

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6023082号  
(P6023082)

(45) 発行日 平成28年11月9日(2016.11.9)

(24) 登録日 平成28年10月14日(2016.10.14)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/5575 (2006.01)	A 6 1 K 31/5575
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24
C O 7 C 405/00 (2006.01)	C O 7 C 405/00 5 0 1

請求項の数 26 (全 28 頁)

(21) 出願番号	特願2013-549683 (P2013-549683)	(73) 特許権者	513186637
(86) (22) 出願日	平成24年1月24日(2012.1.24)		インセプタム リサーチ アンド セラピ
(65) 公表番号	特表2014-502974 (P2014-502974A)		ューティクス, インク.
(43) 公表日	平成26年2月6日(2014.2.6)		カナダ エル4ビー 1ビー9 オンタリ
(86) 国際出願番号	PCT/CA2012/050037		オ州 リッチモンド・ヒル ウェルハイム
(87) 国際公開番号	W02012/100347		・コート 30
(87) 国際公開日	平成24年8月2日(2012.8.2)	(74) 代理人	100082072
審査請求日	平成27年1月22日(2015.1.22)		弁理士 清原 義博
(31) 優先権主張番号	61/435,546	(72) 発明者	マストロナルディ, ファブリツィオ ジー
(32) 優先日	平成23年1月24日(2011.1.24)		.
(33) 優先権主張国	米国 (US)		カナダ エル6エー 4ビー9 オンタリ
			オ州 メープル ブルー・グラウス・ロード 26
		審査官	高橋 樹理
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 精神神経性の疾病を処置するためのプロスタグランジンを含む組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

双極性障害を有する被験体を処置するための薬剤の製造における、プロスタグランジン、そのエステル又はアミド、またはその薬学的に許容可能な塩を含む治療上有効な量の医薬組成物の使用であって、

プロスタグランジンは、プロパン - 2 - イル - ( Z ) - 7 - [ ( 1 R , 2 R , 3 R , 5 S ) - 3 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ヒドロキシ - 5 - フェニルペンチル ] シクロペンチル ] - ヘプト - 5 - エノアート ( ラタノプロスト )、プロパン - 2 - イル - ( Z ) - 7 - [ ( 1 R , 2 R , 3 R , 5 S ) - 3 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - [ ( E , 3 R ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ] プテ - 1 - エニル ] シクロペンチル ] - ヘプト - 5 - エノアート ( トラボプロスト )、( Z ) - 7 - [ ( 1 R , 2 R , 3 R ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - [ ( E ) - ( 3 S ) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オクテニル ] - 5 - オキソ - シクロペンチル ] - ヘプト - 5 - エン酸 ( P G E 2 )、( Z ) - 7 - [ ( 1 R , 2 R , 3 R , 5 S ) - 3 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - [ ( E ) - ( 3 S ) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オクテニル ] - シクロペンチル ] - 5 - ヘプテン酸 ( P G F 2 )、( Z ) - 7 - [ ( 1 R , 2 R , 3 R , 5 S ) - 3 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 3 - オキソデシル ) シクロペンチル ] - ヘプト - 5 - エン酸 ( ウノプロスト )、( Z ) - 7 - [ ( 1 R , 2 R , 3 R , 5 S ) - 3 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - [ ( E , 3 S ) - 3 - ヒドロキシ - 5 - フェニルペンタ - 1 - エニル ] シクロペンチル ] - N - エチル - ヘプト - 5 - エナミド ( ビマトプロスト )、( Z ) - 7 - [ ( 1 R , 2 R , 3 R , 5 S ) - 3 , 5

10

20

- ジヒドロキシ - 2 - [ ( E , 3 R ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ] プテ - 1 - エニル ] シクロペンチル ] - ヘプタ - 5 - エン酸 ( フルプロステノール )、 ( Z ) - 7 - [ ( 1 R , 3 R ) - 2 - [ ( E , 3 R ) - 3 - ヒドロキシ - 4 , 4 - ジメチルオクト - 1 - エニル ] - 3 - メチル - 5 - オキソシクロペンチル ] - ヘプト - 5 - エン酸 ( トリモプロスチル )、 ( Z ) - 7 - [ ( 1 R , 3 R , 5 S ) - 2 - [ ( E , 3 R ) - 4 - ( 3 - クロロフェノキシ ) - 3 - ヒドロキシブテ - 1 - エニル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシシクロペンチル ] - ヘプト - 5 - エン酸 ( クロプロステノール )、 ( Z ) ( - 7 - [ ( 1 S , 2 R , 3 R , 5 S ) - 2 - [ ( 2 S ) - 3 - ( 3 - クロロフェノキシ ) - 2 - ヒドロキシプロピル ] スルファニル - 3 , 5 - ジヒドロキシシクロペンチル ] - ヘプト - 5 - エン酸 ( ルプロスチオール )、 ( Z ) - 7 - [ ( 2 R ) - 3 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - [ ( E ) - 2 - [ 2 - ( フェノキシメチル ) - 1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル ] エテニル ] シクロペンチル ] - ヘプト - 5 - エン酸 ( エチプロストン )、 ( E ) - 7 - [ 3 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - [ ( E ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - チオフェン - 3 - イルオキシブテ - 1 - エニル ] シクロペンチル ] - ヘプト - 5 - エン酸 ( チアプロスト )、プロパン - 2 - イル - ( Z ) - 7 - [ ( 1 R , 2 R , 3 R , 5 S ) - 3 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 3 - オキソデシル ) シクロペンチル ] - ヘプト - 5 - エノアート ( イソプロピルウノプロストン )、 ( Z ) - 7 - [ ( 1 R , 2 R , 3 R ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - [ ( E , 3 R ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - ( フェノキシ ) プテ - 1 - エニル ] - 5 - オキソシクロペンチル ] - N - メチルスルホニルヘプト - 5 - エナミド ( スルプロストン )、メチル ( Z ) - 7 - [ ( 1 R , 3 R , 5 S ) - 2 - [ ( 3 S ) - 5 - シクロヘキシル - 3 - ヒドロキシペンタ - 1 - イニル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシシクロペンチル ] ヘプト - 5 - エノアート ( アルファプロストール )、およびメチル ( 2 Z , 5 Z ) - 7 - [ ( 2 R ) - 2 - [ ( E , 3 R ) - 4 - ( 3 - クロロフェノキシ ) - 3 - ヒドロキシブテ - 1 - エニル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシシクロペンチル ] ヘプタ - 2 , 5 - ジエノアート ( デルプロステネート ) からなる群から選択されることを特徴とする、使用。

10

20

## 【請求項 2】

薬剤が、約 1 p g / m l から約 1 0 n g / m l までの、プロスタグランジン、またはそのエステル又はアミドの安定状態の血漿濃度をもたらすのに十分な量での使用のために製剤されることを特徴とする、請求項 1 に記載の使用。

## 【請求項 3】

プロスタグランジン、そのエステル又はアミド、またはその薬学的に許容可能な塩は、重水素濃縮されることを特徴とする、請求項 1 に記載の使用。

30

## 【請求項 4】

プロスタグランジン、またはそのエステル又はアミドは、ニトロシル化されることを特徴とする、請求項 1 に記載の使用。

## 【請求項 5】

プロスタグランジン、またはそのエステル又はアミドは、プロパン - 2 - イル - ( Z ) - 7 - [ ( 1 R , 2 R , 3 R , 5 S ) - 3 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - [ ( 3 R ) - 3 - ヒドロキシ - 5 - フェニルペンチル ] シクロペンチル ] - ヘプト - 5 - エノアート ( ラタノプロスト ) であることを特徴とする、請求項 1 に記載の使用。

40

## 【請求項 6】

ラタノプロストは、約 0 . 0 0 0 0 1 % から約 0 . 2 % ( w / v ) までの濃度で医薬組成物中に存在することを特徴とする、請求項 5 に記載の使用。

## 【請求項 7】

ラタノプロストは、約 0 . 0 0 0 1 % から約 0 . 2 % ( w / v ) までの濃度で医薬組成物中に存在することを特徴とする、請求項 6 に記載の使用。

## 【請求項 8】

ラタノプロストは、約 0 . 0 0 1 % から約 0 . 2 % ( w / v ) までの濃度で医薬組成物中に存在することを特徴とする、請求項 7 に記載の使用。

## 【請求項 9】

50

ラタノプロストは、約0.001%から約0.02%(w/v)までの濃度で医薬組成物中に存在することを特徴とする、請求項8に記載の使用。

【請求項10】

プロスタグランジン、またはそのエステル又はアミドは、プロパン-2-イル-(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-ジヒドロキシ-2-[(E,3R)-3-ヒドロキシ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ブテ-1-エニル]シクロペンチル]-ヘプト-5-エノアート(トラボプロスト)であることを特徴とする、請求項1に記載の使用。

【請求項11】

トラボプロストは、約0.00001%から約0.2%(w/v)までの濃度で医薬組成物中に存在することを特徴とする、請求項10に記載の使用。

10

【請求項12】

トラボプロストは、約0.0001%から約0.2%(w/v)までの濃度で医薬組成物中に存在することを特徴とする、請求項11に記載の使用。

【請求項13】

トラボプロストは、約0.001%から約0.2%(w/v)までの濃度で医薬組成物中に存在することを特徴とする、請求項12に記載の使用。

【請求項14】

トラボプロストは、約0.001%から約0.02%(w/v)までの濃度で医薬組成物中に存在することを特徴とする、請求項13に記載の使用。

20

【請求項15】

プロスタグランジン、またはそのエステル又はアミドは、(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-ジヒドロキシ-2-[(E,3S)-3-ヒドロキシ-5-フェニルペンチ-1-エニル]シクロペンチル]-N-エチル-ヘプト-5-エナミド(ビマトプロスト)であることを特徴とする、請求項1に記載の使用。

【請求項16】

ビマトプロストは、約0.00001%から約0.2%(w/v)までの濃度で医薬組成物中に存在することを特徴とする、請求項15に記載の使用。

【請求項17】

ビマトプロストは約0.0001%から約0.2%(w/v)までの濃度で医薬組成物中に存在することを特徴とする、請求項16に記載の使用。

30

【請求項18】

ビマトプロストは、約0.001%から約0.2%(w/v)までの濃度で医薬組成物中に存在することを特徴とする、請求項17に記載の使用。

【請求項19】

ビマトプロストは、約0.01%から約0.2%(w/v)までの濃度で医薬組成物中に存在することを特徴とする、請求項18に記載の使用。

【請求項20】

薬剤が、追加の治療剤との使用のために製剤され、ここで、プロスタグランジン、そのエステル又はアミド、またはその薬学的に許容可能な塩、および追加の治療剤は、各々、共に双極性障害の処置に有効な量で製剤されることを特徴とする、請求項1乃至19のいずれか1項に記載の使用。

40

【請求項21】

薬剤が、追加の治療剤を含むことを特徴とする、請求項20に記載の使用。

【請求項22】

追加の治療剤は、抗不安薬、抗精神病剤、抗うつ薬、神経抑制薬、精神安定剤、メラトニンアゴニスト、メラトニンアンタゴニスト、メラトナジック剤、ベンゾジアゼピン、バルピツル酸塩、5-ヒドロキシトリプタミン(5-HT)アンタゴニスト、モノアミン酸化酵素阻害剤、リチウム、バルプロ酸、バルプロ酸ナトリウム、ラモトリジン、カルバマゼピン、ガバペンチン、トピラマート、選択的セロトニン再吸収阻害剤(SSRI)、特

50

異的モノアミン再吸収阻害剤、抗コリン薬、カテコール - O - メチルトランスフェラーゼ (COMT) 阻害剤、モノアミン酸化酵素 - B (MOA - B) 阻害剤、抗酸化剤、A<sub>2A</sub> アデノシン受容体アンタゴニスト、コリン作動性アゴニスト、セロトニン受容体アンタゴニスト、ドーパミン受容体アゴニスト、抗てんかん薬、抗アルツハイマー剤、ベータセクレターゼ (BACE) 阻害剤、ガンマセクレターゼ阻害剤、3 - ヒドロキシ - 3 - メチルグルタルル - コエンザイム A (HMG - CoA) リダクターゼ阻害剤、非ステロイド系抗炎症薬 (エヌセイド)、および 5 - HT<sub>1A</sub> 受容体アゴニストまたは部分アゴニスト、からなる群から選択されることを特徴とする、請求項 20 または 21 に記載の使用。

【請求項 23】

双極性障害は、双極 1 型障害、双極 2 型障害、気分循環症、混合した双極性障害、急速に循環する双極性障害、軽躁病、気分変動症、または急性躁病であることを特徴とする、請求項 1 - 22 のいずれか 1 項に記載の使用。

10

【請求項 24】

被験体はヒトであることを特徴とする、請求項 1 乃至 23 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 25】

薬剤が、筋肉内に、静脈内に、皮内に、動脈内に、腹腔内に、病巣内に、頭蓋内に、関節内に、前立腺内に、胸膜内に、気管内に、鼻腔内に、硝子体内に、腔内に、直腸内に、局所的に、腫瘍内に、腹膜に、皮下に、結膜下に、血管内に、粘膜に、心膜内に、臍帯内に、眼内に、経口的に、局所的に、局部的に、吸入、注射、注入、持続注入によって、直接的に局所的な灌流を浴びる標的細胞、カテーテル、洗浄によって、クレーム、または脂質組成において使用するために製剤されることを特徴とする、請求項 1 乃至 24 のいずれか 1 項に記載の使用。

20

【請求項 26】

薬剤が、薬学的に許容可能な担体を含むことを特徴とする、請求項 1 乃至 25 のいずれか 1 項に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

精神神経性の疾病は、限定されないが、精神、認知、不安、および注意の障害を含む、様々な消耗性の認知及び行動の障害によって特徴付けられる。世界的に最も一般的な精神障害である、双極性障害において、個人は、大うつ病および躁病の周期性のエピソードに苦しむ。双極性障害は、米国だけで毎年、570万人を超える成人に影響を与えており、米国の人口のおよそ 3% が、双極性障害と診断されている。

30

【0002】

現在、炭酸リチウムは、双極性障害の処置のための第 1 の治療薬である。リチウムは、グリコゲンシンターゼキナーゼ - 3 (GSK - 3) の機能を阻害することによって躁病の個体の気分を標準化するために機能する。リチウムの治療上の特性にもかかわらず、多くの問題によってその治療上の有用性が損なわれている。例えば、リチウムは、治療効果が観察されるまで、典型的には 1 ~ 2 週間かかり、リチウム処置の副作用は、多尿症 - 多飲症の症候群、腎臓における構造的病変、振戦、体重増加、下痢、および皮疹を含む。

40

【0003】

それ故、当該技術分野において、精神神経性の疾病、特に双極性障害の処置のための有効な代替療法を開発する、まだ満たされていない必要性が存在する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明は、双極性障害などの、精神神経性の疾病の処置のための方法および組成物を提供する。

【0005】

50

第1の態様において、本発明は、追加の治療剤とともに又はそれなしで、プロスタグランジン、その誘導体、またはその薬学的に許容可能な塩を含む、治療上有効な量の医薬組成物を、被験体に投与することによって、精神神経性の疾病を有する被験体を処置する方法を特徴としている。

【0006】

第1の態様の1つの実施形態において、プロスタグランジン、その誘導体、またはその薬学的に許容可能な塩は、被験体においてグリコゲンシンターゼキナーゼ-3 (GSK-3) を阻害するのに十分な量で投与される。第1の態様の別の実施形態において、プロスタグランジン、その誘導体、またはその薬学的に許容可能な塩は、約1 pg/mlから約10 ng/mlまで(例えば、約1 pg/mlから約500 pg/ml、約500 pg/mlから約1 ng/ml、または約1 ng/mlから約10 ng/mlまで)の、プロスタグランジン、またはその誘導体の安定状態の血漿濃度をもたらすのに十分な量で投与される。第1の態様の別の実施形態において、プロスタグランジン、その誘導体、またはその薬学的に許容可能な塩は、重水素濃縮される。第1の態様のまた別の実施形態において、プロスタグランジン、またはその誘導体は、ニトロシル化される。

【0007】

本発明の方法の特定の実施形態において、プロスタグランジン、またはその誘導体は、プロパン-2-イル-(Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3, 5-ジヒドロキシ-2-[(3R)-3-ヒドロキシ-5-フェニルペンチル]シクロペンチル]-ヘプト-5-エノアート(ラタノプロスト)、プロパン-2-イル-(Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3, 5-ジヒドロキシ-2-[(E, 3R)-3-ヒドロキシ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ブテ-1-エニル]シクロペンチル]-ヘプト-5-エノアート(トラボプロスト)、及び/又は(Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3, 5-ジヒドロキシ-2-[(E, 3S)-3-ヒドロキシ-5-フェニルペント-1-エニル]シクロペンチル]-N-エチル-ヘプト-5-エナミド(ピマトプロスト)である。本発明で使用するための、他の適切なプロスタグランジン、またはその誘導体は、限定されないが、7-[(1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-[(E)-(3S)-3-ヒドロキシ-1-オクテニル]-5-オキソ-シクロペンチル]-ヘプタン酸(PGE1)、(Z)-7-[(1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-[(E)-(3S)-3-ヒドロキシ-1-オクテニル]-5-オキソ-シクロペンチル]-ヘプト-5-エン酸(PGE2)、(Z)-7-[(1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-[(1E, 3S, 5Z)-3-ヒドロキシオクタ-1, 5-ジエニル]-5-オキソシクロペンチル]-ヘプト-5-エン酸(PGE3)、(Z)-7-[(1R, 2R, 5S)-5-ヒドロキシ-2-[(E, 3S)-3-ヒドロキシオクト-1-エニル]-3-オキソシクロペンチル]-ヘプト-5-エン酸(PGD2)、7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3, 5-ジヒドロキシ-2-[(E)-(3S)-3-ヒドロキシ-1-オクテニル]-シクロペンチル]-ヘプタン酸(PGF1)、(Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3, 5-ジヒドロキシ-2-[(E)-(3S)-3-ヒドロキシ-1-オクテニル]-シクロペンチル]-5-ヘプテン酸(PGF2)、(Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3, 5-ジヒドロキシ-2-[(1E, 3S, 5Z)-3-ヒドロキシオクタ-1, 5-ジエニル]シクロペンチル]-ヘプト-5-エン酸(PGF3)、(5Z)-5-[(3aR, 4R, 5R, 6aS)-5-ヒドロキシ-4-[(E, 3S)-3-ヒドロキシオクト-1-エニル]-3, 3a, 4, 5, 6, 6a-ヘキサヒドロシクロペンタ[b]フラン-2-イリデン]-ペンタン酸(PGI2/プロスタサイクリン)、(Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3, 5-ジヒドロキシ-2-(3-オキソデシル)シクロペンチル]-ヘプト-5-エン酸(ウノプロストン)、(Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3, 5-ジヒドロキシ-2-[(E, 3R)-3-ヒドロキシ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ブテ-1-エニル]シクロペンチル]-ヘプト-5-エン酸(フルプロステノール)、(Z)-7-[(1R, 3R)-2-[(E, 3R)-3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチルオクト-

10

20

30

40

50

1 - エニル] - 3 - メチル - 5 - オキソシクロペンチル] - ヘプト - 5 - エン酸 (トリモ  
 プロスチル)、(2R, 3R, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (7 - ヒドロキシヘプチル  
 ) - 3 - [(E) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルオクト - 1 - エニル] - シクロペンタン  
 - 1 - オン (リオプロスチル)、(Z) - 7 - [(1R, 3R, 5S) - 2 - [(E, 3  
 R) - 4 - 3 - クロロフェノキシ) - 3 - ヒドロキシブテ - 1 - エニル] - 3, 5 - ジヒ  
 ドロキシシクロペンチル] - ヘプト - 5 - エン酸 (クロプロステノール)、(Z) - 7 -  
 [(1S, 2R, 3R, 5S) - 2 - [(2S) - 3 - (3 - クロロフェノキシ) - 2 -  
 ヒドロキシプロピル]スルファニル - 3, 5 - ジヒドロキシシクロペンチル] - ヘプト -  
 5 - エン酸 (ルプロスチオール)、(Z) - 7 - [(2R) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 2  
 - [(E) - 2 - [2 - (フェノキシメチル) - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル]エテ  
 ニル]シクロペンチル] - ヘプト - 5 - エン酸 (エチプロストン)、(E) - 7 - [3,  
 5 - ジヒドロキシ - 2 - [(E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - チオフェン - 3 - イルオキシブ  
 テ - 1 - エニル]シクロペンチル] - ヘプト - 5 - エン酸 (チアプロスト)、プロパン -  
 2 - イル - (Z) - 7 - [(1R, 2R, 3R, 5S) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 2 - (3  
 - オキソデシル)シクロペンチル] - ヘプト - 5 - エノアート (イソプロピルウノプロ  
 ストン)、メチル - 7 - [(1R, 2R, 3R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - [(E) - 4 -  
 ヒドロキシ - 4 - メチルオクト - 1 - エニル] - 5 - オキソシクロペンチル] - ヘプタノ  
 アート (ミソプロストール)、(Z) - 7 - [(1R, 2R, 3R) - 3 - ヒドロキシ -  
 2 - [(E, 3R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (フェノキシ)ブテ - 1 - エニル] - 5 - オ  
 キソシクロペンチル] - N - メチルスルホニルヘプト - 5 - エナミド (スルプロストン)  
 、メチル (E) - 7 - [(1R, 2R, 3R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - [(E, 3S) -  
 3 - ヒドロキシ - 4, 4 - ジメチルオクト - 1 - エニル] - 5 - オキソシクロペンチル]  
 ヘプト - 2 - エノアート (ゲメプロスト)、メチル (Z) - 7 - [(1R, 3R, 5S)  
 - 2 - [(3S) - 5 - シクロヘキシル - 3 - ヒドロキシペンタ - 1 - イニル] - 3, 5  
 - ジヒドロキシシクロペンチル]ヘプト - 5 - エノアート (アルファプロストール)、及  
 び/又はメチル (2Z, 5Z) - 7 - [(2R) - 2 - [(E, 3R) - 4 - (3 - クロ  
 ロフェノキシ) - 3 - ヒドロキシブテ - 1 - エニル] - 3, 5 - ジヒドロキシシクロペン  
 チル]ヘプタ - 2, 5 - ジエノアート (デルプロステネート)を含む。

10

20

## 【0008】

本発明の方法の特定の実施形態において、プロスタグランジン、またはその誘導体は、  
 約0.00001%から約0.2%(w/v)まで(例えば、約0.00001%から約  
 0.0001%、約0.0001%から約0.001%、約0.001%から約0.01  
 %、約0.01%から約0.1%、または約0.1%から約0.2%まで)の濃度で、プ  
 ロスタグランジン、またはその誘導体を含む医薬組成物の一部として製剤された、ラタノ  
 プロスト、トラボプロスト、及び/又はピマトプロストから選択される。より好ましい実  
 施形態において、ラタノプロスト及び/又はトラボプロストは、約0.0001%から約  
 0.2%(w/v)、より好ましくは約0.001%から約0.2%(w/v)、および  
 最も好ましくは約0.001%から約0.02%(w/v)までの濃度で、医薬組成物中  
 に存在する。他の好ましい実施形態において、ピマトプロストは、約0.0001%から  
 約0.2%(w/v)、より好ましくは約0.001%から約0.2%(w/v)、およ  
 び最も好ましくは約0.01%から約0.2%までの濃度で、医薬組成物中に存在する。

30

40

## 【0009】

本発明の方法の他の実施形態において、医薬組成物は、被験体におけるラタノプロスト  
 、トラボプロスト、及び/又はピマトプロストの循環する血漿濃度が、約1pg/mlから  
 約10ng/mlまでであるような、十分な時間および量で投与される。より好ましい  
 実施形態において、ラタノプロスト、トラボプロスト、及び/又はピマトプロストは、約  
 1pg/mlから約500pg/ml、約500pg/mlから約1ng/ml、または  
 約1ng/mlから約10ng/mlまでの濃度で、被験体の血漿中に存在する。

## 【0010】

本発明の方法のさらに他の実施形態において、方法は、追加の治療剤を投与する工程を

50

さらに含み、その各々は、精神神経性の疾病の処置にともに有効な量で投与される。プロスタグランジン、その誘導体、またはその薬学的に許容可能な塩、および追加の治療剤は、一緒に投与され得る且つ製剤され得、または互いの1時間以内、4時間以内、8時間以内、1日以内、2日以内、3日以内、または1週以内に、別々の組成物または剤形で同時に投与され得る。

#### 【0011】

例えば、追加の治療剤は、抗不安薬、抗精神病剤、抗うつ薬、神経抑制薬、精神安定剤、メラトニンアゴニスト、メラトニンアンタゴニスト、メラトナジック剤 (melatoninergic agent)、ベンゾジアゼピン、バルピツル酸塩、5-ヒドロキシトリプタミン (hydroxytryptamine) (5-HT) アンタゴニスト、モノアミン酸化酵素阻害剤、リチウム、バルプロ酸、バルプロ酸ナトリウム、ラモトリジン、カルバマゼピン、ガバペンチン、トピラマート、選択的セロトニン再吸収阻害剤 (SSRI)、特異的モノアミン再吸収阻害剤、抗コリン薬、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT) 阻害剤、モノアミン酸化酵素-B (MOA-B) 阻害剤、抗酸化剤、A<sub>2A</sub> アデノシン受容体アンタゴニスト、コリン作動性アゴニスト、セロトニン受容体アンタゴニスト、ドーパミン受容体アゴニスト、抗てんかん薬、抗アルツハイマー剤、ベータセクレターゼ (BACE) 阻害剤、ガンマセクレターゼ阻害剤、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタルル-コエンザイムA (HMG-CoA) リダクターゼ阻害剤、非ステロイド系抗炎症薬 (エヌセイド)、及び/又は5-HT<sub>1A</sub> 受容体アゴニストまたは部分アゴニストであり得る。本発明の方法の1つの特定の実施形態において、プロスタグランジン、その誘導体、またはその薬学的に許容可能な塩、および追加の治療剤は、単一の医薬組成物として一緒に製剤される且つ投与される。

#### 【0012】

別の態様において、本発明は、治療上有効な量のプロスタグランジン、その誘導体、またはその薬学的に許容可能な塩、および追加の治療剤を含む組成物を特徴としている。第2の態様の1つの実施形態において、プロスタグランジン、その誘導体、またはその薬学的に許容可能な塩は、重水素濃縮される。第2の態様の別の実施形態において、プロスタグランジン、またはその誘導体は、ニトロシル化される。本発明の組成物は、筋肉内に、静脈内に、皮内に、動脈内に、腹腔内に、病巣内に、頭蓋内に、関節内に、前立腺内に、胸膜内に、気管内に、鼻腔内に、硝子体内に、腔内に、直腸内に、局所的に、腫瘍内に、腹膜に、皮下に、結膜下に、血管内に (intravesicularly)、粘膜に、心膜内に、臍帯内に、眼内に (intraocularly)、経口的に、局所的に、局部的に、吸入、注射、注入、持続注入によって、直接的に局所的な灌流を浴びる標的細胞 (localized perfusion bathing target cells directly)、カテーテル、洗浄によって、クレーム (cremes)、または脂質組成において投与され得る。

#### 【0013】

別の態様において、本発明は、パッケージ (packaging)、および上に議論される、GSK-3を阻害する、プロスタグランジン、その誘導体、またはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物、および組成物が精神神経性の疾病を処置するのに有用であることを示すためのラベル (labeling)、を含むキットを特徴とする。

#### 【0014】

プロスタグランジン、またはその誘導体あるいはアナログ、及び/又は追加の治療剤は、無毒な酸付加塩、金属塩 (例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、またはカルシウム塩) などの薬学的に許容可能な塩、または製薬産業において一般に使用される金属複合物として随意に投与され得る。酸付加塩の例は、とりわけ、酢酸、乳酸、パモン酸、マレイン酸、クエン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、コハク酸、安息香酸、パルミチン酸、コルク酸、サリチル酸、酒石酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、およびトリフルオロ酢酸などの、有機酸；とりわけ、タンニン酸などの、ポリマー酸、およびカルボキシメチルセルロース；および、とりわけ、塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、およびリン

10

20

30

40

50

酸などの、無機酸、を含む。金属複合物は、とりわけ、カルシウム、亜鉛、および鉄を含む。

【0015】

本発明の方法および組成物は、精神、認知、不安、または注意の障害である、種々様々な精神神経性の疾病を処置するために使用され得る。精神障害は、双極性障害、統合失調症、分裂病様障害、統合失調感情障害、妄想性障害、薬物誘発性の精神障害、鬱病、アルツハイマー病または他の認知症による日没症候群 ( sundowners syndrome )、および外傷後ストレス障害を含む。認知障害は、健忘障害、加齢関連認知低下、および多発性硬化症 ( MS )、ヒト免疫不全ウイルス ( HIV ) 関連の認知症、自閉症、ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルト - ヤコブ病、脳卒中、筋萎縮性側索硬化症 ( amyotrophic lateral sclerosis ) ( ALS )、アルツハイマー病、パーキンソン病、または虚血傷害を含む、神経炎症性の疾病に関する認知症を含む。不安障害は、全般性不安障害、強迫性障害、社会恐怖症、パニック発作、月経前症候群、および月経前不快気分障害を含む。注意障害は、注意欠陥多動性障害、トゥレット症状群、摂食障害、および自閉症を含む。

10

【0016】

本発明の方法および組成物は、双極1型障害、双極2型障害、気分循環症、混合した双極性障害、急速に循環する双極性障害、軽躁病、気分変調症、及び/又は急性躁病を含む、双極性障害を処置するのに特に適切である。最も好ましい実施形態において、ラタノプロスト、またはその誘導体は、双極性障害を有する被験体を処置するために使用される。双極性障害を有する被験体を処置するのに有用な、他の好ましいプロスタグランジン、またはプロスタグランジン誘導体は、トラボプロストまたはビマトプロスト、あるいはその誘導体を含む。

20

【0017】

典型的に、被験体はヒトなどの哺乳動物である。

【0018】

< 定義 >

本明細書での「不安障害」は、任意の病理上の不安な疾病が意図され、事実に基づいていない不合理または非論理的なものとして記載される、異なる形態の異常な、病理学的に不安な、恐れ、恐怖症、および神経の疾病を含む。不安障害は、限定されないが、全般性不安障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害 ( PTSD )、広場恐怖症、特定恐怖症、急性ストレス障害、社会恐怖症、パニック発作、月経前症候群、および月経前不快気分障害を含む、社会的な不安からパニック障害までの広範囲の重症を包含する。

30

【0019】

「注意障害」によって、他人を相対的に排除するほどの、環境の選択された特徴に専念する、障害のある能力を含む、任意の疾患、障害、または疾病が本明細書で意図される。注意障害は、限定されないが、注意欠陥多動性障害 ( ADHD ) または関連する障害、トゥレット症状群、摂食障害、及び自閉症を含む。ADHDおよび関連する障害は、注意欠陥多動性障害を組み合わせたサブタイプ、注意欠陥多動性障害で顕著な以上に活動的な衝動的サブタイプ、注意欠陥多動性障害で顕著な不注意なサブタイプ、多動性を有する又は有さない注意欠陥障害、多動性障害、反抗挑戦性障害および行為障害などの、発達上で不適当な程度 of 不注意、活動過剰、および衝動によって特徴付けられた障害である。注意欠陥多動性障害は、不注意、衝動性、および多動性によって特徴付けられた障害である。この障害は、社会的機能、学習及び/又は発達を害し得、それ故、ここでは重大問題と認識される。ADHDを有する多くの子供が、成年期に他の共存症の疾病または社会問題を進行させるようになることがさらに認識される。臨床的用語において、ADHDは、3つの主要な臨床徴候、不注意、活動過剰、および衝動性のいずれか1つが、2つ以上の状況、例えば、家および学校の両方の環境において持続すると診断される ( American Psychiatric Association . Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders , Fou

40

50



rth Edition (DSM - IV) Washington D. C. ; American Psychiatric Association, 1994)。すべての3つの主要な臨床徴候(不注意、活動過剰および衝動性)が、若年齢から存在し、1つを超える状況(例えば、家および学校)において持続し、および機能を害する場合にのみ多動性障害が診断される(The ICD - 10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research. Geneva: World Health Organisation, 1993: 155 - 7)。本発明の方法は、注意障害の処置に有用であり得る。

【0020】

10

「双極性障害」または「躁うつ病の障害」によって、個体の気分、エネルギー、および機能するための能力の変化をもたらす、文化(cultures)および年齢の集団にわたって一般的な、精神神経性の疾病が本明細書で意図される。双極性障害は、躁病およびうつ病の周期性のエピソード、または躁病のみを含み得る。双極性障害は、双極1型障害、双極2型障害、気分循環症、混合した双極性障害、急速に循環する双極性障害、軽躁病、気分変調症、および急性躁病にさらに分類され得、その各々は本発明の方法を使用して処置され得る。双極性障害の症状は、臨床的な介入を必要とするほど重度であり得る(例えば、DSM - IV, American Psychiatric Association, Washington, D. C., USA, 1997を参照)。

【0021】

20

本明細書で使用されるように、用語「認知障害」は、推論能力を害する任意の慢性の疾病を指す。認知障害は、限定されないが、健忘障害、加齢関連認知低下、および神経炎症性の疾病に関する認知症(例えば、アルツハイマー病、多発性硬化症、パーキンソン病)を含む。

【0022】

本明細書で使用されるように、用語「誘導体」または「アナログ」は、プロスタグランジンプロドラッグ(例えば、エステルまたはアミド)、重水素濃縮されたプロスタグランジン、およびニトロシル化されたプロスタグランジンを含む、プロスタグランジンの誘導体およびアナログを指す。プロスタグランジンの誘導体およびアナログは、GSK - 3を阻害することができるか、あるいはGSK - 3を阻害することができる生物学的に活性化化合物へとインビボ(in vivo)で変換された「プロドラッグ」として機能することができる。プロスタグランジン誘導体とアナログの例は、限定されないが、ラタノプロスト、トラボプロスト、およびピマトプロストを含む。

30

【0023】

本明細書で使用されるように、用語「重水素濃縮された」は、重水素の天然存在度である、0.015%を超えるように濃縮された重水素(Dまたは $^2\text{H}$ )のレベルを有する、プロスタグランジンまたはプロスタグランジンの誘導体およびアナログを指す。重水素濃縮されたプロスタグランジンは、例えば、米国公開番号第2009/0062561号に記載され、その全体が、引用によって本明細書に組み込まれる。重水素濃縮されたプロスタグランジンまたはプロスタグランジン誘導体は、例えば、重水素濃縮されたラタノプロストを含む。

40

【0024】

本明細書での用語「グリコゲンシンターゼキナーゼ - 3」または「GSK - 3」は、GSK - 3 またはGSK - 3 のアイソフォームのいずれかのキナーゼ酵素を指す。

【0025】

用語「阻害する(inhibit)」、または「阻害すること(inhibiting)」などのその文法上の同意語は、標的(例えば、GSK - 3)の生物学的活性の完全な減少を必要とするようには意図されない。このような減少は、阻害作用の欠如、例えば、阻害剤(例えば、プロスタグランジンまたはプロスタグランジンの誘導体またはアナログ(例えば、ラタノプロスト))の欠如、分子の活性の、好ましくは、少なくとも約

50

50%、少なくとも約75%、少なくとも約90%、およびより好ましくは、少なくとも約95%である。より好ましくは、該用語は、活性の観察可能または測定可能な減少を指す。処置のシナリオにおいて、好ましくは、阻害は、処置されている疾病（例えば、精神神経性の疾病（例えば、双極性障害））に治療効果をもたらすことが必要とされる。

【0026】

本明細書で使用されるような「神経炎症性の疾病」は、脳内での炎症の存在によって特徴付けられた臨床的な神経系の問題を指す。このような障害の例は、多発性硬化症（MS）、脳卒中を含む脳血管性の疾病、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）関連の認知症、特定の形態の慢性的疼痛、自閉症、ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルト-ヤコブ病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、アルツハイマー病、パーキンソン病、および外傷性脳損傷（TBI）などの虚血傷害を含む。

10

【0027】

本明細書で使用されるような用語「精神神経性の疾病」は、脳に関係する傷害、疾患、または障害によって引き起こされた認知及び/又は行動の臨床的な問題を指す。精神神経性の疾病は、限定されないが、精神障害、認知障害、不安障害、および注意障害を含む。

【0028】

本明細書で使用されるように、用語「ニトロシル化された」は、1以上のニトロシル部分を有するプロスタグランジンの誘導体およびアナログを指す。ニトロシル化されたプロスタグランジンは、例えば、米国特許第7,176,238号および第7,910,767号および米国公開番号第2008/0300292に記載され、その各々は、その全体が引用によって本明細書に組み込まれる。

20

【0029】

「薬学的に許容可能な担体」は、投与される化合物の治療上の特性を保持する一方で、処置された哺乳動物（例えば、ヒト）に対して生理学的に許容可能である担体を意味する。1つの典型的な薬学的に許容可能な担体は、生理食塩水である。他の生理学的に許容可能な担体およびそれらの製剤は、当業者に公知であり、例えば、引用によって本明細書に組み込まれる、Remington's Pharmaceutical Science (18<sup>th</sup> edition, A. Gennaro, 1990, Mack Publishing Company, Easton, PA)に記載される。

【0030】

用語「プロスタグランジン」または「PG」は、シクロオキシゲナーゼの作用によってアラキドン酸から派生し得る化合物の群を指す。構造上、PGは、5-炭素環を含む、20の炭素原子を有する脂質化合物である。PGは、5-炭素環（例えば、プロスタグランジンA、B、C、D、E、F、J、およびI）の特性に従って、環炭素8および12上のアルファおよびオメガの炭素連鎖（例えば、PG<sub>1</sub>、PG<sub>2</sub>、およびPG<sub>3</sub>）の飽和によって分類される。プロスタグランジンの分類は、米国特許第5,151,444号（例えば、1列、11-65行；2列、5-35行）で要約される。本明細書で使用されるように、PGは、限定されないが、天然且つ合成のPGを含む。

30

【0031】

本明細書で使用されるように、用語「精神障害」は、認知の問題、妄想、及び/又は幻覚を含み得る、精神病によって特徴付けられた任意の気分または感情の障害または疾病を指す。精神障害は、限定されないが、双極性障害、統合失調症、分裂病様障害、統合失調感情障害、妄想性障害、薬物誘発性の精神障害、鬱病、アルツハイマー病または他の認知症による日没症候群、および外傷後ストレス障害を含む。

40

【0032】

本明細書で使用されるように、用語「安定状態の血漿濃度」は、約1pg/mlから約10ng/mlまで（例えば、約1pg/mlから約500pg/ml、約500pg/mlから約1ng/ml、または約1ng/mlから約10ng/mlまで）の、ヒト被験体（例えば、10の被験体の平均）におけるプロスタグランジンまたはプロスタグランジン誘導体の平均の血漿濃度をもたらす、投薬レジメン中の本発明の方法による投与を指

50

し、ここで、安定状態の血漿濃度は、プロスタグランジンまたはプロスタグランジン誘導体の投与後に、循環する半減期の4倍で血漿中に観察された平均濃度である。

【0033】

「被験体」または「患者」は、哺乳動物、例えば、ヒトなどの脊椎動物である。哺乳動物は、限定されないが、家畜（ウシなど）、スポーツに関する動物（*sport animals*）、ペット（猫、イヌ、および馬など）、マウス、ラット、および霊長類を含む。

【0034】

「治療剤」によって、疾患または疾病（例えば、ヒトにおける精神神経性の疾病）の検出、診断、または処置に使用される任意の化合物が意図される。このような化合物は、自然発生の、変更された、または合成の化合物であってもよい。治療剤は、ヒトの疾患、障害、または疾病（例えば、双極性障害）に関係する経路（例えば、GSK-3関係の経路（例えば、Wntシグナル伝達経路））にかかわる任意の生物学的プロセスを促進または阻害し得る。例えば、GSK-3を阻害する分子は、米国特許第7,598,288号に記載され、これはその全体が引用によって本明細書に組み込まれる。

【0035】

用語「治療上有効な量」または「有効な量」は、所望の、生物学的、治療上の、及び/又は予防的な結果を提供するのに十分な薬剤の量を指す。その結果は、疾患、障害、または疾病（例えば、精神神経性の疾病（例えば、双極性障害））の徴候、症状、または原因の減少及び/又は緩和または生物系の他の所望の変化となり得る。例えば、精神神経性の疾患の処置に関して使用されるとき「治療上有効な量」は、精神神経性の疾患の臨床的に有意な減少を提供する、例えば、精神神経性の疾患に関係する疾患によって引き起こされた1以上の症状を和らげる又は減少する、1以上の化合物の量を指す。

【0036】

本明細書で使用されるように、および当該技術分野で十分に理解されるように、「処置」は、臨床結果などの、有用な又は所望の結果を得るための手法である。有用な又は所望の結果は、検知可能であろうとなかろうと、限定されないが、1つ以上の症状または疾病の緩和または改善；疾患、障害、または疾病の程度の減少；疾患、障害、または疾病の状態の安定化（即ち、悪化させない）；疾患、障害、または疾病の蔓延の予防；疾患、障害、または疾患の進行の遅延または進行を遅らせること；疾患、障害、または疾病の改善または軽減；および（部分的な又は合計の）寛解を含むことができる。疾患、障害、または疾病を「軽減する」ことは、疾患、障害、または疾病の程度及び/又は望ましくない臨床徴候が減らされる及び/又は進行の時間的経過が、処置の欠如下の程度または時間的経過と比較して、遅くなるか又は延長されることを意味する。

【0037】

本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明、図面、および請求項から明らかとなる。

【図面の簡単な説明】

【0038】

本発明は、添付の図面を考慮してより十分に理解され得、図面は、本明細書の一部に組み込まれ、それを構成し、記載と一緒に、本発明の幾つかの実施形態を示す働きをする。

【0039】

【図1A】図1Aは、DMSOビヒクル、リチウム（1mM）、バルプロエート（1mM）、またはラタノプロスト（20μM）によって処置されたショウジョウバエの羽の成虫原基（discs）において、Distal-less（Dll）lacZ発現を示す、一連の複合光顕微鏡画像である。

【図1B】図1Bは、羽の成虫原基におけるDll発現の平均のパーセント増加を示すグラフである。n = 240であり、エラーバーは平均値からの標準偏差を表わし、\*\*\*はp値 < 0.001を示す。

【図2A】図2Aは、羽嚢（wing pouch）におけるDistal-lessタン

10

20

30

40

50

パク質 (D L L) レベルに対するラタノプロストの効果を示すショウジョウバエの羽の成虫原基の一連の共焦点顕微鏡画像である。D A P I 標識した核。融合した D A P I および D L L チャネルは、下部の列に示される。

【図 2 B】図 2 B は、羽の成虫原基における D l l 発現の平均のパーセント増加を示すグラフである。n = 3 0 0 であり、エラーバーは、平均値からの標準偏差を表わし、\* \* \* は p 値 < 0 . 0 0 1 を示す。

【図 3 A】図 3 A は、羽囊における D i s t a l l e s s タンパク質 (D L L) レベルに対するラタノプロスト様の分子の効果を示すショウジョウバエの羽の成虫原基の一連の共焦点顕微鏡画像である。D A P I 標識した核。融合した D A P I および D L L チャネルは、下部の列に示される。D M S O は、試験化合物のためのビヒクルであった。U N O = ウノプロストン、B I M = ビマトプロスト、F L U = フルプロステノール、F 2 アルファ = プロスタグランジン F 2 / P G F 2 、E 2 = プロスタグランジン E 2 / P G E 2 。

10

【図 3 B】図 3 B は、羽の成虫原基における D l l 発現の平均のパーセント増加を示すグラフである。n = 1 2 0 であり、エラーバーは平均値からの標準偏差を表わし、\* \* \* は、p 値 < 0 . 0 0 1 を示す。

【図 4】図 4 は、ラタノプロストでの処置が、三齢幼虫からのキイロショウジョウバエ脂肪体組織中のグリコーゲン蓄積を結果的にもたらずことを示す一連の画像である。

【図 5】図 5 は、ラタノプロストまたはラタノプロスト様の分子によって処置された H E K 2 9 3 T 細胞における、細胞質の  $\alpha$ -カテニンレベル、C R E B 転写因子レベル、およびセリン-133 (S 1 3 3) リン酸化の C R E B 転写因子レベルを示す、一連のウエスタン免疫ブロット法画像である。抗  $\alpha$ -カテニン抗体は、 $\alpha$ -カテニンを検出するために使用された。抗 C R E B および抗 S 1 3 3 リン酸化の C R E B 抗体は、それぞれ、C R E B および S 1 3 3 C R E B を検出するために使用された。抗 G A P D 抗体は、負荷対照として使用された。D M S O は、試験化合物のためのビヒクルであった。U N O = ウノプロストン、B I M = ビマトプロスト、F L U = フルプロステノール、F 2 アルファ = プロスタグランジン F 2 / P G F 2 、E 2 = プロスタグランジン E 2 / P G E 2 。

20

【図 6】図 6 は、処置されていない (処置のない)、D M S O ビヒクルによって処置された、またはラタノプロスト (1  $\mu$  M、5  $\mu$  M、1 0  $\mu$  M) によって処置された、ヒトの星細胞腫および突起細胞の細胞株によって分泌された、脳由来神経栄養因子 (B D N F) の平均相対量を示すグラフである。n = 3 であり、エラーバーは平均値からの標準偏差を表わし、\* \* は p < 0 . 0 0 7、\* \* \* は p < 0 . 0 0 0 4 である。

30

【図 7】図 7 は、ラタノプロスト (1  $\mu$  M、5  $\mu$  M、1 0  $\mu$  M) による処置をしなかった後の (N T) またはその処置をした後の U 8 7 M G 細胞における、5 H T 2 A、T C F 1 / L E F 1 (B D N F)、リン酸化した S e r 1 3 3 - C R E B、C R E B、および T N F -  $\alpha$  の相対的なレベルを示す一連のウエスタンブロット画像である。G A P D H は、負荷対照として使用された。

【図 8】図 8 は、オープンフィールド試験において、ラタノプロストが、マウスのアンフェタミン (A M P H) 誘発性の自発運動の亢進を著しく (P < 0 . 0 5) 減ずることを示すグラフである。各試験群に関して移動した平均距離は、活性の A M P H 誘発性の刺激が最も大きかったときに、2 0 分の試験の最後の 5 分にわたって合計された。n = 1 0 マウス / 試験群。エラーバーは平均値の標準誤差を表わす (S E M)。\* は p < 0 . 0 5 を表わす。\* \* は p < 0 . 0 0 5 を表わす。

40

【図 9】図 9 は、ビヒクル (D M S O)、ラタノプロスト、またはリチウムによって処置されたオープンフィールド試験のマウスにおける、 $\alpha$ -カテニンの安定化のレベルを示すグラフおよび画像である。グラフ (上部) は、 $\alpha$ -カテニンの平均相対量を表わす (n = 3)。エラーバーは平均値からの標準偏差を表わす。\* \* \* は p < 0 . 0 0 1 を表わす。画像 (下部) は、1 つの群当たり 2 つの個体の代表的な抗  $\alpha$ -カテニンのウエスタンブロットを示す。

【0 0 4 0】

本発明は、様々な変更および代替的な形態に適用可能であるが、その詳細は、図面で例

50

として示されており、詳しく記載されるであろう。しかしながら、記載される特定の実施形態に本発明を限定するように意図されていないことを理解されたい。これに反して、本発明の精神および範囲内にある、すべての変更、同等物、および代替物が包含されることが意図される。

【発明を実施するための形態】

【0041】

本発明は、プロスタグランジン（PG）およびPG様の化合物（例えば、プロスタグランジンF<sub>2</sub> アナログ（例えば、ラタノプロスト））が、双極性障害などの精神神経性の疾病を処置するのに有効であるという発見に、少なくとも部分的に基づいている。さらに、これらの化合物が、グリコゲンシンターゼキナーゼ-3（GSK-3）を阻害し、炭酸リチウムなどの一般的な処置レジメンよりも、双極性障害などの精神神経性の疾病を処置する際により大きな特異性を示すことを本明細書に提示されるデータは示す。

10

【0042】

<精神神経性の疾病および双極性障害>

本発明は、双極性障害などの、精神神経性の疾病の処置のための代替療法を提供する。本発明の方法および組成物は、GSK-3を阻害することによって精神神経性の疾病（例えば、双極性障害）を処置する際に、1つ以上のプロスタグランジン、またはその誘導体（例えば、ラタノプロスト）を活用する。

【0043】

現在、多数の精神神経性の疾病（例えば、双極性障害）は、リチウム（例えば、炭酸リチウム）を含む組成物によって一般に処置され、リチウムはまた、GSK-3機能を阻害することによって躁病の個体の気分を標準化するために機能する。リチウムの治療上の特性にもかかわらず、多くの問題によってその治療上の有用性が損なわれている。例えば、リチウムは、治療効果が観察されるまで、典型的には1~2週間かかり、リチウム処置の副作用は、多尿症・多飲症の症候群、腎臓における構造的病変、振戦、体重増加、下痢、および皮疹を含む。

20

【0044】

プロスタグランジン、またはその誘導体の使用は、代替手段を介してGSK-3を標的とすることによって、精神神経性の疾病のための代替的な処置を提供する。精神神経性の疾病の例は、精神障害（例えば、双極性障害、統合失調症、分裂病様障害、統合失調感情障害、妄想性障害、薬物誘発性の精神障害、鬱病、アルツハイマー病または他の認知症による日没症候群、および外傷後ストレス障害）、認知障害（例えば、健忘障害、加齢関連認知低下、および神経炎症性の疾病に関する認知症（例えば、多発性硬化症）（MS）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）関連の認知症、自閉症、ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルト-ヤコブ病、脳卒中、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、アルツハイマー病、パーキンソン病、および虚血傷害）、不安障害（例えば、全般性不安障害、強迫性障害、社会恐怖症、パニック発作、月経前症候群、および月経前不快気分障害）、および注意障害（例えば、注意欠陥多動性障害、トゥレット症状群、摂食障害、および自閉症）を含む。

30

【0045】

1つの実施形態において、本発明の方法および組成物は、若年層で通常診断される一般的な疾患である、双極性障害を処置するために使用される。時々躁うつ病の障害と呼ばれる、双極性障害は、低度の鬱病から重度の躁病まで及び周期性の気分動揺を引き起こす。特に重度の鬱病において、肉体的変化も生じかねない。これらは、不眠症または過眠症、食欲不振及び/又は減量、過食及び/又は体重増加、減少したエネルギーおよびリビドー、および活性、体温、および多くの内分泌機能の正常日周期リズムの破壊を含む。

40

【0046】

鬱病（または鬱病エピソード）の徴候および症状は、以下を含むことができる：永続する悲しい、不安な、または空虚な気分；絶望または悲観的感情；罪悪、無益、または無力の感情；一度楽しんだ活動の興味または喜びの喪失；減少したエネルギー、疲労感、集中

50

すること、思い出すこと、または決定することの困難性；情動不安または短気；寝過ぎ又は睡眠困難；食欲の変化及び／又は意図しない減量または増量；肉体的な病気または傷害によって引き起こされない慢性的疼痛または他の持続的な身体の症状；および死または自殺の思考、または自殺未遂。これらの症状の5つ以上が、2週間以上の間、ほぼ毎日、一日のほとんどの間続くと、鬱病エピソードと診断される。

【0047】

躁病（または躁病エピソード）の徴候および症状は、以下を含むことができる：増加したエネルギー、活動、および情動不安；過剰な「高い」、過度に良い多幸気分；極端な短気；ある考えから別の考えへと変えながら、観念を競合し、非常に速く話すこと；散漫性（例えば、集中することの困難性）；睡眠の必要性の減少；能力および体力に対する非現実的な確信；判断力の乏しさ；短い期間の多額の出費；通常とは異なる行動の永続する期間；増加した性的衝動；薬物乱用（例えば、コカイン、アルコール、睡眠薬）；および挑発的な、攻撃的な、または妨害する行動。高まった気分が、1週間以上の間、少なくともほぼ毎日、一日のほとんどの間、他の症状の3つ以上と伴って発病すると、躁病エピソードと診断されかねない。

10

【0048】

軽度から中程度のレベルの躁病は、一般に軽躁病と呼ばれる。軽躁病は、それを経験した個体にとっては良く感じ得、十分な機能的且つ増強された生産性に関連付けられさえし得る。軽度から中程度のレベルの鬱病は、一般に気分変調症と呼ばれる。気分変調症は慢性であり、症状は、通常少なくとも2年間、およびしばしばさらに長く続く。これらの徴候は、適切な処置なしで、重度の躁病または鬱病になりかねない初期の行動変化を表わし得る。

20

【0049】

時々、躁病または鬱病の重度のエピソードは、精神病の症状を含む。一般的な精神病の症状は、幻覚（例えば、実際にはない物事の存在を聞く、見る、または感じること）および妄想（例えば、強い矛盾した証拠に直面して抱いた誤った信念）である。双極性障害における精神病の症状は、その時の極端な気分状態を反映する傾向がある。例えば、誇大妄想の妄想が、躁病中に生じかねず、罪業妄想または無益感の妄想が鬱病中に生じかねない。双極性障害における様々な気分状態は、気分状態のスペクトルと呼ぶことができる。

30

【0050】

双極性障害は、突発性の気分動揺によって特徴付けられ得、双極1型障害、双極2型障害、気分循環症、混合した双極性障害、急速に循環する双極性障害、軽躁病、気分変調症、および急性躁病を含む。双極1型障害において、個体は、重度の躁病および鬱病の周期性のエピソードに苦しむ。双極2型障害において、個体は、軽躁病および鬱病の周期性のエピソードに苦しむ。病気の4つ以上のエピソードが12か月の期間内に生じるとき、個体は、急速に循環する双極性障害を有していると特徴付けられる。

【0051】

<グリコゲンシンターゼキナーゼ-3 (GSK-3)>

GSK-3は、グリコゲンシンターゼをリン酸化するキナーゼとして最初に確認されたが、複数のシグナル伝達経路に関係すると知られている。GSK-3は、グリコゲンシンターゼをリン酸化する活性を有していると元来確認された、プロリン指向性セリン/トレオニンキナーゼである。GSK-3は、2つのアイソフォーム、GSK-3α および GSK-3β を含み、本明細書に使用されるように、その両方は用語「GSK-3」によって包含される。GSK-3の核酸およびタンパク質の配列は、例えば、Genbank ID NM-019884 (ヒトGSK-3α)、Genbank ID NM-002093 (ヒトGSK-3β)、および米国特許出願第2003/0163836号に記載され、これらは、このような教示のために引用によって組み込まれる。

40

【0052】

GSK-3は本質的に活性であり、そのN末端の制御ドメイン上の単一のセリン残基でリン酸化されたときに不活性化されるだけである。標的セリンは、GSK-3α および GSK-3β

50

S K - 3 の上の、それぞれ、セリン - 2 1 およびセリン - 9 である。G S K - 3 は、受容体チロシンキナーゼ（例えば、W n t / W g、インスリン）を介して信号を伝達する成長因子またはホルモンによって不活性化され得る。G S K - 3 の不活性化は、セリン/トレオニンキナーゼタンパク質キナーゼ B（P K B または A K T）によって媒介される。

【 0 0 5 3 】

G S K - 3 は、微小管関連タンパク質 - 1 b（M A P - 1 b）および - カテニンなどの下流の基質を順に制御する。 - カテニンは、シナプス可塑性に関係する、接着結合（*adherins junctions*）の細胞骨格組織の重大な制御因子である。G S K - 3 は、例えば、 - カテニンをリン酸化し、ユビキチン化およびプロテアソーム分解に関する転写因子を標的とすることが示された。それ故、本発明は、 - カテニンを安定させるために、プロスタグランジン、またはその誘導体の使用も包含する。

10

【 0 0 5 4 】

< 本発明の方法および組成物を使用する精神神経性の疾病の予防または処置の方法 >

本発明の方法および組成物は、精神神経性の疾病を有する被験体を処置するために使用され得る。特に、本発明は、精神障害（例えば、双極性障害、統合失調症、分裂病様障害、統合失調感情障害、妄想性障害、薬物誘発性の精神障害、鬱病、アルツハイマー病または他の認知症による日没症候群、および外傷後ストレス障害）、認知障害（例えば、健忘障害、加齢関連認知低下、および神経炎症性の疾病に関する認知症（例えば、多発性硬化症）（M S）、ヒト免疫不全ウイルス（H I V）関連の認知症、自閉症、ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルト - ヤコブ病、脳卒中、筋萎縮性側索硬化症（A L S）、アルツハイマー病、パーキンソン病、および虚血傷害）、不安障害（例えば、全般性不安障害、強迫性障害、社会恐怖症、パニック発作、月経前症候群、および月経前不快気分障害）、及び/又は注意障害（例えば、注意欠陥多動性障害、トゥーレット症状群、摂食障害、および自閉症）を有する被験体を処置するために使用され得る。

20

【 0 0 5 5 】

好ましくは、本発明は、双極 1 型障害、双極 2 型障害、気分循環症、混合した双極性障害、急速に循環する双極性障害、軽躁病、気分変調症、および急性躁病を含む、双極性障害を有する被験体を処置するために使用され得る。

【 0 0 5 6 】

双極性障害の処置（例えば、リチウム、三環系抗鬱薬、モノアミン酸化酵素阻害剤、選択的セロトニン再吸収阻害剤（S S R I）、特異的モノアミン再吸収阻害剤、5 - H T 1 A 受容体のアンタゴニスト、アゴニスト、および部分アゴニスト）の利用可能性にもかかわらず、治療効果の観察された遅れ及び多数の副作用は、代替の有効な治療の必要性を示唆している。

30

【 0 0 5 7 】

具体的には、本発明は、単独でまたは追加の治療剤と組み合わせて（例えば、単一の組成物または別々の組成物のいずれかで）、プロスタグランジン、またはその誘導体の投与によって、精神神経性の疾病（例えば、双極性障害）を有する被験体を処置する方法に関する。プロスタグランジン、またはその誘導体は、G S K - 3 を阻害する及び/又は - カテニンを安定化するように作用し、それによって、双極性障害などの精神神経性の疾病の新しい代替的な処置を提供する。

40

【 0 0 5 8 】

< 本発明の組成物の医薬製剤および投与 >

< 投与 >

本発明の組成物は、被験体において精神神経性の疾病（例えば、双極性障害）を処置する、予防する、改善する、その進行を阻害する、またはその 1 つ以上の症状の重症度を低下させるために被験体（例えば、ヒト）に投与され得る。例えば、本発明の組成物を使用して処置することができる双極性障害の症状の例は、例えば、鬱病、躁病、精神病、および減量または体重増加などの肉体的変化を含む。これらの症状、および処置中のそれらの消散は、例えば、身体検査中に医師によって又は当該技術分野に既知の他の試験および方

50

法によって測定され得る。

【0059】

本明細書に記載される方法で利用される組成物は、例えば、非経口、皮膚、経皮、眼、吸入、パッカル、舌下、舌周辺 (perilingual)、鼻、直腸、局所の投与、また経口投与から選択されるルートによって投与するために製剤され得る。非経口投与は、静脈内、腹腔内、皮下、および筋肉内の投与を含む。非経口、鼻腔内、眼内の投与は、水性懸濁液、等張食塩水液、薬理的に適合性のある分散剤及び/又は可溶化剤を含む、滅菌溶液および注射剤、例えば、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコール、凍結乾燥された粉末製剤、およびゲル製剤を使用することによって提供され得る。投与の好ましい方法は、様々な因子 (例えば、投与されている組成物の構成要素および処置されている疾病の重症度) によって変化し得る。経口または経鼻の投与に適した製剤は、希釈剤 (例えば、水、食塩水、または PEG-400)、カプセル剤、サッシェ、錠剤またはゲル剤中に溶解された有効な量の組成物などの、液体溶液からなり得、その各々は、所定量の本発明の組成物を含む。医薬組成物はまた、例えば、気管支の通路への吸入のためのエアロゾル製剤であってもよい。エアロゾル製剤は、加圧された、薬学的に許容可能な噴射剤 (例えば、ジクロロジフルオロメタン、プロパン、または窒素) と混合されてもよい。特に、吸入による投与は、例えば、トリクロロフルオロメタン、ジクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、または任意の他の生物学的に適合性のある推進剤ガスと一緒に、例えば、エアロゾルを含有する三オレイン酸ソルビタントまたはオレイン酸を使用することによって遂行され得る。

10

20

【0060】

本発明の組成物の免疫原性は、組成物が免疫賦活性の薬剤またはアジュバントと同時投与されると、著しく改善され得る。当業者に周知の適切なアジュバントは、例えば、リン酸アルミニウム、水酸化アルミニウム、QS21、Quil A (およびその誘導体および構成要素)、リン酸カルシウム、水酸化カルシウム、水酸化亜鉛、糖脂質アナログ、アミノ酸のオクタデシルエステル、ムラミルジペプチド、ポリホスファゼン、リポタンパク質、ISCOMマトリックス、DC-Chol、DDA、サイトカイン、および他のアジュバントおよびその誘導体を含む。

【0061】

本明細書に記載される本発明による医薬組成物は、投与 (例えば標的とされた送達) の直後に、または制御放出製剤または徐放製剤を使用した投与後の任意の所定時間で、組成物を放出するために製剤され得る。制御放出製剤または徐放製剤における医薬組成物の投与は、組成物が、単独または組み合わせのいずれかで、(i) 限られた治療指数 (例えば、有害な副作用または中毒反応につながる血漿濃度と治療効果につながる血漿濃度との間の差は小さく、一般に、治療指数 (TI) は、中央値有効量 (ED<sub>50</sub>) に対する中間致死量 (LD<sub>50</sub>) の比率として定義される); (ii) 放出の部位での限られた吸収窓 (absorption window); または (iii) 結果的に一日の間の頻繁な投薬が治療上のレベルを維持するために必要とされる、短い生物学的な半減期、を有する場合に有用である。

30

【0062】

放出の速度が医薬組成物の代謝の速度より優る、制御放出または徐放を得るために、多くの方策が求められ得る。例えば、制御放出は、例えば、適切な制御放出の組成物およびコーティングを含む、製剤のパラメーターおよび成分の適切な選択によって得られ得る。適切な製剤は、当業者に公知である。例は、単一または複数のユニット錠剤またはカプセル組成物、油剤、懸濁剤、エマルジョン、マイクロカプセル、マイクロスフェア、ナノ粒子、貼付剤、およびリポソームを含む。

40

【0063】

本発明の組成物は、双極性障害などの、精神神経性の疾病を有する被験体に処置を提供するために投与され得る。組成物はまた、双極性障害の診断の、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、35、40、45、50、55、また

50



は60分、2、4、6、10、15、または24時間、2、3、5、または7日、2、4、6または8週間、3、4、6、または9か月、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20年後またはそれ以上後に、被験体に投与され得る。

【0064】

精神神経性の疾病（例えば、双極性障害）を処置するとき、本発明の組成物は、症状の発症または明確な診断の前、または診断あるいは症状が明白になった後のいずれかで、被験体に投与され得る。例えば、組成物は、例えば、症状の診断または臨床的な認識の直後、あるいは症状の診断または検出の、2、4、6、10、15、または24時間、2、3、5、または7日、2、4、6または8週間、または3、4、または6か月後に投与され得る。

10

【0065】

組成物は、従来の滅菌技術によって殺菌され得るか、または殺菌ろ過され得る。結果として生じる水溶液は、そのまま使用するためにパッケージ化され得るか、または凍結乾燥され得、凍結乾燥された調製物は、粉末形態で投与され得るか、または投与前に無菌の水溶性担体と組み合わせられ得る。調製物のpHは、典型的には、3と11の間、より好ましくは、5と9の間または6と8の間、および最も好ましくは、7～7.5などの、7と8の間となる。結果として生じる固体形態の組成物は、複数の単回投与ユニットでパッケージ化され得、その各々は、固定量のプロスタグランジン、またはその誘導体と、必要に応じて、錠剤またはカプセルの密封パッケージや、または1回以上投与することができる適切な乾燥粉末吸入器（DPI）などにおいて、1以上の追加の治療剤を含む。

20

【0066】

<投与量>

本発明の組成物の用量または本発明の組成物を使用する処置の数は、被験体の精神神経性の疾病の発症、または進行の重症度に基づいて（例えば、双極性障害の1つ以上の症状の重症度に基づいて）増加または減少し得るが、一般的に、一週間当たりで、1回以上、1回当たり各々の薬剤の約0.00001%から約0.2%（w/v）までの範囲に及ぶ（例えば、一週間当たり、2、3、4、5、6、または7回、またはそれ以上）。好ましい投与量は、約0.001%から約0.02%（w/v）のラタノプロストまたはトラボプロストおよび約0.01%から約0.2%（w/v）までのピマトプロストを含む。

【0067】

本発明の医薬組成物は、精神神経性の疾病（例えば、双極性障害）に対する保護効果を提供する治療上有効な量で投与することができる。投与された投与量は、処置される被験体（例えば、処置されている被験体の、年齢、体重、免疫系の能力、および健康状態）、投与の形態（例えば、固体または液体として）、投与の方法（例えば、注射、吸入、乾燥粉末推進剤によって）、および標的とされた細胞（例えば、血管上皮細胞、鼻の上皮細胞または肺の上皮細胞などの、上皮細胞）に依存する。組成物は、好ましくは、処置によって引き起こされた被験体の不適当な有害な生理的効果なしで、例えば、双極性障害の1つ以上の症状を減少させるか予防する、十分なレベルのプロスタグランジン、またはその誘導体を提供する量で投与される。

30

【0068】

さらに、本発明の組成物の単回または複数回の投与は、精神神経性の疾病を有する被験体になされ得る（例えば、1回の投与または2回以上の投与）。本明細書に記載される医薬組成物によって処置された被験体の応答性は、例えば、身体検査中に医師によって又は当該技術分野に既知の他の試験および方法によって測定され得る。その後、必要なときに、投与量は調節され得る又は繰り返され得る。

40

【0069】

本発明の組成物の単回投与は、被験体の双極性障害の1つ以上の症状を減少、処置、または予防し得る。さらに、本発明の組成物の単回投与はまた、双極性障害の処置を受けている被験体において、治療を達成するためにも使用され得る。複数回投与（例えば、2、3、4、5回またはそれ以上）も、必要であれば、これらの被験体に投与され得る。

50

## 【0070】

## &lt;担体、賦形剤、希釈剤&gt;

本発明の組成物は、プロスタグランジン、およびその誘導体（例えば、ラタノプロスト）を含む。本発明の組成物の治療上の製剤は、所望の程度の純度を有している活性成分を、随意の生理学的に許容可能な担体、賦形剤、または安定剤と混合することによって、当該技術分野に既知の標準方式を使用して調製される（Remington's Pharmaceutical Sciences, 21th ed., A. Gennaro, 2005, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA）。許容可能な担体は、食塩、またはリン酸塩、クエン酸塩、および他の有機酸などのバッファー；アスコルビン酸を含む抗酸化剤；低分子量（約10未満の残基）ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチンまたは免疫グロブリンなどの、タンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー、グリシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニンまたはリジンなどの、アミノ酸；単糖類、二糖類、およびグルコース、マンノースまたはデキストリンを含む他の炭水化物；EDTAなどのキレート剤；マンニトールまたはソルビトールなどの糖アルコール；ナトリウムなどの、塩を形成するカウンターイオン；及び/又はTWEEN（商標）、PLURONICS（商標）、またはPEGなどの、非イオン性界面活性剤を含む。

10

## 【0071】

随意に、しかし好ましくは、製剤は、薬学的に許容可能な塩、好ましくは塩化ナトリウムを、好ましくは、生理的濃度で含む。随意に、本発明の製剤は、薬学的に許容可能な防腐剤を含むことができる。幾つかの実施形態において、保存濃度は、典型的にはv/vの、0.1から2.0%まで変動する。適切な防腐剤は、薬学の技術分野で既知のものを含む。ベンジルアルコール、フェノール、m-クレゾール、メチルパラベンおよびプロピルパラベンは、好ましい防腐剤である。随意に、本発明の製剤は、0.005から0.02%の濃度で薬学的に許容可能な界面活性剤を含むことができる。

20

## 【実施例】

## 【0072】

以下の実施例は、本発明を例示するためにある。それらは、任意の方法で本発明を限定するように意図されていない。

## 【0073】

## 実施例1：物質および方法

本明細書に記載される実験は、以下の物質および方法を使用して実行され得る。

30

## 【0074】

## &lt;ショウジョウバエの系統および培養物&gt;

株W1118八工（Bloomington Stock Center, Bloomington, IN, USA）を、標準のコーンミール寒天の食物上で25℃で育てた。

## 【0075】

## &lt;幼虫生育中の処置&gt;

薬物化合物の貯蔵溶液を、ジメチルスルホキシド（DMSO）細胞培養勾配中で10 mMの濃度で製剤した（Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA）。羽の成虫原基の培養物について、合計30の三齢（産卵の72時間後）の羽の成虫原基を、鋭いタングステン針を使用して解剖した。その後、成虫の組織を、処置化合物（例えば、ラタノプロスト、PGE2、PGF2、ウノプロストン、ピマトプロスト、フルプロステノール）またはDMSOのビヒクル対照で補足した、X培地の1 mLの溶液中に置いた（Davis and Shearn, Science, 196: 438-440, 1977）。その後、成虫原基を、下記に述べられるように様々な実験のためにさらに処理した。

40

## 【0076】

## &lt;成虫原基における固定および免疫学的検出&gt;

50

D11 lacZ成虫原基 (Sullivan et al., *Drosophila Protocols*, 212, 2000)における発現をアッセイするために、羽の原基を、グルタルアルデヒド中で固定し、X-gal溶液を、インサイツでのベータ-ガラクトシダーゼ活性に関してアッセイするために使用した。原基の免疫蛍光染色を、記載されるように実行した (Basler and Struhl, *Nature*, 368: 208-214, 1994)。D11に対する抗体 (Duncan et al., *Genes Dev.*, 12: 1290-1303, 1998)およびGFP (Molecular Probes Inc., Eugene, OR, USA)および二次抗体 (Vector Labs, Burlington, ON, Canada)を、標識化のために使用した。その後、標識化した成虫原基を、DAPI封入剤 (Vector Labs, Burlington, ON, Canada)中に置き、LSM Zeissソフトウェアを有する二光子のZeiss共焦点顕微鏡を使用して画像化した。

10

## 【0077】

## &lt;細胞の培養および処置&gt;

ヒト胎生腎293T (HEK293T)細胞、U87MG星細胞腫およびヒト乏突起膠細胞の細胞株MO3-13を、5%の加熱不活性化したウシ胎児血清で補足した、Dubelco Minimal Eagle Media (DMEM) (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)中で成長させた。細胞を、処置前に70%のコンフルエンスまで成長させた。HEK293T細胞を、無血清のDMEM中で、10mMのラタノプロスト、ウノプロストン、ピマトプロスト、フルプロステノール、PGE2、およびPGF2 によって個々に処置した。細胞を、5%のCO<sub>2</sub>インキュベーター中で37 で3時間、薬物に曝した。U87MG細胞を、処置前に70%のコンフルエンスまで成長させた。細胞を、ウシ胎児血清を欠くDMEM中で、DMSOビヒクル (NT)によって、または1、5および10μMのラタノプロストによって個々に処置した。細胞を、5%のCO<sub>2</sub>インキュベーター中で37 で6時間、処置に曝した。ヒト乏突起膠細胞の細胞株MO3-13を、McLaurin et al.に記載される方法に従って成長させ、分化した (McLaurin, J., Trudel, G.C., Shaw, I.T., Antel, J.P., and Cashman, N.R., *J. Neurobiol.*, 26: 283-293, 1995)。血清飢餓の三日目に、細胞を、DMSOビヒクル (NT)によって、または1、5および10μMのラタノプロストによって個々に処置した。細胞を、5%のCO<sub>2</sub>インキュベーター中で37 で6時間、処置に曝した。

20

30

## 【0078】

## &lt;タンパク質分析およびウエスタン免疫ブロット法&gt;

CREBおよびセリン-133 (S133)リン酸化したCREBの検出のために、セロトニン受容体5HT2A、TCF/LEF1、BDNFおよびTNFの総タンパク質抽出物を、pH7.5、3Mの尿素の、リン酸緩衝食塩水 (PBS)中で、焼結ガラスの組織ホモジェナイザー (Wheaton, Millville, NJ, USA)を使用して、細胞培養物から調製した。 - カテニンの検出のために、細胞培養物を、PBSで洗浄し、トリプシン処理し、4分間1,000rpmでペレットにした。細胞ペレット剤を、洗浄し、5分間氷浴中で、10mMのHEPES (pH7.5)、1.5mMのMgCl<sub>2</sub>、10mMのKCl、0.5mMのDTT、およびEDTAのないプロテアーゼインヒビター (Roche, Laval, QC, Canada)から成る冷たい低張性のバッファーで再懸濁した。その後、混合物を、ダンス型ホモジェナイザーを使用して均質化し、細胞残屑を、4 で遠心分離によってペレットにした。細胞質分画を、 - カテニンをアッセイするために回収し、使用した。

40

## 【0079】

タンパク質濃度を、Peterson法 (Peterson, *Analyt. Biochem.*, 83: 346-356, 1977)によって測定した。タンパク質 (20μg/レーン)を、SDSポリアクリルアミドゲル上に充填し、電気泳動によって分離

50

した。ゲル剤中のタンパク質を、P V D F 膜上に移動し、抗体反応のために処理した。C R E B、S 1 3 3 リン酸化したC R E B、およびG A P D H の負荷対照を検出するために、抗体を、2 %のE C L A d v a n c e (商標) 遮断試薬 (G E H e a l t h c a r e , M i s s i s s a u g a , O N , C a n a d a ) 中に希釈し、P B S - T w e e n 2 0 中で可溶性にした。膜を、4 で一晩ブロープした。膜を、P B S - T w e e n 2 0 で4回洗浄し、ホースラディッシュペルオキシダーゼ (H R P ) に共役された二次抗体によって2 0 で1時間標識化した。膜を、P B S - T w e e n 2 0 でもう4回洗浄し、H R P 活性を、製造業者の指示に従って、A d v a n c e (商標) 化学ルミネセンス (E C L ) 試薬 (G E H e a l t h c a r e , M i s s i s s a u g a , O N , C a n a d a ) を使用して発達させた。P V D F 膜を、X線フィルムに曝した。

10

## 【0080】

<細胞培養中の分泌されたBDNFのための免疫スポットプロットのアッセイ>

D M S O、1、5または10  $\mu$  Mのラタノプロストによって処置されていない又は処置された細胞からの細胞培養培地を、細胞培養皿から15 mLのスクリーキャップのポリプロピレンチューブに収集した。培養物からの細胞残屑を、臨床用遠心機を使用して、4 で5分間、2000 rpmで遠心分離によってペレットにした。U 8 7 M G 星細胞腫およびM O 3 - 1 3 乏突起膠細胞の細胞株によって分泌されたBDNFの相対量を、免疫スポットプロットの方法によって測定し、該方法において、200  $\mu$  Lの順化培地を、真空下でB i o d o t (S F) 限外濾過ユニット (B i o - R a d L a b o r a t o r i e s , M i s s i s s a u g a , O N , C a n a d a ) において水中で予め湿らされた

ニトロセルロース膜に三連で加えた。各サンプルを、湿ったニトロセルロース膜上加えた。ろ過濃縮水を含有しているニトロセルロース膜を、室温で1時間、0.01%のT w e e n 2 0 (P B S T) を含有するリン酸緩衝食塩水で可溶性にした、2%のA d v a n c e E C L 遮断溶液 (G E H e a l t h c a r e) の溶液によって遮断した。膜を、遮断溶液中で主要な抗BDNF抗体 (A b c a m , C a m b r i d g e , M A) によって4 で一晩インキュベートし、その後、P B S Tによって3回洗浄した(それぞれ15分)。遮断溶液中で希釈したホースラディッシュペルオキシダーゼ (H R P) によって共役された二次的なI g G を、膜に加え、1時間室温でインキュベートした。上記のように膜を洗浄した後に、結合された二次抗体を、C h e m i D o c (商標) M P I m a g i n g S y s t e m (B i o - R a d L a b o r a t o r i e s) を使用して、E C L A

d v a n c e (商標) ウエスタンプロットHRP基質 (G E H e a l t h c a r e) によって検出した。BDNFの相対量を、I m a g e L a b (商標) ソフトウェア (B i o R a d) を使用することによって測定した。平均値間の統計的有意差を、スチューデント t 検定によって評価した。統計的有意差を、5%に設定し、エラーバーは、単一基準の偏差を示した。

20

30

## 【0081】

<マウスの株およびハウジング (h o u s i n g) >

およそ8週目にさしかかる年齢である且つ25.9gの平均体重を有する、D B A / 2 J 株マウス (J a c k s o n L a b o r a t o r i e s , B a r H a r b o r , M E , U S A) を得た。マウスを、研究開始前の少なくとも3日間慣らせ、貧弱な状態の動物を、順応期間の間には除いた。すべてのマウスを、70 ° F + / - 5 ° F の温度および50% + / - 20%の相対湿度で、H E P A 濾過空気で満たした動物飼育室に、同一の条件下で収容した。動物飼育室では、12時間の明/暗サイクルがある状態、および薄明かりなしでの12時間の明/暗サイクルのない状態で、毎時最低12~15回の換気を維持した。無菌のB e d - O - C o b s (登録商標) ベッディング (b e d d i n g) を使用し、1週当たり最低1回変更した。すべての動物に、無菌のP u r i n a L a b d i e t (登録商標) 5053齧歯類の食事を与え、水を無制限に与えた。

40

## 【0082】

<オープンフィールド試験>

研究の開始時に、60のマウスを、10の動物の6つの群に無作為に分けた。各動物を

50

、マウスの尾の上の印によって識別した。試験セッションの開始前に、表1に概説されるように、マウスに、ラタノプロスト、アンフェタミン、リチウム、または食塩水を投与した。すべての薬液を、単一の急性用量として投与した。薬液を、無菌の食塩水(0.9%)中で調製し、5 mL/kgの容量で、腹腔内(IP)のキャビティーを介して投与した。その後、マウスを、拡散した白色光で照らされたオープンフィールドチャンバー(22 x 22 x 15 cm)において、単一の20分のセッションに曝した。この間に、移動した距離を、TopScan(Clever Sys, Reston, VA, USA)のビデオトラッキングソフトウェアを使用して、自動的に記録した。

【0083】

【表1】

群番号	動物数	処置	用量	投薬スケジュール
1	10	食塩水ー ビヒクル	n. a. - n. a.	試験の直前 試験の1時間前
2	10	食塩水ー ラタノプロスト	n. a. - 40 mg/kg	試験の直前 試験の1時間前
3	10	食塩水ー リチウム	n. a. - 200 mg/kg	試験の直前 試験の1時間前
4	10	アンフェタミンー ビヒクル	0.5 mg/kg - n. a.	試験の直前 試験の1時間前
5	10	アンフェタミンー ラタノプロスト	0.5 mg/kg - 40 mg/kg	試験の直前 試験の1時間前
6	10	アンフェタミンー リチウム	0.5 mg/kg - 200 mg/kg	試験の直前 試験の1時間前

n. a. =適用可能でない

【0084】

実施例2：グリコゲンシンターゼキナーゼ-3(GSK-3)活性に対するラタノプロストおよび他のプロスタグランジン(PG)誘導体の効果

<ショウジョウバエの羽の成虫原基におけるDistalless LacZ発現>

ショウジョウバエを使用し、GSK-3機能を、発達する羽の組織においてWnt/Wg標的遺伝子のDistalless(Dll)の転写を使用して、インピボで明白に且つ高特異性を有してアッセイした。GSK-3は、この組織においてDllの阻害に必要なものである。GSK-3活性の損失は、異所性のDll発現につながる。最初に、双極性障害などの、精神神経性の障害の処置のために、2つの既知の薬物(リチウムおよびバルプロエート)と比較して、ラタノプロストの効果を試験するためのこのアッセイを使用した。

「野生型の」(すなわち、突然変異でない)正常な三齢の幼虫からの成虫原基のDMSO処置は、Dll発現に対する最小の効果を明らかにしたが、1 mMのリチウムまたは1 mMのバルプロエートのいずれかによる原基の処置は、結果としてDll発現の活性化をもたらした(図1Aおよび1B)。ラタノプロスト(20 μM)は、結果的にDll発現の増加をもたらした(図1Aおよび1B)、これは、リチウムおよびバルプロエートに類似して、ラタノプロストがGSK-3シグナル伝達も阻害したことを示している。このアッセイを使用することで、プロスタグランジンF2誘導体、ラタノプロストの増加する用量(1 μM、5 μM、10 μM、および20 μM)を用いた羽の成虫原基の処置が、すべて結果的に、Dllの有意な活性化をもたらした。故に、DMSO対照ビヒクルによる処置と比較して、インピボでのGSK-3活性の阻害をもたらしたことが分かった(図2Aおよび2B)。次に、他のプロスタグランジン(PG)およびPG誘導体(ウノプロストン、フルプロステノール、ピマトプロスト、プロスタグランジンF2、およびプロスタグランジンE2)が、ラタノプロストの効果と類似した有意な効果を示すことを確認した(図3Aおよび3B)。これらの実験では、羽の成虫原基を、12時間かけて、1 μMのPGまたはPG誘導体(例えば、ウノプロストン、ピマトプロスト、フルプロステノール)

10

20

30

40

50

によって処置した。一緒に、これらのデータは、リチウムおよびバルプロエートに類似して、PGおよびPG誘導体がインピボでGSK-3を阻害することを示している。

【0085】

< 脂肪体組織中のグリコーゲン沈着 >

GSK-3はまた、Wnt/Wgシグナル伝達経路のグリコーゲン沈着に対する独立した経路を介してグリコーゲン沈着において機能する。GSK-3は、グリコーゲン合成の律速段階を触媒する、グリコーゲンシンターゼのリン酸化および不活性化によってグリコーゲン沈着経路で機能する。PGおよびPG誘導体がGSK-3活性を阻害することをさらに確認するために、三齢のキイロショウジョウバエの幼虫からの脂肪体組織を、ビヒクル(DMSO)または10および20 μMのラタノプロストによって処置し、グリコーゲン蓄積に対する薬物療法の効果をモニタリングした。ラタノプロストによる脂肪体組織の処置は、GSK-3活性を阻害するラタノプロストと一致して、投与量依存の方法で、グリコーゲン蓄積の増加を結果的にもたらした(図4)。

10

【0086】

実施例3. PGおよびPG誘導体による - カテニン安定化およびCREB転写因子の活性化

< - カテニン安定化 >

GSK-3阻害が、結果的に、哺乳動物細胞にもたらされることを確認するために、HEK293T細胞を、DMSOビヒクル、10 μMのPG(例えば、PGF2、PGE2)、または10 μMのPG誘導体(例えば、ラタノプロスト)によって処置した。PGまたはPG誘導体で処置された細胞からのタンパク質抽出物のウエスタンブロット解析は、DMSOで処置された細胞からのレベルと比較して、細胞質の - カテニンの増加したレベルを示した(図5)。GSK-3によってリン酸化されると、生体沈殿媒介性の分解が原因で、細胞質の - カテニンレベルは低い。それ故、細胞質の - カテニンの基礎レベルは低い。PGおよびPG誘導体は、細胞質の - カテニンレベルを安定させ、これは、これらの化合物が哺乳動物細胞におけるGSK-3を阻害することも示している。

20

【0087】

< CREB転写因子の活性化 >

多くの精神神経性の疾病を、(例えば、CREB転写因子の活性化によって)細胞生存に関係する多くの経路を制御する、気分安定薬および抗鬱薬によって処置する。CREBは、S133でリン酸化によって活性化されることによって、CREB結合タンパク質との相互作用および遺伝子発現の制御が可能となる。それ故、CREBリン酸化は、双極性の疾患などの精神神経性の疾病のための関連する臨床的代用薬と考えられ得る。

30

【0088】

CREB活性化のためのラタノプロストおよび他のPGまたはPG誘導体の有効性を試験するために、HEK293T細胞を、PGまたはPG誘導体(10 μM)、またはDMSOによって処置した。PGまたはPG誘導体で処置された細胞からのタンパク質抽出物のウエスタンブロット解析は、DMSOで処置された細胞からのレベルと比較して、S133リン酸化したCREBの増加したレベルを示し(図5)、これは、残基S133でのリン酸化を介したCREB活性化の下流の効果を示唆している。

40

【0089】

実施例4. ヒト星状細胞および乏突起膠細胞の細胞株における脳由来神経栄養因子(BDNF)のレベルに対するラタノプロストの効果

増殖因子ファミリーのメンバーである、脳由来神経栄養因子(BDNF)は、精神神経性の疾病(例えば、双極性障害)に関連して神経可塑性の変化に寄与するのに重要であり得る。特に、双極性障害の被験体は、鬱病及び/又は躁病のエピソード中に血清において低下したレベルのBDNFを有し、BDNFレベルは、気分正常において正常に戻ることが分かった(de Oliveira, G.S., Cereser, K.M., Fernandes, B.S., Kauer-Sant'Anna, M., Fries, G.R., Stertz, L., Aguiar, B., Pfaffenselle

50

r, B., and Kapczynski, F. J., *Psychiatr Res.*, 43: 1171-1174, 2009; Tramontina, J.F., Andreazza, A.C., Kauer-Sant'anna, M., Stertz, L., Goi, J., Chiarani, F., and Kapczynski, F., *Neurosci Lett.*, 452: 111-113, 2009; Lin, P.Y., *Neurosci Lett.*, 466: 139-143, 2009; Fernandes, B.S., Gama, C.S., Cereser, K.M., Yatham, L.N., Fries, G.R., Colpo, G., de Lucena, D., Kunz, M., Gomes, F.A., および Kapczynski, F., *J. Psychiatr. Res.* 45: 995-1004, 2011)

#### 【0090】

BDNF分泌に対するPGまたはPG誘導体の効果を試験するために、ヒト星細胞腫およびヒト乏突起膠細胞の細胞株からの順化培地を、様々な用量(1 $\mu$ M、5 $\mu$ M、10 $\mu$ M)でラタノプロストによる処置後の分泌されたBDNFのためにアッセイした。BDNFの相対量を、DMSOビヒクルによって処置されていない細胞および処置された細胞によって分泌されたBDNFの量と比較した。分泌されたBDNFの量は、星状細胞の順化培地において著しく増加したが、一方で乏突起膠細胞培地において、BDNFレベルの著しい増加は検出されなかった(図6)。これらのデータは、乏突起膠細胞ではなく星状細胞が、ラタノプロスト処置に応じてBDNFを分泌することを示す。ラタノプロストのようなPGまたはPG誘導体は、BDNF分泌を制御するが(Toyomoto, M., Ohta, M., Okumura, K., Yano, H., Matsumoto, K., Inoue, S., Hayashi, K., および Ikeda, K., *FEBS Lett.*, 562: 211-215, 2004)、リチウムは、BDNFのレベル及び/又は活性を制御するのに有効ではない。それ故、ラタノプロストのようなPGまたはPG誘導体は、リチウムの典型的な双極性障害の処置と比較して、活性のより広いスペクトルを示す。

#### 【0091】

実施例5. 他の双極性障害のバイオマーカーに対するラタノプロストの効果

次に、膠芽腫U87細胞株における他の双極性障害のバイオマーカーに対するラタノプロスト処置(1 $\mu$ M、5 $\mu$ M、および10 $\mu$ M)の効果を検査した。処置されていない細胞と比較して、ラタノプロストで処置された細胞は、比較的一定のままであるCREBタンパク質の合計レベルにもかかわらず、増加したレベルのセロトニン受容体5HT<sub>2A</sub>、転写因子TCF/LEF1、BDNF、およびCREB上のSer133でのリン酸化を有することが分かった(図7)。ラタノプロストによるU87細胞の処置はまた、結果的に、低下したレベルの炎症性のサイトカインTNF- $\alpha$ をもたらし(図7)。これらの結果は、ラタノプロストによって処置されたその膠芽腫細胞が、リチウムによって処置された細胞の膠芽腫に対する多くの反応表現型を共有することを示す。

#### 【0092】

実施例6. 双極性障害のアンフェタミン刺激性の活性マウスモデルにおけるラタノプロストのインビボ効果

本明細書のデータは、PGおよびPG誘導体が、双極性障害などの精神神経性の疾病を処置するのに有効であり得ることを示す。それ故、マウスの双極性障害のオープンフィールドモデルにおけるラタノプロストの有効性を評価した。DBA/2Jマウスを、10の動物の6つの群に分けた。マウスを、試験の1時間前に、ビヒクル、ラタノプロスト(40mg/kg)、またはリチウム(6mg/kg)によって処置した。オープンフィールドチャンバーにおける配置の直前に、表1に記載されるように、0.5mg/kgのアンフェタミンまたは食塩のいずれかを群に投与した。

#### 【0093】

20分のセッションにわたる各マウスの移動した合計距離を、TopScan(Cle

ver Sys, Reston, VA, USA) のビデオトラッキングソフトウェアを使用して記録した。オープンフィールド試験の最後の5分間で、アンフェタミンの効果が最も大きかったときに、ラタノプロストは、アンフェタミン刺激性の自発運動を著しく低下させた(図8)。群の差を、因子として用量1(ビヒクル、ラタノプロスト、またはリチウム)および用量2(食塩水またはアンフェタミン)によって二元配置分散分析を使用して評価した。二元配置分散分析は、用量1の有意な主効果( $F_{2, 54} = 4.1$ ;  $P = 0.022$ )およびアンフェタミン投与に対する有意でない傾向( $F_{1, 54} = 2.6$ ;  $P = 0.115$ )を明らかにした。用量1および用量2の相互作用( $F_{2, 54} = 2.2$ ;  $P = 0.122$ )も観察された。用量1の有意な効果、および用量2と2つの用量の相互作用の両方における傾向を考慮して、事後分析を、処置に対する対照群を比較するためにHolm-Sidak方法を使用して行った。ビヒクルおよび食塩水( $P = 0.011$ )、ラタノプロストおよびアンフェタミン( $P = 0.042$ )、またはリチウムおよびアンフェタミン( $P = 0.002$ )より、ビヒクルおよびアンフェタミンを受けたマウスにおいて、かなり大きな活性が観察された(図8)。ビヒクル、ラタノプロスト、またはリチウムを受けた、食塩水で処置されたマウスにおいて、活性の有意差は観察されなかった。

10

#### 【0094】

実施例7. ラタノプロストで処置されたマウスの脳内での  $\alpha$ -カテニン安定化

マウスのオープンフィールド試験の行動解析の後に、マウスを安楽死させ、それらの脳を解剖し、大脳縦裂に沿って二分した。ビヒクル(食塩水)、ラタノプロストまたはリチウムによって処置されたマウスからの脳サンプルを、低張性のバッファーでの抽出による  $\alpha$ -カテニン安定化のために処理した。安定した  $\alpha$ -カテニンのレベルを、ウエスタンブロットによって分析し、(1つの群当たり3匹のマウスの平均相対量として表わされた)  $\alpha$ -カテニンの相対量を定量化した。ラタノプロストで処置したマウスおよびリチウムで処置したマウスの両方は、食塩水によって処置されたマウスと比較して、著しく増加したレベルの  $\alpha$ -カテニンを有し(図9)、これは、脳内でのバイオアベイラビリティを示唆している。

20

#### 【0095】

<他の実施形態>

本発明は、その具体的な実施形態に関連して記載されているが、さらなる修正が可能であり、一般に、本発明の原理に従い、本発明が関係する当該技術分野内の既知の又は慣習的な実施内で生じ、前に明記された本質的な特徴に適用され得る、本発明の開示からの逸脱を含む、本発明の任意の変更、使用、適応を本出願が包含するように意図されることが理解されるであろう。

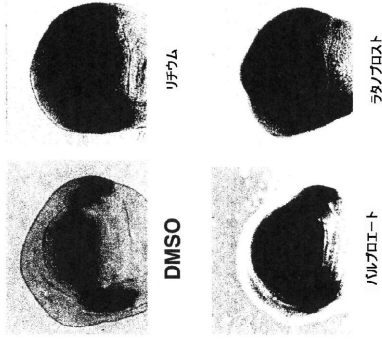
30

#### 【0096】

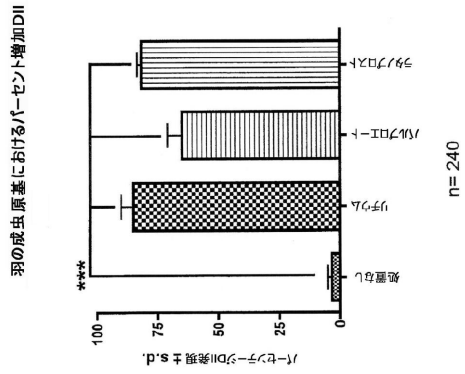
本明細書で言及されるすべての公報および特許出願は、それぞれの独立した公報または特許出願が、明確に且つ個々にその全体が引用によって組み込まれると示されるのと同じ程度まで、引用によって本明細書に組み込まれる。



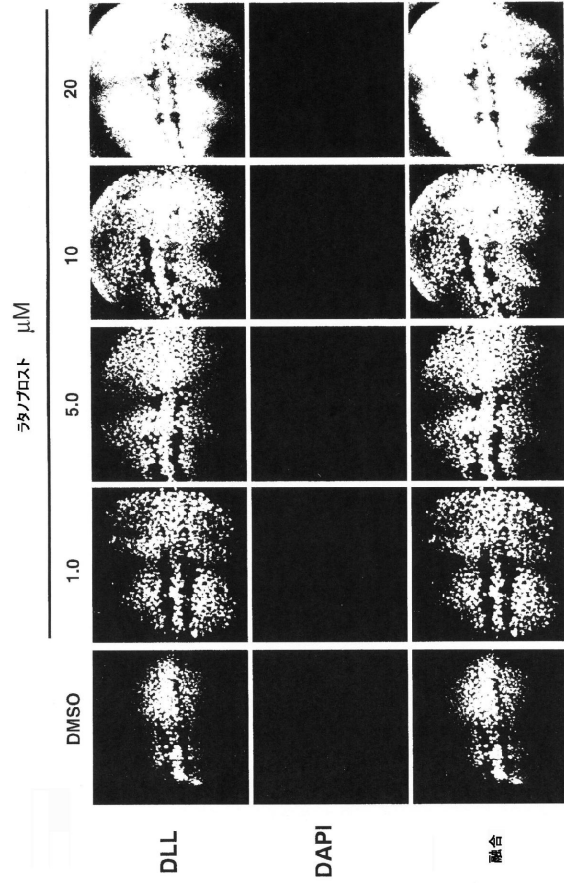
【図 1 A】



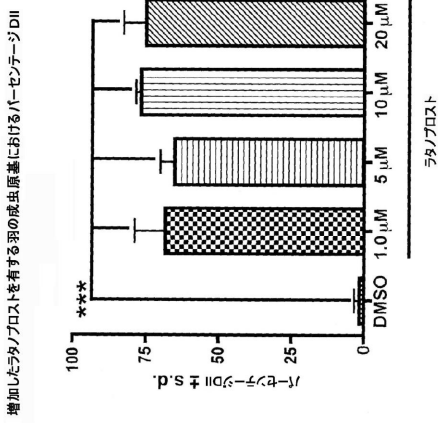
【図 1 B】



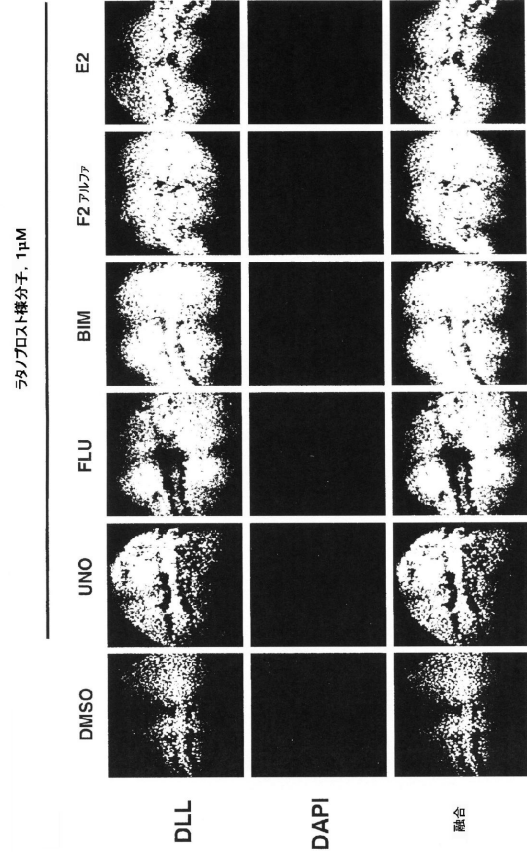
【図 2 A】



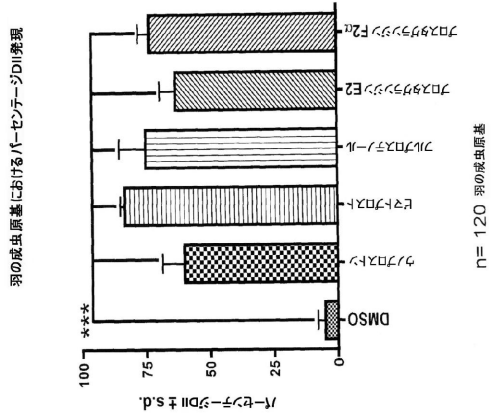
【図 2 B】



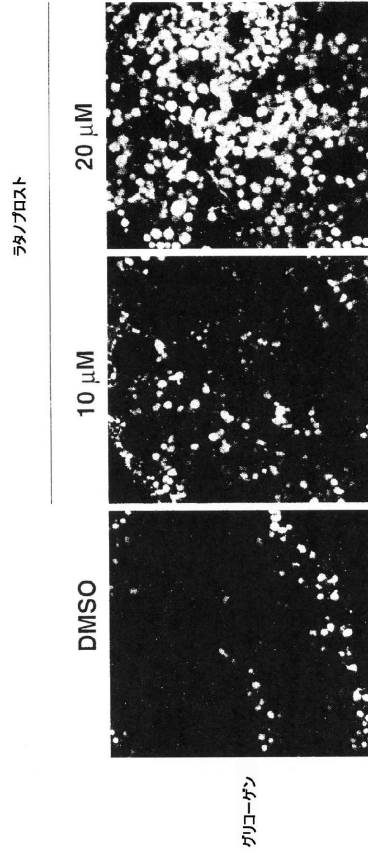
【図 3 A】



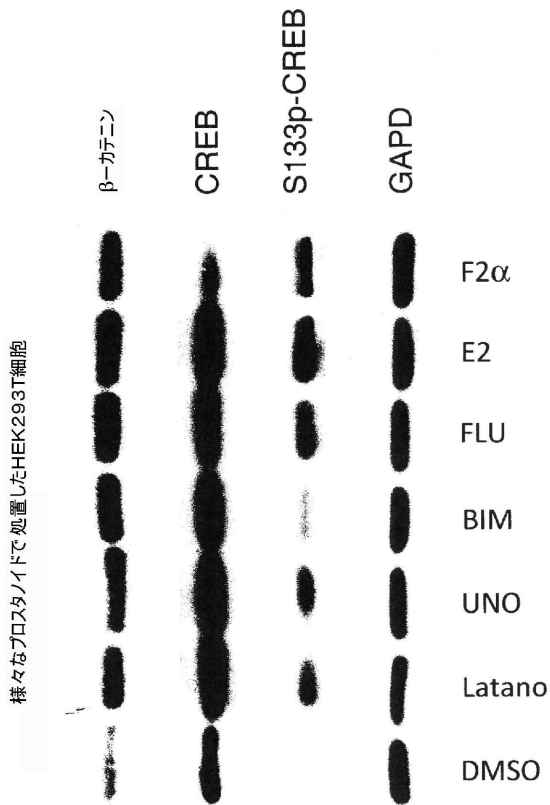
【 図 3 B 】



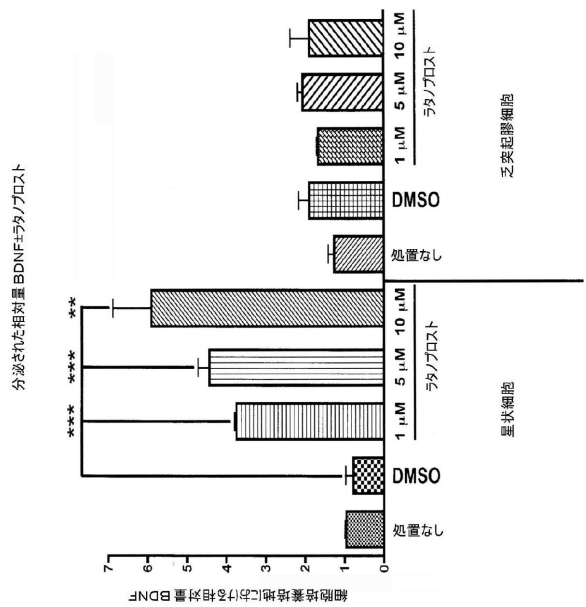
【 図 4 】



【 図 5 】

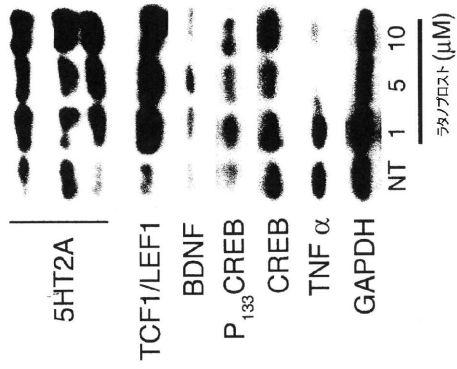


【 図 6 】



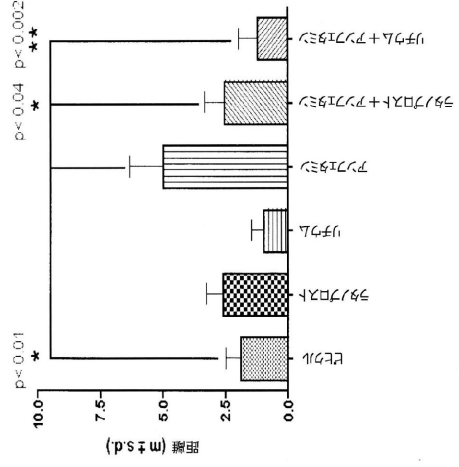
【 図 7 】

ラタプロストで処置した及びそれなしで処置したUB7MG細胞



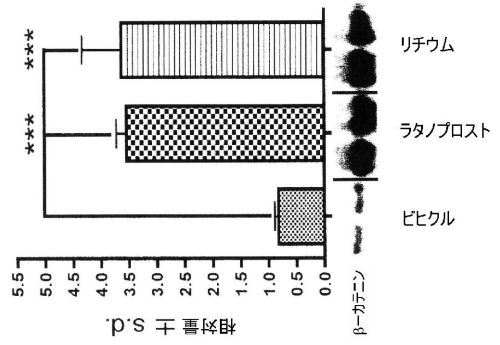
【 図 8 】

最後の5分間にわたって合計したオーブファイルドの平均活性



【 図 9 】

オーブファイルド試験の動物



## フロントページの続き

- (56)参考文献 国際公開第2001/010445(WO, A1)  
特開2000-351733(JP, A)  
国際公開第1998/041209(WO, A1)  
特表2002-536294(JP, A)  
特開平11-228417(JP, A)  
特表2008-528440(JP, A)  
特開平03-251535(JP, A)  
特開2009-242335(JP, A)  
特開平08-277222(JP, A)  
特開平07-291867(JP, A)  
特開昭60-146826(JP, A)  
特開2003-292442(JP, A)  
特開2004-107335(JP, A)  
特開2009-137971(JP, A)  
特表2002-528491(JP, A)

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/5575

A61P 25/18

A61P 25/24

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)