(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-528895
(P2023-528895A)
(43)公表日　令和5年7月6日(2023.7.6)

| (51)国際特許分類 | | FI | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|
| *Ａ６１Ｋ* | *31/4439(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/4439 | ４Ｃ０７６ |
| *Ａ６１Ｋ* | *9/48 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 9/48 | ４Ｃ０８６ |
| *Ａ６１Ｋ* | *47/26 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 47/26 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *47/36 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 47/36 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *47/38 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 47/38 | |

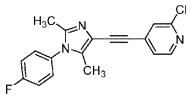
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全42頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-574675(P2022-574675)
(86)(22)出願日　令和3年6月4日(2021.6.4)
(85)翻訳文提出日　令和5年1月18日(2023.1.18)
(86)国際出願番号　PCT/EP2021/065075
(87)国際公開番号　WO2021/245281
(87)国際公開日　令和3年12月9日(2021.12.9)
(31)優先権主張番号　63/035,313
(32)優先日　令和2年6月5日(2020.6.5)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,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,
最終頁に続く

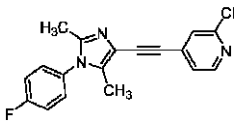
(71)出願人　522470910
ノエマ ファーマ アクツィエンゲゼルシャフト
スイス連邦 ４０５１ バーゼル バルフッセルプラッツ ３
(74)代理人　100102978
弁理士　清水 初志
(74)代理人　100102118
弁理士　春名 雅夫
(74)代理人　100160923
弁理士　山口 裕孝
(74)代理人　100119507
弁理士　刑部 俊
(74)代理人　100142929
弁理士　井上 隆一
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　結節性硬化症の治療の方法

(57)【要約】
その必要がある対象における結節性硬化症を、該対象に、式Iの構造を有するmGlu5ネガティブアロステリックモジュレーター(NAM)を含む組成物を投与することによって治療する方法が本明細書において提供される。

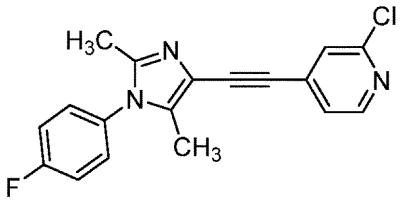


(I)



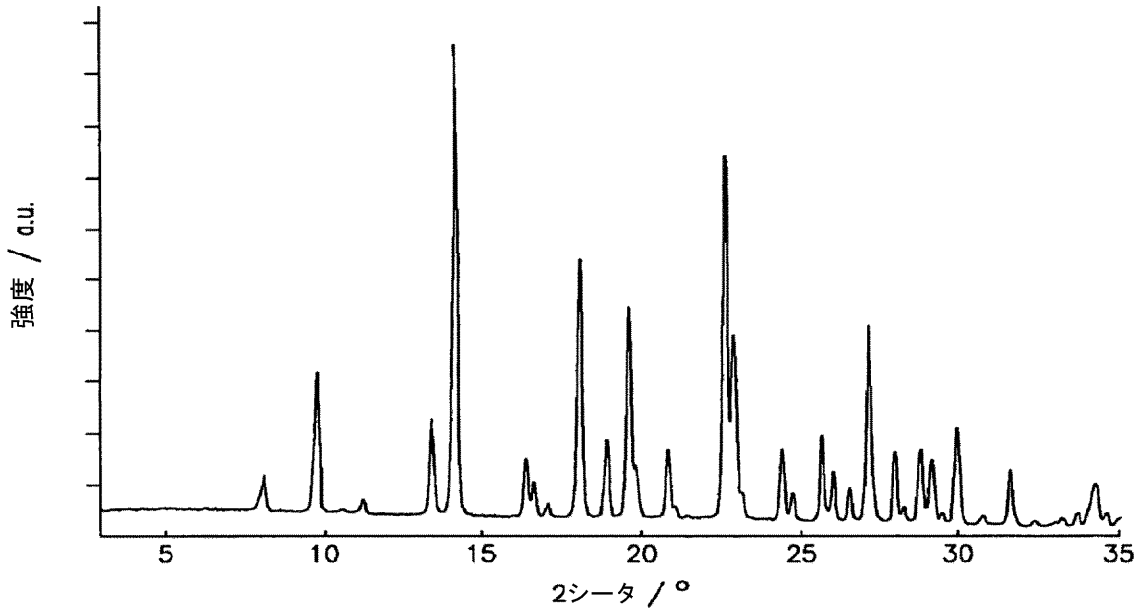
(I)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
その必要がある対象に、式I:



(I)

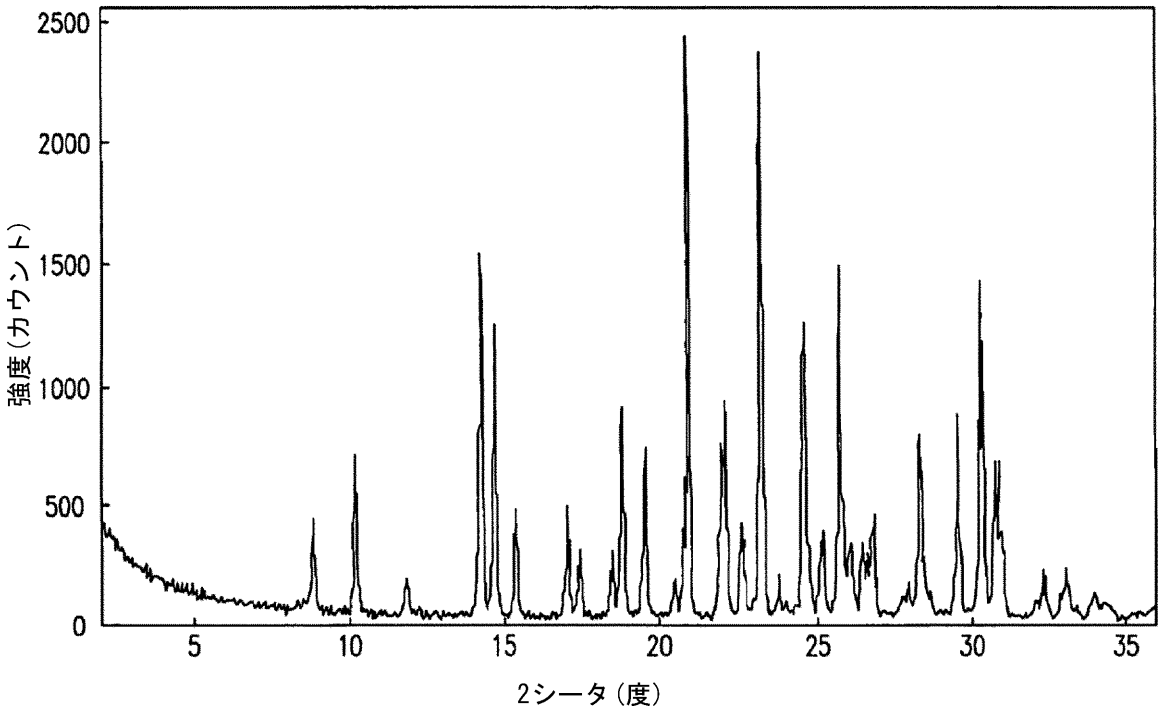
である化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を含む組成物を投与する工程を含む、結節性硬化症(TSC)に関連する医学的状態を治療する方法。
【請求項２】
投与する工程が、式Iの化合物をその遊離塩基形態で投与することを含む、請求項1記載の方法。
【請求項３】
投与する工程が、式Iの化合物をその薬学的に許容される塩の形態で投与することを含む、請求項1記載の方法。
【請求項４】
薬学的に許容される塩が一硫酸塩またはヘミ硫酸塩である、請求項3記載の方法。
【請求項５】
薬学的に許容される塩が結晶性形態または非晶質形態である、請求項4記載の方法。
【請求項６】
薬学的に許容される塩が、式Iの化合物の一硫酸塩の結晶性無水物形態(形態A)を含み、形態Aが、２θ(2シータ)でCuKα線によって得られる以下のX線粉末回折ピーク:
9.8±0.2°、13.4±0.2°、14.2±0.2°、18.1±0.2°、18.9±0.2°、19.6±0.2°、22.6±0.2°、22.9±0.2°、25.7±0.2°、27.1±0.2°、および29.9±0.2°。
より選択される少なくとも3つのピークを特徴とする、請求項5記載の方法。
【請求項７】
形態Aが、２θ(2シータ)でCuKα線によって得られる以下のX線粉末回折ピーク:
9.8±0.2°、13.4±0.2°、14.2±0.2°、18.1±0.2°、18.9±0.2°、19.6±0.2°、22.6±0.2°、22.9±0.2°、25.7±0.2°、27.1±0.2°、および29.9±0.2°。
を特徴とする、請求項6記載の方法。
【請求項８】
形態Aが、以下に実質的に示されるX線粉末回折(XRPD)パターン:




を有する、請求項6または7記載の方法。

【請求項９】

薬学的に許容される塩が、式Iの化合物の一硫酸塩の結晶性一水和物形態(形態B)を含み、形態Bが、以下に実質的に示されるXRPDパターン:



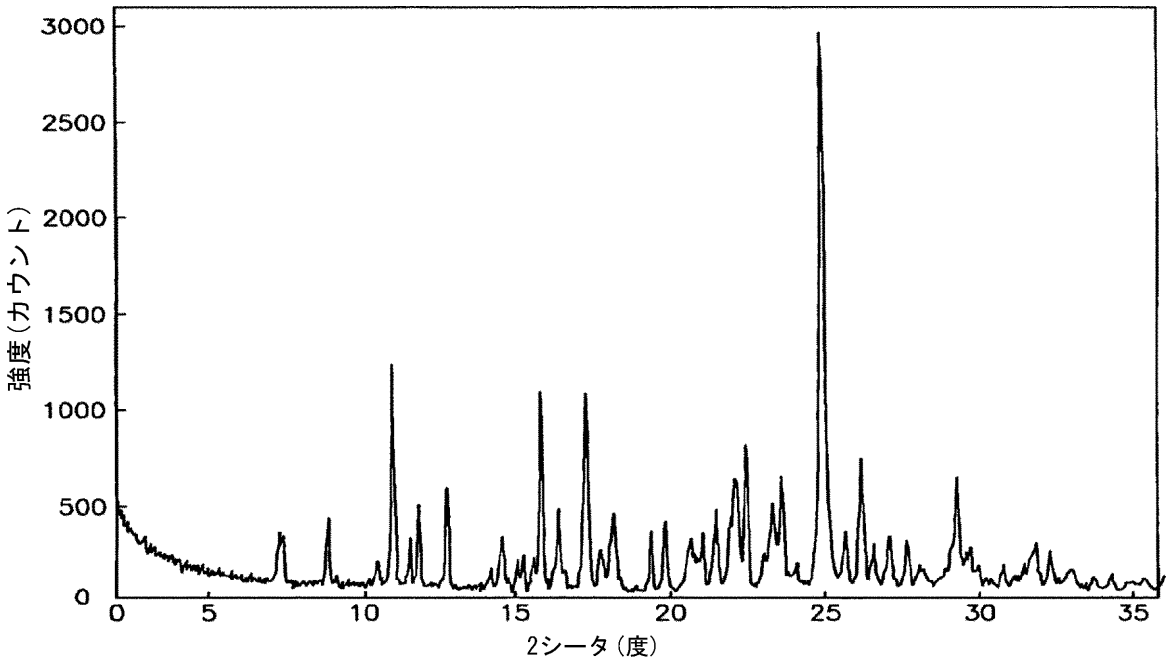

を有する、請求項5記載の方法。

【請求項１０】

薬学的に許容される塩が、2730、2592、2219、1633、1586、1570、1513、1375、1343、1293、1226、1157、1130、1084、1040、986、903、848、788、712および670$cm^{-1}$(±3$cm^{-1}$)にバンドを有する赤外線スペクトルを特徴とする、式Iの化合物の一硫酸塩の非晶質形態を含む、請求項5記載の方法。

【請求項１１】

薬学的に許容される塩が、式Iの化合物のヘミ硫酸塩の結晶性半水和物形態(形態C)を含み、形態Cが、以下に実質的に示されるXRPDパターン:




を有する、請求項5記載の方法。

【請求項１２】

組成物が、カプセルに封入された即時放出製剤、制御放出錠剤製剤、またはカプセルに封入された制御放出ペレット製剤である、請求項1～11のいずれか一項記載の方法。

【請求項１３】

組成物が、カプセルに封入された制御放出ペレット製剤であり、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩が、約0.05mg～約20mgの量で存在する、請求項12記載の方法。

【請求項１４】

式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩が、組成物の総重量に基づいて約0.01重量%～約20重量%の量で該組成物中に存在する、請求項1～13のいずれか一項記載の方法。

【請求項１５】

式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩が、組成物の総重量に基づいて約0.05重量%～約15重量%の量で該組成物中に存在する、請求項14記載の方法。

【請求項１６】

組成物が、カプセルに封入された制御放出ペレット製剤であり、式Iの化合物の形態Aの一硫酸塩が、約0.05mg～約20mgの量で該組成物中に存在する、請求項12記載の方法。

【請求項１７】

形態Aの一硫酸塩が、組成物の総重量に基づいて約0.01重量%～約20重量%の量で該組成物中に存在する、請求項16記載の方法。

【請求項１８】

形態Aの一硫酸塩が、組成物の総重量に基づいて約0.05重量%～約15重量%の量で該組成物中に存在する、請求項17記載の方法。

【請求項１９】

組成物が、カプセルに封入された即時放出製剤であり、以下の配合:

| | mg/カプセル |
|---|---|
| 一硫酸塩の形態A | 0.065 |
| ラクトース一水和物 | 108.934 |
| 部分アルファ一化トウモロコシデンプン(タイプ1500) | 60.00 |
| クロスカルメロースナトリウム | 8.00 |
| ポビドン30 | 15.00 |
| ラウリル硫酸ナトリウム | 1.00 |
| タルク | 6.00 |
| ステアリン酸マグネシウム | 1.00 |
| 合計 | 200.00 |

を含む、請求項1～18のいずれか一項記載の方法。

【請求項２０】

組成物が、カプセルに封入された即時放出製剤であり、以下の配合:

| | mg/カプセル |
|---|---|
| 一硫酸塩の形態A | 0.650 |
| ラクトース一水和物 | 109.349 |
| 部分アルファ一化トウモロコシデンプン(タイプ1500) | 60.00 |
| クロスカルメロースナトリウム | 8.00 |
| ポビドン30 | 15.00 |
| ラウリル硫酸ナトリウム | — |
| タルク | 6.00 |
| ステアリン酸マグネシウム | 1.00 |
| 合計 | 200.00 |

を含む、請求項1～18のいずれか一項記載の方法。

【請求項２１】

組成物が、カプセルに封入された即時放出製剤であり、以下の配合:

| | mg/カプセル |
|---|---|
| 一硫酸塩の形態A | 2.602 |
| ラクトース一水和物 | 107.398 |
| 部分アルファ一化トウモロコシデンプン(タイプ1500) | 60.00 |
| クロスカルメロースナトリウム | 8.00 |
| ポビドン30 | 15.00 |
| ラウリル硫酸ナトリウム | — |
| タルク | 6.00 |
| ステアリン酸マグネシウム | 1.00 |
| 合計 | 200.00 |

を含む、請求項1～18のいずれか一項記載の方法。

【請求項２２】

組成物が、カプセルに封入された即時放出製剤であり、以下の配合:

| | mg/カプセル |
|---|---|
| 一硫酸塩の形態A | 26.02 |
| ラクトース一水和物 | 83.98 |
| 部分アルファ一化トウモロコシデンプン(タイプ1500) | 60.00 |
| クロスカルメロースナトリウム | 8.00 |
| ポビドン30 | 15.00 |
| ラウリル硫酸ナトリウム | — |
| タルク | 6.00 |
| ステアリン酸マグネシウム | 1.00 |
| 合計 | 200.00 |

を含む、請求項1～18のいずれか一項記載の方法。

【請求項２３】

組成物が、カプセルに封入された制御放出ペレット製剤であり、かつ該組成物が、下の表:

| 群 | 配合 1 | 配合 2 | 配合 3 | 配合 4 |
|---|---|---|---|---|
| 成分 | 量(mg/カプセル) | | | |
| 形態A<br>一硫酸塩 | 0.13 | 0.26 | 0.65 | 1.30 |
| 微結晶性<br>セルロース | 64.62 | 129.24 | 64.10 | 128.20 |
| メタクリル酸<br>コポリマー | 30.00 | 60.00 | 30.00 | 60.00 |
| ヒプロメロース | 5.00 | 10.00 | 5.00 | 10.00 |
| タルク | 0.25 | 0.50 | 0.25 | 0.50 |
| 合計 | 100.00 | 200.00 | 100.00 | 200.00 |

に示される配合1、配合2、配合3、および配合4からなる群より選択される配合を含む、請求項1～18のいずれか一項記載の方法。

【請求項２４】

薬学的に許容される塩が、組成物中に存在する塩の総重量に基づいて90重量%以上の結晶性形態Aである、請求項6記載の方法。

【請求項２５】

薬学的に許容される塩が、組成物中に存在する塩の総重量に基づいて95重量%以上の結晶性形態Aである、請求項24記載の方法。

【請求項２６】

薬学的に許容される塩が、組成物中に存在する塩の総重量に基づいて99重量%以上の結晶性形態Aである、請求項25記載の方法。

【請求項２７】

投与する工程が、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を1日1回投与することを含む、請求項1～26のいずれか一項記載の方法。

【請求項２８】

投与する工程が、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を約0.1mg～約3.5mgの量で1日1回投与することを含む、請求項1～27のいずれか一項記載の方法。

【請求項２９】

投与する工程が、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を約0.1mg～約3mgの量で1日1回投与することを含む、請求項1～28のいずれか一項記載の方法。

【請求項３０】

投与する工程が、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を約1.5mg～約3.5mgの量で1日1回投与することを含む、請求項1～29のいずれか一項記載の方法。

【請求項３１】

投与する工程が、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を約1mg～約3mgの量で1日1回投与することを含む、請求項1～30のいずれか一項記載の方法。

【請求項３２】

投与する工程が、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を約3.5mg、約3.0mg、約2.5mg、約2.0mg、約1.5mg、または約1.0mgの量で1日1回投与することを含む、請求項1～31のいずれか一項記載の方法。

【請求項３３】

投与する工程が、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を約3.5mgの量で1日1回投与することを含む、請求項1～32のいずれか一項記載の方法。

【請求項３４】

投与する工程が、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を約3mgの量で1日1回投与することを含む、請求項1～33のいずれか一項記載の方法。

【請求項３５】

投与する工程が、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を経口投与することを含む、請求項1～34のいずれか一項記載の方法。

【請求項３６】

投与する工程が、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を1単位用量として投与することを含む、請求項1～35のいずれか一項記載の方法。

【請求項３７】

対象が少なくとも40kgの体重を有する、請求項1～36のいずれか一項記載の方法。

【請求項３８】

対象が40kg未満の体重を有する、請求項1～36のいずれか一項記載の方法。

【請求項３９】

TSCに関連する医学的状態が、TSC関連神経精神障害、TSC関連腫瘍、または心臓不整脈である、請求項1～38のいずれか一項記載の方法。

【請求項４０】

TSCに関連する医学的状態が、自閉症スペクトラム障害(ASD)、注意欠陥多動性障害(ADHD)、不安障害、および抑うつ障害からなる群より選択されるTSC関連神経精神障害である、請求項39記載の方法。

【請求項４１】

TSCに関連する医学的状態が、上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA)、血管筋脂肪腫(ALM)、腎細胞癌、オンコサイトーマ、リンパ脈管筋腫症(LAM)、心臓横紋筋腫、爪線維腫、口腔内線維腫、網膜病変、網膜過誤腫、および膵神経内分泌腎疾患からなる群より選択されるTSC関連腫瘍である、請求項39記載の方法。

【請求項４２】

TSCに関連する医学的状態が、発作、知的障害、発達遅延、行動障害、皮膚異常、肺疾患、腎疾患、および心疾患からなる群より選択される、請求項1～41のいずれか一項記載の方法。

【請求項４３】

治療の治療的効果が、

(a) 発作の発生もしくは頻度の減少；

(b) 脳、眼、心臓、腎臓、皮膚、もしくは肺における腫瘍の大きさの減少；

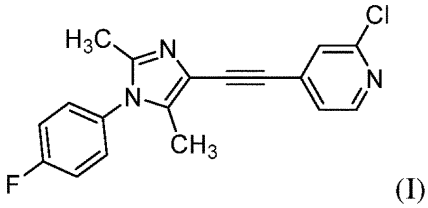
(c) 脳、眼、心臓、腎臓、皮膚、もしくは肺における腫瘍増殖の抑制；または

(d) 認知機能の改善

によって決定される、請求項1～42のいずれか一項記載の方法。

【請求項４４】

薬学的賦形剤と式I:



(I)

の化合物の固体形態とを含む、固体薬学的組成物であって、

該固体形態が、２θ(2シータ)でCuKα線によって得られる以下のXRPDピーク:

9.8±0.2°、13.4±0.2°、14.2±0.2°、18.1±0.2°、18.9±0.2°、19.6±0.2°、22.6±0.2°、22.9±0.2°、25.7±0.2°、27.1±0.2°、および29.9±0.2°。

より選択される少なくとも3つのピークを特徴とする、式Iの該化合物の一硫酸塩の結晶性無水物形態(形態A)であり、かつ約100μm以下の粒度(Dv50)を有し、

該固体薬学的組成物がマトリクスペレットの形態である、

固体薬学的組成物。

【請求項４５】

固体形態が47μm未満の粒度を有する、請求項44記載の薬学的組成物。

【請求項４６】

固体形態が約25μm以下の粒度を有する、請求項44記載の薬学的組成物。

【請求項４７】

固体形態が約10μm以下の粒度を有する、請求項44記載の薬学的組成物。

【請求項４８】

形態Aの一硫酸塩が、前記組成物の総重量に基づいて1重量%以下の量で該組成物中に存在する、請求項44～47のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項４９】

形態Aの一硫酸塩が、前記組成物の総重量に基づいて0.5重量%以下の量で該組成物中に存在する、請求項48記載の薬学的組成物。

【請求項５０】

薬学的賦形剤がポリマー、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、および滑剤のうちの1つまたは複数を含む、請求項44～49のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項５１】

ポリマーが、セルロース、メタクリル酸コポリマー、およびヒプロメロースからなる群より選択される1つまたは複数のポリマーである、請求項50記載の薬学的組成物。

【請求項５２】

形態Aの一硫酸塩が、２θ(2シータ)でCuKα線によって得られる以下のXRPDピーク:

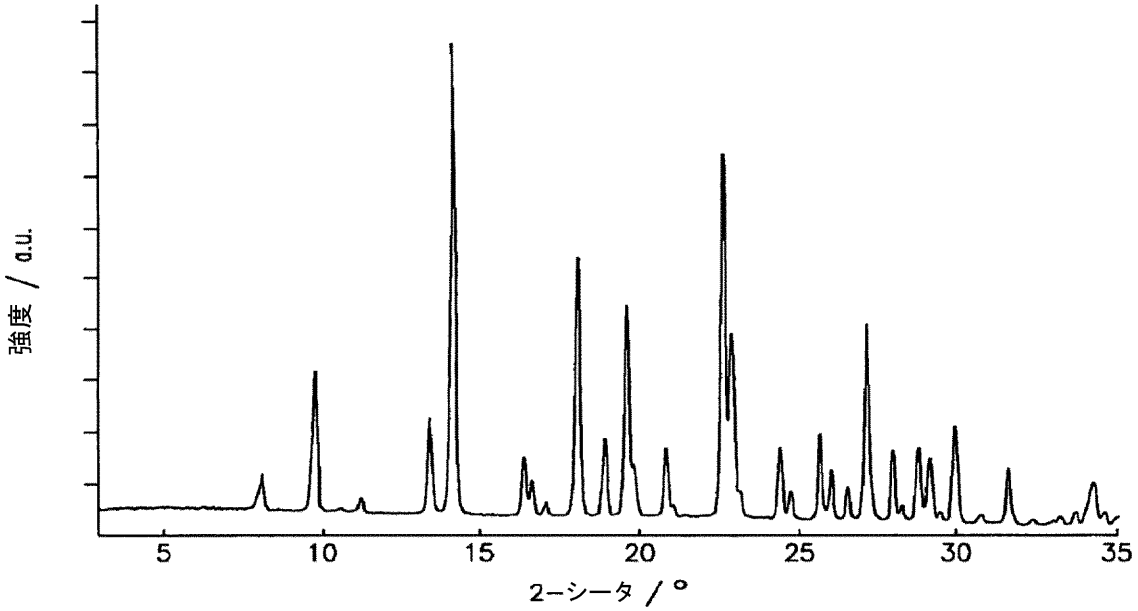
9.8±0.2°、13.4±0.2°、14.2±0.2°、18.1±0.2°、18.9±0.2°、19.6±0.2°、22.6±0.2°、22.9±0.2°、25.7±0.2°、27.1±0.2°、および29.9±0.2

。

を特徴とする、請求項44～51のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項５３】

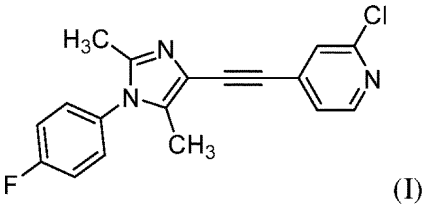
形態Aの一硫酸塩が、以下に実質的に示されるXRPDパターン:




を有する、請求項44～52のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項５４】

以下の工程を含む、式I:




(I)

の化合物の一硫酸塩の結晶性無水物形態(形態A)を含むマトリクスペレットを調製する方法：

混合物を形成するために、形態Aの一硫酸塩および1つまたは複数のポリマーを精製水と共に造粒する工程；

固形物を得るために、該混合物を押出し、球状化し、乾燥させ、篩過する工程；ならびに

マトリクスペレットを得るために、該固形物を別の薬学的賦形剤と混合する工程。

【請求項５５】

マトリクスペレットカプセルを形成するために、マトリクスペレットをカプセルに充填する工程をさらに含む、請求項54記載の方法。

【請求項５６】

形態Aの一硫酸塩が約100μm未満の粒度(Dv50)を有する、請求項54または55記載の方法。

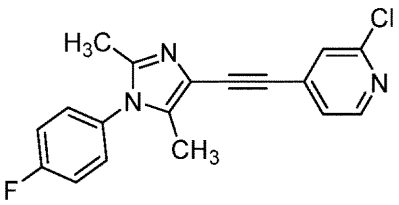
【請求項５７】

形態Aの一硫酸塩が47μm未満の粒度(Dv50)を有する、請求項54～56のいずれか一項記載の方法。

【請求項５８】

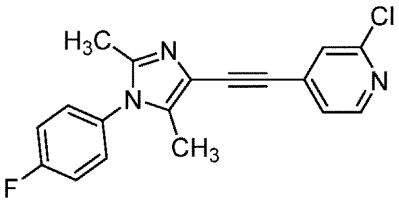
形態Aの一硫酸塩が約10μm以下の粒度(Dv50)を有する、請求項54～56のいずれか一項記載の方法。

【請求項５９】
1つまたは複数のポリマーが、セルロース、メタクリル酸コポリマー、およびヒプロメロースからなる群より選択される、請求項54～58のいずれか一項記載の方法。
【請求項６０】
残りの薬学的賦形剤がタルクを含む、請求項54～59のいずれか一項記載の方法。
【請求項６１】
その必要がある対象に、請求項44～53のいずれか一項記載の薬学的組成物を投与する工程
を含む、結節性硬化症を治療する方法。
【請求項６２】
その必要がある対象に、治療有効量のmGlu5ネガティブアロステリックモジュレーター(NAM)またはその薬学的に許容される塩を含む組成物を投与する工程
を含み、mGlu5 NAMが、式I:



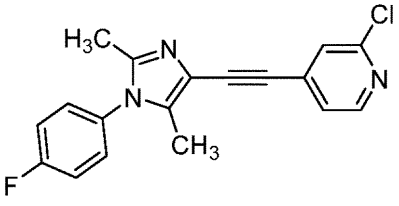
(I)

の化合物である、結節性硬化症を治療する方法。
【請求項６３】
その必要がある対象に、治療有効量のmGlu5ネガティブアロステリックモジュレーター(NAM)またはその薬学的に許容される塩を含む組成物を投与する工程
を含み、mGlu5 NAMが、式I:



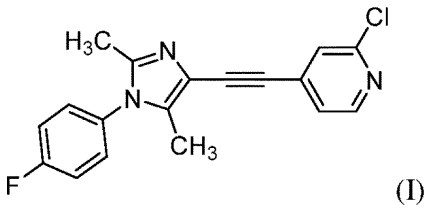
(I)

の化合物であり、該投与する工程が、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を約1.5mg～約3.5mgの量で1日1回投与することを含む、結節性硬化症を治療する方法。
【請求項６４】
対象が少なくとも40kgの体重を有する、請求項63記載の方法。
【請求項６５】
その必要がある対象に、治療有効量のmGlu5ネガティブアロステリックモジュレーター(NAM)またはその薬学的に許容される塩を含む組成物を投与する工程
を含み、mGlu5 NAMが、式I:



(I)

の化合物であり、該投与する工程が、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を約1.0mg～約3.0mgの量で1日1回投与することを含む、結節性硬化症を治療する方法。
【請求項６６】
対象が40kg未満の体重を有する、請求項65記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本願は2020年6月5日に出願の米国特許出願第63/035,313号の優先権を主張し、該出願の内容はその全体において参照により本明細書に組み入れられる。
【０００２】
分野
本開示は医学の分野および結節性硬化症に関連する医学的状態の治療に関する。より具体的には、本開示は、結節性硬化症に関連する医学的状態の治療または寛解における、2-クロロ-4-[1-(4-フルオロフェニル)-2,5-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]ピリジンまたはその薬学的に許容される塩を含む組成物の使用に関する。
【背景技術】
【０００３】
背景
結節性硬化症(TSC)は、皮膚、脳、腎臓、および他の臓器などの、身体の多くの部分における多数の非癌性腫瘍の増殖を特徴とする遺伝性疾患である。TSCは発達上の問題を引き起こし、場合によっては重大な健康上の難題につながり得る。典型的には、TSCは、それぞれハマルチンおよびツベリンタンパク質をコードするTSC1またはTSC2遺伝子の変異に起因しており、TSC2の変異が大部分を占め、より重篤な症状を引き起こす傾向がある。
【０００４】
現在のところTSCのための治療法は存在しない。抗てんかん薬などの薬剤はTSCに関連する特定の種類の障害(例えば、発作)の治療に役立ち得るが、これらの薬剤の一部は著しい副作用があるため、それらの医学的な使用が限定されている。
【０００５】
したがって、著しい副作用を伴わずにTSCを治療するための新規な方法を開発するというアンメット・メディカル・ニーズが存在する。
【発明の概要】
【０００６】
概要
1つの局面では、
その必要がある対象に、式I:



(I)

である化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を含有する組成物を投与する工程
を含む、結節性硬化症(TSC)に関連する医学的状態を治療する方法が本明細書において提供される。
【０００７】
いくつかの態様では、治療することは、式Iの化合物の一硫酸塩の結晶性無水物形態(形

態A)を含む組成物を使用し、形態Aは、図1に実質的に示されているX線粉末回折(XRPD)パターンを有する。具体的には、形態Aは、２θ(2シータ)で$Cu_{K\alpha}$線によって得られる以下のX線粉末回折ピーク：9.8±0.2°、13.4±0.2°、14.2±0.2°、18.1±0.2°、18.9±0.2°、19.6±0.2°、22.6±0.2°、22.9±0.2°、25.7±0.2°、27.1±0.2°、および29.9±0.2°を特徴とする。結晶性形態Aは示差走査熱量測定(DSC)分析による$T_m$が典型的には約180～190℃である。

【０００８】

いくつかの態様では、治療することは、式Iの化合物の一硫酸塩の結晶性一水和物形態(形態B)を含む組成物を使用し、形態Bは、図2に実質的に示されているXRPDパターンを有する。結晶性形態BはDSC分析による$T_m$が典型的には約60～70℃である。

【０００９】

いくつかの態様では、治療することは、式Iの化合物のヘミ硫酸塩の結晶性半水和物形態(形態C)を含む組成物を使用し、形態Cは、図3に実質的に示されているXRPDパターンを有する。結晶性形態CはDSC分析による$T_m$が典型的には約90～100℃である。

【００１０】

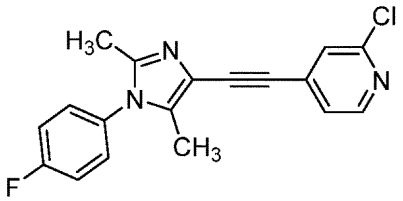
いくつかの態様では、用いられる組成物は、本明細書において規定されるように、制御放出錠剤製剤などの錠剤製剤であるか、またはカプセルに封入し得る制御放出マトリクスペレット製剤などのマトリクスペレット製剤である。

【００１１】

いくつかの態様では、治療することは、式Iの化合物の薬学的に許容されるを含む組成物を使用し、該塩は、該組成物中に存在する塩の総重量に基づいて結晶性形態A中90重量％以上(例えば、95重量％以上または99重量％以上)である。

【００１２】

本開示は、式I:




(I)

の化合物の固体形態を含む、固体薬学的組成物であって、

該固体形態が、２θ(2シータ)で$Cu_{K\alpha}$線によって得られる以下のXRPDピーク：9.8±0.2°、13.4±0.2°、14.2±0.2°、18.1±0.2°、18.9±0.2°、19.6±0.2°、22.6±0.2°、22.9±0.2°、25.7±0.2°、27.1±0.2°、および29.9±0.2°

より選択される少なくとも3つのピークを特徴とする、式Iの該化合物の一硫酸塩の結晶性無水物形態(形態A)であり、かつ約100μm以下のメジアン粒度(Dv50)を有し、

該固体薬学的組成物がマトリクスペレットの形態である、

固体薬学的組成物も含む。いくつかの態様では、固体形態は粒度が47μm以下(例えば、約25μm以下、または約10μm以下)である。

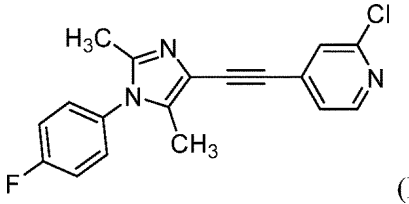
【００１３】

いくつかの態様では、薬学的組成物は、２θ(2シータ)で$Cu_{K\alpha}$線によって得られる以下のXRPDピーク：9.8±0.2°、13.4±0.2°、14.2±0.2°、18.1±0.2°、18.9±0.2°、19.6±0.2°、22.6±0.2°、22.9±0.2°、25.7±0.2°、27.1±0.2°、および29.9±0.2°を特徴とする形態Aの一硫酸塩を含む。

【００１４】

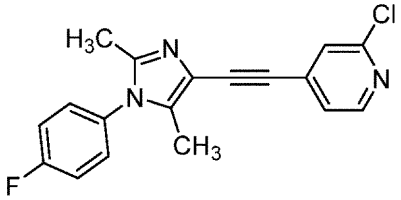
いくつかの態様では、薬学的組成物は、図1に実質的に示されているXRPDパターンを特徴とする形態Aの一硫酸塩を含む。

【００１５】
本開示は、式I:



(I)

の化合物の一硫酸塩の結晶性無水物形態(形態A)を含むマトリクスペレットを調製する方法であって、
混合物を形成するために、形態Aの一硫酸塩および1つまたは複数のポリマーを精製水と共に造粒する工程；
固形物を得るために、該混合物を押出し、球状化し、乾燥させ、篩過する工程；ならびに
マトリクスペレットを得るために、該固形物を別の薬学的賦形剤と混合する工程
を含む方法も含む。
【００１６】
いくつかの態様では、調製の方法は、マトリクスペレットカプセルを形成するために、マトリクスペレットをカプセルに充填する工程をさらに含む。いくつかの態様では、1つまたは複数のポリマーは、微結晶性セルロースなどのセルロース、メタクリル酸コポリマー、およびヒプロメロースからなる群より選択される。いくつかの態様では、残りの薬学的賦形剤はタルクである。
【００１７】
別の局面では、その必要がある対象に、治療有効量のmGlu5ネガティブアロステリックモジュレーター(NAM)またはその薬学的に許容される塩を含有する組成物を投与する工程を含み、mGlu5 NAM が、式I:



(I)

の化合物である、TSCを治療する方法が本明細書において提供される。
【００１８】
開示の1つまたは複数の態様の詳細を下の説明に記載する。開示の他の特徴、目的、および利点は下の図面、説明からおよび添付の特許請求の範囲から明らかになるであろう。
【図面の簡単な説明】
【００１９】
【図１】図1は式Iの化合物の一硫酸塩の結晶性無水物形態(形態A)の例示的なXRPDパターンを示す。
【図２】図2は式Iの化合物の一硫酸塩の結晶性一水和物形態(形態B)の例示的なXRPDパターンを示す。
【図３】図3は式Iの化合物のヘミ硫酸塩の結晶性ヘミ水和物形態(形態C)の例示的なXRPDパターンを示す。
【発明を実施するための形態】
【００２０】
詳細な説明

本明細書において概して記載されるように、本開示は、その必要がある対象における結節性硬化症(TSC)に関連する医学的状態を治療する方法を提供する。本開示は式Iの化合物の薬学的に許容される塩の特定の結晶性形態を用いることによってTSCに関連する医学的状態を治療することも記載している。さらに、本開示は、約100μm以下(例えば、47μm未満、または10μm以下)の粒度(Dv50)を有する、式Iの化合物の一硫酸塩の結晶性無水物形態(形態A)の固体形態を提供する。

【００２１】

定義

本発明の理解を容易にするために、いくつかの用語および表現を下に定義しておく。

【００２２】

特に定義した場合を除いて、本明細書において用いられるすべての技術的および科学的用語は本発明が属する技術分野における当業者によって通常は解釈されるものと同じ意味を有する。特に定義した場合を除いて、本明細書において用いられるすべての略語は化学および生物学分野におけるそれらの従来の意味を有する。本明細書において記載される化学構造および式は化学分野で公知の化学原子価の標準規則に従って構築されている。

【００２３】

記載全体を通して、組成物が特定の成分を有する(having)、含む(including)、もしくは含む(comprising)と記載されている場合、またはプロセスおよび方法が特定の工程を有する、含む、もしくは含むと記載されている場合、記載の成分から本質的になるかもしくはそれらからなる本発明の組成物が存在すること、ならびに記載の処理工程から本質的になるかもしくはそれらからなる本発明に係るプロセスおよび方法が存在することがさらに企図されている。

【００２４】

出願において、要素もしくは成分が記載の要素もしくは成分のリストに含まれかつ/またはそれから選択されると言われる場合、要素もしくは成分は記載の要素もしくは成分のうちのいずれか1つであり得るか、または要素もしくは成分は記載の要素もしくは成分のうちの2つ以上からなる群より選択され得ると理解すべきである。

【００２５】

さらに、本明細書において記載される組成物または方法の要素および/または特徴は、本明細書において明示的であるかまたは暗示的であるかにかかわらず、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、様々な様式で組み合わせ得ると理解すべきである。例えば、特定の化合物に言及する場合、その化合物は、文脈から異なって解釈されない限り、本発明の組成物の様々な態様においておよび/または本発明の方法において用いられ得る。換言すると、本願において、明確かつ簡潔な出願を記載しかつ描画することが可能な様式で態様を記載しかつ図示したが、本教示および発明から逸脱することなく態様を様々に組み合わせるかまたは分離してもよいことが意図されており、またそのように認識されるであろう。例えば、本明細書において記載されかつ図示されるすべての特徴は本明細書において記載されかつ図示される発明のすべての局面に適用可能であり得ると認識されるであろう。

【００２６】

本開示において用いられる冠詞「a」および「an」は、文脈上不適切でない限り、冠詞の文法上の目的語の1つまたは複数(即ち、少なくとも1つ)を指す。一例としては、「元素(an element)」は1つの元素または1つより多い元素を意味する。

【００２７】

「および/または」という用語は特に示されていない限り本開示では「および」または「または」のいずれかを意味するように用いられる。

【００２８】

「～のうちの少なくとも1つ」という表現は、文脈および用法から異なって解釈されない限り、該表現の後にある記載の目的語のそれぞれ、および記載の目的語のうちの2つ以上の様々な組み合わせを個別に含むと理解すべきである。3つ以上の記載の目的語に関連

した「および/または」という表現は、文脈から異なって解釈されない限り、同じ意味を有すると理解すべきである。

【００２９】

「含む(comprise)」、「含む(comprises)」、「含んでいる(comprising)」、「含む(include)」、「含む(includes)」、「含んでいる(including)」、「有する(have)」、「有する(has)」、「有している(having)」、「含有する(contain)」、「含有する(contains)」、または「含有している(containing)」という用語の使用は、それらの文法的に等価なものを含めて、特に具体的に記載されていないかまたは文脈から解釈されない限り、オープンエンドおよび非限定的、例えば、記載されていないさらなる要素または工程を除外しないと概して理解すべきである。

【００３０】

「約」という用語の使用が量的な値の前にある場合、本発明は、特に具体的に記載されていない限り、その具体的な量的な値自体も含む。本明細書において用いられるように、「約」という用語は、特に示されていないかまたは文脈から推測されない限り、公称値からの±10％の変動を指す。

【００３１】

本明細書における様々な箇所では、変数またはパラメータが群または範囲で開示される。記載はそのような群および範囲のメンバーのあらゆる個々のサブコンビネーションを含むことを特に意図している。例えば、0～40の範囲内の整数は0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、および40、ならびに1～20の範囲の整数は1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、および20を個別に開示することを特に意図している。

【００３２】

本明細書におけるあらゆる例、または例示的な用語、例えば、「～などの」または「～を含む」の使用は本発明をよりよく説明することのみを意図しており、添付の特許請求の範囲に記載されていない限り発明の範囲に対する限定をもたらすものではない。明細書における文言は添付の特許請求の範囲に記載されていない要素が本発明の実施に不可欠であることを示していると解釈されるべきではない。

【００３３】

一般的な事項として、パーセンテージを特定した組成物は特に記載のない限り重量基準である。さらに、変数に定義が伴っていない場合は、変数のこれまでの定義を優先する。

【００３４】

本明細書において用いられるように、「組成物」または「薬学的組成物」または「薬学的製剤」とは、組成物をインビボまたはエクスビボでの診断的または治療的用途に特に適したものにする、不活性または活性な賦形剤または担体との活性剤の組み合わせを指す。

【００３５】

「薬学的に許容される」とは、必要に応じて動物またはヒトに投与された際に有害な、アレルギー性の、もしくは他の意図しない反応を生じず、かつ/または連邦もしくは州政府の規制機関または米国以外の国における対応する機関によって承認されるかまたは承認可能であること、または動物、より具体的にはヒトでの使用が米国薬局方もしくは他の一般的に認識されている薬局方に記載されている化合物、分子実体、組成物、材料および/または剤形を指す。

【００３６】

本明細書において用いられるように、「薬学的に許容される塩」とは、本発明の化合物(例えば、式Iの化合物)に存在することがある酸性または塩基性基の任意の塩であって、薬学的な投与に適合する塩を指す。

【００３７】

酸の例は塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエン-p-スルホン酸、酒石酸、酢酸、

クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン-2-スルホン酸およびベンゼンスルホン酸を非限定的に含む。シュウ酸などの他の酸は、それら自体では薬学的に許容されないが、本明細書において記載される化合物およびそれらの薬学的に許容される酸付加塩を得る際の中間体として有用な塩の調製に採用されることがある。

【００３８】

塩基の例はアルカリ金属(例えば、ナトリウムおよびカリウム)水酸化物、アルカリ土類金属(例えば、マグネシウムおよびカルシウム)水酸化物、アンモニア、およびWが$C_{1～4}$アルキルである式$NW_4^+$の化合物などを非限定的に含む。

【００３９】

塩の例は酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、フルコヘプタン酸塩(flucoheptanoate)、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、一硫酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パルモ酸塩(palmoate)、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、ウンデカン酸塩などを非限定的に含む。塩の他の例は、$Na^+$、$K^+$、$Ca^{2+}$、$NH_4^+$、および$NW_4^+$(ここでWは$C_{1～4}$アルキル基であり得る)などの好適なカチオンと化合した本発明の化合物のアニオンなどを含む。

【００４０】

治療的使用のためには、本発明の化合物の塩は薬学的に許容されることが企図される。しかしながら、薬学的に許容されない酸および塩基の塩は、例えば、薬学的に許容される化合物の調製または精製において用いられることもある。

【００４１】

本明細書において用いられるように、「薬学的に許容される賦形剤」とは、対象への活性剤の投与および/または吸収を補助し、かつ患者に著しい有害な毒性効果を引き起こすことなく本発明の組成物に含め得る物質を指す。薬学的に許容される賦形剤の非限定的な例は水、NaCl、リン酸緩衝生理食塩水などの通常の生理食塩水、エマルジョン(例えば、油/水または水/油エマルジョンなど)、ラクトリンゲル液、通常のスクロース、通常のグルコース、結合剤、充填剤、崩壊剤、潤滑剤、コーティング剤、甘味料、香料、塩溶液(リンゲル液など)、アルコール、油、ゼラチン、ラクトースなどの炭水化物、アミロースまたはデンプン、脂肪酸エステル、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリジン、および色素などを含む。そのような調製物は滅菌され、望ましい場合は、発明の化合物と有害な反応を起こさない潤滑剤、防腐剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を与える塩、緩衝剤、着色料、および/または香料などの助剤と混合され得る。賦形剤の例については、Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA (1975)を参照されたい。

【００４２】

投与が企図される「対象」はヒト(すなわち、任意の年齢層の男性もしくは女性、例えば、小児対象(例えば、乳児、子供、青年)もしくは成人対象(例えば、若年成人、中年成人または高齢者))ならびに/または非ヒト動物、例えば、霊長類(例えば、カニクイザル、アカゲザル)、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、げっ歯類、ネコ、および/もしくはイヌなどの哺乳類を非限定的に含む。特定の態様では、対象はヒトである。特定の態様では、対象は非ヒト動物である。

【００４３】

本明細書において用いられるように、「固体剤形」とは固体形態の薬学的用量、例えば、錠剤、カプセル、顆粒、粉末、小袋、再構成可能な粉末、乾燥粉末吸入剤およびチュア

ブルを意味する。

【００４４】

本明細書において用いられるように、「投与すること」とは対象への経口投与、坐剤としての投与、局所接触、静脈内投与、非経口投与、腹腔内投与、筋肉内投与、病巣内投与、髄腔内投与、頭蓋内投与、鼻腔内投与、経粘膜投与(例えば、頬側、舌下、鼻腔、もしくは経皮)、もしくは皮下投与、または徐放装置、例えば、ミニ浸透圧ポンプの埋め込みを意味する。非経口投与は、例えば、静脈内、筋肉内、動脈内、皮内、皮下、腹腔内、心室内、および頭蓋内を含む。他の送達様式はリポソーム製剤、静注、経皮パッチなどの使用を非限定的に含む。

【００４５】

「同時投与する」とは、本明細書において記載される組成物が、1つまたは複数の追加の治療剤(例えば、抗癌剤、化学療法剤、または神経変性疾患向けの治療)の投与と同時、その直前、またはその直後に投与されることを意味する。式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩は患者に単独で投与し得るかまたは同時投与し得る。同時投与とは個別または組み合わせ(複数の化合物または薬剤)での化合物の同時または逐次投与を含むことを意味する。よって、所望される場合は、調製物は他の活性物質とも組み合わせ得る(例えば、代謝分解を減らすため)。

【００４６】

本明細書において用いられるように、特に記載しない限り、「治療する(treat)」、「治療すること(treating)」および「治療(treatment)」という用語は、特定された疾患、障害または状態を対象が患う間に行われる行為であって、疾患、障害もしくは状態の重症度を低減するかまたは疾患、障害もしくは状態の進行を遅延させるかもしくは遅らせる行為(例えば、「治療的処置」)を含む。本明細書において用いられる「治療する」、「治療すること」および「治療」は、状態、疾患、障害などや、それらの1つまたは複数の症状、の改善をもたらす任意の効果、例えば、軽減すること、減少させること、調節すること、寛解させること、または排除することを含み得る。治療することは、障害を治癒すること、改善すること、または少なくとも部分的に寛解させることであり得る。

【００４７】

本明細書において用いられる「治療有効量」という表現は、研究者、獣医、医師または他の臨床医によって求められる、組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を生じさせる化合物(例えば、式Iの化合物)またはその薬学的に許容される塩の量を指す。本開示において記載される化合物またはその薬学的に許容される塩は疾患を治療するために治療有効量で投与し得る。化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量は、TSCなどの疾患の症状の軽減をもたらす量など、所望の治療的および/または予防的効果を達成するために必要な量であり得る。

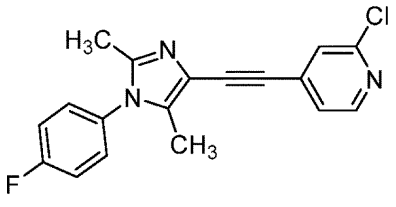
【００４８】

結節性硬化症(TSC)は脳、ならびに腎臓、心臓、眼、肺および皮膚などの他の重要な器官に良性の腫瘍が増殖する原因となる稀な多系統の遺伝性疾患である。TSCは通常は中枢神経系に影響を及ぼし、発作、発達遅延、行動障害、皮膚異常、および腎臓病を含む、症状の組み合わせをもたらす。例えば、https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Tuberous-Sclerosis-Fact-Sheetを参照されたい。

【００４９】

化合物

下に示す式I:



(I)

の化合物は、2-クロロ-4-[1-(4-フルオロフェニル)-2,5-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]ピリジンとしても公知の、mGlu5ネガティブアロステリックモジュレーター(NAM)である。

【００５０】

式Iの化合物を化学的に合成する方法(本明細書において提供される実施例1を含む)は米国特許第7,332,510号に記載されており、これはその全体において参照により組み入れられる。

【００５１】

本明細書において記載される式Iの化合物は、本明細書において記載される式Iの化合物の遊離塩基または薬学的に許容される塩のうちのいずれかの結晶性固体形態を含むと理解すべきである。

【００５２】

特定の態様では、式Iの化合物の薬学的に許容される塩は、塩酸、硫酸、亜硫酸もしくはリン酸などの生理学的に適合性のある鉱酸との、またはメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、乳酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸もしくはサリチル酸などの有機酸との、式Iの化合物の塩であり得る。式Iの化合物の例示的な薬学的に許容される塩は一硫酸塩またはヘミ硫酸塩である。

【００５３】

特定の態様では、式Iの化合物の薬学的に許容される塩は、それぞれ水和物または無水物形態(例えば、無水物、半水和物、または一水和物)である一硫酸塩またはヘミ硫酸塩である。

【００５４】

特定の態様では、式Iの化合物の薬学的に許容される塩は結晶性形態または非晶質形態である。

【００５５】

いくつかの態様では、化合物は、図1に実質的に示されているX線粉末回折(XRPD)パターンを有する、式Iの化合物の一硫酸塩の結晶性無水物形態(形態A)である。いくつかの態様では、形態Aは、２θ(2シータ)で$Cu_{K\alpha}$線によって得られる以下のX線粉末回折ピーク：9.8±0.2°、13.4±0.2°、14.2±0.2°、18.1±0.2°、18.9±0.2°、19.6±0.2°、22.6±0.2°、22.9±0.2°、25.7±0.2°、27.1±0.2°、および29.9±0.2°より選択される少なくとも3つのピークを特徴とする。結晶性形態AはDSC分析による$T_m$が典型的には約180～190℃である。いくつかの態様では、形態Aは3068、2730、2618、2236、2213、1628、1587、1569、1518、1384、1374、1295、1236、1168、1157、1116、1064、1019、902、855、786、および674$cm^{-1}$(±3$cm^{-1}$)にシャープなバンドを有する赤外線スペクトルを特徴とする。

【００５６】

いくつかの態様では、化合物は、図2に実質的に示されているXRPDパターンを有する、式Iの化合物の一硫酸塩の結晶性一水和物形態(形態B)である。結晶性形態BはDSC分析による$T_m$が典型的には約60～70℃である。

【００５７】

いくつかの態様では、化合物は、図3に実質的に示されているXRPDパターンを有する、式Iの化合物のヘミ硫酸塩の結晶性半水和物形態(形態C)である。結晶性形態CはDSC分析による$T_m$が典型的には約90～100℃である。

【００５８】
薬学的組成物
１つの局面では、本開示は、その必要のある対象におけるＴＳＣの治療のための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物などの組成物に関する。様々な態様では、組成物は固体薬学的組成物である。
【００５９】
様々な態様では、本明細書において記載される薬学的組成物中の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩の量は約０.０１ｍｇ～約３０ｍｇ、約０.０５ｍｇ～約２０ｍｇ、約０.１ｍｇ～約１０ｍｇ、約０.５ｍｇ～約１０ｍｇ、約１ｍｇ～約１０ｍｇ、約２ｍｇ～約１０ｍｇ、約３ｍｇ～約１０ｍｇ、約４ｍｇ～約１０ｍｇ、約５ｍｇ～約１０ｍｇ、約６ｍｇ～約１０ｍｇ、約７ｍｇ～約１０ｍｇ、約８ｍｇ～約１０ｍｇ、約９ｍｇ～約１０ｍｇ、約１ｍｇ～約９ｍｇ、約１ｍｇ～約８ｍｇ、約１ｍｇ～約７ｍｇ、約１ｍｇ～約６ｍｇ、約１ｍｇ～約５ｍｇ、約１ｍｇ～約４.５ｍｇ、約１ｍｇ～約４ｍｇ、約１ｍｇ～約３.５ｍｇ、約１ｍｇ～約３ｍｇ、約１ｍｇ～約２.５ｍｇ、約１ｍｇ～約２ｍｇ、約１ｍｇ～約１.５ｍｇ、約１.５ｍｇ～約９ｍｇ、約１.５ｍｇ～約８ｍｇ、約１.５ｍｇ～約７ｍｇ、約１.５ｍｇ～約６ｍｇ、約１.５ｍｇ～約５ｍｇ、約１.５ｍｇ～約４.５ｍｇ、約１.５ｍｇ～約４ｍｇ、約１.５ｍｇ～約３.５ｍｇ、約１.５ｍｇ～約３ｍｇ、約１.５ｍｇ～約２.５ｍｇ、約２ｍｇ～約９ｍｇ、約２ｍｇ～約８ｍｇ、約２ｍｇ～約７ｍｇ、約２ｍｇ～約６ｍｇ、約２ｍｇ～約５ｍｇ、約２ｍｇ～約４.５ｍｇ、約２ｍｇ～約４ｍｇ、約２ｍｇ～約３.５ｍｇ、約２ｍｇ～約３ｍｇ、約２ｍｇ～約２.５ｍｇ、約２.５ｍｇ～約９ｍｇ、約２.５ｍｇ～約８ｍｇ、約２.５ｍｇ～約７ｍｇ、約２.５ｍｇ～約６ｍｇ、約２.５ｍｇ～約５ｍｇ、約２.５ｍｇ～約４.５ｍｇ、約２.５ｍｇ～約４ｍｇ、約２.５ｍｇ～約３.５ｍｇ、約２.５ｍｇ～約３ｍｇ、約３ｍｇ～約９ｍｇ、約３ｍｇ～約８ｍｇ、約３ｍｇ～約７ｍｇ、約３ｍｇ～約６ｍｇ、約３ｍｇ～約５ｍｇ、約３ｍｇ～約４.５ｍｇ、約３ｍｇ～約４ｍｇ、約３ｍｇ～約３.５ｍｇ、約３.５ｍｇ～約９ｍｇ、約３.５ｍｇ～約８ｍｇ、約３.５ｍｇ～約７ｍｇ、約３.５ｍｇ～約６ｍｇ、約３.５ｍｇ～約５ｍｇ、約３.５ｍｇ～約４.５ｍｇ、約３.５ｍｇ～約４ｍｇ、約４ｍｇ～約９ｍｇ、約４ｍｇ～約８ｍｇ、約４ｍｇ～約７ｍｇ、約４ｍｇ～約６ｍｇ、約４ｍｇ～約５ｍｇ、約４ｍｇ～約４.５ｍｇ、約４.５ｍｇ～約９ｍｇ、約４.５ｍｇ～約８ｍｇ、約４.５ｍｇ～約７ｍｇ、約４.５ｍｇ～約６ｍｇ、約４.５ｍｇ～約５ｍｇ、約５ｍｇ～約９ｍｇ、約５ｍｇ～約８ｍｇ、約５ｍｇ～約７ｍｇ、約５ｍｇ～約６ｍｇ、約６ｍｇ～約９ｍｇ、約６ｍｇ～約８ｍｇ、約６ｍｇ～約７ｍｇ、約７ｍｇ～約９ｍｇ、約７ｍｇ～約８ｍｇ、または約８ｍｇ～約９ｍｇであり得る。
【００６０】
特定の態様では、本明細書において記載される薬学的組成物中の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩の量は約０.１ｍｇ～約１.５ｍｇであり得る。
【００６１】
様々な態様では、本明細書において記載される薬学的組成物中の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩の量は約０.１ｍｇ、約０.２ｍｇ、約０.３ｍｇ、約０.４ｍｇ、約０.５ｍｇ、約１.０ｍｇ、約１.５ｍｇ、約２ｍｇ、約２.５ｍｇ、約３ｍｇ、約３.５ｍｇ、約４ｍｇ、約４.５ｍｇ、約５ｍｇ、約５.５ｍｇ、約６ｍｇ、約６.５ｍｇ、約７ｍｇ、約７.５ｍｇ、約８ｍｇ、約８.５ｍｇ、約９ｍｇ、約９.５ｍｇ、または約１０ｍｇであり得る。
【００６２】
特定の態様では、本明細書において記載される薬学的組成物中の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩の量は約０.１ｍｇ～約０.２ｍｇ(例えば、約０.１３ｍｇ)であり得る。
【００６３】
特定の態様では、本明細書において記載される薬学的組成物中の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩の量は約０.２ｍｇ～約０.３ｍｇ(例えば、約０.２６ｍｇ)であり得る。
【００６４】
特定の態様では、本明細書において記載される薬学的組成物中の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩の量は約０.６ｍｇ～約０.７ｍｇ(例えば、約０.６５ｍｇ)であり得る。
【００６５】
特定の態様では、本明細書において記載される薬学的組成物中の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩の量は約１.２ｍｇ～約１.４ｍｇ(例えば、約１.３ｍｇ)であり得る。

【００６６】
特定の態様では、本明細書において記載される薬学的組成物中の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩の量は約１ｍｇ～約４ｍｇであり得る。特定の態様では、本明細書において記載される薬学的組成物中の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩の量は約１ｍｇ～約３ｍｇであり得る。特定の態様では、本明細書において記載される薬学的組成物中の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩の量は約1.5ｍｇ～約4.5ｍｇであり得る。特定の態様では、本明細書において記載される薬学的組成物中の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩の量は約1.5ｍｇ～約3.5ｍｇであり得る。特定の態様では、本明細書において記載される薬学的組成物中の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩の量は約3.5ｍｇ、約3.0ｍｇ、約2.5ｍｇ、約2.0ｍｇ、約1.5ｍｇ、または約1.0ｍｇであり得る。特定の態様では、本明細書において記載される薬学的組成物中の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩の量は約5.0ｍｇ、約4.5ｍｇ、約4.0ｍｇ、約3.5ｍｇ、約3.0ｍｇ、約2.5ｍｇ、約2.0ｍｇ、約1.5ｍｇ、約1.0ｍｇ、または約0.5ｍｇであり得る。

【００６７】
いくつかの態様では、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩は、組成物の総重量に基づいて約0.01重量％～約20重量％、約0.05重量％～約15重量％、約0.1重量％～約10重量％、約0.1重量％～約5重量％、約0.1重量％～約1重量％、または約0.1重量％～約0.5重量％の量で該組成物中に存在する。

【００６８】
いくつかの態様では、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩は、約0.05重量％～約15重量％の量で該組成物中に存在する。

【００６９】
いくつかの態様では、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩は、約0.1重量％～約0.5重量％の量で該組成物中に存在する。

【００７０】
様々な態様では、本明細書において記載される薬学的組成物は式Ｉの化合物の薬学的に許容される塩の治療有効量を含む。いくつかの態様では、式Ｉの化合物の薬学的に許容される塩は、塩酸、硫酸、亜硫酸もしくはリン酸などの生理学的に適合性のある鉱酸との、またはメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、乳酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸もしくはサリチル酸などの有機酸との、式Ｉの化合物の塩であり得る。

【００７１】
特定の態様では、式Ｉの化合物の薬学的に許容される塩は、それぞれ水和物または無水物形態(例えば、無水物、半水和物、または一水和物)である一硫酸塩またはヘミ硫酸塩である。

【００７２】
特定の態様では、式Ｉの化合物の薬学的に許容される塩は結晶性形態または非晶質形態である。

【００７３】
特定の態様では、本明細書において記載される薬学的組成物は、図1に実質的に示されているＸ線粉末回折(ＸＲＰＤ)パターンを有する、式Ｉの化合物の一硫酸塩の結晶性無水物形態(形態Ａ)を含む。結晶性形態ＡはＤＳＣ分析による$T_m$が典型的には約１８０～１９０℃(例えば、１８０±１℃、１８２±１℃、１８４±１℃、１８６±１℃、１８８±１℃、または１９０±１℃)である。

【００７４】
いくつかの態様では、本明細書において記載される薬学的組成物は、図2に実質的に示されているＸＲＰＤパターンを有する、式Ｉの化合物の一硫酸塩の結晶性一水和物形態(形態Ｂ)を含む。結晶性形態ＢはＤＳＣ分析による$T_m$が典型的には約６０～７０℃(例えば、６０±１℃、６２±１℃、６４±１℃、６６±１℃、６８±１℃、または７０±１℃)である。

【００７５】
いくつかの態様では、本明細書において記載される薬学的組成物は、図3に実質的に示されているXRPDパターンを有する、式Iの化合物のヘミ硫酸塩の結晶性半水和物形態(形態C)を含む。結晶性形態CはDSC分析による$T_m$が典型的には約90～100℃(例えば、90±1℃、92±1℃、94±1℃、96±1℃、98±1℃、または100±1℃)である。
【００７６】
特定の態様では、本明細書において記載される薬学的組成物は、2730、2592、2219、1633、1586、1570、1513、1375、1343、1293、1226、1157、1130、1084、1040、986、903、848、788、712および670$cm^{-1}$(±3$cm^{-1}$)にバンドを有する赤外線スペクトルを特徴とする、式Iの化合物の一硫酸塩の非晶質形態を含む。
【００７７】
いくつかの態様では、薬学的組成物は制御放出錠剤製剤などの錠剤製剤であるか、またはカプセルに封入し得る制御放出マトリクスペレット製剤などのマトリクスペレット製剤である。本明細書において用いられる「制御放出製剤」または「制御放出投与法」とは、(即時放出投与法とは対照的に)その投与後に薬物を遅れて(遅延放出投与法)または長期間(長期放出投与法)送達する機構を指す。Perrie et al., Pharmaceutics: Drug Delivery and Targeting (2nd), 2012, 7-13を参照されたい。
【００７８】
特定の態様では、薬学的組成物は、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩が約0.05mg～約20mg(例えば、約0.1mg～約0.2mg、約0.2mg～約0.3mg、約0.6mg～約0.7mg、または約1.2mg～約1.4mg)の量で存在する、カプセルに封入された制御放出マトリクスペレット製剤である。
【００７９】
特定の態様では、薬学的組成物は、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩が組成物の総重量に基づいて約0.01重量%～約20重量%(例えば、約0.05重量%～約15重量%、約0.1重量%～約1重量%、または約0.1重量%～約0.5重量%)の量で該組成物中に存在する、カプセルに封入された制御放出ペレット製剤である。
【００８０】
特定の態様では、本明細書において記載される薬学的組成物は、図1に実質的に示されているXRPDパターンを有する、式Iの化合物の一硫酸塩の結晶性無水物形態(形態A)を含み；形態Aの一硫酸塩は、約0.05mg～約20mg(例えば、約0.1mg～約0.2mg、約0.2mg～約0.3mg、約0.6mg～約0.7mg、または約1.2mg～約1.4mg)の量で該組成物中に存在する。
【００８１】
特定の態様では、本明細書において記載される薬学的組成物は、図1に実質的に示されているXRPDパターンを有する、式Iの化合物の一硫酸塩の結晶性無水物形態(形態A)を含み；形態Aの一硫酸塩は、組成物の総重量に基づいて約0.01重量%～約20重量%(例えば、約0.05重量%～約15重量%、約0.1重量%～約1重量%、または約0.1重量%～約0.5重量%)の量で該組成物中に存在する。
【００８２】
本明細書において記載されるように、本開示は式Iの化合物の固体形態、すなわち式Iの化合物の一硫酸塩の結晶性無水物形態(形態Ａ)を含む固体薬学的組成物を含み；組成物はマトリクスペレットの形態であり、固体形態は約100μm以下の平均粒度(Dv50)を有する。Dv50はLA-950レーザー回折法によって決定し得る。https://static.horiba.com/fileadmin/Horiba/Products/Scientific/Particle_Characterization/Downloads/Technical_Notes/TN159_LA-950_Laser_Diffraction_Technique.pdfを参照されたい。
【００８３】
様々な態様では、薬学的組成物は47μm未満、45μm未満、40μm未満、35μm未満、30μm未満、25μm未満、20μm未満、15μm未満、10μm未満、または5μm未

満の粒度を有する固体形態のマトリクスペレットを含む。特定の態様では、固体形態は約10μm以下(例えば、約10μm、約9μm、約8μm、約7μm、約6μm、約5μm、約4μm、約3μm、約2μm、または約1μm)の粒度を有する。

【００８４】

特定の態様では、固体形態は47μm未満の粒度を有し、形態Aの一硫酸塩は、組成物の総重量に基づいて1重量％以下の量で該組成物中に存在する。

【００８５】

特定の態様では、固体形態は約10μm以下(例えば、約3.3μm)の粒度を有し、形態Aの一硫酸塩は、組成物の総重量に基づいて0.5重量％以下(例えば、0.1重量％)の量で該組成物中に存在する。

【００８６】

特定の態様では、薬学的組成物は、ポリマー、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、または滑剤を含む薬学的賦形剤を含む。

【００８７】

特定の態様では、ポリマーは、マトリクス形成ポリマー(例えば、微結晶性セルロース)、pH応答性ポリマー(例えば、メタクリル酸コポリマー)、または結合剤(例えば、ヒプロメロース)である。特定の態様では、ポリマーは、微結晶性セルロースなどのセルロース、メタクリル酸コポリマー、およびヒプロメロースからなる群より選択される1つまたは複数のポリマーである。特定の態様では、滑剤はタルクである。

【００８８】

本明細書において提供される薬学的組成物は、対象への経口投与、坐剤としての投与、局所接触、非経口投与(例えば、静脈内、筋肉内、動脈内、皮内、皮下、腹腔内、心室内、および頭蓋内)、病巣内投与、髄腔内投与、鼻腔内投与、経粘膜投与(例えば、頬側、舌下、鼻腔、もしくは経皮)、または徐放装置、例えば、ミニ浸透圧ポンプの埋め込みを非限定的に含む様々な経路によって投与し得る。特定の態様では、本明細書において開示される薬学的組成物は経口投与される。

【００８９】

本明細書において提供される薬学的組成物は長期的に投与されることもある(「長期投与」)。長期投与は化合物またはその薬学的組成物の長期間、例えば、3か月、6か月、1年、2年、3年、5年などにわたる投与を指すか、または無期限、例えば、対象の一生にわたり継続されることがある。特定の態様では、長期投与は血中での化合物の濃度を一定にする、例えば、長期間にわたって治療ウィンドウ内にすることを意図している。

【００９０】

本明細書において提供される薬学的組成物は正確な投薬を容易にするために単位剤形で提供されてもよい。「単位剤形」という用語は、ヒト対象および他の哺乳類のための単一の投与量として好適な物理的に別個の単位を指し、各単位は、好適な薬学的賦形剤と関連して所望の治療効果をもたらすように計算された所定量の活性物質を含有する。様々な態様では、本明細書において記載される薬学的剤形は単位用量として投与し得る。典型的な単位剤形は、事前に計量され事前に充填された液体組成物のアンプルもしくはシリンジ、または固体組成物の場合では丸剤、錠剤、カプセルなどを含む。

【００９１】

特定の態様では、本明細書において提供される薬学的組成物は固体剤形で患者に投与される。特定の態様では、固体剤形はカプセル(例えば、カプセルに封入された調節放出ペレット製剤)である。特定の態様では、固体剤形は錠剤(例えば、調節放出錠剤製剤)である。

【００９２】

特定の態様では、本明細書において提供される薬学的組成物は式Iの化合物を唯一の活性剤として、または他の活性剤と組み合わせて含む。

【００９３】

本明細書において提供される薬学的組成物の記載はヒトへの投与に適した薬学的組成物

を主に指向しているが、当業者であればそのような組成物はあらゆる種類の動物への投与に概して適していることを理解するであろう。薬学的組成物を様々な動物への投与に適したものにするためのヒトへの投与に適した薬学的組成物の改変は十分に理解されており、通常の技術を有する獣医薬理学者であれば通常の実験のみでそのような改変を設計しかつ/または実施し得る。薬学的組成物の製剤化および/または製造における一般的な考慮事項は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005に見出し得る。

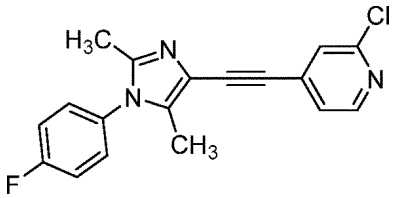
【００９４】

使用および治療の方法

1つの局面では、その必要がある対象(例えば、ヒト)における結節性硬化症(TSC)に関連する医学的状態を治療する方法が本明細書において提供される。

【００９５】

様々な態様では、その必要がある対象に、式I:

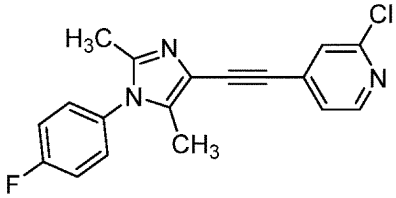


(I)

である化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を含む組成物を投与する工程を含む、その必要がある対象におけるTSCに関連する医学的状態を治療するための方法が本明細書において提供される。

【００９６】

特定の態様では、その必要がある対象に、治療有効量のmGlu5ネガティブアロステリックモジュレーター(NAM)またはその薬学的に許容される塩を含む組成物を投与する工程を含み、mGlu5 NAMが、式I:

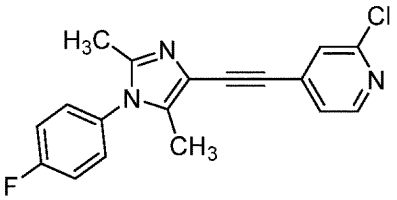


(I)

の化合物であり、該投与する工程が、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を約1.5mg～約3.5mgの量で1日1回投与することを含む、結節性硬化症を治療する方法が本明細書において提供される。いくつかの態様では、対象は少なくとも40kgの体重を有する。いくつかの態様では、対象は40kg未満の体重を有する。

【００９７】

特定の態様では、その必要がある対象に、治療有効量のmGlu5ネガティブアロステリックモジュレーター(NAM)またはその薬学的に許容される塩を含む組成物を投与する工程を含み、mGlu5 NAMが、式I:



(I)

の化合物であり、該投与する工程が、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を約1.0mg～約3.0mgの量で1日1回投与することを含む、結節性硬化症を治療する方法が本明細書において提供される。いくつかの態様では、対象は少なくとも40kgの体重を有する。いくつかの態様では、対象は40kg未満の体重を有する。

【００９８】

様々な態様では、治療有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を投与する工程は、対象に式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を約0.05mg～約20mg(例えば、約0.1mg、約0.2mg、約0.3mg、約0.4mg、約0.5mg、約1mg、約1.5mg、約2mg、約2.5mg、約3mg、約3.5mg、約4mg、約4.5mg、約5mg、約5.5mg、約6mg、約6.5mg、約7mg、約7.5mg、約8mg、約8.5mg、約9mg、約9.5mg、または約10mg)投与することを含む。

【００９９】

特定の態様では、治療有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を投与する工程は、その必要がある対象に式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を約0.1mg～約1.5mg投与することを含む。

【０１００】

特定の態様では、治療有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を投与する工程は、その必要がある対象に式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を約0.1mg～約4mg(例えば、約0.1mg～約3.8mg、約0.1mg～約3.6mg、約0.1mg～約3.4mg、約0.1mg～約3.2mg、約0.1mg～約3.0mg、約0.1mg～約2.8mg、約0.1～約2.6mg、約0.1mg～約2.4mg、約0.1mg～約2.2mg、約0.1mg～約2.0mg、約0.1mg～約1.8mg、約0.1mg～約1.6mg、約0.1mg～約1.4mg、約0.1mg～約1.2mg、約0.1mg～約1.0mg、約0.1mg～約0.8mg、約0.1mg～約0.6mg、約0.1mg～約0.4mg、約0.1mg～約0.2mg、約0.2mg～約4mg、約0.2mg～約3.5mg、約0.5mg～約3.5mg、約0.5mg～約4mg、または約1mg～約4mg)投与することを含む。特定の態様では、投与は1日1回である。

【０１０１】

特定の態様では、治療有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を投与する工程は、その必要がある対象に式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を約0.1mg～約3mg(例えば、約0.1mg、約0.2mg、約0.3mg、約0.4mg、約0.5mg、約0.6mg、約0.7mg、約0.8mg、約0.9mg、約1.0mg、約1.1mg、約1.2mg、約1.3mg、約1.4mg、約1.5mg、約1.6mg、約1.7mg、約1.8mg、約1.9mg、約2.0mg、約2.1mg、約2.2mg、約2.3mg、約2.4mg、約2.5mg、約2.6mg、約2.7mg、約2.8mg、約2.9mg、または約3.0mg)投与することを含む。特定の態様では、投与は1日1回である。

【０１０２】

特定の態様では、治療有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を投与する工程は、その必要がある対象に式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を約0.1mg～約3.5mg(例えば、約0.1mg、約0.2mg、約0.3mg、約0.4mg、約0.5mg、約0.6mg、約0.7mg、約0.8mg、約0.9mg、約1.0mg、約1.1mg、約1.2mg、約1.3mg、約1.4mg、約1.5mg、約1.6mg、約1.7mg、約1.8mg、約1.9mg、約2.0mg、約2

.1mg、約2.2mg、約2.3mg、約2.4mg、約2.5mg、約2.6mg、約2.7mg、約2.8mg、約2.9mg、約3.0mg、約3.1mg、約3.2mg、約3.3mg、約3.4mg、または約3.5mg)投与することを含む。特定の態様では、投与は1日1回である。

【０１０３】

特定の態様では、治療有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を投与する工程は、その必要がある対象に式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を約1.0mg～約5.0mg(例えば、約1.0mg～約4.9mg、約1.0mg～約4.8mg、約1.0mg～約4.7mg、約1.0mg～約4.6mg、約1.0mg～約4.5mg、約1.0mg～約4.4mg、約1.0mg～約4.3mg、約1.0mg～約4.2mg、約1.0mg～約4.1mg、約1.0mg～約4.0mg、約1.0mg～約3.9mg、約1.0mg～約3.8mg、約1.0mg～約3.7 mg、および約1.0mg～約3.6mg)投与することを含む。

【０１０４】

特定の態様では、治療有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を投与する工程は、その必要がある対象に式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を約1.0mg～約3.0mg投与することを含む。態様では、治療有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を投与する工程は、その必要がある対象に式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を約0.5mg～約3.0mg投与することを含む。態様では、治療有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を投与する工程は、その必要がある対象に式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を約1.0mg～約3.5mg投与することを含む。態様では、治療有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を投与する工程は、その必要がある対象に式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を約1.0mg～約4mg投与することを含む。様々な態様では、投与は1日1回である。

【０１０５】

特定の態様では、治療有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を投与する工程は、その必要がある対象に式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を約1.5mg～約3.5mg投与することを含む。特定の態様では、投与は1日1回である。特定の態様では、治療有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を投与する工程は、その必要がある対象に式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を約1.5mg～約4.0mg投与することを含む。態様では、投与は1日1回である。特定の態様では、治療有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を投与する工程は、その必要がある対象に式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を約1.5mg～約4.5mg投与することを含む。態様では、治療有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を投与する工程は、その必要がある対象に式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を約1.0mg～約3.5mg投与することを含む。態様では、治療有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を投与する工程は、その必要がある対象に式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を約0.5mg～約3.5mg投与することを含む。様々な態様では、投与は1日1回である。

【０１０６】

特定の態様では、治療有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を投与する工程は、その必要がある対象に式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を約3.5mg、約3.0mg、約2.5mg、約2.0mg、約1.5mg、または約1.0mg投与することを含む。特定の態様では、投与は1日1回である。特定の態様では、治療有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を投与する工程は、その必要がある対象に式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を約6.0mg、5.5mg、5.0mg、4.5mg、4.0mg、3.5mg、約3.0mg、約2.5mg、約2.0mg、約1.5mg、約1.0mg、または約0.5mg投与することを含む。特定の態様では、投与は1日1回である。

【０１０７】

特定の態様では、治療有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を投与する工程は、その必要がある対象に式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を1日1回約3mg投与することを含む。いくつかの態様では、対象は40kg未満の体重を有する。特

定の態様では、治療有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を投与する工程は、その必要がある対象に式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を1日1回約3.5mg投与することを含む。いくつかの態様では、対象は40kg未満の体重を有する。特定の態様では、治療有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を投与する工程は、その必要がある対象に式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を1日1回約4.0mg投与することを含む。

【０１０８】

いくつかの態様では、対象は約40kg未満の体重を有する。いくつかの態様では、対象は約40kg以上(例えば、約40kg、約45kg、約50kg、約55kg、約60kg、約65kg、約70kg、約75kg、約80kg、約85kg、約90kg、約95kg、約100kg、約105kg、約110kg、約115kg、約120kg、約125kg、約130kg、約135kg、約140kg、約145kg)の体重を有する。いくつかの態様では、対象は体重が少なくとも約40kg(例えば、約38kg、約36kg、約34kg、約32kg、約30kg、約28kg、約26kg、約24kg、約22kg、約20kg、約18kg、約16kg、約14kg、約12kg、約10kg、約8kg、約6kg、約4kg、約2kg)である。態様では、対象は約1kg～約40kg(例えば、約5kg～約40kg、約10kg～約40kg、約15kg～約40kg、約20kg～約40kg、約25kg～約40kg、約30kg～約40kg、約35kg～約40kg)の体重を有する。態様では、対象は約41kg～約100kg(約40kg～約100kg、約45kg～約100kg、約50kg～約100kg、約55kg～約100kg、約60kg～約100kg、約40kg～約45kg、約40kg～約50kg、約40kg～約55kg、約40kg～約60kg、約40kg～約65kg、約40kg～約70kg、約40kg～約80kg、約40kg～約90kg)の体重を有する。いくつかの態様では、対象は体重が少なくとも約35kg、約30kg、約25kg、約20kg、約15kg、約10kg、または約5kgである。

【０１０９】

特定の態様では、その必要がある対象におけるTSCに関連する医学的状態の治療のために式Iの化合物の遊離塩基形態を投与する方法が本明細書において提供される。

【０１１０】

特定の態様では、その必要がある対象におけるTSCに関連する医学的状態の治療のために式Iの化合物の薬学的に許容される塩を投与する方法が本明細書において提供される。

【０１１１】

特定の態様では、治療することは、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を1日1回、2回、3回、4回、または5回投与することを含む。特定の態様では、治療することは、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を1日1回投与することを含む。

【０１１２】

特定の態様では、治療することは、経口投与、坐剤としての投与、局所接触、非経口投与(例えば、静脈内、筋肉内、動脈内、皮内、皮下、腹腔内、心室内、および頭蓋内)、病巣内投与、髄腔内投与、鼻腔内投与、経粘膜投与(例えば、頬側、舌下、鼻腔、もしくは経皮)、または徐放装置、例えば、ミニ浸透圧ポンプの埋め込みを非限定的に含む様々な経路によって、対象に式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

【０１１３】

特定の態様では、治療することは、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を経口投与によって投与することを含む。

【０１１４】

特定の態様では、治療することは、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を1単位用量として投与することを含む。

【０１１５】

特定の態様では、治療することは、式Iの化合物を遊離塩基形態として投与することを含む。

【０１１６】

特定の態様では、治療することは、式Iの化合物をその薬学的に許容される塩の形態で

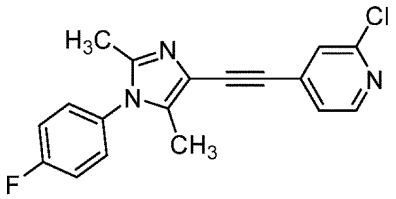
投与することを含む。いくつかの態様では、式Iの化合物の薬学的に許容される塩は、塩酸、硫酸、亜硫酸もしくはリン酸などの生理学的に適合性のある鉱酸との、またはメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、乳酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸もしくはサリチル酸などの有機酸との、式Iの化合物の塩であり得る。

【０１１７】

特定の態様では、上に記載のように、治療は式Iの化合物を硫酸塩形態(例えば、一硫酸塩またはヘミ硫酸塩)で結晶性形態(例えば、形態A、形態B、または形態C)で投与することを含む。

【０１１８】

様々な態様では、その必要がある対象に、治療有効量のmGlu5ネガティブアロステリックモジュレーター(NAM)またはその薬学的に許容される塩を含む組成物を投与する工程を含み、mGlu5 NAMが、式I:



(I)

の化合物である、TSCに関連する医学的状態を治療する方法が本明細書において提供される。

【０１１９】

特定の態様では、治療することは、式Iの化合物を単剤療法として投与することを含む。

【０１２０】

特定の態様では、本明細書において提供される方法は、対象に別の治療剤の治療有効量を投与する工程をさらに含む。

【０１２１】

上に記載されるように、本発明はTSCに関連する医学的状態(例えば、疾患または障害)を治療するための式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の使用に関する。特定の態様では、TSCに関連する医学的状態は、TSC関連神経精神障害、TSC関連腫瘍、または心臓不整脈である。

【０１２２】

特定の態様では、TSCに関連する医学的状態は、自閉症スペクトラム障害(ASD)、注意欠陥多動性障害(ADHD)、不安障害、および抑うつ障害からなる群より選択されるTSC関連神経精神障害である。

【０１２３】

特定の態様では、TSCに関連する医学的状態は、上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA)、血管筋脂肪腫(ALM)、腎細胞癌、オンコサイトーマ、リンパ脈管筋腫症(LAM)、心臓横紋筋腫、爪線維腫、口腔内線維腫、網膜病変、網膜過誤腫、および膵神経内分泌腎疾患からなる群より選択されるTSC関連腫瘍である。

【０１２４】

特定の態様では、TSCに関連する医学的状態は、発作、知的障害、発達遅延、行動障害、皮膚異常、肺疾患、腎疾患、および心疾患からなる群より選択される。

【０１２５】

特定の態様では、治療の治療的効果は、

(a) 発作の発生の減少；

(b) 脳、眼、心臓、腎臓、皮膚、もしくは肺における腫瘍の大きさの減少；

(c) 脳、眼、心臓、腎臓、皮膚、もしくは肺における腫瘍増殖の抑制；または

(d) 認知機能の改善
によって決定される。
【０１２６】
いくつかの態様では、化合物の有効性は介護者全般印象度変化によって決定される。いくつかの態様では、化合物の有効性はシーハン障害尺度によって決定される。いくつかの態様では、化合物の有効性は患者自己記録発作回数によって決定される。
【０１２７】
さらなる詳細な記載がなくとも、当業者であれば上の説明に基づいて本発明を最大限に活用し得ると考えられる。以下の具体的な実施例は、したがって、開示の残りの部分を何ら限定するものではなく、単なる例示として解釈される。本明細書において引用したすべての出版物はそれらの全体において参照により組み入れられる。
【実施例】
【０１２８】
本明細書において記載される開示がより詳しく理解されるよう以下の実施例を示す。本願に記載される実施例は本明細書において記載される化合物、薬学的組成物、および方法を説明するために提示されており、それらの範囲を限定すると何ら解釈されるものではない。
【０１２９】
実施例１： 2-クロロ-4-[1-(4-フルオロフェニル)-2,5-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]ピリジン(式Iの化合物、前記)の合成[米国特許第7,332,510号を参照されたい]。
2-クロロ-4-[1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]-ピリジン(200mg、0.6mmol)を10mLのテトラヒドロフラン(THF)に溶解し、-75℃まで冷却した。リチウムジイソプロピルアミド(0.45mL、0.91mmol)を加え、混合物を-75℃で15分間撹拌した。ヨードメタン(0.05mL、0.85mmol)を加え、撹拌を-75℃で2時間続けた。反応混合物を飽和$NaHCO_3$溶液でクエンチし、水および酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル90:10～20:80勾配)によっておよび酢酸エチルからの再結晶によって精製した。表題化合物を白色の固体として得た。MS: m/z = 326.5 (M+H+)。
【０１３０】
実施例２： 式Iの化合物の塩の多形の調製[米国特許第8,063,076号を参照されたい]。
形態Aの一硫酸塩： 610mLの2-プロパノールに2-クロロ-4-[1-(4-フルオロ-フェニル)-2,5-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イルエチニル]-ピリジンを61.0g溶解した。溶液をろ過し、31mLの2-プロパノールでフィルターをすすいだ。合わせた溶液に30mLの水と18.91gの硫酸(97%)との混合物を滴下した。溶液を0～5℃まで冷却した。必要に応じて58℃でシーディングを実施した。固体残渣をろ過し、2-プロパノール(0～5℃)で洗浄し、50℃および1mbar未満で18時間乾燥させて、式Iの化合物の一硫酸塩を69.1g(87.1%)の収率で得た。10mLの2-プロパノール中の250mgの一硫酸塩の熱溶液の冷却結晶化時に形態Aの種結晶が調製され得る。0℃まで冷却した後、固体の残渣をろ過し真空下にて50℃で乾燥させて形態Aの一硫酸塩を取得し得、これは図1に実質的に示されているXRPDパターンによって確認された。
【０１３１】
形態Bの一硫酸塩： 60℃の3mLの2-プロパノールおよび1mLの水に式Iの化合物の形態Aの一硫酸塩を300mg溶解して透明な溶液を生成した。透明な溶液に形態Bの一硫酸塩をシーディングし、室温(例えば、約25℃)で密封した。3日後には単結晶が形成されていた。種結晶は室温の2-プロパノールおよび水(3:1v/v)中の式Iの化合物の形態Aの一硫酸塩の飽和スラリーの形成によって調製し得る。スラリーを室温で約3週間撹拌した。ガラス35フィルターを介して固体をろ過して結晶性の形態Bの一硫酸塩を得、これは図2に実質的に示されているXRPDパターンによって確認された。

【０１３２】
形態Cのヘミ硫酸塩： 128gの水と式Iの化合物の形態Aの一硫酸塩を41g混合した。スラリーを室温で2～16時間撹拌した。形態Aの一硫酸塩が全てヘミ硫酸塩に変換した後、得られた結晶をろ取し、水ですすいだ。このようにして得られたウェットケーキを真空オーブン中にて40℃で48時間乾燥させて、形態Cのヘミ硫酸塩を93％の収率で得た。形態Cのヘミ硫酸塩は、図3に実質的に示されているXRPDパターンによって確認された。
【０１３３】
非晶質一硫酸塩： 約65℃の10mLのメタノールに式Iの化合物の一硫酸塩を0.53g溶解した。真空下での溶媒の完全な蒸発後、固体(泡)を約50℃にて5～20mbarで18時間さらに乾燥させた。非晶質形態の式Iの化合物が得られたことが分析(XRPDおよびDSC)によって明らかになった。非晶質一硫酸塩は、2730、2592、2219、1633、1586、1570、1513、1375、1343、1293、1226、1157、1130、1084、1040、986、903、848、788、712および670$cm^{-1}$(±3$cm^{-1}$)にバンドを有する赤外線スペクトルを特徴とした。DSCによって決定される非晶質形態のガラス転移温度($T_g$)は溶媒含量に応じて大きく異なり、湿潤試料(密閉パン)については約42℃およびインサイチュで乾燥させた試料(穿孔蓋付きパン)については約77℃で観察された。
【０１３４】
実施例3： 形態Aの一硫酸塩の制御放出マトリクスペレットカプセル
下の表1に示す配合に従って2つの異なるマトリクスペレット組成物を調製した。このように得られたマトリクスペレットをカプセルに充填し、マトリクスペレットカプセルを得た。プロセスは、形態Aの一硫酸塩、微結晶性セルロース、メタクリル酸コポリマー、およびヒプロメロースを精製水と共に高せん断湿式造粒して混合物を形成すること；その後、混合物を押出し、球状化し、流動層乾燥させ、篩過して固体材料を得ること；および、続いて、固体材料を外部の薬学的賦形剤であるタルクと混合してマトリクスペレットを得ること；および、次いで、マトリクスペレットをカプセルに充填してマトリクスペレットカプセルを得ることを含んでいた。より具体的には、造粒、押出、球状化、乾燥、篩過、および混合工程はそれぞれ以下のように実施した。
1．形態Aの一硫酸塩と、必要量の約15％の微結晶性セルロースとを秤量し、適切な容器に入れた。管状混合器または同等のブレンダーを用いて内容物を40±10rpmで30分間混合した。
2．すべての他の賦形剤：メタクリル酸コポリマー、ヒプロメロース、および残りの微結晶性セルロースを秤量した。
3．工程2からのすべての材料に続いて工程1からの混合物を高せん断造粒機に移した。以下の速度でインペラーおよびチョッパーを用いてすべての成分を2分間混合した：インペラー：300±100rpmおよびチョッパー：1500±500rpm。
4．インペラーを300±100rpmおよびチョッパーを1500±500rpmで20分間用いて内容物を継続的に混合しながら、高せん断造粒機内で精製水(バッチサイズの約83％)を粉末混合物に噴霧することによって工程3からの粉末混合物を造粒した。造粒のエンドポイントでの消費電力を記録した。
5．湿った顆粒を均一な速度で供給し、スクリーン#1.0mmおよび約40±5rpmの速度設定を用いて湿った顆粒を押出機から押出した。
6．#1グレーデッドプレートを用いて工程5からの押出物を球状化整粒機に約700g移した。約0.6(約1000rpm)の速度で5±1分間内容物を球状化した。
7．工程6からの球状化された材料を収集し、90℃に設定したハロゲン水分計または同等の機器を用いて測定したペレットの含水率が0.8％未満になるまで、入口温度が60±10℃の流動層乾燥機で乾燥させた。
8．工程7からの乾燥ペレットをサイズ#10および#40スクリーンに通して選別し、#10および#40スクリーン間のペレット画分を収集した。
9．工程8からのペレットの重量を利用してタルク量を調節して秤量した。
10．工程9からのペレットをビンブレンダーまたは同等の装置に入れ、タルクを加え、2

0±5rpmで5分間混合した。
11．工程10からのペレットをハードゼラチンカプセルに充填した。
12．工程11からの充填カプセルを、密封したファイバードラム中、ポリエチレンバッグ間にシリカゲルバッグを2つ入れた二重のポリエチレンライニングを付けた袋で25℃を超えない温度で保管した。

【０１３５】

（表１）マトリクスペレット製剤

| 成分 | 量(mg/カプセル) | | 機能 |
|---|---|---|---|
| 形態A<br>一硫酸塩 | 0.13* | 1.30# | 活性成分 |
| 微結晶性<br>セルロース | 64.62 | 128.20 | マトリクス形成<br>ポリマー |
| メタクリル酸<br>コポリマー | 30.00 | 60.00 | pH応答性<br>ポリマー |
| ヒプロメロース | 5.00 | 10.00 | 結合剤 |
| タルク | 0.25 | 0.50 | 滑剤 |
| 合計 | 100.00 | 200.00 | |

*下の段落に記載される*は0.1mgの投与量を表し、#は1.0mgの投与量を表す。

【０１３６】

マトリクスペレットの含量均一性はメジアン粒度(Dv50)および形態Aの一硫酸塩の量(「API」)に応じて異なることがわかった。具体的には、3.3μm(ジェットミル)、10μm(ピンミル)、および47μm(ピンミル)のそれぞれのメジアン粒度(Dv50)までジェットミルおよびピンミルで微粉砕することによって達成された3つのAPIバリアントを、2つの異なる投与量(API：0.1mgおよび1.0mg)で製造した。1.0mgのAPIという投与量では、Dv50が3.3μm、10μm、および47μmであるAPIを用いて調製したマトリクスペレットはそれぞれ2.2、6.3、3.4のUSP剤形単位均一性(UDU)許容値(AV)を示し、すべてUDU許容基準(AV＜15)を満たしていた。0.1mgのAPIという投与量では、Dv50が47μmのAPIを用いて調製したマトリクスペレットはAVが20.9でありUDU許容基準を満たすことができなかったが、予想外にもDv50が3.3μmおよび10μmのAPIを用いて調製したマトリクスペレットはAVがそれぞれ6.0および10.3でありUDU許容基準を満たした。10μm以下(例えば、3.3～10μm)のAPI粒度(Dv50)は許容可能な製造プロセスおよび製剤性能(例えば、含量均一性、ペレットサイズ分布、および溶解)をマトリクスペレット製剤にもたらすことが示され、よって医薬品開発により好適である。

【０１３７】

実施例４：　結節性硬化症(TSC)を有する対象の治療のための式Iの化合物の研究

表2および下の説明に示されるように第2B相、多施設、30週間、前向き、クロスオーバー、二重盲検無作為化、プラセボ対照試験を実施して、現在の抗発作療法に対する応答が十分でないTSC患者55人における継続中のてんかん治療に対して補助的な1日に1.0mg～3.0mgまたは1.5mg～3.5mgの式Iの化合物(「CF-I」)の有効性および安全性を評価する。具体的には、研究は、抗発作療法による至適な治療を受けているにもかかわらず、研究への登録前の少なくとも6か月間に欠神、失立発作(弛緩性、強直性、強直性-間代性またはミオクローヌス性)を含む少なくとも1つのタイプの焦点性または全般性発作の持続を示すTSCの患者に対して行われる。

【０１３８】

バシングルラントの投与を2つの体重区分(＜40kgおよび≧40kg)に従って行う。バシ

ングルラントの初期用量は体重が＜40kgの患者には1日1回1.0mgであり、体重が≧40kgの患者には1日1回1.5mgである。バシングルラントの最大用量は体重が＜40kgの患者には1日1回3.0mgであり、体重が≧40kgの患者には1日1回3.5mgである。その後、バシングルラントの用量は個々の耐容性に応じて1週間間隔で0.5mgずつ盲目的に増加させる。用量漸増段階が完了すると、患者は維持段階全体にわたって同じ用量のバシングルラントを摂取し続ける。

【０１３９】

（表２）研究プロトコル - 目標およびエンドポイント

| 目標 | エンドポイント |
|---|---|
| 主要 | |
| • 結節性硬化症(TSC)を有する患者における、標準治療の発作療法を補助するプラセボと比較した、標準治療の発作療法を補助する二重盲検バシングルラント1日1回投与の有効性を評価すること。 | • 期間2(13～16週目)および期間4(27～30週目)における維持投与の間の発作頻度のベースラインからの平均パーセント変化。 |
| 副次 | |
| • 治療応答者とみなされる患者の数を評価すること。 | • 各4週間の維持期間(期間2および4)の終わりにベースラインからの発作の≧25%減少を示した患者の数。<br>• 各4週間の維持期間(期間2および4)の終わりにベースラインからの発作の≧50%減少を示した患者の数。 |

| | |
|---|---|
| | • 各4週間の維持期間(期間2および4)の終わりにベースラインからの発作の≧75%減少を示した患者の数。<br><br>• 各4週間の維持期間(期間2および4)の終わりにベースラインからの発作の≧100%減少を示した患者の数。 |
| • 最も長い無発作期間(すなわち、無発作日数)を決定すること。 | • 期間2(13～16週目)および期間4(27～30週目)における維持投与あたりの無発作日数。 |
| • TSCの症状の重症度に対するバシングルラントの効果を決定すること。 | • 期間2(13～16週目)および期間4(27～30週目)における維持投与の間の介護者全般印象度変化(CGIC)スコアの変化。 |
| • 治療が学校および社会活動での行動に与える影響を評価すること。 | • 期間2(13～16週目)および期間4(27～30週目)における維持投与の間のシーハン障害尺度の変化。 |
| • TSC関連発作を有する小児および青年におけるバシングルラントの安全性を評価すること。 | • 安全性および耐容性は有害事象の発生率、性質および重症度、バイタルサイン、身体検査、臨床化学、血液学、心電図、ならびに尿検査や、治療の遅延、用量の減量および投与の中止という点で評価される。さらに自殺念慮はS-STSを用いて査定される。 |
| • 用量漸増の間の各用量に耐容性を示す患者の割合を調査すること。 | • 期間2および4における用量漸増の間に各用量レベルに到達した患者の95%信頼区間の患者の割合。<br><br>• 期間2および4における用量漸増の間に各用量レベルに耐容性を示す患者の95%信頼区間の患者の割合。 |

【０１４０】

１２～１８歳の患者の動員を開始する。少なくとも８人の患者が期間２を完了した後、データ・安全性モニタリング委員会(ＤＳＭＢ)が安全性データを検討する。この検討の評価項目に基づいて、残りの５～１１歳の患者群が治療に無作為に割り付けられる。

【０１４１】

<u>パートＡ：</u>

パートＡは４つの期間を含む。期間１は安定化期間(ベースライン)であり、４週間である。この期間中、患者はプラセボを摂取し、過去の抗てんかん薬の安定性を確かめるためおよび発作の頻度および持続時間を正確に記録するためにモニタリングされた。期間２は１

2週間の二重盲検治療である(研究5～16週目)。この期間中、患者はバシングルラントまたはプラセボに無作為に割り付けられる。期間3は2週間のバシングルラント休薬期間(研究17および18週目)であり、患者はプラセボを摂取する。期間4は12週間の二重盲検治療である(研究19～30週目)。この期間中、まずプラセボを摂取した患者はバシングルラントを摂取するように割り当てられ、まずバシングルラントを摂取した患者はプラセボを摂取する。

【０１４２】

バシングルラントまたは対応するプラセボは期間2および4(それぞれ5～16および19～30週目)において食事とともに1日1回(好ましくは朝に)12週間投与される。これらの2つの期間のそれぞれにおいて、最初の5週間の用量漸増段階に続いて7週間の維持段階がある。各用量増加工程では、研究者は現在の用量の安全性および耐容性の全体的な評価を行う。用量の漸増は現在の用量が十分に許容されるとみなされ、患者およびその介護者が同意している場合にのみ行われる。耐容性が不十分な場合、研究者の裁量で患者は同じ用量を継続するかまたは0.5mgずつ減量させ得る。

【０１４３】

プラセボを摂取した患者は盲検を維持するために同じ判定基準に基づいた偽の用量漸増を受ける。研究の211日目に、研究の期間1～4を終了し、治験薬に耐容性を示した患者は52週間のOLE研究(パートB)への参加が提案される。

【０１４４】

パートB：

パートBはすべての患者がバシングルラントを摂取する52週間のOLEを含む。OLE研究参加者は全員が体重に応じた最低量のバシングルラントを再開し、これは個々に許容される最大用量まで漸増され、試験終了までその用量で維持される。

【０１４５】

研究期間1～4および52週間のOLE期間中の発作頻度は、患者/介護者の日記、ならびに研究開始時に利用可能な場合は、潜在的な焦点性および全身性強直間代発作を検出しかつ記録するウェアラブルデバイスを用いてモニタリングおよび記録される。

【０１４６】

他の態様

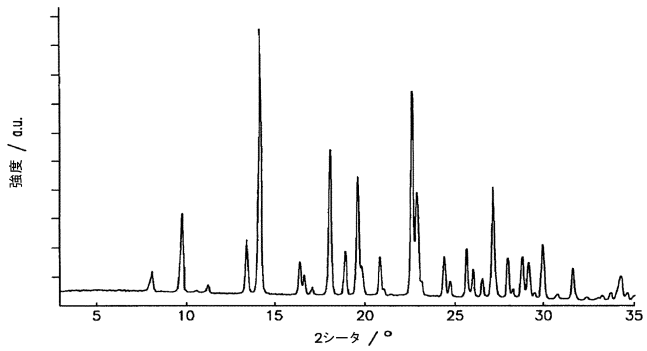
本明細書において開示された特徴はすべて任意の組み合わせで組み合わせてもよい。本明細書において開示された個々の特徴は同一、等価、または類似の目的を果たす代替的な特徴によって置き換えられてもよい。よって、特に明示的に記載されていない限り、開示された個々の特徴は同等または類似の一連の概略的な機能の例にすぎない。

【０１４７】

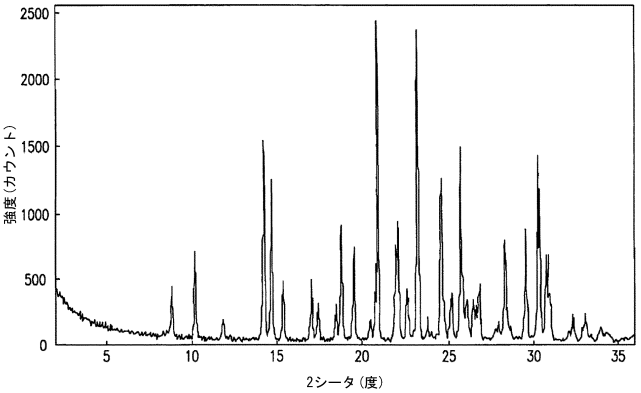
さらに、上の記載から、当業者であれば本発明の本質的な特徴を容易に確認することができ、またその精神および範囲から逸脱することなく発明に様々な変更および修正を行って様々な用途および条件に発明を適合させることができる。よって、他の態様も請求項の範囲内である。

【図面】

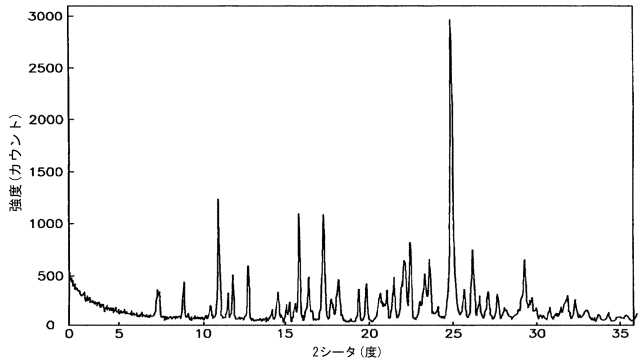
【図１】


強度 / a.u.
5
10
15
20
25
30
35
2シータ / °

【図２】


2500
2000
1500
1000
500
0
強度（カウント）
5
10
15
20
25
30
35
2シータ（度）

【図３】


3000
2500
2000
1500
1000
500
0
強度（カウント）
0
5
10
15
20
25
30
35
2シータ（度）

【国際調査報告】

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/065075

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/4439 A61K9/48 A61P25/00 A61P25/08 A61P25/28 A61P35/00
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

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)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | US 7 332 510 B2 (B. BUETTELMANN, ET AL.)<br>19 February 2008 (2008-02-19)<br>cited in the application | 1,2,5,<br>35,40,62 |
| Y | column 1, lines 5-29;<br>column 3, lines 22-33;<br>column 18, lines 1-21; claim 5; example 35<br>----- | 1-66 |
| X | US 8 063 076 B2 (T. CLEARY, ET AL.)<br>22 November 2011 (2011-11-22)<br>cited in the application | 1-12,14,<br>15,<br>19-22,<br>24-26,<br>35,40,62 |
| Y | column 1, lines 10-53;<br>column 9, lines 1-9; claims 1-10; figures 1-11<br>-----<br>-/-- | 1-66 |

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.
[X] See patent family annex.

* 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 | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 30 August 2021 | 07/09/2021 |

| Name and mailing address of the ISA/ | Authorized officer |
|---|---|
| European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | English, Russell |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/065075

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | S.N. ISHERWOOD, ET AL.: "Bidirectional variation in glutamate efflux in the medial prefrontal cortex induced by selective positive and negative allosteric mGluR5 modulators", JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY, vol. 145, no. 2, 12 February 2018 (2018-02-12), pages 111-124, XP055830170, John WIley & Sons, London, GB ISSN: 0022-3042, DOI: 10.1111/jnc.14290 | 1,2,5, 35,40,62 |
| Y | abstract | 1-66 |
| | --- | |
| X | S. FOWLER, ET AL.: "Low potential of basimglurant to be involved in drug-drug interactions: influence of non-Michaelis-Menten P450 kinetics on fraction metabolised", JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol. 360, no. 1, 15 December 2016 (2016-12-15), pages 164-173, XP055830181, American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, Rockville, MD, US ISSN: 0022-3565, DOI: 10.1124/jpet.116.237214 | 1,2,5, 35,40,62 |
| Y | abstract | 1-66 |
| | --- | |
| X | H.H. NICKOLS, ET AL.: "Development of allosteric modulators of GPCRs for treatment of CNS disorders", NEUROBIOLOGY OF DISEASE, vol. 61, 27 September 2013 (2013-09-27), pages 55-71, XP028780046, Elsevier, Philadelphia, PA, US ISSN: 0969-9961, DOI: 10.1016/J.NBD.2013.09.013 page 62; table 1 | 1-66 |
| | --- | |
| X | E. KELLY, ET AL.: "mGluR5 modulation of behavioural and epileptic phenotypes in a mouse model of tuberous sclerosis complex", NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY, vol. 43, no. 6, 5 December 2017 (2017-12-05), pages 1457-1465, XP036968571, Springer Nature, New York, NY, US ISSN: 0893-133X, DOI: 10.1038/npp.2017.295 page 1463, right-hand column page 1458, right-hand column, paragraph 2 | 1-66 |
| | --- | |
| | -/-- | |

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/065075

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| Y | J.W. McGinity, et al.: "Oral Controlled-Release Polymeric Drug Delivery Systems" In: "Engineering Polymer Systems for Improved Drug Delivery", 27 December 2013 (2013-12-27), John Wiley & Sons, Hoboken, NJ, US, XP055830302, ISBN: 978-1-118-09847-9 pages 283-318, DOI: 10.1002/9781118747896.ch9, Retrieved from the Internet: URL:https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/9781118747896.ch9> page 287; tables 9.4, 9.5 ----- | 44-61 |

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2021/065075

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (April 2005)

International Application No. PCT/ EP2021/ 065075

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-66

Compound of Formula I in method of treatment and pharmaceutical composition

1.1. claims: 1-43, 61-66

Method of treating a medical condition associated with tuberous sclerosis complex by administering the compound of Formula I

1.2. claims: 44-60

Solid pharmaceutical composition comprising a solid crystalline anhydrate form of the monosulfate of the compound of Formula I in the form of a matrix pellet and a method of preparing this matrix pellet

---

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2021/065075

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| US 7332510 B2 | 19-02-2008 | AR 044478 A1 | 14-09-2005 |
| | | AT 377008 T | 15-11-2007 |
| | | AU 2004245208 A1 | 16-12-2004 |
| | | BR PI0411095 A | 18-07-2006 |
| | | CA 2527315 A1 | 16-12-2004 |
| | | CL 2004001347 A1 | 06-05-2005 |
| | | CN 1802367 A | 12-07-2006 |
| | | CR 8094 A | 30-05-2006 |
| | | CY 1107856 T1 | 19-06-2013 |
| | | DE 602004009796 T2 | 28-08-2008 |
| | | DK 1636206 T3 | 11-02-2008 |
| | | EA 200501887 A1 | 27-10-2006 |
| | | EC SP056202 A | 19-04-2006 |
| | | EP 1636206 A1 | 22-03-2006 |
| | | ES 2294504 T3 | 01-04-2008 |
| | | GT 200400117 A | 07-02-2005 |
| | | HK 1093070 A1 | 23-02-2007 |
| | | HN 2004000208 A | 03-02-2009 |
| | | HR P20070529 T3 | 31-05-2008 |
| | | IL 171930 A | 30-12-2010 |
| | | JP 4401384 B2 | 20-01-2010 |
| | | JP 2006526588 A | 24-11-2006 |
| | | KR 20060057537 A | 26-05-2006 |
| | | MA 27881 A1 | 02-05-2006 |
| | | MX PA05013149 A | 17-03-2006 |
| | | MY 137272 A | 30-01-2009 |
| | | MY 143353 A | 29-04-2011 |
| | | NO 332143 B1 | 02-07-2012 |
| | | NZ 543637 A | 30-04-2008 |
| | | PA 8604101 A1 | 16-12-2004 |
| | | PE 20050162 A1 | 22-03-2005 |
| | | PL 1636206 T3 | 30-04-2008 |
| | | PT 1636206 E | 28-01-2008 |
| | | RS 20050892 A | 31-12-2007 |
| | | SI 1636206 T1 | 29-02-2008 |
| | | TN SN05309 A1 | 10-07-2007 |
| | | TN SN06391 A1 | 22-02-2008 |
| | | TW I338007 B | 01-03-2011 |
| | | UA 80888 C2 | 12-11-2007 |
| | | US 2004248888 A1 | 09-12-2004 |
| | | US 2008103306 A1 | 01-05-2008 |
| | | US 2008119489 A1 | 22-05-2008 |
| | | WO 2004108701 A1 | 16-12-2004 |
| | | ZA 200509807 B | 27-12-2006 |
| | | ZA 200609681 B | 25-06-2008 |
| US 8063076 B2 | 22-11-2011 | AR 064654 A1 | 15-04-2009 |
| | | AU 2007336369 A1 | 26-06-2008 |
| | | BR PI0720954 A2 | 18-03-2014 |
| | | CA 2673444 A1 | 26-06-2008 |
| | | CL 2007003695 A1 | 04-07-2008 |
| | | CN 101568531 A | 28-10-2009 |
| | | CO 6210731 A2 | 20-10-2010 |
| | | CY 1117810 T1 | 17-05-2017 |
| | | DK 2125779 T3 | 04-07-2016 |
| | | EC SP099431 A | 31-07-2009 |
| | | EP 2125779 A1 | 02-12-2009 |
| | | ES 2577391 T3 | 14-07-2016 |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2021/065075

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| | | HR P20160950 T1 | 07-10-2016 |
| | | HU E029324 T2 | 28-02-2017 |
| | | IL 199181 A | 29-02-2016 |
| | | JP 5405311 B2 | 05-02-2014 |
| | | JP 2010513378 A | 30-04-2010 |
| | | KR 20090081026 A | 27-07-2009 |
| | | MA 31008 B1 | 01-12-2009 |
| | | MY 148217 A | 29-03-2013 |
| | | NO 342451 B1 | 22-05-2018 |
| | | NZ 577440 A | 22-12-2011 |
| | | PE 20081484 A1 | 18-10-2008 |
| | | PL 2125779 T3 | 30-11-2016 |
| | | PT 2125779 T | 19-07-2016 |
| | | RU 2009123135 A | 27-01-2011 |
| | | TW 200833679 A | 16-08-2008 |
| | | UA 96970 C2 | 26-12-2011 |
| | | US 2008312288 A1 | 18-12-2008 |
| | | US 2012035222 A1 | 09-02-2012 |
| | | WO 2008074697 A1 | 26-06-2008 |
| | | ZA 200904289 B | 28-04-2010 |

フロントページの続き

| (51)国際特許分類 | | | FI | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|
| *Ａ６１Ｋ* | *47/32* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 47/32 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *47/20* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 47/20 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *47/02* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 47/02 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *47/12* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 47/12 | |
| *Ａ６１Ｐ* | *25/00* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 25/00 | |
| *Ａ６１Ｐ* | *25/22* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 25/22 | |
| *Ａ６１Ｐ* | *35/00* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 35/00 | |

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

(74)代理人　100148699
弁理士　佐藤 利光
(74)代理人　100188433
弁理士　梅村 幸輔
(74)代理人　100128048
弁理士　新見 浩一
(74)代理人　100129506
弁理士　小林 智彦
(74)代理人　100205707
弁理士　小寺 秀紀
(74)代理人　100114340
弁理士　大関 雅人
(74)代理人　100214396
弁理士　塩田 真紀
(74)代理人　100121072
弁理士　川本 和弥
(72)発明者　ガリバルディ ゲオルク
スイス連邦 ４０５２ バーゼル ヒルツボーデンパーク １８

Ｆターム（参考）　4C076　AA53 BB01 CC01 CC27 DD05 DD28 DD41C DD67 EE11A EE16 EE31A EE32 EE32A EE38 GG12
4C086　AA01 AA02 AA10 BC38 GA07 GA08 GA13 MA01 MA03 MA04 MA05 MA37 MA52 NA14 ZA02 ZB26