

temperatura de calentamiento es de 120°C, el tiempo de calentamiento puede ser de aproximadamente 3 horas.

Además, los cristales B anhidros de aripiprazol de la presente invención se preparan, por ejemplo, al calentar hidrato de aripiprazol convencional a 90-125°C. El tiempo de calentamiento generalmente es de aproximadamente 3-50 horas, pero no se puede establecer de manera incondicional debido a que difiere dependiendo de la temperatura de calentamiento. El tiempo de calentamiento y la temperatura de calentamiento se relacionan de manera inversa, de manera que, por ejemplo, si el tiempo de calentamiento es más prolongado, la temperatura de calentamiento es menor, y si el tiempo de calentamiento es más corto, la temperatura de calentamiento es mayor. Específicamente, si la temperatura de calentamiento del hidrato de aripiprazol es de 100°C, el tiempo de calentamiento puede ser de aproximadamente 24 horas y si la temperatura de calentamiento es de 120°C, el tiempo de calentamiento puede ser de aproximadamente 3 horas.

Los cristales de aripiprazol anhidros son la materia prima para preparar los cristales B anhidros de aripiprazol de la presente invención se preparan, por ejemplo por el método A o B siguientes.

Método A: Procedimiento para preparar cristales crudos de aripiprazol

Se preparan cristales de aripiprazol anhidro convencionales por métodos bien conocidos, como se describe en

el Ejemplo 1 de la publicación de patente no examinada japonesa número 19/1256/1990. Se hace reaccionar 7-(4-bromobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo con 1-(2,3-diclorofenil)piperazina y los cristales de aripiprazol crudos obtenidos de esta manera se recrystalizan a partir de etanol.

Método B: Procedimiento para preparar aripiprazol anhidro convencional

El método B se describe en el Proceedings of the 4th Joint Japanese-Korean Symposium on Separation technology (octubre 6-8, 1996). El hidrato de aripiprazol el cual es la materia prima para preparar cristales B anhidros de aripiprazol de la presente invención se prepara, por ejemplo, por el método C siguiente.

Método C: Método para preparar hidrato de aripiprazol convencional

El hidrato de aripiprazol se obtiene fácilmente al disolver cristales de aripiprazol anhidro que se obtienen por el método A anterior en un solvente hidratado, y calentar y después de enfriar la solución resultante. Utilizando este método se precipita hidrato de aripiprazol como cristales en el solvente hidratado.

Habitualmente se utiliza como el solvente hidratado un solvente orgánico que contiene agua. El solvente orgánico preferiblemente puede ser uno el cual es miscible con agua, por ejemplo un alcohol tal como metanol, etanol, propanol o

isopropanol, una cetona tal como acetona, un éter tal como tetrahidrofurano, dimetilformamida o una mezcla de los mismos, es particularmente deseable el etanol. La cantidad de agua en el solvente hidratado puede ser 10-25% en volumen del solvente, o preferiblemente cercano a 20% en volumen.

El aripiprazol puede proceder con facilidad de una sal de adición de ácido con un ácido farmacéuticamente aceptable. Respecto a dicho ácido, por ejemplo, se pueden ejemplificar un ácido inorgánico tales como los ácidos: sulfúrico, nítrico, clorhídrico, fosfórico, bromhídrico, etc.; o un ácido orgánico tal como los ácidos: acético, p-toluensulfónico, metansulfónico, oxálico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico y benzoico, etc. De manera similar a aripiprazol de formas libres, estas sales de adición de ácido también se pueden utilizar como los compuestos de ingrediente activo en la presente invención.

El compuesto objetivo obtenido de esta manera a través de cada una de las etapas de producción se separa del sistema de reacción por un medio de separación habitual y se puede purificar adicionalmente. Respecto a los medios de separación y purificación, por ejemplo, se pueden ejemplificar el método de destilación, método de extracción por solventes, método de dilución, método de recristalización, cromatografía en columna, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía en gel, cromatografía de afinidad, cromatografía preparativa

en capa delgada y similares.

La composición farmacéutica: el segundo ingrediente

En la composición de la presente invención se utiliza un estabilizante de estado de ánimo como el segundo ingrediente. Los compuestos los cuales funcionan como estabilizantes del estado de ánimo se pueden utilizar ampliamente como estabilizantes de estado de ánimo y se conocen por aquellos habitualmente expertos en la técnica.

Una lista no limitante de estabilizantes del estado de ánimo los cuales se pueden utilizar en la presente invención incluyen litio, ácido valproico, divalproex de sodio, carbamazepina, oxcarbamazapina, zonisamida, lamotragina, topiramato, gabapentina, levetiracetam y clonazepam.

El estabilizante del estado de ánimo puede estar en forma de una base libre o una sal (una sal de adición de ácido o similar). Además, el estabilizante del estado de ánimo puede ser ya sea una modificación racémica de los enantiómeros R y S. Los estabilizantes del estado de ánimo pueden ser de uso único de un estabilizante del estado de ánimo, y si es necesario, se pueden utilizar combinados dos o más estabilizantes del estado de ánimo. Se prefiere el uso de un estabilizante del estado de ánimo.

El estabilizante del estado de ánimo puede formar con facilidad una sal de adición de ácido con un ácido

farmacéuticamente aceptable. Respecto a dicho ácido se pueden ejemplificar, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como los ácido sulfúrico, nítrico, clorhídrico, fosfórico, bromhídrico, etc.; como ácido orgánico se pueden ejemplificar a los ácidos: acético, p-toluensulfónico, metansulfónico, oxálico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico y benzoico, etc. De manera similar al inhibidor de recaptación de las formas libres, estas sales de adición de ácido también se pueden utilizar como los compuestos de ingrediente activo en la presente invención.

Entre los estabilizantes del estado de ánimo, un compuesto que tiene un grupo ácido puede formar con facilidad una sal al reaccionar con un compuesto básico farmacéuticamente aceptable. Respecto a dicho compuesto básico, se pueden ejemplificar un hidróxido de metal, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio y similar; un carbonato o bicarbonato de metal alcalino, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de potasio y similar; un alcoholato de metal, por ejemplo metilato de sodio, etilato de potasio y similar.

La forma de sal obtenida de esta manera del estabilizante del estado de ánimo se separa del sistema de reacción por un medio de separación habitual y se puede purificar adicionalmente. Respecto al medio de separación y

purificación, se pueden ejemplificar, por ejemplo, el método de destilación, el método de extracción por solventes, el método de dilución, el método de recristalización, cromatografía en columna, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía en gel, cromatografía de afinidad, cromatografía preparativa en capa delgada y similares.

Combinación del primer ingrediente con el segundo ingrediente

Respecto a las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación de derivados de carbostirilo con actividad como estabilizantes de dopamina-serotonina y estabilizantes del estado de ánimo, los ejemplos no limitantes de aripiprazol y deshidroaripiprazol se describen en la presente. Debe entenderse que la presente invención también comprende una combinación de derivados de carbostirilo con actividad como estabilizantes de dopamina-serotonina y estabilizantes del estado de ánimo, en donde los derivados de carbostirilo son otros metabolitos de aripiprazol descritos en la presente.

Cuando se combina aripiprazol con por lo menos un estabilizante del estado de ánimo, los siguientes son ejemplos no limitantes de dichas combinaciones: aripiprazol/litio, aripiprazol/ácido valproico, aripiprazol/divalproex de sodio, aripiprazol/carbamazapina, aripiprazol/oxcarbamazapina, aripiprazol/zonisamida, aripiprazol/lamotragina, aripiprazol/topiramato, aripiprazol/gabapentina,

aripiprazol/levetiracetam y aripiprazol/clonazepam. Entre estas combinaciones, las siguientes son particularmente preferibles:

	aripiprazol/carbamazapina,
aripiprazol/oxcarbamazapina,	aripiprazol/zonisamida,
aripiprazol/lamotragina,	aripiprazol/topiramato,
aripiprazol/gabapentina,	aripiprazol/levetiracetam y
aripiprazol/clonazepam.	

La composición farmacéutica que comprende las combinaciones preferibles anteriores posee eficacia excelente. Por lo tanto dicha composición tiene menos efectos secundarios y un excelente perfil de seguridad.

En otra modalidad de la presente invención, el aripiprazol o un metabolito del mismo se puede combinar con más de un estabilizante del estado de ánimo. Los metabolitos de aripiprazol que pueden ser utilizados en la presente invención incluyen, pero no se limitan a OPC-14857, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 y DCPD como se muestra en la figura 8. Cualquiera de estos metabolitos se puede utilizar en la presente invención. Las siguientes oraciones describen una combinación de deshidroaripiprazol con estabilizantes del estado de ánimo específicos, no obstante, debe entenderse que cualquiera de DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 y DCPD, como se muestra en la figura 8, se pueden sustituir por deshidroaripiprazol en estas combinaciones descritas. El deshidroaripiprazol (también denominado OPC-14857 en la figura 8) es un metabolito preferido de aripiprazol. Respecto a la

combinación de deshidroaripiprazol con uno o más estabilizantes del estado de ánimo, los siguientes son ejemplos no limitantes de dichas combinaciones: deshidroaripiprazol/litio, deshidroaripiprazol/ácido valproico, deshidroaripiprazol/divalproex de sodio, deshidroaripiprazol/carbamazapina, deshidroaripiprazol/oxcarbamazapina, deshidroaripiprazol/zonisamida, deshidroaripiprazol/lamotragina, deshidroaripiprazol/topiramato, deshidroaripiprazol/gabapentina, deshidroaripiprazol/levetiracetam y deshidroaripiprazol/clonazepam. Entre estas combinaciones las siguientes son preferibles particularmente: deshidroaripiprazol/carbamazapina, deshidroaripiprazol/oxcarbamazapina, deshidroaripiprazol/zonisamida, deshidroaripiprazol/lamotragina, deshidroaripiprazol/topiramato, deshidroaripiprazol/gabapentina, deshidroaripiprazol/levetiracetam y deshidroaripiprazol/clonazepam. La composición farmacéutica que comprende la combinación preferible anterior posee una eficacia excelente. Por lo tanto, tal composición tiene menos efectos secundarios y un perfil de seguridad excelente.

Método de tratamiento de un trastorno del estado de ánimo,
especialmente un trastorno bipolar o manía

Los pacientes con trastornos del estado de ánimo pueden ser tratados con las composiciones de la presente invención. Tales trastornos del estado de ánimo incluyen pero no se limitan a trastorno bipolar, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno bipolar con o sin características psicóticas, manía, manía aguda, depresión bipolar o episodios mixtos. Los desórdenes preferidos tratados con el método y las composiciones de la presente invención son trastorno bipolar y manía. El tratamiento comprende la administración de las composiciones de la presente invención a un paciente con un trastorno del estado de ánimo tal como un desorden bipolar o manía, con o sin características psicóticas, en una cantidad y régimen de dosificación eficaz para tratar el trastorno del estado de ánimo. La presente invención incluye tratamiento de trastornos del estado de ánimo en donde tanto el derivado de carbostirilo con la actividad establecida previamente como el estabilizante del estado de ánimo se combinan juntos con un portador farmacéuticamente aceptable en una composición. La presente invención incluye además el tratamiento de trastornos del estado de ánimo en donde tanto el derivado de carbostirilo con la actividad establecida previamente se combinan con un portador farmacéuticamente aceptable en una composición, el

:

estabilizante del estado de ánimo se combina con un portador farmacéuticamente aceptable en una segunda composición y las dos composiciones se administran al mismo tiempo o en momentos diferentes para proporcionar el tratamiento deseado.

Dosificación

La dosificación del medicamento utilizado en la presente invención se decide al considerar las propiedades de cada medicamento constitutivo que se combina, las propiedades de los medicamentos después de la combinación y los síntomas del paciente. Como se establece en lo anterior, los derivados de carbostirilo y estabilizantes del estado de ánimo se pueden administrar por separado y no se combinan en una composición. Los lineamientos generales de la dosificación se proporcionan en las siguientes líneas de guía.

El aripiprazol o un metabolito, tal como deshidroaripiprazol, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 y DCPD: de manera general, de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 mg/una vez al día (o aproximadamente 0.05 a aproximadamente 50 mg/dos veces al día), de manera preferible aproximadamente 1 a aproximadamente 30 mg/una vez al día (o aproximadamente 0.5 a aproximadamente 15 mg/dos veces al día).

El aripiprazol, o metabolito del mismo, se puede combinar con por lo menos uno de cualquiera de los siguientes estabilizantes del estado de ánimo a los intervalos de

dosificación indicados, o se pueden administrar por separado:

Litio: de manera general de aproximadamente 300 a aproximadamente 2400 mg/día, 300 mg a 1200 mg dos veces al día, de manera preferible hasta que la concentración de litio en plasma es de aproximadamente 0.8-1.2 mmoles/l.

Ácido valproico: de manera general, aproximadamente 750 mg a 2000 mg/día, o 10 a 20 mg/kg/día.

Divalproex de sodio: de manera general aproximadamente 500 a 2500 mg/día.

Carbamazepina: de manera general aproximadamente 100 a 1000 mg/día, de manera preferible hasta que las concentraciones en plasma alcancen entre aproximadamente 6.0 a 9.0 mg/l.

Oxcarbamazepina: de manera general aproximadamente 600 a 2100 mg/día.

Zonisamida: de manera general aproximadamente 100 a 500 mg/día.

Lamotragina: de manera general aproximadamente 50 a 500 mg/día, preferiblemente 100 a 400 mg/día.

Topiramato: de manera general aproximadamente 25 a aproximadamente 500 mg/día.

Gabapentina: de manera general aproximadamente 600 a 2400 mg/una vez al día.

Levetiracetam: de manera general aproximadamente 250 a aproximadamente 3000 mg/día.

Clonazepam: de manera general aproximadamente 0.1 a 60 mg/día.

De modo general, la relación en peso del primer ingrediente respecto al segundo ingrediente se selecciona de acuerdo con la línea de guía mencionada antes. Respecto a la relación del primer ingrediente y el segundo ingrediente, si el primer ingrediente es de aproximadamente una parte en peso respecto al primero, el segundo ingrediente se utiliza en aproximadamente 0.01 a aproximadamente 500 partes en peso, de manera preferible de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 partes en peso.

Portadores farmacéuticamente aceptables

Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen diluyentes y excipientes utilizados de manera general en preparaciones farmacéuticas tales como materiales de relleno, diluyentes, aglutinantes, humidificantes, desintegradores, tensioactivos y lubricantes.

La composición farmacéutica de la presente invención se puede formular como una preparación farmacéutica habitual, por ejemplo en forma de tabletas, tabletas que se funden instantáneamente, píldoras, polvo, líquido, suspensión, emulsión, gránulos, cápsulas, supositorios o inyección (líquido, suspensión, etc.), trociscos, parche percutáneo de aspersion intranasal y similares.

En caso de conformación a formulación de tabletas,

se puede utilizar una amplia variedad de portadores que son conocidos en este campo. Los ejemplos incluyen lactosa, sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, urea, almidón, xilitol, manitol, eritritol, sorbitol, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina, ácido silícico y otros excipientes; agua, etanol, propanol, jarabe sencillo, solución de glucosa, solución de almidón, solución de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, fosfato de potasio, polivinilpirrolidona y otros aglutinantes; almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, polvo de laminarano, carbonato ácido de sodio, carbonato de calcio, ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitano, laurilsulfato de sodio, monoglicérido de ácido esteárico, almidón, lactosa y otros desintegradores; azúcar blanca, estearina, manteca de cacao, aceite hidrogenado y otros inhibidores de desintegración; sales de amonio cuaternario, laurilsulfato de sodio y otro acelerador de absorción, glicerina, almidón y otros retenedores de humedad; almidón, lactosa, caolín, bentonita, ácido silícico coloidal y otros adsorbentes; y talco refinado, estearato, polvo de ácido bórico, polietilenglicol y otros lubricantes y similares. Las tabletas también se pueden formular si es necesario, tabletas con recubrimientos habituales tales como tabletas recubiertas con azúcar, tabletas recubiertas con gelatina, tabletas con recubrimiento entérico y tabletas recubiertas con película, así como

tabletas dobles y tabletas multiestratificadas.

En caso de conformación a píldoras, se puede utilizar una amplia variedad de portadores que son conocidos en este campo. Los ejemplos incluyen glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceite vegetal endurecido, caolín, talco y otros excipientes; polvo de goma arábiga, polvo de tragacanto, gelatina, etanol y otros aglutinantes; y laminarano, agar y otros desintegradores, y similares.

En caso de conformación a una formulación de supositorio, se puede utilizar una amplia variedad de portadores que se conocen en el campo. Los ejemplos incluyen polietilenglicol, manteca de cacao, alcohol superior, ésteres de alcohol superior, glicéridos semisintético de gelatina y similares.

Las cápsulas se preparan de acuerdo con los métodos habituales al mezclar cristales de aripiprazol anhidro como el primer ingrediente y el segundo ingrediente, y los diversos portadores descritos en lo anterior y empacándolos en cápsulas de gelatina dura, cápsulas suaves, cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa (cápsulas de HPMC) y similares.

Además se pueden contener en la composición farmacéutica colorantes, conservadores, perfumes, saborizantes, edulcorantes y similares así como otros medicamentos.

Las cantidades del primer ingrediente y del segundo

ingrediente que van a estar contenidos en la composición farmacéutica de la presente invención se seleccionan adecuadamente de una amplia gama dependiendo de las enfermedades que van a ser tratadas. De manera general, se combinan aproximadamente 1 a 70 partes en peso, de manera preferible aproximadamente 1 a 30 partes en peso del primer ingrediente y del segundo ingrediente, en la cantidad total, en base en la composición farmacéutica.

Los métodos para administración de la composición farmacéutica de la presente invención no se limitan específicamente. La composición se administra dependiendo de cada tipo de forma de preparación y la edad, género y otras condiciones del paciente (grado y condiciones de la enfermedad, etc.). Por ejemplo, las tabletas, píldoras, líquidos, suspensiones, emulsiones, gránulos y cápsulas se administran oralmente (por vía bucal). En el caso de una preparación de inyección, se administra se administra por vía intravenosa ya sea solo o mezclado con un líquido auxiliar común tal como soluciones de glucosa o aminoácido. Además, si es necesario, la preparación de inyección se administra sola por vía intradérmica, subcutánea o intraperitoneal. En el caso de un supositorio, se administra por vía intra-rectal.

Las formas de administración de la composición farmacéutica de la presente invención pueden ser cualquier tipo mediante el cual se puedan proporcionar in vivo al mismo

tiempo concentraciones eficaces tanto de aripiprazol como de los estabilizantes del estado de ánimo. En una modalidad, el aripiprazol junto con un estabilizante del estado de ánimo están contenidos en una composición farmacéutica y esta composición se puede administrar. Por otra parte, cada uno del aripiprazol y el estabilizante del estado de ánimo están contenidos individualmente en una preparación farmacéutica respectiva, y cada una de estas preparaciones se puede administrar al mismo tiempo o en momentos diferentes.

La dosificación de la composición farmacéutica de la presente invención para tratar y mejorar los trastornos del estado de ánimo se puede utilizar relativamente en una cantidad pequeña, debido a que la composición posee una eficacia excelente. Por lo tanto, la composición tiene menos efectos secundarios y un perfil de seguridad excelente.

La composición farmacéutica de la presente invención se puede manifestar en una amplia gama de acciones de adaptación de neurotransmisión. Como un resultado, la composición de la presente invención establece la neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica pseudohomeostática (como resultado de agonismo parcial) el cual, como resultado del procedimiento neuropatofisiológico ha cesado de funcionar normalmente. Los trastornos del estado de ánimo los cuales pueden ser tratados por la composición farmacéutica de la presente invención incluye trastornos del

estado de ánimo clasificados en "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders" Cuarta Edición (DSM-IV) publicada por la American Psychiatric Association. Estos trastornos del estado de ánimo incluyen, por ejemplo, trastorno bipolar tal como el trastorno bipolar I o II, trastorno bipolar con o sin características psicóticas, manía, manía aguda, depresión bipolar o episodios mixtos.

Además, la composición farmacéutica de la presente invención es eficaz sobre la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. Estos trastornos incluyen, por ejemplo, trastornos depresivos tal como trastorno depresivo mayor, depresión endógena, melancolía, depresión en combinación con episodios psicóticos, depresión refractaria, demencia de la enfermedad de Alzheimer con síntomas depresivos, enfermedad de Parkinson con síntomas depresivos, demencia senil, trastornos del estado de ánimo relacionados con vasos sanguíneos cerebrales, trastornos del estado de ánimo posterior a daño cefálico y similar; trastornos de ansiedad tal como trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés post-traumático, fobia social, fobia específica y similar; trastornos en la alimentación; trastornos en el sueño; trastornos de ajuste; trastornos de personalidad; retraso mental; trastornos del aprendizaje; trastornos de desarrollo perversivo; trastornos del déficit de la atención y de comportamiento disruptivo;

trastornos de tic, delirio; demencia; trastornos amnésicos, otros trastornos cognitivos; trastornos relacionados con alcohol; trastornos relacionados con anfetaminas; trastornos relacionados con cocaína; trastornos relacionados con nicotina; trastornos relacionados con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos; trastornos de identidad sexual o de género. Estos trastornos se clasifican en "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders" Cuarta Edición (DSM-IV) publicada por la American Psychiatric Association.

La presente invención se explicará con mayor detalle por los ejemplos de referencia ilustrativos, el ejemplo y los ejemplos de muestra de formulación. En primer lugar se explican los métodos analíticos.

Métodos analíticos

(1) Se mide el espectro RMN ^1H en DMSO- d_6 mediante la utilización de TMS como el estándar.

(2) Difracción de rayos X en polvo

Mediante la utilización de un medidor de difracción RAD-2B fabricado por Rigaku Denki, se mide el patrón de difracción de rayos X en polvo a temperatura ambiente utilizando un tubo relleno con Cu Ka (35 kV 20mA) con la fuente de rayos X con un goniómetro de ángulo amplio, una ranura de dispersión de 1° y una ranura de intercepción de luz de 0.15 mm, un monocromador secundario de grafito y un contador de centelleo. La recolección de datos se realiza en

el modo de exploración continua 2θ a una velocidad de exploración de 5°/minuto en etapas de exploración de 0.02° en el intervalo de 3° a 40°.

(3) El espectro de IR se mide por el método de KBr.

(4) Análisis termogravimétrico/térmico diferencial.

El análisis termogravimétrico/térmico diferencial se mide mediante la utilización de una unidad de control SSC 5200 y la unidad de medición térmica diferencial/termogravimétrica simultánea TG/DTA 220 fabricada por Seiko Corp. Se colocan muestras (5 - 10 mg) en bandejas de aluminio abiertas y se calientan de 20°C a 200°C en una atmósfera de nitrógeno seco a una velocidad de calentamiento de 5°C/minuto. Se utiliza α-alúmina como la sustancia estándar.

(5) Calorimetría de exploración diferencial

Se mide el análisis termogravimétrico/térmico diferencial mediante la utilización de una unidad de control SSC 5200 y un calorímetro de exploración diferencial DSC 220C fabricado por Seiko Corp. Se colocan muestras (5 - 10 mg) en bandejas de aluminio rugosas y se calientan de 20°C a 200°C en una atmósfera de nitrógeno seco a una velocidad de calentamiento de 5°C/minuto. Se utiliza α-alúmina como la sustancia estándar.

(6) Medición del tamaño de partícula

Las partículas (0.1 g) que se van a medir se suspenden en 20 ml de una solución de n-hexano de 0.5 g de

lecitina de soya y se elabora un tamaño de partícula mediante la utilización de un medidor de medición de distribución de tamaño (Microtrack HRA, fabricado por Microtrack Co.).

Ejemplo de Referencia 1

Se agregan 19.4 g de 7-(4-clorobutoxi)-3,4-dihidrocarbostirilo y 16.2 g de monoclórhidrato de clorhidrato de 1-(2,3-diclorofenil)piperadina 1 a una solución de 8.39 g de carbonato de potasio disuelto en 140 ml de agua y se somete a reflujo durante 3 horas bajo agitación. Después de que se completa la reacción, la mezcla se enfría y los cristales precipitados se recolectan por filtración. Estos cristales se disuelven en 350 ml de acetato de etilo y se separa bajo reflujo aproximadamente 210 ml de un azeótropo de agua/acetato de etilo. La solución restante se enfría y los cristales precipitados se recolectan por filtración. Los cristales resultantes se secan a 60°C durante 14 horas para obtener 20.4 g (74.2%) del producto crudo de aripiprazol.

Una cantidad de 30 g del producto crudo de aripiprazol que se obtiene en lo anterior se recrystaliza a partir de 450 ml de etanol de acuerdo con los métodos descritos en la publicación de patente no examinada Japonesa número 191256/1990 y los cristales resultantes se secan a 80°C durante 40 horas para obtener cristales de aripiprazol anhidros. El rendimiento es de 29.4 g (98%).

El punto de fusión (pf) de estos cristales de

aripiprazol anhidro es de 140°C, el cual es idéntico al punto de fusión de los cristales de aripiprazol anhidro descritos en la publicación de patente no examinada japonesa número 191256/1990.

Ejemplo de Referencia 2

Una cantidad de 6930 g del producto crudo de aripiprazol que se obtiene en el ejemplo de referencia 1 se disuelve por calor al calentar en 138 litros de etanol hidratado (contenido de agua, 20% en volumen) de acuerdo con el método presentado en el 4th Joint Japanese-Korean Symposium on Separation Technology, la solución se enfría gradualmente (2-3 horas) hasta la temperatura ambiente y después se enfría a casi 0°C. Los cristales precipitados se recolectan por filtración, aproximadamente 7200 g de hidrato de aripiprazol (estado húmedo).

Los cristales de hidrato de aripiprazol en estado húmedo obtenidos en lo anterior se secan a 80°C durante 30 horas para obtener 6480 g (93.5%) de cristales hidratados de aripiprazol. El punto de fusión (pf) de estos cristales es de 139.5°C.

Se confirma el contenido de agua de los cristales por el método de Karl Fischer, el valor de humedad es de 0.03%, y por lo tanto estos cristales se confirman como un producto anhidro.

Ejemplo de Referencia 3

Una cantidad de 820 g de hidrato de aripiprazol en estado húmedo obtenido del ejemplo de referencia 2 se seca a 50°C durante 2 horas para obtener 780 g de cristales de hidrato de aripiprazol. El valor de humedad de los cristales presentan un valor de humedad el cual es de 3.82% medido de acuerdo con el método de Karl Fischer. Como se muestra en la figura 6, el análisis termogravimétrico/térmico diferencial muestra picos endotérmicos a 75.0, 123.5 y 140.5°C. Debido a que la deshidratación comienza cerca de los 70°C, no se observa un punto de fusión claro (pf).

Como se muestra en la figura 7, el espectro de difracción de rayos X en polvo del hidrato de aripiprazol obtenido por este método muestra picos característicos a $2\theta = 12.6^\circ, 15.1^\circ, 17.4^\circ, 18.2^\circ, 18.7^\circ, 24.8^\circ$ y 27.5° .

El espectro de difracción de rayos X en polvo de este hidrato de aripiprazol es idéntico al espectro de difracción de rayos X en polvo de hidrato de aripiprazol presentado en el 4th Join Japanese-Korean Symposium on Isolation Technology.

Ejemplo de Referencia 4

Una cantidad de 500.3 g de cristales de hidrato de aripiprazol obtenidos en el ejemplo de referencia 3 se muelen mediante la utilización de un molino de muestra (atomizador de tamaño pequeño). Se ajusta la velocidad de rotación del eje

principal a 12,000 rpm y la velocidad de rotación de alimentación a 17 rpm y se utiliza un estarcido de espina de arenque de 1.0 mm. El molido finaliza en 3 minutos y se obtienen 474.6 g (94.9%) de hidrato A de aripiprazol.

El hidrato A de aripiprazol (en polvo) que se obtiene de esta manera tiene un tamaño de partícula medio de 20-25 μm . El punto de fusión (pf) permanece sin determinar debido a que la deshidratación se observa que se inicia cerca de los 70°C.

El hidrato A de aripiprazol (en polvo) obtenido en lo anterior muestra un espectro de RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, TMS) el cual es sustancialmente idéntico al espectro de RMN ^1H que se muestra en la figura 2. Específicamente, tiene picos característicos a 1.55-1.63 ppm (m, 2H), 1.68-1.78 ppm (m, 2H), 2.35-2.46 ppm (m, 4H), 2.48-2.56 ppm (m, 4H + DMSO), 2.78 ppm (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.97 ppm (t amplio, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.92 ppm (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 6.43 ppm (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.49 ppm (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.04 ppm (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.11-7.17 ppm (m, 1H), 7.28-7.32 ppm (m, 2H), y 10.00 ppm (s, 1H).

El hidrato A de aripiprazol (polvo) que se obtiene en lo anterior tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo el cual es sustancialmente idéntico al espectro de difracción de rayos X en polvo que se muestra en la figura 3. Específicamente, tiene picos característicos en $2\theta = 12.6^\circ$,

15.4°, 17.3°, 18.0°, 18.6°, 22.5° y 24.8°. Este patrón es diferente del espectro de rayos X en polvo del hidrato de aripiprazol no molido que se muestra en la figura 7.

El hidrato A de aripiprazol (polvo) que se obtiene en lo anterior presenta bandas de absorción infrarrojas a 2951, 2822, 1692, 1577, 1447, 1378, 1187, 963 y 784 cm^{-1} en el espectro IR (KBr).

Como se muestra en la figura 1, el hidrato A de aripiprazol (polvo) que se obtiene en lo anterior tiene un pico débil a 71.3°C en el análisis termogravimétrico/térmico diferencial y un pico endotérmico amplio (pérdida de peso observada que corresponde a una molécula de agua) entre 60-120°C, el cual es claramente diferente de la curva endotérmica del hidrato de aripiprazol no molido (véase la figura 6).

Se apreciará que otras modalidades y usos serán evidentes para aquellos expertos en la técnica y que la invención no se limita a estos ejemplos ilustrativos específicos.

Ejemplo 1

El hidrato A de aripiprazol (polvo) (43.29 kg) que se obtiene en los ejemplos de referencia se seca a 100°C durante 24 horas mediante la utilización de un secador de aire caliente y se calienta adicionalmente a 120°C durante 3 horas, para obtener 42.46 kg (rendimiento, 99.3%) de cristales B anhidros de aripiprazol. Estos cristales B anhidros de

aripiprazol tienen un punto de fusión (pf) de 139.7°C.

Los cristales B anhidros de aripiprazol obtenidos en lo anterior presentan un espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , TMS) el cual es sustancialmente idéntico al espectro de RMN ^1H que se muestra en la figura 4. Específicamente, tiene picos característicos a 1.55-1.63 ppm (m, 2H), 1.68-1.78 ppm (m, 2H), 2.35-2.46 ppm (m, 4H), 2.48-2.56 ppm (m, 4H + DMSO), 2.78 ppm (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.97 ppm (t amplio, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.92 ppm (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 6.43 ppm (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.49 ppm (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.04 ppm (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.11-7.17 ppm (m, 1H), 7.28-7.32 ppm (m, 2H), y 10.00 ppm (s, 1H).

Los cristales B anhidros de aripiprazol obtenidos en lo anterior presentan un espectro de difracción de rayos X en polvo el cual es sustancialmente idéntico al espectro de difracción de rayos X en polvo que se muestra en la figura 5. Específicamente, tienen picos característicos en $2\theta = 11.0^\circ$, 16.6° , 19.3° , 20.3° y 22.1° .

Los cristales B anhidros de aripiprazols obtenidos en lo anterior presentan bandas de absorción infrarroja notables a 2945, 2812, 1678, 1627, 1448, 1377, 1173, 960 y 779 cm^{-1} en el espectro IR (KBr). Los cristales B anhidros de aripiprazol que se obtienen en lo anterior muestran un pic endotérmico cerca de aproximadamente 141.5°C en el análisis termogravimétrico/térmico diferencial. Los cristales B

anhidros de aripiprazols obtenidos en lo anterior muestran un pico endotérmico cerca de aproximadamente 140.7°C en la calorimetría de exploración diferencial.

Ejemplo 2

Unión de receptor en el receptor 5HT_{1A}

1. Materiales y Métodos

1.1 Compuesto de Prueba

Se utiliza como el compuesto de prueba 7-[4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi-3,4-dihidrocarbostirilo (aripiprazol).

1.2 Compuestos de Referencia

Se utilizan como compuestos de referencia serotonina (5-HT) y WAY-100635 (N-[2-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]etil]-N-(2-piridil)-ciclohexancarboxamida, un antagonista de receptor 5-HT_{1A}, fabricado por RBI (Natick, Mass.).

1.3 Vehículo

Se utiliza como vehículo sulfóxido de dimetil (DMSO) fabricado por Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.).

1.4 Preparación de los compuestos de prueba y de referencia

El compuesto de prueba se disuelve en sulfóxido de dimetilo (DMSO) 100% para proporcionar soluciones concentradas 100 µM (la concentración final de DMSO en todos los tubos que contienen el compuesto de prueba es de 1%, v/v). Todos los

demás compuestos de referencia se preparan por el mismo método utilizando agua bidestilada en vez de DMSO.

1.5 Procedimiento experimental para el ensayo de unión de [³⁵S]GTPγS.

Los compuestos de prueba y de referencia se estudian por triplicado a 10 concentraciones diferentes (0.01, 0.1, 1, 5, 10, 50, 100, 1000, 10000 y 50000 nM) para determinar sus efectos sobre la unión de [³⁵S]GTPγS basal a membranas de células CHO con h5-HT_{1A}. Las reacciones se realizan en tubos de ensayo de vidrio de 5 ml que contienen 8 μl del medicamento de prueba/de referencia mezclado con 792 μl de amortiguador (Tris HCl 25 mM, NaCl 50 mM, MgCl₂ 5 mM, EGTA 0.1 mM, pH = 7.4) que contiene GDP (1 μM), [³⁵S]GTPS (0.1 nM) y membranas de células CHO h5-HT_{1A} (10 μg de proteína/reacción; NEN Life Science Products, Boston, Mass.; catálogo #CRM035, lote #501-60024, GenBank #X13556). Las reacciones se llevan a cabo durante 60 minutos a temperatura ambiente y finalizan por filtración rápida a través del papel filtro Wathman GF/B utilizando un cosechador Brandel y lavados con amortiguador enfriado con hielo 4 x 3 ml. La radiactividad S unida al papel filtro se mide utilizando contador de centelleo líquido (1272 Clinigamma LKB/Wallach).

1.6 Procedimiento Experimental para Determinar la Afinidad de Unión del Compuesto de Prueba Aripiprazol al Receptor h5-HT_{1A}.

El compuesto de prueba se estudia por triplicado a 10 concentraciones diferentes (0.01, 0.1, 1, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000 y 10000 nM) para determinar su desplazamiento de [³H]8-OH-DPAT (1 nM; NEN Life Sciences; catálogo #NET 929, lote #3406035, actividad específica = 124.9 ci/mmol) de unión a los receptores h5-HT_{1A} en membranas de células CHO (proteína 15-20 µg; NEN Life Sciences Products; catálogo #CRM035, lote #501-60024). Se incuban 396 µl de membranas en tubos de vidrio de 5 ml que contienen 396 µl de [³H]8-OH-DPAT, 8 µl de compuesto o vehículo y amortiguador A (Tris.HCl 50 mM, MgSO₄ 10 mM, EDTA 0.5 mM, 0.1% (p/v) de ácido ascórbico, pH = 7.4). Todos los ensayos proceden durante 60 minutos a temperatura ambiente y finalizan por filtración rápida a través de papel filtro Wathman GF/B (humedecido previamente en amortiguador B; Tris.HCl 50 mM, pH = 7.4), utilizando un cosechador Brandel y lavados enfriados con hielo 4 x 1 ml con amortiguador B. Se determina la unión no específica en presencia de (+)8-OH-DPAT 10 µM.

1.7 Parámetros Determinados

La serotonina (5-HT) es un agonista de receptor 5-HT_{1A} completo el cual estimula incrementos en la unión basal de [³⁵S]GTPγS a los receptores h5-HT_{1A} en membranas de células CHO recombinantes. Se estudian los compuestos de prueba a 10 concentraciones para determinar los efectos sobre la unión basal de [³⁵S]GTPγS en relación a la producida por 5-HT 10 µM.

Se calculan para cada compuesto la potencia relativa (CE_{50} , intervalo de confianza de 95%) y la actividad agonista intrínseca (porcentaje de E_{max} para 5-HT 10 μ M) por medio de análisis de regresión no lineal computarizada de los datos completos de concentración-efecto. Se determina la afinidad de unión del compuesto de prueba en el receptor $h5-HT_{1A}$ por su capacidad para evitar la unión de [^{3} H]8-OH-DPAT a membranas de células CHO que expresan este receptor. Se utiliza el análisis de regresión no lineal de los datos de unión de competencia para calcular la constante de inhibición (CI_{50} , intervalo de confianza 95%) la cual es la concentración del compuesto de prueba que ocupa la mitad de los sitios $h5-HT_{1A}$ unidos específicamente por [^{3} H]8-OH-DPAT. Se calcula la afinidad de los receptores $h5-HT_{1A}$ para el compuesto de prueba (K_i , intervalo confidencial 95%) por la ecuación, $K_i = (CI_{50}) / (1 + ([^3H]8-OH-DPAT)/K_d)$, en donde K_d para [^{3} H]8-OH-DPAT a $h5-HT_{1A}$ = 0.69 nM (NEN Life Sciences). Todos los cálculos de afinidad de unión de medicamento, potencia y eficacia intrínseca en el receptor $h5-HT_{1A}$ se calculan utilizando el programa GraphPad prism version 3.00 para Windows (GraphPad Software, San Diego, Calif.).

2. Resultados

El compuesto de prueba y 5-HT producen incrementos dependientes de la concentración por encima de la unión basal de [^{35} S]GTP γ S. DMSO 1% probado solo no tiene efecto sobre la

unión basal o la inducida por medicamento de [^{35} S]GTPyS.

El compuesto de prueba ($CE_{50} = 2.12$ nM), 5-HT ($CE_{50} = 3.67$ nM), estimula de manera potente la unión basal de [^{35} S]GTPyS. Los cálculos de potencia y la eficacia de agonista intrínseca se derivan por análisis de regresión no lineal con coeficientes de correlación (r^2) > 0.98 en cada caso (tabla 1). El compuesto de prueba ejerce eficacias agonistas parciales en el intervalo de 65-70%. WAY-100635 no produce un cambio significativo (prueba t de Students no pareada) en la unión basal de [^{35} S]GTPyS a todas las concentraciones probadas (tabla 1). No obstante, WAY-100635 inhibe completamente los efectos de 5-HT y del compuesto de prueba ante la unión de [^{35} S]GTPyS a los receptores $h5-HT_{1A}$ en membranas de células CHO (tabla 2). Las tablas 1 y 2 se muestran en lo siguiente.

El compuesto de prueba demostró unión definida elevada a los receptores $h5-HT_{1A}$ en membranas de células CHO (CI_{50} 4.03 nM, intervalo de confianza 95% = 2.67 a 6.08 nM; K_i = 1.65 nM, intervalo de confianza 95% = 1.09 a 2.48).

Tabla 1

Potencia (CE_{50}) y eficacia agonista intrínseca (E_{max}) del compuesto de prueba y de medicamentos de referencia en un ensayo de unión a membrana de células CHO [^{35} S]GTPyS de $h5-HT_{1A}$			
Medicamento	CE_{50} , nM (intervalo de confianza 95%)	E_{max} (% $\pm$ SEM)*	Ajuste (r^2)
Compuesto de prueba	2.12 (0.87 a 5.16)	68.13 $\pm$ 3.16	0.986
5-HT	3.67 (1.56 a 8.63)	98.35 $\pm$ 4.47	0.986
WAY-100635			

*SEM = media del error estándar

Tabla 2

Potencia inhibidora (CI ₅₀) de WAY-100635 versus concentración 1 µM de 5-HT y compuesto de prueba en un ensayo de unión de membrana a célula CHO [³⁵ S]GTPγS de h5-HT _{1A}		
Combinación de medicamento	Potencia de inhibición de WAY-100635, CI ₅₀ , nM (intervalo de confianza 95%)	Ajuste (r ²)
5-HT + WAY-100635	217.1	0.988
Compuesto de prueba	(127.4 a 369.7)	
+ WAY-100635	392.2	0.989
	(224.1 a 688.2)	

Ejemplo 3

Ejemplos de Formulación

Se presentan a continuación varios ejemplos de formulación no limitantes de aripiprazol y deshidroaripiprazol con estabilizantes del estado de ánimo.

Ejemplo 1 de Muestra de Formulación

Cristales B anhidros de aripiprazol	5 mg
Litio	600 mg
Almidón	131 mg
Estearato de magnesio	4 mg
<u>Lactosa</u>	<u>60 mg</u>
Total	800 mg

De acuerdo con un método de preparación el cual es bien conocido por una persona que tiene habilidad habitual en la técnica, se prepara la tableta que contiene la formulación mencionada antes.

Ejemplo 2 de Muestra de Formulación

Cristales B anhidros de aripiprazol	5 mg
Ácido valproico	1000 mg
Almidón	131 mg
Estearato de magnesio	4 mg
<u>Lactosa</u>	<u>60 mg</u>
Total	1200 mg

De acuerdo con un método común, se prepara la tableta que contiene la formulación mencionada antes.

Ejemplo 3 de Muestra de Formulación

Cristales B anhidros de aripiprazol	5 mg
Divalproex de sodio	750 mg
Almidón	131 mg
Estearato de magnesio	4 mg
<u>Lactosa</u>	<u>60 mg</u>
Total	950 mg

De acuerdo con un método común, se prepara la tableta que contiene la formulación mencionada antes.

Ejemplo 4 de Muestra de Formulación

Cristales B anhidros de aripiprazol	5 mg
Carbamazepina	500 mg
Almidón	131 mg
Estearato de magnesio	4 mg
<u>Lactosa</u>	<u>60 mg</u>
Total	700 mg

De acuerdo con un método común, se prepara la tableta que contiene la formulación mencionada antes.

Ejemplo 5 de Muestra de Formulación

Cristales B anhidros de aripiprazol	5 mg
Oxcarbamazepina	800 mg
Almidón	131 mg
Estearato de magnesio	4 mg
<u>Lactosa</u>	<u>60 mg</u>
Total	1000 mg

De acuerdo con un método común, se prepara la tableta que contiene la formulación mencionada antes.

Ejemplo 6 de Muestra de Formulación

Cristales B anhidros de aripiprazol	5 mg
Zonisamida	300 mg
Almidón	131 mg
Estearato de magnesio	4 mg
<u>Lactosa</u>	<u>60 mg</u>
Total	500 mg

De acuerdo con un método común, se prepara la tableta que contiene la formulación mencionada antes.

Ejemplo 7 de Muestra de Formulación

Cristales B anhidros de aripiprazol	5 mg
Lamotragina	250 mg
Almidón	131 mg
Estearato de magnesio	4 mg

Lactosa	60 mg
Total	450 mg

De acuerdo con un método común, se prepara la tableta que contiene la formulación mencionada antes.

Ejemplo 8 de Muestra de Formulación

Cristales B anhidros de aripiprazol	5 mg
Topiramato	250 mg
Almidón	131 mg
Estearato de magnesio	4 mg
Lactosa	60 mg
Total	450 mg

De acuerdo con un método común, se prepara la tableta que contiene la formulación mencionada antes.

Ejemplo 9 de Muestra de Formulación

Cristales B anhidros de aripiprazol	5 mg
Gabapentina	800 mg
Almidón	131 mg
Estearato de magnesio	4 mg
Lactosa	60 mg
Total	1000 mg

De acuerdo con un método común, se prepara la tableta que contiene la formulación mencionada antes.

Ejemplo 10 de Muestra de Formulación

Cristales B anhidros de aripiprazol	5 mg
Levetiracetam	600 mg

Almidón	131 mg
Estearato de magnesio	4 mg
<u>Lactosa</u>	<u>60 mg</u>
Total	800 mg

De acuerdo con un método común, se prepara la tableta que contiene la formulación mencionada antes.

Se presentan a continuación varios ejemplos de formulación no limitantes de deshidroaripiprazol y estabilizantes del estado de ánimo. Debe entenderse que cualquiera de DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 o DCPP, como se muestra en la figura 8, puede sustituir al deshidroaripiprazol en estas formulaciones descritas.

Ejemplo 11 de muestra de formulación

Deshidroaripiprazol	5 mg
Litio	600 mg
Almidón	131 mg
Estearato de magnesio	4 mg
<u>Lactosa</u>	<u>60 mg</u>
Total	800 mg

De acuerdo con un método de preparación el cual es bien conocido por una persona que tiene habilidad habitual en la técnica, se preparan las tabletas que contienen la formulación mencionada en lo anterior.

Ejemplo 12 de muestra de formulación

Deshidroaripiprazol	5 mg
---------------------	------

Ácido Valproico	1000 mg
Almidón	131 mg
Estearato de magnesio	4 mg
<u>Lactosa</u>	<u>60 mg</u>
Total	1200 mg

De acuerdo con un método común, se preparan las tabletas que contienen la formulación mencionada en lo anterior.

Ejemplo 13 de muestra de formulación

Deshidroaripiprazol	5 mg
Divalproex de sodio	750 mg
Almidón	131 mg
Estearato de magnesio	4 mg
<u>Lactosa</u>	<u>60 mg</u>
Total	950 mg

De acuerdo con un método común, se preparan las tabletas que contienen la formulación mencionada en lo anterior.

Ejemplo 14 de muestra de formulación

Deshidroaripiprazol	5 mg
Carbamazepina	500 mg
Almidón	131 mg
Estearato de magnesio	4 mg
<u>Lactosa</u>	<u>60 mg</u>
Total	700 mg

De acuerdo con un método común, se preparan las tabletas que contienen la formulación mencionada en lo anterior.

Ejemplo 15 de muestra de formulación

Deshidroaripiprazol	5 mg
Oxcarbamazepina	800 mg
Almidón	131 mg
Estearato de magnesio	4 mg
<u>Lactosa</u>	<u>60 mg</u>
Total	1000 mg

De acuerdo con un método común, se preparan las tabletas que contienen la formulación mencionada en lo anterior.

Ejemplo 16 de muestra de formulación

Deshidroaripiprazol	5 mg
Zonisamida	300 mg
Almidón	131 mg
Estearato de magnesio	4 mg
<u>Lactosa</u>	<u>60 mg</u>
Total	500 mg

De acuerdo con un método común, se preparan las tabletas que contienen la formulación mencionada en l anterior.

Ejemplo 17 de muestra de formulación

Deshidroaripiprazol	5 mg
---------------------	------

Lamotragina	250 mg
Almidón	131 mg
Estearato de magnesio	4 mg
<u>Lactosa</u>	<u>60 mg</u>
Total	450 mg

De acuerdo con un método común, se preparan las tabletas que contienen la formulación mencionada en lo anterior.

Ejemplo 18 de muestra de formulación

Deshidroaripiprazol	5 mg
Topiramato	250 mg
Almidón	131 mg
Estearato de magnesio	4 mg
<u>Lactosa</u>	<u>60 mg</u>
Total	450 mg

De acuerdo con un método común, se preparan las tabletas que contienen la formulación mencionada en l anterior.

Ejemplo 19 de muestra de formulación

Deshidroaripiprazol	5 mg
Gabapentina	800 mg
Almidón	131 mg
Estearato de magnesio	4 mg
<u>Lactosa</u>	<u>60 mg</u>
Total	1000 mg

De acuerdo con un método común, se preparan las tabletas que contienen la formulación mencionada en lo anterior.

Ejemplo 20 de muestra de formulación

Deshidroaripiprazol	5 mg
Levetiracetam	600 mg
Almidón	131 mg
Estearato de magnesio	4 mg
<u>Lactosa</u>	<u>60 mg</u>
Total	800 mg

De acuerdo con un método común, se preparan las tabletas que contienen la formulación mencionada en lo anterior.

Ejemplo 21 de muestra de formulación

Cristales B anhidros de aripiprazol	5 mg
Clonazepam	600 mg
Almidón	131 mg
Estearato de magnesio	4 mg
<u>Lactosa</u>	<u>60 mg</u>
Total	800 mg

De acuerdo con un método común, se preparan las tabletas que contienen la formulación mencionada en lo anterior.

Ejemplo 22 de muestra de formulación

Deshidroaripiprazol	5 mg
---------------------	------

Clonazepam	600 mg
Almidón	131 mg
Estearato de magnesio	4 mg
Lactosa	60 mg
Total	800 mg

De acuerdo con un método común, se preparan las tabletas que contienen la formulación mencionada en lo anterior.

Ejemplo 4

Método de tratamiento de pacientes con un diagnóstico nuevo, episodios recurrentes o refractarios de trastorno bipolar (I o II) con o sin características psicóticas, episodios maníacos o mixtos como se definen por los criterios DSM-IV-R.

Se evalúa como una terapia una combinación de aripiprazol o un metabolito de aripiprazol y por lo menos un estabilizante del estado de ánimo, para pacientes con un diagnóstico nuevo, un episodio recurrente o refractario de trastorno bipolar (I o II), manía aguda o depresión bipolar. Los pacientes que varían en edad de 18 a 65 años en quienes se diagnosticó con trastorno bipolar (I o II), manía aguda o depresión bipolar, fueron evaluados para asegurar que presentan una escala de calificación de manía Young de línea de base (YMRS) con una calificación mayor de 24. Únicamente los pacientes con esta calificación YMRS recibieron

tratamiento. Estos pacientes son entrevistados para obtener antecedentes médicos y psiquiátricos completos. Se administra por primera vez aripiprazol o un metabolito de aripiprazol a una dosis de 10 mg/día y se incrementa a 30 mg/día según se necesite en opinión del psiquiatra que proporciona el tratamiento. El aripiprazol o un metabolito de aripiprazol se administra en estos pacientes a una dosis de 10 mg/día a 30 mg/día durante un período de por lo menos cuatro semanas y hasta ocho semanas para pacientes quienes responden bien a este tratamiento durante las primeras cuatro semanas. El aripiprazol o el metabolito de aripiprazol se administra junto con por lo menos un estabilizante del estado de ánimo, en donde el estabilizante del estado de ánimo es litio, ácido valproico, divalproex de sodio, carbamazapina, oxcarbamazapina, zonisamida, lamotragina, topiramato, gabapentina, levetiracetam o clonazepam.

El aripiprazol o el metabolito de aripiprazol se pueden administrar en una forma de dosificación, por ejemplo una tableta y el estabilizante del estado de ánimo puede administrarse en una forma de dosificación separada, por ejemplo una tableta. La administración se puede llevar a cabo aproximadamente al mismo tiempo o en momentos diferentes durante el día. Las dosificaciones pueden estar dentro de los intervalos proporcionados en lo anterior para cada uno de aripiprazol, un metabolito de aripiprazol y para el

estabilizante del estado de ánimo.

De manera alternativa, una forma de dosificación que contiene aripiprazol o un metabolito de aripiprazol, es administrado combinado con por lo menos un estabilizante del estado de ánimo y un portador farmacéuticamente aceptable. Tales combinaciones incluyen, sin limitación a las siguientes: aripiprazol/litio, aripiprazol/ácido valproico, aripiprazol/divalproex de sodio, aripiprazol/carbamazapina, aripiprazol/oxcarbamazapina, aripiprazol/zonisamida, aripiprazol/lamotragina, aripiprazol/topiramato, aripiprazol/gabapentina, aripiprazol/levetiracetam y aripiprazol/clonazepam. Una mejora en el alivio de los síntomas de trastorno bipolar (I o II), manía aguda o depresión bipolar se observa en estos pacientes después de la administración de aripiprazol o el metabolito de aripiprazol y uno o más estabilizantes del estado de ánimo, como se muestra por los resultados de las pruebas realizadas durante y después de la duración de la administración de aripiprazol o un metabolito de aripiprazol y el estabilizante del estado de ánimo. El YMRS y otras mediciones tales como CGI, AIMS, SAS, Simpson & Angus and Barnes, conocidos comúnmente por aquellos habitualmente conocidos en la técnica, se administran a estos pacientes. Los resultados demuestran una normalización de estado de ánimo.

Ejemplo 5

Eficacia de aripiprazol en combinación con valproato o litio en el tratamiento de manía en pacientes parcialmente refractarios a monoterapia con valproato o litio

Se lleva a cabo un ensayo de 6 semanas, doble ciego, aleatorizado controlado por placebo para determinar la eficacia del tratamiento combinado con aripiprazol y valproato o litio en comparación con valproato o litio solos para tratar manías agudas o episodios bipolares mixtos. Los métodos utilizados son generalmente como se describe en Tohen et al., (Arch. Gen. Psychiatry, 2002, Jan; 59(1):62-9). El objetivo es evaluar la eficacia de aripiprazol (de 1-30 mg/día) versus placebo cuando se agrega un tratamiento estabilizador de estado de ánimo que se este llevando a cabo, determinado por reducciones en las calificaciones de la escala de clasificación de manía de Young (YMRS). Los pacientes con trastornos bipolares, maníacos o episodios mixtos quienes responden inadecuadamente a más de 2 semanas de litio (600 mg/día) o valproato (500 mg/día) como tratamiento, se distribuyen aleatoriamente para recibir un tratamiento conjunto (aripiprazol + estabilizante del estado de ánimo) o una monoterapia (placebo + estabilizante del estado de ánimo). Los resultados indican que el tratamiento conjunto de aripiprazol mejora las calificaciones totales de YMRS de los pacientes más que la monoterapia. Las tasas de respuesta

clínica ($\geq 50\%$ de mejoría en YMRS) son mayores con tratamiento conjunto. El tratamiento conjunto con aripiprazol mejora las calificaciones totales en la escala de clasificación de depresión de Hamilton de 21 ítems (HAMD-21) más que la monoterapia. En pacientes con episodios mixtos con síntomas depresivos moderados a graves (episodio mixto DMS-IV; una calificación de HAMD-21 de ≥ 20 en el valor de línea de base), el tratamiento conjunto con aripiprazol mejora las calificaciones de HAMD-21 en comparación con la monoterapia. Los síntomas extrapiramidales (Simpson-Angus Scale, Barnes Akathisia Scale, Abnormal Involuntary Movement Scale) no cambian significativamente del valor de línea de base al punt final (criterio de valoración en cualquier grupo de tratamiento. En comparación con el uso de valproato o litio solos, la adición de aripiprazol proporciona una eficacia superior en el tratamiento de episodios maníacos y bipolares mixtos.

Ejemplo 6

Eficacia de deshidroaripiprazol en combinación con valproato o litio en el tratamiento de manía en pacientes parcialmente refractarios a monoterapia con valproato o litio

Se lleva a cabo un ensayo de 6 semanas, doble ciego, aleatorizado controlado por placebo para determinar la eficacia del tratamiento combinado con deshidroaripiprazol y valproato o litio en comparación con valproato o litio solos

deshidroaripiprazol mejora las calificaciones de HAMD-21 en comparación con la monoterapia. Los síntomas extrapiramidales (Simpson-Angus Scale, Barnes Akathisia Scale, Abnormal Involuntary Movement Scale) no cambian significativamente del valor de línea de base al punto final en cualquier grupo de tratamiento. En comparación con el uso de valproato o litio solos, la adición de deshidroaripiprazol proporciona una eficacia superior en el tratamiento de episodios maníacos y bipolares mixtos.

Ejemplo 7

Estudio de doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo de aripiprazol como tratamiento adyuvante para manía adolescente.

Este estudio aleatorizado, de doble ciego, controlado por placebo examina la eficacia y tolerabilidad de aripiprazol en combinación con divalproex (DVP) para manía aguda en adolescentes con trastornos bipolares. Los métodos utilizados son esencialmente como se describen por Delbell et al., (J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 2002 Oct;41(10):1216-23). Se establece la hipótesis de que DVP combinado con aripiprazol es mucho más eficaz en comparación con DVP solo para tratar manías asociadas con el trastorno bipolar adolescente. Se asignan de manera aleatoria a 30 adolescentes que presentan manía o trastorno bipolar mixto I (12-18 años) a una dosis DVP inicial de 20 mg/kg y se les

asigna aleatoriamente a 6 semanas de tratamiento combinado con aripiprazol, aproximadamente 10 mg/día o placebo. Las medidas de eficacia primaria son cambios a partir del valor de línea de base hasta el punto final en la calificación de la escala de clasificación de manía de Young (YMRS) y la velocidad de respuesta de YMRS. Se determinan semanalmente la seguridad y tolerabilidad. El grupo tratado con DVP + aripiprazol demuestra una mayor reducción en las calificaciones YRMS a partir del valor de la línea de base hasta el punto final en comparación con el grupo tratado con DVP + placebo. Además, la tasa de respuesta de YMRS es significativamente mayor en el grupo tratado con DVP + aripiprazol en comparación con el grupo tratado con DVP + placebo. No se observan diferencias del grupo significativas a partir del valor de línea de base al punto final en las medidas de seguridad. La sedación, clasificada como ligera o moderada, es más común en el grupo al que se administra DVP + aripiprazol en comparación con el grupo al que se administra DVP + placebo. Los resultados indican que aripiprazol en combinación con DVP es más eficaz para el tratamiento de manía bipolar adolescente en comparación con DVP solo. Además, los resultados sugieren que aripiprazol es bien tolerado cuando se utiliza combinado con DVP para el tratamiento de manía.

Ejemplo 8

Estudio de doble ciego, aleatorizado, controlado por

placebo de deshidroaripiprazol como tratamiento adyuvante para manía adolescente.

Este estudio aleatorizado, de doble ciego, controlado por placebo examina la eficacia y tolerabilidad de deshidroaripiprazol en combinación con divalproex (DVP) para manía aguda en adolescentes con trastornos bipolares. Los métodos utilizados son esencialmente como se describen por Delbello et al., (J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 2002 Oct;41(10):1216-23). Se establece la hipótesis de que DVP combinado con deshidroaripiprazol es mucho más eficaz en comparación con DVP solo para tratar manías asociadas con el trastorno bipolar adolescente. Se asignan de manera aleatoria a 30 adolescentes que presentan manía o trastorno bipolar mixto I (12-18 años) a una dosis DVP inicial de 20 mg/kg y se les asigna aleatoriamente a 6 semanas de tratamiento combinado con deshidroaripiprazol, aproximadamente 10 mg/día o placebo. Las medidas de eficacia primaria son cambios a partir del valor inicial hasta el punto final en la calificación de la escala de clasificación de manía de Young (YMRS) y la velocidad de respuesta de YMRS. Se determinan semanalmente la seguridad y tolerabilidad. El grupo tratado con DVP + deshidroaripiprazol demuestra una mayor reducción en las calificaciones YRMS a partir del valor de la línea de base hasta el punto final en comparación con el grupo tratado con DVP + placebo. Además, la tasa de respuesta de YMRS es

REIVINDICACIONES

1. Una composición caracterizada porque comprende por lo menos un derivado de carbostirilo combinado con por lo menos un estabilizante del estado de ánimo.

2. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el derivado de carbostirilo es un estabilizante del sistema dopamina-serotonina.

3. La composición de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque el derivado de carbostirilo es aripiprazol o un metabolito del mismo.

4. La composición de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque el metabolito de aripiprazol es deshidroaripiprazol, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 o DCPD.

5. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque por lo menos un estabilizante del estado de ánimo es litio, ácido valproico, divalproex de sodio, carbamazapina, oxcarbamazapina, zonisamida, lamotragina, topiramato, gabapentina, levetiracetam y clonazepam o una sal de los mismos.

6. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque por lo menos un estabilizante del estado de ánimo es carbamazapina,

oxcarbamazapina, zonisamida, lamotragina, topiramato, gabapentina, levetiracetam o clonazepam, o una sal de los mismos.

7. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque comprende además por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

8. El uso de las composiciones de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de trastornos del estado de ánimo.

9. El uso de las composiciones de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de trastorno bipolar.

10. El uso de las composiciones de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de manía.

11. Un método para tratar un trastorno del estado de ánimo en un paciente, caracterizado porque comprende la administración de una cantidad de cualquiera de las composiciones de conformidad con las reivindicaciones 1 a 7 en un portador farmacéuticamente aceptable, en donde la cantidad es eficaz para tratar el trastorno del estado de ánimo en el paciente.

12. Un método para tratar un trastorno del estado de ánimo en un paciente, caracterizado porque comprende la

administración separada de una primera cantidad de un derivado de carbostirilo y una segunda cantidad de estabilizante del estado de ánimo, en donde la administración es eficaz para tratar el trastorno del estado de ánimo en el paciente.

13. El método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque el derivado de carbostirilo es aripiprazol o un metabolito del mismo.

14. La composición de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque el metabolito de aripiprazol es deshidroaripiprazol, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 o DCPD.

15. El método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque el estabilizante del estado de ánimo es litio, ácido valproico, divalproex de sodio, carbamazapina, oxcarbamazapina, zonisamida, lamotragina, topiramato, gabapentina, levetiracetam o clonazepam o una sal de los mismos.

16. El método de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque el estabilizante del estado de ánimo es carbamazapina, oxcarbamazapina, zonisamida, lamotragina, topiramato, gabapentina, levetiracetam o clonazepam o una sal de los mismos.

RESUMEN DE LA INVENCION

La composición farmacéutica de la presente invención comprende un derivado de carbostirilo el cual es un estabilizante del sistema dopamina-serotonina y un estabilizante del estado de ánimo, en un portador farmacéuticamente aceptable. El derivado de carbostirilo puede ser aripiprazol o un metabolito del mismo. El estabilizante del estado de ánimo puede incluir, pero no se limita a litio, ácido valproico, divalproex de sodio, carbamazapina, oxcarbamazapina, zonisamida, lamotragina, topiramato, gabapentina, levetiracetam o clonazepam. Estas composiciones se utilizan para tratar a pacientes con trastornos del estado de ánimo, particularmente trastorno bipolar con o sin características psicóticas, manías o episodios mixtos. Se proporcionan métodos para separar la administración de un derivado de carbostirilo y un estabilizante del estado de ánimo a un paciente con trastornos del estado de ánimo.

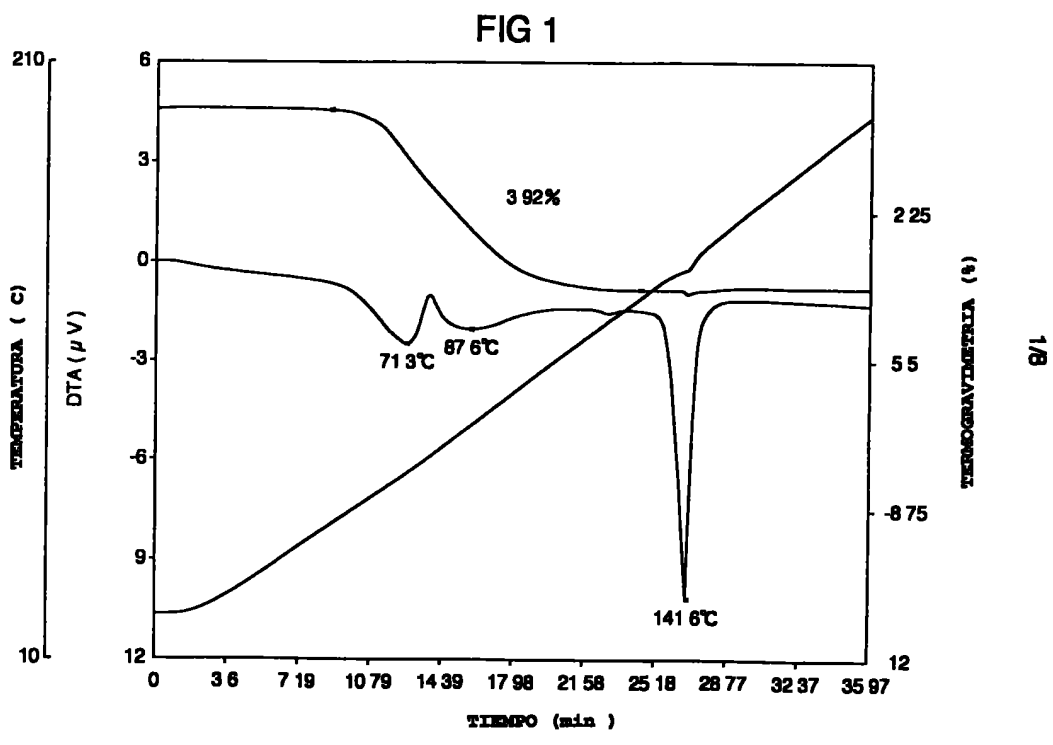
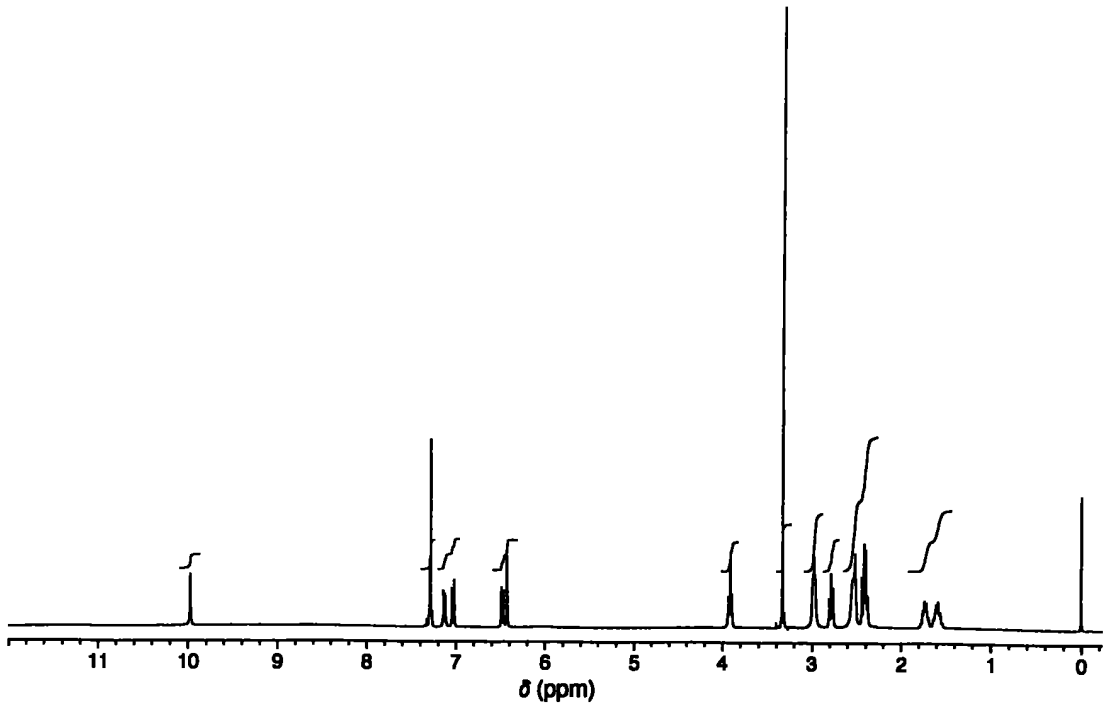


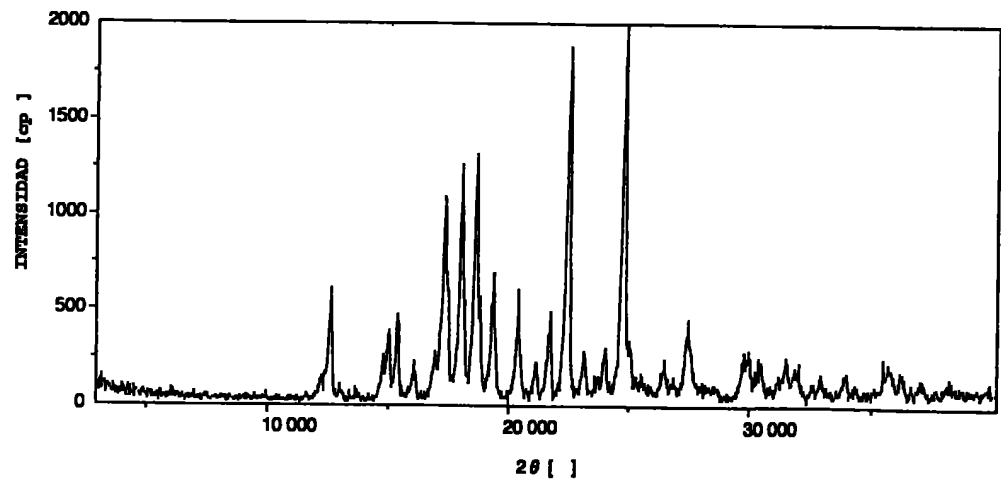
FIG 2



2/8

085

FIG 3



3/8

086

FIG 4

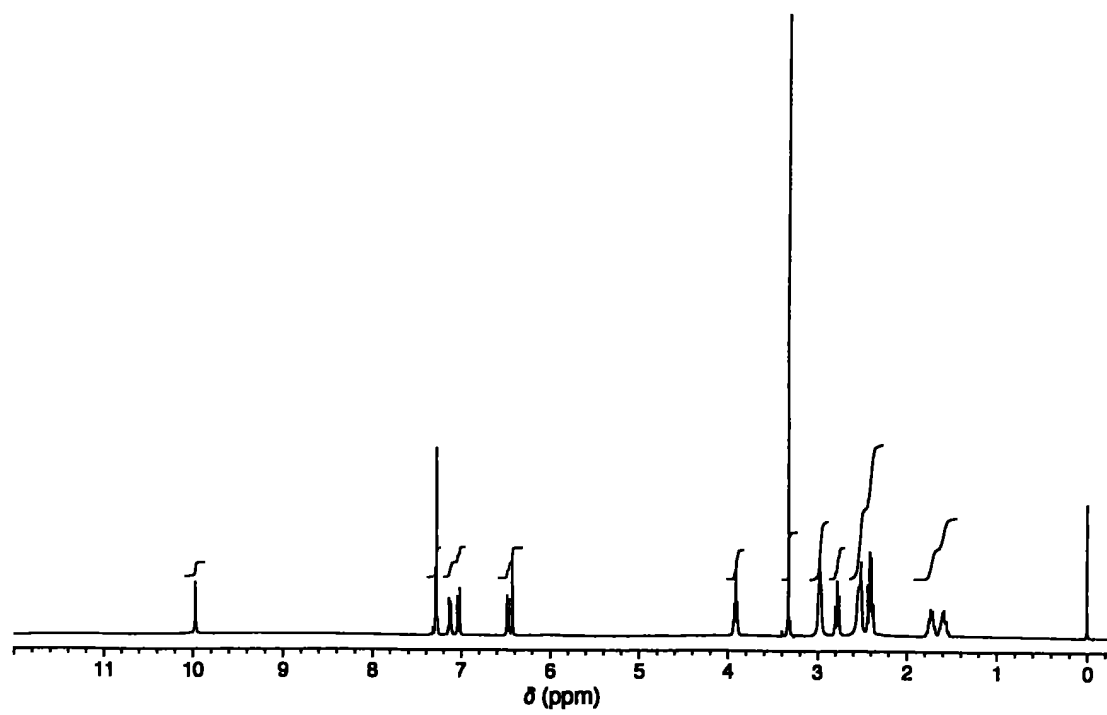
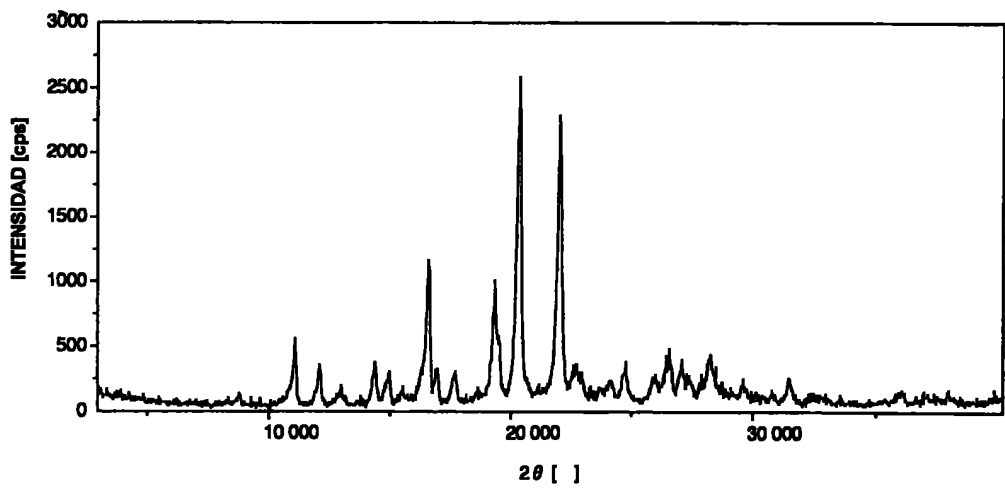


FIG 5



5/8

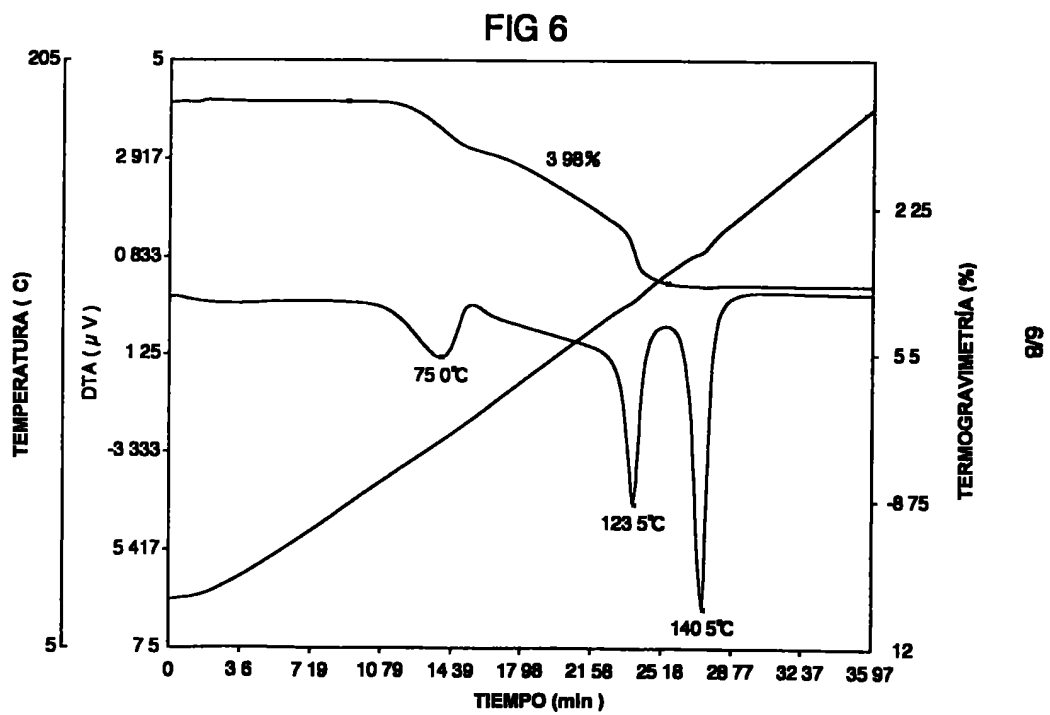
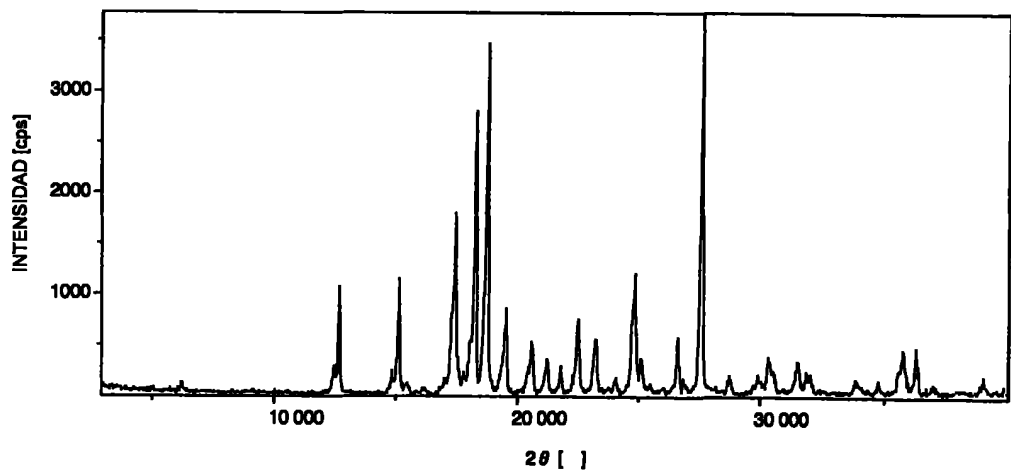


FIG 7

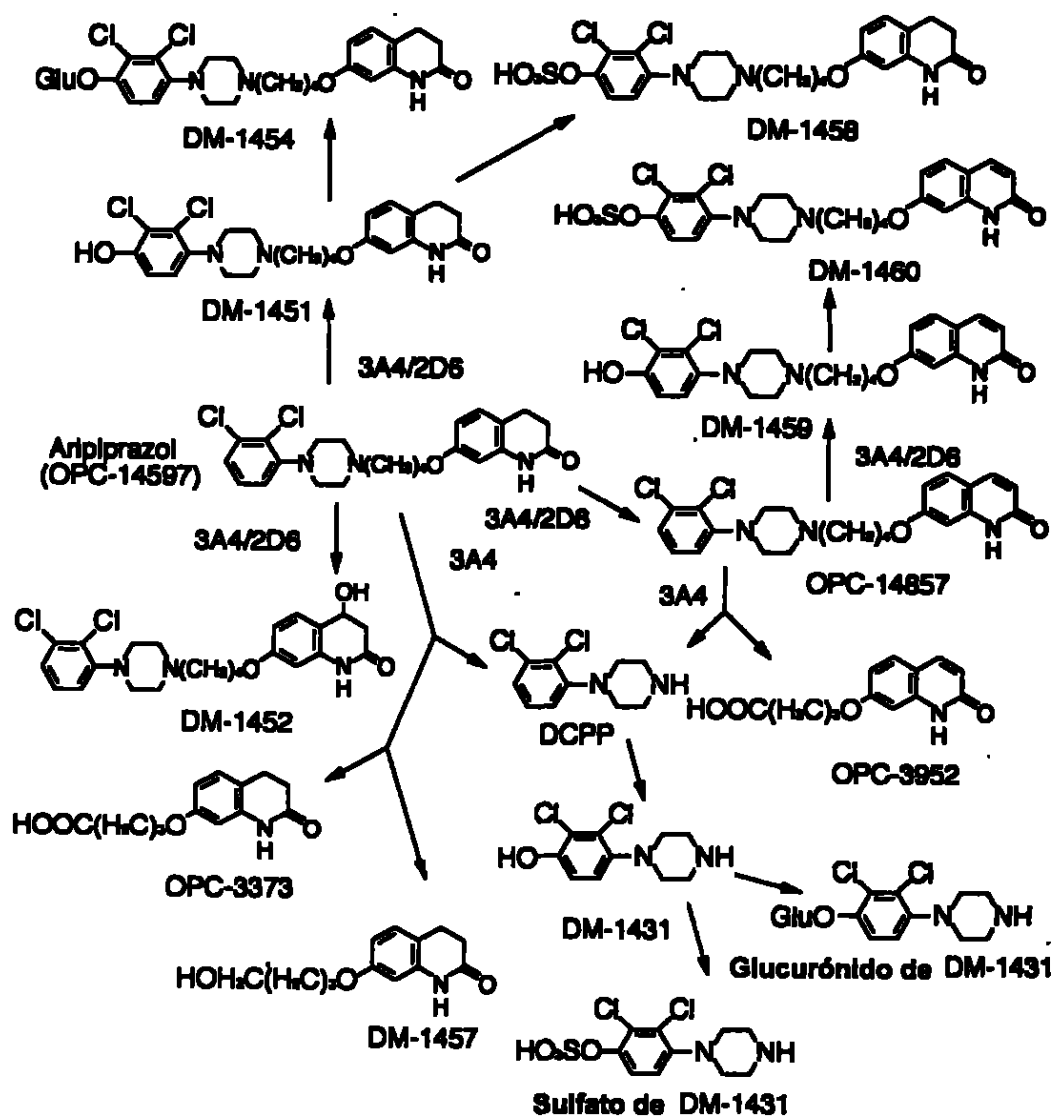


7/8

1180

8/8

FIG.8



DESCRIPTION

CARBOSTYRIL DERIVATIVES AND MOOD STABILIZERS
FOR TREATING MOOD DISORDERS

FIELD OF THE INVENTION

The present invention provides pharmaceutical compositions comprising carbostyryl derivatives that act as dopamine-serotonin system stabilizers in combination with mood stabilizers in a pharmaceutically acceptable carrier. The present invention provides methods to treat mood disorders such as bipolar disorder with or without psychotic features, mania or mixed episodes using the compositions of the present invention or by separately administering these carbostyryl derivatives and mood stabilizers. The carbostyryl derivatives of the present invention include but are not limited to aripiprazole and metabolites thereof, such as dehydroaripiprazole. The mood stabilizers include, but are not limited to, lithium, valproic acid, divalproex sodium, carbamazepine, oxcarbamazepine, zonisamide, lamotrigine, topiramate, gabapentin, levetiracetam and clonazepam.

20 BACKGROUND OF THE INVENTION

The number of people with mood disorders, such as bipolar disorder with or without psychotic

features, mania or mixed episodes is increasing every year for numerous reasons. Since the period of 1950, tricyclic antidepressant drugs (e.g., imipramine, desipramine, amitriptyline, etc.) have been developed
5 that act to inhibit monoamine reuptake. They are frequently used for treating patients suffering from mood disorders. However, these drugs have side-effects, such as the following: dry mouth, hazy eyes, dysuria, constipation, recognition disturbance and the
10 like due to anticholinergic activity; cardiovascular side-effects such as, orthostatic hypotension, tachycardia and the like on the basis of α_1 -adrenoreceptor antagonist activity; side-effects such as, sedation, increase in the body weight and the like
15 on the basis of histamine- H_1 receptor antagonist activity.

Although the mood disorders including bipolar disorder with or without psychotic features, mania or mixed episodes are heterogeneous diseases, and the
20 causes of these diseases are not fully understood, it is likely that the abnormalities of the monoaminergic central nervous system caused by serotonin, norepinephrine and dopamine and the like, and the abnormality of various hormones and peptides as well as
25 various stressors are causes of depression and various other mood disorders (Kubota Masaharu et al.: "RINSHOU SEISHIN IGAKU" Vol. 29, pp 891-899, (2000)). For these reasons, even though mood stabilizer drugs, such as

lithium, valproic acid, divalproex sodium, carbamazepine, oxcarbamazepine, zonisamide, lamotrigine, topiramate, gabapentin, levetiracetam and clonazepam have been used, these drugs are not always
5 effective in treating all patients.

New therapeutic trials involve proposed combined therapies using an atypical antipsychotic drug, such as olanzapine or quetiapine, which are agents for treating schizophrenia (anti-psychotic
10 drug), together with mood stabilizing drug such as valproate, lithium or divalproex ((Arch. Gen. Psychiatry, 2002 Jan. 59:1):62-69; J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002 Oct;41(10):1216-23:)

Further, commercially available atypical
15 antipsychotic drugs have significant problems relating to their safety. For example, clozapine, olanzapine and quetiapine increase body weight and enhance the risk of diabetes mellitus (Newcomer, J. W. (Supervised Translated by Aoba Anri): "RINSHOU SEISHIN YAKURI"
20 Vol. 5, pp 911-925, (2002), Haupt, D. W. and Newcomer, J. W. (Translated by Fuji Yasuo and Misawa Fuminari): "RINSHOU SEISHIN YAKURI" Vol. 5, pp 1063-1082, (2002)). In fact, urgent safety alerts have been issued in Japan relating to hyperglycemia, diabetic ketoacidosis and
25 diabetic coma caused by olanzapine and quetiapine, indicating that these drugs were subjected to dosage contraindication to the patients with diabetes mellitus and patients having anamnesis of diabetes mellitus.

Risperidone causes increases serum prolactin levels and produces extrapyramidal side effects at high dosages. Ziprasidone enhances the risk of severe arrhythmia on the basis of cardio-QTc prolongation action. Further, 5 clozapine induces agranulocytosis, so that clinical use thereof is strictly restricted (van Kammen, D. P. (Compiled under Supervision by Murasaki Mitsuroh) "RINSHOU SEISHIN YAKURI" Vol. 4, pp 483-492, (2001)).

Accordingly what is needed are new 10 compositions useful for treating mood disorders, particularly bipolar disorder with or without psychotic features, mania or mixed episodes, which are efficacious and do not cause the deleterious side effects associated with prior art compounds.

15 SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention solves the problems described above by providing novel compositions and methods of using these compositions for treating mood disorders, particularly bipolar disorder, including but 20 not limited to bipolar disorder I, bipolar disorder II, bipolar disorder with and without psychotic features, and mania, acute mania, bipolar depression or mixed episode.

The present invention provides solutions to 25 the above-mentioned problems, and demonstrates that the mood disorders, such as bipolar disorder and mania, can be treated effectively by administering to a patient

with such disorder a composition comprising at least one carbostyryl derivative that is a dopamine-serotonin system stabilizer in combination with at least one mood stabilizer in a pharmaceutically acceptable carrier. A preferred carbostyryl derivative of the present invention that is a dopamine-serotonin system stabilizer is aripiprazole or a metabolite thereof. Another preferred carbostyryl derivative of the present invention that is a dopamine-serotonin system stabilizer is a metabolite of aripiprazole called dehydroaripiprazole, also known as OPC-14857. Other such metabolites of aripiprazole included within the present invention are shown in Figure 8. Preferred aripiprazole metabolites are shown in Figure 8 indicated by the following designations: OPC-14857, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 and DCPD.

Aripiprazole, also called 7-(4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butoxy)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone, is a carbostyryl and is useful for treating schizophrenia (JP-A-2-191256, U.S. Patent 5,006,528). Aripiprazole is also known as 7-[4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl, Abilify, OPC-14597, OPC-31 and BMS-337039. Aripiprazole possesses 5-HT_{1A} receptor agonist activity, and is known as a useful compound for treating types of depression and refractory depression, such as endogenous depression, major depression, melancholia and the like (WO 02/060423A2; Jordan et al

U.S. Patent Application 2002/0173513A1)). Aripiprazole has activity as an agonist at serotonin receptors and dopamine receptors, and acts as an agonist or partial agonist at the serotonin 5HT_{1A} receptor and as an
5 agonist or partial agonist at the dopamine D₂ receptor. Aripiprazole is a dopamine-serotonin system stabilizer. Metabolites of aripiprazole are included within the scope of the present invention. One such metabolite of aripiprazole is called dehydroaripiprazole. Other such
10 metabolites of aripiprazole included within the present invention are shown in Figure 8. Preferred metabolites are shown in Figure 8 indicated by the following designations: OPC-14857, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 and DCPD.

15 The at least one mood stabilizer used in the present invention includes but is not limited to the following: lithium, valproic acid, divalproex sodium, carbamazepine, oxcarbamazepine, zonisamide, lamotrigine, topiramate, gabapentin, levetiracetam and
20 clonazepam.

 The novel compositions of the present invention comprising a carbostyryl derivative with activity as a dopamine-serotonin system stabilizer and at least one mood stabilizer in a pharmaceutically
25 acceptable carrier may be combined in one dosage form, for example a pill. Alternatively the carbostyryl derivative with activity as a dopamine-serotonin system stabilizer and the at least one mood stabilizer may be

in separate dosage forms, each in a pharmaceutically acceptable carrier. These compositions are administered to a patient with a mood disorder, such as bipolar disorder or mania, in an amount and dose
5 regimen effective to treat the mood disorder.

Accordingly, it is an object of the present invention to provide a composition useful for treating a mood disorder.

It is an object of the present invention to
10 provide a composition useful for treating a mood disorder, wherein the mood disorder is bipolar disorder.

It is an object of the present invention to provide a composition useful for treating a mood
15 disorder, wherein the mood disorder is mania.

It is another object of the present invention to provide a composition comprising a carbostyryl derivative with activity as a dopamine-serotonin system stabilizer and at least one mood stabilizer in a
20 pharmaceutically acceptable carrier.

Yet another object of the present invention is to provide a composition comprising a carbostyryl derivative with activity as a dopamine-serotonin system stabilizer and at least one mood stabilizer in a
25 pharmaceutically acceptable carrier, wherein the carbostyryl derivative is aripiprazole or a metabolite thereof.

Yet another object of the present invention

is to provide a composition comprising a carbostyryl derivative with activity as a dopamine-serotonin system stabilizer and at least one mood stabilizer, wherein the carbostyryl derivative with activity as a dopamine-
5 serotonin system stabilizer is a metabolite of aripiprazole and is OPC-14857, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 or DCPD.

Yet another object of the present invention is to provide a composition comprising a carbostyryl
10 derivative with activity as a dopamine-serotonin system stabilizer and at least one mood stabilizer, wherein the carbostyryl derivative is dehydroaripiprazole.

It is an object of the present invention to provide a method for treating a mood disorder.

15 It is an object of the present invention to provide a method for treating a mood disorder wherein the mood disorder is bipolar disorder.

It is an object of the present invention to provide a method for treating a mood disorder wherein
20 the mood disorder is mania.

It is another object of the present invention to provide a method for treating a mood disorder comprising administration to a patient with a mood disorder of a composition comprising a carbostyryl
25 derivative with activity as a dopamine-serotonin system stabilizer and at least one mood stabilizer in a pharmaceutically acceptable carrier.

Yet another object of the present invention