

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6471089号  
(P6471089)

(45) 発行日 平成31年2月13日(2019.2.13)

(24) 登録日 平成31年1月25日(2019.1.25)

(51) Int. Cl.		F I	
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/496
A 6 1 K	9/10 (2006.01)	A 6 1 K	9/10
A 6 1 K	47/12 (2006.01)	A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/14 (2006.01)	A 6 1 K	47/14
A 6 1 K	47/34 (2017.01)	A 6 1 K	47/34

請求項の数 24 (全 39 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-501755 (P2015-501755)  
 (86) (22) 出願日 平成25年3月13日(2013.3.13)  
 (65) 公表番号 特表2015-510929 (P2015-510929A)  
 (43) 公表日 平成27年4月13日(2015.4.13)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/030916  
 (87) 国際公開番号 W02013/142198  
 (87) 国際公開日 平成25年9月26日(2013.9.26)  
 審査請求日 平成28年2月8日(2016.2.8)  
 審査番号 不服2017-15225 (P2017-15225/J1)  
 審査請求日 平成29年10月12日(2017.10.12)  
 (31) 優先権主張番号 61/612, 734  
 (32) 優先日 平成24年3月19日(2012.3.19)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 512274344  
 アルカームス ファーマ アイランド  
 リミテッド  
 アイランド国 ダブリン 4 バーリン  
 トン ロード 1 コノート ハウス  
 (74) 代理人 100108453  
 弁理士 村山 靖彦  
 (74) 代理人 100110364  
 弁理士 実広 信哉  
 (74) 代理人 100133400  
 弁理士 阿部 達彦  
 (72) 発明者 ジェイソン・エム・ペリー  
 アメリカ合衆国・マサチューセッツ・02  
 451・ウォルサム・ウィンター・ストリ  
 ート・852

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 脂肪酸エステルを含む医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

(a) 水不溶性抗精神病薬；  
 (b) オレイン酸エチル、オレイン酸イソプロピル、ミリスチン酸エチル、またはミリスチン酸イソプロピル；

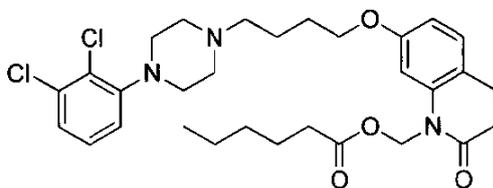
(c) ポリソルベート20；および

(d) 水性媒体

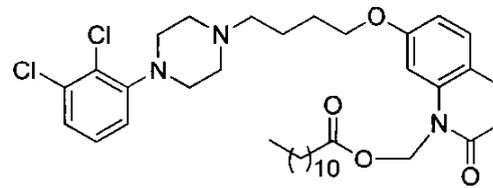
を含み、

前記水不溶性抗精神病薬が、  
 化合物 A - 4 もしくは化合物 A - 7 ；

【化1】



A-4



A-7

またはその薬剂的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物である、

水性で凝集した注射可能な懸濁液を形成する医薬組成物。

【請求項 2】

前記水不溶性抗精神病薬が、化合物 A - 4 である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記水不溶性抗精神病薬が、化合物 A - 7 である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記成分 ( a )、( b )、および ( c ) は、1 ~ 60 秒以内の手による振とうで注射用に再懸濁状態にできる、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5】

前記成分 ( c ) に対する ( b ) の比率が、20 ゲージ以上の注射針を使用して前記組成物の注射が可能になる比率である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

10

【請求項 6】

前記成分 ( c ) に対する ( b ) の比率は、およそ重量比 2 . 5 : 1 である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記成分 ( c ) に対する ( b ) の比率は、およそ重量比 1 : 1 である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

約 0 . 2 ~ 1 重量%のオレイン酸エチル、オレイン酸イソプロピル、ミリスチン酸エチル、またはミリスチン酸イソプロピルを含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

20

【請求項 9】

約 0 . 05 ~ 0 . 8 重量%のポリソルベート 20 を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

約 0 . 1 ~ 0 . 3 重量%のポリソルベート 20 を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

約 0 . 2 重量%のポリソルベート 20 を含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の組成物。

30

【請求項 12】

およそ 15 ~ 35 重量%の化合物 A - 4 もしくは化合物 A - 7、またはその薬剂的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物を含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 13】

およそ 20 ~ 30 重量%の化合物 A - 4 もしくは化合物 A - 7、またはその薬剂的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物を含む、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 14】

前記組成物が、水不溶性抗精神病薬の送達に伴う組織反応を調節するために処方されている、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の組成物。

40

【請求項 15】

前記組織反応の調節は注射部位の刺激を減少することである、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記組成物が、更に、緩衝剤を含む、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 17】

前記緩衝剤がリン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、または酢酸塩の緩衝剤である、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

50

中枢神経系障害の治療のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の組成物の、使用。

【請求項 19】

前記障害が、不安症またはうつ病である、請求項 18 に記載の使用。

【請求項 20】

前記障害が双極性障害である、請求項 18 に記載の使用。

【請求項 21】

前記障害が自閉症に関連した過敏症である、請求項 18 に記載の使用。

【請求項 22】

前記障害が精神病状態である、請求項 18 に記載の使用。

10

【請求項 23】

前記精神病状態が、統合失調症または統合失調症様疾病である、請求項 22 に記載の使用。

【請求項 24】

前記精神病状態が、急性躁病である、請求項 22 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本願は、2012年3月19日に出願された、出願中の米国仮特許出願第61/612,734号から優先権を主張するものであり、この内容は、それらの全体が参照することにより組み入れられる。

20

【0002】

技術分野

本発明はC<sub>10-20</sub>脂肪酸C<sub>1-6</sub>アルキルエステルを含む注射用医薬組成物に関する。ある実施形態では、該脂肪酸は、オレイン酸エチル、オレイン酸イソプロピル、ミリスチン酸エチル、またはミリスチン酸イソプロピルである。これらの組成物は、抗精神病剤の送達に有用である。

【背景技術】

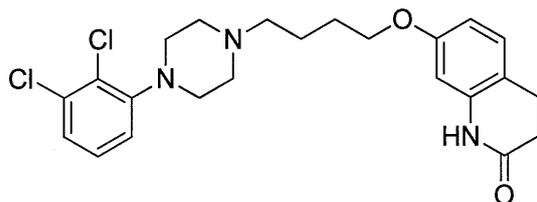
【0003】

30

米国特許第4,734,416号および同第5,006,528号に、統合失調症、双極性疾患、うつ病、および他の中枢神経系障害の治療に有用な非定型抗精神病薬として、アリピプラゾール、7-{4-[4-(2,3-ジクロロフェニル)-1-ピペラジニル]ブトキシ}-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン、または7-{4-[4-(2,3-ジクロロフェニル)-1-ピペラジニル]ブトキシ}-3,4-ジヒドロカルボスチリルが開示されている。アリピプラゾールは、次の化学構造を持つ。

【0004】

【化1】



40

【0005】

アリピプラゾールは、Abilify (登録商標) の商品名で販売されている。ドパミンD<sub>2</sub>部分作動薬、セロトニン5-HT<sub>1A</sub>受容体刺激薬として作用し、セロトニン5-HT<sub>2A</sub>受容体の拮抗薬である。Abilify (登録商標) は、現在、Abilify (登録商標) (aripip

50

razole) Tablets、Abilify Discmelt (登録商標) (aripiprazole) Orally Disintegrating Tablets、およびAbilify (登録商標) (aripiprazole) Oral Solutionとして1日に1回の服薬スケジュールで経口投与する。ひとつの実施形態では、筋肉内用途のAbilify (登録商標) Injectionは、統合失調症および双極性疾患に伴う扇動治療用即効性液製剤である。精神病薬の1日1回の服薬スケジュールを守る意識の低い様々な患者コンプライアンスが報告されている。

【0006】

患者コンプライアンスを向上させ、それにより、統合失調症の治療における再発を低減することができる製剤の投薬形態を提供するための努力がなされている。米国特許第7, 807, 680号および米国特許出願公開第2005/0032811号に、長時間作用性アリピプラゾール無菌注射用処方物が記載されている。アリピプラゾール遊離塩基注射の研究から、遷延性薬物動態学的特性が示されているが、筋肉内注射および皮下注射後に容認できない(中程度から重篤な)組織刺激が起こったことも報告されている。

10

【0007】

米国特許第7, 115, 587号に、錯体を形成していないアリピプラゾールを含有する注射用懸濁液と比較して少ない刺激で、置換-シクロデキストリンと錯体を形成させたアリピプラゾール溶液を筋肉部に送達する注射用処方物が開示されている。筋肉内用途のAbilify (登録商標) Injectionは、9.75 mg / 1.3 mlのアリピプラゾールおよび150 mg / mlのスルホブチルエーテル-シクロデキストリンを含有する単位用量のすぐに使えるバイアルである。中性pHで-シクロデキストリン中アリピプラゾールの薬物負荷と難溶性に起因する製剤の課題が報告されている。

20

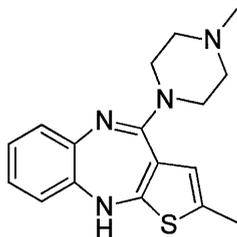
【0008】

オランザピン(1,2-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-10H-チエノ[2,3-b][1,5]ベンゾジアゼピン)は、Zyprexa(登録商標)として販売されている第二世代抗精神病製剤である。統合失調症、双極性障害、精神病性うつ病、およびトレット症候群のような障害の治療に有用である。この活性医薬成分は、D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub>ドパミン受容体だけでなく、5-HT<sub>2</sub>セロトニン受容体の拮抗薬として作用する一方、抗コリン性および抗ムスカリン性の特性も示す。オランザピンは、ベンゾジアゼピン類に属し、次の構造を持つ。

30

【0009】

【化2】



【0010】

この化合物は、例えば、米国特許第5, 229, 382号および同第6, 169, 084号に開示されている。水不溶性塩のオランザピンのパモ酸塩一水和物を含有する徐放性筋肉内注射製剤は、統合失調症の用途で認可されている。アリピプラゾールのように、オランザピンは、対象に注射した時にその部位に副作用が起こる可能性がある。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【特許文献1】米国特許第4, 734, 416号

【特許文献2】米国特許第5, 006, 528号

【特許文献3】米国特許第7, 807, 680号

50

【特許文献4】米国特許出願公開第2005/0032811号

【特許文献4】米国特許第7,115,587号

【特許文献4】米国特許第5,229,382号

【特許文献4】米国特許第6,169,084号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

徐放性用途の、アリピプラゾール、オランザピン、そのプロドラッグ、および他の抗精神病薬の改良した医薬組成物であって、それにより、患者コンプライアンスの改善と活性薬剤の薬理学的プロファイルを最大限に活用する、改良した医薬組成物の必要性がある。

10

【課題を解決するための手段】

【0013】

本発明において提供するものは、(a)水不溶性抗精神病薬および(b)C<sub>10-20</sub>脂肪酸C<sub>1-6</sub>アルキルエステルを含む医薬組成物である。ある実施形態では、該脂肪酸アルキルエステルは、オレイン酸エチル、オレイン酸イソプロピル、ミリスチン酸エチル、またはミリスチン酸イソプロピルである。ある実施形態では、該組成物は、水性で凝集した注射可能な懸濁液の形態であり得る。該組成物は、8~20個の炭素原子を含むカルボン酸(例えば、ポリソルベート20)のソルビタンエステルのポリオキシエチレン誘導体のような付加成分を含有することができる。該医薬組成物は、注射可能である。

【0014】

20

これらの医薬組成物は、様々な形態をとることができる。そのような形態として、完全に分散したおよび凝集した系を挙げられるが、これに限定されない。

【0015】

下記のように、本明細書に記載の医薬組成物は、多くの優位性を有する。例えば、該組成物は、投与する前に短時間で、例えば手で振ることにより、使用者が容易に再度懸濁状態にできる。別の例では、凝集系などの医薬組成物は、徐放性処方物の抗精神病薬の局部組織反応を改善するのに使用できる。これら薬剤の注射に伴う副作用を緩和することにより、服薬コンプライアンスは大幅に改善される。

【0016】

ある態様では、本発明において提供するものは、  
 (a)水不溶性抗精神病薬；  
 (b)C<sub>10-20</sub>脂肪酸C<sub>1-6</sub>アルキルエステル；  
 (c)カルボン酸が8~20個の炭素原子を含むカルボン酸ソルビタンエステルのポリオキシエチレン誘導体；および  
 (d)水性媒体；  
 を含み、水性で凝集した注射可能な懸濁液を形成する医薬組成物である。

30

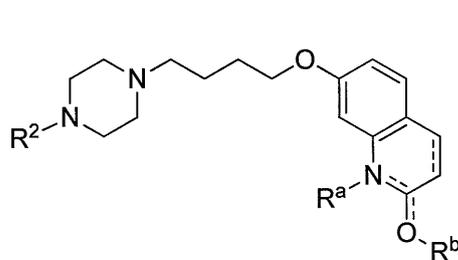
【0017】

ある実施形態では、該医薬組成物は、アリピプラゾール、式Iの化合物、もしくは式IIの化合物、または医薬的許容なその塩、水和物、もしくは溶媒和物である水不溶性抗精神病薬を含有する：

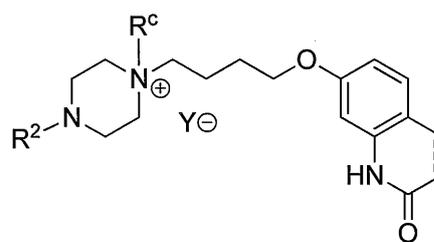
40

【0018】

## 【化3】



(I)



(II)

10

## 【0019】

(式中、

$R^a$  は、存在しなく、 $R^b$  は、 $-CH_2OC(O)R^1$ 、 $-CH_2OC(O)OR^1$ 、 $-CH_2OC(O)N(R^1)_2$ 、もしくは $-C(O)R^1$ であり；

または

$R^b$  は、存在しなく、 $R^a$  は、 $-CH_2OC(O)R^1$ 、 $-CH_2OC(O)OR^1$ 、 $-CH_2OC(O)N(R^1)_2$ 、もしくは $-C(O)R^1$ であり；

$R^c$  は、 $-CH_2OC(O)R^1$ 、 $-CH_2OC(O)OR^1$ 、 $-CH_2OC(O)N(R^1)_2$ 、または $-C(O)R^1$ であり；

20

各々の $R^1$ は、水素、置換もしくは非置換脂肪族および置換もしくは非置換アリールからなる群から独立して選択され；ならびに

それぞれの $R^2$ は、置換もしくは非置換アリールおよび置換もしくは非置換ヘテロアリールから成る群から選択され；

$Y^-$ は、薬剂的に許容可能な対イオン；そして

## 【化4】

-----

は、一重結合または二重結合である。) )

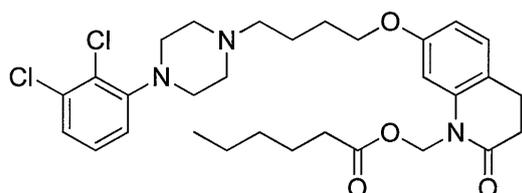
30

## 【0020】

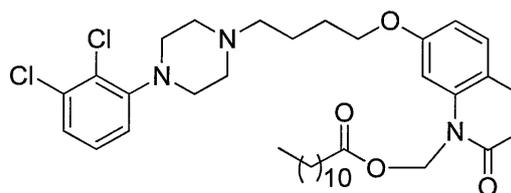
別の実施形態では、該医薬組成物は、化合物A-4または化合物A-7である水不溶性抗精神病薬を含有する；

## 【0021】

## 【化5】



A-4



A-7

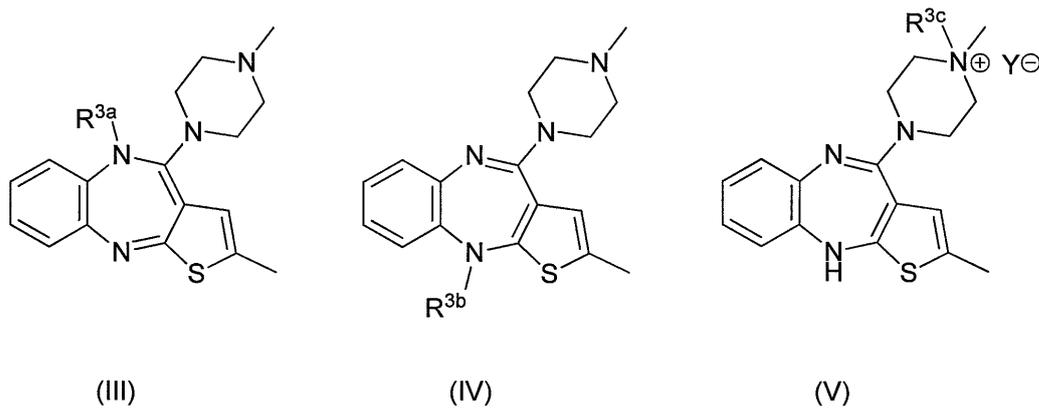
40

## 【0022】

別の実施形態では、該医薬組成物は、オランザピン、式IIIの化合物、式IVの化合物、もしくは式Vの化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物である水不溶性精神病薬を含有する；

## 【0023】

## 【化6】



10

## 【0024】

(式中、

$R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、および $R^{3c}$ は、独立して、 $-CH_2OC(O)R^1$ 、 $-CH_2OC(O)OR^1$ 、 $-CH_2OC(O)N(R^1)_2$ 、 $-C(O)R^1$ 、または $-C(O)OC(R^4)(R^5)-OC(O)(G^{12})_mR^6$ であり；

$R^1$ は、水素、置換もしくは非置換芳香族および置換もしくは非置換アリールからなる群から独立して選択され；

20

各々の $R^4$ および $R^5$ は、水素、 $C_1-C_3$ アルキル、アリール、または置換アリールから独立して選択され；

$G^{12}$ は、 $NH$ 、 $CH_2$ 、 $-S-$ 、または $-O-$ から選択され；

$m$ は、0または1であり；

$R^6$ は、 $C_{13}-C_{26}$ -アルキル、置換 $C_{13}-C_{26}$ -アルキル、 $C_{13}-C_{26}$ -アルケニル、置換 $C_{13}-C_{26}$ -アルケニル、 $C_{13}-C_{26}$ -アルキニル、置換 $C_{13}-C_{26}$ -アルキニル、 $C_{13}-C_{26}$ -シクロアルキル、および置換 $C_{13}-C_{26}$ -シクロアルキル、アリール- $C_{13}-C_{26}$ -アルキル、置換アリール- $C_{13}-C_{26}$ -アルキル、 $C_1-C_{10}$ -アリール、置換 $C_1-C_{10}$ -アリール、ヘテロアリール- $C_{13}-C_{26}$ -アルキル、置換ヘテロアリール- $C_{13}-C_{26}$ -アルキル；任意置換 $C_{13}-C_{26}$ -アルキルアリール、任意置換 $C_{13}-C_{26}$ -アルケニルアリール、および任意置換 $C_{13}-C_{26}$ -アルキニルアリールから選択され；および

30

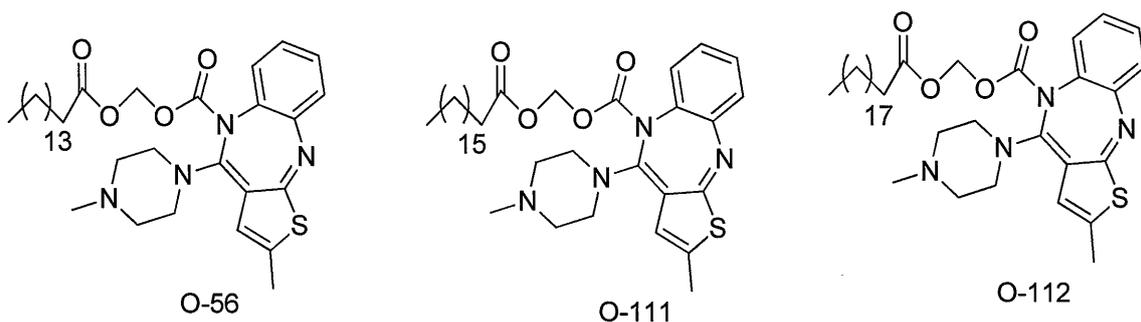
$Y^-$ は、薬剂的に許容可能な対イオンである。）

## 【0025】

更に別の実施形態では、該医薬組成物は、

## 【0026】

## 【化7】

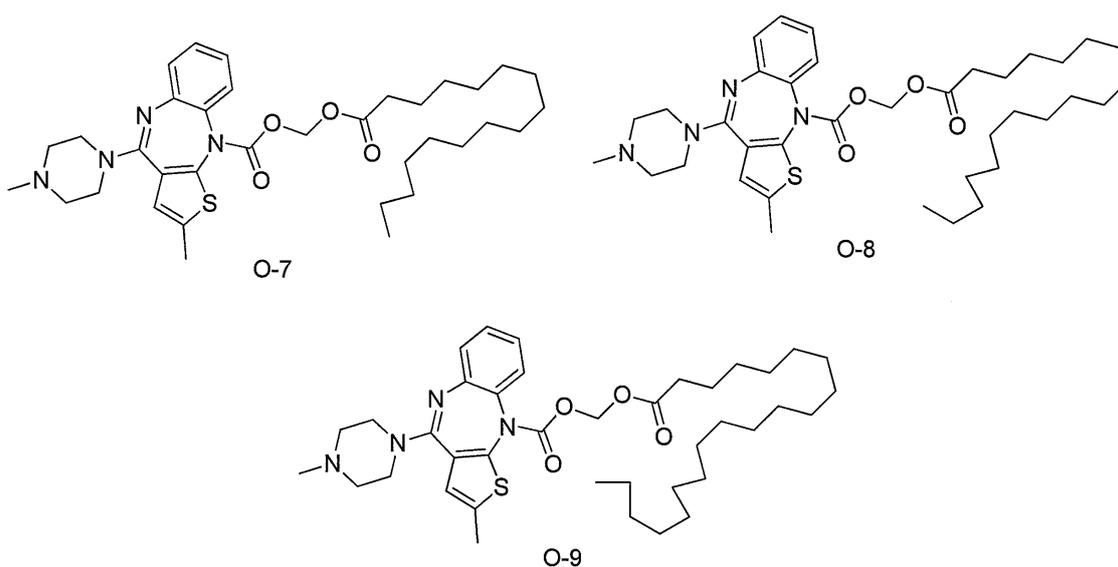


40

## 【0027】

50

## 【化 8】



10

## 【 0 0 2 8 】

である水不溶性抗精神病薬を含有する。

20

## 【 0 0 2 9 】

別の実施形態では、該医薬組成物は、ルラシドン（化合物 V I）またはその薬剂的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物である水不溶性抗精神病薬を含有する。

## 【 0 0 3 0 】

別の実施形態では、該医薬組成物は、成分（ a ） 、（ b ） 、および（ c ） が注射用に再度懸濁状態にできるように、所定の沈降層の高さより多くフロックが沈降する、成分（ a ） を含むフロックを形成できる比率で成分（ b ） および（ c ） を含有する。

## 【 0 0 3 1 】

別の実施形態では、該医薬組成物は、24時間静置後に凝集していない組成物と比較して、沈降物の高さが少なくとも20～160%増加した層の高さを有する。

30

## 【 0 0 3 2 】

別の実施形態では、該医薬組成物は、24時間静置後に凝集していない組成物と比較して、沈降物の高さが少なくとも20～80%増加した層の高さを有する。他の実施形態では、該層の高さが、24時間静置後に凝集していない組成物と比較して、少なくとも、20～150%、20～140%、20～130%、20～120%、20～110%、20～100%、20～90%、20～70%、20～60%、20～50%、20～40%、または20～30%の沈降物の高さの増加を有する。

## 【 0 0 3 3 】

該医薬組成物の別の実施形態では、1～60秒以内の手による振とうで注射用に再度懸濁状態にできる成分（ a ） 、（ b ） 、および（ c ） 。

40

## 【 0 0 3 4 】

ある実施形態では、該医薬組成物は、成分（ c ） に対する成分（ b ） の比率が、20ゲージ以上の注射針を使用して該組成物の注射が可能になるような比率で含有する。

## 【 0 0 3 5 】

ある実施形態では、該医薬組成物は、成分（ c ） に対する成分（ b ） の比率が、おおよそ重量比2.5：1である比率で含有する。

## 【 0 0 3 6 】

ある実施形態では、該医薬組成物は、成分（ c ） に対する成分（ b ） の比率が、おおよそ重量比1：1である比率で含有する。

## 【 0 0 3 7 】

50

他の実施形態では、該医薬組成物は、成分(c)に対する成分(b)の比率が、重量比、およそ2.4:1、2.3:1、2.2:1、2.1:1、2.0:1、1.9:1、1.8:1、1.7:1、1.6:1、1.5:1、1.4:1、1.3:1、1.2:1、または1.1:1である比率で含有する。

【0038】

該医薬組成物の別の実施形態では、該ソルビタンエステルポリオキシエチレン誘導体(c)がポリソルベート20である。

【0039】

別の実施形態では、該医薬組成物は、約0.2~1重量%のC<sub>10-20</sub>脂肪酸C<sub>1-6</sub>アルキルエステルを含有する。ある実施形態では、該脂肪酸アルキルエステルは、オレイン酸エチル、オレイン酸イソプロピル、ミリスチン酸エチル、またはミリスチン酸イソプロピルである。他の実施形態では、該医薬組成物は、約0.3~1、0.4~1、0.5~1、0.6~1、0.7~1、0.8~1、0.9~1、0.3~0.9、0.3~0.7、0.3~0.6、0.3~0.5、または0.3~0.4重量%のC<sub>10-20</sub>脂肪酸C<sub>1-6</sub>アルキルエステルを含有する。ある実施形態では、該脂肪酸アルキルエステルは、オレイン酸エチル、オレイン酸イソプロピル、ミリスチン酸エチル、またはミリスチン酸イソプロピルである。

10

【0040】

別の実施形態では、該医薬組成物は、約0.05~0.8重量%のポリソルベート20、約0.1~0.3重量%のポリソルベート20を含有するか、または、0.2重量%のポリソルベート20を含有する。

20

【0041】

別の実施形態では、該医薬組成物は、およそ15~35重量%、またはおよそ20~30重量%のアリピプラゾール、またはオランザピン、または式I、式II、式III、式IV、式V、式VIの化合物、もしくはその薬剂的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物を含有する。

【0042】

別の態様では、本発明において提供するものは、

(a) おおよそ15~35重量%のアリピプラゾール、またはオランザピン、または式I、式II、式III、式IV、式V、式VIの化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物；

30

(b) おおよそ0.2~1重量%のC<sub>10-20</sub>脂肪酸C<sub>1-6</sub>アルキルエステル、例えばオレイン酸エチル、オレイン酸イソプロピル、ミリスチン酸エチル、またはミリスチン酸イソプロピル；

(c) おおよそ0.05~0.8重量%のポリソルベート20；および

(d) 水性担体

を含む注射可能な医薬組成物である。

【0043】

ある実施形態では、該注射可能な医薬組成物は、

(a) おおよそ15~35重量%のアリピプラゾール、またはオランザピン、または式I、式II、式III、式IV、式V、式VIの化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物；

40

(b) おおよそ0.2~1重量%のC<sub>10-20</sub>脂肪酸C<sub>1-6</sub>アルキルエステル、例えばオレイン酸エチル、オレイン酸イソプロピル、ミリスチン酸エチル、またはミリスチン酸イソプロピル；

(c) おおよそ0.1~0.3重量%のポリソルベート20；および

(d) 水性担体

を含む。

【0044】

ある実施形態では該注射可能な医薬組成物は、

50

(a) おおよそ 15 ~ 35 重量%のアリピプラゾール、またはオランザピン、または式 I、式 II、式 III、式 IV、式 V、式 VI の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物；

(b) おおよそ 0.2 ~ 1 重量%の C<sub>10-20</sub> 脂肪酸 C<sub>1-6</sub> アルキルエステル、例えばオレイン酸エチル、オレイン酸イソプロピル、ミリスチン酸エチル、またはミリスチン酸イソプロピル；

(c) おおよそ 0.2 重量%のポリソルベート 20；および

(d) 水性担体を含む。

【0045】

別の態様では、本発明において提供するものは、

(a) おおよそ 20 ~ 30 重量%のアリピプラゾール、またはオランザピン、または式 I、式 II、式 III、式 IV、式 V、式 VI の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物；

(b) おおよそ 0.2 ~ 1 重量%の C<sub>10-20</sub> 脂肪酸 C<sub>1-6</sub> アルキルエステル、例えばオレイン酸エチル、オレイン酸イソプロピル、ミリスチン酸エチル、またはミリスチン酸イソプロピル；

(c) おおよそ 0.05 ~ 0.8 重量%のポリソルベート 20；および

(d) 水性担体を含む注射可能な医薬組成物である。

【0046】

ある実施形態では該注射可能な医薬組成物は、

(a) おおよそ 20 ~ 30 重量%のアリピプラゾール、またはオランザピン、または式 I、式 II、式 III、式 IV、式 V、式 VI の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物；

(b) おおよそ 0.2 ~ 1 重量%の C<sub>10-20</sub> 脂肪酸 C<sub>1-6</sub> アルキルエステル、例えばオレイン酸エチル、オレイン酸イソプロピル、ミリスチン酸エチル、またはミリスチン酸イソプロピル；

(c) おおよそ 0.1 ~ 0.3 重量%のポリソルベート 20；および

(d) 水性担体を含む。

【0047】

ある実施形態では、該注射可能な医薬組成物は、

(a) おおよそ 20 ~ 30 重量%のアリピプラゾール、またはオランザピン、または式 I、式 II、式 III、式 IV、式 V、式 VI の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物；

(b) おおよそ 0.2 ~ 1 重量%の C<sub>10-20</sub> 脂肪酸 C<sub>1-6</sub> アルキルエステル、例えばオレイン酸エチル、オレイン酸イソプロピル、ミリスチン酸エチル、またはミリスチン酸イソプロピル；

(c) おおよそ 0.2 重量%のポリソルベート 20；および

(d) 水性媒体；を含む。

【0048】

ある態様では、本発明において提供されるのは、水不溶性抗精神病薬および C<sub>10-20</sub> 脂肪酸 C<sub>1-6</sub> アルキルエステルを含む注射可能な組成物である。ある実施形態では、該脂肪酸は、オレイン酸エチル、オレイン酸イソプロピル、ミリスチン酸エチル、またはミリスチン酸イソプロピルである。ある実施形態では、該注射可能な組成物は、アリピプラゾール、またはオランザピン、または式 I、式 II、式 III、式 IV、式 V、もしくは式 VI の化合物、化合物 A-4、または A-7、O-56、O-111、O-112、O-7、O-8、もしくは O-9 である水不溶性抗精神病薬の送達に伴う組織反応を調節するた

10

20

30

40

50

めに処方される。

【0049】

ある実施形態では、該注射可能な組成物は、注射部位における刺激を減少することで組織反応を調節するために処方される。別の実施形態では、該注射可能な組成物は、更に界面活性剤を含み、ここで、該界面活性剤はポリソルベート20であり、リン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、または酢酸塩の緩衝液も含む。

【0050】

別の実施形態では、該医薬組成物は、水不溶性抗精神病薬、約0.2~1%のC<sub>10-20</sub>脂肪酸C<sub>16</sub>アルキルエステル、例えばオレイン酸エチル、オレイン酸イソプロピル、ミリスチン酸エチル、またはミリスチン酸イソプロピル、約0.05~0.8%のポリソルベート20、およびリン酸緩衝液を含む。

10

【0051】

別の実施形態では、中枢神経系障害の治療方法を、該医薬組成物の有効量をその治療を必要とする個体に投与することによって、提供する。別の実施形態では、該障害が、不安症もしくはうつ病、双極性障害、自閉症に関連した過敏症、精神病状態、統合失調症もしくは統合失調症様疾病、または急性躁病である。

【発明を実施するための形態】

【0052】

医薬組成物

本発明において提供するものは、抗精神病薬、C<sub>10-20</sub>脂肪酸C<sub>16</sub>アルキルエステル、例えばオレイン酸エチル、オレイン酸イソプロピル、ミリスチン酸エチル、またはミリスチン酸イソプロピル、および8~20個(例えば、11~13個)の炭素原子を含むカルボン酸のソルビタンエステルのポリオキシエチレン誘導体を含む注射可能な医薬組成物である。この組成物は、水不溶性抗精神病薬を注射可能な医薬組成物に製剤化するのに特に有用である。ある実施形態では、該ポリオキシエチレン誘導体は、ポリソルベート20である。該医薬組成物は、更に、リン酸緩衝生理食塩水のような水性媒体、ならびに本明細書に記載した任意の医薬成分を含むことができる。

20

【0053】

本明細書に記載の組成物は、多くの優位性を有する。例えば、該組成物は、添加剤レベルを最小化し、さらに、再懸濁性および容認可能な注射性能の両方を共に最大限に活用し、抗精神病薬の良好な生理化学的特質を維持する。実施例の項に記載したように、これらの特性は、沈降物の高さおよび再懸濁性の定性的容易さに基づいて、媒体の性能比較から判断できる。手短かに言えば、医薬組成物の再分散性は、多くの異なる処方物(様々な添加剤を含む抗精神病薬)を調製し沈降物層の高さを相対的に比較して評価することができる。一般的に、沈降物層の高さが高いほど、凝集した、あるいは、緩く凝集する粒子を示す。これらの懸濁液は、初期により速く沈降するが、それらの緩い凝集状態は、粒子が完全に分散した懸濁液のように堅固に堆積されず、容易な再分散および良好な物理的安定性を得られ、それにより、例えば、手で振とうすることにより再度懸濁状態になる時間を減少させることができる。ひとつの実施形態では、該医薬組成物、例えば、成分(a)および(b)、または成分(a)、(b)および(c)は、手による振とうで1~60秒以内で注射用に再懸濁できる。

30

40

【0054】

本明細書で使用される、「凝集(flocculation)」という語は、化学相互作用による架橋(沈殿)あるいは長距離ファンデルワールス引力が短距離引力を超えた時に、高分子の物理的吸着によるネットワーク状構造に集合した分散粒子の緩い集合形成をすることをいう。(Pharmaceutical dosage forms: Disperse systems Volume 2. Herbert A. Lieberman, Martin M. Rieger, and Gilbert S. Banker編(1996)18頁、参照。)ここで「分散粒子の緩い集合」を「フロック」と呼ぶことができる。

【0055】

成分(b)(C<sub>10-20</sub>脂肪酸C<sub>16</sub>アルキルエステル、例えばオレイン酸エチル、オレ

50

イン酸イソプロピル、ミリスチン酸エチル、またはミリスチン酸イソプロピル)および成分(c)(例えば、ポリソルベート20)を含む医薬組成物では、有意に高い沈降層高さとなるが、上記のように、結果として再懸濁性が改良され、それ故、容易に使用できるようになる。表1に示すように、C<sub>10-20</sub>脂肪酸C<sub>1-6</sub>アルキルエステルの量が増加するにつれて、この層の高さも増加する。該層の高さが増加するにつれて、再懸濁に必要な時間も減少する。下記のように、該凝集現象は、一意的に、成分(b)による付加的な影響の結果である。

#### 【0056】

従って、ひとつの実施形態では、本発明において提供するものは、成分(a)、(b)、および(c)を、結果としてフロックが生じる比率で含む組成物であって、成分(a)、(b)、および(c)が注射用に再懸濁できるように、所定の沈降層高さより高く、フロックが沈降する組成物である。該フロックは、成分(a)、成分(a)および(b)、または成分(a)、(b)、および(c)を含むことができる。所定の沈降層高さとは、成分(b)を含まない、あるいは成分(b)も(c)も含まない医薬組成物の層高さと比較して、より高い層の高さをいう。ひとつの実施形態では、該層の高さが、24時間の静置後、フロックを生じない医薬組成物と比較して、少なくとも10、20、30、40、50、60、70、80、100%、または100%より多く(例えば、160%)増加した沈降物の高さからなる。別の実施形態では、該層の高さは、24時間の静置後、フロックを生じない医薬組成物と比較して、少なくとも20~160%増加した沈降物の高さからなる。

#### 【0057】

上記の再懸濁性能および注射性能の優位性に加えて、本発明で提供する医薬組成物は、組織反応を低減する結果を得られる。

#### 【0058】

特に、本発明で提供される組成物は、アリピプラゾール、オランザピン、その誘導体、そのプロドラッグ、およびその塩などの抗精神病薬に通常伴う組織反応の低減をもたらす。

#### 【0059】

本明細書で使用される、「組織反応」(TR)という語は、製剤(活性薬および/または投与に使用される媒体)に対する身体反応のことをいう。例えば、製剤に対する局所組織反応は、免疫細胞の流入をもたらし、続く製剤の被包、そして、通常、液の充満した中心腔の発生を招く。線維芽細胞、好中球、マクロファージ、および巨細胞の存在は、しばしば、組織学的な研究を通して観察される。「不適切なTR」または「容認できないTR」という語は、患者にとって容認できず、それ故、患者の快適さやコンプライアンスに好ましくない影響を与えるような中程度から重篤なTRをいう。「減少したTR」という語は、患者が容認でき、従って、関連した有害事象や患者コンプライアンスに好ましくない影響を発生させないような一般的に最小から軽度のTRをいう。従って、本発明で提供する注射可能な組成物は、製剤の注射に引き続く不適切なTRを減少し、より容認されるTRを特徴とする。ある実施形態では、「組織反応」は、「注射部位反応」の形態である。

#### 【0060】

皮下投与に次ぐ組織反応の調節は、その反応の重篤さの定量的評価を提供する注射部位の重量(デポ剤および周辺組織を含む)の減少によって表される。筋肉内投与に次ぐ組織反応の調節は、薬剤の展延性および得られたデポ剤の形態によって表され;筋肉の筋膜面に沿った拡散は、小さな面積に薬剤の集中的なかたまりを形成するよりも望ましい。

#### 【0061】

アリピプラゾールおよびアリピプラゾールプロドラッグの筋肉内注射からもたらされるデポ剤の形態が記載されている。アリピプラゾールを含有する薬剤の徐放性処方物の注射は、およそ球状の血管新生した嚢を特徴とし、様々な細胞型を含み、中心漿液区分を含むまたは含まない「嚢胞様構造」の形成を結果としてもたらす。徐放性処方に対する組織反応は、身体が注射部位からの物質を取り除くために免疫応答を開始した時に起こる;この

10

20

30

40

50

反応は、一般的に、異物反応と呼ばれている。これらの反応の球面性は、フィードバック抵抗が大きくなり神経線維を圧迫する時に、筋肉組織を刺激し、その部位から炎症誘発性のサイトカインが放出され、局所的な不快と痛みを起こすことになる。

【0062】

特定の実施形態では、組織反応の調節は、注射部位の組織反応を減少させることである。ひとつの実施形態では、注射部位反応は、特定量、例えば、約90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%、5%など、軽減する。

【0063】

抗精神病薬ノソルピタンエステルのポリオキシエチレン誘導体 / C<sub>10-20</sub>脂肪酸C<sub>1-6</sub>アルキルエステル組成物を、これに限定されないが、針を通した注射または無針注射を含む注射可能な組成物として使用するとき、従来の注射可能な担体に処方できる。適した担体には、生体適合性のおよび薬剂的に許容可能な溶液を挙げられる。

【0064】

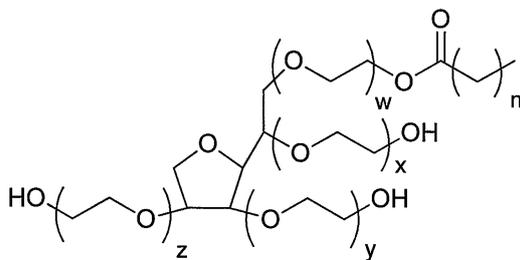
上記のように、成分(a)および(b)を含む医薬組成物は、成分(c)：8~20個の炭素原子を含むカルボン酸のソルピタンエステルのポリオキシエチレン誘導体を含むことができる。特定の実施形態では、成分(c)は、ポリソルベート20、登録商標TWEEN(登録商標)で販売されている。ポリソルベートは、製剤の表面張力を小さくするような量で添加することができ、または製剤の懸濁安定性に役立つ。

【0065】

該医薬組成物に使用されるカルボン酸ソルピタンエステルのポリオキシエチレン誘導体の代表図を下記に示す。

【0066】

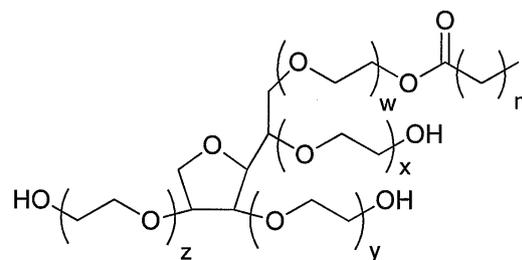
【化9】



ソルピタンエステルのポリオキシエチレン誘導体

$$w+x+y+z=20$$

$$n=6-12$$



ポリソルベート20

$$w+x+y+z=20$$

$$n=10$$

【0067】

成分(a)、(b)、および(c)、または(a)、(b)、(c)および(d)を含む組成物について、(b)および(c)の比率は、変えることができる。ひとつの実施形態では、成分(c)に対する成分(b)の比率は、重量比でおおよそ10:0.5、例えば、10:1、例えば、8:1、例えば、0.5:1である。別の実施形態では、成分(c)に対する(b)の比率は、重量比で、おおよそ2.5:1である。別の実施形態では、成分(c)に対する(b)の比率は、重量比で、おおよそ1:1である。更に別の実施形態では、該組成物は、成分(a)、C<sub>10-20</sub>脂肪酸C<sub>1-6</sub>アルキルエステル、およびポリソルベート20を含み、ここで、C<sub>10-20</sub>脂肪酸C<sub>1-6</sub>アルキルエステルおよびポリソルベート20の比率は、重量比で、おおよそ4.5:1である。更に別の実施形態では、該組成物は、成分(a)、C<sub>10-20</sub>脂肪酸C<sub>1-6</sub>アルキルエステル、およびポリソルベート20を含み、ここで、C<sub>10-20</sub>脂肪酸C<sub>1-6</sub>アルキルエステルおよびポリソルベート20の比率は、重量比で、おおよそ2.5:1である。別の実施形態では、該組成物は、成分(a)、C<sub>10-20</sub>脂肪酸C<sub>1-6</sub>アルキルエステル、およびポリソルベート20を含み、ここで、C<sub>10-20</sub>脂肪酸C<sub>1-6</sub>アルキルエステルおよびポリソルベート20の比率は、重

量比で、おおよそ 1 : 1 である。更に別の実施形態では、該組成物は、成分 ( a )、 $C_{10-20}$  脂肪酸  $C_{1-6}$  アルキルエステル、およびポリソルベート 20 を含み、ここで、 $C_{10-20}$  脂肪酸  $C_{1-6}$  アルキルエステルおよびポリソルベート 20 の比率は、重量比で、おおよそ 3 : 2 ~ 1 : 1 の範囲内である。

【 0 0 6 8 】

成分 ( a ) および ( b )、( a )、( b ) および ( c )、または ( a )、( b )、( c ) および ( d ) を含む組成物について、( b ) および ( c ) の重量 % は、変えることができる。ひとつの実施形態では、該組成物は、約 0 . 2 ~ 1 重量 % の成分 ( b ) (  $C_{10-20}$  脂肪酸  $C_{1-6}$  アルキルエステル、例えばオレイン酸エチル、オレイン酸イソプロピル、ミリスチン酸エチル、またはミリスチン酸イソプロピル ) を含む。

10

【 0 0 6 9 】

別の実施形態では、該組成物は、約 0 . 0 5 ~ 0 . 8 重量 % の成分 ( c )、例えば、ポリソルベート 20 を含む。更に別の実施形態では、該組成物は、約 0 . 1 ~ 0 . 3 重量 % の成分 ( c )、例えば、ポリソルベート 20 を含む。更に別の実施形態では、該組成物は、約 0 . 2 重量 % のポリソルベート 20 を含む。

【 0 0 7 0 】

ある実施形態では、成分 ( c ) に対する成分 ( b ) の比率は、該組成物が、20 ~ 25 ゲージの針を使用して注射できる比率である。例えば、該針は、20、21、23、または 23 . 5 ゲージの針であってよい。1 つの実施形態では、成分 ( c ) に対する成分 ( b ) の比率は、該組成物が、150 ~ 350  $\mu$ m の篩選別を通し 20 ~ 25 ゲージの針を使用して注射できる比率である。1 つの実施形態では、成分 ( c ) に対する成分 ( b ) の比率は、該組成物が、20 ゲージ以上の針を使用して注射できる比率である。

20

【 0 0 7 1 】

本発明で提供される組成物は、抗精神病薬の量も変えることができる。該抗精神病薬は、アリピプラゾール、またはオランザピン、これらの化合物の塩、これらの化合物の水和物、および / またはこれらの化合物のプロドラッグであってよい。ひとつの実施形態では、該組成物は、おおよそ 15 ~ 35 重量 % のアリピプラゾール、またはオランザピン、または式 I、II、III、IV、V、もしくは VI ( ルラシドン ) の化合物、またはそれらの薬剂的に許容可能な塩、水合物、もしくは溶媒和物を含む。別の実施形態では、該組成物は、おおよそ 20 ~ 30 重量 % のアリピプラゾール、またはオランザピン、または式 I、II、III、IV、V、もしくは VI の化合物、またはそれらの薬剂的に許容可能な塩、水合物、もしくは溶媒和物を含む。

30

【 0 0 7 2 】

本発明で提供する医薬組成物の水性媒体は、緩衝液であってよい。該緩衝液は、リン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、または酢酸塩の緩衝液から選択される。特定の実施形態では、該緩衝液は、リン酸緩衝液である。

【 0 0 7 3 】

本発明で提供する医薬組成物は、更に、付加成分を含むことができる。例えば、医薬組成物中に湿潤剤または界面活性剤を添加して使用することにより、次に示すひとつ以上を促進できる：

40

( 1 ) 表面張力の低減、これは、高表面張力より、低表面張力の液の方が、表面や粒子が容易に濡れるので、湿潤化に役立ち得る。液の表面張力の低下は、発砲の発生率をも低下させ得る。液の表面張力は、より多くの界面活性剤を添加すると低下する。

( 2 ) ミセル形成 ( すなわち、水不溶性成分の溶解を可能にする溶液中の球状または非球状界面活性剤構造 ) ; および / または

( 3 ) 懸濁液の物理的安定性の増加

【 0 0 7 4 】

該医薬組成物は、薬剤を希釈し懸濁する水性媒体を含むことができる。本発明で対象となる希釈液は、薬剂的に許容可能で ( ヒトに投与しても安全で毒性のない )、再構成処方物の調製に有用であるものである。典型的な希釈剤としては、滅菌水、注射用滅菌水 ( W

50

FI)、無菌注射用水(BWFI)、pH緩衝溶液(例えば、リン酸緩衝生理食塩水)、滅菌生理食塩水、リンゲル液、またはブドウ糖液を挙げられる。緩衝液は、リン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、または酢酸塩のものであってよい。特定の実施形態では、希釈液は、リン酸緩衝生理食塩水であり、塩化ナトリウムもしくは塩化カリウムならびにリン酸ナトリウムもしくはリン酸カリウムのどちらかを含有する水性塩の溶液である。ひとつの実施形態では、該リン酸緩衝液は、pH4.0~9.0、例えば、5.0~8.0、例えば、5.0~7.5の5~50mMリン酸緩衝液を用いた等張性生理食塩水を含む。

【0075】

該医薬組成物は、更に、水と有機ポリマー溶液間の界面、水/空気の界面、または有機溶媒/空気の界面のような混合しない二相間の界面に選択的に吸着する追加の界面活性剤を含有することができる。適した界面活性剤としては、ポリエチレングリコール(PEG)のような脂肪族アルコールを挙げられるが、これに限定されない。

10

【0076】

任意に、該医薬組成物は、更に、例えば、カルボキシメチルセルロース(CMC)、カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、および低置換度ヒドロキシプロピルセルロースケイ酸マグネシウムアルミニウム、またはそれらの混合物などの分散剤を含有することができる。特定の実施形態では、該医薬組成物は、カルボキシメチルセルロースを含む。

【0077】

更に、モノグリセリドおよびジグリセリドを、本発明で提供する医薬組成物に、添加剤として使用することができる。市販のモノグリセリドおよびジグリセリドの例としては、モノパルミトリン(C16:1)(Larodan)、モノエライジン(trans C18:1)(Larodan)、モノカプロイン(C6)(Larodan)、モノカプリリン(Larodan)、モノカプリン(Larodan)、モノラウリン(Larodan)、モノミリスチン酸グリセリル(C14)(Nilol MGM, Nikko)、モノオレイン酸グリセリル(cis C18:1)(PECEOL, Gattefosse)、モノオレイン酸グリセリル(Myverol, Eastman)、モノオレイン酸/リノール酸グリセロール(OLICINE, Gattefosse)、モノリノール酸グリセロール(Maisine, Gattefosse)、リシノール酸グリセリル(Softigen 701, Huls)、モノラウリン酸グリセリル(ALDO MLD, Lonza)、モノパルミチン酸グリセロール(Emalex GMS-P, Nihon)、モノステアリン酸グリセロール(Capmul GMS, ABITEC)、モノオレイン酸およびジオレイン酸グリセリル(Capmul GMO-K, ABITEC)、グリセリルパルミチック/ステアリック(CUTINA M D-A, ESTAGEL-G18)、酢酸グリセリル(Lamegin EE, Grunau GmbH)、ラウリン酸グリセリル(Imwitor 312, Huls)、クエン酸/乳酸/オレイン酸/リノール酸)グリセリル(Imwitor) 375, Huls)、カプリル酸グリセリル(Imwitor 308, Huls)、カプリル酸/カプリン酸グリセリル(Capmul MCM, ABITEC)、カプリル酸モノグリセリドおよびジグリセリド(Imwitor 988, Huls)、カプリル酸/カプリン酸グリセリド(Imwitor 742, Huls)、モノアセチル化およびジアセチル化モノグリセリド(Myvacet 9-45, Eastman)、モノステアリン酸グリセリル(Aldo MS, Arlancel 129, ICI)、モノおよびジグリセリドの乳酸エステル(LAMEGIN GLP, Henkel)、ジカプロイン(C6)(Larodan)、ジカプリン(C10)(Larodan)、ジオクタノイン(C8)(Larodan)、ジミリスチン(C14)(Larodan)、ジパルミチン(C16)(Larodan)、ジステアリン(Larodan)、ジラウリン酸グリセリル(C12)(Capsule GDL, ABITEC)、ジオレイン酸グリセリル(Capsule GDO, ABITEC)、脂肪酸グリセロールエステル(GELUCIRE 39/01, Gattefosse)、ジパルミトリン(C16:1)(Larodan)、1,2および1,3-ジオレイン(C18:1)(Larodan)、ジエライジン(C18:1)(Larodan)、ならびにジリノレイン(C18:2)(Larodan)を挙げられる。本出願のある特定の組成物としては、ひとつ以上の上記モノグリセリドおよびジグリセリドを含有することができる。

20

30

40

【0078】

該医薬組成物は、任意に、成分の酸化を防ぐために抗酸化剤を含むこともできる。抗酸化剤のいくつかの例としては、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒ

50

ドロキシアニソール、2 および 3 第三級 - ブチル - 4 - ヒドロキシアニソールの混合物、ブチル化ヒドロキシトルエン、i s o - アスコルビン酸ナトリウム、ジヒドロガレチン酸、ソルビン酸カリウム、重硫酸ナトリウム、メタ重硫酸ナトリウム、ソルビン酸、アスコルビン酸カリウム、ビタミン E、4 - クロロ - 2 , 6 - ジ第三級ブチルフェノール、アルファ - トコフェロール、およびプロピルガレートを挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 7 9 】

該医薬組成物は、任意に、例えば、中性脂質のような脂質を含有することもできる。中性脂質は、p H 約 4 ~ 9 で電荷的に中性である任意の脂質を挙げられる。中性脂肪としては、コレステロール、他のステロール、およびその誘導体、リン脂質およびそれらの組み合わせ、ならびに他の中性脂質を挙げられるが、これらに限定されない。該リン脂質としては、任意のひとつのリン脂質またはリポソームを形成することができるリン脂質の組み合わせを挙げられる。それらとしては、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、レシチン、およびその分画、ホスファチジン酸、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルセリン、プラスマロゲン、およびスフィンゴミエリンを挙げられる。該ホスファチジルコリンとしては、卵、大豆、もしくは他の植物源から得られるもの、または部分的もしくは全体的に合成して得られたもの、または様々な脂質鎖長および不飽和なもの、P O P C、O P P C、天然もしくは水素化した大豆 P C、天然もしくは水素化した卵 P C、D M P C、D P P C、D S P C、D O P C、およびそれらの誘導体を挙げられるが、これらに限定されない。ひとつの実施形態では、ホスファチジルコリンは、P O P C、非水素化大豆 P C、および非水素化卵 P C である。ホスファチジルエタノールアミンとしては、D O P E、D M P E、および D P P E、ならびにこれらの誘導体を挙げられるが、これらに限定されない。ホスファチジルグリセロールとしては、D M P G、D L P G、D P P G、および D S P G を挙げられるが、これらに限定されない。ホスファチジン酸としては、D S P A、D M P A、D L P A および D P P A を挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 8 0 】

該医薬組成物は、例えば、マニトールのような糖類もしくはソルビトールのような増密度剤、および / または塩化ナトリウムもしくはグリセロールのような張度調整剤を有利に利用することができる。

【 0 0 8 1 】

また、本発明で提供する該医薬組成物に使用してよい他の医薬用担体としては、水、メチルセルロース水溶液、生理食塩水、ブドウ糖溶液、果糖溶液、エタノール、または動物性、植物性もしくは合成由来の油を挙げられる。また、該医薬用担体は、当該技術分野において周知の保存剤および緩衝液を含有してもよい。

【 0 0 8 2 】

用語「医薬組成物」、「処方物」、「注射可能な組成物」などは、本出願を通して同意語として使用している。

【 0 0 8 3 】

本明細書に記載の医薬組成物は、エマルジョンの形態でもよい。本明細書で使用される、「エマルジョン」という語は、ひとつの相が他相中に微細に分散する二相系を意味する。乳化剤を、エマルジョンを形成するために医薬組成物に使用することができる。本発明に使用する場合、「乳化剤」という語は、二相の表面張力および界面張力を低下および / またはなくすことができる薬剤を意味する。そのような薬剤は、乳化剤中に親水性基と親油性基の両方を有する。

【 0 0 8 4 】

本明細書に記載の医薬組成物は、また、分散の形態でもよい。本明細書で使用される、「分散」という語は、ひとつの物質（例えば、薬剤）の微細粒子が他の物質（例えば、液体）中に散在している混合物として理解される。分散としては、懸濁、およびコロイドを挙げられる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 8 5 】

本発明の方法は、本明細書に記載の組成物を投与することを含み、それによって、患者において長期放出または持続放出プロフィールを得る。「長期放出」または「持続放出」としては、その時間経過および/または部位の薬剤放出特性が、溶液または短時間作用型剤形などの従来の剤形によって提供されない治療上の目的または簡便な目的を達成するために選択される剤形を挙げられる。長期放出プロフィールとしては、例えば、アリピプラゾール、またはオランザピン、または式 I、式 II、式 III、式 IV、もしくは式 V の化合物などの抗精神病薬の治療有効量を達成する送達を挙げることができ、少なくとも約 7 日間、好ましくは、少なくとも約 14 日間、または更に好ましくは、少なくとも、約 21 日間、あるいは、少なくとも 2、3、4、6、もしくは 8 週間、もしくは 3 か月間ほどの長期間、個体の血漿中に存在する。

10

## 【 0 0 8 6 】

ひとつの実施形態では、該医薬組成物は、単回用量または単独（分割しないで）用量で投与することができる。しかしながら、該組成物は、また、数時間毎、数日毎、数週間毎、数か月毎、またはそれ以上の期間ごとに繰り返し投与を受けるような定常的または慢性的治療を要する個体に有用である。そのような投与計画において、該組成物は、第一長期放出組成物の第一投与および第二長期放出組成物の第二投与を含むことができる。該第二組成物は、第一のものと同じ、実質的に同じ、または異なってもよく、同じ活性薬剤または異なる活性薬剤を含有することができる。例えば、第二組成物は、第一投与で 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 日またはそれ以上の期間、薬剤の放出が得られる第一投与の後に、少なくとも約 14 日後または少なくとも約 17 日後など、約 7 日以上後に投与することができる。

20

## 【 0 0 8 7 】

本明細書に記載の注射可能な医薬組成物は、いくつもの方法で患者に注射することができる。本明細書で使用される、「注射可能な」という語は、シリンジまたはカートリッジを使用するものなどの注射器具などを用いた注射により個体に送達するのに適し、例えば、マニュアル注射器具または自動注射器具などに収容できる組成物をいう。特に、該注射可能な組成物は、非経口投与に適している。本明細書で使用される、「非経口投与」という語は、注射または注入を通じた投与をいう。非経口投与としては、静脈投与、皮内投与、皮下投与、または筋肉内投与をいうが、これらに限定されない。「静脈投与」という語は、静脈中への投与を意味する。「皮内投与」とは、ちょうど表皮の真下、皮膚（例えば、真皮）の上層中への注射である。「皮下投与」とは、皮膚直下への投与をいう。「筋肉内投与」とは、筋肉中への直接注射をいう。

30

## 【 0 0 8 8 】

別の態様では、本発明で提供されるのは、

(a) おおよそ 15 ~ 35 重量%のアリピプラゾール、またはオランザピン、または式 I、式 II、式 III、式 IV、式 V、式 VI の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物；

(b) おおよそ 0.2 ~ 1 重量%の C<sub>10-20</sub> 脂肪酸 C<sub>1-6</sub> アルキルエステル、例えばオレイン酸エチル、オレイン酸イソプロピル、ミリスチン酸エチル、またはミリスチン酸イソプロピル；

40

(c) おおよそ 0.05 ~ 0.8 重量%のポリソルベート 20；および

(d) 水性担体

を含む注射可能な医薬組成物である。

## 【 0 0 8 9 】

ある実施形態において、該注射可能な医薬組成物は、

(a) おおよそ 15 ~ 35 重量%のアリピプラゾール、またはオランザピン、または式 I、式 II、式 III、式 IV、式 V、式 VI の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物；

(b) おおよそ 0.2 ~ 1 重量%の C<sub>10-20</sub> 脂肪酸 C<sub>1-6</sub> アルキルエステル、例えばオ

50

レイン酸エチル、オレイン酸イソプロピル、ミリスチン酸エチル、またはミリスチン酸イソプロピル；

(c) おおよそ 0.1 ~ 0.3 重量% のポリソルベート 20；および

(d) 水性担体

を含む注射可能な医薬組成物である。

【0090】

ある実施形態において、該注射可能な医薬組成物は、

(a) おおよそ 15 ~ 35 重量% のアリピラゾール、またはオランザピン、または式 I、式 II、式 III、式 IV、式 V、式 VI の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物；

(b) おおよそ 0.2 ~ 1 重量% の  $C_{10-20}$  脂肪酸  $C_{1-6}$  アルキルエステル、例えばオレイン酸エチル、オレイン酸イソプロピル、ミリスチン酸エチル、またはミリスチン酸イソプロピル；

(c) おおよそ 0.2 重量% のポリソルベート 20；および

(d) 水性担体

を含む。

【0091】

別の態様では、本発明で提供されるのは、

(a) おおよそ 20 ~ 30 重量% のアリピラゾール、またはオランザピン、または式 I、式 II、式 III、式 IV、式 V、式 VI の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物；

(b) おおよそ 0.2 ~ 1 重量% の  $C_{10-20}$  脂肪酸  $C_{1-6}$  アルキルエステル、例えばオレイン酸エチル、オレイン酸イソプロピル、ミリスチン酸エチル、またはミリスチン酸イソプロピル；

(c) おおよそ 0.05 ~ 0.8 重量% のポリソルベート 20；および

(d) 水性担体

を含む注射可能な医薬組成物である。

【0092】

ある実施形態において、該注射可能な医薬組成物は、

(a) おおよそ 20 ~ 30 重量% のアリピラゾール、またはオランザピン、または式 I、式 II、式 III、式 IV、式 V、式 VI の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物；

(b) おおよそ 0.2 ~ 1 重量% の  $C_{10-20}$  脂肪酸  $C_{1-6}$  アルキルエステル、例えばオレイン酸エチル、オレイン酸イソプロピル、ミリスチン酸エチル、またはミリスチン酸イソプロピル；

(c) おおよそ 0.1 ~ 0.3 重量% のポリソルベート 20；および

(d) 水性担体

を含む。

【0093】

ある実施形態において、該注射可能な医薬組成物は、

(a) おおよそ 20 ~ 30 重量% のアリピラゾール、またはオランザピン、または式 I、式 II、式 III、式 IV、式 V、式 VI の化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物；

(b) おおよそ 0.2 ~ 1 重量% の  $C_{10-20}$  脂肪酸  $C_{1-6}$  アルキルエステル、例えばオレイン酸エチル、オレイン酸イソプロピル、ミリスチン酸エチル、またはミリスチン酸イソプロピル；

(c) おおよそ 0.2 重量% のポリソルベート 20；および

(d) 水性担体

を含む。

【0094】

10

20

30

40

50

本発明で提供され、上記で提供される他の態様に加え、本発明で提供されるのは、

- (a) おおよそ 15 ~ 35 重量%のアリピラゾール、化合物 A - 4、または化合物 A - 7 ;
  - (b) おおよそ 0.2 ~ 1 重量%の C<sub>10</sub> - 20 脂肪酸 C<sub>16</sub> アルキルエステル、例えばオレイン酸エチル、オレイン酸イソプロピル、ミリスチン酸エチル、またはミリスチン酸イソプロピル ;
  - (c) おおよそ 0.05 ~ 0.8 重量%のポリソルベート 20 ; および
  - (d) 水性担体
- を含む注射可能な医薬組成物である。

【0095】

10

ある実施形態において、該注射可能な医薬組成物は、

- (a) おおよそ 15 ~ 35 重量%のアリピラゾール、化合物 A - 4、または化合物 A - 7 ;
  - (b) おおよそ 0.2 ~ 1 重量%の C<sub>10</sub> - 20 脂肪酸 C<sub>16</sub> アルキルエステル、例えばオレイン酸エチル、オレイン酸イソプロピル、ミリスチン酸エチル、またはミリスチン酸イソプロピル ;
  - (c) おおよそ 0.1 ~ 0.3 重量%のポリソルベート 20 ; および
  - (d) 水性担体
- を含む。

【0096】

20

ある実施形態において、該注射可能な医薬組成物は、

- (a) おおよそ 15 ~ 35 重量%のアリピラゾール、化合物 A - 4、または化合物 A - 7 ;
  - (b) おおよそ 0.2 ~ 1 重量%の C<sub>10</sub> - 20 脂肪酸 C<sub>16</sub> アルキルエステル、例えばオレイン酸エチル、オレイン酸イソプロピル、ミリスチン酸エチル、またはミリスチン酸イソプロピル ;
  - (c) おおよそ 0.2 重量%のポリソルベート 20 ; および
  - (d) 水性担体
- を含む。

【0097】

30

別の態様では、本発明で提供されるのは、

- (a) おおよそ 20 ~ 30 重量%のアリピラゾール、化合物 A - 4、または化合物 A - 7 ;
  - (b) おおよそ 0.2 ~ 1 重量%の C<sub>10</sub> - 20 脂肪酸 C<sub>16</sub> アルキルエステル、例えばオレイン酸エチル、オレイン酸イソプロピル、ミリスチン酸エチル、またはミリスチン酸イソプロピル ;
  - (c) おおよそ 0.05 ~ 0.8 重量%のポリソルベート 20 ; および
  - (d) 水性担体
- を含む注射可能な医薬組成物である。

【0098】

40

ある実施形態において、該注射可能な医薬組成物は、

- (a) おおよそ 20 ~ 30 重量%のアリピラゾール、化合物 A - 4、または化合物 A - 7 ;
  - (b) おおよそ 0.2 ~ 1 重量%の C<sub>10</sub> - 20 脂肪酸 C<sub>16</sub> アルキルエステル、例えばオレイン酸エチル、オレイン酸イソプロピル、ミリスチン酸エチル、またはミリスチン酸イソプロピル ;
  - (c) おおよそ 0.1 ~ 0.3 重量%のポリソルベート 20 ; および
  - (d) 水性担体
- を含む。

【0099】

50

ある実施形態において、該注射可能な医薬組成物は、

( a ) おおよそ 2 0 ~ 3 0 重量 % のアリピプラゾール、化合物 A - 4、または化合物 A - 7 ;

( b ) おおよそ 0 . 2 ~ 1 重量 % の C<sub>10</sub> - <sub>20</sub> 脂肪酸 C<sub>16</sub> アルキルエステル、例えばオレイン酸エチル、オレイン酸イソプロピル、ミリスチン酸エチル、またはミリスチン酸イソプロピル ;

( c ) おおよそ 0 . 2 重量 % のポリソルベート 2 0 ; および

( d ) 水性担体  
を含む。

【 0 1 0 0 】

10

本発明で提供され、上記で提供される他の態様に加え、本発明で提供されるのは、

( a ) おおよそ 1 5 ~ 3 5 重量 % のアリピプラゾール、化合物 A - 4、または化合物 A - 7 ;

( b ) おおよそ 0 . 2 ~ 1 重量 % のオレイン酸エチルまたはミリスチン酸イソプロピル ;

( c ) おおよそ 0 . 0 5 ~ 0 . 8 重量 % のポリソルベート 2 0 ; および

( d ) 水性担体  
を含む注射可能な医薬組成物である。

【 0 1 0 1 】

20

ある実施形態において、該注射可能な医薬組成物は、

( a ) おおよそ 1 5 ~ 3 5 重量 % のアリピプラゾール、化合物 A - 4、または化合物 A - 7 ;

( b ) おおよそ 0 . 2 ~ 1 重量 % のオレイン酸エチルまたはミリスチン酸イソプロピル ;

( c ) おおよそ 0 . 1 ~ 0 . 3 重量 % のポリソルベート 2 0 ; および

( d ) 水性担体  
を含む。

【 0 1 0 2 】

ある実施形態において、該注射可能な医薬組成物は、

( a ) おおよそ 1 5 ~ 3 5 重量 % のアリピプラゾール、化合物 A - 4、または化合物 A - 7 ;

( b ) おおよそ 0 . 2 ~ 1 重量 % のオレイン酸エチルまたはミリスチン酸イソプロピル ;

( c ) おおよそ 0 . 2 重量 % のポリソルベート 2 0 ; および

( d ) 水性担体  
を含む。

【 0 1 0 3 】

別の態様では、本発明で提供されるのは、

( a ) おおよそ 2 0 ~ 3 0 重量 % のアリピプラゾール、化合物 A - 4、または化合物 A - 7 ;

( b ) おおよそ 0 . 2 ~ 1 重量 % のオレイン酸エチルまたはミリスチン酸イソプロピル ;

( c ) おおよそ 0 . 0 5 ~ 0 . 8 重量 % のポリソルベート 2 0 ; および

( d ) 水性担体  
を含む注射可能な医薬組成物である。

【 0 1 0 4 】

ある実施形態において、該注射可能な医薬組成物は、

( a ) おおよそ 2 0 ~ 3 0 重量 % のアリピプラゾール、化合物 A - 4、または化合物 A - 7 ;

( b ) おおよそ 0 . 2 ~ 1 重量 % のオレイン酸エチルまたはミリスチン酸イソプロピル

50

;

(c) おおよそ 0.1 ~ 0.3 重量% のポリソルベート 20 ; および

(d) 水性担体

を含む。

【0105】

ある実施形態において、該注射可能な医薬組成物は、

(a) おおよそ 20 ~ 30 重量% のアリピプラゾール、化合物 A - 4、または化合物 A - 7 ;

(b) おおよそ 0.2 ~ 1 重量% のオレイン酸エチルまたはミリスチン酸イソプロピル ;

(c) おおよそ 0.2 重量% のポリソルベート 20 ; および

(d) 水性担体

を含む。

【0106】

抗精神病薬

上述したように、本発明で提供する医薬組成物は、対象への抗精神病薬剤の投与に有用である。本明細書で使用される、「抗精神病薬」という語は、精神病治療に使用される全ての製剤をいう。抗精神病薬は、広範囲の他の診断に伴う精神病に対処するためにも使用されるが、抗精神病薬が処方される通常の状態としては、統合失調症、躁病、および妄想性障害を挙げられる。抗精神病薬は、また、(精神病の症状を呈しないときでさえ、) 双極性障害の治療に適した気分安定剤としても作用する。本発明で提供する医薬組成物は、特に、水不溶性抗精神病薬を注射可能な組成物に製剤化するのに有用である。

【0107】

本明細書に記載の医薬組成物は、水不溶性抗精神病薬の投与に有用である。本明細書で使用される、水不溶性抗精神病薬は、多量の水に、100%未満のある程度溶解するものである。「水不溶性」という語は、必ずしも、完全にまたは100%水不溶性を意味するものではない。ある特定の実施形態では、水不溶性材料は、50%未満のある程度溶解する。他の実施形態では、水不溶性材料は、10%未満のある程度溶解する。特定の実施形態では、水不溶性材料は、1%未満のある程度溶解する。「水不溶性」という語は、米国薬局方に規定された溶解性を参照することができる。

【0108】

ひとつの実施形態では、該医薬組成物の抗精神病薬剤は、アリピプラゾールである。アリピプラゾール原体は、アリピプラゾール(結晶形、非晶質形、もしくはアモルファス形)、アリピプラゾール塩、アリピプラゾール溶媒和物(エタノール付加物、水和物を含む)、または他のアリピプラゾール多形体を含む、から主に成る、または、から成ることができる。好ましい塩としては、水性媒体に不溶な塩を挙げられる。塩酸塩および様々な薬剂的に許容なカルボン酸塩などの医薬の塩が適する。

【0109】

アリピプラゾール原体は、また、アリピプラゾールプロドラッグを含有することもできる。「プロドラッグ」という語は、当該技術分野で承認されおり、生理的条件下、活性化化合物、例えば、本明細書に記載のもの、に転換する化合物を包含することを目的とする。プロドラッグをつくる通常の方法は、所望の化合物を提供する生理的条件下で、加水分解または別の方法で開裂する部分を選択する。他の実施形態では、該プロドラッグは、宿主動物の酵素活性により転換する。

【0110】

該医薬組成物に使用することができる好ましいアリピプラゾールプロドラッグとしては、米国特許公開第 2011/0003828 号が挙げることができ、これは、その内容全体が参照により、本明細書に組み込まれる。

【0111】

特定の実施形態では、アリピプラゾールプロドラッグは、式(I)または式(II)の

10

20

30

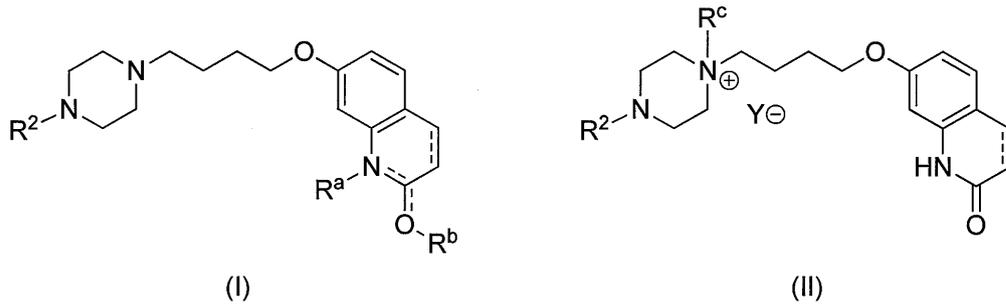
40

50

化合物である：

【0112】

【化10】



10

【0113】

(式中、

$R^a$  は、存在しなく、 $R^b$  は、 $-CH_2OC(O)R^1$ 、 $-CH_2OC(O)OR^1$ 、 $-CH_2OC(O)N(R^1)_2$ 、もしくは $-C(O)R^1$ であり；

または

$R^b$  は、存在しなく、 $R^a$  は、 $-CH_2OC(O)R^1$ 、 $-CH_2OC(O)OR^1$ 、 $-CH_2OC(O)N(R^1)_2$ 、もしくは $-C(O)R^1$ であり；

$R^c$  は、 $-CH_2OC(O)R^1$ 、 $-CH_2OC(O)OR^1$ 、 $-CH_2OC(O)N(R^1)_2$ 、または $-C(O)R^1$ であり；

各々の $R^1$  は、水素、置換もしくは非置換脂肪族および置換もしくは非置換アリールからなる群から独立して選択され；ならびに

各々の $R^2$  は、置換もしくは非置換アリールおよび置換もしくは非置換ヘテロアリールから成る群から選択され；

$Y^-$  は、薬剂的に許容可能な対イオン；そして

【化11】

-----

30

は、一重結合または二重結合である。)

【0114】

適した対イオンとしては、例えば、塩素、臭素、ヨウ素、硫酸、リン酸、酢酸、安息香酸、酒石酸、クエン酸、プロピオン酸、グルコン酸、乳酸、マレイン酸、フマル酸、カンシル酸、グルセプト酸、メシル酸、ナプシル酸、パモ酸、有機カルボン酸の共役塩基等を挙げられる。

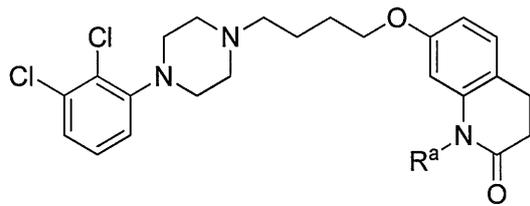
【0115】

式(I)のひとつの実施形態では、アリピプラゾールプロドラッグは、式(I')の化合物である；

【0116】

40

## 【化12】



(I')

10

(式中、

$R^a$  は、 $CH_2OC(O)R^1$  であり、 $R^1$  は、置換または非置換脂肪族から選択される。)

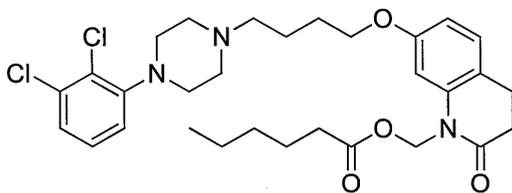
## 【0117】

式(I')の特定の実施形態では、 $R^1$  は、 $-CH_2OC(O)-(CH_2)_4CH_3$  (化合物A-4)である。式(I')の別の特定の実施形態では、 $R^1$  は、 $-CH_2OC(O)-(CH_2)_{10}CH_3$  (化合物A-7)である。化合物A-4およびA-7は、下記のように表される：

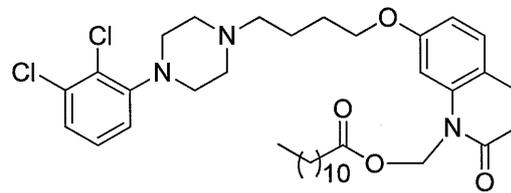
## 【0118】

## 【化13】

20



A-4



A-7

## 【0119】

30

別の実施形態では、該医薬組成物の抗精神薬製剤は、オランザピンである。オランザピン原体は、オランザピン(結晶形、非晶質形、もしくはアモルファス形)、オランザピン塩、オランザピン溶媒和物(例えば、エタノール付加物、水和物を含む)、または他のオランザピン多形体を含む、から主に成る、または、から成ることができる。好ましいオランザピン塩は、パモ酸オランザピンである。抗精神病薬製剤は、また、オランザピンプロドラッグであり得る。

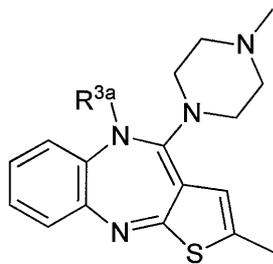
## 【0120】

オランザピン原体としては、また、式(III)、(IV)、または(V)のオランザピンプロドラッグであり得る：

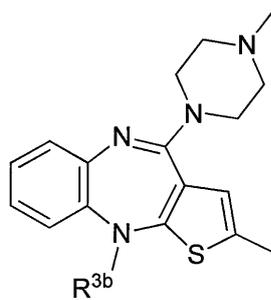
## 【0121】

40

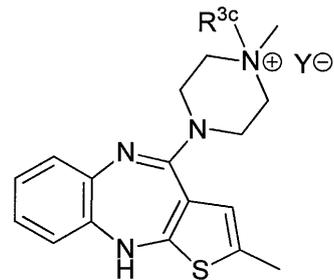
## 【化14】



(III)



(IV)



(V)

10

(式中、

$R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、および $R^{3c}$ は、独立して、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^1$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ 、または $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-\text{OC}(\text{O})(\text{G}^{12})_m\text{R}^6$ であり；

$\text{R}^1$ は、水素、置換もしくは非置換芳香族および置換もしくは非置換アリールからなる群から独立して選択され；

20

各々の $\text{R}^4$ および $\text{R}^5$ は、水素、 $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル、アリール、または置換アリールから独立して選択され；好ましくは、水素またはメチルであり；

$\text{G}^{12}$ は、 $\text{NH}$ 、 $\text{CH}_2$ 、 $-\text{S}-$ 、または $-\text{O}-$ から選択され；

$m$ は、0または1であり；

$\text{R}^6$ は、 $\text{C}_{13}-\text{C}_{26}$ -アルキル、置換 $\text{C}_{13}-\text{C}_{26}$ -アルキル、 $\text{C}_{13}-\text{C}_{26}$ -アルケニル、置換 $\text{C}_{13}-\text{C}_{26}$ -アルケニル、 $\text{C}_{13}-\text{C}_{26}$ -アルキニル、置換 $\text{C}_{13}-\text{C}_{26}$ -アルキニル、 $\text{C}_{13}-\text{C}_{26}$ -シクロアルキル、および置換 $\text{C}_{13}-\text{C}_{26}$ -シクロアルキル、アリール- $\text{C}_{13}-\text{C}_{26}$ -アルキル、置換アリール- $\text{C}_{13}-\text{C}_{26}$ -アルキル、 $\text{C}_1-\text{C}_{10}$ -アリール、置換 $\text{C}_1-\text{C}_{10}$ -アリール、ヘテロアリール- $\text{C}_{13}-\text{C}_{26}$ -アルキル、置換ヘテロアリール- $\text{C}_{13}-\text{C}_{26}$ -アルキル；任意置換 $\text{C}_{13}-\text{C}_{26}$ -アルキルアリール、任意置換 $\text{C}_{13}-\text{C}_{26}$ -アルケニルアリール、および任意置換 $\text{C}_{13}-\text{C}_{26}$ -アルキニルアリールから選択され；および

30

$\text{Y}^-$ は、薬剂的に許容可能な対イオンである。）

## 【0122】

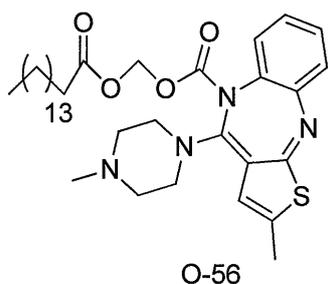
適した対イオンとしては、例えば、塩素、臭素、ヨウ素、硫酸、リン酸、酢酸、安息香酸、酒石酸、クエン酸、プロピオン酸、グルコン酸、乳酸、マレイン酸、フマル酸、カンシル酸、グルセプト酸、メシル酸、ナプシル酸、パモ酸、有機カルボン酸の共役塩基等を挙げられる。

式(III)のひとつの実施形態では、 $\text{R}^{3a}$ は、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ であり、 $\text{R}^6$ は、 $\text{C}_{13}-\text{C}_{26}$ -アルキルから選択される。式(III)の特定の実施形態では、 $\text{R}^{3a}$ は、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$  (化合物O-56)である。式(III)の別の特定の実施形態では、 $\text{R}^{3a}$ は、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$  (化合物O-111)である。式(III)の更に別の特定の実施形態では、 $\text{R}^{3a}$ は、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{18}\text{CH}_3$  (化合物O-112)である。化合物O-56、O-111およびO-112は、下記のように表される：

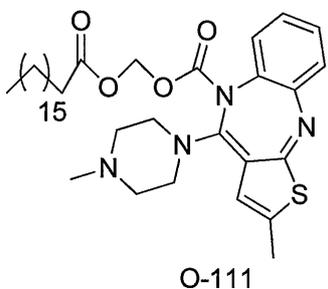
40

## 【0123】

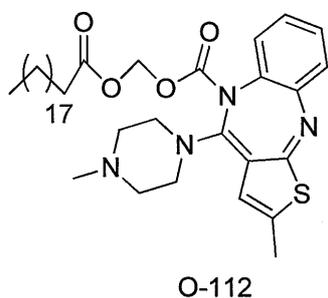
## 【化15】



10



20



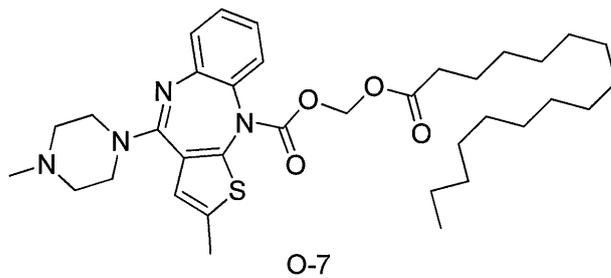
## 【0124】

30

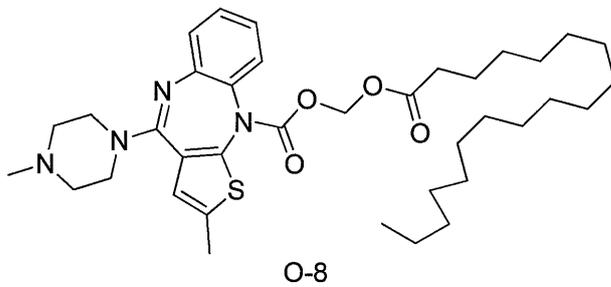
式(IV)のひとつの実施形態では、 $R^{3b}$ は、 $-C(O)OCH_2OC(O)R^6$ であり、 $R^6$ は、 $C_{13} \sim C_{26}$ -アルキルから選択される。式(IV)の特定の実施形態では、 $R^{3b}$ は、 $-C(O)OCH_2OC(O)(CH_2)_{14}CH_3$ (化合物O-7)である。式(IV)の別の特定の実施形態では、 $R^{3b}$ は、 $-C(O)OCH_2OC(O)(CH_2)_{16}CH_3$ (化合物O-8)である。式(IV)の更に別の特定の実施形態では、 $R^{3b}$ は、 $-C(O)OCH_2OC(O)(CH_2)_{18}CH_3$ (化合物O-9)である。化合物O-7、O-8およびO-9は、下記のように表される：

## 【0125】

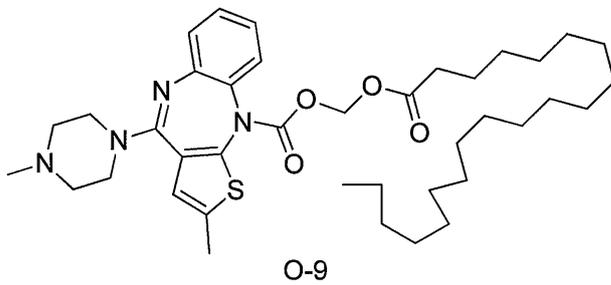
## 【化16】



10



20



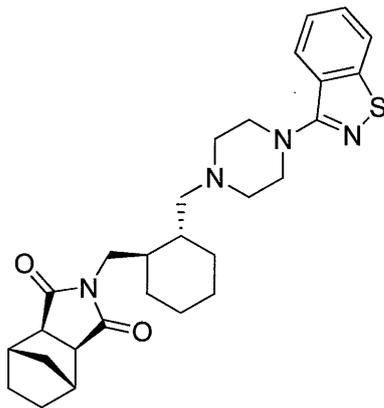
30

## 【0126】

別の実施形態では、該医薬組成物の抗精神病薬製剤は、ルラシドンである。ルラシドンは、統合失調症および双極性障害を含む様々な精神医学的障害の治療に有用である非定型精神病薬である。この化合物は、例えば、米国特許第5,532,372号に記載されており、これは、参照により本明細書に組み込まれる。ルラシドンは、化合物(3aR, 4S, 7R, 7aS) - 2 - [ ( (1R, 2R) - 2 - { [ 4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - ピペラジン - 1 - イル ] メチル } シクロヘキシル) メチル ] ヘキサヒドロ - 1H - 4, 7 - メタンイソインドール - 1, 3 - ジオンの一般名である：

## 【0127】

## 【化 17】



(VI)

10

## 【0128】

該ルラシドン原体は、ルラシドン遊離塩基（結晶形、非晶質形、もしくはアモルファス形）、ルラシドン塩、ルラシドン溶媒和物（例えば、エタノール付加物、水和物を含む）、または他のルラシドン多形体を含む、から主に成る、または、から成ることができる。該ルラシドン原体としては、また、該ルラシドンプロドラッグを挙げられる。

20

## 【0129】

従って、アリピプラゾール、またはオランザピン、または式 I、II、III、IV、V もしくは VI の化合物は、抗精神病薬剤として呼ぶことができる。

## 【0130】

「脂肪族基」または「脂肪族」は、飽和（例えば一重結合）またはひとつ以上の、例えば二重結合および/または三重結合である不飽和結合を含み得る非芳香族部分である。脂肪族基は、直鎖、分岐鎖または環状であり、炭素、水素、または任意にひとつ以上のヘテロ原子を含むことができ、置換または非置換であってよい。

## 【0131】

脂肪族基は、リンカーとして使用されるとき、好ましくは、約 1 個と約 24 個の間の原子、より好ましくは、約 4 個と約 24 個の間の原子、更により好ましくは、約 4 個と約 12 個の間の原子、より典型的には、約 4 個と約 8 個の間の原子を含む。脂肪族基を置換基として使用するとき、好ましくは約 1 個および約 30 個の間の原子数を含み、更に好ましくは約 4 個から約 19 個の間の原子数を含む。脂肪族炭化水素基に加えて、脂肪族基としては、例えば、ポリアルキレングリコールのようなポリアルコキシアルキル、ポリアミン、およびポリイミンなどを挙げられる。そのような脂肪族基は、更に置換されていてもよい。脂肪族基としては、本明細書に記載のアルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基、置換アルキニル基を挙げられると理解される。

30

## 【0132】

ある特定の実施形態では、本発明の脂肪族基は、5 ~ 11 個の炭素原子を含むアルキル鎖である。他の実施形態では、該脂肪族基は、15 ~ 19 個の炭素原子を含むアルキル鎖である。

40

## 【0133】

「アリアル」という語は、単独または組み合わせで、1つ、2つまたは3つの環、ここでこの環は、ペンダント型になって一緒に結合していてもよく、または縮合していてもよい環を含むカルボン酸芳香族系を意味する。「アリアル」という語は、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダンおよびビフェニルのような芳香族ラジカルを包含する。ある実施形態では、アリアルは、非置換またはハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、もしくは  $O-C_{1-6}$  アルキルにより 1 回以上、独立して置換されている。

50

## 【 0 1 3 4 】

「ヘテロアリール」という語は、不飽和ヘテロ環ラジカルを包含する。ヘテロアリールラジカルとしては、1～4個の窒素原子を含む不飽和3～6員ヘテロ単環基、例えば、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル（例えば、4H-1,2,4-トリアゾリル、1H-1,2,3-トリアゾリル、2H-1,2,3-トリアゾリル等）、テトラゾリル（例えば、1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリル等）等；1～5個の窒素原子を含む不飽和縮合ヘテロ環基、例えば、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニル（例えば、テトラゾロ[1,5-b]ピリダジニル等）等；酸素原子を含む不飽和3～6員ヘテロ単環基、例えば、ピラニル、フリル等；硫黄原子を含む3～6員不飽和ヘテロ単環基、例えば、チエニル等；1～2個の酸素原子および1～3個の窒素原子を含む不飽和3～6員ヘテロ単環基、例えば、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（例えば、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル等）等；1～2個の酸素原子および1～3個の窒素原子を含む不飽和縮合ヘテロ環基（例えば、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル等）；1～2個の硫黄原子および1～3個の窒素原子を含む3～6員不飽和ヘテロ単環基、例えば、チアゾリル、チアジアゾリル（例えば、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル等）等；1～2個の硫黄原子および1～3個の窒素原子を含む不飽和縮合ヘテロ環基（例えば、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル等）等を挙げられる。

10

20

## 【 0 1 3 5 】

「置換」という語は、これに限定されないが、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロサイクリル、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルチオアルキル、アリールチオアルキル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、アリールスルホニルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ハロアルキル、アミノ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルキルアミノアルキル、アリールアミノアルキル、アミノアルキルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルキル、アシル、アラルコキシカルボニル、カルボン酸、硫酸、スルホニル、ホスホン酸、アリール、ヘテロアリール、ヘテロサイクリック、および脂肪族を含む特定の置換基のラジカルにより、所与の構造中のひとつ以上の水素ラジカルが代替されることをいう。該置換基は、更に、置換され得ると理解される。

30

## 【 0 1 3 6 】

簡単にするために、初めから終わりまで、定義され参照される化学的部分は、一価の化学的部分（例えば、アルキル、アリール等）または当業者が周知の適切な構造的環境下における多価部分であり得る。例えば、「アルキル」部分は、一価ラジカル（例えば、 $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 -$ ）または、他の例では、二価の結鎖部分は、「アルキル」でよく、当業者であれば、用語「アルキレン」と等価である二価ラジカル（例えば、 $-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$ ）となるアルキルであると理解する。同様に、二価の部分が必要となり、「アルコキシ」、「アルキルアミノ」、「アリールオキシ」、「アルキルチオ」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「ヘテロサイクリック」、「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、「脂肪族」、または「シクロアルキル」であると定められる環境において、当業者であれば、用語「アルコキシ」、「アルキルアミノ」、「アリールオキシ」、「アルキルチオ」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「ヘテロサイクリック」、「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、「脂肪族」、または「シクロアルキル」は、対応する二価部分を意味すると理解する。

40

## 【 0 1 3 7 】

50

「化合物」という語は、本発明において、本発明に記載の式を有する化合物の薬剂的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、ラセミ体等を包含すると定義される。

【0138】

#### 治療方法

本発明における医薬組成物は、その必要性にある患者の様々な障害の治療に利用することができる。例えば、開示した組成物は、心臓バイパス手術および移植後の脳欠損、脳卒中、脳虚血、脊髄外傷、頭部外傷、周生期低酸素症、心停止、低血糖性神経損傷、認知症（AIDS - 誘発性認知症を含む）、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症、眼損傷、網膜症、認知障害、特発性および薬剤誘発パーキンソン病、筋肉痙攣および震えを含む筋痙直に関連した障害、てんかん、痙攣、長期てんかん重積症に続発する脳欠損、片頭痛（migraine）（片頭痛（migraine headache）を含む）、尿失禁、薬物耐性、薬物離脱（アヘン剤、ニコチン、タバコ製品、アルコール、ベンゾジアゼピン系薬剤、コカイン、鎮静剤、睡眠剤等の物質を含む）、精神病、統合失調症、不安症（全般性不安障害、パニック障害、社会恐怖症、強迫性障害、および外傷後ストレス障害（PTSD））、注意欠陥障害（ADD）、注意欠陥移動性障害（ADHD）、気分障害（うつ病、躁病、双極性障害を含む）、概日リズム障害（時差ボケおよび交代勤務を含む）、三叉神経痛、難聴、耳鳴、眼の黄斑変性、嘔吐、脳浮腫、疼痛（急性および慢性疼痛状態、激痛、難治性疼痛、神経因性疼痛、炎症痛、および外傷後疼痛を含む）、遅発性ジスキネジア、睡眠障害（過眠症を含む）、注意欠陥／移動性障害および行動障害のような障害から選択される状態を治療するために使用することができる。

10

20

【0139】

別の実施形態では、本発明において、狭心症、不整脈、および高血圧のような心障害および心血管障害の治療方法を、その治療を必要とする患者に、提供する。該方法は、本発明の組成またはその薬剂的に許容可能な塩の治療に有効な量を対象に投与することを含む。

【0140】

本発明は、更に、発熱、糖尿病、アレルギー、喘息、感染症、炎症、および潰瘍の治療であって、その治療を必要とする患者のそれらの治療に関し、本発明の組成物またはその薬剂的に許容可能な塩の治療に有効な量を対象に投与することを含む。

30

【0141】

本発明は、更に、本発明の組成を投与することを含む睡眠調節の治療に関する。睡眠調節としては、睡眠開始時間の短縮、平均睡眠期間（sleep bout）長の延長、および最大睡眠期間長の延長を挙げられる。

【0142】

特定の実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、対象の不安症、うつ病、双極性障害、自閉症関連刺激性、および急性躁病、統合失調症、および統合失調症様障害を含む精神病状態の治療に使用することができる。

【0143】

用語「治療した」、「治療すること」、または「治療」とは、精神病または関連した中枢神経系障害に伴う少なくともひとつの症状の減少または軽減することを包含する。疾病または状態に関連して使用される用語「治療した」、「治療すること」、または「治療」とは、その疾病または状態の発生を予防するまたは遅くするため、その進行を防ぐまたは遅くするため、その進行を停止するため、またはそれを排除するために、疾病または状態に介入することを意味する。

40

【0144】

本明細書で使用される、「調節」または「調節する」という語は、生物学的作用、特に、注射部位反応に伴う生物学的作用を変化させる効果をいう。

【0145】

「対象」という語は、動物を含むことを意図し、動物は、これに限定されないが、急性

50

躁病を含む精神病状態、統合失調症または統合失調症様障害、双極性障害、不安症およびうつ病を含む精神病または関連する中枢神経系障害に伴う認知症を患うまたは苦しむことが可能である。対象の例としては、ヒト、イヌ、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、ネズミ、ウサギ、ラット、および遺伝形質転換性非ヒトの動物など哺乳動物を挙げられる。ある特定の実施形態では、該対象としては、本明細書に記載の任意の疾病を患う、患う危険性がある、または潜在的に患う可能性があるヒトなどのヒトを挙げられる。

【0146】

「約」または「おおよそ」という語は、通常、所与の値または範囲の20%以内、より好ましくは10%以内、更に好ましくは5%以内を意味する。あるいは、特に生物学的系においては、「約」という語は、約1ログ以内（例えば、1桁分）、好ましくは、所与の値の2倍以内を意味する。

10

【0147】

ひとつの実施形態では、本発明において提供する医薬組成物を使用する対象に製剤の治療に有効な量を与えられる。「治療に有効な量」という語は、更に、任意の要因または臨床症状を結果として改善する量と定義されることになる。実際の投与量は、各々の患者により変わり得、必ずしも、全ての疾病の症状を完全に取り除くことを示すわけではない。抗精神病薬の場合、精神病の症状の悪化および寛解維持の管理が、精神療法の主目標であり、特定の疾病に適切な製剤および用量の選択が、製剤に起因する有害事象を最小限に抑えながら、これらの目標とバランスを取る。

【0148】

20

本明細書に記載の治療に使用される組成物の治療に有効な量は、当業者のように、担当診断医によって、従来技術を使用および類似の環境下で得られる結果の観察により、容易に決定することができる。治療に有効な用量を決定するとき、多くの因子が担当医によって考慮され、これに限定されないが、該因子として、哺乳動物種；その大きさ、年齢、および健康状態；特異的関連疾患；疾病の程度または関連度または重症度；それぞれの患者の応答；投与した特定の化合物；投与方法；投与した製剤の生物学的利用能特性；選択した用法；併用処方の使用；および他の関連環境を挙げられる。

【0149】

本明細書に記載の治療に使用する化合物の好ましい適用量は、約1mg台～約600mgであり、好ましくは、全活性として、約3、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、90、95、100、120、140、160、180、200、220、240、260、280、300、320、340、360、380、400、420、440、460、480、500、520、540、560、580～約600mgである。投与計画は、治療応答を最大限に提供するために調整され得る。例えば、投与は、毎日1～3回を1日～数日、数週、数か月の期間、および数年もの期間でさえあり得、患者の一生でさえあってもよい。事実上、本明細中に記載の治療に使用する任意の所与の組成物の単位用量は、臨床医の判断、患者の必要性などに依り、様々な投与計画で投与することができる。特定の投与計画は、当業者に周知であり、常法で実験的に決定することもできる。例示的投与計画としては、1日に5回、1日に4回、1日に3回、1日に2回、1日に1回、隔日毎、週に3回、週に2回、週に1回、月に2回、月に1回などの投与を挙げられるが、これらに限定されない。本発明で提供される単位用量製剤は、アリピプラゾール、式Iの化合物、または式IIの化合物を約60～約800mg（アリピプラゾール塩基当量）の範囲で含有することができる。本発明で提供される単位用量製剤は、オランザピン、式IIIの化合物、式IVの化合物、または式Vの化合物を40～約500mg（オランザピン塩基当量）の範囲で含有することができる。本発明で提供される単位用量製剤は、式VIの化合物を160～約1000mg（ルラシドン塩基当量）の範囲で含有することができる。

30

40

【0150】

選択した投与方法に従った好ましい量は、当業者により決定することができる。医薬組成物は、当業者に周知の技術を利用して製造することができる。通常、該化合物の治療に

50

有効な量を、薬剂的に許容可能な担体と混合する

【0151】

本発明の実例

本発明を、更に、次に示す実施例および仮想例によって例示する。これらの実施例および仮想例により、更に限定されるものと解釈すべきではない。

【実施例1】

【0152】

抗精神病薬製剤の処方最適化

表1に示すように、 $C_{10-20}$ 脂肪酸 $C_{16}$ アルキルエステル、例えばオレイン酸エチル、オレイン酸イソプロピル、ミリスチン酸エチル、またはミリスチン酸イソプロピル(0.2~0.5%)およびポリソルベート20(0.2%)の添加は、層の高さに影響する(一定量の薬剤投入=21.9wt%(180mg/mL アリピプラゾール))。

【0153】

【表1】

実験			層の高さ/24 時間後の全高	ポリソルベート20のみの 試料5に対する層の高さの 増減パーセン ト
1	6.0 mg オレイン酸エチル	0.2%ポリソルベート20/0.2%オレイン酸エチル	0.796	+153%
2	15.1 mg オレイン酸エチル	0.2%ポリソルベート20/0.5%オレイン酸エチル	0.779	+147%
3	6.2 mg ミリスチン酸イソプロピル	0.2% ポリソルベート20/0.2% ミリスチン酸イソプロピル	0.755	+140%
4	15.0 mg ミリスチン酸イソプロピル	0.2% ポリソルベート20/0.5% ミリスチン酸イソプロピル	0.846	+169%
5(対照)	油性賦形剤を添加せず	0.2%ポリソルベート20	0.815	--

10

20

30

40

50

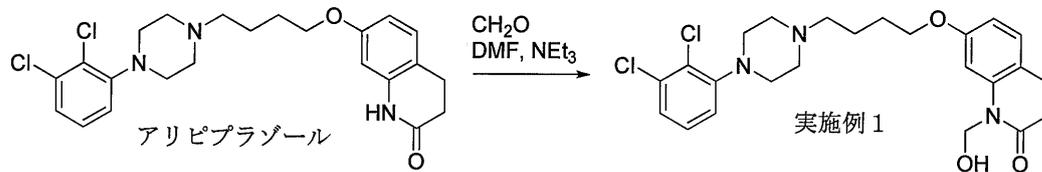
## 【実施例 2】

【0154】

プロドラッグ合成方法

アリピプラゾールプロドラッグの合成

【化18】



10

【0155】

化合物 A - 1 : 7 - ( 4 - ( 4 - ( 2 , 3 - ジクロロフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ) ブトキシ ) - 1 - ( ヒドロキシメチル ) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 ( 1 H ) - オン  
アリピプラゾール ( 20 g 、 45 mmol ) 、 トリエチルアミン ( 1 mL 、 7.1 mmol ) 、 ホルムアルデヒド ( 37% 水溶液 、 70 mL ) 、 およびジメチルホルムアミド ( 200 mL ) の混合物を 80 に 20 時間加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチル ( 400 mL ) で希釈して、水 / 食塩水 ( 1 : 1 、 500 mL で 3 回 ) で洗浄した。有機相を  $MgSO_4$  で乾燥し、ろ過後、真空中で蒸発乾固して、白色固体のヘミアミナル体の A - 1 ( 18.6 g 、 25% のアリピプラゾールを含有、A - 1 に基づいた収率 65% ) を得た。

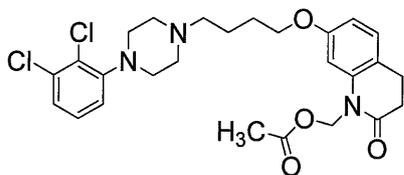
20

【0156】

化合物 1 : 酢酸 ( 7 - ( 4 - ( 4 - ( 2 , 3 - ジクロロフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ) ブトキシ ) - 2 - オキシ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 ( 2 H ) - イル ) メチル

【0157】

【化19】



30

【0158】

化合物 A - 1 ( 50.63 g 、 0.105 mol ) の無水テトラヒドロフラン ( THF 、 80 mL ) 中溶液を無水酢酸 ( 15.3 mL 、 0.16 mol ) で処理させ、60 で 2.0 時間加熱した ( 油浴 ) 。上記溶液に、トリエチルアミン ( 2.0 mL 、 0.014 mol ) を添加し、60 で 16 時間攪拌した。ロータリーエバポレーターを使用して溶媒除去した。得られた粗混合物に、酢酸エチル ( 150 mL ) およびヘプタン ( 50 mL ) を添加した。その溶液を  $NaHCO_3$  ( 5% 水溶液 、 250 mL ) で洗浄した。二層に分離後、水層の pH を 7 より高くなるように調製した。その水層を更に有機混合液を使って抽出した。その有機層を分離して、5%  $NaHCO_3$  水溶液、次いで、脱塩水、および食塩水で洗浄した。その溶液を無水  $MgSO_4$  で乾燥し、ろ過後、真空中で蒸発させた。得られた生成物を、溶出液としてエタノール : 酢酸エチル ( 5 : 95 ) を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。所望の生成物を含む画分をひとつに合わせ、d - 酒石酸 ( 12.5 g を 60 : 5 のエタノール : 水に溶解した ) を添加して、所望の生成物の沈殿物を得た ( 48.78 g 、 収率 89% ) 。<sup>1</sup>H NMR (  $CDCl_3$  、 300 MHz ) 1.73 ( m 、 2 H ) 、 1.84 ( m 、 2 H ) 、 2.12 ( s 、 3 H ) 、 2.5

40

50

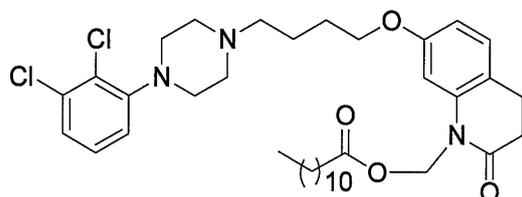
0 (t、2 H)、2.68 (m、6 H)、2.87 (dd、2 H)、3.08 (m、4 H)、3.98 (t、2 H)、5.91 (s、2 H)、6.59 (m、2 H)、6.96 (dd、1 H)、7.08 (dd、1 H)、7.15 (m、2 H)。

【0159】

化合物 A - 7 : ドデカン酸 (7 - (4 - (4 - (2, 3 - ジクロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ブトキシ) - 2 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) メチル

【0160】

【化20】



10

【0161】

化合物 A - 7 を化合物 I と同様な方法で合成した。所望の生成物は、結晶性固体として単離した (0.3 g、収率 21%)。分子量をマスペクトロメーター分析により確認した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>、300 MHz) 0.87 (t、3 H)、1.24 (m、16 H)、1.62 (m、2 H)、1.83 (m、2 H)、1.86 (m、2 H)、2.36 (t、2 H)、2.49 (t、2 H)、2.68 (m、6 H)、2.86 (dd、2 H)、3.08 (m、4 H)、3.97 (t、2 H)、5.91 (s、2 H)、6.59 (m、2 H)、6.96 (dd、1 H)、7.07 (dd、1 H)、7.14 (m、2 H)。

20

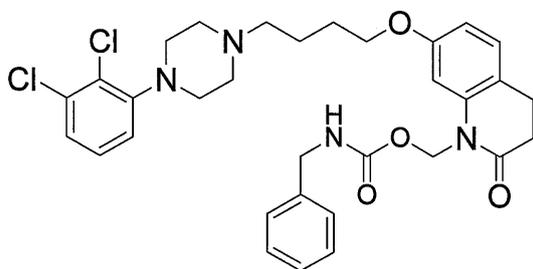
【0162】

化合物 A - 28 : ベンジルカルバミン酸 (7 - (4 - (4 - (2, 3 - ジクロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ブトキシ) - 2 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) メチル

30

【0163】

【化21】



40

【0164】

ヘミアミンール A 1 (4 g、8.4 mmol)、4 - ジメチルアミノピリジン (0.15 g、1.3 mmol)、およびトリエチルアミン (1.1 mL、7.5 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 中溶液に、ベンジルイソシアネート (1.03 mL、8.3 mmol) を添加し、反応混合物を 24 時間攪拌した。それから、反応混合物を 35 °C で 20 時間加熱し、冷却して、水/食塩水 (1 : 1、50 mL) で洗浄した。有機相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過後、真空で蒸発させた。残渣を酢酸エチル : ジクロロメタン : メタノール (1 : 1 : 0.1) で溶出する、シリカ上のクロマトグラフィーで更に精製し、白っぽい泡状の所望の生成物を得た (530 mg、収率 14%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>

50

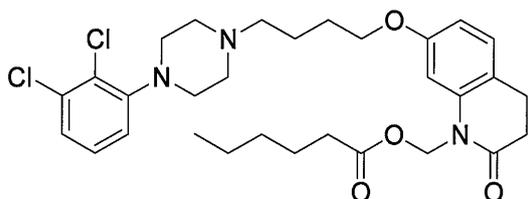
、300 MHz) 1.58 - 1.88 (m, 4H)、2.48 (t, 2H)、2.60 - 2.72 (m, 6H)、2.85 (m, 2H)、3.00 - 3.12 (m, 4H)、3.96 (t, 2H)、4.40 (d, 2H)、5.13 (NH)、5.96 (s, 2H)、6.58 (dd, 1H)、6.79 (d, 1H)、6.92 - 6.98 (m, 1H)、7.04 (d, 2H)、7.12 - 7.16 (m, 1H)、7.23 - 7.35 (m, 6H); m/z (M<sup>+</sup>H) 611.12 および 613.10。

【0165】

化合物 A - 4 : ヘキサン酸 (7 - (4 - (4 - (2, 3 - ジクロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) プトキシ) - 2 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2H) - イル) メチル

【0166】

【化22】



【0167】

化合物 A - 4 を化合物 A - 28 と同様な方法で合成した。所望の生成物は、黄色固体として単離した (3.69 g、収率 87%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>、300 MHz) 0.78 (t, 3H)、1.11 - 1.28 (m, 4H)、1.40 - 1.78 (m, 6H)、2.20 - 2.40 (m, 4H)、2.40 - 2.60 (m, 6H)、2.73 - 2.81 (m, 2H)、2.85 - 3.00 (m, 4H)、3.88 - 4.00 (m, 2H)、5.75 - 5.83 (m, 2H)、6.55 - 6.62 (m, 2H)、7.03 - 7.12 (m, 2H)、7.20 - 7.26 (m, 2H)。m/z (M<sup>+</sup>H) 576.4 および 578.4。

【0168】

オランザピンプロドラッグ

2 - メチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 H - ベンゾ [ b ] チエノ [ 2 , 3 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 - カルボン酸クロロメチル [ A ] の合成

オランザピン (18.0 g、57.7 mmol) およびトリエチルアミン (16 mL、0.12 mol) のジクロロメタン (250 mL) 中溶液を 35 に温めて、透明な溶液が一旦形成されたら、反応液を 5 に冷やした。これに、クロロギ酸クロロメチル (7.6 mL、86.5 mmol) を 20 分以上かけて添加した。反応液を室温で 30 分間攪拌し、室温に温まるまで放置した。室温で 15 分後に、反応混合物をジクロロメタン (100 mL) で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (75 mL) および水 (350 mL) で洗浄した。有機相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過した。そのから、有機相を真空下 45 で、約 150 mL の体積になるまで濃縮した。その混合物を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、更に、約 20 ~ 30 mL になるまで、真空で蒸発させた。その混合物を室温に冷却して生じた固体の沈殿物をろ過し、酢酸エチルで洗浄した。35 で 90 分間真空乾燥した後、黄色固体の 2 - メチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 H - ベンゾ [ b ] チエノ [ 2 , 3 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 - カルボン酸クロロメチル [ A ] (17.1 g、73%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.62 - 7.14 (4H、m)、6.27 - 6.22 (1H、m)、5.84 - 5.69 (1H、m)、5.47 - 5.23 (1H、m)、3.89 - 3.63 (4H、m)、2.66 - 2.22 (10H、m)。

【0169】

脂肪族カルボン酸で置換した [ A ] 由来化合物の合成の一般的方法

2 - メチル - 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 5 H - ベンゾ [ b ] チエノ [ 2 , 3 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 - カルボン酸クロロメチル [ A ] ( 1 当量 ) のジメチルホルムアミド ( [ A ] 1 g 当たり 1 3 m L ) 中溶液に炭酸セシウム ( 1 当量 ) および適切な脂肪族カルボン酸 ( 2 当量 ) を添加した。反応混合物を、出発物質 [ A ] が消費されるまで ( 出発物質の減少は T L C で判断 )、6 0 ° で 2 ~ 6 時間加熱した。反応混合物を冷却し、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 ( [ A ] 1 g 当たり 5 0 m L ) およびジエチルエーテル ( [ A ] 1 g 当たり 7 5 m L ) で希釈した。1 5 分間攪拌した後、混合物をセライトに通してろ過し、有機相を分離した。これを、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、蒸発させた。残渣を、3 0 % T H F の E t O A c 溶液を溶出液として、シリカのカラムクロマトグラフィーにより精製して、画分を含む生成物をひとつに合わせて、蒸発させた。残渣をヘキサンから同時蒸発させた。

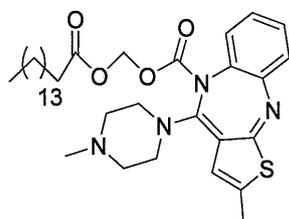
10

【 0 1 7 0 】

化合物 O - 5 6 : 2 - メチル - 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 5 H - ベンゾ [ b ] チエノ [ 2 , 3 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 - カルボン酸 ( パルミトイルオキシ ) メチル

【 0 1 7 1 】

【 化 2 3 】



20

【 0 1 7 2 】

6 0 ° で 1 日間加熱することを除いて、上記の方法で、黄色油状の 2 - メチル - 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 5 H - ベンゾ [ b ] チエノ [ 2 , 3 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 - カルボン酸 ( パルミトイルオキシ ) メチルを得た ( 1 . 5 1 g、7 5 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z、C D C l<sub>3</sub> ) 7 . 6 2 - 7 . 5 5 ( 1 H、m)、7 . 4 5 - 7 . 2 1 ( 2 H、m)、7 . 1 7 - 7 . 0 8 ( 1 H、m)、6 . 2 6 - 6 . 2 0 ( 1 H、m)、5 . 6 6 - 5 . 3 5 ( 2 H、m)、3 . 9 0 - 3 . 7 9 ( 2 H、m)、3 . 6 8 - 3 . 5 4 ( 2 H、m)、2 . 4 7 - 2 . 4 5 ( 4 H、m)、2 . 3 3 - 2 . 2 4 ( 8 H、m)、1 . 6 1 - 1 . 5 0 ( 2 H、m)、1 . 3 5 - 1 . 1 5 ( 2 4 H、m)、0 . 9 2 - 0 . 8 1 ( 3 H、m)。

30

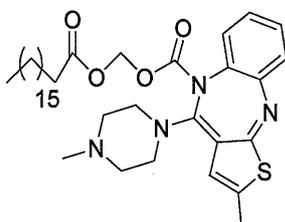
【 0 1 7 3 】

化合物 O - 1 1 1 : 2 - メチル - 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 5 H - ベンゾ [ b ] チエノ [ 2 , 3 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 - カルボン酸 ( ステアロイルオキシ ) メチル

40

【 0 1 7 4 】

【 化 2 4 】



50

## 【0175】

上記の方法で、黄色油状の2-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5H-ベンゾ[b]チエノ[2,3-e][1,4]ジアゼピン-5-カルボン酸(ステアロイルオキシ)メチルを得た(1.51g、75%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.63-7.54(1H、m)、7.46-7.37(1H、m)、7.36-7.26(1H、m)、7.18-7.07(1H、m)、6.28-6.19(1H、m)、5.67-5.56(1.5H、m)、5.38-5.34(1H、m)、3.91-3.78(2H、m)、3.69-3.54(2H、m)、2.50-2.40(4H、m)、2.31-2.24(6H、m)、1.61-1.50(2H、s)、1.34-1.20(30H、m)、0.87(3H、t)。[M+H]<sup>+</sup> = 653.14。

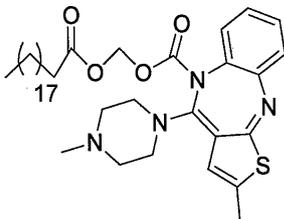
10

## 【0176】

化合物O-112: 2-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5H-ベンゾ[b]チエノ[2,3-e][1,4]ジアゼピン-5-カルボン酸(イコサノイルオキシ)メチル

## 【0177】

## 【化25】



20

## 【0178】

上記の方法で、黄色油状の2-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5H-ベンゾ[b]チエノ[2,3-e][1,4]ジアゼピン-5-カルボン酸(イコサノイルオキシ)メチルを得た(1.51g、75%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.63-7.54(1H、m)、7.46-7.37(1H、m)、7.36-7.26(1H、m)、7.18-7.07(1H、m)、6.28-6.19(1H、m)、5.67-5.57(1.5H、m)、5.37-5.34(1H、m)、3.90-3.78(2H、m)、3.69-3.53(2H、m)、2.49-2.40(4H、m)、2.32-2.24(6H、m)、1.61-1.50(2H、s)、1.34-1.20(34H、m)、0.87(3H、t)。[M+H]<sup>+</sup> = 681.19。

30

## 【0179】

化合物7~9の合成の一般的方法

2-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-10H-ベンゾ[b]チエノ[2,3-e][1,4]ジアゼピン-10-カルボン酸クロロメチル[C]

40

-78 のオランザピン(5.0g、16mmol)のテトラヒドロフラン(50mL)中溶液に、テトラメチルエチレンジアミン(2.4mL、16mmol)を添加し、次いで、2M n-BuLiヘキサン(8.0mL、16mmol)を5分以上かけて添加した。反応混合物を15分間攪拌し、それから、クロロギ酸クロロメチル(2.1mL、24mmol)を添加し、その反応混合物を更に30分間攪拌した。それから、反応混合物を室温に温めて、1時間攪拌して、水(50mL)で反応を停止した。この混合物を塩水(50mL)で希釈して、酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、蒸発させて、その残渣を更に0.2:1:1のメタノール/ジクロロメタン/酢酸エチルを溶出液としてシリカのカラムクロマトグラフィーにより精製し、2-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-10H-ベンゾ[b]チエノ[2,3-e]

50

[ 1 , 4 ] ジアゼピン - 10 - カルボン酸クロロメチル [ C ] を得た。 ( 5 . 6 g、<sup>1</sup>H NMR と LCMS による純度、ほぼ 50% ) これを、更に精製することなく、次の反応に直接使用した。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 7 . 02 - 7 . 30 ( 4 H、m )、6 . 45 ( 1 H、s )、5 . 78 - 5 . 92 ( 1 . 5 H、m )、5 . 52 - 5 . 60 ( 0 . 5 H、m )、3 . 50 - 3 . 70 ( 4 H、m )、2 . 35 - 2 . 55 ( 7 H、m )、2 . 32 ( 3 H、s )。 [ M + H ]<sup>+</sup> = 405 . 0。

【 0180 】

脂肪族カルボン酸で置換した [ C ] 由来化合物の合成の一般的方法

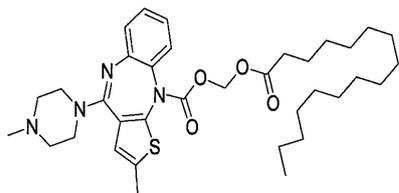
2 - メチル - 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 10 H - ベンゾ [ b ] チエノ [ 2 , 3 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 10 - カルボン酸クロロメチル ( C : 1 当量 ) のジメチルホルムアミド ( [ C ] 1 g 当たり 13 mL ) 中溶液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 1 当量 ) および適切な脂肪族カルボン酸 ( 2 当量 ) を添加した。反応混合物を、出発物質 [ A ] が消費されるまで ( 出発物質の減少は TLC で判断 )、65 °C で 2 ~ 6 時間加熱した。反応混合物を冷却し、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 ( [ C ] 1 g 当たり 50 mL ) および酢酸エチル ( [ C ] 1 g 当たり 75 mL ) で希釈した。15 分間攪拌した後、混合物をセライトに通してろ過し、有機相を分離した。これを、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、蒸発させた。残渣を、1 : 9 のメタノール / 酢酸エチルを溶出液として、シリカのカラムクロマトグラフィーにより更に精製して、画分を含む生成物を蒸発させた後、残渣をヘキサン ( 2 x 10 mL / g [ C ] ) で同時蒸発させた。

【 0181 】

化合物 O - 7 : 2 - メチル - 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 10 H - ベンゾ [ b ] チエノ [ 2 , 3 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 10 - カルボン酸 ( ヘキサデカノイルオキシ ) メチル

【 0182 】

【 化 26 】



【 0183 】

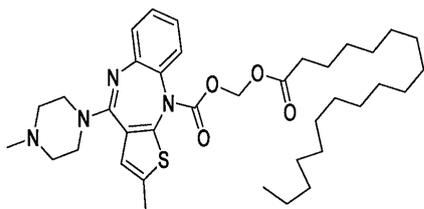
パルミチン酸および 1 . 0 g の中間体 [ C ] を用いて、上記一般的方法で合成し、淡黄色油状の 2 - メチル - 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 10 H - ベンゾ [ b ] チエノ [ 2 , 3 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 10 - カルボン酸 ( ヘキサデカノイルオキシ ) メチル ( 化合物 O - 7 ) を得た ( 1 . 60 g、収率 39% )。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 7 . 00 - 7 . 25 ( 4 H、m )、6 . 43 ( 1 H、s )、5 . 62 - 5 . 90 ( 2 H、m )、3 . 51 - 3 . 66 ( 4 H、m )、2 . 30 - 2 . 56 ( 10 H、m )、1 . 58 - 1 . 68 ( 2 H、m )、1 . 20 - 1 . 34 ( 26 H、m )、0 . 87 ( 3 H、t )。 [ M + H ]<sup>+</sup> = 625 . 07。

【 0184 】

化合物 O - 8 : 2 - メチル - 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 10 H - ベンゾ [ b ] チエノ [ 2 , 3 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 10 - カルボン酸 ( ステアロイルオキシ ) メチル

【 0185 】

## 【化 2 7】



## 【 0 1 8 6】

ステアリン酸および 2.8 g の中間体 [ C ] を用いて、上記一般的方法で合成し、淡黄色油状の 2 - メチル - 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 0 H - ベンゾ [ b ] チエノ [ 2 , 3 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 1 0 - カルボン酸 ( ステアロイルオキシ ) メチル ( 化合物 O - 8 ) を得た ( 1.44 g、収率 32% )。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 6.99 - 7.22 ( 4H、m )、6.43 ( 1H、s )、5.62 - 5.88 ( 2H、m )、3.51 - 3.66 ( 4H、m )、2.30 - 2.66 ( 10H、m )、1.55 - 1.70 ( 2H、m )、1.20 - 1.34 ( 30H )、0.87 ( 3H、t )。[ M + H ]<sup>+</sup> = 653.21。

10

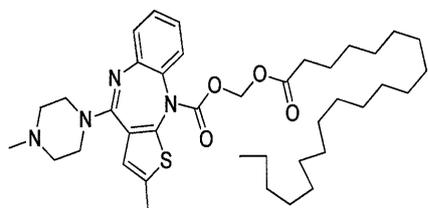
## 【 0 1 8 7】

化合物 O - 9 : 2 - メチル - 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 0 H - ベンゾ [ b ] チエノ [ 2 , 3 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 1 0 - カルボン酸 ( アラキドイルオキシ ) メチル

20

## 【 0 1 8 8】

## 【化 2 8】



30

## 【 0 1 8 9】

化合物 O - 9 は、上記一般的方法で合成でき、アラキシン酸および中間体 [ C ] を用いて、2 - メチル - 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 0 H - ベンゾ [ b ] チエノ [ 2 , 3 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 1 0 - カルボン酸 ( アラキドイルオキシ ) メチル ( 化合物 O - 9 ) を得た。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/20	(2006.01)	A 6 1 P 25/20
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24

- (72)発明者 マガリ・ビー・ヒッキー  
アメリカ合衆国・マサチューセッツ・0 2 4 5 1・ウォルサム・ウィンター・ストリート・8 5 2
- (72)発明者 ジュリアス・エフ・レメナー  
アメリカ合衆国・マサチューセッツ・0 2 4 5 1・ウォルサム・ウィンター・ストリート・8 5 2
- (72)発明者 ジェニファー・ヴェンダイヴァー  
アメリカ合衆国・マサチューセッツ・0 2 4 5 1・ウォルサム・ウィンター・ストリート・8 5 2

## 合議体

審判長 滝口 尚良  
審判官 光本 美奈子  
審判官 穴吹 智子

- (56)参考文献 国際公開第2 0 1 0 / 1 5 1 7 1 1 ( W O , A 1 )  
特開2 0 1 1 - 1 0 2 3 1 6 ( J P , A )  
特開2 0 1 0 - 2 4 8 2 5 8 ( J P , A )

## (58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)

A61K9/00-9/72, A61K47/00-47/48, A61K31/00-33/44  
J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 / J S T P l u s ( J D r e a m 3 )