by Remington, 14th ed, pp 1626-1628 (1970); Fincher, J. Pharm. Sci. 1968, 57, 1825-1835; および米国特許第4,083,949号明細書(それが参照により本明細書に組み込まれる)を参照のこと)、錠剤の製造についても同様である(Pharmaceutical Sciences, by Remington, 17th Ed, Ch. 90, pp 1603-1625, 1985(参照により本明細書に組み込まれる))。

【0111】

本発明の別の実施形態において、剤形は、複数の小型ピルまたは小型錠剤を含む。小型のピルまたは小型錠剤は、最大24時間の長時間にわたって持続放出薬物送達プロファイルを達成するために、種々の時間用量を提供するための多数の個々の用量を提供する。小型ピルまたは小型錠剤は、多糖、寒天、アガロース、天然ゴム、アルギン酸ナトリウムを含むアルカリ性アルギン酸塩、カラギーナン、フコイダン、ファーセレラン、ラミナラン、イバラノリ(hypnea)、アラビアゴム、ガテイゴム、カラヤゴム、トラガカントゴム、ローカストビーンガム、ペクチン、アミロペクチン、ゼラチンおよび親水性コロイドからなる群より選択される親水性ポリマーを含み得る。親水性ポリマーは、複数(例えば、4～50)の小型ピルまたは小型錠剤に成形され得、各小型ピルまたは小型錠剤は、所定の用量のさらなる精神治療薬および／または(+) - 1 - (3, 4 -ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤((+) - 1 - (3, 4 -ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および／またはプロドラッグを含む)薬剤、例えば約10ng、0.5mg、1mg、1.2mg、1.4mg、1.6mg、5.0mgなどの用量を含む。小型ピルおよび小型錠剤は、厚さ0.001mm～最大10mmの放出速度制御壁をさらに含み、活性化合物の持続放出を提供し得る。代表的な壁形成材料としては、トリステアリン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、ジパルミチン酸グリセリル、ラウリン酸(laureate)グリセリル、グリセリルジセノエートおよびグリセリルトリデノエートからなる群より選択されるトリグリセリルエステルが挙げられる。その他の壁形成材料は、酢酸ポリビニル、フタル酸塩、フタル酸メチルセルロースおよび微孔性オレフィンを含む。小型ピルおよび小型錠剤を製造するための手法は、当技術分野において公知である(例えば、米国特許第4,434,153号明細書；米国特許第4,721,613号明細書；米国特許第4,853,229号明細書；米国特許第2,996,431号明細書；米国特許第3,139,383号明細書および米国特許第4,752,470号明細書(それが参照により本明細書に組み込まれる)を参照のこと)。小型ピルおよび小型錠剤は、異なる大きさおよび／または放出

10

20

30

40

50

特性の粒子を含み得る粒子の混合物をさらに含み得、粒子は、硬ゼラチンカプセル剤もしくは非ゼラチンカプセル剤または軟ゼラチンカプセル剤に含められ得る。

【0112】

本発明のさらに別の実施形態において、さらなる精神治療薬および／または(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン薬剤を含む治療組成物および治療剤形を製剤化するために、薬物放出脂質マトリックスが使用され得る。例示的な一実施形態において、活性化合物の固形微粒子は、F a r a h らの米国特許第6, 375, 987号明細書およびJ o a c h i m らの米国特許第6, 379, 700号明細書（それぞれが参照により本明細書に組み込まれる）に開示されているように、脂質（例えば、ベヘン酸グリセリルおよび／またはパルミチン酸ステアリン酸グリセリル）の薄い制御放出層でコーティングされる。脂質コーティング粒子は、場合により、錠剤の形態に圧縮され得る。本発明の持続放出組成物および持続放出剤形において使用するのに適切な別の制御放出脂質系マトリックス材料は、例えば、R o u s s i n らの米国特許第6, 171, 615号明細書（参照により本明細書に組み込まれる）に記載されているポリグリコール化グリセリドを含む。

10

【0113】

本発明のその他の実施形態において、薬物放出ワックスは、さらなる精神治療薬および／または(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン薬剤を含む持続放出組成物および持続放出剤形を製造するのに使用され得る。適切な持続薬物放出性ワックスの例としては、以下に限定されないが、カルナウバワックス、カンデディラワックス、エスパルトワックス、オーリクリーワックス、硬化植物油、蜜蠍、パラフィン、オゾケライト、カスターワックスおよびそれらの混合物が挙げられる（例えば、C a i n らの米国特許第3, 402, 240号明細書；S h t o h r y n らの米国特許第4, 820, 523号明細書；およびW a l t e r s の米国特許第4, 421, 736号明細書（それぞれが参照により本明細書に組み込まれる）を参照のこと）。

20

【0114】

さらに別の実施形態において、浸透圧性送達システムが、さらなる精神治療化合物および／または(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン薬剤((+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および／またはプロドラッグを含む)の持続放出送達に使用される（例えば、V e r m a ら、D r u g D e v . I n d . P h a r m . , 2 0 0 0 , 2 6 : 6 9 5 - 7 0 8（参照により本明細書に組み込まれる）を参照のこと）。例示的な一実施形態において、浸透圧性送達システムは、O R O S（登録商標）システム（A l z a C o r p o r a t i o n , M o u n t a i n V i e w , C a l i f . ）であり、薬物の経口持続放出送達に適合している（例えば、米国特許第3, 845, 770号明細書；および米国特許第3, 916, 899号明細書（それぞれが参照により本明細書に組み込まれる）を参照のこと）。

30

【0115】

本発明の別の実施形態において、剤形は、さらなる精神治療薬および／または(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン薬剤((+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および／またはプロドラッグを含む)を含む治療組成物を囲む半透壁を含む浸透圧剤形を含む。患者に使用する際には、均質組成物を含む浸透圧剤形は、半透壁の濃度勾配に応答して半透壁を通して剤形内に流体を吸収する。剤形中の治療組成物は浸透圧エネルギーを発生し、これにより治療組成物は、最大24時間の長時間にわたって（または最大30時間の場合もある）剤形の出口を介して投与されて、プロドラッグの制御された持続放出を提供する。これらの送達プラットフォームは、即時放出製剤の急上昇プロファイル（spiked profile）とは対照的に、本質的にゼロ次の送達プロファイルを提供

40

50

し得る。

【0116】

本発明の別の実施形態において、剤形は、コンパートメントを囲む壁であって、流体の通過に対して透過性で、コンパートメント内に存在する活性化合物の通過に対して実質的に不透過性の半透性ポリマー組成物を含む壁と、コンパートメント内の薬物を含む層組成物と、さらなる精神治療化合物および／または(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン薬剤 ((+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および／またはプロドラッグを含む)組成物層を剤形から押し出すためにサイズを膨張させるための流体を吸収 (imbibing) および吸収 (absorbing) する浸透圧製剤を含むコンパートメント内のヒドロゲルラッシュ層組成物と、薬物組成物を放出するための壁内の少なくとも1つの通路とを含む別の浸透圧剤形を含む。この浸透圧系は、半透壁の透過性、および半透壁を越えてラッシュ層を膨張させる浸透圧によって決定される流体吸収速度で半透壁を介して流体を吸収し、それにより、長時間 (最大24時間またはさらに30時間) にわたって出口通路を介して活性化合物を患者に送達することによって活性化合物を送達する。ヒドロゲル層組成物は、10mg ~ 1000mg のヒドロゲル、例えば平均分子量1,000,000のポリエチレンオキシド、分子量2,000,000のポリエチレンオキシド、分子量4,000,000のポリエチレンオキシド、分子量5,000,000のポリエチレンオキシド、分子量7,000,000のポリエチレンオキシドおよび平均分子量1,000,000 ~ 8,000,000のポリプロピレンオキシドからなる群より選択される1,000,000 ~ 8,000,000のポリアルキレンオキシドからなる群より選択されるメンバー；または平均分子量10,000 ~ 6,000,000の10mg ~ 1000mg のアルカリ性カルボキシメチルセルロース、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウムまたはカルボキシメチルセルロースカリウムを含み得る。ヒドロゲル膨張層は、平均分子量7,500 ~ 4,500,000のヒドロキシアルキルセルロース (例えば、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシブチルセルロースまたはヒドロキシベンチルセルロース)、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、リン酸カリウム (potassium acid phosphate)、酒石酸、クエン酸、ラフィノース、硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、尿素、イノシトール、スクロース、グルコースおよびソルビトールからなる群より選択される浸透圧剤、およびその他の薬剤、例えば平均分子量9,000 ~ 225,000のヒドロキシプロピルアルキルセルロース (例えば、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルベンチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはヒドロキシプロピルブチルセルロース)、酸化鉄、抗酸化剤 (例えば、アスコルビン酸、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシキノン、ブチルヒドロキシアニソール、ヒドロキシクマリン (comarin)、ブチル化ヒドロキシトルエン、セファルム (cephalum)、没食子酸エチル、没食子酸プロピル、没食子酸オクチル、没食子酸ラウリル、プロピル - ヒドロキシベンゾエート、トリヒドロキシブチロフェノン、ジメチルフェノール、ジブチルフェノール、ビタミンE、レシチンおよびエタノールアミン) および／または潤滑剤 (例えば、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸マグネシウム、パルミチン酸カルシウム、スペリン酸ナトリウム、ラウリン酸カリウム、脂肪酸の塩、脂環式酸の塩、芳香族酸の塩、ステアリン酸、オレイン酸、パルミチン酸、脂肪酸、脂環式酸または芳香族酸の塩と脂肪酸、脂環式酸または芳香族酸との混合物) を含み得る。

【0117】

浸透圧剤形において、半透壁は、流体の通過に対して透過性で、さらなる精神治療薬および／または(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン薬剤 ((+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝

10

20

30

40

50

10 産物、溶媒和物、水和物および／またはプロドラッグを含む)の通過に対して不透過性の組成物を含む。壁は非毒性であり、セルロースアシレート、セルロースジアシレート、セルローストリニアシレート、セルロースアセテート、セルロースジアセテートおよびセルローストリニアセテートからなる群より選択されるポリマーを含む。壁は、典型的には、75 w t % (重量パーセント) ~ 100 w t % のセルロース性壁形成ポリマーを含む；または壁は、0.01 w t % ~ 80 w t % のポリエチレングリコールまたは1 w t % ~ 25 w t % のセルロースエーテル(例えば、ヒドロキシプロピルセルロースまたはヒドロキシプロピルアルキルセルロース、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース)をさらに含み得る。壁を含むすべての成分の総重量パーセントは、100 w t % に等しい。内部コンパートメントは、薬物を含む組成物を単独で含むか、または膨張性ヒドロゲル組成物と一緒に層状の位置に含む。コンパートメント内の膨張性ヒドロゲル組成物は、半透壁を介して流体を吸収し、ヒドロゲルを膨張させてコンパートメント内で占有させることによって寸法が増し、それにより薬物組成物は、剤形から押し出される。剤形が薬物を患者に長時間にわたって放出する工程の間、治療層および膨張層は一緒に作用する。剤形は、剤形の外部を内部のコンパートメントに接続する通路を壁に含む。浸透圧駆動性剤形は、さらなる精神治療化合物および／または(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤((+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシリ化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および／またはプロドラッグを含む)を、剤形から患者に0次の放出速度で最大約24時間の期間にわたって送達する。本明細書で使用される「通路」という表現は、浸透圧剤形のコンパートメントからさらなる精神治療化合物および／または(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤を定量放出するのに適切な手段および方法を含む。出口手段は、活性化合物の浸透圧制御放出を提供する開口部(oriifice)、穴(bore)、開口部(aperture)、孔(pore)、多孔性要素、中空纖維、キャピラリー管、チャネル、多孔性オーバーレイまたは多孔性要素を含む少なくとも1つの通路を含む。通路は、少なくとも1つの制御放出構造通路を作製するために、使用する流体環境において壁を浸食するかまたは壁から浸出される材料を含む。1つの通路または多数の通路を形成するのに適切な代表的な材料は、壁に浸出性のポリ(グリコール)酸またはポリ(乳)酸ポリマー、ゼラチン状フィラメント、ポリ(ビニルアルコール)、浸出性多糖、塩および酸化物を含む。1つの孔通路または2つ以上の孔通路は、ソルビトールなどの浸出性化合物を壁から浸出させることによって形成され得る。通路は、剤形からプロドラッグを定量放出するために、丸、三角形、四角形および橢円形などの制御放出構造を有する。剤形は、壁の1箇所の面または2箇所以上の面に1つまたはそれ以上の通路が間隔をおいて構成され得る。「流体環境」という表現は、消化管を含む、ヒト患者におけるものと同様の水性の流体または生体液を意味する。通路および通路を形成するための装置は、米国特許第3,845,770号明細書；米国特許第3,916,899号明細書；米国特許第4,063,064号明細書；米国特許第4,088,864号明細書；米国特許第4,816,263号明細書；米国特許第4,200,098号明細書および米国特許第4,285,987号明細書(それぞれが参照により本明細書に組み込まれる)に開示されている。

【0118】

40 本発明のその他の態様において、微粒子、マイクロカプセルおよび／またはマイクロスフィアの薬物送達技術を用いて、本発明の組成物、剤形および方法の中で、さらなる精神治療化合物および／または(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤((+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシリ化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および／またはプロドラッグを含む)の持続放出送達を提供し得る。さらなる精神治療化合物および／または(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤((+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る

10

20

30

40

50

活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および／またはプロドラッグを含む）を微粒子形態中にカプセル化して（例えば、活性化合物を生体適合性かつ生分解性の壁形成物質（例えば、ポリマー）内にカプセル化することを用いて）、活性化合物の持続放出または遅延放出を提供し得る種々の方法が公知である。これらの方において、活性化合物は、典型的には、壁形成物質を含む溶媒中で溶解、分散または乳化される。次いで、溶媒を微粒子から除去して、最終微粒子産物を形成させる。従来のマイクロカプセル化手法の例は、例えば、米国特許第3,737,337号明細書；米国特許第4,389,330号明細書；米国特許第4,652,441号明細書；米国特許第4,917,893号明細書；米国特許第4,677,191号明細書；米国特許第4,728,721号明細書；米国特許第5,407,609号明細書；米国特許第5,650,173号明細書；米国特許第5,654,008号明細書；および米国特許第6,544,559号明細書（それぞれが参照により本明細書に組み込まれる）に開示されている。これらの文書には、本発明の持続放出製剤中にさらなる精神治療化合物および／または（+）-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤（（+）-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および／またはプロドラッグを含む）を含む微粒子を製造するために、容易に実行され得る方法が開示されている。例えば、米国特許第5,650,173号明細書に説明されているように、ポリマー材料を適切に選択することによって、得られる微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粒子製剤が製造され得る。拡散放出機序の場合、活性薬剤は、ポリマーの実質的な分解前に微粒子から放出される。活性薬剤はまた、ポリマー賦形剤が浸食すると微粒子から放出され得る。また、米国特許第6,596,316号明細書（参照により本明細書に組み込まれる）には、微粒子からの活性薬剤の放出プロファイルを微調整するための選択された放出プロファイルを有する微粒子の製造方法が開示されている。

【0119】

本発明の別の実施形態において、腸溶コーティング調製物は、経口持続放出投与に使用され得る。好みのコーティング材料としては、pH依存性溶解度を有するポリマー（すなわち、pH制御放出）、膨張速度、溶解速度もしくは浸食速度が遅いかまたはpH依存性のポリマー（すなわち、時間制御放出）、酵素によって分解されるポリマー（すなわち、酵素制御放出）、および圧力の増加によって破壊される堅い層を形成するポリマー（すなわち、圧力制御放出）が挙げられる。腸溶コーティングは、活性化合物の周囲に全体的に位置し得る1つまたはそれ以上のバリア層を多層固形剤形の層の間に（以下を参照のこと）提供することによって、および／または多層固形剤形の1つまたは複数の層の1つまたはそれ以上の外表面を（例えば、実質的に円筒型の錠剤の層の端面上に）提供することによって、さらなる精神治療化合物および／または（+）-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤（（+）-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および／またはプロドラッグを含む）の持続放出を媒介する手段として機能し得る。このようなバリア層は、例えば、水もしくは水媒体に対して実質的にもしくは完全に不浸透性であるか、または水もしくは水媒体もしくは生体液体中でゆっくりと浸食可能であり、および／または水もしくは水媒体と接触して膨張するポリマーから構成され得る。バリア層として使用するのに適切なポリマーとしては、アクリレート、メタクリレート、アクリル酸の共重合体、セルロースおよびその誘導体、例えばエチルセルロース、酢酸プロピオン酸セルロース、ポリエチレンおよびポリビニルアルコールなどが挙げられる。水または水媒体と接触して膨張するポリマーを含むバリア層は、膨張した層が、比較的大きな膨張部分であってその大きさが胃から腸への即時排出を遅らせる膨張部分を形成するような程度に膨張し得る。バリア層は、それ自体が活性物質内容物を含み得、例えば、バリア層は、徐放層または遅延放出層であり得る。バリア層は、典型的には、10ミクロン～最大2mmの個々の厚さを有し得る

。水に対して比較的不浸透性であるバリア層に適切なポリマーとしては、単独でまたは組み合わせて使用されるM e t h o c e l (商標)シリーズのポリマーおよびE t h o c e l (商標)ポリマーが挙げられる。このようなポリマーは、可塑剤、例えば水素化ヒマシ油と組み合わせて適切に使用され得る。バリア層としてはまた、従来の結合剤、充填剤、潤滑剤および圧縮酸など、例えばP o l y v i d o n K 3 0 (商標)、ステアリン酸マグネシウムおよび二酸化ケイ素が挙げられ得る。

【0120】

さらなる精神治療化合物および／または(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤((+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシリ化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および／またはプロドラッグを含む)の持続放出を媒介するためのさらなる腸溶コーティング材料としては、半透膜、多孔質膜または非対称膜であり得るポリマー膜の形態のコーティング剤が挙げられる(例えば、米国特許第6,706,283号明細書(参照により本明細書に組み込まれる)を参照のこと)。本発明において使用するためのこれらおよびその他の種類のコーティング剤はまた、コーティング剤中に、例えばレーザードリルまたは水溶性物質のプラグの浸食によって形成された少なくとも1つの送達ポートまたは送達孔を含み得る。本発明における他の有用なコーティング剤としては、使用環境(例えば、胃腸のコンパートメント)で破裂して、放出部位または送達部を形成するコーティング剤が挙げられる。本発明のこれらおよびその他の実施形態における例示的なコーティング剤としては、ポリ(アクリル)酸およびエステル；ポリ(メタクリル)酸およびエステル；ポリ(アクリル)およびポリ(メタクリル)酸およびエステルの共重合体；セルロースエステル；セルロースエーテル；ならびにセルロースエステル／エーテルが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0121】

さらなる精神治療化合物および／または(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤((+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシリ化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および／またはプロドラッグを含む)の持続放出を媒介するための固形剤形を構築するのに使用するためのさらなるコーティング材料としては、以下に限定されないが、ポリエチレンジリコール、ポリブロピレンジリコール、ポリエチレンジリコールとポリブロピレンジリコールの共重合体、ポリ(ビニルピロリドン)、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、デンプン、デキストラン、デキストリン、キトサン、コラーゲン、ゼラチン、プロメライン、セルロースアセテート、非可塑化セルロースアセテート、可塑化セルロースアセテート、強化セルロースアセテート、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル - セルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートトリメリテート、セルロースナイトレート、セルロースジアセテート、セルローストリニアセテート、寒天アセテート、アミローストリニアセテート、- グルカンアセテート、- グルカントリアセテート、アセトアルデヒドジメチルアセテート、セルロースアセテートエチルカルバメート、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートメチルカルバメート、セルロースアセテートスクシネート、セルロースアセテートジメタミノアセテート、セルロースアセテートエチルカーボネート、セルロースアセテートクロロアセテート、セルロースアセテートエチルオキサレート、セルロースアセテートメチルスルホネート、セルロースアセテートブチルスルホネート、セルロースアセテートプロピオネート、セルロースアセテートp - トルエンスルホネート、ローカストビーンガムのトリアセテート、アセチル化ヒドロキシエチルセルロースを含むセルロースアセテート、ヒドロキシル化エチレン - ビニルアセテート、セルロースアセテートブチレート、ポリアルケン、ポリエーテル、ポリスルホン、ポリエーテルスル

ホン、ポリスチレン、ポリビニルハライド、ポリビニルエステルおよびエーテル、天然ワックスおよび合成ワックスが挙げられる。

【0122】

本発明のさらなる実施形態において、さらなる精神治療化合物および／または(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤((+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および／またはプロドラッグを含む)の持続放出は、多層錠剤またはその他の多層剤形もしくは多成分剤形を含む剤形に活性化合物を製剤化することによって提供される。例示的な実施形態において、活性化合物は、例えば、即時放出層である第1の層と、徐放層である第2の層とを有する層状錠剤に製剤化される。本発明のその他の多層剤形は、即時放出機序、延長放出機序および／または遅延放出機序から選択される可変(すなわち、選択可能な)放出特性を有する圧縮された有効成分の複数の層を含み得る。さらなる精神治療化合物および／または(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤((+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および／またはプロドラッグを含む)の持続放出剤形を製造するのに有用な多層錠剤技術は、例えば国際公開第95/20946号パンフレット；国際公開第94/06416号パンフレット；および国際公開第98/05305号パンフレット(それぞれが参照により本明細書に組み込まれる)に記載されている。さらなる精神治療化合物および／または(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤((+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および／またはプロドラッグを含む)の持続送達を提供するためのその他の多成分剤形としては、遅延放出剤でコーティングされ、外被覆層(場合により、活性化合物を含む)によって囲まれた活性化合物を含む核を有する錠剤製剤が挙げられる(例えば、国際公開第95/28148号パンフレット(参照により本明細書に組み込まれる)を参照のこと)。遅延放出剤は、外核の内容物が即時放出された後に、核が腸に到達するまで遅延される核からの第2段階がおこるような腸溶コーティング剤である。また、国際公開第96/04908号パンフレット(参照により本明細書に組み込まれる)には、マトリックス中に活性薬剤を含む即時放出用錠剤製剤、および活性薬剤を含む遅延放出形態の顆粒剤が記載されている。このような顆粒剤は、腸溶コーティング剤でコーティングされるので、放出は、顆粒剤が腸に到達するまで遅延される。国際公開第96/04908号パンフレット(参照により本明細書に組み込まれる)には、活性薬剤を含む層によって囲まれた活性薬剤を含む核を有する顆粒剤から形成された遅延放出製剤または持続放出製剤が記載されている。

【0123】

さらなる精神治療化合物および／または(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤((+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および／またはプロドラッグを含む)の持続送達に有用な別の多成分(二層錠剤)剤形は、米国特許第6,878,386号明細書(参照により本明細書に組み込まれる)に記載されている。簡潔に言えば、二層錠剤は、場合によりコーティング層と一緒に、即時放出層および徐放層を含む。即時放出層は、例えば、即時にまたは急速に分解する層であって、即時にまたは急速に分解する公知の錠剤と類似の組成を有する層であり得る。別の種類の即時放出層は、水または水媒体と接触して即時にかつ広範囲に膨張するポリマー材料に組み込まれて、透水性であるが比較的大きな膨張部分を形成する組成物を有する膨張層であり得る。活性物質の内容物は、この部分から即時に浸出され得る。徐放層は、さらなる精神治療化合物および／または(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン薬剤

10

20

30

40

50

((+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および / またはプロドラッグを含む) と、活性化合物の徐放を可能にする遅延放出性のビヒクル、マトリックス、結合剤、コーティング剤または賦形剤とを一緒に含む組成物を有し得る。適切な遅延放出賦形剤としては、pH感受性ポリマー、例えば、単独でまたは可塑剤と一緒に使用され得るメタクリル酸共重合体系のポリマー；水または水媒体、例えば胃内容物と接触すると高膨張度を有する遅延放出ポリマー；水または水媒体と接触してゲルを形成するポリマー材料；ならびに、水または水媒体と接触すると膨張特性およびゲル化特性の両方を有するポリマー材料が挙げられる。高膨張度を有する遅延放出ポリマーとしては、とりわけ、架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース、架橋ヒドロキシプロピルセルロース、高分子量ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルアミド、メタクリル酸カリウムジビニルベンゼン共重合体、ポリメタクリル酸メチル、架橋ポリビニルピロリドン、高分子量ポリビニルアルコールなどが挙げられる。遅延放出ゲル化ポリマーとしては、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、低分子量ヒドロキシプロピルメチルセルロース、低分子量ポリビニルアルコール、ポリオキシエチレングリコール、非架橋ポリビニルピロリドン、キサンタンゴムなどが挙げられる。膨張特性およびゲル化特性を同時に有する遅延放出ポリマーとしては、中間粘度のヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび中間粘度のポリビニルアルコールが挙げられる。例示的な遅延放出ポリマーは、キサンタンゴム、特にファインメッシュ等級のキサンタンゴム、好ましくは製薬等級のキサンタンゴム、200メッシュ、例えば製品 Xantural 75 (Keltrol CR (商標) Monsanto, 800 N Lindbergh Blvd, St Louis, Mo. 63167, USA としても公知である) である。キサンタンゴムは、水和すると錠剤の周囲に粘着性ゲル層を形成する多糖であり、活性物はこれを通って拡散しなければならない。粒径が小さいほど、放出速度が遅くなることが示されている。また、活性化合物の放出速度は、使用されるキサンタンゴムの量に依存し、所望のプロファイルを得るために調整され得る。本発明のこれらの態様において使用され得るその他のポリマーの例としては、Methocel K 4 M (商標)、Methocel E 5 (商標)、Methocel E 50 (商標)、Methocel E 4 M (商標)、Methocel K 15 M (商標) および Methocel K 100 M (商標) が挙げられる。さらなる精神治療化合物および / または (+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン薬剤の持続放出組成物または持続放出剤形を提供するための本発明の本実施形態およびその他の実施形態に組み込まれ得るその他の公知の遅延放出ポリマーとしては、親水コロイド、例えば天然または合成のゴム、上記リストに記載されるもの以外のセルロース誘導体、炭水化物系の物質、例えばアカシア、トラガカントゴム、ローカストビーンガム、グーガム、寒天、ペクチン、カラギーナン、可溶性または不溶性のアルギン酸塩、カルボキシポリメチレン、カゼイン、ゼインなど、およびタンパク質性物質、例えばゼラチンが挙げられる。

【 0124 】

本発明のその他の実施形態において、持続放出送達デバイスまたは持続放出送達システムは、被験者において活性化合物の標的の近くに配置されるため、わずかな全身用量しか必要としない (例えば、Goodson, in "Medical Applications of Controlled Release," (上掲) , vol. 2, pp. 115 - 138, 1984; および Langer, 1990, Science 249: 1527 - 1533 (それぞれが参照により本明細書に組み込まれる) を参照のこと) 。他の実施形態において、経口持続放出ポンプが使用され得る (例えば、Langer (上掲) ; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14: 201; および Saudekら、1989, N. Engl. J. Med. 321: 574 (それぞれが参照により本明細書に組み込まれる) を参照のこと) 。

【 0125 】

本発明の医薬組成物および剤形は、典型的には、滅菌されているかまたは容易に滅菌可

10

20

30

40

50

能でかつ生物学的不活性な容易に投与される形態での投与のために提供されるであろう。

【0126】

その他の実施形態において、本発明は、鬱病などのモノアミン神経伝達物質によって影響を受ける障害を患っているヒト被験者における症状を軽減するための医薬キットを提供する。このキットは、有効量のさらなる精神治療薬および(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン薬剤((+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および/またはプロドラッグを含む)治療剤と、前記被験者への協調的な投与のためのさらなる精神治療薬および(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン薬剤((+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および/またはプロドラッグを含む)を含むための容器手段(例えば、容器、分割ボトルまたは分割ホイルパック)とを含む。容器手段は、被験者において障害を処置し、症状を軽減するためのキット内容物の複数の用途についての指示を提供するラベルまたは折り込みを持つパッケージを含み得る。より詳細な実施形態において、さらなる精神治療薬および(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン薬剤((+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および/またはプロドラッグを含む)は、単一剤形、複合剤形、例えば液体または固体の経口剤形で混合または共製剤化される。別の実施形態において、さらなる精神治療薬および(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン薬剤((+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンの製薬学的に許容し得る活性塩、多形体、グリコシル化誘導体、代謝産物、溶媒和物、水和物および/またはプロドラッグを含む)は、協調的な投与のための分離剤形でキットに含められる。このようなキットの一例は、いわゆるプリスター・パックである。プリスター・パックは包装産業において周知であり、医薬品の剤形(錠剤、カプセル剤など)の包装に広く使用されている。

【0127】

文脈上明らかにその他の意味を求める限りは、本明細書および特許請求の範囲全体にわたって、「含む(comprise)」、「含んでいる(comprising)」などの用語は、排他的または網羅的な意味ではなく、包含的な意味で解釈されるものである; すなわち、「を含むが、これらに限定されない(including, but not limited to)」の意味である。単数または複数を用いる用語もまた、それぞれ複数または単数を含む。また、「本明細書で」、「上記の」、「以下の」という用語、および同様の趣旨の用語は、本出願において使用される場合、本出願全体を指すものであり、本出願の任意の特定部分を指すものではない。特許請求の範囲において、「または」という用語が2つまたはそれ以上の項目のリストに関して使用される場合、その用語は、以下の用語解釈のすべてを包含するものである: リスト内の項目のいずれか、リスト内の項目のすべて、およびリスト内の項目の任意の組み合わせ。

【0128】

本発明は、本明細書に開示される特定の製剤、工程段階および材料に限定されず、したがってこのような製剤、工程段階および材料は、ある程度変化し得ることが理解されるべきである。本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲およびその等価物によってのみ限定されるので、本明細書で用いられる用語は、特定の実施形態のみを説明する目的のために使用され、限定的であることを意図するものではないことも理解されるべきである。

【実施例】

【0129】

以下の実施例は、本発明の特定の態様を例示するものであり、本発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。

10

20

30

40

50

【0130】

実施例1

1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの調製

米国特許第4,231,935号明細書に記載されているように、59.5gの3,4-ジクロロフェニル酢酸を500mlの無水エタノールに溶解させた溶液を無水塩酸で飽和させ、次いで還流で2時間加熱する。混合物を減圧下で200mlに濃縮し、200mlの水で希釈し、濃水酸化アンモニウムで中性にする。この水性混合物をクロロホルムで3回抽出する。クロロホルム抽出物を濃縮および脱色して、黄色の油としてエチル3,4-ジクロロフェニルアセテートを得る。

【0131】

ニクロムスターーラーおよび還流コンデンサーを備える三つ口フラスコ中に、7.0gのエチル3,4-ジクロロフェニルアセテート、5.9gのN-ブロモスクシンイミド、0.1gの過酸化ベンゾイルおよび150mlの四塩化炭素を入れる。反応混合物を還流で18時間加熱し、冷却し、ろ過する。四塩化炭素のろ液を減圧下で濃縮して、深オレンジ色の液体を得る。115°~120(0.5mm)で真空蒸留して、淡黄色の液体としてエチル-ブロモ-3,4-ジクロロフェニルアセテートを得る。

【0132】

L.L.McCoy, J.A.C.S., 80, 6568 (1958) の方法によって、この生成物をジエチルシス-1-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2-シクロプロパンジカルボキシラートに変換する。

【0133】

150gのこのジエステルおよび66gの85%KOHを500mlの水および500mlのエタノールに溶解させた混合物を6時間還流し、次いで氷冷する。油状物質をエーテルに抽出し、水層を100mlの12N塩酸で酸性にする。油状の下層をゆっくりと結晶化して、無色の結晶ケーキを得る。これをエタノールおよび酢酸エチルの混合物から再結晶化して、1-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2-シクロプロパンジカルボン酸の無色の結晶を得る。

【0134】

30.3gのこの二価酸および12.6gの尿素を1リットルのキシレンに溶解させた混合物を6時間還流する。溶媒を減圧下で除去し、結晶残留物を水でスラリー化する。無色の結晶をろ過によって回収し、水で洗浄し、空気乾燥させて、1-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2-シクロプロパンジカルボキシミドを得る。

【0135】

1モルのボラン-テトラヒドロフラン40mlに、2.56gのこのイミドを50mlのテトラヒドロフランに溶解させた溶液を、窒素下、0で攪拌しながら15分間添加する。この溶液を水蒸気浴で1時間加温し、次いで氷中で冷却し、次いで20mlの6N塩酸を添加し、テトラヒドロフランを減圧下で除去する。残留物を75mlの5N水酸化ナトリウムで塩基性にし、これをエーテルで抽出する。抽出物を硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過し、ろ液を塩化水素で飽和させる。沈殿した結晶をろ過によって回収し、イソプロピルアルコールから再結晶化して、無色の結晶として1.70gの1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン塩酸塩を得る。m.p. 180°~181°。

【0136】

実施例II

(+)1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン

上記方法またはEpsteinら、J.Med.Chem., 24:481-490(1981)に記載されている方法を使用して得られた279mgの(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン塩酸塩に、7mLの9:1ヘキサン:イソプロピルアルコールを添加し、その後にジエチルアミンを8滴添加した。溶液が得られるまで、得られた混合物にイソプロピルアルコールを一滴ずつ添加した

10

20

30

40

50

。ヘリウムガス気流を使用してこの溶液を 6 mL 容量に濃縮し、1 cm x 25 cm Dacey Chiral PAK ADカラム (Chiral Technologies, Inc., Exton, Pa.) を備えるHPLC機器を使用して、濃縮物を 1 mL ずつに 6 つに分割して高速液体クロマトグラフィーに供した。移動相として 0.05%ジエチルアミンを含む 95:5 (v/v) ヘキサン:イソプロピルアルコール溶液を使用して、流速 6 mL/分、周囲温度で溶出を行った。約 21.5 ~ 26 分に溶出する画分を回収し、濃縮して第 1 の残留物を得て、これを最小量の酢酸エチルに溶解させた。窒素気流を使用して酢酸エチル溶液を蒸発させて、第 2 の残留物を得て、これを 1 mL のジエチルエーテルに溶解させた。このジエチルエーテル溶液に、塩酸ガスで飽和させた 1 mL のジエチルエーテルを添加した。形成された無色の沈殿物をろ過し、2 mL のジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、73.4 mg の (+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン塩酸塩を得た：旋光度 []²⁵D = +60° (2 mg / mL のメタノール中)；鏡像体過剰率 99.7% (米国特許第 6,372,919 号明細書を参照のこと)。

10

【0137】

実施例 III

(1R, 5S)-(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3,10]ヘキサンの調製

N₂ 霧囲気下、-15 で、3,4-ジクロロフェニルアセトニトリル (3.50 kg) および S-(+)-エピクロロヒドリン (2.22 kg) を THF (18.5 L) に溶解させた溶液に、NaHMDS (16.5 L, THF 中 2 M) を 3 時間かけて一滴ずつ添加した。反応混合物を -15 で 3 時間攪拌し、次いで -5 で一晩攪拌した。BH₃-Me₂S (正味、10 M、4.4 L) を 2 時間かけて添加した。次いで、反応混合物を 3 時間かけて徐々に 40 に加温した。40 で 1.5 時間熟成した後、反応混合物を 20 ~ 25 に冷却し、2 N HCl 溶液 (27.7 L) 中でゆっくりとクエンチした。次いで、クエンチした混合物を 40 で 1 時間熟成した。濃 NH₄OH (6.3 L) を添加し、水層を廃棄した。i-PrOAc (18.5 L) および 5% 第二リン酸ナトリウム (18.5 L) を加えた。次いで、有機相を飽和食塩水 (18.5 L) で洗浄し、真空中で、共沸乾燥して、溶媒を i-PrOAc (約 24.5 L) に置換した。

20

【0138】

上記粗アミノアルコールの i-PrOAc 溶液を、SOC1₂ (22.1 mol, 1.61 L) を i-PrOAc (17.5 L) に溶解させた溶液の表面に、周囲温度でゆっくりと 2 時間かけて添加した。さらに 1 ~ 5 時間熟成した後、外部からの冷却でバッヂ温度を 30 未満に維持しながら、5.0 N NaOH (16.4 L) を 1 時間かけて添加した。二相反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌し、NaOH での pH 滴定により pH を安定化 (通常、8.5 ~ 9.0 に) させた。有機相を 40% 含水 i-PrOH (21 L) で洗浄し、その後に水 (10.5 L) で洗浄した。濃 HCl (1.69 L) を添加した。真空中で、含水 i-PrOAc を約 24.5 L まで共沸濃縮した。メチルシクロヘキサン (17.5 L) を 2 時間かけて一滴ずつ添加した。ウェットケーキ (wet cake) を 7 L の 40% メチルシクロヘキサン / i-PrOAc で置換洗浄し、その後にスラリー洗浄 (7 L, i-PrOAc) および置換洗浄 (7 L, i-PrOAc) した。典型的な単離収率：重量 % で補正して 57 ~ 60% : 87 ~ 99.5% (HCl 塩に基づく)。

30

【0139】

(1R, 5S)-(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン HCl 塩 (5.0 kg) を i-PrOH (14.25 L) および水 (0.75 L) に 55 で溶解させた。種晶 (50 g) を 48 ~ 50 で添加した。バッヂを 2 ~ 4 時間かけて周囲温度 (20) に冷却した。MeOBu-t (37 L) を 2 時間かけて一滴ずつ添加した。20 で 1 時間熟成した後、バッヂをろ過した。30% i-PrOH を含む 10 L の MeOBu-t でウェットケーキを置換洗浄し、その後に 10% i-PrOH を含む MeOBu-t 2 x 7.5 L で置換洗浄 (スラリー洗浄、次いで置換洗

40

50

淨) した。ウェットケーキを N_2 下 (10 ~ 50 RH%)、周囲温度で吸引乾燥して、(1R, 5S) - (+) - 1 - (3, 4 -ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3, 10] ヘキサンの半水和物 HCl 塩を得た。典型的な収率: 92%。 1H -NMR (400 MHz, d_4 - MeOH): 7.52 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 3.9, 11.3 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 1.4, 11.3 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 1.23 (dd, J = 4.9, 6.5 Hz, 1H). ^{13}C -NMR (100 MHz, d_4 - MeOH): 141.0, 133.7, 132.2, 132.0, 130.6, 128.4, 51.7, 49.1, 31.8, 24.9, 16.5. Anal. Calcd for $C_{11}H_{13}Cl_1NO_{0.5}$: C, 48.29; H, 4.79; N, 5.12; Cl, 38.88. Found: C, 48.35; H, 4.87; N, 5.07; Cl, 38.55. (米国特許出願第11/740, 667号明細書を参照のこと)

【0140】

実施例 IV

(+) - 1 - (3, 4 -ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン塩酸塩の製造方法

(+) - 1 - (3, 4 -ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン塩酸塩はまた、米国特許出願第12/428, 399号明細書に記載されている手順にしたがって以下のように製造され得る。

【0141】

工程1: - プロモ - 3, 4 -ジクロロフェニル酢酸メチルエステルの合成

100 kg の 3, 4 -ジクロロフェニルアセトニトリルを、12 kg の水および 140 kg の 98% 硫酸の混合物に数回に分けて 1.25 時間かけて添加した。最高 65 に発熱させ、反応混合物を 60 ~ 65 に 30 分間維持した。50 に冷却した後、80 kg のメタノールをゆっくりと 25 ~ 30 分間かけて添加した。混合物を 92 ~ 98 に加温し、この温度でさらに 3 時間維持した。35 に冷却した後、反応混合物を、150 L の二塩化工チレンおよび 250 L の水の攪拌混合物 (0 ~ 5 に予め冷却したもの) 中でクエンチした。反応器およびラインを水で洗浄してクエンチ混合物を得て、これを 5 分間攪拌して層形成させた。下方の有機相を分離し、水相を 2 × 150 L の二塩化工チレンで洗浄した。一緒にした有機相を 100 L の水で洗浄し、次いで含水炭酸ナトリウム (3 kg の炭酸ナトリウムを 100 L の水に溶解させたもの) で洗浄した。粗エステル溶液を真空中、60 ~ 62 で共沸「乾燥」させ、100 L の二塩化工チレンを回収した。単離せずに理論上の収率を推定し、この溶液を以下の臭素化反応に「そのまま」使用した。

【0142】

粗メチル 3, 4 -ジクロロフェニル酢酸 (上記のもの) の溶液 (ラインフィルターでろ過したもの) および 88 kg の 1, 3 -ジプロモ - 1, 3 -ジメチルヒダントイン (DBDMH) の混合物を 80 に加温し、(還流下で) 85 ~ 90 に維持しながら、2.5 kg の VAZO 52 を 15 L の二塩化工チレンに溶解させた溶液を一部ずつ 5 時間かけて添加した。次いで、8.8 kg の追加の DBDMH を添加し、(還流下で) 85 ~ 90 に維持しながら、0.5 kg の VAZO 52 を 4 L の二塩化工チレンに溶解させた溶液を一部ずつ 2.5 時間かけて添加した。次いで、加熱を中止し、350 L の水を攪拌しながら添加した。混合物を層形成させ、下方の有機相を分離し、水相を 50 L の二塩化工チレンで洗浄した。一緒にした有機相を含水チオ硫酸 (5.0 kg のチオ硫酸ナトリウムを 150 L の水に溶解させたもの)、含水炭酸ナトリウム (2.5 kg の炭酸ナトリウムを 150 L の水に溶解させたもの) および希塩酸 (5.4 L の 32% HCl を 100 L の水に溶解させたもの) で洗浄した。有機相をラインフィルターでろ過し、真空中で蒸留して「乾燥状態 (dryness)」にした (完全真空、83)。残った二塩化工チレンを 20 kg のトルエンで追跡した (完全真空、83)。粗 - プロモ - 3, 4 -ジクロロフ

10

20

30

40

50

エニル酢酸メチルエステルを 82 kg のトルエンに溶解させ、40 に冷却し、スチールドラムに流し込んだ。生成物を単離せずに、工程 2 で「そのまま」使用した。計算目的のために、理論上の収率を推定した。

【0143】

工程 2 : 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル - 1, 2 - シクロプロパン - ジカルボン酸ジメチルエステルの合成

工程 1 の粗 - ブロモ - 3, 4 - ジクロロフェニル酢酸メチルエステルを 55.6 kg のアクリル酸メチルとよく混合し、次いでこの混合物を、54.4 kg カリウムメトキシドを 500 L のトルエン（アルゴンブランケット）に溶解させた予冷（-2）混合物によく攪拌しながら 5.5 時間かけて添加し、+10 未満に維持した。ブライン冷却（-15）しながら一晩静置（5 psig アルゴン）した後、冷反応混合物を、250 L の水および 30 kg の 32% 塩酸の混合物中でよく攪拌しながらクエンチした。この混合物に、200 L の水および 2.5 kg の炭酸カリウムをよく攪拌しながらさらに 30 分間かけて添加した。層形成させた後、下方の水相を分離し、150 L の水および 1.0 kg の炭酸カリウムを有機相に添加した。混合物を 5 分間攪拌し、層形成させた。下方の水相および相界面のエマルジョンを分離して廃棄し、1 L の 32% 塩酸を含む 100 L の水で有機相を洗浄した。層形成させ、下方の水相を分離した後、有機相をラインフィルターでろ過し、真空中で蒸留して「乾燥状態」にした（完全真空、65）。この高温残留物に、70 kg のメタノールを攪拌しながら添加した。混合物を -5 に冷却し（+10 で種晶添加）、この温度を一晩維持した。濃厚な冷懸濁液を吸引ろ過し（ヌッヂエ）、1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2 - シクロプロパン - ジカルボン酸ジメチルエステルのケーキを吸引乾燥し、2 × 20 L のヘキサンで洗浄し、30 分間吸引乾燥し、周囲条件の紙（ラック）上で 2 日間空気乾燥させた。

【0144】

メタノール溶液に、50 kg の苛性ソーダフレークをよく攪拌しながら一部ずつ 8 時間かけて添加した。ガス処理して、ゆっくりと発熱（最高 60）させた後、濃厚懸濁液を 50 で 1 時間維持した。100 L のイソプロパノールをゆっくりと 10 分間かけて添加し、次いで混合物を周囲条件でゆっくりと一晩攪拌した。固形物を吸引ろ過し（ヌッヂエ）、80 L のメタノールで再度スラリー化した。得られた 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2 - シクロプロパン - ジカルボン酸二ナトリウム塩を吸引ろ過し（ヌッヂエ）、メタノール（40 L）で洗浄し、1 時間吸引乾燥し、紙（ラック）上で空気乾燥させた。

【0145】

工程 3 : 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2 - シクロプロパン - ジカルボン酸の合成

42.0 kg の 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2 - シクロプロパン - ジカルボン酸二ナトリウム塩（工程 2 のもの）および 120 L の脱イオン水の懸濁液を 30 ~ 35 に加温し、この溶液をラインフィルターでろ過し、30 kg の 32% 塩酸で中性にして、遊離ジカルボン酸を沈殿させた。120 kg の酢酸エチルを添加し、混合物を 40 ~ 50 に加温して、溶液にした。下方の水相を分離し、20 kg の酢酸エチルで洗浄した。一緒にした有機抽出物を飽和塩化ナトリウム（水 30 L 中に 3 kg）で洗浄し、次いで、真空中で蒸留して「乾燥状態」にした（完全真空、70）。60 kg の二塩化エチレンを温かい残留物に添加し、この溶液を -5 でゆっくりと一晩攪拌しながら冷却した。残った酢酸エチルを蒸留して（完全真空、43）、濃厚懸濁液を得て、次いでこれを完全真空で 2.5 時間かけて -5 に冷却し、次いで吸引ろ過した（ヌッヂエ）。1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2 - シクロプロパン - ジカルボン酸のケーキを冷二塩化エチレン（2 × 5 L）で洗浄し、その後に常温の二塩化エチレン（4 × 5 L）で洗浄した。ジカルボン酸生成物を 15 分間吸引乾燥し、紙（ラック）上で空気乾燥させた。

【0146】

31.0 kg の 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 2 - シクロプロパン - ジカル

10

20

30

40

50

ポン酸ジメチルエステル（工程 2 のもの）、40 L の水、35 kg のメタノールおよび 18.0 kg の 50% 苛性ソーダの混合物を（還流下で）70 ~ 75 に加熱し、70 ~ 75 で 1.5 時間維持した。次いで、10 L の水を添加し、混合物を 75 ~ 77 でさらに 2 時間維持した。メタノールを 70 の真空中でゆっくりと蒸留して除去し、濃厚懸濁液を得て、次いでこれを 80 L の水と混合して溶液にした。遊離ジカルボン酸を 31 kg の 32% 塩酸で沈殿させ、100 kg の酢酸エチルで抽出した。下方の水相を分離し、20 kg の酢酸エチルで洗浄した。一緒にした有機相を 50 L の水で洗浄し、次いで飽和水性塩化ナトリウムで洗浄した。完全真空、80 °C で真空蒸留して 1 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 1,2 - シクロプロパン - ジカルボン酸の濃縮物を得て、これを次の工程（イミドへの環化）に「そのまま」使用した。計算目的のために、ジエステルからの定量的収率を推定した。

10

【0147】

工程 4 : 1 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2,4 - ジオンの合成および再結晶化

1 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 1,2 - シクロプロパン - ジカルボン酸（工程 3 のもの）のスラリーを 45.6 kg の温 (68) ホルムアミドに添加し、残存酢酸エチルを完全真空、68 ~ 73 で蒸留した。14.4 kg の追加のホルムアミドを混合物に添加し、その後に 11.2 kg のジカルボン酸（工程 3 のニナトリウム塩に由来するもの）を添加した。以下の操作のために、アルゴンブランケットを混合物に対して維持した。混合物を 73 ~ 75 で 15 分間攪拌して完全な溶液にし、次いで 140 ~ 145 に 1 時間かけて加熱し、この温度をさらに 2.25 時間維持した。加熱を中止し、混合物を 70 に冷却し、20 mL の 32% HCl を含む 10 L の水をゆっくりと 30 分間かけて添加した。混合物に種晶添加し、結晶化を開始させた。20 L の追加の水をこの濃厚懸濁液にゆっくりと 2 時間かけて添加した。周囲条件で一晩静置した後、混合物を周囲温度で 1.25 時間攪拌し、次いで吸引ろ過した（ヌッヂエ）。粗 1 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2,4 - ジオンのケーキを水 (3 × 20 L) で洗浄し、30 分間吸引乾燥し、周囲条件下、紙（ラック）上で 2 日間空気乾燥させた。

20

【0148】

37 kg の湿潤粗 1 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2,4 - ジオン（上記の工程 4 のもの）および 120 L のトルエンの混合物を 75 ~ 80 に加温して、溶液にした。層形成させ、残った水 (3.3 kg) を分離した後、1 kg の Darco G-60 活性炭素（American Norit Co.）（5 L のトルエンに懸濁したもの）を添加した。混合物を 80 で 30 分間攪拌し、次いで、予熱 Sparkler（ろ過助剤でプレコーティングしたもの）で加圧ろ過し、10 μm のインラインフィルターで仕上げた。透明な淡黄色の溶液を 75 ~ 80 で最終体積 100 L に真空濃縮し、ゆっくりと冷却し、70 で種晶添加した。濃厚な結晶懸濁液を -5 に冷却し、この温度を 30 分間維持し、吸引ろ過した（ヌッヂエ）。精製した 1 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2,4 - ジオンのケーキを 2 × 10 L の冷 (-10) トルエンで洗浄し、次いで 2 × 20 L のヘキサンで洗浄した。30 分間吸引乾燥した後、2,4 - ジオン生成物を真空乾燥した（62 以下）。

30

40

【0149】

工程 5 : (±) - 1 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン 塩酸塩の合成および精製

BH3 - THF 複合物を 2 L の滴下漏斗に注入し (9 × 2 L、次いで 1 × 1.5 L)、50 L フラスコに流し出す。

【0150】

1000 g の (±) - 1 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2,4 - ジオンを 2 L の THF に溶解させ、BH3 - THF に一滴ずつ

50

2時間かけて添加する。反応混合物を加熱して還流し、この温度を一晩維持する。次いで、反応混合物を10未満に冷却し、1200mLの6N HClを20未満で一滴ずつ添加することによってpH2に調整し、最低1時間攪拌する。

【0151】

次いで、反応混合物を10LのBuchiフラスコに移し、白色の乳状ペーストに濃縮し、再度5ガロン容器に移す。混合物を4Lの冷水で希釈し、2000mLの25%水酸化ナトリウム溶液でpH10に調整する。20未満の温度を維持する。この後、4.5Lの酢酸エチルを添加し、混合物を15分間攪拌する。次いで、ろ布を用いて10インチ漏斗にこの溶液を通してろ過し、酢酸エチル(2×250mL)で洗浄する。

【0152】

次いで、ろ液を40L分離漏斗に移し、相を分離する。次いで、各相を別々の5ガロン容器に流し出す。水層を40L分離漏斗に戻し、酢酸エチル(2×2L)で抽出する。有機相を一緒にする。水層を廃棄する。

【0153】

一緒にした有機相に、250gの硫酸マグネシウムおよび250gの活性炭を添加し、混合物をよく攪拌する。次いで、フィルターパッドを使用して18.5cm漏斗にこの溶液を通してろ過し、酢酸エチル(2×250mL)で洗浄する。次いで、ろ液を10LのBuchiフラスコに移し、濃縮して乾燥状態にする。得られた黄色の油を酢酸エチル(2.25mL/g)で希釈する。

【0154】

10Lの酢酸エチルを含む12LフラスコにHClガスを通して泡立てさせ、約2.3MのHCl/酢酸エチル溶液を作成する。氷水浴を使用して20未満の温度を維持する速度で、このHCl/酢酸エチル溶液を前記油に一滴ずつ添加する。次いで、この溶液を氷水浴中、10未満で最低2時間攪拌する。この物質を冷室で一晩冷却する。

【0155】

次いで、得られた固形物を、ろ布を用いて10インチ漏斗にを通してろ過し、酢酸エチル(2×200mL)およびエチルエーテル(3×500mL)で洗浄する。次いで、生成物、すなわち粗(±)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン塩酸塩をPyrex(登録商標)乾燥トレイに移し、4時間乾燥させる。

【0156】

1900gの粗(±)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン塩酸塩(上記のもの)および15.2Lのイソプロピルアルコールを2Lフラスコに注入する。混合物を加熱して、すべての物質を溶解させる。

【0157】

次いで、フィルターパッドを用いて18.5cm漏斗にこの物質を通してろ過し、22Lフラスコに移す。次いで、この溶液を室温で1時間攪拌する。攪拌した後、この溶液を氷水浴で4に冷却し、3.75時間攪拌する。次いで、生成物を冷室に一晩置く。

【0158】

次いで、ろ布を使用して13インチのフィルターにこの固形物を通してろ過し、エチルエーテル(3×633mL)で洗浄する。次いで、生成物を2時間空気乾燥させる。

【0159】

生成物、すなわち純粋な(±)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン塩酸塩を清潔なPyrex(登録商標)乾燥トレイに移し、乾燥させて、一定重量にした。

【0160】

工程6:(±)-1-(53,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン塩酸塩の(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン塩酸塩への分離

60Lの15%NaOHを含む50ガロン反応器に、13.6kgの純粋な(±)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン塩酸塩(上

10

20

30

40

50

記工程 5 からのもの) を、温度を約 20 に一定に維持しながら添加する。 (±) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン塩酸塩の添加を完了すると、反応混合物を室温で最低 8 時間攪拌する。

【 0161 】

40 L の酢酸エチルを反応器に添加し、透明な溶液が得られるまで (約 2 時間) 、二相混合物を攪拌する。相を分離し、有機層を別の 50 ガロン反応器に移す。残った水層を酢酸エチル (6 × 6 L) で抽出する。すべての有機相を一緒にして、50 ガロン反応器に入れる。有機相を乾燥させ、4000 g の硫酸マグネシウムおよび 250 g の活性炭を添加することによって脱色する。次いで、混合物をインラインフィルターに通してろ過する。インラインフィルターを介してろ液を 50 ガロン反応器に移す。

10

【 0162 】

別個の 50 ガロン反応器において、23 , 230 g の L - (-) - ジベンゾイル酒石酸を 71 L のメタノールに攪拌しながら (約 30 分間) 溶解させる。必要な場合には、加熱することにより溶解を支援する。

【 0163 】

前記ろ液を含む反応器に、L - (-) - ジベンゾイル酒石酸のメタノール溶液を、温度を 15 ~ 25 に維持しながら滴下漏斗により約 1 時間かけて添加する。添加完了後、混合物を 15 ~ 25 で約 16 時間攪拌する。攪拌した後、50 L のメタノールを混合物に添加し、それを再度さらに 30 分間攪拌する。得られた固体物をプレートフィルター上にろ過する。次いで、固体物をメタノール (3 × 5 L) で洗浄し、加圧乾燥する。粗固体物の重量を量り、50 ガロン反応器に移し、これに 80 L のメタノールを添加する。混合物を加熱して還流し、還流で約 30 分間攪拌する。次いで、混合物を 15 ~ 20 に冷却し、この温度で約 2 時間攪拌する。得られた固体物を、ポリプロピレンろ布を使用してプレートフィルター上にろ過する。このケーキをメタノール (3 × 5 L) で洗浄し、加圧乾燥する。タールを塗布した 5 ガロン容器に固体物を移し、重量を量る (収量約 20 kg) 。

20

【 0164 】

次いで、60 L の 15 % NaOH を含む 50 ガロン反応器に、この固体物を、温度を約 20 に維持しながら (約 1 時間かけて) 添加する。固体物の添加を完了すると、反応混合物を約 19 時間攪拌する。

30

【 0165 】

温度を 35 以下に維持しながら、40 L の酢酸エチルを反応器に注入し、透明な溶液が得られるまで (約 2 時間) 、二相混合物を攪拌する。相を分離し、有機層を別の 50 ガロン反応器に移す。残った水層を酢酸エチル (6 × 6 L) で抽出する。すべての有機相を一緒にして 50 ガロン反応器に入れる。次いで、5000 g の硫酸マグネシウムを有機相に添加する。次いで、混合物をインラインフィルターに通してろ過する。インラインフィルターを介してろ液を 50 ガロン反応器に移す。ろ液を総体積 20 ~ 30 L に濃縮する。

【 0166 】

22 L の三つ口丸底フラスコにおいて、HCl ガスを 12 L の酢酸エチルに通して泡立てさせ、約 2.3 M の HCl / 酢酸エチル溶液を生成する。滴定アッセイの後、酢酸エチルまたは HCl ガスのいずれかを添加することによって、この溶液を正確に 2.3 M に調整する。

40

【 0167 】

ろ液 (上記のもの) に、2.3 M の HCl / 酢酸エチル溶液 8.2 L を、温度を 20 以下に維持して pH 2 が得られることを確保しながら (約 1.5 時間かけて) 添加する。添加を完了すると、混合物を 0 ~ -5 で 16 時間攪拌する。

【 0168 】

得られた固体物、すなわち粗 (+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン塩酸塩を、ポリプロピレンのろ布を使用してプレートフィルター上にろ過する。次いで、固体物を酢酸エチル (2 × 2 L) 、アセトン (2 × 2 L) およびエチルエーテル (2 × 2 L) で洗浄し、真空下で乾燥させる。タールを塗布した 5

50

ガロンのポリエチレン容器にこの物質を移し、重量を量る。

【0169】

工程 6 a : イソプロパノールからの (+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン塩酸塩の再結晶化

固体物（上記工程 6 のもの）を 50 ガロン反応器に移し、イソプロパノール（固体物 1 g あたり 8 ~ 10 mL）を添加する。混合物を加熱して還流する。この溶液をインラインフィルターに通して別の 50 ガロン反応器にろ過する。この溶液を 0 ~ -5 に冷却し、約 2 時間攪拌しながらこの温度を維持する。得られた固体物を、ポリプロピレンのろ布を使用してプレートフィルター上にろ過する。固体物を酢酸エチル（2 × 2 L）、アセトン（2 × 2 L）およびエチルエーテル（2 × 2 L）で洗浄する。固体物を真空下で乾燥する。

10

【0170】

生成物、すなわち (+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン塩酸塩を、タールを塗布した清潔な乾燥トレイに移す。トレイを清潔な真空乾燥炉内に置く。生成物を 50 で乾燥させて、一定重量にする。この物質を 10 mmHg 未満で最低 12 時間乾燥させる。この生成物は多形型 A および多形型 B の混合物であり、各多型体は約 50 重量 % の量で混合物中に存在していた。以下の実施例 V、VI および VII では、この生成物を出発物質として使用した。

【0171】

実施例 V

20

(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンの多形型 A の調製

米国特許出願第 12 / 428,399 号明細書におけるように、(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン塩酸塩（実施例 IV のもの）の多形型 A および多形型 B の 50 重量 % 混合物のサンプル 20 mg を、0.5 mL の水性エタノールに溶解させた。この混合物 20 mg を 0.5 mL の水に溶解させることによって、その他のサンプルを調製した。両方の溶液を 0.2 ミクロンナイロンフィルターに通してろ過した。次いで、幾つかのサンプルには部分的に蓋をして、その他のサンプルには全く蓋をせずに、両方のろ液を周囲条件下で蒸発させた。6 日後、蓋をしていないエタノール溶液サンプルおよび部分的に蓋をしたエタノール溶液サンプルの両方が蒸発した。7 日後、蓋をしていない水溶液が蒸発した。15 日後、部分的に蓋をした水溶液が蒸発した。各サンプルについて、溶媒（水性エタノールまたは水のいずれか）が完全に蒸発した後、20 mg の乾燥固体残留物が残った。上記ラマン分光法および XRD 分析によって確認したところ、このようにして製造したすべてのサンプルの固体物は、(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン塩酸塩の純粋な多形型 A 結晶であった。

30

【0172】

実施例 VI

30

(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンの多形型 B の調製

40

米国特許出願第 12 / 428,399 号明細書におけるように、(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン塩酸塩（実施例 IV のもの）の多形型 A および多形型 B の 50 重量 % 混合物のサンプル 40 mg を 0.5 mL の無水アセトニトリルと混合して、約 80 ~ 100 mg / mL の濃度にし、得られたサンプルを 50 ~ 80 の種々の温度で種々の時間（幾つかは約 50 で 4 日間および 6 日間、幾つかは約 80 で 1 日間）攪拌した。得られたサンプルはそれぞれ、透明な液体および幾らかの固体物の混合物であった。透明な液体をデカントして除去し、残った固体物を周囲温度で 1 時間 ~ 2 日間（50 のサンプル）または 6 日間（80 のサンプル）真空乾燥し、純粋な結晶多形型 B を得た。上記ラマン分光法および XRD 分析によって確認したところ、すべてのサンプルは、(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - ア

50

ザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン塩酸塩の純粋な多形型 B 結晶を製造した。

【 0 1 7 3 】

実施例 V I I

(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンの多形型 C の調製

実施例 I V で調製した (+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン塩酸塩の多形型 A および多形型 B の 50 重量 % 混合物 51 mg を量り取ってバイアルに入れた。ピンホールを有する穴開きアルミホイルでこのバイアルに蓋をし、80 のオーブンに 4 日間置いて、上記ラマン分光法および X R P D 分析によつて確認したところ、(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン塩酸塩の純粋な多形体 C 結晶を製造した。

10

【 0 1 7 4 】

実施例 V I I I

(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンおよび (±) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンの活性の比較

ノルエピネフリン輸送体結合アッセイ

ノルエピネフリン結合アッセイは、R a i s m a n ら、E u r . J . P h a r m a c o 1 . 7 8 : 3 4 5 - 3 5 1 (1 9 8 2) および L a n g e r ら、E u r . J . P h a r m a c o l . 7 2 : 4 2 3 (1 9 8 1) に記載されている方法にしたがつて実施した。受容体の供給源は、ラット前脳膜であった；放射性リガンドは、最終リガンド濃度が 1 . 0 n M の [³ H] - ニソキセチン (60 ~ 85 Ci / mmol) であった；非特異的決定因子 [1 . 0 μm] ；参照化合物および陽性対照は、(±) - デスマチルイミプラミン H C l であった。(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン H C l は、上記実施例 1 の方法にしたがつて得た。反応は、300 mM の N a C l および 5 mM の K C l を含む 50 mM の T R I S - H C l (p H 7 . 4) 中、0 ~ 4 で 4 時間行った。反応は、ガラス纖維フィルター上に速やかに真空ろ過することによつて終結させた。フィルターにトラップされた放射能を測定し、対照値と比較して、試験化合物のノルエピネフリン取り込み部位との相互作用を確認した。データを以下の表 5 に報告する。

20

【 0 1 7 5 】

【 表 5 】

ノルエピネフリン輸送体結合アッセイ

化合物	K i
(±) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン	1 . 4 2 × 1 0 ⁻⁷
(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン H C l	8 . 2 0 × 1 0 ⁻⁸
(±) デスマチルイミプラミン (d e s m e t h y l i m i p r i m i n e) H C l	1 . 1 3 × 1 0 ⁻⁹

30

【 0 1 7 6 】

表 5 のデータは、(+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン H C l が、(±) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン H C l よりも有意に大きいノルエピネフリン取り込み部位に対する親和性を有することを示している。ノルエピネフリン再取り込みの阻害に成功す

40

50

ると、1つまたはそれ以上の鬱病の症状の処置に結びつく (R. J. Baldessarini, Drugs and the Treatment of Psychiatric Disorders: Depression and Mania, in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 431-459 (9th ed. 1996))。したがって、(+) - 1 - (3, 4 -ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンまたはその製薬学的に許容し得る塩は、(±) - 1 - (3, 4 -ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンまたはその製薬学的に許容し得る塩よりも、患者における鬱病の処置または予防について有意に高い活性を有するであろう。

10

【0177】

セロトニン輸送体結合アッセイ

セロトニン結合アッセイは、D'Amatoら、J. Pharmacol. Exp. Ther. 242: 364 - 371 (1987) およびBrownら、Eur. J. Pharmacol. 123: 161 - 165 (1986) に記載されている方法にしたがって実施した。受容体の供給源は、ラット前脳膜であった；放射性リガンドは、最終リガンド濃度が0.7nMの[³H] - シタロプラム (70 ~ 87 Ci / mmol) であった；非特異的決定因子は、クロミプラミン [10 μm] であった；参照化合物および陽性対照は、(±) - デスマチルイミプラミンであった。(+) - 1 - (3, 4 -ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンHClは、上記実施例5の方法にしたがって得た。反応は、120 mMのNaClおよび5 mMのKClを含む50 mMのTRIS-HCl (pH 7.4) 中、25℃で60分間行った。反応は、ガラス纖維フィルター上に速やかに真空ろ過することによって終結させた。液体シンチレーション分光法を使用してフィルターにトラップされた放射能を測定し、対照値と比較して、試験化合物のセロトニン輸送体結合部位とのあらゆる相互作用を確認した。データを以下の表6に報告する。

20

【0178】

【表6】

セロトニン輸送体結合アッセイ

化合物	K _i
(±) - 1 - (3, 4 -ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン	1. 18 × 10 ⁻⁷
(+) - 1 - (3, 4 -ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンHCl	5. 08 × 10 ⁻⁸
(±) デスマチルイミプラミン (desmethylimiprimine) HCl	2. 64 × 10 ⁻⁹

30

【0179】

表6のデータは、(+) - 1 - (3, 4 -ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンHClが、(±) - 1 - (3, 4 -ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンHClよりも有意に大きいセロトニン取り込み部位に対する親和性を有することを示している。セロトニン再取り込みの阻害に成功すると、1つまたはそれ以上の鬱病の症状の処置に結びつく (R. J. Baldessarini, Drugs and the Treatment of Psychiatric Disorders: Depression and Mania, in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 431-459 (9th ed. 1996))。したがって、(+) - 1 - (3, 4 -ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンまたはその製薬学的に許容し得る塩は、(±) - 1 - (3, 4 -ジクロロフェニル) - 3 - ア

40

50

ザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンまたはその製薬学的な塩よりも、患者における鬱病の処置または予防について有意に高い活性を有するであろう（米国特許第 6 , 3 7 2 , 9 1 9 号明細書を参照のこと）。

【 0 1 8 0 】

実施例 IX

大鬱病性障害を有する患者の処置における (+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサンの有効性

年齢が 18 ~ 65 (含む) 歳であり、精神疾患の分類と診断の手引 (Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders) - IV - TR による大鬱病性障害の基準を満たしていた被験者を特定し、M INI 精神疾患簡易構造化面接法によって確認した。スクリーニング来院時に、被験者は、ベースラインのハミルトン鬱病評価尺度 (H A M D - 1 7) が 22 以上、項目 1 の重症度が 2 以上、ハミルトン不安症尺度 (Hamilton Anxiety Scale) (H A M - A) の評価が 17 未満であった。被験者はまた、スクリーニング来院時に、BMI が 35 以下であり、体重が 45 kg 超でなければならなかった。

【 0 1 8 1 】

被験者に自殺リスクがあると判断したか、被験者が抗鬱処置耐性であることが知られていたか、または被験者がその他の主な臨床的に重要な内科的疾患および / もしくはその他の精神病、例えばパニック障害、対人恐怖症、全般性不安障害、強迫神経症、心的外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、薬物乱用、拒食症、過食症、反社会的人格障害または双極性障害を有していた場合は、被験者を除外した。また、プラセボ導入来院 (P l a c e b o r u n - i n v i s i t) とベースライン来院との間で H A M D - 1 7 スコアが 15 % 超低下した被験者は除外した。

【 0 1 8 2 】

被験者は、試験前 2 週間から追跡来院後まで、抗鬱薬、抗痙攣薬、例えばガバペンチンおよびプレガバリン、神経安定薬、M A O 阻害薬、バルビツール酸系薬、ベンゾジアゼピン系薬、興奮剤、抗精神病薬、リチウム、抗不安薬ならびに 遮断薬を服用するのを控えなければならなかった。

【 0 1 8 3 】

試験前および試験全体を通して、心電図、身体検査、バイタルサインおよび体重、ならびに臨床検査試験、例えば脂質パネル、微分による C B C および検尿などの種々の測定によって、安全性パラメータについて被験者を評価した。サンプルを取り出して、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ、A L T (S G P T) 、A S T (S G O T) 、血中尿素窒素 (B U N) 、クレアチニン、グルコース、尿酸、カルシウム、リン、総タンパク質、アルブミン、総コレステロール、L D L 、H D L 、トリグリセリド、ナトリウム、カリウム、重炭酸塩、塩化物、G G T およびクレアチニナーゼ、B 型肝炎、C 型肝炎およびH I V の血清学、T S H 、薬物スクリーニングならびに血清妊娠試験（女性の場合）を評価した。安全性パラメータによって除外されなかった適格被験者 63 人を特定した。これらの被験者 63 人は、主要転帰尺度において以下の複合的（プラセボおよび E B - 1 0 1 0 ）な平均ベースラインスコアを有していた：M A D R S (3 1 . 4) (主要) ；H A M D - 1 7 (2 9 . 6) (副次的) ；および D I S F - S R (2 5 . 3 8) 。以下のスケジュールにしたがって、25 mg の (+) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン（1日2回、2週間）、次いで 50 mg (1 日 2 回、4 週間) 、またはプラセボのいずれかを、これらの被験者 63 人に無作為に投与した：

【 0 1 8 4 】

【表7】

滴定スケジュール

試験群		治験薬投薬来院					
		来院3 ベースライン ／1日目 (来院3ブリ スター)	来院4 (8日目±2) (来院4ブリ スター)	来院5 (15日目 ±2) (来院5ブ リスター)	来院6 (22日目 ±2) (来院6ブ リスター)	来院7 (29日目 ±2) (来院7- 1および来 院7-2ブ リスター)	来院8/E OT (43日目 ±2) (来院8ブ リスター)
プラ セボ	朝の 投薬	2個のプラセボ カプセル剤	2個のプラセボ カプセル剤	2個のプラセ ボカプセル 剤	2個のプラセ ボカプセル 剤	2個のプラセ ボカプセル 剤	2個のプラ セボカプセ ル剤
	晩の 投薬	2個のプラセボ カプセル剤	2個のプラセボ カプセル剤	2個のプラセ ボカプセル 剤	2個のプラセ ボカプセル 剤	2個のプラセ ボカプセル 剤	2個のプラ セボカプセ ル剤
DOV 21,947	朝の 投薬	25mgのカプセ ル剤：1 プラセボカプ セル剤：1	25mgのカプセ ル剤：1 プラセボカプ セル剤：1	25mgのカプ セル剤：2	25mgのカプ セル剤：2	25mgのカプ セル剤：2	2個のプラ セボカプセ ル剤
	晩の 投薬	25mgのカプセ ル剤：1 プラセボカプ セル剤：1	25mgのカプセ ル剤：1 プラセボカプ セル剤：1	25mgのカプ セル剤：2	25mgのカプ セル剤：2	25mgのカプ セル剤：2	2個のプラ セボカプセ ル剤

【0185】

以下のイベントスケジュールにしたがって、来院および評価を実施した：

【0186】

来院1：スクリーニング来院：

スクリーニング来院（来院1）時に、以下のものを入手／実施した：

- ・書面によるインフォームドコンセント
- ・病歴、例えば：
- 関連人口学的情報
- システムのレビューを含む、詳細な病歴および手術歴
可能な場合は、患者の病歴を医療記録によって確認した。
- ・過去の薬剤：スクリーニング来院前30日間に患者が服用した薬剤を記録した。
- ・A E評価
- ・身長（cm）
- ・体重（kg）；BMIを測定し、無作為化すべき患者は35以下とした。
- ・全身身体検査
- ・MINT診断検査
- ・バイタルサイン（呼吸速度、口腔体温（ ）、血圧、脈拍）。血圧および脈拍は、2回測定した：仰臥位で少なくとも5分間休息した後に仰臥位で、次いで立ち上がった後少な

10

20

30

40

50

くとも 2 分間かつ 3 分間未満に。

- ・絶食時の臨床検査試験（化学、微分による C B C および検尿）
- ・B 型肝炎、C 型肝炎および H I V の血清学、T S H
- ・12誘導心電図
- ・尿薬物スクリーニング
- ・妊娠試験（女性；血清）
- ・対象基準および除外基準のレビュー
- ・H A M - A（参加のためには、スコアが 17 未満でなければならない）

【0187】

来院 2：プラセボ導入来院：

10

- ・以下の手順を実施した：
- ・併用薬の記録
- ・A E 評価
- ・対象基準および除外基準のレビュー
- ・H A M D - 17：試験適格性であるためには、全 H A M D - 17 スコアが 22 以上であり、H A M D - 17 項目 1 のスコアが 2 以上でなければならない。
- ・適格性であると判明した患者には、単盲検プラセボブリスター・パッケージ（来院 2 ブリスター）を投薬した。カプセル剤は、ベースライン / 1 日目来院（来院 3）前 7 日間に服用させた。初回用量のプラセボは、軽食後、240 mL の水と一緒に診療所で服用させた。
- ・各投薬についての日付、時間および投与量を記録するための日誌を患者に提供した。

【0188】

患者の薬物治療日誌：プラセボ導入来院（来院 2）時、およびその後の各来院時（最後の来院（追跡来院、来院 9）を除く）に、日誌を患者に提供した。患者は、日誌を使用して、各治験薬投与についての日付、時間および投与量を記録した。日誌は、スケジュールされた次回の来院時に回収し、投薬コンプライアンスを点検し、新たな日誌を配布した。

【0189】

20

【表8】

スクリーニング後のイベントスケジュール

手順	来院3／ ベースライン	来院4／ 2週目	来院5／ 3週目	来院6／ 4週目	来院7／ 5週目	来院8／ 6週目	来院9／ 処置後
日		8±2	15±2	22±2	29±2	43±2	50±2
バイタルサイン	×						
身長						×	
体重						×	
12-誘導心電図	×						
身体検査	×	×	×	×	×	×	×
併用薬	×	×	×	×	×	×	×
対象基準／ 除外基準	×						
絶食臨床検査	×		×		×	×	×
血液サンプルの採取	×		×		×		
尿サンプルの採取	×	×		×		×	
尿薬物スクリーニング	×						
血清妊娠 (女性のみ)	×					×	×
HAMD-17	×						
MADRS	×						
DISF-SR	×						
CGI-S	×						
対象基準／除外基準の レビュー	×						
有害事象の評価	×	×	×	×	×	×	
薬剤の投薬	×	×	×	×	×	×	
日誌の回収	×	×	×	×	×	×	
投与後							
バイタルサイン (投与後1.5時間)	×	×	×	×	×	×	×
12誘導心電図	×		×		×	×	×
HAMD-17		×	×	×	×	×	×
CGI-I		×	×	×	×	×	×
CGI-S		×	×	×	×	×	×
DISF-SR			×		×	×	×
MADRS		×	×	×	×	×	×

【0190】

モンゴメリーアスペルグ鬱病評価尺度 (MADRS) 、 HAMD-17 、臨床全般印象改善度尺度 (CGI-I) 、臨床全般印象重症度尺度 (CGI-S) およびデロガティス

10

20

30

40

50

性機能自己報告面接 (Derogatis Interview for Sexual Functioning Self-Report) (DISF-SR) におけるベースラインからの変化を測定することによって、有効性を決定した。2つの分析集団を試験した：修正包括解析 (Modified Intent to Treat) (MITT, N = 56) は、ベースライン後の少なくとも1回の来院から投薬およびMADRSについて何らかの確定データを有する無作為化した被験者全員 (EB-1010で処置した患者30人およびプラセボで処置した患者26人) と定義した；ならびに、完遂者 (N = 39) は、6週間の処置を完遂したMITT被験者のサブセット (EB-1010で処置した患者20人およびプラセボで処置した患者19人) と定義した。MADRS (主要な有効性パラメータ) スコア、HAMD-17スコア、快感消失スコア、DISF-SRスコア、CGI-IスコアおよびCGI-Sスコアに基づく処置群間の比較は、共変量として被験者、来院、処置群およびベースライン値などの因子を含む混合モデル反復測定 (MMRM) 分析を使用して分析した。これらのモデルからの調整した最小二乗平均を示す。群間の比較は、モデルベースの対比および調整した自由度を使用して、ベースライン後の各来院時に行った。これらの分析について、明確なデータの補完は、分析前に行わなかった。反応および寛解のカテゴリーデータは、カイ二乗検定を使用して分析した。安全性データの推定分析は、ANOVAモデルまたはカイ二乗検定を用いて行った。両側のPは、0.05に設定した。すべての分析は、SASバージョン9.2を使用して行った。

【0191】

包括解析 (ITT) 集団 (n = 56) は、主要転帰尺度において以下の複合的 (プラセボおよび(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン) な平均ベースラインスコアを示した：MADRS (31.4) (主要)；HAMD-17 (29.5) (副次的)；およびDISF-SR (25.8)。図1に示されるように、二重盲検処置 (6週目) の終了時に、MADRS合計スコアにおけるベースライン (MMRMまたは混合モデル反復測定) からの推定LS平均変化は、プラセボと比較して (+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンが統計的に有意に優れており (18.16対21.99; p = 0.028)、全般的な統計効果サイズは0.63であった (コーベンのd)。図9に示されるように、CGI-I (これは、臨床的に関係する改善状態の変化に敏感な全般印象尺度である) で評価した場合、(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンによる処置はまた、プラセボよりも統計的に有意に優れていた (p = 0.03; 6週目; MMRM)。図6に示されるように、MADRS (混合モデル反復測定LS平均を使用して分析した) の項目1 (顕性の悲しみ (apparent sadness))、項目2 (報告された悲しみ (reported sadness))、項目6 (集中力欠如 (concentration difficulties))、項目7 (けん怠感 (lassitude)) および項目8 (感覚の消失 (inability to feel)) に分類される快感消失因子スコアにより、プラセボと比較して、(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンを支持する統計的な有意差が実証された (p = 0.049)。(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンは、耐容性が比較的良好であった。AEが原因で、各処置群で患者2人が試験を早期に中止したが、深刻なAEは報告されなかった。

【0192】

【表9】

来院8の主要なおよび副次的な有効性測定における差異で調整した
最小二乗平均 (MMRM, MITT)

転帰	プラセボ (n=26)	(+) - 1 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン (n=30)	差異 (95%CI)	P値
MADRS (LS平均-SE)	21.99 (1.24)	18.16 (1.21)	3.83 (0.41, 7.26)	P=0.028
HAMD-17 (LS平均-SE)	18.02 (1.46)	14.90 (1.40)	3.12 (-0.87, 7.12)	P=0.125
快感消失因子 (LS平均-SE)	9.33 (0.50)	7.92 (0.50)	1.41 (0.01, 2.82)	P=0.049
CGI-I (LS平均-SE)	2.75 (0.20)	2.13 (0.20)	0.62 (0.06, 1.18)	P=0.030
CGI-S (LS平均-SE)	3.53 (0.15)	3.31 (0.15)	0.22 (-0.21, 0.66)	P=0.306

略語 : M A D R S 、モンゴメリーアスペルグ鬱病評価尺度 ; H A M D - 1 7 、ハミルトン
鬱病評価尺度 ; C G I - I 、臨床全般印象改善度 ; C G I - S 、臨床全般印象重症度 ; M
M R M 、混合効果モデル反復測定 ; M I T T 、修正包括解析 ; C I 、信頼区間、 S E 、標準誤差。

【0193】

表10および図5(データは、時系列データの欠測に最直前のデータを補完する方法を
使用して分析した)に示されるように、100mgの(+) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサンによる処置は、プラセボと比較して
有意に高い寛解率(これは、2以下のCGI-Sスコアを達成することと規定する)を伴
うものであった。

【0194】

10

20

30

【表10】

反応率および寛解率（来院8、LOCF、完遂者）

転帰	(+) - 1 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 3 - アザビシクロロ [3. 1. 0] ヘキサン100mg [n/N] (%)	プラセボ [n/N]	オッズ比 (95%CI)	P値
反応				
MADRS	(8/20) 40.00%	(3/19) 15.79%	0.281 (0.061, 1.290)	0.093
HAMD-17	(11/20) 55.00%	(7/19) 36.84%	0.477 (1.132, 1.721)	0.256
寛解				
MADRS	(6/20) 30.00%	(2/19) 10.53%	0.275 (0.048, 1.579)	0.132
HAMD-17	(4/20) 20.00%	(3/19) 15.79%	0.750 (0.144, 3.904)	0.732
CGI-S	(7/20) 35.00%	(1/19) 5.26%	0.103 (0.011, 0.944)	0.022

10

20

30

40

略語：MADRS、モンゴメリーアスペルグ鬱病評価尺度；HAMD-17、ハミルトン鬱病評価尺度；CGI-I、臨床全般印象改善度；LOCF、時系列データの欠測に最直前のデータを補完すること（Last Observation Carried Forward）；反応、評価項目におけるMADRSまたはHAMD-17ベースライン合計スコアの50%またはそれ以上の減少；寛解、12以下のMADRSまたは7以下のHAMD-17または2以下のCGI-S。

【0195】

また、多くの抗鬱薬とは異なり、図7に示されるように、DISF-SRスコアは、低平均ベースラインスコア（25未満、ベースラインにおける性機能の低下を示す）対高平均ベースラインスコア（25以上、ベースラインにおける性機能の維持を示す）に分類された。低ベースライン群および高ベースライン群の両方において、(+) - 1 - (3, 4 - ヒクロロフェニル) - 3 - アザビシクロロ [3. 1. 0] ヘキサン100mgとプラセボとの間に差異はなく、これは、(+) - 1 - (3, 4 - ヒクロロフェニル) - 3 - アザビシクロロ [3. 1. 0] ヘキサンによる処置は、性機能障害の発症を伴うものではないことを示している。(+) - 1 - (3, 4 - ヒクロロフェニル) - 3 - アザビシクロロ [3. 1. 0] ヘキサンによる処置の有効性は、主要なおよび副次的な標準的有効鬱病転帰尺度（MADRS；全般的な重症度および改善度）ならびにMADRSの快感消失因子において認められた。さらに、表11および12に示されるように、(+) - 1 - (3, 4 - ヒクロロフェニル) - 3 - アザビシクロロ [3. 1. 0] ヘキサンによる処置は耐容性が良好であり、プラセボと比較して心拍数、収縮期血圧または拡張期血圧の有意な増加をもたらさなかった。処置による有害事象を報告した患者の数およびパーセンテージは、2つの処置群間で類似していた（EB-1010（(+) - 1 - (3, 4 - ヒクロロフェニル) - 3 - アザビシクロロ [3. 1. 0] ヘキサン）の10%または30.30%対プラセボの11%または39.28%）。

【0196】

【表 11】

処置により発生した有害事象* (患者の%)

	EB-1010 (n=33)	プラセボ (n=28)
頭痛NOS	3 (9.09%)	3 (10.71%)
腹痛 (NOS)	2 (6.06%)	1 (3.57%)
不安症	2 (6.06%)	1 (3.57%)
下痢NOS	2 (6.06%)	1 (3.57%)
過敏	2 (6.06%)	1 (3.57%)
嘔吐	2 (6.06%)	1 (3.57%)
発疹NOS	2 (6.06%)	1 (3.57%)
上気道感染症NOS	2 (6.06%)	1 (3.57%)
情緒障害NOS	2 (6.06%)	0 (0.00%)

* : 処置により発生した有害事象は、EB-1010で処置した患者の少なくとも5%かつプラセボの少なくとも2倍によって報告された事象と定義した。

10

20

【0197】

【表12】

来院8における選択したバイタルサインおよび検査値のベースラインからの変化、
安全集団 (n=61)

評価 [単位]	EB-1010 (n=33)	プラセボ (n=28)	P値対プラセボ
	平均変化	平均変化	
収縮期血圧～仰臥位 [m m Hg]	2. 58	2. 28	0. 904
拡張期血圧～仰臥位 [m m Hg]	-0. 38	-0. 48	0. 961
収縮期血圧～起立位 (m m Hg)	0. 069	2. 12	0. 509
拡張期血圧～起立位 (m m Hg)	-3. 00	2. 80	0. 017
仰臥位脈拍 [拍/分]	1. 55	-1. 68	0. 145
体重 [kg]	0. 078	0. 04	0. 965
空腹時総コレステロール [mg/dL]	-5. 86	-11. 36	0. 412
空腹時LDLコレステロ ール [mg/dL]	-4. 29	-9. 96	0. 374
空腹時トリグリセリド [mg/dL]	-12. 00	-7. 80	0. 750

10

20

30

略語：B P、血圧；H D L、高比重リポタンパク質；L D L、低比重リポタンパク質；安全集団：治験薬を投与した無作為化患者全員；P値は、主な効果として処置群のA N O V Aを使用することによって計算した。

【0198】

さらに、(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンによる処置は、有意な体重増加または性機能障害を伴うものではなかった（例えば、図7を参照のこと）。

【0199】

この第2相試験の結果により、50mg/日、次いで100mg/日の漸増用量のEB-1010は、M D Dを有する患者の処置に有効であることが実証された。主要なおよび副次的な標準的有効鬱病転帰尺度（M A D R S；全般的な重症度および改善度）ならびにM A D R Sの快感消失因子において、有効性が認められた。全体的には、EB-1010による処置は、耐容性が良好であった。A Eが原因の中止率はプラセボと類似しており、EB-1010による処置は、体重増加または性機能障害を伴うものではなかった。

【0200】

実施例X

50Mgの(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンH C 1錠剤の調製

50mgの(+)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンH C 1塩を含む即時放出錠剤は、以下の成分を使用して調製する。以下の表

40

50

13において、「%組成」は、組成物の総重量に基づく成分の重量%である。

【0201】

【表13】

(+)-1-(3, 4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンHC1錠剤

材料	%組成	Mg/錠剤
(+)-1-(3, 4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン (HC1塩)	22.22	50.00
第二リン酸カルシウム、NF	36.00	81.00
微晶性セルロース、NF	36.00	81.00
クロスカルメロースナトリウム、NF	4.44	10.00
コロイド状二酸化ケイ素、NF	0.67	1.50
ステアリン酸マグネシウム、NF (veg等級)	0.67	1.50

10

【0202】

各錠剤はまた、6.00mgのOpadry II White (85F18422) でコーティングし得る。

【0203】

実施例XⅠ

50Mgの(+)-1-(3, 4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンHC1カプセル剤の調製

50mgの(+)-1-(3, 4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンHC1塩を含む即時放出カプセル剤は、以下の成分を使用して調製する。以下の表14において、「%組成」は、組成物の総重量に基づく成分の重量%である。

【0204】

【表14】

20

30

(+)-1-(3, 4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ [3.1.0]
ヘキサンHC1カプセル剤

材料	%組成	Mg/錠剤
(+)-1-(3, 4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン (HC1塩)	24.39	50.00
マンニトール、噴霧乾燥、USP	72.28	148.16
タルク、USP	2.63	5.40
ステアリン酸マグネシウム、NF	0.70	1.44

40

【0205】

成分は、乳白色のカプセル剤#3中にカプセル化する。

【0206】

実施例XⅡ

100Mgの(+)-1-(3, 4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンHC1延長放出錠剤の調製

100mgの(+)-1-(3, 4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ [3.1.

50

0] ヘキサン H C 1 塩を含む 1 日 1 回用延長放出錠剤は、以下の成分を使用して調製する。以下の表 15において、「%組成」は、組成物の総重量に基づく成分の重量%である。

【0207】

【表 15】

(+)-1-(3, 4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ [3.1.0]

ヘキサン H C 1 延長放出錠剤

材料	%組成	Mg/錠剤
(+)-1-(3, 4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン (H C 1 塩)	28.6	100.00
Methocel Premium CR	30.0	105.00
微晶性セルロース	20.4	71.50
デンプン 1500	20.0	70.00
コロイド状二酸化ケイ素	0.5	1.75
ステアリン酸マグネシウム	0.5	1.75

10

20

【0208】

この錠剤は、3/8"の標準的な両凸円形錠剤に直接圧縮することによって製造する。使用する微結晶性セルロースは、90ミクロン等級のものである。デンプンは、錠剤に使用する。Methocel Premium CRは、Methocel K4でもよいしMethocel K100でもよい。各錠剤はまた、5.5% Opadry II White (85F18422)などでコーティングし得る。

【0209】

実施例 X III

100 Mg の (+)-1-(3, 4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン H C 1 延長放出錠剤の溶解

30

実施例 X III にしたがって製造した錠剤の溶解試験は、Methocel K4またはK100のいずれかを含む錠剤で実施し、錠剤は、コーティングしたものまたは未コーティングのものであった。溶解試験は、USP装置2、50 rpm、900 mlの水、37を使用して実施した。

【0210】

【表16】

(+) - 1 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 3-アザビシクロ [3.1.0]
ヘキサン HCl 延長放出錠剤の溶解試験

	K4M 非コーティング	K4M コーティング	K100M 非コーティング	K100M コーティング
時間 (分)				
30	11.1	0.26	10.13	0.38
60	16.77	0.30	14.92	0.20
120	23.79	1.78	22.71	0.38
240	35.35	9.36	34.98	1.80
360	43.14	19.91	45.49	6.66
480	52.24	30.95	53.30	14.39
600	59.22	40.32	59.99	23.27
720	67.67	49.85	66.98	32.78
1500	104.44	83.32	78.31	68.43

10

20

30

40

【0211】

溶解試験の結果は、HCl 塩形態の (+) - 1 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンの延長放出錠剤について、低速溶解プロファイルが達成されたことを裏付けている。さらに、この結果は、 (+) - 1 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンが、持続的もしくはほぼ持続的な速度またはほぼ同じ速度で 24 時間にわたって放出され、特に、2 ~ 12 時間 (120 ~ 720 分間) の間に持続的またはほぼ持続的な速度 / 同じ速度で放出されたことを示している。24 時間にわたって放出された (+) - 1 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンの量は約 65% (K100M でコーティングした実施例では 68%) ~ 100% であり、全体的な平均では約 83% が放出され、3 個の錠剤サンプルは、それに最初に含まれていた (+) - 1 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンの 78%、83% および 100% を放出した。投与後 12 時間に放出された (+) - 1 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサンの量は、約 55% ~ 約 70% であった。

【0212】

本明細書で引用されるすべての刊行物および特許は、例えば、その刊行物に記載されている材料および方法論であって、本発明に関連して使用され得るものと説明および開示する目的のために、参照により本明細書に組み込まれる。上記刊行物および本文全体を通して記載される刊行物は、本出願の出願日前におけるそれらの開示のためだけに提供されるものである。本明細書において、先行発明を理由として本発明者らがこのような開示に先行する権利がないことを自認すると解釈されるものは何もない。

【0213】

参考文献

“Depression”. World Health Organization. WHO.

Basile, A. S., et al., J. Pharmacol. Exp. Then, 321:1208-1225(2007)

Basile, A.; Janowsky, A.; Golembiowska, K.; Owalska, M.; Tam, E.; Benveniste, M;

50

Popik, P.; Nikiforuk, A. et al. (2007). "Characterization of the antinociceptive actions of bicifadine in models of acute, persistent, and chronic pain". *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 321 (3):1208-1225.

Beck, A.T., R.A Steer (1988) Manual for Beck Hopelessness Scale. Psychological Corp., Harcourt Brace Jovanovich San Antonio, TX

Beck, A.T., R.A Steer (1991) Manual for Beck Scale For Suicide Ideation. San Antonio, TX: Psychological Corporation.

10

Briley, M., Hum. *Psychopharmacol. Clin. Exp.* 19:S21 -S25 (2004) [0449] Skolnick, P. in "Dopamine and glutamate in psychiatric disorders," W. Schmidt, Editor; Humana Press, Totowa, Chapter 9, pp. 199-214 (2005) [0450] Atkinson, J. H. et al., *Pain* 83: 137-145 (1999)

Chandler GM, Iosifescu DV, Pollack MH, Targum SD, Fava M Validation of the Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment History Questionnaire (ATRQ) *CNS Neurosci Ther.* 2009 Sep 21. [Epub ahead of print]

Coric, Vladimir . Stock, Elyse G. Pultz, Joseph . Marcus, Ronald Sheehan, David V. Sheehan Suicidality Tracking Scale (Sheehan-STS): Preliminary Results from a Multicenter Clinical Trial in Generalized Anxiety Disorder. *Psychiatry* (Edgmont (Pa. : Township)) 2009 6 (1): 26-31.

20

Eshleman, A. J. et al., *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics* 289: 877- 885 (1999)

Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am.* 1996;19:179-200

30

Fava M, Evins AE, Dorer DJ, Schoenfeld DA. The problem of the placebo response in clinical trials for psychiatric disorders: culprits, possible remedies, and a novel study design approach. *Psychother Psychosom.* 2003;72(3): 115-27

Fava M, Iosifescu DV, Pedrelli P, Baer L. Reliability and validity of the Massachusetts general hospital cognitive and physical functioning questionnaire. *Psychother Psychosom.* 2009;78(2):91-7

Fava M, Rush AJ, Thase ME, Clayton A, Stahl SM, Pradko JF, Johnston JA. 15 years of clinical experience with bupropion HC1: from bupropion to bupropion SR to bupropion XL. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2005;7(3): 106-13

40

Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry.* 2003;53(8):649-59

Fava M. Prospective studies of adverse events related to antidepressant discontinuation. *J Clin Psychiatry.* 2006;67 Suppl 4: 14-21

First, Michael B., Williams, Janet B.W., Spitzer, Robert L., and Gibbon, Miriam: Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Clinical Trials Ve

50

rsion (SCID-CT). New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, 2007.

Frantz S. Drug discovery: playing dirty. *Nature*. 2005;437:942-3.

Graff, Ole et al. Results of two double blind Placebo and Active-controlled Studies of GSK372475, a Triple Monoamine Reuptake Inhibitor, in the Treatment of Major Depressive Disorder. (ACNP 2009)

Gardner, E.; Liu, X.; Paredes, W.; Giordano, A.; Spector, J.; Lepore, M.; Wu, K.; Froimowitz, M. (2006). "A slow-onset, long-duration indanamine monoamine reuptake inhibitor as a potential maintenance pharmacotherapy for psychostimulant abuse: effects in laboratory rat models relating to addiction". *Neuropharmacology* 51 (5): 993-1003. 10

Green, T. W. and Wuts, P. G. M. in "Protective Groups in Organic Chemistry", 3rd edition, John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1999

Gu, H., et al. *J. Biol. Chem.* 269:7124-7130 (1994)

20

Guy W. Clinician Global Impression (CGI). ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. 1976. Rockville, MD, U.S. Department of Health, Education, and Welfare.

Hamilton M. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1960, 23, 56.

Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol.* 1967;6(4):278-96

Hamilton, M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medical Psychology*, 32, 50-55. 30

Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Paulus MP, Kunovac JL, Leon AC, Mueller TI, Rice JA, Keller MB. Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord.* 1998;50(2-3):97-108

Judd LL, Paulus MJ, Schettler PJ, Akiskal HS, Endicott J, Leon AC, Maser JD, Mueller T, Solomon DA, Keller MB. Does incomplete recovery from first lifetime major depressive episode herald a chronic course of illness? *Am J Psychiatry*. 2000; 157(9):1501-4. 40

Keller MB, Shapiro RW, Lavori PW, Wolfe N. Relapse in major depressive disorder: analysis with the life table. *Arch Gen Psychiatry*. 1982;39(8):911-5

Labbate LA, Lare SB. Sexual dysfunction in male psychiatric outpatients: validity of the Massachusetts General Hospital Sexual Functioning Questionnaire. *Psychther Psychosom.* 2001; 70(4):221-5

Mcmillen, B.; Shank, J.; Jordan, K.; Williams, H.; Basile, A. (2007). "Effect o 50

f DOV 102,677 on the volitional consumption of ethanol by Myers' high ethanol-preferring rat". *Alcoholism, clinical and experimental research* 31(11):1866-1871.

Miller IW, Keitner GI, Schatzberg AF, Klein DN, Thase ME, Rush AJ, Markowitz JC, Schlager DS, Kornstein SG, Davis SM, Harrison WM, Keller MB. The treatment of chronic depression, part 3: psychosocial functioning before and after treatment with sertraline or imipramine. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(11):608-19

Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134:382-9

10

Montgomery, S.A. & Asberg, M. (1979) A New Depression Scale Designed To Be Sensitive To Change. *British Journal of Psychiatry*. Vol. 134, pp. 382-389.

Nitrogen Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley and sons, New York, N.Y., 1981 , Chapter 7; "Nitrogen Protecting Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, New York, N.Y., 1973, Chapter 2; See also, T. W. Green and P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry, 3rd edition" John Wiley & Sons, Inc. New York, N.Y., 1999.

20

Olsen, L. R., et al., The internal and external validity of the Major Depression Inventory in measuring severity of depressive states *Psychological Medicine* (2003), 33 :351 -356 Cambridge University Press.

Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. *Biol Psychiatry*. 2008 Apr 1;63(7):699-704

Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, Hayhurst H, Kerr J, Barocka A. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med*. 1995 Nov;25(6):1171-80

30

Posner , K. (2008) Suicidality Across Drug Indications: ColumbiaSuicidal Adverse Event Identification and FDA Safety Concerns: The Issues and the Answers, From Outcomes to Feasibility. Invited presentation to the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) at the Food and Drug Administration, Silver Spring, MD

Posner K, Oquendo M, Gould M, et al. Columbia Classification Algorithm of Suicid e Assessment (C CASA): classification of suicidal events in the FDA's pediatric suicidal risk analysis of antidepressants. *Am J Psychiatry*. 2007;165:1035-1043.

40

Posner K, Oquendo MA, Gould M, Stanley B, Davies M (2007). ColumbiaClassification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA): Classification of Suicidal Events in the FDA's Pediatric Suicidal Risk Analysis of Antidepressants. *Am J Psychiatry*; 164: 1035-1043

Povlock, S. L. and Amara, S. G., in "Neurotransmitter transporters: structure, function, and regulation," Reith M E A, Editor, Humana Press, Totowa, pp. 1-28 (1997)

50

Quick Reference to the Diagnostic Criteria From DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition), The American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1994 [0457]Perovic, S. and Muller, W. E., Arzneimittelforschung 45:1145- 1148(1995)

Roth, B.;Sheffler, D.;roeze, W. (2004). "Magic shotguns versus magic bullets: selectively non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia". Nature reviews. Drug discovery 3(4): 353-359.

Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. Am J Psychiatry. 2006 Nov;163(11):1905-17

10

Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, Ritz L, Biggs MM, Warden D, Luther JF, Shores-Wilson K, Niederehe G, Fava M; STAR*D Study Team. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. N Engl J Med. 2006 Mar 23;354(12): 1231 -42.

Schrieber, R., R. Lew, L. Hardy, T. Cremers, K. Fang, U. Campbell; Poster 549.8/X2 Pharmacological characterization of the triple monoamine transporter uptake inhibitor SEP225289. October 20, 2009.

20

Sepracor Press Release, July 1 , 2009 <http://www.fiercebiotech.com/press-releases/sepracor-provides-update-clinical-trials-sep-225289-and-lunesta-r-pediatrics>

Sheehan DV, Y Lecrubier, KH Sheehan, P Amorim, J Janavs, E Weiller, T Hergueta, R Baker, GC Dunbar. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. J Clin Psychiatry. 1998; 59 Suppl. 20:22-33; quiz 34-57.

30

Skolnick M, Popik P, Janowsky A, Beer B, Lippa A: Antidepressant-like actions of DOV 21 ,947: A triple reuptake inhibitor. European Journal of Pharmacology 2003 461:99-104

Skolnick, P. et al., Life Sci. 73: 3175-3179 (2003) [0447]Skolnick, P., et al., CNS Drug Reviews (2006)

Targum SD, Pollack MH, Fava M. Redefining affective disorders: relevance for drug development. CNS Neurosci Ther. 2008 Spring; 14(1):2-9

40

Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. Br J Psychiatry. 2001; 178:234-41

Thase ME, Simons AD, McGahey J, Cahalane JF, Hughes C, Harden T, Friedman E. Relapse after cognitive behavior therapy of depression: potential implications for longer courses of treatment. Am J Psychiatry. 1992; 149(8): 1046-52

Thase ME. Evaluating antidepressant therapies: remission as the optimal outcome.

50

J Clin Psychiatry. 2003;64(Suppl 13): 18-25

Tizzano, J.; Stribling, D.; Perez-Tilve, D.; Strack, A.; Frassetto, A.; Chen, R.; Fong, T.; Shearman, L. et al. (2008). "The triple uptake inhibitor (1R,5S)-(+)-1-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride (DOV 21 947) reduces body weight and plasma triglycerides in rodent models of diet-induced obesity". The Journal of pharmacology and experimental therapeutics 324 (3): 1111-1126

Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, Thase ME, Quitkin F, Warden D, Ritz L, Nierenberg AA, Lebowitz BD, Biggs MM, Luther JF, Shores-Wilson K, Rush AJ; STAR*D Study Team. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. N Engl J Med. 2006 Mar 23;354(12): 1243-52 10

Trivedi MH, Rush AJ, Ibrahim HM et al. The Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician Rating (IDS-C) and Self-Report (IDS-SR), and the Quick Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician Rating (QIDS-C) and Self-Report (QIDS-SR) in public sector patients with mood disorders: a psychometric evaluation. Psychol Med 2004;34(1):73-82

20

U.S.Pat. No. 4,122,193 ; Scherm et al.; Oct. 24, 1978

U.S.Pat. No. 6,132,724; Blum; Oct. 17, 2000

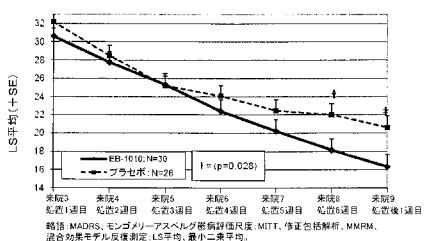
U.S. patent application Ser. No.11/371,178; Skolnick, et al.; filed Mar. 7, 2006

Van Londen L, Molenaar RP, Goekoop JG, Zwinderman AH, Rooijmans HG. Three- to 5-year prospective follow-up of outcome in major depression. Psychol Med. 1998;28(3):731 -5 30

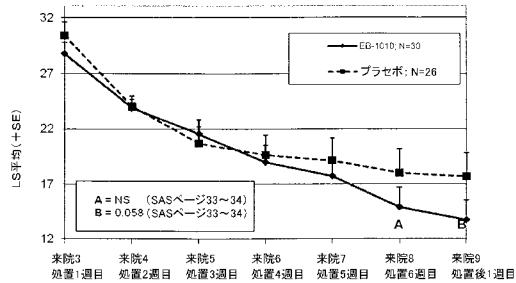
Warren, W.L. Revised Hamilton Rating Scale for Depression (RHSD). (1994) Los Angeles, Western Psychological Services.

Zajecka JM. Treating depression to remission. J Clin Psychiatry. 2003 ;64(Suppl 15):7- 12

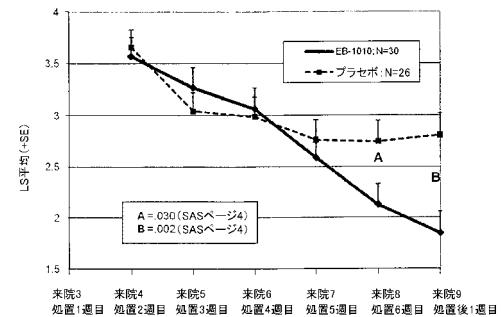
【図1】



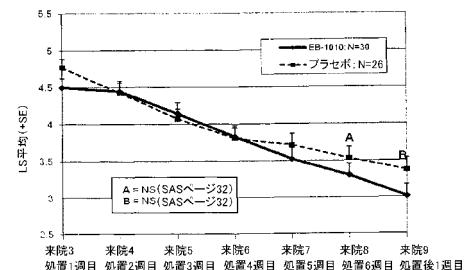
【図2】



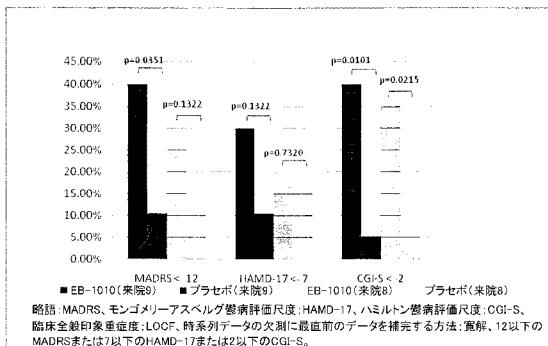
【図3】



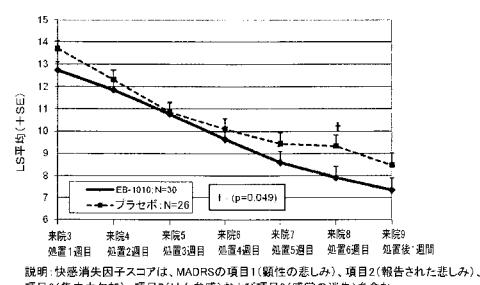
【図4】



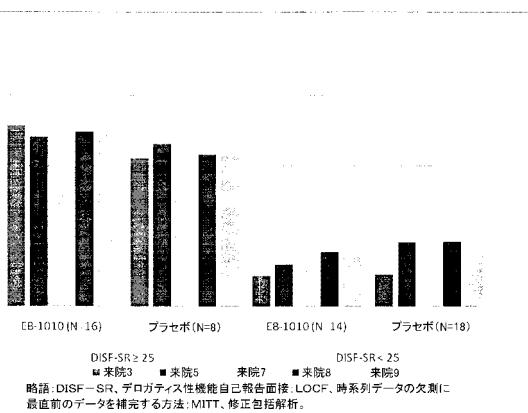
【図5】



【図6】



【図7】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 11/63193
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/403; C07D 209/00 (2012.01) USPC - 514/412; 548/452 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED <small>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</small> IPC(8) - A61K 31/403; C07D 209/00 (2012.01) USPC - 514/412; 548/452		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWest, Google Patent, Google Scholar (human, amine, polymorph, serotonin, global, impression, acid, isomer, addition, crystal, enantiomer, inhibitor, azabicyclo, dichlorophenyl, hexane, depress\$, salt, Asberg, Hamilton, scale, rating, score, reuptake, agonist, opiate, side, effects, monoamine, hydroxypropyl, methylcellulose, triple, balanced, SSR		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 7,098,229 B2 (LIPPA, et al.) 29 August 2006 (26.08.2009) entire document, especially col 1, In 44-54; col 2, In 4-10, 50-56; col 4, In 5-10; col 5, In 9-16, 46-47; col 6, In 25-35, 55-56; col 7, In 4-65; col 8, In 29-31; col 9, In 1-24; col 10, In 40-46, 60; col 13, In 1-13 and col 19, In 37-47.	1-5, 14, 18-27, 31, 35-39, 43, 47-68, 70-72
Y	US 2009/0326245 A1 (HAGEN, et al.) 31 December 2009 (31.12.2009) entire documents, especially para[0004], [0072], [0078], [0083] and [0086].	6-13, 15-17, 28-30, 32-34, 40-42, 44-46, 69, 73-92
Y	US 2007/0185080 A1 (ERIKSSON, et al.) 09 August 2007 (09.08.2007) entire document, especially para[0233], [0591] and [0599].	6-13, 28-30, 40-42, 69, 73-92
		15-17, 32-34, 44-46
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 April 2012, (11.04.2012)	Date of mailing of the international search report 24 APR 2012	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young <small>PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT QSP: 571-272-7774</small>	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

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 K 9/70 (2006.01)	A 6 1 K 9/70	4 0 1
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, T J, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, R 0, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, H U, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN

(72) 発明者 バイマスター, フランク

アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 1 1 2 ブラウンスバーグ, エヌ. カウンティ ロード
6 5 0 イー 8 5 4 5

(72) 発明者 ピスコルスキー, ウォルター

アメリカ合衆国 ニューハンプシャー州 0 3 0 6 2 - 2 2 7 8 ナシュア, ホウソーン ヴィレ
ッジ ロード 1 1 5

F ターム(参考) 4C076 AA24 AA31 AA38 AA72 AA94 BB01 BB22 BB31 BB32 CC01
CC41 CC42 CC43 CC44 CC46 EE32M EE38M FF31
4C084 AA19 MA02 MA13 MA35 MA43 MA44 MA52 MA63 MA67 NA05
NA06 NA12 ZA052 ZA121 ZA122 ZA182 ZA292 ZC412
4C086 AA01 AA02 BC10 GA16 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 MA13
MA35 MA43 MA44 MA52 MA63 MA67 NA05 NA06 NA12 ZA12