

PCT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

11-13243

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

Q.F



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION



21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO FORMULACIONES FARMACEUTICAS QUE CONTIENEN
LIGANDOS DE RECEPTORES DE DOPAMINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE RICHTER GEDEON NYRT

DOMICILIO BUDAPEST, HUNGRIA

74. APODERADO ALVARO CORREA ORDONEZ

22. BOGOTÁ, D.C., Febrero 04, 2011

(FORMA P-10)

16-02-2011

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-013243- -00000-0000

Fecha: 2011-02-04 16:53:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 140

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: RICHTER GEDEON NYRT

Dirección: Gyömrői út 19-21, H-1103 Budapest (HU)

Nacionalidad o Domicilio: Budapest, HU

Lugar de Constitución: Budapest, HU

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 6341500

Fax: 3762211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.143.366 Usaquén

TP 20281

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: SARKAR, Ranajoy; DEDHIYA, Mahendra, G.; CHHETTRY, Anil

Dirección: 900 Davidson Road, Piscataway, NJ 08854, US; 1 Lea Court, Pomona, NY 10970, US; 11 Hickory Hill Drive, Holtsville, NY 11742, US

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

⑤

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/050835

Fecha 16.07.2009

Publicación Internacional No. WO/2010/009309

Fecha 21.01.2010

⑥

Título (54)

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN LIGANDOS DE RECEPTORES DE DOPAMINA

⑦

Clasificación Internacional (51)

A01N 43/62, A61K 31/55

⑧

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

16-07-2008

(31) Número de Solicitud

61/081,052

⑨

Comprobante de pago No.

10-76,462 – 10-66,192 – 10-112,626
– 11-003544 – 11-003560

Fecha Febrero 04, 2011

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Extractos

11

FIGURA CARATERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

2011/001

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 003560

Bogotá D.C., 13 de 2011 - 17:00:38

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE

NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353200315	12/01/2011	148.414.500.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				<u>\$571.000.00</u>

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-013243- -00000-0000

Fecha: 2011-02-04 16:53:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 140

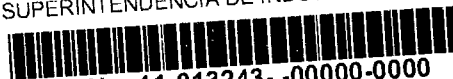
2010/018
4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 76,462
FECHA : SEPTIEMBRE 14 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-013243- -00000-0000

Fecha: 2011-02-04 16:53:08

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 140

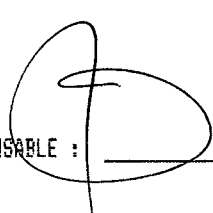
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			76426	13/09/2010	14,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	700.00
	TOTAL :	\$ 700.00

SON: SETECIENTOS PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

2010/016
S

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 66,192
FECHA : AGOSTO 11 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-013243- -00000-0000

Fecha: 2011-02-04 16:53:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 140

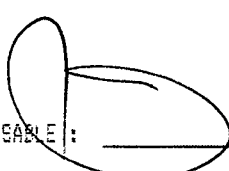
**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353174216	11/08/2010	76,176,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
		TOTAL : \$ 300.00

SON: TRESCIENTOS PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

2010/026
6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 000174000-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 112,626
FORMA : DICIEMBRE 29 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-013243- -00000-0000

Fecha: 2011-02-04 16:53:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 140

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754327	400601983	29/12/2010	5,715,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	70,000.00
99	OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	70,000.00
	TOTAL :	140,000.00

SON: SESENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

2011/001

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 003544

Bogotá D.C., 13 de 2011 - 17:00:38

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE

NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353200315	12/01/2011	148.414.500.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1642 S.DISTINTIVO CAMBIOO TITULARIDAT-TRANSFERENCIA INSCRIPC	361.000.00	361.000.00
				\$361.000.00

SON: **TRESCIENTOS SESENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-013243- -00000-0000

Fecha: 2011-02-04 16:53:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 140

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 13 de 2011 - 17:01:26



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional: A01N 43/62, A61K 31/55

(71) Solicitante(s):

RICHTER GEDEON NYRT

(72) Inventor(es):

SARKAR, Ranajoy; DEDHIYA, Mahendra, G.; CHHETTRY, Anil

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**

(32) **Fecha**

(33) **País**

61/081,052

16-07-2008

US

(85) Fecha inicio fase nacional: 16-02-2011

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 21.01.2010

Fecha de presentación de la solicitud: 16.07.2009

N° publicación: WO2010/009309

No. de solicitud: PCT/US2009/050835

(54) Título:

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN LIGANDOS DE RECEPTORES DE DOPAMINA



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION _____ PCT X MODELO DE UTILIDAD _____ DISEÑO INDUSTRIAL _____

(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:		
(51) Clasificación Internacional: A01N 43/62, A61K 31/55				
(71) Solicitante(s) RICHTER GEDEON NYRT				
(72) Inventor(es): SARKAR, Ranajoy; DEDHIYA, Mahendra, G.; CHHETTRY, Anil				
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ				
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 61/081,052	(32) Fecha 16-07-2008	(33) País US	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 16-02-2011		(87) Publicación internacional:		
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 16.07.2009 No. de solicitud: PCT/US2009/050835		Fecha: 21.01.2010 No. Publicación: WO2010/009309		
(54) Titulo: FORMULACIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN LIGANDOS DE RECEPTORES DE DOPAMINA				
(57) Resumen: La presente invención se refiere a formulaciones de liberación inmediata biodisponibles y estables que comprenden ligandos de receptores de dopamina. También se describen procedimientos de tratamiento de diversos trastornos mediante la administración de las formulaciones.				
CONTINUA AL RESPALDO ...				

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A01N 43/62, A61K 31/55	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) RICHTER GEDEON NYRT	
(30) Prioridad	(31) No. 61/081,052	32) Fecha 16-07-2008	(33) País US
		(72) Inventor(es) SARKAR, Ranajoy; DEDHIYA, Mahendra, G.; CHHETTRY, Anil	
		(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 16-02-2011		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 21.01.2010
	Fecha de presentación de la solicitud: 16.07.2009		N° publicación: WO2010/009309
	No. de solicitud PCT/US2009/050835		
(54) Titulo: FORMULACIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN LIGANDOS DE RECEPTORES DE DOPAMINA			

Reivindicación(es): 1. Una formulación farmacéutica que comprende trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la cual la formulación comprende menos de aproximadamente el 1 % p/p de trans-4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2009/050835

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:
HEMANT, Khanna Forest Laboratories, Inc. 48 Mall Drive Commack, NY 11725 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 18 January 2011 (18.01.2011)
--

Applicant's or agent's file reference 007.1WO1

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No. PCT/US2009/050835
--

International filing date (day/month/year) 16 July 2009 (16.07.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:			
☒ the applicant	☐ the inventor	☐ the agent	☐ the common representative

Name and Address RICHTER GEDEON NYRT. Gyömrői út 19-21 H-1103 Budapest Hungary	State of Nationality HU	State of Residence HU
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:				
☒ the person	☐ the name	☐ the address	☐ the nationality	☐ the residence

Name and Address RICHTER GEDEON NYRT. Gyömrői út 19-21 H-1103 Budapest Hungary	State of Nationality HU	State of Residence HU
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for all designated States except the United States of America and Canada.	
---	--

4. A copy of this notification has been sent to:		☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned	☐ the elected Offices concerned
☐ the International Searching Authority	☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Dezempte Anne e-mail pt04.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 04
---	---

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

HEMANT, Khanna
Forest Laboratories, Inc.
48 Mall Drive
Commack, NY 11725
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 18 January 2011 (18.01.2011)
Applicant's or agent's file reference 007.1WO1
International application No. PCT/US2009/050835

IMPORTANT NOTIFICATION
International filing date (day/month/year) 16 July 2009 (16.07.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address CHETTRY, Anil 11 Hickory Hill Drive Holtsville, NY 11742 United States of America	State of Nationality IN	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☒ the name	☐ the address
☐ the nationality	☐ the residence	
Name and Address CHHETTRY, Anil 11 Hickory Hill Drive Holtsville, NY 11742 United States of America	State of Nationality IN	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Dezempte Anne e-mail pt04.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 04
---	---



(43) International Publication Date
21 January 2010 (21.01.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/009309 A1

(51) International Patent Classification:
A01N 43/62 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2009/050835

(22) International Filing Date:
16 July 2009 (16.07.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/081,052 16 July 2008 (16.07.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **FOREST LABORATORIES HOLDINGS LIMITED** [IE/—]; 18 Parliament Street, Milner House, Hamilton, HM12 (BM).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **SARKAR, Ranajoy** [IN/US]; 900 Davidson Road, Piscataway, NJ 08854 (US). **DEDHIYA, Mahendra, G.** [US/US]; 1 Lea Court, Pomona, NY 10970 (US). **CHETTRY, Anil** [IN/US]; 11 Hickory Hill Drive, Holtsville, NY 11742 (US).

(74) Agents: **HEMANT, Khanna et al.**; Forest Laboratories, Inc., 48 Mall Drive, Commack, NY 11725 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: **PHARMACEUTICAL FORMULATIONS CONTAINING DOPAMINE RECEPTOR LIGANDS**

(57) Abstract: The present invention relates to stable and bioavailable immediate release formulations comprising dopamine receptor ligands. Methods of treating various disorders by administering the formulations are also described.

WO 2010/009309 A1

PHARMACEUTICAL FORMULATIONS CONTAINING DOPAMINE RECEPTOR LIGANDS

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to stable and bioavailable immediate release formulations comprising dopamine receptor ligands. Methods of treating various disorders by administering the formulations are also described.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Solid oral drug compositions or preparations have various release profiles such as an immediate release profile as referenced by FDA guidelines ("Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms", issued 8/1997, Section IV-A) or an extended release profile as referenced by FDA Guidelines ("Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations", Food and Drug Administration, CDER, September 1997, Page 17). In the dissolution testing guideline for immediate release profiles, materials which dissolve at least 80% in the first 30 to 60 minutes in solution qualify as immediate release profiles. Therefore, immediate release solid dosage forms permit the release of most or all of the active ingredient over a short period of time, such as 60 minutes or less, and make rapid absorption of the drug possible.

Additional advantages of immediate release formulations include increased flexibility in drug administration by allowing the target drug to be administered either as multiples of lower strength formulations or as one higher strength formulation.

Food and Drug Administration guidelines (see, e.g., ICH Guideline Q3B, Revision 2, July 2006) provide limits for the amount of degradation product(s) that may be present in pharmaceutical formulations.

Maximum Daily Dose	Degradation Product Threshold
< 10 mg	1.0 % or 50 μ g TDI, whichever is lower
10 mg - 100 mg	0.5 % or 200 μ g TDI, whichever is lower
> 100 mg - 2 g	0.2 % or 3 mg TDI, whichever is lower

TDI: Total daily intake

If the amount of degradation products exceeds the above thresholds, additional safety and toxicity studies may be required in accordance with the guidelines. To avoid the need for additional testing, it is therefore important to develop dosage forms that are stable over extended periods of time, and contain amounts of degradation product(s) within the FDA guidelines.

There is a need for stable dosage forms containing these compounds which comply with FDA degradation product guidelines. Applicants have now developed stable and bioavailable immediate release formulations containing (thio)-carbamoyl-cyclohexane derivatives. These formulations are disclosed herein.

SUMMARY OF THE INVENTION

In one embodiment, the present invention relates to (thio)-carbamoyl-cyclohexane derivatives, such as cariprazine (trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea) and pharmaceutically acceptable salts thereof, e.g., cariprazine hydrochloride that can be formulated into immediate release dosage forms in which the dosage forms have advantageous stability profiles and wherein the dosage forms preferably release the drug rapidly and are bioavailable.

In another embodiment, stable and bioavailable formulations comprising cariprazine or pharmaceutically acceptable salts thereof are described in which the amount of hydrolysis degradation product is less than about 1 % w/w.

In yet another embodiment, stable and bioavailable formulations comprising cariprazine hydrochloride are described in which the amount of hydrolysis degradation product is less than about 1 % w/w.

In additional embodiments, formulations containing from about 0.05 mg to about 15 mg cariprazine or pharmaceutically acceptable salts thereof are described wherein a single dose administration of the formulation provides an *in vivo* plasma profile comprising (i) a mean C_{max} of less than about 26.3 ng/mL, (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 2 ng.hr/mL and (iii) a mean T_{max} of about 3 or more hours.

In another embodiment, a pharmaceutical formulation is described comprising:

- (a) between about 0.5 % and about 15 % of trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea hydrochloride,
- (b) between about 5 % and about 95 % of lactose monohydrate,
- (c) between 0 % and about 10 % of talc,
- (d) between 0 % and about 5 % of colloidal silicon dioxide,
- (e) between 0 % and about 15 % of sodium starch glycolate,
- (f) between 0 % and about 15 % of hydroxypropyl cellulose, and
- (g) between about 0.1 % and about 3 % of magnesium stearate.

In yet another embodiment, a pharmaceutical formulation is described comprising:

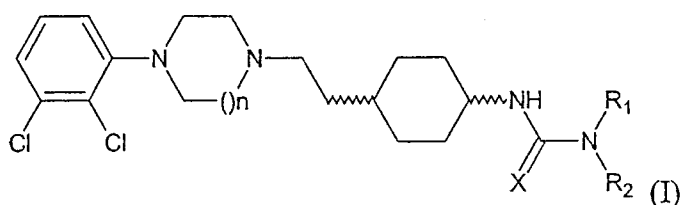
- (a) between about 0.5 % and about 15 % of trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea hydrochloride,
- (b) between about 0.1 % and about 20 % of sodium carbonate,
- (c) between 0 % and about 10 % of talc,
- (d) between 0 % and about 5 % of colloidal silicon dioxide,
- (e) between 0 % and about 15 % of sodium starch glycolate,
- (f) between about 5 % and about 95 % of microcrystalline cellulose, and
- (g) between about 0.1 % and about 3 % of magnesium stearate.

In further embodiments, formulations comprising cariprazine hydrochloride are described in which the formulation releases the active ingredient at a rate of more than about 80 % within about the first 60 minutes following administration of the formulation to a patient in need thereof.

In yet other embodiments, methods of treating conditions that require modulation of a dopamine receptor comprising administering to a patient in need thereof an effective amount of a formulation comprising cariprazine or pharmaceutically acceptable salts thereof are described in which the amount of hydrolysis degradation product is less than about 1 % w/w.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

One embodiment of the present invention comprises trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the formulation comprises less than about 1 % w/w trans-4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl-amine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. U.S. Patent Publication No. 2006/0229297 discloses (thio)-carbamoyl-cyclohexane derivatives as dopamine D₃/D₂ receptor antagonists. All derivatives cited in the U.S. Publication are hereby incorporated by reference in their entirety. One particular compound disclosed therein has structural formula (I):



wherein

R₁ and R₂ are each, independently, hydrogen, alkyl, alkenyl, aryl, cycloalkyl or aroyl,

or R₁ and R₂ form a heterocyclic ring with the adjacent nitrogen atom;

X is O or S;

n is 1 or 2;

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates thereof.

Compounds of formula (I) are orally active and very potent dopamine D₃/D₂ receptor antagonists, which bind with significantly higher potency to D₃ than D₂ receptors.

The compounds of formula (I) have been found to be hydrolytically unstable. For example, trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea hydrochloride (cariprazine hydrochloride) undergoes hydrolytic cleavage of the amide bond

to form trans-4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl-amine dihydrochloride (De-BOC). Applicants have found that compounds of formula (I) undergo hydrolytic degradation when formulated with commonly used excipients (e.g., anhydrous dicalcium phosphate, microcrystalline cellulose containing 5% water). The formation of a degradation product such as De-BOC in a pharmaceutical formulation is detrimental to activity. Moreover, if the amount of degradation product exceeds FDA guidelines, additional safety and toxicology testing must be undertaken. Thus, it is important that stable and bioavailable formulations containing, for example, cariprazine and its salts, be developed, in which the amount of degradation product present falls within accepted FDA guidelines.

The preparation of stable and bioavailable dosage forms containing compounds of formula (I) is; however, not straightforward. For example, the use of low-moisture grade microcrystalline cellulose (e.g., Avicel PH 112), moisture absorbing/adsorbing agents (e.g., magnesium oxide) or chelating agents (e.g., ethylenediaminetetraacetic acid "EDTA") does not provide formulations with enhanced stability toward hydrolytic degradation product formation.

Applicants have surprisingly found that stable and bioavailable immediate release dosage forms comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof (e.g., cariprazine hydrochloride) can be prepared. The formulations exhibit enhanced stability with respect to degradation product formation, are highly bioavailable and release the active ingredient in the stomach environment, e.g. at pH 1-4.

In one aspect, stable formulations of the present invention may be prepared by controlling the solid-state microenvironmental pH of the formulation. Thus, in one embodiment, the present invention relates to pharmaceutical formulations (e.g., solid oral dosage forms) comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a compound that modulates the pH environment of the solid formulation (e.g., an alkaline or acidic buffering agent). Suitable buffering agents include, for example, organic compounds (e.g., triethylamine, arginine, diethanolamine, and meglumine), carbonates (e.g., sodium carbonate, lithium carbonate, potassium carbonate, magnesium carbonate) and bicarbonates (e.g., sodium bicarbonate, lithium bicarbonate, potassium bicarbonate, magnesium bicarbonate). An exemplary formulation comprises a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof

(e.g., cariprazine hydrochloride), and sodium carbonate. In certain embodiments, the amount of the buffering agent (e.g., sodium carbonate) is between about 0.1 % and about 50% w/w, for example, between about 1 % and about 15 % w/w. Suitable ratios of the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof to the buffering agent are, e.g., from about 1.2 to about 12.8. In certain embodiments, the microenvironmental pH of the formulation is more than about 6, for example, more than about 8, more than about 9, more than about 10.

Without wishing to be bound by theory, Applicants believe that raising the solid state microenvironmental pH of the formulation enhances stability of the active agent toward degradation by reducing ionization of the weakly basic drug and thereby inhibiting hydrolysis.

In another aspect, stable formulations may be prepared by formulating a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, with an excipient having a low water activity (i.e., an excipient that has a low amount of free water that may be released to effect hydrolytic degradation of the active ingredient). Applicants surprisingly found that the total amount of water present within an excipient is not the controlling factor regarding hydrolytic degradation. Rather, it is the amount of water present within an excipient that is available to be released that is the controlling factor in reducing hydrolytic degradation. For example, cariprazine hydrochloride formulations containing Avicel PH 102 (a microcrystalline cellulose containing about 5 % water) in the absence of a buffering agent (e.g., sodium carbonate) show substantial formation of De-Boc after storage at 1 month at 40 °C and 75 % Relative Humidity (RH). In contrast, cariprazine hydrochloride formulations containing lactose monohydrate with about 5 % water show non-detectable levels of De-Boc after storage for 6 months under similar storage conditions .

Thus, in another embodiment, the present invention relates to pharmaceutical formulations (e.g., solid oral dosage forms) comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and an excipient selected from lactose monohydrate, pregelatinized starch (e.g., Starch 1500), mannitol, and dicalcium phosphate dihydrate. An exemplary formulation comprises a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof (e.g. cariprazine hydrochloride), and lactose monohydrate. A further exemplary formulation comprises a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof

and dicalcium phosphate dihydrate. A further exemplary formulation comprises a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof and mannitol.

In certain embodiments of the compound of formula (I), when R_1 and/or R_2 represent alkyl, the alkyl moiety is a substituted or unsubstituted saturated hydrocarbon radical which may be straight-chain or branched-chain and contains about 1 to about 6 carbon atoms (e.g., 1 to 4 carbon atoms), and is optionally substituted with one or more C_{1-6} alkoxycarbonyl, aryl (e.g., phenyl) or (C_{1-6} alkoxycarbonyl)- C_{1-6} alkyl groups, or combinations thereof.

In additional embodiments, R_1 and R_2 form a heterocyclic ring with the adjacent nitrogen atom, which may be a saturated or unsaturated, optionally substituted, monocyclic or bicyclic ring, which may contain further heteroatoms selected from O, N, or S. For example, the heterocyclic ring can be pyrrolidine, piperazine, piperidine or morpholine.

In additional embodiments, when R_1 and/or R_2 represent alkenyl, the alkenyl moiety may have 2 to 7 carbon atoms and 1 to 3 double bonds.

In additional embodiments, when R_1 and/or R_2 represent aryl, the aryl moiety may be selected from an optionally substituted mono-, bi- or tricyclic aryl, such as, but not limited to, phenyl, naphthyl, fluorononyl, or anthraquinonyl group (e.g., phenyl or naphthyl). The aryl moiety may be substituted with one or more C_{1-6} alkoxy, trifluoro- C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkanoyl, aryl, C_{1-6} alkylthio, halogen, cyano groups or combinations thereof.

In additional embodiments, when R_1 and/or R_2 represent cycloalkyl, the cycloalkyl moiety may be selected from an optionally substituted mono-, bi- or tricyclic cycloalkyl group, such as cyclohexyl or adamantyl.

In additional embodiments, when R_1 and/or R_2 represent aroyl the aryl moiety therein is as defined above, e.g., phenyl.

In exemplary embodiments, the compound of formula (I) is trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically

acceptable salt thereof, for example, trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea hydrochloride

In additional embodiments, the present invention relates to formulations comprising trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof in which the amount of De-BOC present is less than about 1 % w/w, such as less than about 0.5 % w/w. For example, in accordance with FDA guidelines, the amount of De-Boc present is less than 1 % w/w (for dosage forms containing up to about 5 mg active agent), less than about 0.5 % w/w (for dosage forms containing from about 5.1 mg to about 10 mg active agent), less than about 0.5 % w/w (for dosage forms containing from about 10.1 mg to about 40 mg active agent).

Exemplary cariprazine hydrochloride formulations are set forth in Tables 1 and 2.

TABLE 1: Formulations Containing Lactose Monohydrate

Ingredient	Function	Range (% w/w)	Preferred Range (% w/w)	1 st Exemplary Amount (% w/w)	2 nd Exemplary Amount (% w/w)
Lactose monohydrate	Filler	5-95	75-95	89.0	85.9
Cariprazine hydrochloride	Active	0.5-15	0.8-4	0.8	3.9
Talc USP	Glidant	0-10	0-5	2.5	1.0
Colloidal silicon dioxide	Glidant	0-5	0-2	1.0	2.5
Sodium starch glycolate	Disintegrant	0-15	2-8	4.0	4.0
Hydroxypropyl cellulose	Binder	0-15	2-8	2.0	2.0
Magnesium stearate	Lubricant	0.1-3.0	0.25-2.0	0.7	0.7
Total (Core Tablets)		100.0	100.0	100.0	100.0
Opadry	Film Coating	1-10	2-5	3.0	3.0
Total (Coated Tablets)				103.0	103.0

TABLE 2: Formulations Containing Sodium Carbonate

Ingredient	Function	Range (% w/w)	Preferred Range (% w/w)	Exemplary Amount (% w/w)
Microcrystalline cellulose (Avicel PH102)	Filler	5-95	75-95	86.2
Cariprazine hydrochloride	Active	0.5-15	0.8-4	0.8
Talc USP	Glidant	0-10	0-5	3.0
Collodial silicon dioxide	Glidant	0-5	0-2	1.0
Sodium starch glycolate	Disintegrant	0-15	2-8	3.0
Magnesium stearate	Binder	0.1-3.0	0.25-2.0	1.0
Sodium carbonate	pH Modifier	0.1-20	5-10	5.0
Total (Core Tablets)		100.0	100.0	100.0
Opadry	Film Coating	1-10	3.0	3.0
Total (Coated Tablets)			103.0	103.0

The plasma concentration of the immediate release formulations of the present invention have a time of maximum plasma concentration (T_{max}) in human patients ranging from between about 3 to about 6 hours, and an *in vitro* release rate of more than about 80 % in about 60 minutes, more preferably in about 30 minutes.

The pharmaceutical formulations of the present invention allow for modification of the C_{max} by changing the strength of the formulation without substantially affecting the T_{max} of the drug. The immediate release formulations described in the present invention provide the desired T_{max} without compromising the initial peak (C_{max}).

In a further aspect, the present invention relates to a formulation comprising from about 0.05 mg to about 15 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the single

dose administration of formulation provides an *in vivo* plasma profile comprising (i) a mean $C_{\max}$ of less than about 26.3 ng/mL, (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 2 ng.hr/mL and (iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours. For example, the formulation provides an *in vivo* plasma profile comprising (i) a mean $C_{\max}$ of less than about 22.5 ng/mL, (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 3 ng.hr/mL and (iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours.

In one embodiment, the formulation comprises about 0.1 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the single dose administration of formulation provides an *in vivo* plasma profile comprising (i) a mean $C_{\max}$ of less than about 0.2 ng/mL, (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 2 ng.hr/mL and (iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours. For example, the formulation provides an *in vivo* plasma profile comprising (i) a mean $C_{\max}$ of less than about 0.2 ng/mL, (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 3 ng.hr/mL and (iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours.

In one embodiment, the formulation comprises about 0.25 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the single dose administration of formulation provides an *in vivo* plasma profile comprising (i) a mean $C_{\max}$ of less than about 0.5 ng/mL, (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 5 ng.hr/mL and (iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours. For example, the formulation provides an *in vivo* plasma profile comprising (i) a mean $C_{\max}$ of less than about 0.4 ng/mL, (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 7 ng.hr/mL and (iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours.

In one embodiment, the formulation comprises about 0.5 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the single dose administration of formulation provides an *in vivo* plasma profile comprising (i) a mean $C_{\max}$ of less than about 0.9 ng/mL, (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 10 ng.hr/mL and (iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours. For example, the formulation provides an *in vivo* plasma profile comprising (i) a mean $C_{\max}$ of less than about 0.8 ng/mL, (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 15 ng.hr/mL and (iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours.

In one embodiment, the formulation comprises about 1 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the single dose administration of formulation provides an *in vivo* plasma profile comprising (i) a mean $C_{\max}$ of less than about 1.8 ng/mL, (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 20 ng.hr/mL and (iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours. For example, the formulation provides an *in vivo* plasma profile comprising (i) a mean $C_{\max}$ of less than about 1.5 ng/mL, (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 30 ng.hr/mL and (iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours.

In one embodiment, the formulation comprises about 1.5 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the single dose administration of formulation provides an *in vivo* plasma profile comprising (i) a mean $C_{\max}$ of less than about 2.7 ng/mL, (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 30 ng.hr/mL and (iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours. For example, the formulation provides an *in vivo* plasma profile comprising (i) a mean $C_{\max}$ of less than about 2.3 ng/mL, (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 45 ng.hr/mL and (iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours.

In one embodiment, the formulation comprises about 2 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the single dose administration of formulation provides an *in vivo* plasma profile comprising (i) a mean $C_{\max}$ of less than about 3.5 ng/mL, (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 40 ng.hr/mL and (iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours. For example, the formulation provides an *in vivo* plasma profile comprising (i) a mean $C_{\max}$ of less than about 3.0 ng/mL, (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 60 ng.hr/mL and (iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours.

In one embodiment, the formulation comprises about 2.5 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the single dose administration of formulation provides an *in vivo* plasma profile comprising (i) a mean $C_{\max}$ of less than about 4.4 ng/mL, (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 50 ng.hr/mL and (iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours. For example, the

formulation provides an *in vivo* plasma profile comprising (i) a mean $C_{\max}$ of less than about 3.8 ng/mL, (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 75 ng.hr/mL and (iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours.

In one embodiment, the formulation comprises about 3 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the single dose administration of formulation provides an *in vivo* plasma profile comprising (i) a mean $C_{\max}$ of less than about 5.3 ng/mL, (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 60 ng.hr/mL and (iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours. For example, the formulation provides an *in vivo* plasma profile comprising (i) a mean $C_{\max}$ of less than about 4.5 ng/mL, (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 90 ng.hr/mL and (iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours.

In one embodiment, the formulation comprises about 4.5 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the single dose administration of formulation provides an *in vivo* plasma profile comprising (i) a mean $C_{\max}$ of less than about 7.9 ng/mL, (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 90 ng.hr/mL and (iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours. For example, the formulation provides an *in vivo* plasma profile comprising (i) a mean $C_{\max}$ of less than about 6.8 ng/mL, (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 135 ng.hr/mL and (iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours.

In one embodiment, the formulation comprises about 5 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the single dose administration of formulation provides an *in vivo* plasma profile comprising (i) a mean $C_{\max}$ of less than about 8.8 ng/mL, (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 100 ng.hr/mL and (iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours. For example, the formulation provides an *in vivo* plasma profile comprising (i) a mean $C_{\max}$ of less than about 7.5 ng/mL, (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 150 ng.hr/mL and (iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours.

In one embodiment, the formulation comprises about 6 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically

acceptable salt thereof, wherein the single dose administration of formulation provides an *in vivo* plasma profile comprising (i) a mean C_{max} of less than about 10.5 ng/mL, (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 120 ng.hr/mL and (iii) a mean T_{max} of about 3 or more hours. For example, the formulation provides an *in vivo* plasma profile comprising (i) a mean C_{max} of less than about 9.0 ng/mL, (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 180 ng.hr/mL and (iii) a mean T_{max} of about 3 or more hours.

In one embodiment, the formulation comprises about 7.5 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the single dose administration of formulation provides an *in vivo* plasma profile comprising (i) a mean C_{max} of less than about 13.2 ng/mL, (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 150 ng.hr/mL and (iii) a mean T_{max} of about 3 or more hours. For example, the formulation provides an *in vivo* plasma profile comprising (i) a mean C_{max} of less than about 11.3 ng/mL, (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 225 ng.hr/mL and (iii) a mean T_{max} of about 3 or more hours.

In one embodiment, the formulation comprises about 9 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the single dose administration of formulation provides an *in vivo* plasma profile comprising (i) a mean C_{max} of less than about 15.8 ng/mL, (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 180 ng.hr/mL and (iii) a mean T_{max} of about 3 or more hours. For example, the formulation provides an *in vivo* plasma profile comprising (i) a mean C_{max} of less than about 13.5 ng/mL, (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 270 ng.hr/mL and (iii) a mean T_{max} of about 3 or more hours.

In one embodiment, the formulation comprises about 12.5 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the single dose administration of formulation provides an *in vivo* plasma profile comprising (i) a mean C_{max} of less than about 21.9 ng/mL, (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 250 ng.hr/mL and (iii) a mean T_{max} of about 3 or more hours. For example, the formulation provides an *in vivo* plasma profile comprising (i) a mean C_{max} of less than about 18.8

ng/mL, (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 375 ng.hr/mL and (iii) a mean T_{max} of about 3 or more hours.

In one embodiment, the formulation comprises about 15 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the single dose administration of formulation provides an *in vivo* plasma profile comprising (i) a mean C_{max} of less than about 26.3 ng/mL, (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 300 ng.hr/mL and (iii) a mean T_{max} of about 3 or more hours. For example, the formulation provides an *in vivo* plasma profile comprising (i) a mean C_{max} of less than about 22.5 ng/mL, (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 450 ng.hr/mL and (iii) a mean T_{max} of about 3 or more hours.

Pharmaceutically acceptable salts include those obtained by reacting the main compound, functioning as a base with an inorganic or organic acid to form a salt, for example, salts of hydrochloric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, methane sulfonic acid, camphor sulfonic acid, oxalic acid, maleic acid, succinic acid, citric acid, formic acid, hydrobromic acid, benzoic acid, tartaric acid, fumaric acid, salicylic acid, mandelic acid, and carbonic acid. Pharmaceutically acceptable salts also include those in which the main compound functions as an acid and is reacted with an appropriate base to form, e.g., sodium, potassium, calcium, magnesium, ammonium, and choline salts. Those skilled in the art will further recognize that acid addition salts may be prepared by reaction of the compounds with the appropriate inorganic or organic acid via any of a number of known methods. Alternatively, alkali and alkaline earth metal salts can be prepared by reacting the compounds of the invention with the appropriate base via a variety of known methods.

The following are further examples of acid salts that can be obtained by reaction with inorganic or organic acids: acetates, adipates, alginates, citrates, aspartates, benzoates, benzenesulfonates, bisulfates, butyrates, camphorates, digluconates, cyclopentanepropionates, dodecylsulfates, ethanesulfonates, glucoheptanoates, glycerophosphates, hemisulfates, heptanoates, hexanoates, fumarates, hydrobromides, hydroiodides, 2-hydroxy-ethanesulfonates, lactates, maleates, methanesulfonates, nicotines, 2-naphthalenesulfonates, oxalates, palmoates,

pectinates, persulfates, 3-phenylpropionates, picrates, pivalates, propionates, succinates, tartrates, thiocyanates, tosylates, mesylates and undecanoates.

For example, the pharmaceutically acceptable salt can be a hydrochloride salt, a hydrobromide salt or a mesylate salt. In one embodiment, the pharmaceutically acceptable salt is a hydrochloride salt.

In another embodiment, the formulations of the present invention contain trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea hydrochloride.

In yet another embodiment, the present invention relates to a formulation comprising from about 0.05 mg to about 15 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea hydrochloride, about 0.1 mg, about 0.25 mg, about 0.5 mg, about 1 mg, about 1.5 mg, about 2 mg, about 2.5 mg, about 3 mg, about 4.5 mg, about 5 mg, about 6 mg, about 7.5 mg, about 9 mg, about 12.5 mg, or about 15 mg. In other embodiments, the formulation is administered in an amount which ranges between any two of the dosage amounts.

In yet another embodiment, the present invention relates to a formulation comprising from about 0.05 mg to about 15 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea hydrochloride wherein the single dose administration of the formulation provides an *in vivo* plasma profile comprising (i) a mean C_{max} of less than about 26.3 ng/mL, (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 2 ng.hr/mL and (iii) a mean T_{max} of about 3 or more hours. For example, the formulation provides an *in vivo* plasma profile comprising (i) a mean C_{max} of less than about 22.5 ng/mL, (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 3 ng.hr/mL and (iii) a mean T_{max} of about 3 or more hours.

Some of the compounds useful in the formulations described herein may exist in different polymorphic forms. As known in the art, polymorphism is an ability of a compound to crystallize as more than one distinct crystalline or "polymorphic" species. The use of such polymorphs is within the scope of the present invention.

Some of the compounds useful in the formulations described herein may exist in different solvate forms. Solvates of the compounds of the invention may also form when solvent molecules are incorporated into the crystalline lattice structure of the compound molecule during

the crystallization process. For example, suitable solvates include hydrates, e.g., monohydrates, dihydrates, sesquihydrates, and hemihydrates. The use of such solvates is within the scope of the present invention.

Dosage Forms

Numerous standard references are available that describe procedures for preparing various formulations suitable for administering the compounds according to the invention. Examples of potential formulations and preparations are contained, for example, in the Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (current edition); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman and Schwartz, editors) current edition, published by Marcel Dekker, Inc., as well as Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (current edition).

The mode of administration and dosage forms is closely related to the therapeutic amounts of the compounds or formulations which are desirable and efficacious for the given treatment application.

Suitable dosage forms include, but are not limited to oral, rectal, sub-lingual, mucosal, nasal, ophthalmic, subcutaneous, intramuscular, intravenous, transdermal, spinal, intrathecal, intra-articular, intra-arterial, sub-arachinoid, bronchial, lymphatic, and intra-uterine administration, and other dosage forms for systemic delivery of active ingredients. Formulations suitable for oral administration are preferred (e.g., tablets, capsules).

To prepare such pharmaceutical dosage forms, the active ingredient, is typically mixed with a pharmaceutical carrier according to conventional pharmaceutical compounding techniques. The carrier may take a wide variety of forms depending on the form of preparation desired for administration.

In preparing the formulations in oral dosage form, any of the usual pharmaceutical media may be employed. Thus, for liquid oral preparations, such as, for example, suspensions, elixirs and solutions, suitable carriers and additives include water, glycols, oils, alcohols, flavoring agents, preservatives, coloring agents and the like. For solid oral preparations such as, for example, powders, capsules and tablets, suitable carriers and additives include starches, sugars,

diluents, granulating agents, lubricants, binders, disintegrating agents and the like. Suitable carriers and additives include, for example, sucrose, mannitol, polyethylene glycol, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, sodium lauryl sulphate, chremophor, tweens, spans, pluronics, microcrystalline cellulose, calcium phosphate, talc, fumed silica, hydroxypropyl methyl cellulose, wax, and fatty acids, etc.

Due to their ease in administration, tablets and capsules represent the most advantageous oral dosage unit form. If desired, tablets may be sugar coated or enteric coated by standard techniques.

For parenteral formulations, the carrier will usually comprise sterile water, though other ingredients, for example, ingredients that aid solubility or for preservation, may be included. Injectable solutions may also be prepared in which case appropriate stabilizing agents may be employed.

In some applications, it may be advantageous to utilize the active agent in a "vectorized" form, such as by encapsulation of the active agent in a liposome or other encapsulant medium, or by fixation of the active agent, e.g., by covalent bonding, chelation, or associative coordination, on a suitable biomolecule, such as those selected from proteins, lipoproteins, glycoproteins, and polysaccharides.

Treatment methods of the present invention using formulations suitable for oral administration may be presented as discrete units such as capsules, cachets, tablets, or lozenges, each comprising a predetermined amount of the active ingredient as a powder or granules. Optionally, a suspension in an aqueous liquor or a non-aqueous liquid may be employed, such as a syrup, an elixir, an emulsion, or a draught.

A tablet may be made by compression or molding, or wet granulation, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets may be prepared by compressing in a suitable machine, with the active compound being in a free-flowing form such as a powder or granules which optionally is mixed with, for example, a binder, disintegrant, lubricant, inert diluent, surface active agent, or discharging agent. Molded tablets comprised of a mixture of the

powdered active compound with a suitable carrier may be made by molding in a suitable machine.

A syrup may be made by adding the active compound to a concentrated aqueous solution of a sugar, for example sucrose, to which may also be added any accessory ingredient(s). Such accessory ingredient(s) may include flavorings, suitable preservative, agents to retard crystallization of the sugar, and agents to increase the solubility of any other ingredient, such as a polyhydroxy alcohol, for example glycerol or sorbitol.

Formulations suitable for parenteral administration usually comprise a sterile aqueous preparation of the active compound, which preferably is isotonic with the blood of the recipient (e.g., physiological saline solution). Such formulations may include suspending agents and thickening agents and liposomes or other microparticulate systems which are designed to target the compound to blood components or one or more organs. The formulations may be presented in unit-dose or multi-dose form.

Parenteral administration may comprise any suitable form of systemic delivery or delivery directly to the CNS. Administration may for example be intravenous, intra-arterial, intrathecal, intramuscular, subcutaneous, intramuscular, intra-abdominal (e.g., intraperitoneal), etc., and may be effected by infusion pumps (external or implantable) or any other suitable means appropriate to the desired administration modality.

Nasal and other mucosal spray formulations (e.g. inhalable forms) can comprise purified aqueous solutions of the active compounds with preservative agents and isotonic agents. Such formulations are preferably adjusted to a pH and isotonic state compatible with the nasal or other mucous membranes. Alternatively, they can be in the form of finely divided solid powders suspended in a gas carrier. Such formulations may be delivered by any suitable means or method, e.g., by nebulizer, atomizer, metered dose inhaler, or the like.

Formulations for rectal administration may be presented as a suppository with a suitable carrier such as cocoa butter, hydrogenated fats, or hydrogenated fatty carboxylic acids.

Transdermal formulations may be prepared by incorporating the active agent in a thixotropic or gelatinous carrier such as a cellulosic medium, e.g., methyl cellulose or

hydroxyethyl cellulose, with the resulting formulation then being packed in a transdermal device adapted to be secured in dermal contact with the skin of a wearer.

In addition to the aforementioned ingredients, formulations of this invention may further include one or more accessory ingredient(s) selected from diluents, buffers, flavoring agents, binders, disintegrants, surface active agents, thickeners, lubricants, preservatives (including antioxidants), and the like.

Dosages

The active ingredient present in the formulation can normally be administered in a combined daily dosage regimen (for an adult patient) of, for example, between about 0.05 mg and about 50 mg, between about 0.1 mg and about 20 mg, between about 0.1 mg and about 15 mg, between about 0.1 mg and about 12.5 mg.

In certain embodiments, the pharmaceutical formulation includes about 0.05 mg, about 0.1 mg, about 0.2 mg, about 0.25 mg, about 0.3 mg, about 0.4 mg, about 0.5 mg, about 0.75 mg, about 1 mg, about 1.5 mg, about 2 mg, about 2.5 mg, about 3 mg, about 3.5 mg, about 4 mg, about 4.5 mg, about 5 mg, about 5.5 mg, about 6 mg, about 6.5 mg, about 7 mg, about 7.5 mg, about 8 mg, about 8.5 mg, about 9 mg, about 9.5 mg, about 10 mg, about 10.5 mg, about 11 mg, about 11.5 mg, about 12.0 mg, about 12.5 mg, about 13.0 mg, about 13.5 mg, about 14.0 mg, about 14.5 mg or about 15.0 mg of active ingredient, such as trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or pharmaceutically acceptable salt thereof (e.g., trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea hydrochloride).

For example, the pharmaceutical formulation includes about 0.1 mg, about 0.25 mg, about 0.5 mg, about 1 mg, about 1.5 mg, about 2 mg, about 2.5 mg, about 3 mg, about 5 mg, about 6 mg, about 7.5 mg, about 9 mg, about 12.5 mg or about 15.0 mg of active ingredient, such as trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or pharmaceutically acceptable salt thereof (e.g., trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea hydrochloride).

In yet further embodiments, the active ingredient (e.g., trans-1{4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof), is present in the formulation in an amount which ranges between any two of these dosage amounts (e.g., between about 0.1 mg and about 15 mg, between about 0.5 mg and about 12.5 mg, between about 1.5 mg and about 6 mg, between about 6 mg and about 12.5 mg).

The desired dose may be administered as one or more daily sub dose(s) administered at appropriate time intervals throughout the day, or alternatively, in a single dose, for example, for morning or evening administration. For example, the daily dosage may be divided into one, into two, into three, or into four divided daily doses.

The duration of the treatment may be decades, years, months, weeks, or days, as long as the benefits persist.

Methods of Treatment

The present invention further provides methods for treating conditions that requires modulation of a dopamine receptor, particularly, a dopamine D₃ and/or D₂ receptor. In further embodiments, the present invention provides methods for treating a condition that requires modulation of a dopamine D₃ and/or D₂ receptor utilizing one or more formulations of the present invention.

Dysfunction of the dopaminergic neurotransmitter system is involved in the pathology of several neuropsychiatric and neurodegenerative disorders, such as schizophrenia, drug abuse and Parkinson's disease, respectively. The effect of dopamine is mediated via at least five distinct dopamine receptors belonging to the D₁ - (D₁, D₅) or the D₂ - (D₂, D₃, D₄) families. D₃ receptors have been shown to have characteristic distribution in the cerebral dopaminergic systems. Namely, high densities were found in certain limbic structures, such as nucleus accumbens and islands of Calleja. Therefore, preferential targeting of the D₃ receptors may be a promising approach for more selective modulation of dopaminergic functions and consequently for successful therapeutic intervention in several abnormalities, such as schizophrenia, emotional or cognitive dysfunctions and addiction (see, e.g., Sokoloff, P. *et al.*: *Nature*, 1990, 347, 146;

Schwartz, J. C., *et al.*: *Clin. Neuropharmacol.* 1993, 16, 295; Levant, B.: *Pharmacol. Rev.* 1997, 49, 231), addiction (see, e.g., Pilla, C. *et al.*: *Nature* 1999, 400, 371) and Parkinson's disease (see, e.g., Levant, B. *et al.*: *CNS Drugs* 1999, 12, 391) or pain (see, e.g., Levant, B. *et al.*: *Neurosci. Lett.* 2001, 303, 9).

The dopamine D₂ receptors are widely distributed in the brain and are known to be involved in numerous physiological functions and pathological states. D₂ antagonists are widely used drugs as antipsychotics, for example. However, it is also well known that massive antagonism of the D₂ receptors leads to unwanted side-effects such as extrapyramidal motor symptoms, psychomotor sedation or cognitive disturbances. These side effects seriously restrict the therapeutic utilization of D₂ antagonist compounds. (Wong A. H. C. *et al.*, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 27, 269, 2003)

In a further aspect, the present invention provides methods for treating conditions which require preferential modulation of dopamine D₃ and/or D₂ receptors, for example psychoses (e.g. schizophrenia, schizo-affective disorders), cognitive impairment accompanying schizophrenia, mild-to-moderate cognitive deficits, dementia, psychotic states associated with dementia, psychotic depression, mania, acute mania, paranoid and delusional disorders, dyskinetic disorders such as Parkinson's disease, neuroleptic induced parkinsonism, tardive dyskinesia, eating disorders (e.g. bulimia nervosa), attention deficit disorders, hyperactivity disorders in children, depression, anxiety, sexual dysfunction, sleep disorders, emesis, aggression, autism and drug abuse, which comprises administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound and/or formulation of the present invention.

A preferred use for D₃/D₂ antagonists with D₃ preference according to the present invention is in the treatment of schizophrenia, schizo-affective disorders, cognitive impairment accompanying schizophrenia, mild-to-moderate cognitive deficits, dementia, psychotic states associated with dementia, psychotic depression, mania, paranoid and delusional disorders, dyskinetic disorders such as Parkinson's disease, neuroleptic induced parkinsonism, depression, anxiety, drug abuse (e.g. cocaine abuse).

The particular combination of the two receptor-actions described above allows the simultaneous manifestation of the beneficial actions of both the D₃ antagonism (e.g. cognitive

enhancer effect, inhibition of extrapyramidal motor symptoms, inhibitory action on drug abuse) and the D₂ antagonism (e.g. antipsychotic effect). Furthermore, the same combination surprisingly results in canceling out the disadvantageous features of D₂ antagonism (e.g. extrapyramidal symptoms, psychomotor sedation, cognitive disturbances).

In exemplary embodiments, the present invention relates to methods of treating schizophrenia (e.g., positive symptoms of schizophrenia, negative symptoms of schizophrenia). In another embodiment, the present invention relates to methods of treating cognitive defects associated with schizophrenia.

In another embodiment, the present invention relates to methods of treating acute mania.

In yet another embodiment, the present invention relates to methods of treating bipolar disorder.

Definitions

The term "pharmaceutically acceptable" means biologically or pharmacologically compatible for *in vivo* use in animals or humans, and preferably means approved by a regulatory agency of the Federal or a state government or listed in the U.S. Pharmacopeia or other generally recognized pharmacopeia for use in animals, and more particularly in humans.

The term "schizophrenia" is intended to include the group of mental disorders characterized by disruptions in thinking and perception, and includes schizophrenia (and all its subtypes; paranoid, catatonic, disorganized, residual, undifferentiated) and other psychotic disorders (as per Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, Fourth Edition, Washington, D.C (1994): American Psychiatric Association, or The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines, Geneva (1992): World Health Organization) such as schizophreniform and schizoaffective disorders, brief psychotic disorder, etc.

In a clinical evaluation, schizophrenia is commonly marked by "positive symptoms" such as hallucinations (especially auditory hallucination which are usually experienced as voices),

disorganized thought processes and delusions as well as "negative symptoms" which include affective flattening, alogia, avolition, and anhedonia.

The term "the negative symptoms of schizophrenia" refer to a class of symptoms of schizophrenia which can be considered to reflect a 'loss' in functional, directed thought or activity. Negative symptoms of schizophrenia are well known in the art, and include affective flattening (characterized by, for example, an immobile and/or unresponsive facial expression, poor eye contact and reduced body language), alogia ('poverty of speech' or brief, laconic and/or empty replies), avolition (characterized by a reduced or absent ability to initiate and carry out goal-directed activities), anhedonia (loss of interest or pleasure), asociality (reduced social drive and interaction), apathy and other negative symptoms known to those of skill in the art. The negative symptoms of schizophrenia may be assessed using any methodology known in the art including, but not limited to, the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), and the Positive and Negative Symptom Scale (PANSS). The BPRS and PANSS have subscales or factors that can be used to measure negative symptoms. Other scales have been designed to address specifically negative symptoms: For example the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), the Negative Symptoms Assessment (NSA) and the Schedule for the Deficit Syndrome (SDS). Subscales of the BPRS and PANSS may also be used to assess positive symptoms, although methods for specifically assessing positive symptoms are also available (e.g., the Scale for the Assessment of Positive Symptoms, or SAPS).

The terms "cognitive impairment associated with schizophrenia" and "cognitive defects associated with schizophrenia" refers to cognitive deficits in schizophrenia patients. Cognitive impairment in schizophrenia is a core feature of the illness (i.e. not a result of treatment or clinical symptoms). Cognitive deficits include, but are not limited to deficits of attention/vigilance, working memory, verbal learning and memory, visuospatial memory, reasoning/problem solving and social cognition. There are numerous neuropsychological tests used to measure cognitive deficits in schizophrenia, such as the Wisconsin Card Sorting Test (WCST).

The terms "treat," "treatment," and "treating" refer to one or more of the following: relieving or alleviating at least one symptom of a disorder in a subject; relieving or alleviating

the intensity and/or duration of a manifestation of a disorder experienced by a subject; and arresting, delaying the onset (i.e., the period prior to clinical manifestation of a disorder) and/or reducing the risk of developing or worsening a disorder.

An "effective amount" means the amount of a formulation according to the invention that, when administered to a patient for treating a state, disorder or condition is sufficient to effect such treatment. The "effective amount" will vary depending on the active ingredient, the state, disorder, or condition to be treated and its severity, and the age, weight, physical condition and responsiveness of the mammal to be treated.

The term "therapeutically effective" applied to dose or amount refers to that quantity of a compound or pharmaceutical formulation that is sufficient to result in a desired activity upon administration to a mammal in need thereof. As used herein with respect to the pharmaceutical formulations comprising trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, e.g., trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea hydrochloride, the term "therapeutically effective amount/dose" refers to the amount/dose of the compound that, when combined, is sufficient to produce an effective response upon administration to a mammal.

A subject or patient in whom administration of the therapeutic compound is an effective therapeutic regimen for a disease or disorder is preferably a human, but can be any animal, including a laboratory animal in the context of a trial or screening or activity experiment. Thus, as can be readily appreciated by one of ordinary skill in the art, the methods, compounds and formulations of the present invention are particularly suited to administration to any animal, particularly a mammal, and including, but by no means limited to, humans, domestic animals, such as feline or canine subjects, farm animals, such as but not limited to bovine, equine, caprine, ovine, and porcine subjects, wild animals (whether in the wild or in a zoological garden), research animals, such as mice, rats, rabbits, goats, sheep, pigs, dogs, cats, etc., avian species, such as chickens, turkeys, songbirds, etc., i.e., for veterinary medical use.

The term "about" or "approximately" means within an acceptable error range for the particular value as determined by one of ordinary skill in the art, which will depend in part on how the value is measured or determined, i.e., the limitations of the measurement system. For

example, "about" can mean within 1 or more than 1 standard deviations, per practice in the art. Alternatively, "about" with respect to the formulations can mean plus or minus a range of up to 20%, preferably up to 10%, more preferably up to 5%.

The pharmacokinetic parameters described herein include area under the plasma concentration-time curve (AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$), maximum plasma concentration (C_{max}), time of maximum plasma concentration (T_{max}) and terminal elimination half-life ($T_{1/2}$). The time of maximum concentration, T_{max} , is determined as the time corresponding to C_{max} . Area under the plasma concentration-time curve up to the time corresponding to the last measurable concentration (AUC_{0-t}) is calculated by numerical integration using the linear trapezoidal rule as follows:

$$AUC_{0-t} = \sum_{i=2}^n 0.5 \cdot (C_i + C_{i-1}) \cdot (t_i - t_{i-1}) \quad Eq. 1$$

where C_i is the plasma memantine concentrations at the corresponding sampling time point t_i and n is the number of time points up to and including the last quantifiable concentration.

The terminal half-life ($T_{1/2}$) is calculated using the following equation:

$$T_{1/2} = \frac{0.693}{\lambda_z} \quad Eq. 2$$

where λ_z is the terminal elimination rate constant.

The area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity is calculated according to the following equation:

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + \frac{C_{last}}{\lambda_z} \quad Eq. 3$$

where C_{last} is the last measurable concentration.

EXAMPLES

The following examples are merely illustrative of the present invention and should not be construed as limiting the scope of the invention in any way as many variations and equivalents that are encompassed by the present invention will become apparent to those skilled in the art upon reading the present disclosure.

Avicel PH102 is a microcrystalline cellulose that may be obtained from FMC Biopolymer (Philadelphia, PA). Avicel PH 112 is a low moisture microcrystalline cellulose that may be obtained from FMC Biopolymer (Philadelphia, PA). Aerosil 200VV is a fumed silica that may be obtained from Evonik Industries/Degussa (Parsippany, NJ). Prosolv SMC C90 is a microcrystalline cellulose that may be obtained from JRS Pharma (Paterson, NY). Starch 1500 and Starcap 1500 are co-processed starches that may be obtained from Colorcon (West Point, PA). Starlac (a mixture of 85% lactose monohydrate and 15% maize starch) may be obtained from Roquette Pharma (Keokuk, IA). Syloid 63FP is a silica gel that may be obtained from Davison Chemical Division of W. R. Grace & Co. (Baltimore, MD).

Dissolution rates were measured using a USP Apparatus II (paddle) with 500 ml of 0.01N HCl containing 0.25% polysorbate 80.

Example 1: Preparation of a Capsule Formulations Containing Cariprazine Hydrochloride

Example 1A

Capsules containing cariprazine hydrochloride and anhydrous calcium hydrogen phosphate were prepared according to Table 3.

TABLE 3: Composition of Capsule Formulations

Ingredient	Amount (% w/w)		
	Capsule I (0.5 mg)*	Capsule II (2.5 mg)*	Capsule III (12.5 mg)*
Cariprazine hydrochloride	0.5	2.7	13.6
Microcrystalline cellulose	59.5	58.2	51.7
Calcium hydrogen	40.0	39.1	34.7

phosphate, anhydrous			
Total	100.0	100.0	100.0

* amount of cariprazine free base

The microcrystalline cellulose (Avicel PH 102) and anhydrous calcium hydrogen phosphate were sieved together through a sieve of 0.80 mm. The final powder was blended for 2 minutes in a high-shear mixer. The empty capsule shells were filled with the powder mixture using a manual capsule filling machine. The bulk filled capsules were then manually packaged into glass vials.

The stability of the capsule formulations (at 40 °C and 75% RH) is shown in Table 4.

TABLE 4: Formulation Stability

Time	Amount of De-BOC (% w/w)		
	Capsule I	Capsule II	Capsule III
Initial	< 0.02	< 0.02	< 0.02
1 Month	0.089	< 0.02	< 0.02
2 Months	0.160	0.064	< 0.02
3 Months	0.199	0.076	< 0.02
6 Months	Not Determined	0.100	< 0.02

High levels of an additional degradation product were observed at 3 months for Capsule I.

Example 1B

Capsules containing cariprazine hydrochloride and pregelatinized starch were prepared according to Table 5:

TABLE 5: Composition of Capsule Formulations

Ingredient	Amount (% w/w)		
	Capsule I (0.5 mg)*	Capsule II (1.5 mg)*	Capsule III (6.0 mg)*
Cariprazine hydrochloride	0.545	1.635	6.54
Pregelatinized Starch	98.455	97.365	92.46
Magnesium	1.000	1.000	1.000

stearate			
Total	100.0	100.0	100.0

* amount of cariprazine free base

The pregelatinized starch and cariprazine were sieved through a #20 sieve and mixed in a V-shell blender for 20 minutes by 5 step geometric mixing using an Intensifier bar in the final step. The magnesium stearate was sieved through #20 screen, added and the blend mixed for further 2 minutes. The final blend was then filled into capsules using a MG2 Futura Encapsulation machine. The capsules were packed into HDPE bottles and induction sealed.

The stability of the capsule formulations (at 40 °C and 75% RH) in a HDPE bottle, induction sealed with no dessicant is shown in Table 6.

TABLE 6: Formulation Stability

Time	Amount of De-BOC (% w/w)		
	Capsule I	Capsule II	Capsule III
Initial	Not Detected	Not Detected	Not Detected
1 Month	Not Detected	Not Detected	Not Detected
2 Months	0.061	0.070	Not Detected
3 Months	0.093	0.075	Not Detected
6 Months	0.159	0.106	Not Detected

Not detected means < 0.05 % w/w or below the limit of quantitation.

The dissolution rates for Capsules II and III is shown in Table 7.

TABLE 7: Dissolution Rates

Time (mins)	% Dissolved	
	Capsule II	Capsule III
0	0	0
15	97	97
20	97	98
45	95	99
60	97	99

Example 1C

Capsules containing cariprazine hydrochloride, Starlac (a combination of 85 % lactose monohydrate and 15 % starch) were prepared according to Table 8.

TABLE 8: Composition of Capsule Formulation

Ingredient	Amount (% w/w)
	Capsule I (0.5 mg)*
Cariprazine hydrochloride	0.545
Lactose monohydrate, starch (Starlac)	98.455
Magnesium stearate	1.000
Total	100.0

* amount of cariprazine free base

The Starlac and cariprazine were sieved through a #20 sieve and mixed in a V-shell blender for 20 minutes by 5 step geometric mixing using an Intensifier bar in the final step. The magnesium stearate was sieved through #20 screen, added and the blend mixed for further 2 minutes. The final blend was then filled into capsules using a MG2 Futura Encapsulation machine. The capsules were packed into HDPE bottles and induction sealed.

The stability of the capsule formulations (at 40 °C and 75% RH)) in a HDPE bottle, induction sealed with no dessicant is shown in Table 9.

TABLE 9: Formulation Stability

	Amount of De-BOC (% w/w)
Time	Capsule I
Initial	Not Detected
2 weeks	Not Detected
1 Month	Not Detected
2 Months	Not Detected
3 Months	Not Detected

Example 1D

Capsules containing cariprazine hydrochloride and mannitol were prepared according to Table 10:

TABLE 10: Composition of Capsule Formulation

Ingredient	Amount (% w/w)
	Capsule I (0.5 mg)*
Cariprazine hydrochloride	0.545
Mannitol	98.455
Magnesium stearate	1.000
Total	100.0

* amount of cariprazine free base

The mannitol and cariprazine were sieved through a #20 sieve and mixed in a V-shell blender for 20 minutes by 5 step geometric mixing using an Intensifier bar in the final step. The magnesium stearate was sieved through #20 screen, added and the blend mixed for further 2 minutes. The final blend was then filled into capsules using a MG2 Futura Encapsulation machine. The capsules were packed into HDPE bottles and induction sealed.

The stability of the capsule formulations (at 40 °C and 75% RH) in a HDPE bottle, induction sealed with no dessicant is shown in Table 11.

TABLE 11: Formulation Stability

	Amount of De-BOC (% w/w)
Time	Capsule I
Initial	Not Detected
2 weeks	Not Detected
1 Month	Not Detected
2 Months	Not Detected
3 Months	0.105

Example 1E

Capsules containing cariprazine hydrochloride and lactose monohydrate were prepared according to Table 12:

TABLE 12: Composition of Capsule Formulation

Ingredient	Amount (% w/w)
	Capsule I (0.5 mg)*
Cariprazine hydrochloride	0.545
Lactose monohydrate	98.455
Magnesium stearate	1.000
Total	100.0

* amount of cariprazine free base

The lactose monohydrate and cariprazine were sieved through a #20 sieve and mixed in a V-shell blender for 20 minutes by 5 step geometric mixing using an Intensifier bar in the final step. The magnesium stearate was sieved through #20 screen, added and the blend mixed for further 2 minutes. The final blend was then filled into capsules using a MG2 Futura Encapsulation machine. The capsules were packed into HDPE bottles and induction sealed.

The stability of the capsule formulations (at 40 °C and 75% RH) in a HDPE bottle, induction sealed with no dessicant is shown in Table 13.

TABLE 13: Formulation Stability

	Amount of De-BOC (% w/w)
Time	Capsule I
Initial	Not Detected
2 weeks	Not Detected
1 Month	Not Detected
2 Months	Not Detected
3 Months	0.124

Example 1F

Capsules containing cariprazine hydrochloride, Starcap 1500 (a mixture of co-processed corn starch and pregelatinized starch) were prepared according to Table 14:

TABLE 14: Composition of Capsule Formulation

Ingredient	Amount (% w/w)
	Capsule I (0.5 mg)*
Cariprazine hydrochloride	0.545
Corn starch, pregelatinized starch (Starcap 1500)	98.455
Magnesium stearate	1.000
Total	100.0

* amount of cariprazine free base

The Starcap1500 and cariprazine were sieved through a #20 sieve and mixed in a V-shell blender for 20 minutes by 5 step geometric mixing using an Intensifier bar in the final step. The magnesium stearate was sieved through #20 screen, added and the blend mixed for further 2 minutes. The final blend was then filled into capsules using a MG2 Futura Encapsulation machine. The capsules were packed into HDPE bottles and induction sealed.

The stability of the capsule formulations (at 40 °C and 75% RH) in a HDPE bottle, induction sealed with no dessicant is shown in Table 15.

TABLE 15: Formulation Stability

	Amount of De-BOC (% w/w)
Time	Capsule I
Initial	Not Detected
2 weeks	Not Detected
1 Month	Not Detected
2 Months	0.08
3 Months	0.118

Example 2: Preparation of a Stable Tablet Formulations Containing Cariprazine

Example 2A

Tablet formulations containing cariprazine hydrochloride and lactose monohydrate were prepared as shown in Table 16.

TABLE 16: Tablet Formulations

Ingredient	Function	Amount (% w/w)	Amount (mg/tablet)		
			Tablet I 0.5 mg*	Tablet II 2.0 mg*	Tablet III 2.5 mg*
Lactose monohydrate	Filler	88.971	62.28	249.12	311.4
Cariprazine hydrochloride	Active	0.779	0.545	2.18	2.725
Talc USP	Glidant	2.5	1.75	7.0	8.75
Collodial silicon dioxide	Glidant	1.0	0.7	2.8	3.5
Sodium starch glycolate	Disintegrant	4.0	2.8	11.2	14.0
Hydroxypropyl cellulose	Binder	2.0	1.4	5.6	7.0
Magnesium stearate	Lubricant	0.75	0.525	2.1	2.625
Total		100.00	70	280	350

* amount of cariprazine free base

All ingredients except the magnesium stearate were sieved through a #20 sieve and mixed in a V-shell blender for 10 minutes. Mixing was continued for a further 10 minutes using an Intensifier bar in the final step. The magnesium stearate was sieved through #20 screen, added and the blend mixed for further 2 minutes. The final blend was then compressed into tablets using a Korsch PH106 compression machine. The tablets were packed into HDPE bottles and induction sealed.

The stability of the tablet formulations (at 40 °C and 75% RH) in a HDPE bottle, induction sealed with no dessicant is shown in Table 17.

TABLE 17: Formulation Stability

	Amount of De-BOC (% w/w)		
Time	Tablet I	Tablet II	Tablet III
Initial	0.07	Not Detected	0.06
1 Month	0.05	Not Detected	Not Detected
2 Months	0.08	Not Detected	0.05
3 Months	0.06	Not Detected	0.07
6 Months	0.08	Not Detected	0.08

The dissolution rates for Tablet I after storage at 40 °C and 75% RH in a HDPE bottle, induction sealed with no dessicant is shown in Table 18.

TABLE 18: Dissolution Rates

	% Released				
Time (mins)	Initial	1 Month	2 Months	3 Months	6 Months
0	0	0	0	0	0
5	60	65	62	68	67
10	88	87	84	93	98
15	91	89	87	96	100
30	90	90	89	97	104
45	92	91	90	98	100
60	92	91	90	98	100

The dissolution rates for Tablet II after storage at 40 °C and 75% RH in a HDPE bottle, induction sealed with no dessicant is shown in Table 19.

TABLE 19: Dissolution Rates

	% Released				
Time (mins)	Initial	1 Month	2 Months	3 Months	6 Months
0	0	0	0	0	0
15	90	89	86	92	88
30	95	94	96	96	91
45	97	96	97	97	92
60	98	97	98	99	93

The dissolution rates for in Tablet III after storage at 40 °C and 75% RH in a HDPE bottle, induction sealed with no dessicant is shown in Table 20.

TABLE 20: Dissolution Rates

Time (mins)	% Released				
	Initial	1 Month	2 Months	3 Months	6 Months
0	0	0	0	0	0
5	64	75	68	76	77
10	86	93	89	92	90
15	91	97	93	96	94
30	97	100	97	99	95
45	98	101	98	100	96
60	99	102	100	100	96

Example 2B

Tablet formulations containing cariprazine hydrochloride and lactose monohydrate were prepared as shown in Table 21.

TABLE 21: Tablet Formulations

Ingredient	Function	Amount (% w/w)	Amount (mg/tablet)	
			Tablet I 2.5 mg*	Tablet II 12.5 mg*
Lactose monohydrate	Filler	85.855	60.098	300.49
Cariprazine hydrochloride	Active	3.895	2.727	13.635
Talc USP	Glidant	1.0	0.7	3.5
Collodial silicon dioxide	Glidant	2.5	1.75	8.75
Sodium starch glycolate	Disintegrant	4.0	2.8	14.0
Hydroxypropyl cellulose	Binder	2.0	1.4	7.0
Magnesium stearate	Lubricant	0.75	0.525	2.625
Total		100.00	70	350

* amount of cariprazine free base

All ingredients except the magnesium stearate were sieved through a #20 sieve and mixed in a V-shell blender for 10 minutes. Mixing was continued for a further 10 minutes using an Intensifier bar in the final step. The magnesium stearate was sieved through #20 screen, added and the blend mixed for further 2 minutes. The final blend was then compressed into tablets using a Korsch PH106 compression machine. The tablets were packed into HDPE bottles and induction sealed.

The stability of the tablet formulations (at 40 °C and 75% RH) in a HDPE bottle, induction sealed with no dessicant is shown in Table 22.

TABLE 22: Formulation Stability

	Amount of De-BOC (% w/w)	
Time	Tablet I	Tablet II
Initial	0.0265	Not Detected
1 Month	0.02	Not Detected
2 Months	Not Detected	Not Detected
3 Months	Not Detected	Not Detected
6 Months	Not Detected	Not Detected

The dissolution rates for Tablet I after storage at 40 °C and 75% RH in a HDPE bottle, induction sealed with no dessicant is shown in Table 23.

TABLE 23: Dissolution Rates

	% Released				
Time (mins)	Initial	1 Month	2 Months	3 Months	6 Months
0	0	0	0	0	0
5	67	61	58	59	Not tested
10	95	90	89	91	Not tested
15	99	95	94	95	96
30	101	97	96	96	101
45	102	98	96	97	101
60	103	98	97	98	102

The dissolution rates for Tablet II after storage at 40 °C and 75% RH in a HDPE bottle, induction sealed with no dessicant is shown in Table 24.

TABLE 24: Dissolution Rates

Time (mins)	% Released				
	Initial	1 Month	2 Months	3 Months	6 Months
0	0	0	0	0	0
5	57	68	55	57	Not tested
10	93	89	83	86	Not tested
15	101	93	91	92	97
30	105	97	96	96	101
45	107	98	98	97	101
60	108	99	99	98	102

Example 2C

Tablets containing cariprazine hydrochloride and sodium carbonate as a buffering agent were prepared according to Table 25:

TABLE 25: Tablet Formulations

Ingredient	Function	Amount (% w/w)
Microcrystalline cellulose (Avicel PH102)	Filler	86.221
Cariprazine hydrochloride	Active	0.779
Talc USP	Glidant	3.000
Collodial silicon dioxide	Glidant	1.000
Sodium starch glycolate	Disintegrant	3.000
Magnesium stearate	Lubricant	1.000
Sodium carbonate	pH modifier	5.000
Total		100.000

All ingredients except the magnesium stearate were sieved through a #20 sieve and mixed in a V-shell blender for 15 minutes. The magnesium stearate was sieved through #20 screen, added and the blend mixed for further 2 minutes. The final blend was then compressed

into tablets using a Korsch PH106 compression machine. The tablets were packed into HDPE bottles and induction sealed.

The stability of the tablet formulations (at 40 °C and 75% RH) in a HDPE bottle, induction sealed with no dessicant is shown in Table 26.

TABLE 26: Formulation Stability

Time	Amount of De-BOC (% w/w)
Initial	Not Detected
2 Weeks	Not Detected
1 Month	0.090
2 Months	0.102
3 Months	0.176
6 Months	0.165

The amount of De-BOC present in formulations containing differing amounts of sodium carbonate (stored for 3 months at 40 °C, 75 % RH in sealed 60 cc HDPE bottles with no desiccant) is shown in Table 27. Slurries were prepared by taking a tablet and dispersing it in the correct volume of deionized water needed to prepare a suspension containing 2% solids. The pH of the slurry was then measured using pH meter.

TABLE 27: Formulation Stability

Amount of Sodium Carbonate (% w/w)	pH (2% slurry)	Amount of De-Boc after 3 months at 40C/75% RH (% w/w)
1.0	10.4	0.36
5.0	10.9	0.17
10.0	11.1	0.14

Example 3: Comparison Examples

Additional tablets containing cariprazine hydrochloride and other excipients were prepared according to Table 28:

TABLE 28: Tablet Formulations

Ingredient (% w/w)	Tablet 1	Tablet 2	Tablet 3	Tablet 4	Tablet 5	Tablet 6	Tablet 7	Tablet 8	Tablet 9	Tablet 10	Tablet 11
Cariprazine hydrochloride	0.779	0.779	0.779	0.779	0.779	0.779	0.779	0.779	0.779	0.779	0.779
Talc USP	3.000	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Sodium starch glycolate	5.000	5.0	0.5	0.5	3.0	0.5	3.0	0.5	0.5	3.0	3.0
Magnesium stearate	1.000	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Aerosil 200VV	0.700	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Prosolv SMCC90	89.521	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Avicel PH102	-	89.221	62.721	62.721	81.221	93.721	88.721	-	-	91.121	91.201
Starch 1500	-	-	31	-	-	-	-	-	93.721	-	-
Dicalcium phosphate dihydrate	-	-	-	31.0	-	-	-	-	-	-	-
Magnesium oxide	-	-	-	-	10.0	-	-	-	-	-	-
Syloid 63FP	-	-	-	-	-	-	2.5	-	-	-	-
Butylated Hydroxyanisol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.01
Butylated Hydroxytoluene	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.01
EDTA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.1	-
Avicel PH112 (Low Moisture)	-	-	-	-	-	-	-	93.721	-	-	-
Total	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

All ingredients except the magnesium stearate were sieved through a #20 sieve and mixed in a V-shell blender for 15 minutes. The magnesium stearate was sieved through #20 screen, added and the blend mixed for further 2 minutes. The final blend was then compressed into tablets using a Korsch PH106 compression machine. The tablets were packed into HDPE bottles and induction sealed.

The stability of the tablet formulations described in Table 29 (stored at 40 °C and 75% RH in 60 cc HDPE bottles, induction sealed with no dessicant) is shown in Table 29.

TABLE 29: Formulation Stability

Time	Amount of De-BOC (% w/w)										
	Tablet 1	Tablet 2	Tablet 3	Tablet 4	Tablet 5	Tablet 6	Tablet 7	Tablet 8	Tablet 9	Tablet 10	Tablet 11
Initial	0.058	0.052	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2 Weeks	0.344	0.273	0.119	0.194	0.136	0.196	0.069	0.102	0.076	0.095	0.093
1 Month	0.617	0.483	0.192	0.342	0.350	0.749	0.139	0.369	0.36	0.245	0.226
2 Months	1.318	0.925	0.720	0.799	0.464	1.411	0.312	0.512	0.496	0.500	0.474
3 Months	2.66	1.765	Not Tested	Not Tested	Not Tested	Not Tested	Not Tested	0.755	0.760	Not Tested	Not Tested

As can be seen from Table 30, the amount of De-Boc present in each of these tablet formulations at 2 months is greater than for the capsule and tablet formulations of the present invention described in Examples 1 and 2.

Example 4: A Double-Blind Placebo Controlled Single Dose Study Conducted in Healthy Male Volunteers

A double-blind, placebo controlled single dose study of the pharmacokinetic parameters of cariprazine (capsules) in healthy male volunteers was conducted. The design of the study is shown in Table 30.

Table 30: Study Design

Group	Number of Subjects Receiving Active Drug	Period	Dose (mg)	Condition	Wash-Out Interval Before Period 2	PK Blood Sampling
I	6	1	1	Fasted		0-168 h
II	6	1	2.5	Fasted		0-336 h
I	6	2	2	Fasted	~ 2 weeks	0-672 h
II	6	2	1.5	Fasted	~ 4 weeks	0-336 h
III	6	1	0.5	Fasted		0-168 h

The composition of the capsules is given below in Table 31.

TABLE 31: Capsule Composition

Ingredient	Amount (mg)		
	0.5 mg Capsule	2.5 mg Capsule	12.5 mg Capsule
Cariprazine hydrochloride	0.543	2.713	13.563
Microcrystalline cellulose	59.457	58.177	51.690
Calcium hydrogen phosphate, anhydrous	40.00	39.110	34.747

The mean pharmacokinetic parameters observed after administration of a single dose of 0.5 to 2.5 mg cariprazine are shown below in Table 32.

Table 32: Mean Pharmacokinetic Parameters

Treatment Group	Period	Dose (mg)	C _{max} , (ng/mL)	AUC ₀₋₁₆₈ , (ng/mL*h)	T _{max} , (h)	T _{1/2} (h)
III	1	0.5	0.14	14.09	6	216.7
I	1	1	0.76	35.36	3	185.3
II	2	1.5	1.19	46.66	3	129.9
I	2	2	2.53	95.33	3	130.0
II	1	2.5	2.50	97.46	4	138.5

Mean maximum plasma concentrations (C_{max}) were generally obtained within about 3 to about 6 hours of dosing. T_{max} values are about 3 to about 6 hours.

The pharmacokinetics of trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea hydrochloride over the single-dose range of 0.5 mg to 2.5 mg suggest approximate dose proportionality of exposure relative to mean AUC. Linear calculated pharmacokinetic parameters (based on the 2.0 mg data (Table 35, 80 % of AUC_{last}, Treatment I) for dosages greater than 2.0 mg and on the 0.5 mg data for dosages lower than 0.5 mg (Table 33) are shown in Table 33.

TABLE 33: Linear Calculated Pharmacokinetic Parameters

Dose (mg)	Mean C _{max} (ng/mL)	Mean AUC ₀₋₁₆₈ (ng/mL * h)
0.1	0.03	2.82
0.25	0.09	1.05
3	3.80	96.8
4.5	5.70	145.2
5	6.33	161.4
6	7.60	193.6
7.5	9.50	242.1
9	11.39	290.4
12.5	15.83	403.5

15	18.99	484.2
----	-------	-------

One skilled in the art with the benefit of this disclosure may readily determine pharmacokinetic parameters for any specific dosage of cariprazine used in a formulation.

Example 5: A Single-Center, Randomized, Open-label, Parallel-Group Single-Dose Study

The objectives of this study were (i) to assess the effect of food on the oral bioavailability of cariprazine (2-mg tablet), (ii) to assess the effect of gender on the oral bioavailability of cariprazine after a single oral dose (2-mg tablet), and (iii) to evaluate the pharmacokinetics of cariprazine and its metabolites after an oral dose (2-mg tablet).

Methodology

This clinical study was conducted as a single-center, randomized, open-label, parallel-group single-dose study. A total of 42 healthy male and female patients aged 18-45 years were selected, with an approximate male-to-female ratio of 1:1.

Dosing occurred in two treatment sessions (Treatment 1 and Treatment 2) separated by 5 to 7 days. The subjects were randomized with ~ 1:1 male-female ratio to receive one of the following two treatments:

Treatment 1: Single oral dose of one 2-mg cariprazine tablet under fasted conditions (12 female, 11 male subjects)

Treatment 2: Single oral dose of one 2-mg cariprazine tablet under fed conditions (10 female, 9 male subjects)

Subjects were given the study drug with 240 mL of water in the clinic under fed/fasted conditions at 0800 hours on Day 1. Subjects taking Treatment 1 underwent a 10-hour overnight fast before dosing on Day 1 and continued fasting for an additional 4 hours postdose. Subjects taking Treatment 2 underwent a 10-hour overnight fast before eating a US Food and Drug Administration standardized high-fat breakfast at 0730 hours on Dosing Day 1.

This study was 30 days in duration (Day -1 through the last pharmacokinetic (PK) blood sample collection on Day 29).

Patient Evaluations

Vital Signs/Adverse Event Assessment

Heart rate and blood pressure were measure in the supine position (the subject lying down for at least 5 minutes prior to testing) on the same arm throughout the study and before any corresponding blood sample was collected. In addition to the Screening and End-of-Study measurements, vital signs (BP and pulse) were measured at:

Day 1: (0.0 (predose), 2, 4, 8 and 12 hours postdose)

Day 2: 25 hours after Day 1 dose administration

Day 3: 48 hours after Day 1 dose administration

Day 5: 96 hours after Day 1 dose administration

Blood Sampling

Blood sampling was performed at the following times to determine cariprazine plasma concentrations:

0.0 (predose), 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 168, 336, 504 and 672 hours postdose.

The mean pharmacokinetic parameters observed during the study are presented in Table 34.

Table 34: Mean Pharmacokinetic Parameters

Treatment Group	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng.h/mL)	AUC _{∞-obs} (ng.h/mL)	T _{max} (h)	T _½ (h)
Treatment 1 (Fasted)	1.99	80.69	89.87	4.91	202.60
Treatment 1 (Fed)	1.72	89.22	96.96	9.21	198.33

Example 6: A Multiple Dose Study Conducted in Healthy Male Volunteers

Thirty-two healthy male subjects (mean age = 24.9 years) were randomized into 4 groups (I-IV). In each group, 2 subjects received placebo and 6 subjects received one of the following treatments:

- (I) 7 doses of 0.5 mg cariprazine administered every other day;
- (II) 14 doses of 0.5 mg cariprazine every day;
- (III) 2 doses of 0.5 mg cariprazine followed by 12 doses of 1.0 mg cariprazine every day; and
- (IV) 21 doses of 1.0 mg cariprazine every day.

Plasma samples were analyzed for cariprazine by a validated LC-MS/MS assay (Internal Standards: deuterated compounds; Sample preparation: Liquid-liquid extraction after alkalization; Sample Volume: 1 mL; Calibration Range: 0.05 – 25 ng/mL; Ionization: +ESI with MRM mode).

The design of the study is shown below in Table 35.

Table 35: Study Design

Group	Number of Subjects Receiving Active Drug	Frequency of dosing	Dose, mg	Days	Condition	PK Blood Sampling		
						PK Profile After First Dose	Predose Samples	PK Profile After Last Dose
I	6	once every other day	0.5	1,3,5,7, 9,11,13	Fasted	0-48 h	Days 3, 5, 7, 9, 11	0-3 weeks
II	6	once daily	0.5	1-14	Fasted	0-24 h	Days 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 13	0-9 weeks
III	6	once daily	0.5 / 1	1-2 (0.5 mg) 3-14 (1 mg)	Fasted	0-24 h	Days 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 13	0-9 weeks
IV	6	once daily	1	1-21	Fasted	0-24 h	Days 2, 3, 5, 8, 11, 14, 16, 18, 19, 20	0-9 weeks

The mean pharmacokinetic parameters observed are shown below in Table 36.

Table 36: Mean Pharmacokinetic Parameters

Treatment Group	C _{max} , ng/mL	t _{max} , h	AUC ₀₋₇₂ , ng/mL*h
I	1.034 (22.3)	4 (3-6)	32.9 (21.6)
II	1.418 (18.0)	3.5 (2-4)	25.0 (22.8)
III	3.193 (25.9)	4 (2-4)	53.6 (30.6)
IV	3.897 (18.9)	(2-3)	56.8 (18.1)

The present invention is not to be limited in scope by the specific embodiments described herein. Indeed, various modifications of the invention in addition to those described herein will become apparent to those skilled in the art from the foregoing description and the accompanying

figures. Such modifications are intended to fall within the scope of the appended claims. It is further to be understood that all values are approximate, and are provided for description.

WE CLAIM:

1. A pharmaceutical formulation comprising trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the formulation comprises less than about 1 % w/w trans-4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl-amine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
2. A pharmaceutical formulation comprising from about 0.05 to about 15 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the formulation provides an *in vivo* plasma profile comprising:
 - (i) a mean $C_{\max}$ of less than about 26.3 ng/mL,
 - (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 2 ng.hr/mL and
 - (iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours.
3. The formulation of claim 2, wherein the formulation comprises about 0.1 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and provides an *in vivo* plasma profile comprising:
 - (i) a mean $C_{\max}$ of less than about 0.2 ng/mL,
 - (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 2 ng.hr/mL and
 - (iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours.
4. The formulation of claim 2, wherein the formulation comprises about 0.25 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and provides an *in vivo* plasma profile comprising:
 - (i) a mean $C_{\max}$ of less than about 0.5 ng/mL,
 - (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 5 ng.hr/mL and

(iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours.

5. The formulation of claim 2, wherein the formulation comprises about 0.5 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and provides an *in vivo* plasma profile comprising:

(i) a mean $C_{\max}$ of less than about 0.9 ng/mL,

(ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 10 ng.hr/mL and

(iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours.

6. The formulation of claim 2, wherein the formulation comprises about 1 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and provides an *in vivo* plasma profile comprising:

(i) a mean $C_{\max}$ of less than about 1.8 ng/mL,

(ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 20 ng.hr/mL and

(iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours.

7. The formulation of claim 2, wherein the formulation comprises about 1.5 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and provides an *in vivo* plasma profile comprising:

(i) a mean $C_{\max}$ of less than about 2.7 ng/mL,

(ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 30 ng.hr/mL and

(iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours.

8. The formulation of claim 2, wherein the formulation comprises about 2 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and provides an *in vivo* plasma profile comprising:

- (i) a mean C_{max} of less than about 3.5 ng/mL,
- (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 40 ng.hr/mL and
- (iii) a mean T_{max} of about 3 or more hours.

9. The formulation of claim 2, wherein the formulation comprises about 2.5 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and provides an *in vivo* plasma profile comprising:

- (i) a mean C_{max} of less than about 4.4 ng/mL,
- (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 50 ng.hr/mL and
- (iii) a mean T_{max} of about 3 or more hours.

10. The formulation of claim 2, wherein the formulation comprises about 3 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and provides an *in vivo* plasma profile comprising:

- (i) a mean C_{max} of less than about 5.3 ng/mL,
- (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 60 ng.hr/mL and
- (iii) a mean T_{max} of about 3 or more hours.

11. The formulation of claim 2, wherein the formulation comprises about 4.5 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and provides an *in vivo* plasma profile comprising:

- (i) a mean C_{max} of less than about 7.9 ng/mL,

(ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 90 ng.hr/mL and

(iii) a mean T_{max} of about 3 or more hours.

12. The formulation of claim 2, wherein the formulation comprises about 5 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and provides an *in vivo* plasma profile comprising:

(i) a mean C_{max} of less than about 8.8 ng/mL,

(ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 100 ng.hr/mL and

(iii) a mean T_{max} of about 3 or more hours.

13. The formulation of claim 2, wherein the formulation comprises about 6 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and provides an *in vivo* plasma profile comprising:

(i) a mean C_{max} of less than about 10.5 ng/mL,

(ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 120 ng.hr/mL and

(iii) a mean T_{max} of about 3 or more hours.

14. The formulation of claim 2, wherein the formulation comprises about 7.5 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and provides an *in vivo* plasma profile comprising:

(i) a mean C_{max} of less than about 13.2 ng/mL,

(ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 150 ng.hr/mL and

(iii) a mean T_{max} of about 3 or more hours.

15. The formulation of claim 2, wherein the formulation comprises about 9 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and provides an *in vivo* plasma profile comprising:

- (i) a mean $C_{\max}$ of less than about 15.8 ng/mL,
- (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 180 ng.hr/mL and
- (iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours.

16. The formulation of claim 2, wherein the formulation comprises about 12.5 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and provides an *in vivo* plasma profile comprising:

- (i) a mean $C_{\max}$ of less than about 21.9 ng/mL,
- (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 250 ng.hr/mL and
- (iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours.

17. The formulation of claim 2, wherein the formulation comprises about 15 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and provides an *in vivo* plasma profile comprising:

- (i) a mean $C_{\max}$ of less than about 26.3 ng/mL,
- (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 300 ng.hr/mL and
- (iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours.

18. The formulation as in either claim 1 or claim 2, wherein the formulation comprises trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea hydrochloride.

19. A pharmaceutical formulation comprising:

- (a) between about 0.5 % and about 15 % of trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea hydrochloride,
- (b) between about 5 % and about 95 % of lactose monohydrate,
- (c) between 0 % and about 10 % of talc,
- (d) between 0 % and about 5 % of colloidal silicon dioxide,
- (e) between 0 % and about 15 % of sodium starch glycolate,
- (f) between 0 % and about 15 % of hydroxypropyl cellulose, and
- (g) between about 0.1 % and about 3 % of magnesium stearate.

20. A pharmaceutical formulation comprising:

- (a) between about 0.5 % and about 15 % of trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea hydrochloride,
- (b) between about 0.1 % and about 20 % of sodium carbonate,
- (c) between 0 % and about 10 % of talc,
- (d) between 0 % and about 5 % of colloidal silicon dioxide,
- (e) between 0 % and about 15 % of sodium starch glycolate,
- (f) between about 5 % and about 95 % of microcrystalline cellulose, and
- (g) between about 0.1 % and about 3 % of magnesium stearate.

21. The pharmaceutical formulation as in either claim 19 or claim 20, wherein the formulation comprises less than about 1 % w/w trans-4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl-amine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

22. The pharmaceutical formulation as in either claim 1 or claim 2, wherein the formulation releases trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-

3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, at a rate of more than about 80 % within about the first 60 minutes following administration of the formulation to a patient in need thereof.

23. A method of treating a condition that requires modulation of a dopamine receptor comprising administering to a patient in need thereof an effective amount of a formulation of claim 1.

24. The method of claim 23, wherein the condition is schizophrenia.

25. The method of claim 23, wherein the condition is bipolar disorder.

26. The method of claim 23, wherein the disorder is acute mania.

PATENTE EUROPEA N° PCT/US2009/050835.

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN LIGANDOS DE
RECEPTORES DE DOPAMINA

DESCRIPCIÓN.

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a formulaciones de liberación inmediata biodisponibles que comprenden ligandos de receptores de dopamina. También se describen procedimientos de tratamiento de diversos trastornos mediante la administración de las formulaciones.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15

20

Las composiciones o preparaciones para fármacos sólidos para administración vía oral tienen diversos perfiles de liberación, tales como un perfil de liberación inmediata al cual hacen referencia las directrices de la FDA ("Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms", publicado 8/1997, sección IV-A), o un perfil de liberación prolongada al cual hacen referencia las directrices de la FDA ("Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations", Food and Drug Administration, CDER, septiembre 1997, página 17). En las directrices de ensayo de disoluciones para perfiles de liberación inmediata, los materiales que se disuelven al menos el 80% durante los primeros 30 a 60 minutos en disolución se consideran perfiles de liberación inmediata. Por tanto, las formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata permiten la liberación de la mayoría de o de todo el principio activo durante un corto periodo de tiempo, tal como 60 minutos o menos, y hacen posible la rápida absorción del fármaco.

25

Ventajas adicionales de las formulaciones de liberación inmediata incluyen mayor flexibilidad en cuanto a la administración del fármaco permitiendo que el fármaco objetivo

se administre bien como múltiples formulaciones de menor fuerza o bien como una formulación de mayor fuerza.

Las directrices de la agencia estadounidense del medicamento (Food and Drug Administration) (véase, p. ej., directrices Q3B de la ICH, revisión 2, julio de 2006) proporcionan límites respecto a la cantidad de producto(s) de degradación que puede estar presente en las formulaciones farmacéuticas.

Dosis diaria máxima	Umbral de productos de degradación
< 10 mg	1,0 % o 50 µg TDI, el menor valor de ambos
10 mg - 100 mg	0,5 % o 200 µg TDI, el menor valor de ambos
> 100 mg - 2 g	0,2 % o 3 mg TDI, el menor valor de ambos

TDI: Ingesta diaria total

Si la cantidad de productos de degradación supera los umbrales anteriores, pueden ser necesarios estudios de seguridad y toxicidad adicionales según las directrices. Para evitar la necesidad de ensayos adicionales, es importante, por tanto, desarrollar formas farmacéuticas que sean estables durante periodos de tiempo prolongados y que contengan cantidades de producto(s) de degradación dentro de los límites especificados en las directrices de la FDA.

Hay necesidad de formas farmacéuticas estables que contengan estos compuestos que cumplan las directrices de la FDA en cuanto a productos de degradación. Los solicitantes han desarrollado ahora formulaciones de liberación inmediata biodisponibles y estables que contienen derivados de (tio)-carbamoil-ciclohexano. Estas formulaciones se desvelan en el presente documento.

RESUMEN DE LA INVENCION

En una realización, la presente invención se refiere a derivados de (tio)-carbamoil-ciclohexano, tales como la cariprazina (trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea) y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, p. ej., cariprazina hidrocloreto, que se pueden formular como formas farmacéuticas de liberación inmediata en las cuales las formas farmacéuticas tienen perfiles de estabilidad ventajosos y en las que las formas farmacéuticas, preferiblemente, liberan el fármaco rápido y están biodisponibles.

En otra realización, se describen formulaciones estables y biodisponibles que comprenden cariprazina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma en las cuales la cantidad de producto de degradación de la hidrólisis es inferior a aproximadamente el 1 % p/p.

En otra realización adicional, se describen formulaciones estables y biodisponibles que comprenden cariprazina hidrocloreto o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en las cuales la cantidad de producto de degradación de la hidrólisis es inferior a aproximadamente el 1 % p/p.

En realizaciones adicionales, se describen formulaciones que contienen de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 15 mg de cariprazina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma en las cuales la administración de una única dosis de la formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una C_{max} media inferior a aproximadamente 26,3 ng/ml, (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 2 ng·h/ml y (iii) un T_{max} medio de aproximadamente 3 o más horas.

En otra realización, se describe una formulación farmacéutica que comprende:

- (a) entre aproximadamente el 0,5 % y aproximadamente el 15 % de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea hidrocloreto,
- (b) entre aproximadamente el 5 % y aproximadamente el 95 % de lactosa monohidrato,

- (c) entre el 0 % y aproximadamente el 10 % de talco,
- (d) entre el 0 % y aproximadamente el 5 % de dióxido de silicio coloidal,
- (e) entre el 0 % y aproximadamente el 15 % de glicolato de almidón de sodio,
- (f) entre el 0 % y aproximadamente el 15 % de hidroxipropil celulosa, y
- 5 (g) entre aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 3 % de estearato de magnesio.

En otra realización adicional, se describe una formulación farmacéutica que comprende:

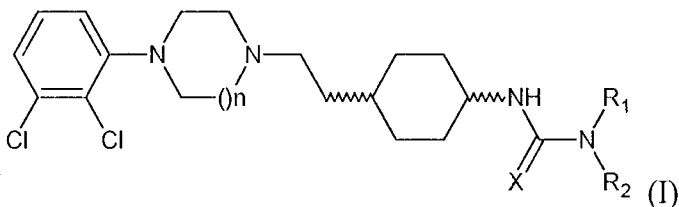
- 10 (a) entre aproximadamente el 0,5 % y aproximadamente el 15 % de trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea hidrocloreto,
- (b) entre aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 20 % de carbonato de sodio,
- (c) entre el 0 % y aproximadamente el 10 % de talco,
- 15 (d) entre el 0 % y aproximadamente el 5 % de dióxido de silicio coloidal,
- (e) entre el 0 % y aproximadamente el 15 % de glicolato de almidón de sodio,
- (f) entre aproximadamente el 5 % y aproximadamente el 95 % de celulosa microcristalina, y
- (g) entre aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 3 % de estearato de
- 20 magnesio.

En realizaciones adicionales, se describen formulaciones que comprende cariprazina hidrocloreto en las cuales la formulación libera una tasa de principio activo superior a aproximadamente el 80% dentro de aproximadamente los primeros 60 minutos tras la administración de la formulación a un paciente que lo necesite.

En otras realizaciones adicionales, se describen procedimientos de tratamiento de dolencias que requieren la modulación de un receptor de dopamina que comprenden la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad eficaz de una formulación que comprende cariprazina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, en las cuales la cantidad de producto de degradación de la hidrólisis es inferior a aproximadamente el 1 % p/p.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Una realización de la presente invención comprende trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la cual la formulación comprende menos de aproximadamente el 1 % p/p de trans-4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La publicación de patente estadounidense nº 2006/0229297 desvela derivados de (tio)-carbamoil-ciclohexano como antagonistas de los receptores D₃/D₂ de dopamina. Todos los derivados citados en la publicación estadounidense se incorporan al presente documento como referencia en su totalidad. Un compuesto concreto desvelado en dicho documento tiene la fórmula estructural (I):



en la cual

R₁ y R₂ son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, cicloalquilo o aroilo,

o R₁ y R₂ forman un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente;

X es O o S;

n es 1 o 2;

y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos del mismo.

Los compuestos de fórmula (I) son antagonistas de los receptores D₃/D₂ de dopamina muy potentes y activos vía oral, que se unen con significativamente mayor potencia a los receptores D₃ que a los D₂.

Se ha descubierto que los compuestos de fórmula (I) son hidrolíticamente inestables. Por ejemplo, en el trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea hidrocloreto (cariprazina hidrocloreto) se produce una ruptura hidrolítica del enlace amida para formar trans-4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil-amina dihidrocloreto (De-BOC). Los solicitantes han descubierto que, en los compuestos de fórmula (I), se produce una degradación hidrolítica cuando se formulan con excipientes comúnmente usados (p. ej., fosfato de dicalcio anhidro, celulosa microcristalina que contenga un 5% de agua). La formación de un producto de degradación tal como el De-BOC en una formulación farmacéutica es perjudicial para su actividad. Además, si la cantidad de producto de degradación supera los límites especificados en las directrices de la FDA, se tienen que realizar ensayos de seguridad y toxicidad adicionales. Por tanto, es importante desarrollar formulaciones estables y biodisponibles que contengan, por ejemplo, cariprazina y sus sales, en las cuales la cantidad de producto de degradación esté dentro de los límites aceptados en las directrices de la FDA.

La preparación de formas farmacéuticas estables y biodisponibles que contengan compuestos de fórmula (I) no es, no obstante, sencilla. Por ejemplo, el uso de celulosa microcristalina de baja humedad (p. ej., Avicel PH 112), agentes absorbentes/adsorbentes de humedad (p. ej., óxido de magnesio) o agentes quelantes (p. ej., ácido etilendiamintetraacético "EDTA") no proporciona formulaciones con mayor estabilidad respecto a la formación de productos de degradación hidrolíticos.

Los solicitantes han descubierto, sorprendentemente, que se pueden preparar formas farmacéuticas de liberación inmediata estables y biodisponibles que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (p. ej., cariprazina hidrocloreto). Las formulaciones exhiben mayor estabilidad respecto a la
5 formación de productos de degradación, están altamente biodisponibles y liberan el principio activo en el entorno estomacal, p. ej., a pH 1-4.

Según un aspecto, las formulaciones estables de la presente invención se pueden preparar controlando el pH del microentorno en estado sólido de la formulación. Por tanto, en una realización, la presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas (p. ej.,
10 formas farmacéuticas sólidas para administración vía oral) que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un compuesto que modula el entorno de pH de la formulación sólida (p. ej., un agente tampón alcalino o ácido). Agentes tampón adecuados incluyen, por ejemplo, compuestos orgánicos (p. ej., trietilamina, arginina, dietanolamina y meglumina), carbonatos (p. ej., carbonato de sodio,
15 carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio) y bicarbonatos (p. ej., bicarbonato de sodio, bicarbonato de litio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de magnesio). Una formulación a modo de ejemplo comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (p. ej., cariprazina hidrocloreto), y carbonato de sodio. En determinadas realizaciones, la cantidad de agente tampón (p. ej.,
20 carbonato de sodio) está entre aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 50 % p/p, por ejemplo, entre aproximadamente el 1 % y aproximadamente el 15 % p/p. Relaciones adecuadas entre el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el agente tampón son, p. ej., de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 12,8. En determinadas realizaciones, el pH del microentorno de la formulación es superior a
25 aproximadamente 6, por ejemplo, superior a aproximadamente 8, superior a aproximadamente 9, superior a aproximadamente 10.

Sin desear quedar ligados a teoría alguna, los solicitantes creen que aumentar el pH del microentorno en estado sólido de la formulación mejora la estabilidad del principio

activo frente a la degradación al disminuir la ionización del débilmente básico fármaco y, por tanto, inhibir la hidrólisis.

Según otro aspecto, se pueden preparar formulaciones estables formulando un Por tanto, compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un
5 excipiente que tenga una baja actividad del agua (es decir, un excipiente que tenga una baja cantidad de agua libre que pueda ser liberada para producir la degradación hidrolítica del principio activo). Los solicitantes han descubierto, sorprendentemente, que la cantidad total de agua presente en un excipiente no es el factor controlante respecto a la degradación hidrolítica. Más bien es la cantidad de agua presente en un excipiente que está disponible
10 para ser liberada lo que constituye el factor controlante de la disminución de la degradación hidrolítica. Por ejemplo, las formulaciones de cariprazina hidrocloreuro que contienen Avicel PH 102 (celulosa microcristalina que contiene aproximadamente el 5 % de agua) en ausencia de agente tampón (p. ej., carbonato de sodio) muestran una importante formación de De-Boc después de almacenamiento durante 1 mes a 40 °C y el 75 % de humedad
15 relativa (HR). Por el contrario, las formulaciones con cariprazina hidrocloreuro que contienen lactosa monohidrato con aproximadamente el 5 % de agua muestran niveles no detectables de De-Boc después de almacenamiento durante 6 meses en condiciones de almacenamiento similares.

Por tanto, en otra realización, la presente invención se refiere a formulaciones
20 farmacéuticas (p. ej., formas farmacéuticas sólidas para administración vía oral) que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente seleccionado de lactosa monohidrato, almidón pregelatinizado (p. ej., Starch 1500), manitol y fosfato de dicalcio dihidrato. Una formulación a modo de ejemplo comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del
25 mismo (p. ej., cariprazina hidrocloreuro), y lactosa monohidrato. Una formulación a modo de ejemplo adicional comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y fosfato de dicalcio dihidrato. Una formulación a modo de ejemplo

adicional comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y manitol.

En determinadas realizaciones del compuesto de fórmula (I), cuando R_1 y/o R_2 representan un alquilo, el resto alquilo es un radical hidrocarbonado saturado sustituido o no sustituido que puede ser una cadena lineal o una cadena ramificada y que contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono (p. ej., de 1 a 4 átomos de carbono) y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcóxicarbonilo C_{1-6} , arilo (p. ej., fenilo) o (alcóxicarbonilo C_{1-6})-alquilo C_{1-6} o una combinación de los mismos.

En realizaciones adicionales, R_1 y R_2 forman un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente, que puede ser saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, un anillo monocíclico o bicíclico, que puede contener heteroátomos adicionales seleccionados de O, N o S. Por ejemplo, el anillo heterocíclico puede ser pirrolidina, piperazina, piperidina o morfolina.

En realizaciones adicionales, cuando R_1 y/o R_2 representan un alqueno, el resto alqueno puede tener de 2 a 7 átomos de carbono y de 1 a 3 dobles enlaces.

En realizaciones adicionales, cuando R_1 y/o R_2 representan un arilo, el resto arilo se puede seleccionar de un arilo mono-, bi- o tricíclico opcionalmente sustituido tal como, pero sin limitarse a, un grupo fenilo, naftilo, fluorononilo o antraquinonilo (p. ej., fenilo o naftilo). El resto arilo puede estar sustituido con uno o más grupos alcoxi C_{1-6} , trifluoroalcoxi C_{1-6} , alcóxicarbonilo C_{1-6} , alcenoilo C_{1-6} , arilo, alquiltio C_{1-6} , halógeno, ciano o combinaciones de los mismos.

En realizaciones adicionales, cuando R_1 y/o R_2 representan un cicloalquilo, el resto cicloalquilo se puede seleccionar de un grupo cicloalquilo mono-, bi- o tricíclico opcionalmente sustituido, tal como ciclohexilo o adamantilo.

En realizaciones adicionales, cuando R_1 y/o R_2 representan un aroilo, el resto arilo del mismo es tal como se definió anteriormente, p. ej., fenilo.

En realizaciones a modo de ejemplo, el compuesto de fórmula (I) es trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por ejemplo, trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea hidrocloreuro.

5 En realizaciones adicionales, la presente invención se refiere a formulaciones que comprenden trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea , o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en las cuales la cantidad de De-BOC presente es inferior a aproximadamente el 1 % p/p, tal como inferior a aproximadamente el 0,5 % p/p. Por ejemplo, según las directrices de la FDA, la cantidad de
10 De-Boc presente es inferior al 1 % p/p (para formas farmacéuticas que contienen hasta aproximadamente 5 mg de agente activo), inferior a aproximadamente el 0,5 % p/p (para formas farmacéuticas que contienen de aproximadamente 5,1 mg a aproximadamente 10 mg de agente activo), inferior a aproximadamente el 0,5 % p/p (para formas farmacéuticas que contienen de aproximadamente 10,1 mg a aproximadamente 40 mg de agente activo).

15 Se exponen formulaciones de cariprazina hidrocloreuro a modo de ejemplo en las Tablas 1 y 2.

TABLA 1: Formulaciones que contienen lactosa monohidrato

Ingrediente	Función	Intervalo (% p/p)	Intervalo preferible (% p/p)	1ª cantidad a modo de ejemplo (% p/p)	2ª cantidad a modo de ejemplo (% p/p)
Lactosa monohidrato	Relleno	5-95	75-95	89,0	85,9
Cariprazina hidrocloreuro	Activo	0,5-15	0,8-4	0,8	3,9
Talco USP	Lubricante			2,5	1,0

		0-10	0-5		
Dióxido de silicio coloidal	-Deslizante	0-5	0-2	1,0	2,5
Glicolato de almidón de sodio	Disgregante	0-15	2-8	4,0	4,0
Hidroxipropilcelulosa	Aglutinante	0-15	2-8	2,0	2,0
Estearato de magnesio	Lubricante	0,1-3,0	0,25-2,0	0,7	0,7
Total (Núcleo de los comprimidos)		100,0	100,0	100,0	100,0
Opadry	Recubrimiento pelicular	1-10	2-5	3,0	3,0
Total (Comprimidos con recubrimiento)				103,0	103,0

TABLA 2: Formulaciones que contienen carbonato de sodio

Ingrediente	Función	Intervalo (% p/p)	Intervalo preferible (% p/p)	Cantidad a modo de ejemplo (% p/p)
Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	Relleno	5-95	75-95	86,2
Cariprazina hidrocloruro	Activo	0,5-15	0,8-4	0,8
Talco USP	Lubricante	0-10	0-5	3,0
Dióxido de silicio coloidal	Lubricante	0-5	0-2	1,0
Glicolato de almidón de sodio	Desintegrante	0-15	2-8	3,0
Estearato de magnesio	Aglutinante	0,1-3,0	0,25-2,0	1,0
Carbonato de sodio	Modificador del pH	0,1-20	5-10	5,0
Total (Núcleo de los comprimidos)		100,0	100,0	100,0
Opadry	Recubrimiento película	1-10	3,0	3,0
Total (Comprimidos con recubrimiento)			103,0	103,0

La concentración plasmática de las formulaciones de liberación inmediata de la presente invención tienen un tiempo hasta concentración plasmática máxima (T_{max}) en pacientes humanos que varía entre aproximadamente 3 horas y aproximadamente 6 horas y una tasa de liberación *in vitro* superior al 80 % en aproximadamente 60 minutos, más preferiblemente, en aproximadamente 30 minutos.

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención permiten la modificación de la C_{max} cambiando la fuerza de la formulación sin afectar sustancialmente al T_{max} del fármaco. Las formulaciones de liberación inmediata descritas en la presente invención proporcionan el T_{max} deseado sin comprometer el pico inicial (C_{max}).

Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una formulación que comprende de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 15 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la cual la administración de la única dosis de formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una C_{max} media inferior a aproximadamente 26,3 ng/ml, (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 2 ng·h/ml y (iii) un T_{max} medio de aproximadamente 3 o más horas. Por ejemplo, la formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una C_{max} media inferior a aproximadamente 22,5 ng/ml, (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 3 ng·h/ml y (iii) un T_{max} medio de aproximadamente 3 o más horas.

En una realización, la formulación comprende aproximadamente 0,1 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la cual la administración de la única dosis de formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una C_{max} media inferior a aproximadamente 0,2 ng/ml, (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 2 ng·h/ml y (iii) un T_{max} medio de aproximadamente 3 o más horas. Por ejemplo, la formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una C_{max} media

inferior a aproximadamente 0,2 ng/ml, (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 3 ng·h/ml y (iii) un T_{max} medio de aproximadamente 3 o más horas.

En una realización, la formulación comprende aproximadamente 0,25 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la cual la administración de la única dosis de formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una C_{max} media inferior a aproximadamente 0,5 ng/ml, (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 5 ng·h/ml y (iii) un T_{max} medio de aproximadamente 3 o más horas. Por ejemplo, la formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una C_{max} media inferior a aproximadamente 0,4 ng/ml, (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 7 ng·h/ml y (iii) un T_{max} medio de aproximadamente 3 o más horas.

En una realización, la formulación comprende aproximadamente 0,5 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la cual la administración de la única dosis de formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una C_{max} media inferior a aproximadamente 0,9 ng/ml, (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 10 ng·h/ml y (iii) un T_{max} medio de aproximadamente 3 o más horas. Por ejemplo, la formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una C_{max} media inferior a aproximadamente 0,8 ng/ml, (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 15 ng·h/ml y (iii) un T_{max} medio de aproximadamente 3 o más horas.

En una realización, la formulación comprende aproximadamente 1 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la cual la administración de la única dosis de formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una C_{max} media inferior a aproximadamente 1,8 ng/ml, (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 20 ng·h/ml y (iii) un T_{max} medio de aproximadamente 3 o más horas. Por ejemplo, la formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una C_{max} media

inferior a aproximadamente 1,5 ng/ml, (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 30 ng·h/ml y (iii) un T_{max} medio de aproximadamente 3 o más horas.

En una realización, la formulación comprende aproximadamente 1,5 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la cual la administración de la única dosis de formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una C_{max} media inferior a aproximadamente 2,7 ng/ml, (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 30 ng·h/ml y (iii) un T_{max} medio de aproximadamente 3 o más horas. Por ejemplo, la formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una C_{max} media inferior a aproximadamente 2,3 ng/ml, (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 45 ng·h/ml y (iii) un T_{max} medio de aproximadamente 3 o más horas.

En una realización, la formulación comprende aproximadamente 2 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la cual la administración de la única dosis de formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una C_{max} media inferior a aproximadamente 3,5 ng/ml, (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 40 ng·h/ml y (iii) un T_{max} medio de aproximadamente 3 o más horas. Por ejemplo, la formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una C_{max} media inferior a aproximadamente 3,0 ng/ml, (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 60 ng·h/ml y (iii) un T_{max} medio de aproximadamente 3 o más horas.

En una realización, la formulación comprende aproximadamente 2,5 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la cual la administración de la única dosis de formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una C_{max} media inferior a aproximadamente 4,4 ng/ml, (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 50 ng·h/ml y (iii) un T_{max} medio de aproximadamente 3 o más horas. Por ejemplo, la formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una C_{max} media

inferior a aproximadamente 3,8 ng/ml, (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 75 ng·h/ml y (iii) un T_{max} medio de aproximadamente 3 o más horas.

En una realización, la formulación comprende aproximadamente 3 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la cual la administración de la única dosis de formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una C_{max} media inferior a aproximadamente 5,3 ng/ml, (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 60 ng·h/ml y (iii) un T_{max} medio de aproximadamente 3 o más horas. Por ejemplo, la formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una C_{max} media inferior a aproximadamente 4,5 ng/ml, (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 90 ng·h/ml y (iii) un T_{max} medio de aproximadamente 3 o más horas.

En una realización, la formulación comprende aproximadamente 4,5 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la cual la administración de la única dosis de formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una C_{max} media inferior a aproximadamente 7,9 ng/ml, (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 90 ng·h/ml y (iii) un T_{max} medio de aproximadamente 3 o más horas. Por ejemplo, la formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una C_{max} media inferior a aproximadamente 6,8 ng/ml, (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 135 ng·h/ml y (iii) un T_{max} medio de aproximadamente 3 o más horas.

En una realización, la formulación comprende aproximadamente 5 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la cual la administración de la única dosis de formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una C_{max} media inferior a aproximadamente 8,8 ng/ml, (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 100 ng·h/ml y (iii) un T_{max} medio de aproximadamente 3 o más horas. Por ejemplo, la formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una C_{max} media

inferior a aproximadamente 7,5 ng/ml, (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 150 ng·h/ml y (iii) un T_{max} medio de aproximadamente 3 o más horas.

En una realización, la formulación comprende aproximadamente 6 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la cual la administración de la única dosis de formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una C_{max} media inferior a aproximadamente 10,5 ng/ml, (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 120 ng·h/ml y (iii) un T_{max} medio de aproximadamente 3 o más horas. Por ejemplo, la formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una C_{max} media inferior a aproximadamente 9,0 ng/ml, (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 180 ng·h/ml y (iii) un T_{max} medio de aproximadamente 3 o más horas.

En una realización, la formulación comprende aproximadamente 7,5 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la cual la administración de la única dosis de formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una C_{max} media inferior a aproximadamente 13,2 ng/ml, (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 150 ng·h/ml y (iii) un T_{max} medio de aproximadamente 3 o más horas. Por ejemplo, la formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una C_{max} media inferior a aproximadamente 11,3 ng/ml, (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 225 ng·h/ml y (iii) un T_{max} medio de aproximadamente 3 o más horas.

En una realización, la formulación comprende aproximadamente 9 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la cual la administración de la única dosis de formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una C_{max} media inferior a aproximadamente 15,8 ng/ml, (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 180 ng·h/ml y (iii) un T_{max} medio de aproximadamente 3 o más horas. Por ejemplo, la formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una C_{max} media

inferior a aproximadamente 13,5 ng/ml, (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 270 ng·h/ml y (iii) un T_{max} medio de aproximadamente 3 o más horas.

En una realización, la formulación comprende aproximadamente 12,5 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la cual la administración de la única dosis de formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una C_{max} media inferior a aproximadamente 21,9 ng/ml, (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 250 ng·h/ml y (iii) un T_{max} medio de aproximadamente 3 o más horas. Por ejemplo, la formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una C_{max} media inferior a aproximadamente 18,8 ng/ml, (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 375 ng·h/ml y (iii) un T_{max} medio de aproximadamente 3 o más horas.

En una realización, la formulación comprende aproximadamente 15 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la cual la administración de la única dosis de formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una C_{max} media inferior a aproximadamente 26,3 ng/ml, (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 300 ng·h/ml y (iii) un T_{max} medio de aproximadamente 3 o más horas. Por ejemplo, la formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una C_{max} media inferior a aproximadamente 22,5 ng/ml, (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 450 ng·h/ml y (iii) un T_{max} medio de aproximadamente 3 o más horas.

Sales farmacéuticamente aceptables incluyen las obtenidas haciendo reaccionar el compuesto principal, que actúa como una base, con un ácido orgánico o inorgánico para formar una sal, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metano sulfónico, ácido alcanfor sulfónico, ácido oxálico, ácido maléico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido bromhídrico, ácido benzoico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido salicílico, ácido mandélico y ácido carbónico. Sales farmacéuticamente aceptables también incluyen aquellas en las que el compuesto principal

actúa como un ácido y se hacer reaccionar con una base adecuada para formar, p. ej., sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio y colina. Los expertos en la materia reconocerán además que las sales de adición ácida se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos con el ácido orgánico o inorgánico adecuado mediante cualquiera de los
 5 numerosos procedimientos conocidos. Alternativamente, se pueden preparar sales de metales alcalinos y alcalinotérreos haciendo reaccionar los compuestos de la invención con la base adecuada mediante diversos procedimientos conocidos.

A continuación se indican ejemplos adicionales de sales ácidas que se pueden obtener mediante reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos: acetatos, adipatos, alginatos,
 10 citratos, aspartatos, benzoatos, benzenosulfonatos, bisulfatos, butiratos, alcanforatos, digluconatos, ciclopentanopropionatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, fumaratos, hidrobromuros, hidroyoduros, 2-hidroxi-etanosulfonatos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, nicotinatos, 2-naftalensulfonatos, oxalatos, palmoatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos,
 15 picratos, pivalatos, propionatos, succinatos, tartratos, tiocianatos, tosilatos, mesilatos y undecanoatos.

Por ejemplo, la sal farmacéuticamente aceptable puede ser una sal hidrocioruro, una sal hidrobromuro o una sal mesilato. En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal hidrocioruro.

20 En otra realización, las formulaciones de la presente invención contiene trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea hidrocioruro.

En otra realización adicional, la presente invención se refiere a una formulación que comprende de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 15 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea
 25 aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 0,25 mg, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4,5 mg,

aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7,5 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 12,5 mg, o aproximadamente 15 mg. En otras realizaciones, la formulación se administra en una cantidad la formulación se administra en una cantidad la formulación se administra en una cantidad que varía entre cualesquiera dos de las cantidades de dosis.

En otra realización adicional, la presente invención se refiere a una formulación que comprende de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 15 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea hidrocloreto, en la cual la administración de la única dosis de la formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una C_{max} media inferior a aproximadamente 26,3 ng/ml, (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 2 ng·h/ml y (iii) un T_{max} medio de aproximadamente 3 o más horas. Por ejemplo, la formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una C_{max} media inferior a aproximadamente 22,5 ng/ml, (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 3 ng·h/ml y (iii) un T_{max} medio de aproximadamente 3 o más horas.

Algunos de los compuestos útiles en las formulaciones descritas en el presente documento pueden presentarse en diferentes formas polimórficas. Como se sabe en la materia, el polimorfismo es la capacidad de un compuesto de cristalizar como más de una especie cristalina o "polimórfica" distinta. El uso de tales formas polimórficas está dentro del alcance de la presente invención.

Algunos de los compuestos útiles en las formulaciones descritas en el presente documento pueden presentarse en diferentes formas solvatadas. También se pueden formar solvatos de los compuestos de la invención cuando se incorporan moléculas de disolvente en la estructura de la red cristalina de la molécula del compuesto durante el proceso de cristalización. Por ejemplo, solvatos adecuados incluyen hidratos, p. ej., monohidratos, dihidratos, sesquihidratos y hemihidratos. El uso de tales solvatos está dentro del alcance de la presente invención.

Formas farmacéuticas

Hay disponibles numerosas referencias estándar que describen procedimientos para preparar diversas formulaciones adecuadas para administrar los compuestos según la invención. Ejemplos de formulaciones y preparaciones potenciales se pueden encontrar, por ejemplo, en los documentos Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (edición actual); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman y Schwartz, editores) edición actual, publicado por Marcel Dekker, Inc., así como en el documento Pharmaceutical Sciences de Remington (Artur Osol, editor), 1553-1593 (edición actual).

10 El modo de administración y las formas farmacéuticas están estrechamente relacionados con las cantidades terapéuticas de los compuestos o formulaciones que son aconsejables y eficaces para la aplicación del tratamiento determinado.

Formas farmacéuticas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, formas para administración vía oral, rectal, sub-lingual, mucosa, nasal, oftálmica, subcutánea, 15 intramuscular, intravenosa, transdérmica, epidural, intratecal, intra-articular, intra-arterial, sub-aracnoidea, bronquial, linfática e intra-uterina y otras formas farmacéuticas para la administración sistémica de principios activos. Son preferibles formulaciones adecuadas para la administración vía oral (p. ej., comprimidos, cápsulas).

Para preparar tales formas farmacéuticas de presentación, el principio activo 20 generalmente se mezcla con un vehículo farmacéutico según las técnicas de formulación farmacéutica convencionales. El vehículo puede presentarse en una amplia gama de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración.

Al preparar las formulaciones como una forma farmacéutica para administración vía oral se puede usar cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Por tanto, para las 25 preparaciones líquidas para administración vía oral, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y disoluciones, vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites,

alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares. Para preparaciones sólidas para administración vía oral, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos, vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. Vehículos y aditivos adecuados incluyen, por ejemplo, sacarosa, manitol, polietilenglicol, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, laurilsulfato de sodio, Chremofor, Tweens, Spans, Pluronic, celulosa microcristalina, fosfato de calcio, talco, sílice pirogénica, hidroxipropilmetilcelulosa, cera y ácidos grasos, etc.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de presentación para administración vía oral más ventajosa. Si se desea, los comprimidos pueden tener un recubrimiento de azúcar o un recubrimiento entérico aplicados mediante técnicas estándar.

Para formulaciones para administración vía parental, el vehículo habitualmente comprenderá agua estéril, aunque pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, ingredientes que favorecen la solubilidad o para su conservación. También se pueden preparar disoluciones inyectables, en cuyo caso se pueden usar agentes estabilizantes adecuados.

En algunas aplicaciones, puede ser ventajoso usar el agente activo en forma "vectorizada", tal como mediante encapsulación del agente activo en un liposoma u otro medio de encapsulación, o mediante fijación del agente activo, p. ej., mediante un enlace covalente, quelación o coordinación asociativa, sobre una biomolécula adecuada, tal como las seleccionadas de proteínas, lipoproteínas, glicoproteínas y polisacáridos.

Los procedimientos de tratamiento de la presente invención que usan formulaciones adecuadas para administración vía oral se pueden presentar como unidades individuales tales como cápsulas, cápsulas amiláceas o tabletas, comprendiendo cada una una cantidad predeterminada del principio activo como polvos o gránulos. Opcionalmente, se puede usar

una suspensión en un licor acuoso o líquido no acuoso, tal como un jarabe, un elixir, una emulsión o una dosis bebible.

Un comprimido se puede fabricar mediante compresión o moldeo, o granulación en húmedo, opcionalmente con uno o más ingredientes complementarios. Los comprimidos
5 comprimidos se pueden preparar mediante compresión en un equipo adecuado, estando el compuesto activo en una forma de flujo libre, tal como polvos o gránulos, que opcionalmente se mezclan con, por ejemplo, un aglutinante, desintegrante, lubricante, diluyente inerte, agente activo en superficie o agente de descarga. Los comprimidos
10 moldeados constituidos por una mezcla del compuesto activo en polvo y un vehículo adecuado se pueden fabricar mediante moldeo en un equipo adecuado.

Se puede fabricar un jarabe mediante adición del compuesto activo a una disolución acuosa concentrada de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, a la cual también se puede añadir cualquier ingrediente complementario. Tales ingredientes complementarios pueden incluir
15 aromatizantes, conservantes adecuados, agentes para retardar la cristalización del azúcar y agentes para aumentar la solubilidad de cualquier otro ingrediente, tales como un polihidroxiálcohol, por ejemplo, glicerol o sorbitol.

Formulaciones adecuadas para administración vía parental comprenden habitualmente una preparación acuosa estéril del compuesto activo, que preferiblemente es isotónica respecto a la sangre del receptor (p. ej., disolución salina fisiológica). Tales
20 formulaciones pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes y liposomas u otros sistemas microparticulados que estén diseñados para dirigir el compuesto a componentes sanguíneos o a uno o más órganos. Las formulaciones se pueden presentar en forma de dosis unitarias o multi-dosis.

La administración vía parental puede comprender cualquier forma adecuada de
25 administración sistémica o administración directamente al SNC. La administración puede ser, por ejemplo, intravenosa, intra-arterial, intratecal, intramuscular, subcutánea, intramuscular, intra-abdominal (p. ej., intraperitoneal), etc., y se puede realizar mediante

bombas de infusión (externas o implantables) o cualquier otro medio adecuado para la modalidad de administración deseada.

Las formulaciones en espray para administración vía nasal o mucosa (p. ej., formas inhalables) pueden comprender disoluciones acuosas purificadas de los compuestos activos con agentes conservantes y agentes isotónicos. Tales formulaciones preferiblemente se ajustan a un pH y estado isotónico compatibles con las membranas nasales o de otras mucosas. Alternativamente, se pueden usar en forma de polvos sólidos finamente divididos suspendidos en un vehículo gaseoso. Tales formulaciones se pueden administrar mediante cualquier medio o procedimiento adecuados, p. ej., mediante un nebulizador, atomizador, inhalador con dosificador o similares.

Las formulaciones para administración vía rectal se pueden presentar como un supositorio con un vehículo adecuado tal como manteca de cacao, grasas hidrogenadas o ácidos carboxílicos de grasas hidrogenadas.

Se pueden preparar formulaciones transdérmicas mediante incorporación del agente activo en un vehículo tixotrópico o gelatinoso tal como un medio celulósico, p. ej., metilcelulosa o hidroxietilcelulosa, siendo envasada la formulación resultante en un dispositivo transdérmico adaptado para ser fijado en contacto dérmico a la piel de un usuario.

Además de los ingredientes anteriormente mencionados, las formulaciones de la presente invención pueden incluir adicionalmente uno o más ingredientes complementarios seleccionados de diluyentes, tampones, agentes aromatizantes, aglutinantes, desintegrantes, agentes activos en superficie, espesantes, lubricantes, conservantes (incluyendo antioxidantes) y similares.

Dosis

El principio activo presente en la formulación normalmente se puede administrar según una pauta de administración diaria combinada (para un paciente adulto) de, por

ejemplo, entre aproximadamente 0,05 mg y aproximadamente 50 mg, entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 20 mg, entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 15 mg, entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 12,5 mg.

En determinadas realizaciones, la formulación farmacéutica incluye
5 aproximadamente 0,05 mg, aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 0,2 mg, aproximadamente 0,25 mg, aproximadamente 0,3 mg, aproximadamente 0,4 mg, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 0,75 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 3,5 mg, aproximadamente 4 mg,
10 aproximadamente 4,5 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 5,5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 6,5 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 7,5 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 8,5 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 9,5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 10,5 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 11,5 mg,
15 aproximadamente 12,0 mg, aproximadamente 12,5 mg, aproximadamente 13,0 mg, aproximadamente 13,5 mg, aproximadamente 14,0 mg, aproximadamente 14,5 mg o aproximadamente 15,0 mg de principio activo, tal como trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p. ej., trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea hidrocloreto).
20

Por ejemplo, la formulación farmacéutica incluye aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 0,25 mg, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente
25 7,5 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 12,5 mg o aproximadamente 15,0 mg de principio activo, tal como trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p. ej., trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea hidrocloreto).

En realizaciones adicionales, el principio activo (p. ej., trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, está presente en la formulación en una cantidad que varía entre cualesquiera dos de estas cantidades de dosis (p. ej., entre aproximadamente 0,1 mg y 5 aproximadamente 15 mg, entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 12,5 mg, entre aproximadamente 1,5 mg y aproximadamente 6 mg, entre aproximadamente 6 mg y aproximadamente 12,5 mg).

La dosis deseada se puede administrar como una o más subdosis diarias administradas en intervalos de tiempo adecuados a lo largo del día o, alternativamente, 10 como una única dosis, por ejemplo, administración por la mañana o por la noche. Por ejemplo, las dosis diarias se pueden dividir en una, en dos, en tres o en cuatro dosis diarias repartidas.

La duración del tratamiento puede ser décadas, años, meses, semanas o días, mientras continúen los beneficios.

15 Procedimientos de tratamiento

La presente invención proporciona además procedimientos para el tratamiento de dolencias que requieren la modulación de un receptor de dopamina, concretamente, un receptor D₃ y/o D₂ de dopamina. En realizaciones adicionales, la presente invención proporciona procedimientos para el tratamiento de una dolencia que requiere la modulación 20 de un receptor D₃ y/o D₂ de dopamina usando una o más formulaciones de la presente invención.

La disfunción del sistema neurotransmisor dopaminérgico está implicada en la patología de diversos trastornos neuropsiquiátricos y neurodegenerativos, tales como la esquizofrenia, drogodependencia y enfermedad de Parkinson, respectivamente. El efecto de 25 la dopamina es mediado por al menos cinco receptores de dopamina distintos pertenecientes a las familias D₁ - (D₁, D₅) o D₂ - (D₂, D₃, D₄). Los receptores D₃ han mostrado tener una

distribución característica en los sistemas dopaminérgicos cerebrales. Concretamente, se han encontrado elevadas densidades en determinadas estructuras límbicas, tales como el núcleo accumbens y las islas de Calleja. Por tanto, los receptores D₃ como dianas preferentes puede ser un enfoque prometedor para una modulación más selectiva de las funciones dopaminérgicas y, por consiguiente, para una intervención terapéutica exitosa en diversas anomalías, tales como la esquizofrenia, disfunciones cognitivas o emocionales y adicción. (véase, p. ej., Sokoloff, P. y col.: *Nature*, 1990, 347, 146; Schwartz, J. C., y col.: *Clin. Neurofarmacol.* 1993, 16, 295; Levant, B.: *Pharmacol. Rev.* 1997, 49, 231), adicción (véase, p. ej., Pilla, C. y col.: *Nature* 1999, 400, 371) y enfermedad de Parkinson (véase, p. ej., Levant, B. y col.: *CNS Drugs* 1999, 12, 391) o dolor (véase, p. ej., Levant, B. y col.: *Neurosci. Lett.* 2001, 303, 9).

Los receptores D₂ de dopamina se distribuyen ampliamente en el cerebro y se sabe que están implicados en diversas funciones fisiológicas y estados patológicos. Los antagonistas de los D₂ se usan mucho como fármacos antipsicóticos, por ejemplo. Sin embargo, también se sabe que el antagonismo masivo de los receptores D₂ produce efectos secundarios no deseados tales como síntomas motores extrapiramidales, sedación psicomotora o alteraciones cognitivas. Estos efectos secundarios restringen seriamente el uso terapéutico de los compuestos antagonistas de los D₂ (Wong A. H. C. y col., *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 27, 269, 2003).

Según un aspecto adicional, la presente invención proporciona procedimientos para el tratamiento de dolencias que requieren la modulación preferente de los receptores D₃ y/o D₂ de dopamina, por ejemplo, psicosis (p. ej., esquizofrenia, trastornos esquizo-afectivos), alteraciones cognitivas que acompañan a la esquizofrenia, déficits cognitivos de leves a moderados, demencia, estados psicóticos asociados con demencia, depresión psicótica, manía, manía aguda, trastornos paranoides y delirantes, trastornos discinéticos tales como la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolépticos, discinesia tardía, trastornos de alimentación (p. ej., bulimia nerviosa) trastornos de déficit de atención, trastornos de hiperactividad en niños, depresión, ansiedad, disfunción sexual, trastornos de

sueño, emesis, agresividad, autismo y drogodependencia, que comprenden la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de un compuesto y/o formulación de la presente invención.

Un uso preferible de los antagonistas de los D₃/D₂, preferiblemente de los D₃, según la presente invención es para el tratamiento de esquizofrenia, trastornos esquizo-afectivos, alteraciones cognitivas que acompañan a la esquizofrenia, déficits cognitivos de leves a moderados, demencia, estados psicóticos asociados con demencia, depresión psicótica, manía, trastornos paranoides y delirantes, trastornos discinéticos tales como la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolépticos, depresión, ansiedad, drogodependencia (p. ej., abuso de cocaína).

La combinación concreta de las acciones sobre los dos receptores descritas anteriormente permite la manifestación simultánea de las acciones beneficiosas tanto del antagonismo a los D₃ (p. ej., efecto mejorador cognitivo, inhibición de los síntomas motores extrapiramidales, acción inhibitoria en casos de drogodependencia) como del antagonismo a los D₂ (p. ej., efecto antipsicótico). Además, la misma combinación sorprendentemente tiene como resultado la anulación de las características desventajosas del antagonismo a los D₂ (p. ej., síntomas extrapiramidales, sedación psicomotora, alteraciones cognitivas).

En realizaciones a modo de ejemplo, la presente invención se refiere a procedimientos de tratamiento de la esquizofrenia (p. ej., síntomas positivos de la esquizofrenia, síntomas negativos de la esquizofrenia). En otra realización, la presente invención se refiere a procedimientos de tratamiento de defectos cognitivos asociados con la esquizofrenia.

En otra realización, la presente invención se refiere a procedimientos de tratamiento de la manía aguda.

En otra realización adicional, la presente invención se refiere a procedimientos de tratamiento del trastorno bipolar.

Definiciones

El término “farmacéuticamente aceptable” significa biológicamente o farmacológicamente compatible para uso *in vivo* en animales o humanos y, preferiblemente, significa aprobado por una agencia de regulación nacional o local o enumerado en la Farmacopea estadounidense u otras farmacopeas reconocidas por todos para uso en animales y, más concretamente, en humanos.

El término “esquizofrenia” pretende incluir el grupo de trastornos mentales caracterizados por perturbaciones en el razonamiento y la percepción e incluye esquizofrenia (y todos sus subtipos; paranoide, catatónica, desorganizada, residual, indiferenciada) y otros trastornos psicóticos (según los documentos Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, cuarta edición, Washington, D.C (1994): American Psychiatric Association o The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines, Geneva (1992): World Health Organization) tales como esquizofrenia y trastornos esquizo-afectivos, trastornos psicóticos ocasionales, etc.

En una evaluación clínica, la esquizofrenia habitualmente está caracterizada por “síntomas positivos”, tales como alucinaciones (especialmente alucinaciones auditivas, que generalmente se experimentan como voces), procesos de pensamiento desorganizado y delirios, así como por “síntomas negativos”, que incluyen aplanamiento afectivo, alogia, abulia y anhedonia.

El término “síntomas negativos de la esquizofrenia” hace referencia a una clase de síntomas de la esquizofrenia que se pueden considerar que reflejan una ‘pérdida’ de pensamiento o actividad funcionales dirigidos. Los síntomas negativos de la esquizofrenia son muy conocidos en la técnica e incluyen aplanamiento afectivo (caracterizador por, por ejemplo, una expresión facial inmóvil y/o insensible, escaso contacto visual y escaso lenguaje corporal), alogia (‘pobreza del lenguaje’ o respuestas breves, lacónicas y/o vacías), abulia (caracterizada por una capacidad menor o nula de iniciar y llevar a cabo actividades

dirigidas a una meta), anhedonia (pérdida de interés o placer), asocialidad (apetito e interacción social escasos), apatía y otros síntomas negativos conocidos por los expertos en la materia. Los síntomas negativos de la esquizofrenia se pueden evaluar usando cualquier metodología conocida en la técnica incluyendo, pero sin limitarse a, la escala breve de apreciación psiquiátrica (BPRS) y la escala para síntomas positivos y negativos (PANSS). La BPRS y la PANSS tienen subescalas o factores que se pueden usar para medir los síntomas negativos. Se han diseñado otras escalas para tratar específicamente los síntomas negativos: por ejemplo, la escala para la evaluación de síntomas negativos (SANS), la evaluación de síntomas negativos (NSA) y la escala para el síndrome deficitario (SDS). Las subescalas de la BPRS y la PANSS se pueden usar también para evaluar los síntomas positivos, aunque también hay disponibles métodos para evaluar específicamente los síntomas positivos (p. ej., escala para la evaluación de síntomas positivos o SAPS).

Los términos “alteraciones cognitivas asociadas con la esquizofrenia” y “defectos cognitivos asociados con la esquizofrenia” se refieren a déficits cognitivos en pacientes con esquizofrenia. Las alteraciones cognitivas en la esquizofrenia son una característica fundamental de la enfermedad (es decir, no el resultado del tratamiento o síntomas clínicos). Los déficits cognitivos incluyen, pero no se limitan a, déficits de atención/vigilancia, memoria inmediata, memoria y aprendizaje verbales, memoria visuo-espacial, resolución de razonamientos/problemas y cognición social. Hay muchos tests neuropsicológicos usados para medir los déficits cognitivos en la esquizofrenia, tales como el test de clasificación de cartas de Wisconsin (WCST).

Los términos “tratar”, “tratamiento” y “tratando” se refieren a uno o más de los siguientes: aliviar o paliar al menos uno de los síntomas de un trastorno en un sujeto; aliviar o paliar la intensidad y/o duración de una manifestación de un trastorno experimentado por un sujeto; y detener, retrasar el inicio (es decir, el periodo antes de la manifestación clínica de un trastorno) y/o disminuir el riesgo de desarrollar o empeorar un trastorno.

Una "cantidad eficaz" significa la cantidad de una formulación según la invención que, cuando se administra a un paciente para tratar un estado, trastorno o dolencia, es suficiente para realizar dicho tratamiento. La "cantidad eficaz" variará dependiendo del principio activo, el estado, trastorno o dolencia que se va a tratar y su gravedad, y la edad, peso, estado físico y grado de respuesta del mamífero que se va a tratar.

El término "terapéuticamente eficaz" aplicado a una dosis o cantidad se refiere a la cantidad de un compuesto o formulación farmacéutica que es suficiente para producir una actividad deseada tras su administración a un mamífero que lo necesite. Tal como se usa en el presente documento respecto a las formulaciones farmacéuticas que comprenden trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, p. ej., trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea hidrocloreto, el término "cantidad/dosis terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad/dosis del compuesto que, cuando se combinan, son suficientes para producir una respuesta eficaz tras su administración a un mamífero.

Un sujeto o paciente para los cuales la administración del compuesto terapéutico es una pauta terapéutica eficaz para una enfermedad o trastorno es, preferiblemente, un humano, pero puede ser cualquier animal, incluyendo un animal de laboratorio en el contexto de un ensayo o cribado o experimento de actividad. Por tanto, como será fácilmente apreciable por un experto en la materia, los procedimientos, compuestos y formulaciones de la presente invención son especialmente adecuados para administración a cualquier animal, especialmente a un mamífero, e incluyen, pero no se limitan en modo alguno a, humanos, animales domésticos, tales como sujetos felinos o caninos, animales de ganadería, tales como, pero sin limitarse a, sujetos bovinos, equinos, caprinos, ovinos y porcinos, animales salvajes (tanto en libertad como de zoológico), animales de investigación, tales como ratones, ratas, conejos, cabras, ovejas, cerdos, perros, gatos, etc., especies aviares, tales como pollos, pavos, aves cantoras, etc., para uso médico veterinario.

El término “en torno a” o “aproximadamente” significa dentro de un intervalo de error aceptable para el valor concreto determinado un experto en la materia, que dependerá, en parte, de cómo se mide o determina el valor, es decir, las limitaciones del sistema de medición. Por ejemplo, “en torno a” puede significar con una desviación estándar de 1 o más de 1, según la práctica habitual en la materia. Alternativamente, “en torno a”, respecto a las formulaciones, puede significar más o menos un intervalo de hasta el 20%, preferiblemente de hasta el 10%, más preferiblemente de hasta el 5%.

Los parámetros farmacocinéticos descritos en el presente documento incluyen el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC_{0-t} y $AUC_{0-\infty}$), concentración plasmática máxima (C_{max}), tiempo hasta concentración plasmática máxima (T_{max}) y vida media de eliminación final ($T_{1/2}$). El tiempo hasta concentración máxima, T_{max} , se determina como el tiempo correspondiente a C_{max} . El área bajo la curva concentración plasmática-tiempo hasta el tiempo correspondiente a la última concentración medible (AUC_{0-t}) se calcula mediante integración numérica usando la regla del trapecio lineal como se indica a continuación:

$$AUC_{0-t} = \sum_{i=2}^n 0,5 \cdot (C_i + C_{i-1}) \cdot (t_i - t_{i-1}) \quad Ec. 1$$

en la cual C_i son las concentraciones plasmáticas puntuales en el correspondiente momento de tiempo de muestreo t_i y n es el número de puntos de tiempo hasta e incluyendo la última concentración cuantificable.

La vida media final ($T_{1/2}$) se calcula usando la siguiente ecuación:

$$T_{1/2} = \frac{0.693}{\lambda_z} \quad Ec. 2$$

en la cual λ_z es la constante de velocidad de eliminación final.

El área bajo la curva concentración plasmática-tiempo de cero a infinito se calcula según la siguiente ecuación:

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + \frac{C_{last}}{\lambda_z} \quad Ec. 3$$

en la cual C_{last} es la última concentración medible.

5

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos son únicamente ilustrativos de la presente invención y no se deben interpretar como limitativos del alcance de la invención en modo alguno, puesto que diversas variaciones y equivalentes que abarca la presente invención serán evidentes para los expertos en la materia tras la lectura de la presente memoria descriptiva.

10 Avicel PH102 es una celulosa microcristalina que se puede obtener en FMC Biopolymer (Filadelfia, PA). Avicel PH 112 es una celulosa microcristalina de baja humedad que se puede obtener en FMC Biopolymer (Filadelfia, PA). Aerosil 200VV es sílice pirogénica que se puede obtener en Evonik Industries/Degussa (Parsippany, NJ). Prosolv SMC C90 es una celulosa microcristalina que se puede obtener en JRS Pharma
15 (Paterson, NY). Starch 1500 y Starcap 1500 son almidones co-procesados que se pueden obtener en Colorcon (West Point, PA). Starlac (una mezcla de 85% de lactosa monohidrato y 15% de almidón de maíz) que se puede obtener en Roquette Pharma (Keokuk, IA). Siloid 63FP es un gel de sílice que se puede obtener en la División Química Davison de W. R. Grace & Co. (Baltimore, MD).

20 Las tasas de disolución se midieron usando un Equipo USP II (paletas) con 500 ml de HCl 0,01 N que contenía el 0,25 % de polisorbato 80.

Ejemplo 1: Preparación de formulaciones para cápsulas que contienen cariprazina hidrocloreuro

Ejemplo 1A:

Se prepararon cápsulas que contenían cariprazina hidrocloreto e hidrogenofosfato de calcio anhidro según la Tabla 3.

TABLA 3: Composición de formulaciones para cápsulas

Ingrediente	Cantidad (% p/p)		
	Cápsula I (0,5 mg)*	Cápsula II (2,5 mg)*	Cápsula III (12,5 mg)*
Cariprazina hidrocloreto	0,5	2,7	13,6
Celulosa microcristalina	59,5	58,2	51,7
Hidrogenofosfato de calcio anhidro	40,0	39,1	34,7
Total	100,0	100,0	100,0

* cantidad de base libre de cariprazina

5 La celulosa microcristalina (Avicel PH 102) y el hidrogenofosfato de calcio anhidro se cribaron juntos en un tamiz de 0,80 mm. El polvo final se mezcló durante 2 minutos en un mezclador de elevado esfuerzo cortante. Las cubiertas vacías de las cápsulas se llenaron con la mezcla en polvo usando una máquina de llenado de cápsulas manual. Las cápsulas llenas a granel se envasaron manualmente en viales de vidrio.

10 La estabilidad de las formulaciones de las cápsulas (a 40 °C y el 75% de HR) se muestra en la Tabla 4.

TABLA 4: Estabilidad de las formulaciones

	Cantidad de De-BOC (% p/p)		
Tiempo	Cápsula I	Cápsula II	Cápsula III
Inicial	< 0,02	< 0,02	< 0,02
1 mes	0,089	< 0,02	< 0,02
2 meses	0,160	0,064	< 0,02
3 meses	0,199	0,076	< 0,02
6 meses	Sin determinar	0,100	< 0,02

Se observaron elevados niveles de un producto de degradación adicional a los 3 meses para la cápsula I.

5 Ejemplo 1B:

Se prepararon cápsulas que contenían cariprazina hidrocloreuro y almidón pregelatinizado según la Tabla 5.

TABLA 5: Composición de formulaciones para cápsulas

Ingrediente	Cantidad (% p/p)		
	Cápsula I (0,5 mg)*	Cápsula II (1,5 mg)*	Cápsula III (6,0 mg)*
Cariprazina hidrocloreuro	0,545	1,635	6,54
Almidón pregelatinizado	98,455	97,365	92,46
Estearato de magnesio	1,000	1,000	1,000
Total	100,0	100,0	100,0

* cantidad de base libre de cariprazina

El almidón pregelatinizado y la cariprazina se cribaron en un tamiz nº 20 y se mezclaron en una mezcladora en “V” durante 20 minutos mediante un mezclado geométrico en 5 etapas usando una barra Intensificadora en la última etapa. El estearato de magnesio se cribó en una criba nº 20, se añadió y la mezcla se mezcló durante 2 minutos adicionales. La mezcla final se introdujo entonces en cápsulas usando una máquina de encapsulación MG2 Futura. Las cápsulas se envasaron en botellas de HDPE y se sellaron por inducción.

La estabilidad de las formulaciones para cápsulas (a 40 °C y el 75% de HR) en una botella de HDPE, sellada por inducción sin desecante, se muestra en la Tabla 6.

10

TABLA 6: Estabilidad de las formulaciones

	Cantidad de De-BOC (% p/p)		
Tiempo	Cápsula I	Cápsula II	Cápsula III
Inicial	No detectada	No detectada	No detectada
1 mes	No detectada	No detectada	No detectada
2 meses	0,061	0,070	No detectada
3 meses	0,093	0,075	No detectada
6 meses	0,159	0,106	No detectada

No detectada significa < 0,05 % p/p o inferior al límite de cuantificación.

Las tasas de disolución para las cápsulas II y III se muestran en la Tabla 7.

TABLA 7: Tasas de disolución

	% disuelto	
Tiempo (min)	Cápsula II	Cápsula III
0	0	0
15	97	97
20	97	98
45	95	99
60	97	99

15

Ejemplo 1C:

Se prepararon cápsulas que contenían cariprazina hidrocloreuro y Starlac (una combinación de 85 % de lactosa monohidrato y 15 % de almidón) según la Tabla 8.

TABLA 8: Composición de formulaciones para cápsulas

Ingrediente	Cantidad (% p/p)
	Cápsula I (0,5 mg)*
Cariprazina hidrocloreuro	0,545
Lactosa monohidrato, almidón (Starlac)	98,455
Estearato de magnesio	1,000
Total	100,0

* cantidad de base libre de cariprazina

El Starlac y la cariprazina se cribaron en un tamiz nº 20 y se mezclaron en una mezcladora en “V” durante 20 minutos mediante un mezclado geométrico en 5 etapas usando una barra Intensificadora en la última etapa. El estearato de magnesio se cribó en una criba nº 20, se añadió y la mezcla se mezcló durante 2 minutos adicionales. La mezcla final se introdujo entonces en cápsulas usando una máquina de encapsulación MG2 Futura. Las cápsulas se envasaron en botellas de HDPE y se sellaron por inducción.

La estabilidad de las formulaciones para cápsulas (a 40 °C y el 75% de HR) en una botella de HDPE, sellada por inducción sin desecante, se muestra en la Tabla 9.

TABLA 9: Estabilidad de la formulación

	Cantidad de De-BOC (% p/p)
Tiempo	Cápsula I
Inicial	No detectada
2 semanas	No detectada
1 mes	No detectada
2 meses	No detectada
3 meses	No detectada

Ejemplo 1D:

Se prepararon cápsulas que contenían cariprazina hidrocloreuro y manitol según la
5 Tabla 10:

TABLA 10: Composición de formulación para cápsulas

Ingrediente	Cantidad (% p/p)
	Cápsula I (0,5 mg)*
Cariprazina hidrocloreuro	0,545
Manitol	98,455
Estearato de magnesio	1,000
Total	100,0

* cantidad de base libre de cariprazina

El manitol y la cariprazina se cribaron en un tamiz nº 20 y se mezclaron en una
mezcladora en “V” durante 20 minutos mediante un mezclado geométrico en 5 etapas
10 usando una barra Intensificadora en la última etapa. El estearato de magnesio se cribó en

una criba n° 20, se añadió y la mezcla se mezcló durante 2 minutos adicionales. La mezcla final se introdujo entonces en cápsulas usando una máquina de encapsulación MG2 Futura. Las cápsulas se envasaron en botellas de HDPE y se sellaron por inducción.

La estabilidad de las formulaciones para cápsulas (a 40 °C y el 75% de HR) en una botella de HDPE, sellada por inducción sin desecante, se muestra en la Tabla 11.

TABLA 11: Estabilidad de la formulación

	Cantidad de De-BOC (% p/p)
Tiempo	Cápsula I
Inicial	No detectada
2 semanas	No detectada
1 mes	No detectada
2 meses	No detectada
3 meses	0,105

Ejemplo 1E:

Se prepararon cápsulas que contenían cariprazina hidrocloreuro y lactosa monohidrato según la Tabla 12:

TABLA 12: Composición de formulación para cápsulas

Ingrediente	Cantidad (% p/p)
	Cápsula I (0,5 mg)*
Cariprazina hidrocloreuro	0,545
Lactosa monohidrato	98,455
Estearato de magnesio	1,000
Total	100,0

* cantidad de base libre de cariprazina

La lactosa monohidrato y la cariprazina se cribaron en un tamiz n° 20 y se mezclaron en una mezcladora en “V” durante 20 minutos mediante un mezclado geométrico en 5 etapas usando una barra Intensificadora en la última etapa. El estearato de magnesio se cribó en una criba n° 20, se añadió y la mezcla se mezcló durante 2 minutos adicionales. La mezcla final se introdujo entonces en cápsulas usando una máquina de encapsulación MG2 Futura. Las cápsulas se envasaron en botellas de HDPE y se sellaron por inducción.

La estabilidad de las formulaciones para cápsulas (a 40 °C y el 75% de HR) en una botella de HDPE, sellada por inducción sin desecante, se muestra en la Tabla 13.

10

TABLA 13: Estabilidad de la formulación

	Cantidad de De-BOC (% p/p)
Tiempo	Cápsula I
Inicial	No detectada
2 semanas	No detectada
1 mes	No detectada
2 meses	No detectada
3 meses	0,124

Ejemplo 1F:

Se prepararon cápsulas que contenían cariprazina hidrocloreuro y Starcap 1500 (una mezcla co-procesada de almidón de maíz y almidón pregelatinizado) según la Tabla 14:

TABLA 14: Composición de formulación para cápsulas

Ingrediente	Cantidad (% p/p)
	Cápsula I (0,5 mg)*
Cariprazina hidrocloruro	0,545
Almidón de maíz, almidón pregelatinizado (Starcap 1500)	98,455
Estearato de magnesio	1,000
Total	100,0

* cantidad de base libre de cariprazina

5 El Starcap1500 y la cariprazina cribaron en un tamiz nº 20 y se mezclaron en una mezcladora en “V” durante 20 minutos mediante un mezclado geométrico en 5 etapas usando una barra Intensificadora en la última etapa. El estearato de magnesio se cribó en una criba nº 20, se añadió y la mezcla se mezcló durante 2 minutos adicionales. La mezcla final se introdujo entonces en cápsulas usando una máquina de encapsulación MG2 Futura. Las cápsulas se envasaron en botellas de HDPE y se sellaron por inducción.

10 La estabilidad de las formulaciones para cápsulas (a 40 °C y el 75% de HR) en una botella de HDPE, sellada por inducción sin desecante, se muestra en la Tabla 15.

TABLA 15: Estabilidad de la formulación

	Cantidad de De-BOC (% p/p)
Tiempo	Cápsula I
Inicial	No detectada
2 semanas	No detectada
1 mes	No detectada
2 meses	0,08
3 meses	0,118

Ejemplo 2: Preparación de formulaciones estables para comprimidos que contienen cariprazina

Ejemplo 2A:

Se prepararon formulaciones para comprimidos que contenían cariprazina
5 hidrocloreuro y lactosa monohidrato como se muestra en la Tabla 16.

TABLA 16: Formulaciones para comprimidos

Ingrediente	Función	Cantida d (% p/p)	Cantidad (mg/comprimido)		
			Comprimido I 0,5 mg*	Comprimido II 2,0 mg*	Comprimido III 2,5 mg*
Lactosa monohidrato	Relleno	88,971	62,28	249,12	311,4
Cariprazina hidrocloreuro	Activo	0,779	0,545	2,18	2,725
Talco USP	Deslizante	2,5	1,75	7,0	8,75
Dióxido de silicio coloidal	Deslizante	1,0	0,7	2,8	3,5
Glicolato de almidón de sodio	Disgregante	4,0	2,8	11,2	14,0
Hidroxipropilcelulosa	Aglutinante	2,0	1,4	5,6	7,0
Estearato de magnesio	Lubricante	0,75	0,525	2,1	2,625
Total		100,00	70	280	350

* cantidad de base libre de cariprazina

Todos los ingredientes, excepto el estearato de magnesio, se cribaron en un tamiz nº 20 y se mezclaron en una mezcladora en “V” durante 10 minutos. El mezclado continuó
10 durante 10 minutos adicionales usando una barra Intensificadora en la etapa final. El estearato de magnesio se cribó en una criba nº 20, se añadió y la mezcla se mezcló durante 2 minutos adicionales. La mezcla final se comprimió entonces para formar comprimidos

usando un equipo de compresión Korsch PH106. Los comprimidos se envasaron en botellas de HDPE y se sellaron por inducción.

La estabilidad de las formulaciones para comprimidos (a 40 °C y el 75% de HR) en una botella de HDPE, sellada por inducción sin desecante, se muestra en la Tabla 17.

5

TABLA 17: Estabilidad de las formulaciones

Tiempo	Cantidad de De-BOC (% p/p)		
	Comprimido I	Comprimido II	Comprimido III
Inicial	0,07	No detectada	0,06
1 mes	0,05	No detectada	No detectada
2 meses	0,08	No detectada	0,05
3 meses	0,06	No detectada	0,07
6 meses	0,08	No detectada	0,08

Las tasas de disolución para el comprimido I tras almacenamiento a 40 °C y el 75% de HR en una botella de HDPE, sellada por inducción sin desecante, se muestran en la Tabla 18.

10

TABLA 18: Tasas de disolución

Tiempo (min)	% liberado				
	Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
0	0	0	0	0	0
5	60	65	62	68	67
10	88	87	84	93	98
15	91	89	87	96	100
30	90	90	89	97	104
45	92	91	90	98	100
60	92	91	90	98	100

Las tasas de disolución para el comprimido II tras almacenamiento a 40 °C y el 75% de HR en una botella de HDPE, sellada por inducción sin desecante, se muestran en la Tabla 19.

15

TABLA 19: Tasas de disolución

	% liberado				
Tiempo (min)	Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
0	0	0	0	0	0
15	90	89	86	92	88
30	95	94	96	96	91
45	97	96	97	97	92
60	98	97	98	99	93

5 Las tasas de disolución para el comprimido III tras almacenamiento a 40 °C y el 75% de HR en una botella de HDPE, sellada por inducción sin desecante, se muestran en la Tabla 20.

TABLA 20: Tasas de disolución

	% liberado				
Tiempo (min)	Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
0	0	0	0	0	0
5	64	75	68	76	77
10	86	93	89	92	90
15	91	97	93	96	94
30	97	100	97	99	95
45	98	101	98	100	96
60	99	102	100	100	96

Ejemplo 2B:

Se prepararon formulaciones para comprimidos que contenían cariprazina hidrocloreuro y lactosa monohidrato como se muestra en la Tabla 21.

TABLA 21: Formulaciones para comprimidos

Ingrediente	Función	Cantidad (% p/p)	Cantidad (mg/comprimido)	
			Compri mido I 2,5 mg*	Comprim ido II 12,5 mg*
Lactosa monohidrato	Relleno	85,855	60,098	300,49
Cariprazina hidrocloreuro	Activo	3,895	2,727	13,635
Talco USP	Deslizante	1,0	0,7	3,5
Dióxido de silicio coloidal	Deslizante	2,5	1,75	8,75
Glicolato de almidón de sodio	Disgregante	4,0	2,8	14,0
Hidroxipropile celulosa	Aglutinante	2,0	1,4	7,0
Estearato de magnesio	Lubricante	0,75	0,525	2,625
Total		100,00	70	350

* cantidad de base libre de cariprazina

5 Todos los ingredientes, excepto el estearato de magnesio, se cribaron en un tamiz nº 20 y se mezclaron en una mezcladora en “V” durante 10 minutos. El mezclado continuó durante 10 minutos adicionales usando una barra Intensificadora en la etapa final. El estearato de magnesio se cribó en una criba nº 20, se añadió y la mezcla se mezcló durante 2 minutos adicionales. La mezcla final se comprimió entonces para formar comprimidos

10 usando un equipo de compresión Korsch PH106. Los comprimidos se envasaron en botellas de HDPE y se sellaron por inducción.

La estabilidad de las formulaciones para comprimidos (a 40 °C y el 75% de HR) en una botella de HDPE, sellada por inducción sin desecante, se muestra en la Tabla 22.

TABLA 22: Estabilidad de las formulaciones

Tiempo	Cantidad de De-BOC (% p/p)	
	Comprimido I	Comprimido II
Inicial	0,0265	No detectada
1 mes	0,02	No detectada
2 meses	No detectada	No detectada
3 meses	No detectada	No detectada
6 meses	No detectada	No detectada

Las tasas de disolución para el comprimido I tras almacenamiento a 40 °C y el 75% de HR en una botella de HDPE, sellada por inducción sin desecante, se muestran en la Tabla

5 23.

TABLA 23: Tasas de disolución

Tiempo (min)	% liberado				
	Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
0	0	0	0	0	0
5	67	61	58	59	Sin ensayar
10	95	90	89	91	Sin ensayar
15	99	95	94	95	96
30	101	97	96	96	101
45	102	98	96	97	101
60	103	98	97	98	102

Las tasas de disolución para el comprimido II tras almacenamiento a 40 °C y el 75% de HR en una botella de HDPE, sellada por inducción sin desecante, se muestran en la Tabla

10 24.

TABLA 24: Tasas de disolución

	% liberado				
Tiempo (min)	Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
0	0	0	0	0	0
5	57	68	55	57	Sin ensayar
10	93	89	83	86	Sin ensayar
15	101	93	91	92	97
30	105	97	96	96	101
45	107	98	98	97	101
60	108	99	99	98	102

Ejemplo 2C:

5 Se prepararon comprimidos que contenían cariprazina hidrocloreuro y carbonato de sodio como agente tampón según la Tabla 25:

TABLA 25: Formulaciones para comprimidos

Ingrediente	Función	Cantidad (% p/p)
Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	Relleno	86,221
Cariprazina hidrocloreuro	Activo	0,779
Talco USP	Deslizante	3,000
Dióxido de silicio coloidal	Deslizante	1,000
Glicolato de almidón de sodio	Disgregante	3,000
Estearato de magnesio	Lubricante	1,000
Carbonato de sodio	Modificador del pH	5,000
Total		100,000

Todos los ingredientes, excepto el estearato de magnesio, se cribaron en un tamiz n° 20 y se mezclaron en una mezcladora en “V” durante 15 minutos. El estearato de magnesio se cribó en una criba n° 20, se añadió y la mezcla se mezcló durante 2 minutos adicionales.

5 La mezcla final se comprimió entonces para formar comprimidos usando un equipo de compresión Korsch PH106. Los comprimidos se envasaron en botellas de HDPE y se sellaron por inducción.

10

La estabilidad de las formulaciones para comprimidos (a 40 °C y el 75% de HR) en una botella de HDPE, sellada por inducción sin desecante, se muestra en la Tabla 26.

TABLA 26: Estabilidad de las formulaciones

Tiempo	Cantidad de De-BOC (% p/p)
Inicial	No detectada
2 semanas	No detectada
1 mes	0,090
2 meses	0,102
3 meses	0,176
6 meses	0,165

15

La cantidad de De-BOC presente en las formulaciones que contienen diferentes cantidades de carbonato de sodio (almacenadas a 40 °C, 75 % de HR en botellas de HDPE de 60 cc sin desecante) se muestra en la tabla 27. Se prepararon suspensiones tomando un comprimido y dispersándolo en el volumen correcto de agua desionizada necesario para preparar una suspensión que contenía el 2 % de sólidos. El pH de la suspensión se midió entonces usando un pHmetro.

TABLA 27: Estabilidad de las formulaciones

Cantidad de carbonato de sodio (% p/p)	pH (suspensión al 2 %)	Cantidad de De-Boc después de 3 meses a 40°C/75% IHR (% p/p)
1,0	10,4	0,36
5,0	10,9	0,17
10,0	11,1	0,14

Ejemplo 3: Ejemplos comparativos

Se prepararon comprimidos adicionales que contenían cariprazina hidrocloreto y
5 otros excipientes según la Tabla 28:

TABLA 28: Formulaciones para comprimidos

Ingrediente (% p/p)	Comprimi do 1	Compr imido 2	Compri mido 3	Compri mido 4	Compri mido 5	Compri mido 6	Compri mido 7	Compri mido 8	Compri mido 9	Compri mido 10	Compri mido 11
Cariprazina hidrocloreto	0,779	0,779	0,779	0,779	0,779	0,779	0,779	0,779	0,779	0,779	0,779
Talco USP	3,000	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Glicolato de almidón de sodio	5,000	5,0	0,5	0,5	3,0	0,5	3,0	0,5	0,5	3,0	3,0
Estearato de magnesio	1,000	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Aerosil 200VV	0,700	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Prosolv SMCC90	89,521	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Avicel PH102	-	89,221	62,721	62,721	81,221	93,721	88,721	-	-	91,121	91,201
Starch 1500	-	-	31	-	-	-	-	-	93,721	-	-
Fosfato de dicalcio dihidrato	-	-	-	31,0	-	-	-	-	-	-	-

Óxido de magnesio	-	-	-	-	10,0	-	-	-	-	-	-
Siloid 63FP	-	-	-	-	-	-	2,5	-	-	-	-
Hidroxianisol butilado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,01
Hidroxitolueno butilado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,01
EDTA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	-
Avicel PH112 (baja humedad)	-	-	-	-	-	-	-	93,721	-	-	-
Total	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Todos los ingredientes, excepto el estearato de magnesio, se cribaron en un tamiz nº 20 y se mezclaron en una mezcladora en “V” durante 15 minutos. El estearato de magnesio se cribó en una criba nº 20, se añadió y la mezcla se mezcló durante 2 minutos adicionales.

5 La mezcla final se comprimió entonces para formar comprimidos usando un equipo de compresión Korsch PH106. Los comprimidos se envasaron en botellas de HDPE y se sellaron por inducción.

La estabilidad de las formulaciones para comprimidos descritas en la Tabla 29 (almacenadas a 40°C y el 75% de HR en botellas de HDPE de 60 cc, selladas por inducción

10 sin desecante) se muestra en la Tabla 29.

TABLA 29: Estabilidad de las formulaciones

Tiempo	Cantidad de De-BOC (% p/p)										
	Compri mido 1	Compr imido 2	Compr imido 3	Compr imido 4	Compr imido 5	Compr imido 6	Compr imido 7	Compri mido 8	Compri mido 9	Compri mido 10	Compri mido 11
Inicial	0,058	0,052	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD
2 semanas	0,344	0,273	0,119	0,194	0,136	0,196	0,069	0,102	0,076	0,095	0,093
1 mes	0,617	0,483	0,192	0,342	0,350	0,749	0,139	0,369	0,36	0,245	0,226
2 meses	1,318	0,925	0,720	0,799	0,464	1,411	0,312	0,512	0,496	0,500	0,474
3 meses	2,66	1,765	Sin ensayar	Sin ensayar	Sin ensayar	Sin ensayar	Sin ensayar	0,755	0,760	Sin ensayar	Sin ensayar

Como se puede observar en la Tabla 30, la cantidad de De-Boc presente en cada una de estas formulaciones para comprimidos a los 2 meses es mayor que en las formulaciones para cápsulas y comprimidos de la presente invención descritas en los Ejemplos 1 y 2.

Ejemplo 4: Estudio con dosis únicas controlado con placebo doble ciego realizado en voluntarios varones sanos

Se llevó a cabo un estudio con dosis únicas controlado con placebo doble ciego de los parámetros farmacocinéticos de la cariprazina (cápsulas) en voluntarios varones sanos El diseño del estudio se muestra en la Tabla 30.

Tabla 30: Diseño del estudio

Grupo	Número de sujetos que reciben el fármaco activo	Periodo	Dosis (mg)	Condiciones	Intervalo de reposo farmacológico antes del periodo 2	Extracción de sangre FC
I	6	1	1	En ayunas		0-168 h
II	6	1	2,5	En ayunas		0-336 h
I	6	2	2	En ayunas	~ 2 semanas	0-672 h
II	6	2	1,5	En ayunas	~ 4 semanas	0-336 h
III	6	1	0,5	En ayunas		0-168 h

La composición de las cápsulas se proporciona a continuación en la Tabla 31.

TABLA 31: Composición de las cápsulas

Ingrediente	Cantidad (mg)		
	0,5 mg cápsula	2,5 mg cápsula	12,5 mg cápsula
Cariprazina hidrocloruro	0,543	2,713	13,563
Celulosa microcristalina	59,457	58,177	51,690
Hidrogenofosfato de calcio anhidro	40,00	39,110	34,747

Los parámetros farmacocinéticos medios observados tras la administración de una dosis única de 0,5 a 2,5 mg de cariprazina se muestran a continuación en la Tabla 32.

5

Tabla 32: Parámetros farmacocinéticos medios

Grupo de tratamiento	Periodo	Dosis (mg)	C _{max} , (ng/ml)	AUC ₀₋₁₆₈ , (ng/ml*h)	T _{max} , (h)	T _{1/2} (h)
III	1	0,5	0,14	14,09	6	216,7
I	1	1	0,76	35,36	3	185,3
II	2	1,5	1,19	46,66	3	129,9
I	2	2	2,53	95,33	3	130,0
II	1	2,5	2,50	97,46	4	138,5

Las concentraciones plasmáticas máximas medias (C_{max}) se obtuvieron, generalmente, en las siguientes aproximadamente 3 a aproximadamente 6 horas tras su administración. Los valores de T_{max} son de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 horas.

La farmacocinética del trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea hidrocloreto para el intervalo de dosis únicas de 0,5 mg a 2,5 mg sugiere una proporcionalidad aproximada de dosis de exposición respecto a al AUC media. Los parámetros farmacocinéticos calculados lineales (en base a los datos para 2,0 mg (Tabla 35, 80 % de AUC_{last}, tratamiento I) para dosis mayores a 2,0 mg y a los datos para 0,5 mg para dosis menores a 0,5 mg (Tabla 33)) se muestran en la Tabla 33.

TABLA 33: Parámetros farmacocinéticos calculados lineales

Dosis (mg)	C _{max} media (ng/ml)	AUC ₀₋₁₆₈ media (ng/ml * h)
0,1	0,03	2,82
0,25	0,09	1,05
3	3,80	96,8
4,5	5,70	145,2
5	6,33	161,4
6	7,60	193,6
7,5	9,50	242,1
9	11,39	290,4
12,5	15,83	403,5
15	18,99	484,2

Un experto en la materia con las enseñanzas de la presente memoria descriptiva podrá determinar fácilmente los parámetros farmacocinéticos para cualquier dosis específica de cariprazina usada en una formulación.

Ejemplo 5: Estudio con dosis únicas con grupos paralelos, no ciego, aleatorizado, unicéntrico

Los objetivos de este estudio eran (i) evaluar el efecto de los alimentos sobre la biodisponibilidad tras administración vía oral de la cariprazina (comprimido de 2 mg), (ii) evaluar el efecto del género sobre la biodisponibilidad tras administración vía oral de la cariprazina tras una única dosis vía oral (comprimido de 2 mg) y (iii) evaluar el comportamiento farmacocinético de la cariprazina y sus metabolitos tras una dosis vía oral (comprimido de 2 mg).

Metodología

Este estudio clínico se llevó a cabo como un estudio con dosis únicas con grupos paralelos, no ciego, aleatorizado y unicéntrico. Se seleccionaron un total de 42 pacientes varones y hembras sanos con edades de 18-45 años, con una proporción aproximada entre hombres y mujeres de 1:1.

La administración de las dosis se realizó en dos sesiones de tratamiento (tratamiento 1 y tratamiento 2) separadas por de 5 a 7 días. Los sujetos se aleatorizaron con una proporción hombres-mujeres de ~ 1:1 para recibir uno de los tratamientos siguientes:

15

Tratamiento 1: Dosis única vía oral de un comprimido de cariprazina de 2 mg en condiciones de ayuno (12 sujetos hembras, 11 sujetos varones)

Tratamiento 2: Dosis única vía oral de un comprimido de cariprazina de 2 mg en condiciones de alimentación (10 sujetos hembras, 9 sujetos varones)

20

Se administró el fármaco del estudio a los sujetos con 240 ml de agua en el centro hospitalario en condiciones de alimentación/de ayuno a las 08:00 horas el Día 1. Los sujetos que tomaron el Tratamiento 1 se sometieron a 10 horas de ayuno durante la noche antes de la administración de la dosis el Día 1 y el ayuno continuó durante 4 horas adicionales tras la administración de la dosis. Los sujetos que tomaron el Tratamiento 2 se sometieron a 10 horas de ayuno durante la noche antes de tomar un desayuno de elevado contenido en grasas

25

estandarizado según la agencia estadounidense del medicamento (Food and Drug Administration) a las 07:30 del Día 1 de administración de dosis.

Este estudio tuvo una duración de 30 días (del Día 1 al día de última extracción de muestras sanguíneas para farmacocinética (FC) el Día 29).

5 Evaluación de los pacientes

Evaluación de constantes vitales / acontecimientos adversos

Se midió la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea en posición decúbito supino (el sujeto yace acostado durante al menos 5 minutos antes de la medición) en el mismo brazo durante todo el estudio y antes de la extracción de cualquier correspondiente muestra de sangre. Además de las mediciones para el cribado y al final de estudio, se midieron las constantes vitales (PS y pulso) en los momentos:

Día 1: (0,0 (antes de administración), 2, 4, 8 y 12 horas después de administración)

Día 2: 25 horas después del Día 1 de administración de la dosis

Día 3: 48 horas después del Día 1 de administración de la dosis

15 Día 5: 96 horas después del Día 1 de administración de la dosis

Extracción de muestras de sangre

La extracción de muestras de sangre se realizó en los siguientes momentos para determinar las concentraciones plasmáticas de cariprazina:

20 0,0 (antes de administración), 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 168, 336, 504 y 672 horas después de administración.

Los parámetros farmacocinéticos medios observados durante el estudio se presentan en la Tabla 34.

Tabla 34: Parámetros farmacocinéticos medios

Grupo de tratamiento	C _{max} (ng/ml)	AUC _{last} (ng.h/ml)	AUC _{∞-obs} (ng.h/ml)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
Tratamiento 1 (ayuno)	1,99	80,69	89,87	4,91	202,60
Tratamiento 1 (alimentación)	1,72	89,22	96,96	9,21	198,33

Ejemplo 6: Estudio con múltiples dosis realizado en voluntarios varones sanos

Se aleatorizaron treinta y dos sujetos varones sanos (edad media = 24,9 años) en 4 grupos (I-IV). En cada grupo, 2 sujetos recibieron placebos y 6 sujetos recibieron una de los siguientes tratamientos:

5

10

15

- (I) 7 dosis de 0,5 mg de cariprazina administradas a días alternos;
- (II) 14 dosis de 0,5 mg de cariprazina cada día;
- (III) 2 dosis de 0,5 mg de cariprazina seguidas de 12 dosis de 1,0 mg de cariprazina cada día; y
- (IV) 21 dosis de 1,0 mg de cariprazina cada día.

Las muestras de plasma se analizaron respecto a la cariprazina mediante un ensayo LC-MS/MS validado (Estándares internos: compuestos deuterados; Preparación de muestras: extracción líquido-líquido tras alcalinización; Volumen de muestras: 1 ml; Intervalo de calibración: 0,05 – 25 ng/ml; Ionización: +ESI en modo MRM).

El diseño del estudio se muestra en la Tabla 35.

Tabla 35: Diseño del estudio

Grupo	Número de sujetos que reciben el fármaco activo	Frecuencia de administración de dosis	Dosis, mg	Días	Condiciones	Extracción de sangre FC		
						Perfil FC tras la primera dosis	Muestras antes de administración de dosis	Perfil FC tras la última dosis
I	6	una vez al día en días alternos	0,5	1,3,5,7,9,11,13	En ayuno	0-48 h	Días 3, 5, 7, 9, 11	0-3 semanas
II	6	una vez al día todos los días	0,5	1-14	En ayuno	0-24 h	Días 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 13	0-9 semanas
III	6	una vez al día todos los días	0,5 / 1	1-2 (0,5 mg) 3-14 (1 mg)	En ayuno	0-24 h	Días 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 13	0-9 semanas
IV	6	una vez al día todos los días	1	1-21	En ayuno	0-24 h	Días 2, 3, 5, 8, 11, 14, 16, 18, 19, 20	0-9 semanas

Los parámetros farmacocinéticos medios observados se muestran en la Tabla 36.

Tabla 36: Parámetros farmacocinéticos medios

Grupo de tratamiento	C _{max} , ng/ml	t _{max} , h	AUC _{0-τ} , ng/ml*h
I	1,034 (22,3)	4 (3-6)	32,9 (21,6)
II	1,418 (18,0)	3,5 (2-4)	25,0 (22,8)
III	3,193 (25,9)	4 (2-4)	53,6 (30,6)
IV	3,897 (18,9)	(2-3)	56,8 (18,1)

La presente invención no está limitada en cuanto a su alcance por las realizaciones específicas descritas en el presente documento. De hecho, serán evidentes diversas modificaciones de la invención, además de las descritas en el presente documento, por los expertos en la materia a partir de la descripción anterior y las figuras adjuntas. Está previsto
5 que tales modificaciones estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Además, se debe sobreentender que todos los valores son aproximados y se proporcionan con fines descriptivos.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica que comprende trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la cual la formulación comprende menos de aproximadamente el
- 5 1 % p/p de trans-4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
2. Una formulación farmacéutica que comprende de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 15 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la cual
- 10 la formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:
- (i) una C_{max} media inferior a aproximadamente 26,3 ng/ml,
 - (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 2 ng·h/ml y
 - (iii) un T_{max} medio de aproximadamente 3 o más horas.
- 15 3. La formulación de la reivindicación 2, en la cual la formulación comprende aproximadamente 0,1 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:
- (i) una C_{max} media inferior a aproximadamente 0,2 ng/ml,
 - (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 2 ng·h/ml y
 - (iii) un T_{max} medio de aproximadamente 3 o más horas.
- 20 4. La formulación de la reivindicación 2, en la cual la formulación comprende aproximadamente 0,25 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-

ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:

- (i) una $C_{\max}$ media inferior a aproximadamente 0,5 ng/ml,
- (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 5 ng·h/ml y
- 5 (iii) un $T_{\max}$ medio de aproximadamente 3 o más horas.

5. La formulación de la reivindicación 2, en la cual la formulación comprende aproximadamente 0,5 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y
10 proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:

- (i) una $C_{\max}$ media inferior a aproximadamente 0,9 ng/ml,
- (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 10 ng·h/ml y
- (iii) un $T_{\max}$ medio de aproximadamente 3 o más horas.

15 6. La formulación de la reivindicación 2, en la cual la formulación comprende aproximadamente 1 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:

- (i) una $C_{\max}$ media inferior a aproximadamente 1,8 ng/ml,
- 20 (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 20 ng·h/ml y
- (iii) un $T_{\max}$ medio de aproximadamente 3 o más horas.

7. La formulación de la reivindicación 2, en la cual la formulación comprende aproximadamente 1,5 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-

ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:

- (i) una $C_{\max}$ media inferior a aproximadamente 2,7 ng/ml,
- (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 30 ng·h/ml y
- 5 (iii) un $T_{\max}$ medio de aproximadamente 3 o más horas.

8. La formulación de la reivindicación 2, en la cual la formulación comprende aproximadamente 2 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y
10 proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:

- (i) una $C_{\max}$ media inferior a aproximadamente 3,5 ng/ml,
- (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 40 ng·h/ml y
- (iii) un $T_{\max}$ medio de aproximadamente 3 o más horas.

15 9. La formulación de la reivindicación 2, en la cual la formulación comprende aproximadamente 2,5 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:

- (i) una $C_{\max}$ media inferior a aproximadamente 4,4 ng/ml,
- 20 (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 50 ng·h/ml y
- (iii) un $T_{\max}$ medio de aproximadamente 3 o más horas.

10. La formulación de la reivindicación 2, en la cual la formulación comprende aproximadamente 3 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-

ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:

- (i) una $C_{\max}$ media inferior a aproximadamente 5,3 ng/ml,
- (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 60 ng·h/ml y
- 5 (iii) un $T_{\max}$ medio de aproximadamente 3 o más horas.

11. La formulación de la reivindicación 2, en la cual la formulación comprende aproximadamente 4,5 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y
10 proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:

- (i) una $C_{\max}$ media inferior a aproximadamente 7,9 ng/ml,
- (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 90 ng·h/ml y
- (iii) un $T_{\max}$ medio de aproximadamente 3 o más horas.

12. La formulación de la reivindicación 2, en la cual la formulación comprende aproximadamente 5 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y
15 proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:

- (i) una $C_{\max}$ media inferior a aproximadamente 8,8 ng/ml,
- 20 (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 100 ng·h/ml y
- (iii) un $T_{\max}$ medio de aproximadamente 3 o más horas.

13. La formulación de la reivindicación 2, en la cual la formulación comprende aproximadamente 6 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-

ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:

- (i) una $C_{\max}$ media inferior a aproximadamente 10,5 ng/ml,
- (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 120 ng·h/ml y
- 5 (iii) un $T_{\max}$ medio de aproximadamente 3 o más horas.

14. La formulación de la reivindicación 2, en la cual la formulación comprende aproximadamente 7,5 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y
10 proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:

- (i) una $C_{\max}$ media inferior a aproximadamente 13,2 ng/ml,
- (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 150 ng·h/ml y
- (iii) un $T_{\max}$ medio de aproximadamente 3 o más horas.

15. La formulación de la reivindicación 2, en la cual la formulación comprende aproximadamente 9 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y
proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:

- (i) una $C_{\max}$ media inferior a aproximadamente 15,8 ng/ml,
- 20 (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 180 ng·h/ml y
- (iii) un $T_{\max}$ medio de aproximadamente 3 o más horas.

16. La formulación de la reivindicación 2, en la cual la formulación comprende aproximadamente 12,5 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-

ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:

- (i) una C_{max} media inferior a aproximadamente 21,9 ng/ml,
- (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 250 ng·h/ml y
- 5 (iii) un T_{max} medio de aproximadamente 3 o más horas.

17. La formulación de la reivindicación 2, en la cual la formulación comprende aproximadamente 15 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y
10 proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:

- (i) una C_{max} media inferior a aproximadamente 26,3 ng/ml,
- (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a aproximadamente 300 ng·h/ml y
- (iii) un T_{max} medio de aproximadamente 3 o más horas.

15 18. La formulación según cualquiera de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la cual la formulación comprende trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea hidrocloreuro.

19. Una formulación farmacéutica que comprende:

- 20 (a) entre aproximadamente el 0,5 % y aproximadamente el 15 % de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea hidrocloreuro,
- (b) entre aproximadamente el 5 % y aproximadamente el 95 % de lactosa monohidrato,

- (c) entre el 0 % y aproximadamente el 10 % de talco,
 - (d) entre el 0 % y aproximadamente el 5 % de dióxido de silicio coloidal,
 - (e) entre el 0 % y aproximadamente el 15 % de glicolato de almidón de sodio,
 - 5 (f) entre el 0 % y aproximadamente el 15 % de hidroxipropil celulosa, y
 - (g) entre aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 3 % de estearato de magnesio.
20. Una formulación farmacéutica que comprende:
- 10 (a) entre aproximadamente el 0,5 % y aproximadamente el 15 % de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea hidrocloreuro,
 - (b) entre aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 20 % de carbonato de sodio,
 - 15 (c) entre el 0 % y aproximadamente el 10 % de talco,
 - (d) entre el 0 % y aproximadamente el 5 % de dióxido de silicio coloidal,
 - (e) entre el 0 % y aproximadamente el 15 % de glicolato de almidón de sodio,
 - (f) entre aproximadamente el 5 % y aproximadamente el 95 % de celulosa microcristalina, y
 - 20 (g) entre aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 3 % de estearato de magnesio.
21. La formulación farmacéutica según cualquiera de la reivindicación 19 o la
- 25 reivindicación 20, en la cual la formulación comprende menos de aproximadamente el 1 %

p/p de trans-4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

22. La formulación farmacéutica según cualquiera de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la cual la formulación libera trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una tasa superior a aproximadamente el 80% dentro de aproximadamente los primeros 60 minutos tras la administración de la formulación a un paciente que lo necesite.

23. Un procedimiento de tratamiento de una dolencia que requiere la modulación de un receptor de dopamina que comprende la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad eficaz de una formulación de la reivindicación 1.

24. El procedimiento de la reivindicación 23, en el cual la dolencia es esquizofrenia.

25. El procedimiento de la reivindicación 23, en el cual la dolencia es trastorno bipolar.

26. El procedimiento de la reivindicación 23, en el cual la dolencia es manía aguda.

RESUMEN

La presente invención se refiere a formulaciones de liberación inmediata biodisponibles y estables que comprenden ligandos de receptores de dopamina. También se describen procedimientos de tratamiento de diversos trastornos mediante la administración

5 de las formulaciones.

POD-4310

Traducción Oficial

Richter Gedeon Nyrt.

PODER

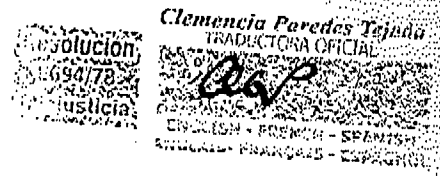
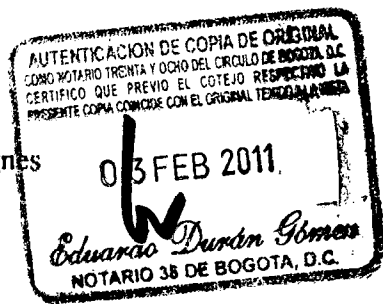
Traducción original en español e Inglés

Dado y firmado en Budapest
El 9 de Septiembre de 2009

Sello de Richter Gedeon Nyrt.

Firmado por Dr. CSUTORÁS Lászlóné
Gerente Departamento de Propiedad
Intelectual

Firmado por TÓTHNÉ HAZLINSZKY Ágnes
Gerente de Área



Traducción Oficial

Richter Gedeon Nyrt.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

A los nueve días del mes de Septiembre de 2009, el suscrito Notario

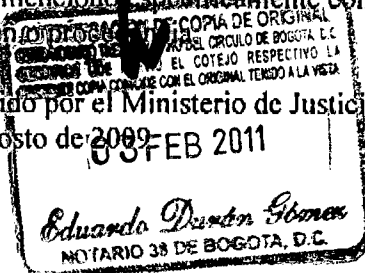
DA FE

- 1.- 1.) Dr. CSUTORÁS Lázlóné
2.) TÓTHNÉ HANSLINSZKY Agnés
mayores de edad y domiciliadas en
1) 2093 Budajeno, Szolo u. 25.
2) 1196 Budapest, Jókai u. 76
suscribió de su puño y letra el documento que antecede.
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
1) Gerente, Departamento de propiedad Intelectual
2) Gerente de Área
de la persona jurídica Richter Gedeon Nyrt..
con sede en
H-1103 Budapest, Gyomroi út 19-21

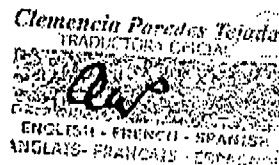
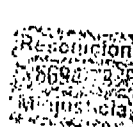
está legalmente constituida, que tiene representación legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

4. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.
5. que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen:

Extracto de Registro Comercial emitido por el Ministerio de Justicia y Cumplimiento de la Ley el 25 de Agosto de 2009



Notario Público
Certificación Notarial Adjunta



Traducción Oficial

Richter Gedcon Nyrt.

Dr. Bókai Judit Közjegyző
Budapest; II ker. Kapás u. 31., V.em.43
Postacim: 1277 Budapest, Pf. 86
Tel. 201-5083, 212-4265, Fax 212-4275

MCZ EN ISO 9001:2001

EUROCERT

Licencia Inglesa No: 35.167/1991.IM.III
Archivo No. 111015/6440 – 6439/2009

Por la presente certifico que el documento adjunto aquí fue firmado por la Dra. Csutorás Lászlóné (nacida en Szigetvár el 24 de Enero de 1953; nombre de la madre: Gaál Erzsébet) identificada por su Pasapaporte Húngaro No. BB1741234, residente en Hungría, H-2093 Budajenő, Szolo u. 25., y por

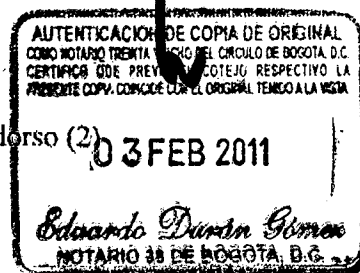
Ms. Tóthné Haszlinszky Agnes Katalin (nacida en Budapest el 18 de Septiembre de 1955; nombre de la madre: Dr. Tamásy Lente Vilma) identificada por su Tarjeta de Identidad No. 956848BA, residente en Hungría, 1196 Budapest, Jókai u. 76. _____

Además certifico que la Dra. Csutorás Laszlóné y Ms. Tóthné Haszlinszky Agnes Katalin tienen derecho a actuar como Gerente del Departamento de Propiedad Intelectual y Gerente de Área de Richter Gedcon Nyrt. de H-1103 Budapest, Gyömrői u. 19-21., Hungría, identificada por el Extracto de Registro Comercial del Tribunal Metropolitano como Tribunal de Registro, bajo el registro No. 01-10-040944. _____

Budapest, Septiembre 9 de 2009 (dos mil nueve)

Firmado Ilegible
Dr. Bókai Judit
Notario

Sello del Notario Dr. Bókai Judit Al frente (1), al dorso (2)



Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL
Resolución 152 de 2007
6694/78
Justicia
ORIGINAL
ENGLISH - FRENCH - SPANISH
ANGLAIS - FRANÇAIS - ESPAGNOL

Traducción Oficial

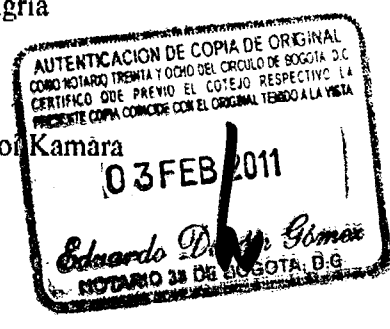
Richter Gedeon Nyrt.

APOSTILLA
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

- 1. Pais: República de Hungría
- 2. Este documento público ha sido firmado por: dr.Bókai Judit
- 3. actuando en capacidad de Notario
- 4. tiene el sello de dr.Bókai Judit , Notario

CERTIFICADO

- 5. en Budapest
- 6. el 10 de Septiembre de 2009
- 7. por Cámara de Notarías de Ley Civil de Hungría
- 8. bajo el No. A01/2009/4506
- 9. Sello/Estampilla: Magyar Országos Közjegyzői Kamara
- 10. Firmado Ilegible
Dr. Gyimóthy Eszter



Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL
6694/78
Min. Justicia
ENGLISH - FRENCH - SPANISH
ENGLISH - FRANCAIS - ESPAGNOL

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

Richter Gedeon Nyrt.

located at

**Gyümri út 19-21. H-1103 Budapest,
HUNGARY**

declares that it hereby grants to

**ÁLVARO CORREA-ORDÓÑEZ and/or
RICARDO METKE MENDEZ and/or
JUAN PABLO CONCHA-DELGADO and/or
OLGA GEORGETTE OTERO**of the firm Baker & McKenzie Colombia S.A. members of Baker & McKenzie, domiciled at Av. 82 No. 10-62, 6th floor, of Bogotá D.C., Colombia, full and sufficient power of attorney to pursue before the competent authorities the following matters:

Trademark registrations and renewals; deposit and registration of commercial names and commercial ensigns; registration and renewal of domain names; obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits layout-designs and vegetal varieties; records of mergers, changes of name, assignments, changes of domicile and address; security interests; recordal of license of use agreements, liens and other acts that affect or limit the mentioned industrial property rights; filing and prosecution of all matters relating to domain names; filing and prosecution of oppositions, cancellation actions, annulment actions, annulment and reinstatement of right action, precautionary injunctions, infringement actions, and all administrative and judicial actions available for the prosecution of proceedings related to industrial property matters, unfair competition and protection of consumers,

to which end it empowers them to file requests, petitions and lawsuits, appeals and objections, pay taxes, receive, including faculties to enter into settlement agreements, conciliations and transactions, abandon applications and renounce to intellectual property rights and, in general, to take all the actions before the competent authorities in order to duly protect our intellectual property. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the Company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the intellectual property rights, and to do everything that may be required before administrative or judicial officers of any class to comply this power, giving them likewise faculty to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in Budapest

On the 9th day of September of 2009**Richter Gedeon Nyrt.****Dr. CSUTORÁS Lászlóné**
Manager, Intellectual
Property Department**TÓTHNÉ HAZSLINSZKY Agnes**
Area Manager

Signature of the person Issuing the Power

La abajo firmada,

PODER**Richter Gedeon Nyrt.**

domiciliada en

**Gyümri út 19-21. H-1103 Budapest,
HUNGARY**

declara por el presente que otorga a

**ÁLVARO CORREA-ORDÓÑEZ y/o
RICARDO METKE MENDEZ y/o
JUAN PABLO CONCHA-DELGADO y/o
OLGA GEORGETTE OTERO**

de la firma Baker & McKenzie Colombia S.A. miembros de Baker & McKenzie, domiciliada en la Av. 82 No. 10-62 Piso 6 en Bogotá D.C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para adelantar ante las autoridades competentes los siguientes asuntos:

Registro y renovación de marcas; depósito y registro de nombres comerciales y enseñanzas comerciales; registro y renovación de nombres de dominio; obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; inscripción de fusiones, cambios de nombre, traspasos, cambios de domicilio y de dirección; inscripción de contratos de prenda, inscripción de licencias de uso, embargos y otros actos que afecten o limiten los mencionados derechos de propiedad industrial; presentación y tramitación de todos los asuntos relacionados con nombres de dominio; presentación y tramitación de oposiciones, acciones de cancelación, acciones de nulidad, acciones de nulidad y restablecimiento del derecho, medidas cautelares, acciones por infracción de derechos, y demás acciones judiciales, relacionadas con procesos de propiedad industrial, competencia desleal y protección del consumidor,

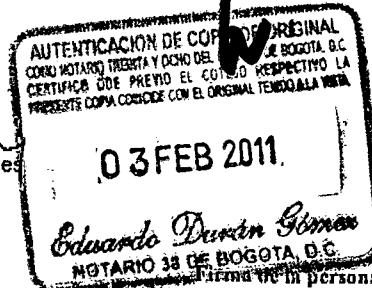
a cuyo efecto los faculta para presentar solicitudes, peticiones y demandas, interponer recursos, reclamos, pagar impuestos y tasas, recibir, transigir y desistir, incluyendo facultades para entrar en acuerdos amigables, conciliaciones y transacciones, abandonar solicitudes y renunciar a derechos de propiedad industrial, y en general, a dar ante las autoridades competentes todos los pasos necesarios para la debida protección de nuestra propiedad industrial. Asimismo se concede a los expresados mandatarios poder suficiente para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de los derechos de propiedad industrial se presentaren y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden para el cumplimiento de este mandato, dándoles igualmente facultad para sustituir el presente poder y en caso necesario, revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en

A los

días del mes de

de 2009



Firma de la persona que firma el Poder

NOTARIAL CERTIFICATION

CERTIFICACION NOTARIAL

On 9th day of September
this

A los días del mes de

2009, the undersigned Notary

de 20 ,el suscrito Notario

CERTIFIES

DA FE

1. That 1.) Dr. CSUTORÁS Lászlóné
2.) TÓTHNÉ HAZSLINSZKY Ágnes

1. Que

of legal age and 1.) 2093 Budajenő, Szőlő u. 25.
domiciled in 2.) 1196 Budapest, Jókai u. 76.

mayor y domiciliado
en

set his hand on the foregoing
document.

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has
legal capacity to execute the instrument.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el
otorgamiento.

3. That the grantor has executed the foregoing document
as
1.) Manager, Intellectual Property Department
2.) Area Manager
of the corporate person

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter
de

de la persona jurídica

4. That the corporate person

4. Que la persona
jurídica

Richter Gedeon Nyrt.

having its home office in H-1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.
is duly organized, has present legal existence and that the
purposes for which the power of attorney is granted are within the scope
of its corporate purposes.

con sede en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que
el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los
que constituyen su objeto social.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that
his/her representation is legal.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta
y que ésta es legítima.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following
authentic documents for such purpose exhibited to me and which I
mention specifically, giving their dates and their origin or source:

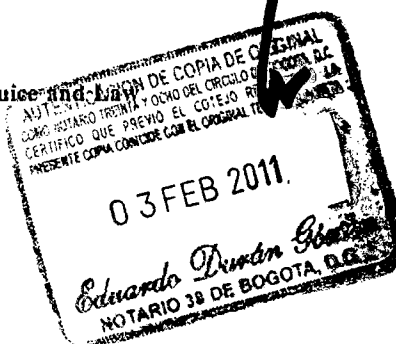
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes
documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que
menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su
origen o procedencia:

(Please indicate here the documents such as the articles of
incorporation, by laws or resolution from the Board of Directors
and their dates, on which the notary relied to grant the
certification)

Trade register Extract issued by the Ministry of Justice and Law
Enforcement on 25 August 2009

Notary Public

Notarial certification enclosed



El Notario Público



Dr. Bókai Judit közjegyző

Budapest, II. ker. Kapás u. 31., V. em. 43.

Postacím: 1277 Budapest, Pf. 86.

Tel: 201-5083, 212-4265, Fax: 212-4275



English Licence No: 35.167/1991.IM.III.

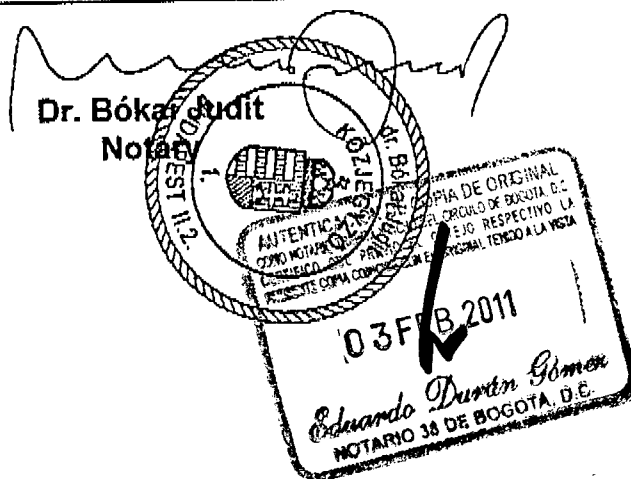
File No.: 111015/ 6440 - 6439 /2009.

--- I hereby certify that the document attached hereto was signed by **Dr. Csutorás Lászlóné** (born Szigetvár, on 24th of January 1953., mother's name: Gaál Erzsébet), identified by her Hungarian Passport No. BB1741234, residing in Hungary, H-2093 Budajenő, Szőlő u. 25., and by

Ms. Tóthné Hazslinszky Ágnes Katalin (born: Budapest, on 18th of September 1955., mother's name: dr. Tamásy Lenke Vilma), identified by her Hungarian Identity Card No. 956848BA, residing in Hungary, 1196 Budapest, Jókai u. 76.

--- I further certify that **Dr. Csutorás Lászlóné** and **Ms. Tóthné Hazslinszky Ágnes Katalin** are entitled to act as Manager, Intellectual Property Department, and Area Manager of Richter Gedeon Nyrt. of H-1103 Budapest, Gyömrői u.19-21., Hungary, identified by the Trade Register Extract of the Metropolitan Court as Court of Registration under the registration No.01-10-040944.

--- Budapest, this 09th (ninth) day of September in the year of 2009 (two thousand and nine).



140

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Ország: **MAGYAR KÖZTÁRSASÁG**
Country: **REPUBLIC OF HUNGARY**

Ezt a közokiratot
This public document

2. Írta alá: **dr. Bókai Judit**
Has been signed by:

3. Minőségében eljárva: **közjegyző / Notary**
Acting in the capacity of:

4. Az okirat pecsétjével
(bélyegzőlenyomatával) van ellátva: **dr. Bókai Judit közjegyző / Notary**
Bears the seal/ Stamp of:

Tanúsítja
Certified

5. Helység: **Budapest**
At:

6. Időpont: **2009. szeptember 10.**
Date: (év) (hónap) (nap)
(year) (month) (day)

7. Kiállító: **Magyar Országos Közjegyzői Kamara**
By: **Hungarian Chamber of Civil Law Notaries**

8. Ügyszám: **A01/2009/4506**
No.:

9. Pecsét (bélyegzőlenyomat):
Seal/tamp:

10. Aláírás:
Signature:





SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-013243- -00000-0000

Fecha: 2011-02-04 16:53:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 140

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020



Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de
RICHTER GEDEON NYRT

REFERENCIA	Radicación No.	11 013243
	Solicitud internacional	PCT/US2009/050835
	Fecha inicio fase nacional	16/02/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

05480

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

25 MAR. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11