

Q.F.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

05-117551

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO DERIVADOS DE CARBOSTIRILO Y ESTABILIZAN-
TES DEL ESTADO DE ÁNIMO PARA TRATAR TRASTORNOS
DEL MISMO.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K31/47 ; 31/19, 31/519
A61P25/24

71. SOLICITANTE OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO TOKIO, JAPON.

74. APODERADO GERMAN A. CUBILLOS MENDOZA

22. BOGOTÁ, D. C., 21/11/2005

(SS)

PETITORIO			
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO Radicación: 05117551 00000000 Fecha (MM): 2005-11-21 14:14:52 Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	
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: OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. Dirección: 2-8, Kanda-Tsukasaicho, Chiyoda-ku, Tokio, Japón. Nacionalidad o Domicilio: TOKIO, JAPÓN Lugar de Constitución: JAPÓN Teléfono: Fax: E-mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: GERMAN CUBILLOS MENDOZA Dirección: Calle 17 No. 8 - 49 Torre A, Oficina 408 Bogotá, Colombia Teléfono: 2432835 Fax: 2848489 E-mail: nannett@colnet.co	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 19.397.479 TP 38422 C.S.J.	
④ INVENTOR (ES) (72)	Nombre: (VER ANEXO A) Dirección: (VER ANEXO B) Nacionalidad o Domicilio: (VER ANEXO C)		
⑤ PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/US2004/013308 Fecha Mayo 19, 2004 Publicación Internacional No. WO 2004-105682 Fecha Diciembre 9, 2004			
⑥ Título (54) <u>DERIVADOS DE CARBOSTIRILO Y ESTABILIZANTES DEL ESTADO DE ANIMO PARA TRATAR TRASTORNOS DEL MISMO.</u>			
⑦ Clasificación Internacional (51) <u>A61K31/47 // K31/19 // 31/519.</u>			
⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>E.U.A.</u>	(32) Fecha <u>2003-05-23</u>	(31) Número de Solicitud <u>60/473378</u>
⑨ Comprobante de pago No. 05-84-199 Fecha NOV 03, 2005			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

A61P25/24

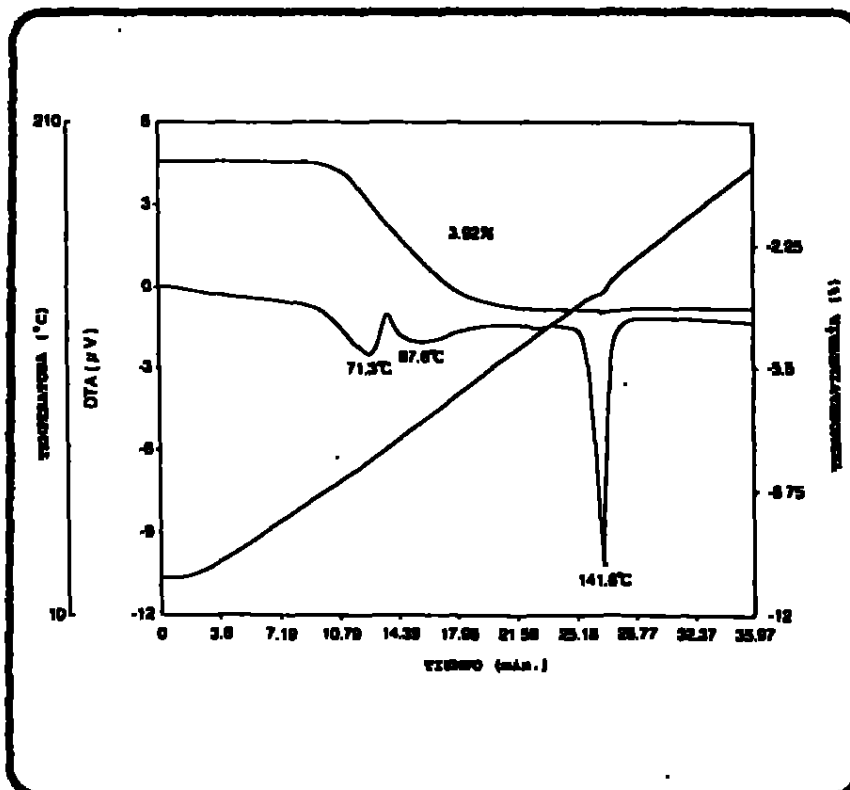
16

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de emisión del inventario del solicitante o de su contenido.
- ☐ 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 tecnológicos de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Afo final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o datos científicos en el extranjero por el mismo titular o su sucesor, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros
- Reporte de búsqueda internacional
- Traducción al castellano del reporte de búsqueda internacional

17

FIGURA CARACTERÍSTICA:



18

Solicitud la concesión de la patente.

NOMBRE: GERMAN CUBA LOS MENDOZA

FIRMA:

C.C. 19.387.478

T.P. 38.422 C.B.J.

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

ANEXO A

NOMBRE DE LOS INVENTORES

Inventor (es)

- 1. Tetsuro KIKUCHI**
- 2. Taro IWAMOTO**
- 3. Tsuyoshi HIROSE**

ANEXO B DIRECCION DE LOS INVENTORES

- 1. 157-13, Kawauchicho Komatsunishi, Tokushima-shi, Tokushima, Japón**
- 2. 36, Boundnot Street, Princeton, NJ 08540, E.U.A.**
- 3. 8-9-502, Sakolchibancho, Tokushima-shi , Tokushima, Japón.**

ANEXO C

DOMICILIO DE LOS INVENTORES

- 1. Tokushima, Japón.**
- 2. Princeton, NJ, E.U.A.**
- 3. Tokushima, Japón.**

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05117551 00000000 Folios: 161
Fecha (GND): 2005-11-21 14:14:52
Tramite : 011 PCT-PATENT 375 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 8020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 84,199
FECHA : NOVIEMBRE 3 DE 2005

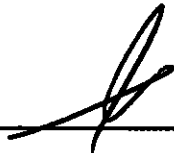
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MERCEDES ROSALES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45224611	03/11/2005	1,543,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SDN: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**DERIVADOS DE CARBOSTIRILO Y ESTABILIZANTES DEL ESTADO DE ÁNIMO
PARA TRATAR TRASTORNOS DEL MISMO**

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden derivados de carbostirilo que actúan como estabilizantes del sistema dopamina-serotonina combinados con estabilizantes del estado de ánimo en un portador farmacéuticamente aceptable. La presente invención proporciona métodos para tratar trastornos del estado de ánimo tales como trastornos bipolares con o sin características psicóticas, manías o episodios mixtos utilizando las composiciones de la presente invención o al administrar separadamente estos derivados de carbostirilo y estabilizantes del estado de ánimo. Los derivados de carbostirilo de la presente invención incluyen pero no se limitan a aripiprazol y metabolitos de los mismos, tales como deshidroaripiprazol. Los estabilizantes del estado de ánimo incluyen, pero no se limitan a litio, ácido valproico, divalproex de sodio, carbamazapina, oxcarbamazapina, zonisamida, lamotragina, topiramato, gabapentina, levetiracetam y clonazepam.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El número de personas con trastornos del estado de ánimo, tal como trastorno bipolar con o sin características psicóticas, manías o episodios mixtos se incrementa cada año

por numerosas razones. Desde el período de 1950, se han desarrollado medicamentos antidepresivos tricíclicos (por ejemplo imipramina, desipramina, amitriptilina, etc.) que actúan para inhibir la recaptación de monoamina. Con frecuencia se utilizan para tratar pacientes que padecen de trastornos del estado de ánimo. No obstante, estos medicamentos tienen efectos secundarios tales como los siguientes: boca seca, ojos con opacidad, disuria, estreñimiento, alteraciones en el reconocimiento y similares debido a la actividad anticolinérgica; efectos secundarios cardiovasculares tales como hipotensión ortostática, taquicardia y similares en base en la actividad antagonista del receptor adrenérgico α_1 ; efectos secundarios tales como sedación, incremento en el peso corporal y similares, en base en la actividad antagonista del receptor H_1 de histamina.

Aunque los trastornos del estado de ánimo que incluyen al trastorno bipolar con o sin características psicóticas, manía o episodios mixtos son enfermedades heterogéneas y las causas de estas enfermedades no se han comprendido por completo, es probable que las anormalidades del sistema nervioso central monoaminérgicas causadas por serotonina, noradrenalina y dopamina y similares, y la anormalidad de diversas hormonas y péptidos así como diversos estresantes son causas de depresión y diversos trastornos del estado de ánimo adicionales (Kubota Masaharu et al.: "RINSHOU

SEISHIN IGAU" Vol. 29, pp. 891-899, (2000)). Por estas razones, aunque se han utilizado medicamentos estabilizantes del estado de ánimo tales como litio, ácido valproico, divalproex de sodio, carbamazapina, oxcarbamazapina, zonisamida, lamotragina, topiramato, gabapentina, levetiracetam y clonazepam, estos medicamentos no siempre son eficaces para tratar a todos los pacientes.

Los ensayos terapéuticos nuevos involucran politerapia (tratamientos combinados) propuestos utilizando un medicamento antipsicótico atípico tal como olanzapina o quetiapina, los cuales son agentes para tratar esquizofrenia (medicamento antipsicótico) junto con un medicamento estabilizante del estado de ánimo tal como valproato, litio o divalproex ((Arch. Gen. Psychiatry, 2002 Jan. 59:1):62-69; J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002, Oct;41(10):1216-23.)).

Además, los medicamentos antipsicóticos atípicos disponibles comercialmente tienen problemas importantes en relación a su seguridad. Por ejemplo, clozapina, olanzapina y quetiapina incrementan el peso corporal e incrementan el riesgo de diabetes mellitus (Newcomer, J. W. (Supervised Translated by Aoba Anri): "RINSHOU SEISHIN YAKURI" Vol. 5, pp 911-925, (2002), Haupt, D. W. and Newcomer, J. W. (Translated by Fujii Yasuo and Misawa Fuminari): "RINSHOU SEISHIN YAKURI" Vol. 5, pp. 1063-1082, (2002)). De hecho, se han emitido en Japón advertencias de seguridad urgentes en relación a

hiperglucemia, cetoacidosis diabética y coma diabética causado por olanzapina y quetiapina, lo que indica que estos medicamentos se someten a contraindicación de dosificación en pacientes con diabetes mellitus y pacientes que tienen anamnesia de diabetes mellitus. La risperidona provoca incrementos en las concentraciones séricas de prolactina y producen efectos secundarios extrapiramidales a dosificaciones altas. La ziprasidona incrementa el riesgo de arritmia grave en base en la acción de prolongación cardio-QTc. Además, la clozapina induce agranulocitosis de manera que el uso clínico de la misma está limitado con restricción (van Kammen, D. P. (Compiled under Supervision by Murasaki Mitsuroh) "RINSHOU SEISHIN YAKURI" Vol. 4, pp 483-492, (2001)).

En consecuencia lo que se necesitan son composiciones nuevas útiles para tratar trastornos del estado de ánimo, particularmente trastornos bipolares con o sin características psicóticas, episodios de manía o mixtos, los cuales sean eficaces y no provoquen los efectos secundarios perjudiciales relacionados con los compuestos de la técnica anterior.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención resuelve los problemas descritos en lo anterior al proporcionar composiciones y métodos novedosos para utilización de estas composiciones para tratar trastornos del estado de ánimo, particularmente

trastornos bipolares que incluyen per que no se limitan al trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno bipolar con o sin características psicóticas y manía, manía aguda, depresión bipolar o episodios mixtos.

La presente invención proporciona soluciones a los problemas mencionados antes y demuestra que los trastornos del estado de ánimo, tales como trastornos bipolares y manías se pueden tratar eficazmente al administrar a un paciente con dicho trastorno una composición que comprende por lo menos un derivado de carbostirilo que es un estabilizante del sistema dopamina-serotonina en combinación con por lo menos un estabilizante del estado de ánimo en un portador farmacéuticamente aceptable. Un derivado de carbostirilo preferido de la presente invención que es un estabilizante del sistema dopamina-serotonina es aripiprazol o un metabolito del mismo. Otro derivado de carbostirilo preferido de la presente invención que es un estabilizante del sistema dopamina-serotonina es un metabolito de aripiprazol denominado deshidroaripiprazol, también conocido como OPC-14857. Otros de tales metabolitos de aripiprazol incluidos dentro de la presente invención se muestran en la figura 8. Los metabolitos de aripiprazol preferidos se muestran en la figura 8 indicados por las siguientes designaciones: OPC-14857, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 y DCPD.

El aripiprazol, también denominado como 7-{4-[4-

(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi}-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona es un carbostirilo y es útil para tratar esquizofrenia (JP-A-2-191256, Patente de E.U.A. número 5,006,528). El aripiprazol también se conoce como 7-[4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo, Abilify, OPC-14597, OPC-31 y BMS-337039. El aripiprazol posee actividad agonista del recepto 5-HT_{1A} y se sabe que es un compuesto útil para tratar tipos de depresión y depresión refractaria tal como depresión endógena, depresión mayor, melancolía y similar (WO 02/060423A2; Jordan et al., Solicitud de Patente de E.U.A. 2002/0173513A1)). El aripiprazol tiene actividad como un agonista en los receptores de serotonina y los receptores de dopamina, y actúan como un agonista o agonista parcial en el receptor 5HT_{1A} de serotonina y como un agonista o agonista parcial en el receptor D₂ de dopamina. El aripiprazol es un estabilizante del sistema dopamina-serotonina. Se incluyen dentro del alcance de la presente invención metabolitos de aripiprazol. Uno de tales metabolitos de aripiprazol se denomina deshidroaripiprazol. Otros de tales metabolitos de aripiprazol incluidos dentro de la presente invención se muestran en la figura 8. Los metabolitos preferidos se muestran en la figura 8, indicados por las siguientes designaciones: OPC-14857, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 y DCPD.

Por lo menos un estabilizante del estado de ánimo

utilizado en la presente invención incluye, per no se limita a los siguientes: litio, ácido valproico, divalproex de sodio, carbamazapina, oxcarbamazapina, zonisamida, lamotragina, topiramato, gabapentina, levetiracetam y clonazepam.

Las composiciones novedosas de la presente invención comprende un derivado de carbostirilo con actividad como un estabilizante de sistema dopamina-serotonina y de por lo menos un estabilizante del estado de ánimo en un portador farmacéuticamente aceptable y que se pueden combinar en una forma de dosificación, por ejemplo una píldora. De manera alternativa, el derivado de carbostirilo con actividad como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina y por lo menos un estabilizante del estado de ánimo pueden estar en forma de dosificación separadas, cada una en un portador farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones se administran a un paciente con un trastorno del estado de ánimo, como un trastorno bipolar o manía, en una cantidad de régimen de dosis eficaz para tratar el trastorno del estado de ánimo.

En consecuencia, un objeto de la presente invención es proporcionar una composición útil para tratar un trastorno del estado de ánimo.

Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición útil para tratar un trastorno del estado de ánimo, en donde el trastorno del estado de ánimo es un

trastorno bipolar.

Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición útil para tratar un trastorno del estado de ánimo, en donde el trastorno del estado de ánimo es manía.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición que comprende un derivado de carbostirilo con actividad como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina y por lo menos un estabilizante del estado de ánimo en un portador farmacéuticamente aceptable.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición que comprende un derivado de carbostirilo con actividad como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina y por lo menos un estabilizante del estado de ánimo en un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el derivado de carbostirilo es aripiprazol o un metabolito del mismo.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición que comprende un derivado de carbostirilo con actividad como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina y por lo menos un estabilizante del estado de ánimo en donde el derivado carbostirilo con actividad como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina es un metabolito de aripiprazol y es OPC-14857, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 y DCPD.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar

una composición que comprende un derivado de carbostirilo con actividad como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina y por lo menos un estabilizante del estado de ánimo, en donde el derivado de carbostirilo es deshidroaripiprazol.

Un objeto de la presente invención es proporcionar un método para tratar un trastorno del estado de ánimo.

Un objeto de la presente invención es proporcionar un método para tratar un trastorno del estado de ánimo en donde el trastorno del estado de ánimo es un trastorno bipolar.

Un objeto de la presente invención es proporcionar un método para tratar un trastorno del estado de ánimo en donde el trastorno del estado de ánimo es manía.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para tratar un trastorno del estado de ánimo que comprende la administración a un paciente con un trastorno del estado de ánimo de una composición que comprende un derivado de carbostirilo con actividad como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina y por lo menos un estabilizante del estado de ánimo en un portador farmacéuticamente aceptable.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para tratar un trastorno del estado de ánimo que comprende la administración a un paciente con un trastorno del

estado de ánimo de una composición que comprende un derivado de carbostirilo con actividad como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina en un portador farmacéuticamente aceptable y una composición que comprende por lo menos un estabilizante del estado de ánimo en un portador farmacéuticamente aceptable.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para tratar un trastorno del estado de ánimo que comprende la administración a un paciente con un trastorno del estado de ánimo de una composición que comprende un derivado de carbostirilo con actividad como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina y por lo menos un estabilizante del estado de ánimo junto con un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el derivado de carbostirilo es aripiprazol o un metabolito del mismo.

Otro objeto adicional de la presente invención es proporcionar un método para tratar un trastorno del estado de ánimo que comprende la administración a un paciente con un trastorno del estado de ánimo de una composición que comprende un derivado de carbostirilo con actividad como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina en un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el derivado de carbostirilo es aripiprazol o un metabolito del mismo, y una composición que comprende por lo menos un estabilizante del estado de ánimo en un portador farmacéuticamente aceptable.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para tratar un trastorno del estado de ánimo que comprende la administración a un paciente con un trastorno del estado de ánimo de una composición que comprende un derivado de carbostirilo con actividad como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina y por lo menos un estabilizante del estado de ánimo en un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el derivado de carbostirilo es un metabolito de aripiprazol es deshidroaripiprazol (OPC-14857), DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 o DCPD.

Otro objeto adicional de la presente invención es proporcionar un método para tratar un trastorno del estado de ánimo que comprende la administración a un paciente con un trastorno del estado de ánimo de una composición que comprende un derivado de carbostirilo con actividad como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina en un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el derivado de carbostirilo es un metabolito de aripiprazol y es deshidroaripiprazol (OPC-14857), DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 o DCPD, y una composición que comprende por lo menos un estabilizante del estado de ánimo en un portador farmacéuticamente aceptable.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para tratar un trastorno del estado de ánimo que comprende la administración a un paciente con un trastorno del

estado de ánimo de una composición que comprende un derivado de carbostirilo con actividad como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina y por lo menos un estabilizante del estado de ánimo en un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el trastorno del estado de ánimo es un trastorno bipolar.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para tratar un trastorno del estado de ánimo que comprende la administración a un paciente con un trastorno del estado de ánimo de una composición que comprende un derivado de carbostirilo y con actividad como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina en un portador farmacéuticamente aceptable y una composición que comprende por lo menos un estabilizante del estado de ánimo en un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el trastorno del estado de ánimo es un trastorno bipolar.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para tratar un trastorno del estado de ánimo que comprende la administración a un paciente con un trastorno del estado de ánimo de una composición que comprende un derivado de carbostirilo con actividad como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina y por lo menos un estabilizante del estado de ánimo en un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el trastorno del estado de ánimo es manía.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar

un método para tratar un trastorno del estado de ánimo que comprende la administración a un paciente con un trastorno del estado de ánimo de una composición que comprende un derivado de carbostirilo con actividad como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina en un portador farmacéuticamente aceptable de una composición que comprende por lo menos un estabilizante del estado de ánimo en un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el trastorno del estado de ánimo es manía.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para tratar un trastorno del estado de ánimo que comprende la administración a un paciente con un trastorno del estado de ánimo de una composición que comprende un derivado de carbostirilo con actividad como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina y por lo menos un estabilizante del estado de ánimo en un portador farmacéuticamente aceptable.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para tratar un trastorno del estado de ánimo que comprende la administración separada a un paciente con un trastorno del estado de ánimo de una composición que comprende un derivado de carbostirilo con actividad como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina en un portador farmacéuticamente aceptable y una composición que comprende por lo menos un estabilizante del estado de ánimo en un

portador farmacéuticamente aceptable.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para tratar un trastorno del estado de ánimo que comprende la administración a un paciente con un trastorno del estado de ánimo de una composición que comprende un derivado de carbostirilo con actividad como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina y por lo menos un estabilizante del estado de ánimo junto con un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el derivado de carbostirilo es aripiprazol o un metabolito del mismo.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para tratar un trastorno del estado de ánimo que comprende la administración a un paciente con un trastorno del estado de ánimo de una composición que comprende un derivado de carbostirilo con actividad como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina y por lo menos un estabilizante del estado de ánimo en un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el derivado de carbostirilo es un metabolito de aripiprazol y es OPC-14857, DM-1458, D,-1451, DM-1452, DM-1454 o DCPD.

Estos y otros objetos, ventajas y usos de la presente invención se volverán evidentes por si mismos para una persona habitualmente experta en la técnica después de la lectura de la descripción detallada de las modalidades preferidas y las reivindicaciones anexas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 es el termograma termogravimétrico/diferencial del hidrato A de aripiprazol que se obtiene en el ejemplo de referencia 4.

La figura 2 es el espectro de RMN-¹H (DMSO-d₆, TMS) del hidrato A de aripiprazol que se obtiene en el ejemplo de referencia 4.

La figura 3 es el diagrama de difracción de rayos X en polvo del hidrato A de aripiprazol que se obtiene en el ejemplo de referencia 4.

La figura 4 es el espectro de RMN-¹H (DMSO-d₆, TMS) de los cristales B anhidros de aripiprazol que se obtienen en el ejemplo 1.

La figura 5 es el diagrama de difracción de rayos X en polvo de los cristales B anhidros de aripiprazol que se obtiene en el ejemplo 1.

La figura 6 es el termograma termogravimétrico/diferencial del hidrato de aripiprazol que se obtiene en el ejemplo de referencia 3.

La figura 7 es el diagrama de difracción de rayos X en polvo de hidrato de aripiprazol que se obtiene en el ejemplo de referencia 3.

La figura 8 es una representación esquemática de las estructuras químicas de aripiprazol y metabolitos de los mismos. Algunos de los metabolitos se pueden formar a través

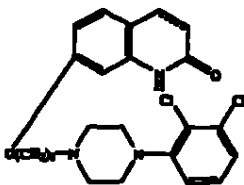
de otras vías posibles; por ejemplo DM-1431 se puede formar por N-desalquilación de DM-1451 y DM-1459.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La composición farmacéutica de la presente invención comprende un primer ingrediente que comprende un derivado de carbostirilo activo como un estabilizante del sistema dopamina-serotonina, y un segundo ingrediente que comprende un estabilizante del estado de ánimo, en un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles para tratar trastornos del estado de ánimo, que incluyen trastornos bipolares y manías.

La composición farmacéutica, el primer ingrediente

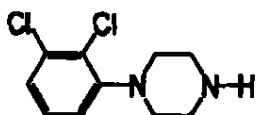
El primer ingrediente comprende un derivado de carbostirilo activo como un estabilizante del sistema sistema dopamina-serotonina. Tal derivado de carbostirilo tiene actividad como un agonista o agonista parcial en algunos receptores de serotonina y algunos receptores de dopamina, preferiblemente como un agonista o agonista parcial en el receptor de serotonina $5HT_{1A}$ y como un agonista o agonista parcial en el receptor de dopamina D_2 . Los derivados de carbostirilo se describen en la patente de E.U.A. número 5,006,528 y la solicitud de patente publicada de E.U.A. 2002/0173513A1. En una modalidad de la presente invención, se utilizan los derivados de carbostirilo representados por la siguiente fórmula (I):



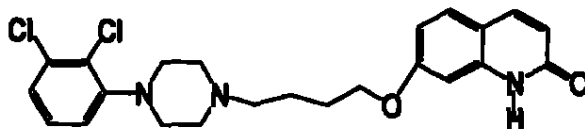
en donde la unión carbono-carbono entre las posiciones 3- y 4- en la estructura principal de carbostirilo es un enlace sencillo o doble.

En una modalidad preferida, esta actividad del derivado carbostirilo es como un agonista o agonista parcial en el receptor $5HT_{1A}$ y un agonista o agonista parcial en el subtipo de receptor D_2 de dopamina. En otra modalidad preferida, el derivado carbostirilo que se va a utilizar como un primer componente en la presente invención es aripiprazol, o un derivado metabólico del mismo. Los derivados metabólicos de aripiprazol incluyen, pero no se limitan a deshidroaripiprazol, también denominado OPC-14857. Otros derivados metabólicos de aripiprazol incluyen pero no se limitan a las estructuras químicas que se muestran en la figura 8 como OPC-14857, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 y DCPD.

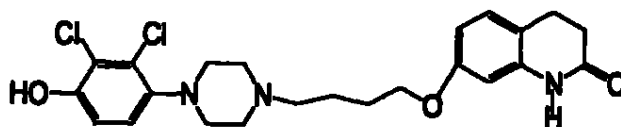
Las estructuras y nombre de metabolitos de aripiprazol que se muestran en la figura 8 se proporcionan en lo siguiente.



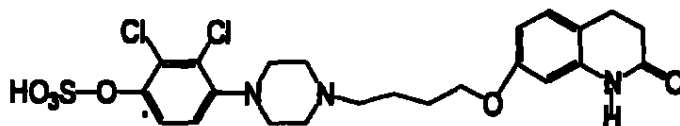
DCPP: 1-(2,3-diclorofenil)piperazina y N-2,3-diclorofenilpiperazina



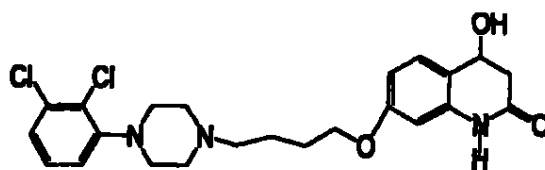
DM-14857, OPC-14857: 7-{4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi}-2-(1H)-quinolinona, también denominado como deshidroaripiprazol



DM-1451: 7-{4-[4-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-1-piperazinil]butoxi}-3,4-dihidro-2-(1H)-quinolinona e hidroxiaripiprazol

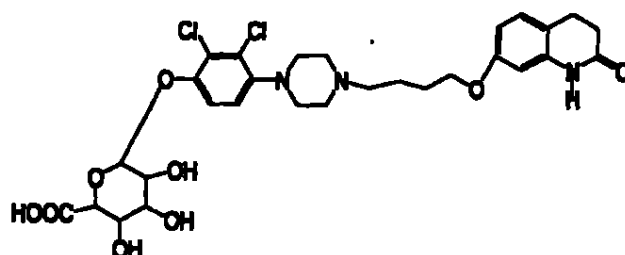


DM-1458: 2,3-dicloro-4-{4-[4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-iloxi)-butil]-piperazin-1-il}-fenilsulfato e hidroxiaripiprazol sulfatado



DM-1452: 7-{4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi}-3,4-dihidro-4-hidroxi-2-(1H)-quinolinona e

hidroxiaripiprazol de bencilo



DM-1454: DM-1454 es el glucurónido de DM-1451. Esta estructura también se conoce por los siguientes nombres:

ácido 1β-(2,3-dicloro-4-{4-[4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-iloxi)-butil]-piperazin-1-il}-fenoxi)-D-glucopiaranurónico,

ácido 1β-(2,3-dicloro-4-{4-[4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-iloxi)-butil]-piperazin-1-il}-fenil-β)-D-glucopiaranosidurónico,

1β-(2,3-dicloro-4-{4-[4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-iloxi)-butil]-piperazin-1-il}-fenil)-β)-D-glucurónido,

ácido 1β-(2,3-dicloro-4-{4-[4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-iloxi)-butil]-piperazin-1-il}-fenil-β)-D-glucurónico y aripiprazol glucurónido.

La totalidad de los derivados de carbostirilo mencionados en lo anterior se pueden utilizar como un primer componente en la práctica de la presente invención.

El aripiprazol, también denominado 7-{4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi}-3,4-dihidro-2(1H)-

quinolinona, es un compuesto de carbostirilo útil como un ingrediente eficaz para tratar esquizofrenia (JP-A-2-191256, Patente de los Estados Unidos 5,006,528). El aripiprazol también se conoce como 7-[4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi]-3,4-dihidrocarbostirilo, Abilify, OPC-14597, OPC-31 y BMS-337039. El aripiprazol posee actividad agonista de receptor 5-HT_{1A} y se conoce como un compuesto útil para tratar tipos de depresión y depresión refractaria, tales como depresión endógena, depresión mayor, melancolía y similares (WO 02/060423A2; Jordan et al., Solicitud de Patente de E.U.A. 2002/0173513A1). El aripiprazol tiene actividad como un agonista de los receptores de serotonina y receptores de dopamina y actúa como un agonista o agonista parcial en el receptor 5HT_{1A} de serotonina y como un agonista o agonista parcial en el receptor D₂ de dopamina.

El aripiprazol es un medicamento antipsicótico que tiene un mecanismo de acción nuevo el cual es diferente del de otros medicamentos antipsicóticos atípicos. Los medicamentos antipsicóticos típicos y atípicos disponibles actúan como antagonistas en los receptores D₂ de dopamina. En contraste, el aripiprazol actúa como un agonista parcial en el receptor D₂ de dopamina (Ishigooka Jyunya and Inada Ken: RINSHO SEISHIN YAKURI, vol. 4, pp 1653-1664, (2001); Burris, K. D. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 302, pp 381-389, (2002). Además de la acción de agonista parcial en los receptores D₂ de dopamina,

el aripiprazol tiene actividad como un agonista parcial en el receptor $H-HT_{1A}$ de serotonina así como una acción antagonista de receptores $5-HT_{2A}$ de serotonina. En consecuencia, el aripiprazol es un medicamento que pertenece a una categoría nueva denominados como estabilizantes del sistema dopamina-serotonina (estabilizante del sistema nervioso dopamina-serotonina (Burris, K. D. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 302, pp 381-389, 2002; Jordan, S-. et al., Eur. J. Pharmacol. 441, pp 137-140, 2002).

Métodos para preparar aripiprazol

El aripiprazol y los metabolitos de aripiprazol que se van a utilizar en la presente invención pueden estar en cualquier forma, por ejemplo, bases libres, polimorfismos de cualquier tipo de cristal, hidrato, sal (sales de adición de ácido, etc.), y similares. Entre estas formas, la forma preferida son los cristales B anhidros de aripiprazol.

Respecto al método de preparación de los cristales B anhidros de aripiprazol, por ejemplo, se preparan por calentamiento del hidrato A de aripiprazol como sigue.

Hidrato A de aripiprazol

El hidrato A de aripiprazol que tiene las propiedades psicoquímicas que se muestran en los incisos (1) - (5), como sigue:

(1) Tiene una curva endotérmica la cual es sustancialmente idéntica al análisis

térmico/termogravimétrico/diferencial (velocidad de calentamiento, 5°C/min) de una curva endotérmica que se muestra en la figura 1. Específicamente, se caracteriza por la aparición de un pico pequeño a aproximadamente 71°C y un pico endotérmico gradual alrededor de 60°C a 120°C.

(2) Tiene un espectro de RMN ^1H el cual es sustancialmente idéntico al espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , TMS) que se muestra en la figura 2. Específicamente, tiene picos característicos en 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).

(3) 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 a $2\theta = 12.6^\circ$, 15.4° , 17.3° , 18.0° , 18.6° , 22.5° y 24.8° .

(4) Tiene bandas de absorción infrarrojas claras a 2951, 2822, 1692, 1577, 1447, 1378, 1187, 963 y 784 cm^{-1} en el espectro de IR (KBr).

(5) Tiene un tamaño medio de partícula de 50 μm o menos.

Método para preparar hidrato A de aripiprazol

El hidrato A de aripiprazol se prepara al moler hidrato de aripiprazol convencional. Se pueden utilizar métodos de molido convencionales para moler el hidrato de aripiprazol convencional. Por ejemplo, el hidrato de aripiprazol convencional se puede moler en una máquina de molido. Se puede utilizar una máquina de molido utilizada ampliamente tal como un atomizador, un molino de vástagos, un molino de chorro o un molino de bolas. Entre estos se utiliza de manera preferible el atomizador.

Respecto a las condiciones específicas de molido cuando se utiliza un atomizador, se puede utilizar una velocidad rotacional de 5000-15000 rpm para el eje principal, por ejemplo, con una rotación de alimentación de 10-30 rpm y un tamaño de orificio de estarcido de 1-5 mm.

El tamaño medio de partícula del hidrato A de aripiprazol que se obtiene por molido normalmente puede ser de 50 μm o menos, preferiblemente 30 μm o menos. Se puede determinar el tamaño medio de partícula por el método de medición de tamaño de partícula descrito en lo siguiente.

Cristales B anhidros de aripiprazol

Los cristales B anhidros de aripiprazol de la presente invención tienen las propiedades fisicoquímicas que se proporcionan en los incisos (6) - (10) siguientes.

(6) Tiene un espectro de RMN ^1H el cual es

sustancialmente idéntico al espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , TMS) que se muestra en la figura 4. Específicamente, tienen picos característicos en 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).

(7) 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 5. Específicamente, tiene picos característicos a $2\theta = 11.0^\circ$, 16.6° , 19.3° , 20.3° y 22.1° .

(8) Tiene bandas de absorción infrarrojas claras a 2945, 2812, 1678, 1627, 1448, 1377, 1173, 960 y 779 cm^{-1} en el espectro de IR (KBr).

(9) Muestran un pico endotérmico cerca de aproximadamente 141.5°C en un análisis térmico termogravimétrico/diferencial (velocidad de calentamiento, $5^\circ\text{C}/\text{min}$).

(10) Muestran un pico endotérmico cerca de aproximadamente 170.7°C en la calorimetría de exploración diferencial (velocidad de calentamiento, $5^\circ\text{C}/\text{min}$).

Cuando se requiere un tamaño de partícula pequeña

para la preparación sólida, tal como tabletas y otras formulaciones en dosis sólida que incluye por ejemplo formulaciones que funden instantáneamente, el tamaño medio de partícula preferiblemente es de 50 μm o menos.

Método para preparar cristales B anhidros de aripiprazol

Los cristales B anhidros de aripiprazol de la presente invención se prepara, por ejemplo, por calentamiento del hidrato A de aripiprazol mencionado antes 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, cuando el tiempo de calentamiento es más prolongado, la temperatura de calentamiento es menor, y cuando la temperatura de calentamiento es mayor entonces el tiempo de calentamiento se acorta. Específicamente, si la temperatura de calentamiento del hidrato A de aripiprazol es 100°C, el tiempo de calentamiento puede ser de 18 horas o más, o preferiblemente de aproximadamente 24 horas. Si la temperatura de calentamiento de hidrato de aripiprazol A es de 120°C, por otra parte, el tiempo de calentamiento puede ser de aproximadamente 3 horas. Los cristales B anhidros de aripiprazol de la presente invención se pueden preparar con certidumbre al calentar hidrato A de aripiprazol durante

aproximadamente 18 horas a 100°C y después calentarlo durante aproximadamente 3 horas a 120°C. Los cristales B anhidros de aripiprazol de la presente invención también se pueden obtener si el tiempo de calentamiento se extiende aún más, pero este método puede no ser económico.

Cuando no se requiere un tamaño de partícula pequeño para la formulación, por ejemplo cuando la sustancia medicamentosa se va a preparar para formulaciones en solución inyectable u oral (bucal), los cristales B anhidros de aripiprazol también se pueden obtener por el siguiente procedimiento.

Se preparan cristales B anhidros de aripiprazol de la presente invención, por ejemplo, al calentar cristales de aripiprazol anhidro convencionales 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 presentan una relación inversa, así 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, entonces la temperatura de calentamiento es mayor. Específicamente, si la temperatura de calentamiento de los cristales de aripiprazol anhidros es de 100°C, el tiempo de calentamiento puede ser de aproximadamente 4 horas, y si la

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 pervasivo; 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 [^{35} S]GTPyS.

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 [^{35} S]GTPyS 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 μ l del medicamento de prueba/de referencia mezclado con 792 μ l de amortiguador (Tris HCl 25 mM, NaCl 50 mM, MgCl₂ 5 mM, EGTA 0.1 mM, pH = 7.4) que contiene GDP (1 μ M), [^{35} S]GTPS (0.1 nM) y membranas de células CHO h5-HT_{1A} (10 μ g 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 [³⁵S]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 [³⁵S]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 [³⁵S]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 [³⁵S]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 + WAY-100635	(127.4 a 369.7) 392.2 (224.1 a 688.2)	0.989

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 DCP, 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, lamotrigina, 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, lamotrigina, 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.

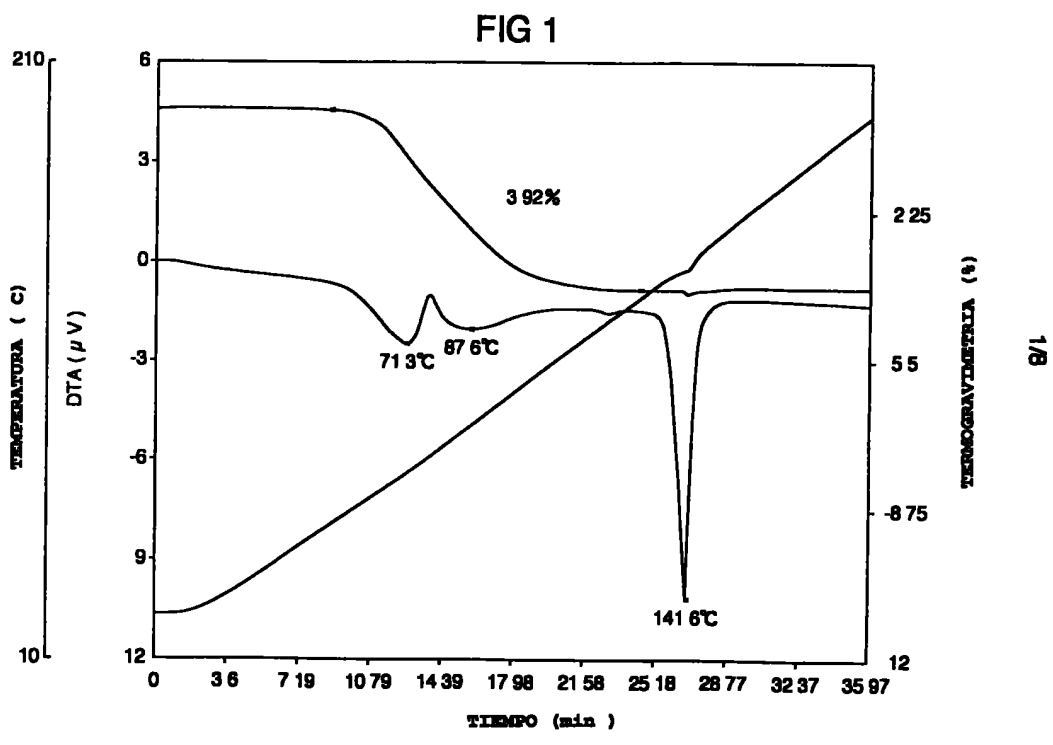
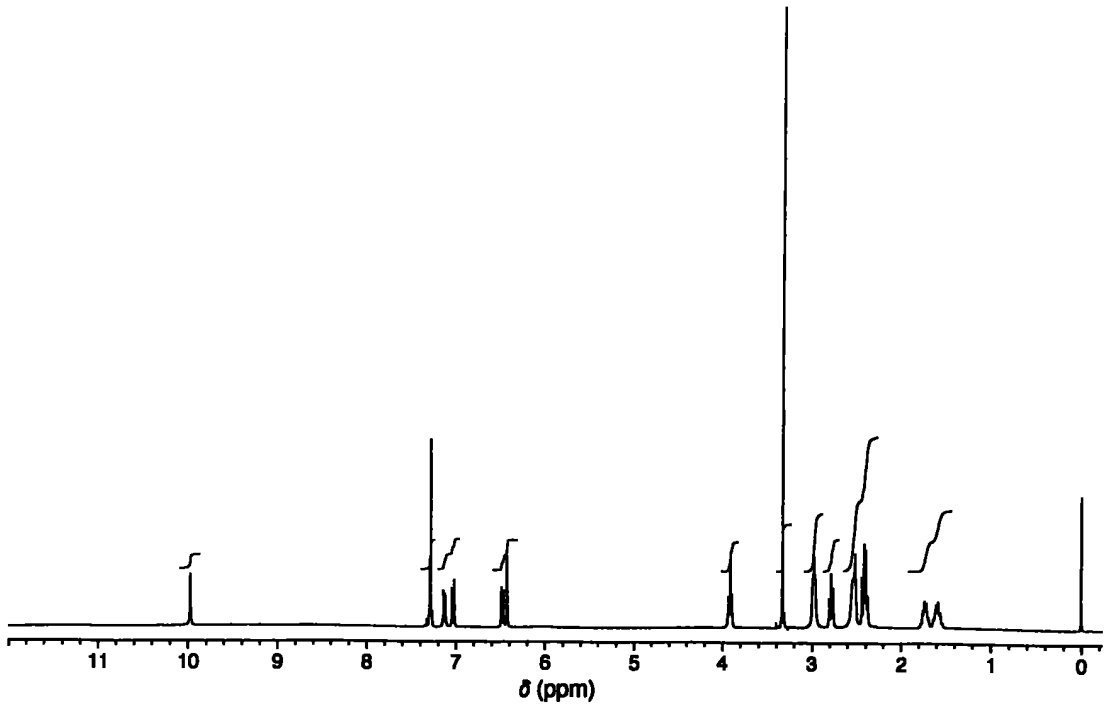


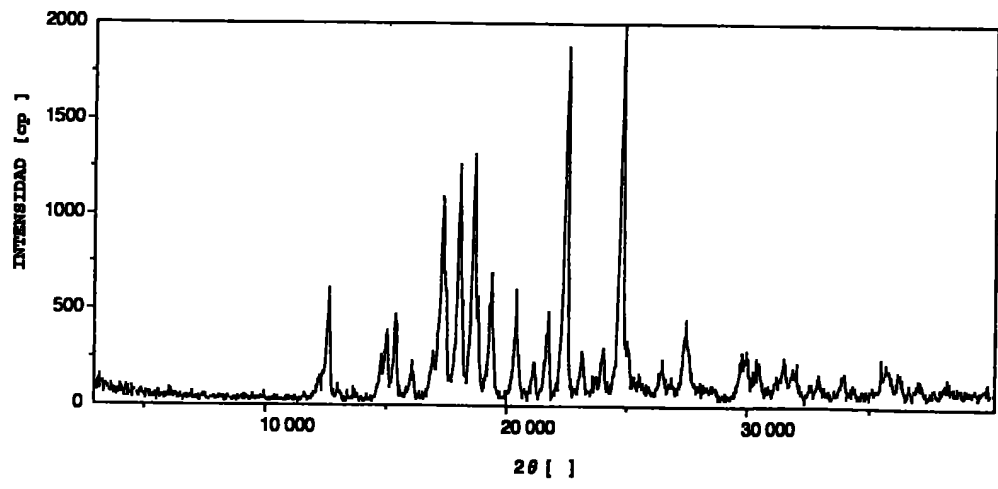
FIG 2



2/8

085

FIG 3



3/8

086

FIG 4

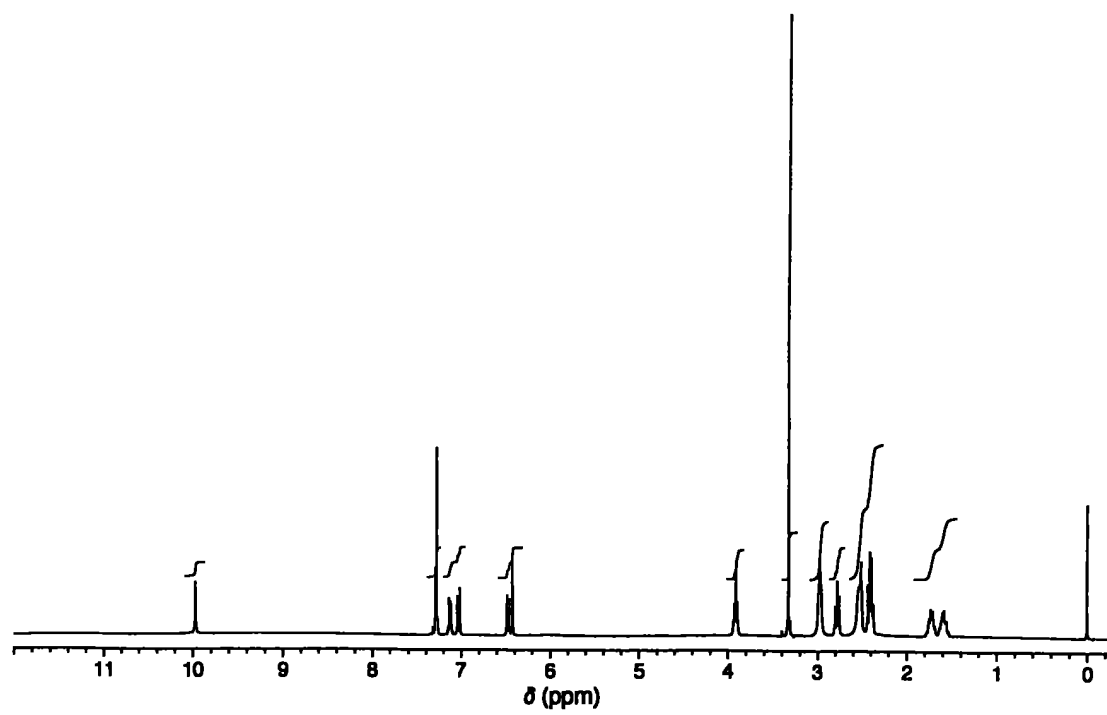
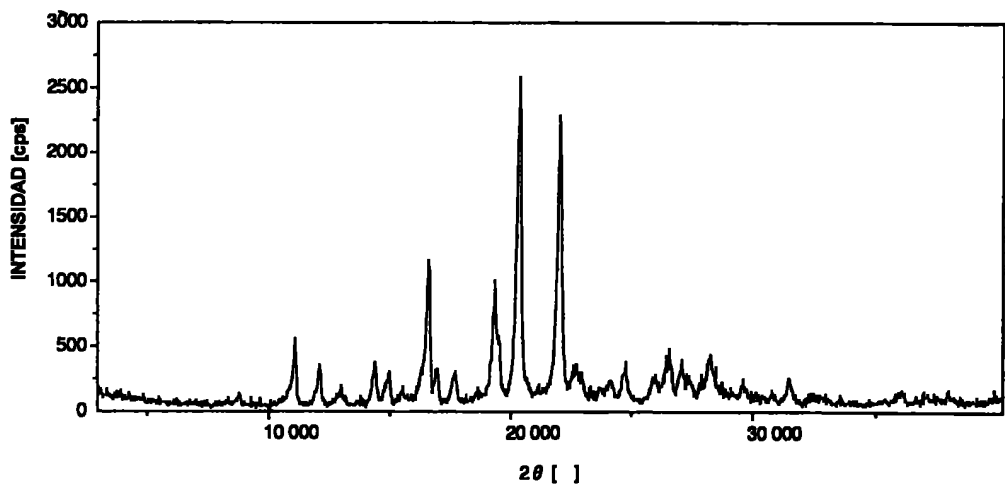


FIG 5



5/8

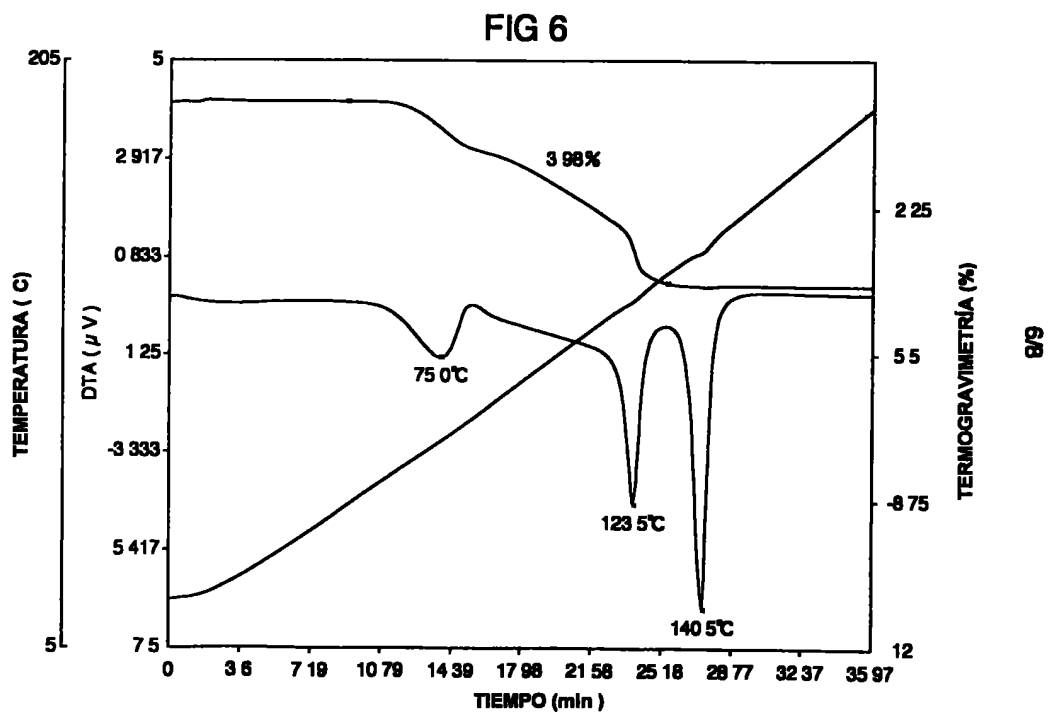
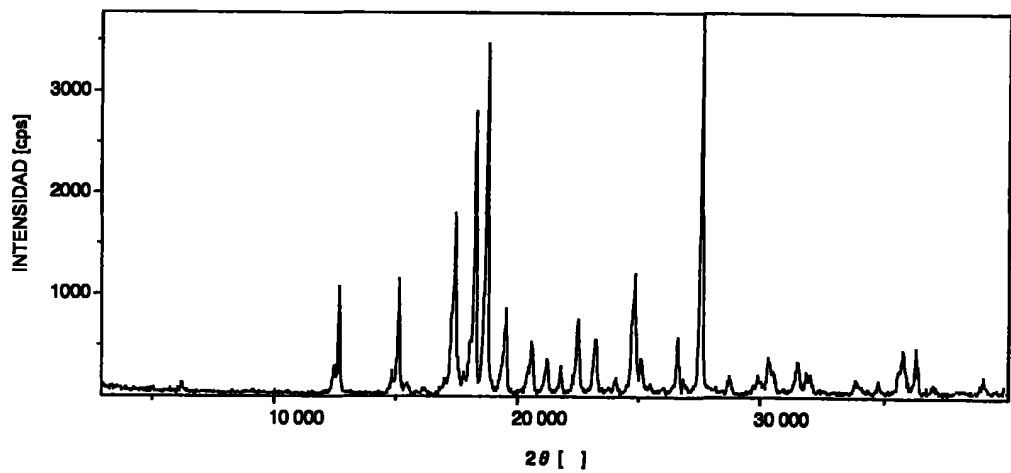


FIG 7

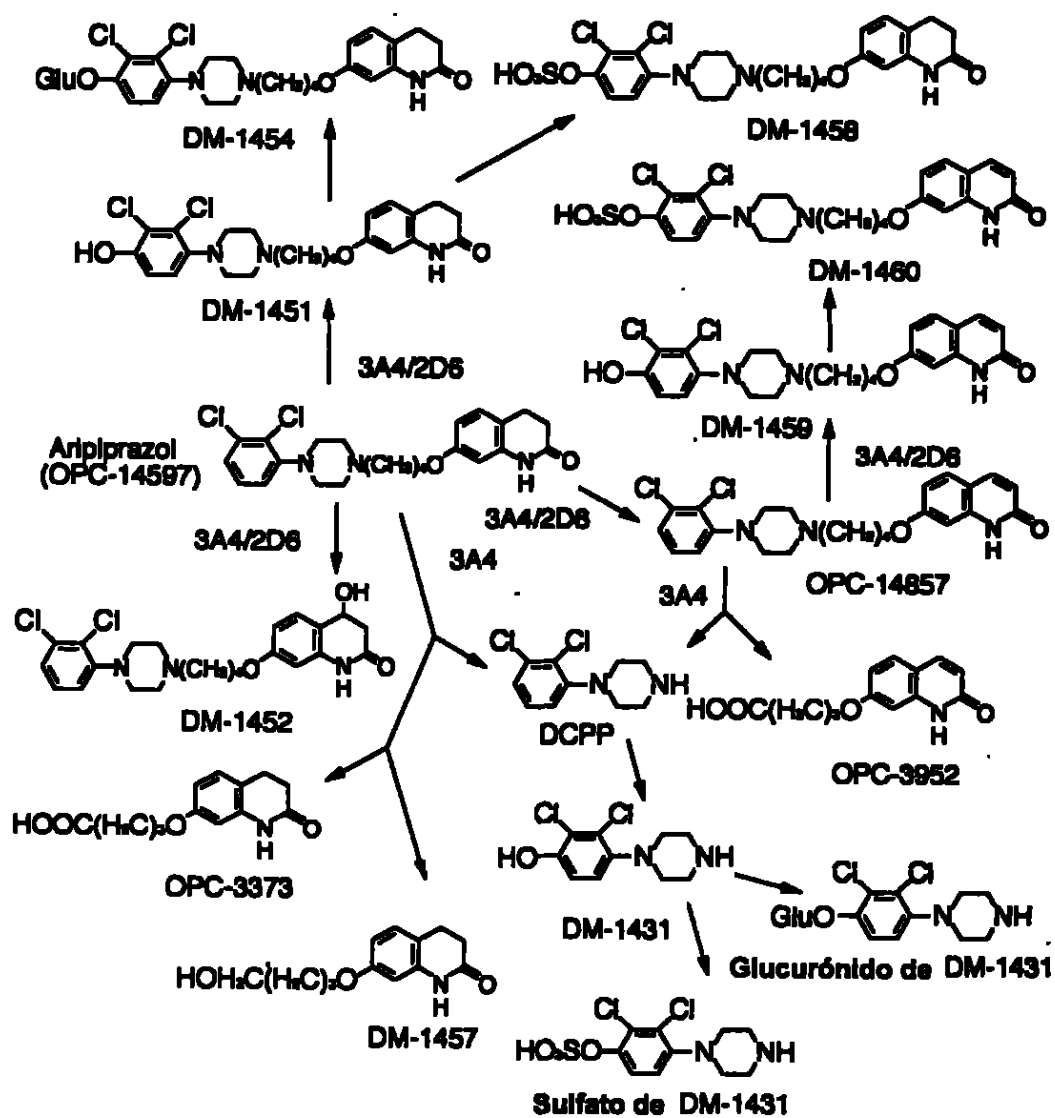


7/8

0001

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

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

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 derivative with activity as a dopamine-serotonin system stabilizer and at least one mood stabilizer together in a pharmaceutically acceptable carrier, wherein the carbostyryl derivative is aripiprazole or a metabolite thereof.

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

Still another object of the present invention is to provide a method for treating a mood disorder

comprising administration to a patient with a mood disorder of a composition comprising a carbostyryl derivative with activity as a dopamine-serotonin system stabilizer and at least one mood stabilizer in a
5 pharmaceutically acceptable carrier, wherein the carbostyryl derivative is a metabolite of aripiprazole and is dehydroaripiprazole (OPC-14857), DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 or DCPD.

Yet another object of the present invention
10 is to provide a method for treating a mood disorder comprising administration to a patient with a mood disorder of a composition comprising a carbostyryl derivative with activity as a dopamine-serotonin system stabilizer in a pharmaceutically acceptable carrier,
15 wherein the carbostyryl derivative is a metabolite of aripiprazole and is dehydroaripiprazole (OPC-14857), DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 or DCPD, and a composition comprising at least one mood stabilizer in a pharmaceutically acceptable carrier.

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

Yet another object of the present invention

is to provide a method for treating a mood disorder comprising administration to a patient with a mood disorder of a composition comprising a carbostyryl derivative with activity as a dopamine-serotonin system stabilizer in a pharmaceutically acceptable carrier and a composition comprising at least one mood stabilizer in a pharmaceutically acceptable carrier, wherein the mood disorder is bipolar disorder.

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

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

It is another object of the present invention to provide a method for treating mood disorder comprising administration to a patient with a mood

disorder of a composition comprising a carbostyryl derivative with activity as a dopamine-serotonin system stabilizer and at least one mood stabilizer in a pharmaceutically acceptable carrier.

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

 It is another object of the present invention to provide a method for treating mood disorder
15 comprising administration to a patient with a mood disorder of a composition comprising a carbostyryl derivative with activity as a dopamine-serotonin system stabilizer and at least one mood stabilizer together with a pharmaceutically acceptable carrier, wherein the
20 carbostyryl derivative is aripiprazole or a metabolite thereof.

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

carbostyryl derivative wherein the carbostyryl derivative is a metabolite of aripiprazole and is OPC-14857, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 or DCPD.

These and other objects, advantages, and uses of the present invention will reveal themselves to one of ordinary skill in the art after reading the detailed description of the preferred embodiments and the attached claims.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

10 Figure 1 is the thermogravimetric/differential thermogram of the aripiprazole hydrate A obtained in Reference Example 4.

 Figure 2 is the ^1H -NMR spectrum (DMSO-d_6 , TMS) of the aripiprazole hydrate A obtained in Reference
15 Example 4.

 Figure 3 is the powder X-ray diffraction diagram of the aripiprazole hydrate A obtained in Reference Example 4.

 Figure 4 is the ^1H -NMR spectrum (DMSO-d_6 , TMS) of the aripiprazole anhydride crystals B obtained in
20 Example 1.

 Figure 5 is the powder X-ray diffraction diagram of the aripiprazole anhydride crystals B obtained in Example 1.

25 Figure 6 is the thermogravimetric/differential thermogram of the aripiprazole hydrate obtained in Reference Example 3.

Figure 7 is the powder X-ray diffraction diagram of aripiprazole hydrate obtained in Reference Example 3.

Figure 8 is a schematic representation of the chemical structures of aripiprazole and metabolites thereof. Some of the metabolites may be formed through other possible pathways; for example, DM-1431 could be formed by N-dealkylation of DM-1451 and DM-1459.

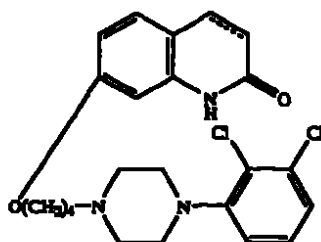
DETAILED DESCRIPTION

10 The pharmaceutical composition of the present invention comprises a first ingredient comprising a carbostyryl derivative active as a dopamine-serotonin system stabilizer and a second ingredient comprising a mood stabilizer, in a pharmaceutically acceptable
15 carrier. The pharmaceutical compositions of the present invention are useful in treating mood disorders, including bipolar disorder and mania.

The pharmaceutical composition: the first ingredient

 The first ingredient comprises a carbostyryl
20 derivative active as a dopamine-serotonin system system stabilizer. Such carbostyryl derivative has activity as an agonist or partial agonist at some serotonin receptors and some dopamine receptors, preferably as an agonist or partial agonist at the serotonin 5HT_{1A}
25 receptor and as an agonist or partial agonist at the dopamine D₂ receptor. Carbostyryl derivatives are

described in U.S. Patent 5,006,528 and U.S. published patent application 2002/0173513A1. In one embodiment of the present invention, the carbostyrl derivatives represented by the following formula (1) are used:

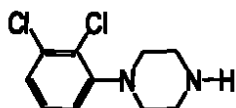


wherein the carbon-carbon bond between 3- and 4-positions in the carbostyrl skeleton is a single or a double bond.

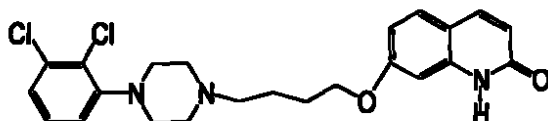
In a preferred embodiment, this activity of the carbostyrl derivative is as an agonist or partial agonist at the 5HT_{1A} receptor and an agonist or partial agonist at the dopamine D₂ receptor subtype. In another preferred embodiment, the carbostyrl derivative to be used as a first component in the present invention is aripiprazole, or a metabolic derivative thereof. Metabolic derivatives of aripiprazole include but are not limited to dehydroaripiprazole, also called OPC-14857. Other metabolic derivatives of aripiprazole include but are not limited to the chemical structures shown in Figure 8 as OPC-14857, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 and DCPD.

Structures and names of aripiprazole metabolites shown in Figure 8 are provided below.

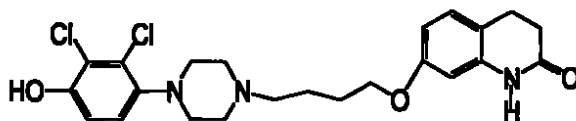
16



DCPP: 1-(2,3-dichlorophenyl)piperazine, and N-2,3-dichlorophenylpiperazine

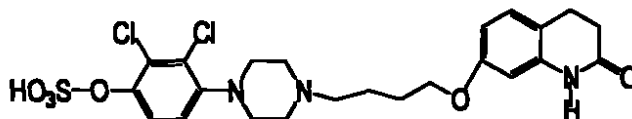


5 DM-14857, OPC-14857: 7-{4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butoxy}-2-(1H)-quinolinone, also called dehydroaripiprazole



DM-1451: 7-{4-[4-(2,3-dichloro-4-hydroxyphenyl)-1-piperazinyl]butoxy}-3,4-dihydro-

10 2-(1H)-quinolinone, and hydroxyaripiprazole

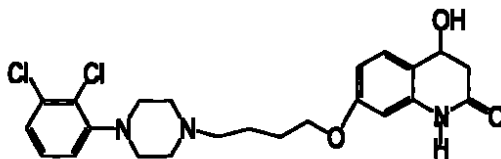


DM-1458: 2,3-dichloro-4-{4-[4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-yloxy)-butyl] -

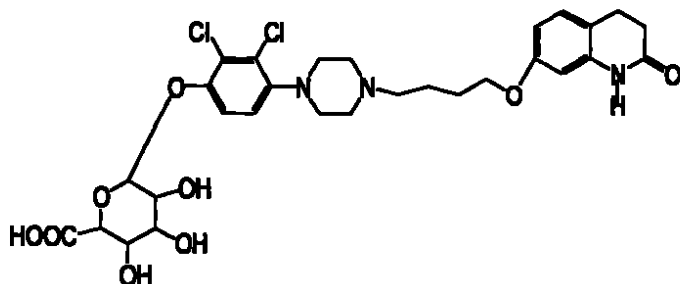
piperazin-1-yl}-phenyl sulfate, and sulfated

15 hydroxyaripiprazole

17



DM-1452: 7-(4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butoxy)-3,4-dihydro-4-hydroxy-2-(1H)-quinolinone, and benzyl hydroxyaripiprazole



5

DM-1454: DM-1454 is the glucuronide of DM-1451. This structure is also know by the following names:

- 1β-(2,3-dichloro-4-{4-[4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-yloxy)-butyl] -
- 10 piperazin-1-yl}-phenoxy)-D-glucopyranuronic acid,
- 1β-(2,3-dichloro-4-{4-[4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-yloxy)-butyl]-piperazin-1-yl}-phenyl-beta)-D-glucopyranosiduronic acid,
- 15 1β-(2,3-dichloro-4-{4-[4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-yloxy)-butyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-beta)-D-Glucuronide,

1 β -(2,3-dichloro-4-{4-[4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-yloxy)-butyl]-piperazin-1-yl}-phenyl-beta)-D-glucuronic acid, and glucuronide aripiprazole.

- 5 All of the aforementioned carbostyryl derivatives may be used as a first component in the practice of the present invention.

Aripiprazole, also called 7-{4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butoxy}-3,4-dihydro-
10 2(1H)-quinolinone, is a carbostyryl compound useful as the effective ingredient 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,
15 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
20 (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 agonist or partial
25 agonist at the dopamine D₂ receptor.

Aripiprazole is an antipsychotic drug having new mechanism of action which is different from that of

other atypical antipsychotic drugs. The available typical and atypical antipsychotic drugs act as antagonists at the dopamine-D₂ receptors. In contrast, aripiprazole acts as a partial agonist at the dopamine
5 D₂ receptor (Ishigooka Jyunya and Inada Ken: RINSHO SEISHIN YAKURI, Vol. 4, pp 1653-1664, (2001); Burris, K. D. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 302, pp 381-389, (2002)). In addition to the partial agonist action at dopamine-D₂ receptors, aripiprazole has
10 activity as a partial agonist at the serotonin 5-HT_{1A} receptor, as well as antagonist action serotonin 5-HT_{2A} receptors. Accordingly, aripiprazole is a drug belonging to new category defined as a dopamine-serotonin system stabilizer (dopamine-serotonin nervous
15 system stabilizer (Burris, K. D. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 302, pp 381-389, 2002; Jordan, S. et al., Eur. J. Pharmacol. 441, pp 137-140, 2002)).

Methods of Preparing Aripiprazole

Aripiprazole and aripiprazole metabolites to
20 be used in the present invention may be any of form, for example, free bases, polymorphisms of every type of crystal, hydrate, salt (acid addition salts, etc.) and the like. Among of these forms, aripiprazole anhydride crystals B is a preferred form.

25 As to method for preparing the aripiprazole anhydride crystals B, for example it is prepared by heating aripiprazole hydrate A as follows.

Aripiprazole Hydrate A

The aripiprazole hydrate A having the physicochemical properties shown in (1) - (5) as follows:

- 5 (1) It has an endothermic curve which is substantially identical to the thermogravimetric/differential thermal analysis (heating rate 5°C/min) endothermic curve shown in Figure 1. Specifically, it is characterized by the
10 appearance of a small peak at about 71°C and a gradual endothermic peak around 60°C to 120°C.
- (2) It has an ¹H-NMR spectrum which is substantially identical to the ¹H-NMR spectrum (DMSO-d₆, TMS) shown in Figure 2. Specifically, it has
15 characteristic peaks at 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 (brt, 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-
20 7.17 ppm (m, 1H), 7.28-7.32 ppm (m, 2H) and 10.00 ppm (s, 1H).
- (3) It has a powder x-ray diffraction spectrum which is substantially identical to the powder
25 x-ray diffraction spectrum shown in Figure 3. Specifically, it has characteristic peaks at 2θ = 12.6°, 15.4°, 17.3°, 18.0°, 18.6°, 22.5° and 24.8°.

(4) It has clear infrared absorption bands at 2951, 2822, 1692, 1577, 1447, 1378, 1187, 963 and 784 cm^{-1} on the IR (KBr) spectrum.

(5) It has a mean particle size of 50 μm or less.

Method for Preparing Aripiprazole Hydrate A

Aripiprazole hydrate A is prepared by milling conventional aripiprazole hydrate. Conventional milling methods can be used to mill conventional aripiprazole hydrate. For example, conventional aripiprazole hydrate can be milled in a milling machine. A widely used milling machine such as an atomizer, pin mill, jet mill or ball mill can be used. Among of these, the atomizer is preferably used.

Regarding the specific milling conditions when using an atomizer, a rotational speed of 5000-15000 rpm could be used for the main axis, for example, with a feed rotation of 10-30 rpm and a screen hole size of 1-5 mm.

The mean particle size of the aripiprazole hydrate A obtained by milling may be normally 50 μm or less, preferably 30 μm or less. Mean particle size can be ascertained by the particle size measuring method described hereinafter.

25 Aripiprazole Anhydride Crystals B

Aripiprazole anhydride crystals B of the

present invention have the physicochemical properties given in (6)-(10) below.

(6) They have an ^1H -NMR spectrum which is substantially identical to the ^1H -NMR spectrum ($\text{DMSO}-d_6$, TMS) shown in Figure 4. Specifically, they have characteristic peaks at 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 (brt, $J = 4.6$ 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) and 10.00 ppm (s, 1H).

(7) They have a powder x-ray diffraction spectrum which is substantially identical to the powder x-ray diffraction spectrum shown in Figure 5. Specifically, they have characteristic peaks at $2\theta = 11.0^\circ$, 16.6° , 19.3° , 20.3° and 22.1° .

(8) They have clear infrared absorption bands at 2945, 2812, 1678, 1627, 1448, 1377, 1173, 960 and 779 cm^{-1} on the IR (KBr) spectrum.

(9) They exhibit an endothermic peak near about 141.5°C in thermogravimetric/differential thermal analysis (heating rate $5^\circ\text{C}/\text{min}$).

(10) They exhibit an endothermic peak near about 140.7°C in differential scanning calorimetry (heating rate $5^\circ\text{C}/\text{min}$).

When the small particle size is required for

solid preparation, such as tablets and other solid dose formulations including for example flash melt formulations, the mean particle size is preferably 50 μm or less.

5 Method for Preparing Aripiprazole Anhydride Crystals B

The aripiprazole anhydride crystals B of the present invention are prepared, for example, by heating the aforementioned aripiprazole hydrate A at 90-125°C. The heating time is generally about 3-50 hours, but
10 cannot be stated unconditionally, because it differs depending on heating temperature. The heating time and heating temperature are inversely related, so that for example when the heating time is longer, then the heating temperature is lower, and when the heating
15 temperature is higher then the heating time is shorter. Specifically, if the heating temperature of aripiprazole hydrate A is 100°C, the heating time may be 18 hours or more, or preferably about 24 hours. If the heating temperature of aripiprazole hydrate A is
20 120°C, on the other hand, the heating time may be about 3 hours. The aripiprazole anhydride crystals B of the present invention can be prepared with certainty by heating aripiprazole hydrate A for about 18 hours at 100°C, and then heating it for about 3 hours at 120°C.
25 The aripiprazole anhydride crystals B of the present invention can also be obtained if the heating time is extended still further, but this method may not be

economical.

When small particle size is not required for the formulation, e.g., when drug substance is being prepared for injectable or oral solution formulations, 5 aripiprazole anhydride crystals B can be also obtained by the following process.

Aripiprazole anhydride crystals B of the present invention are prepared for example by heating conventional aripiprazole anhydride crystals at 90- 10 125°C. The heating time is generally about 3-50 hours, but cannot be stated unconditionally because it differs depending on heating temperature. The heating time and heating temperature are inversely related, so that for example if the heating time is longer, the heating 15 temperature is lower, and if the heating time is shorter, the heating temperature is higher. Specifically, if the heating temperature of the aripiprazole anhydride crystals is 100°C, the heating time may be about 4 hours, and if the heating 20 temperature is 120°C the heating time may be about 3 hours.

Furthermore, aripiprazole anhydride crystals B of the present invention are prepared for example, by heating conventional aripiprazole hydrate at 90-125° C. 25 The heating time is generally about 3-50 hours, but cannot be stated unconditionally because it differs depending on heating temperature. The heating time and heating temperature are inversely related, so that for

example, if the heating time is longer, the heating temperature is lower, and if the heating time is shorter, the heating temperature is higher.

Specifically, if the heating temperature of the
5 aripiprazole hydrate is 100°C, the heating time may be about 24 hours, and if the heating temperature is 120°C the heating time may be about 3 hours.

The aripiprazole anhydride crystals which are the raw material for preparing the aripiprazole
10 anhydride crystals B of the present invention are prepared for example by Method A or B below.

Method A: Process for Preparing Crude Crystals of Aripiprazole

Conventional aripiprazole anhydride crystals
15 are prepared by well-known methods, as described in Example 1 of Japanese Unexamined Patent Publication No. 191256/1990. 7-(4-bromobutoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl, is reacted with 1-(2,3-dichlorophenyl)piperazine and the thus obtained crude aripiprazole crystals are re-
20 crystallized from ethanol.

Method B: Process for Preparing Conventional Aripiprazole Anhydride

The Method B is described in the Proceedings of the 4th Joint Japanese-Korean Symposium on
25 Separation Technology (October 6-8, 1996). The aripiprazole hydrate which is the raw material for

preparing the aripiprazole anhydride crystals B of the present invention is prepared for example by Method C below.

Method C: Method for Preparing Conventional

5 Aripiprazole Hydrate

Aripiprazole hydrate is easily obtained by dissolving the aripiprazole anhydride crystals obtained by Method A above in a hydrous solvent, and heating and then cooling the resulting solution. Using this
10 method, aripiprazole hydrate is precipitated as crystals in the hydrous solvent.

An organic solvent containing water is usually used as the hydrous solvent. The organic solvent may be preferable one which is miscible with
15 water, for example an alcohol such as methanol, ethanol, propanol or isopropanol, a ketone such as acetone, an ether such as tetrahydrofuran, dimethylformamide, or a mixture thereof, ethanol is particularly desirable. The amount of water in the
20 hydrous solvent may be 10-25% by volume of the solvent, or preferably close to 20% by volume.

Aripiprazole can easily form an acid addition salt with a pharmaceutically acceptable acid. As to such acid, for example, an inorganic acid, such as
25 sulfuric acid, nitric acid, hydrochloric acid, phosphoric acid, hydrobromic acid, etc.; an organic acid such as, acetic acid, p-toluenesulfonic acid,

methanesulfonic acid, oxalic acid, maleic acid, fumaric acid, malic acid, tartaric acid, citric acid, benzoic acid, etc. can be exemplified. Similar to aripiprazole of free forms, these acid addition salts can also be
5 used as the active ingredient compounds in the present invention.

The objective compound thus obtained through each one of production steps, is separated from the reaction system by usual separation means, and can be
10 further purified. As to the separation and purification means, for example, distillation method, solvent extraction method, dilution method, re-crystallization method, column chromatography, ion-exchange chromatography, gel chromatography, affinity
15 chromatography, preparative thin-layer chromatography and the like can be exemplified.

The pharmaceutical composition: the second ingredient

In the composition of the present invention, a mood stabilizer is used as the second ingredient.
20 Compounds which function as mood stabilizers can be widely used as the mood stabilizers and are known to one of ordinary skill in the art.

A non-limiting list of mood stabilizers which may be used in the present invention includes, lithium,
25 valproic acid, divalproex sodium, carbamazapine, oxcarbamazapine, zonisamide, lamotragine, topiramate, gabapentin, levetiracetam and clonazepam.

The mood stabilizer may be either in the form of a free base or a salt (an acid addition salt or the like). Further, the mood stabilizer may be either a racemic modifications or R and S enantiomers. The mood stabilizers may be either a single use of one mood stabilizer, and in case of need, two or more of the mood stabilizers may be used in combination. Use of one mood stabilizer is preferred.

The mood stabilizer can easily form an acid addition salt with a pharmaceutically acceptable acid. As to such acid, for example, an inorganic acid, such as sulfuric acid, nitric acid, hydrochloric acid, phosphoric acid, hydrobromic acid, etc.; an organic acid such as, acetic acid, p-toluenesulfonic acid, methanesulfonic acid, oxalic acid, maleic acid, fumaric acid, malic acid, tartaric acid, citric acid, benzoic acid, etc. can be exemplified. Similar to the reuptake inhibitor of free forms, these acid addition salts can also be used as the active ingredient compounds in the present invention.

Among the mood stabilizers, a compound having an acidic group can easily form salt by reacting with a pharmaceutically acceptable basic compound. As to such basic compound, a metal hydroxide, for example, sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium hydroxide, calcium hydroxide and the like; an alkali metal carbonate or bicarbonate, for example sodium carbonate, potassium carbonate, sodium hydrogencarbonate,

potassium hydrogencarbonate and the like; a metal alcoholate, for example sodium methyllate, potassium ethyllate and the like can be exemplified.

The thus obtained salt form of mood
5 stabilizer is separated from the reaction system by usual separation means, and can be further purified. As to the separation and purification means, for example, distillation method, solvent extraction method, dilution method, recrystallization method,
10 column chromatography, ion-exchange chromatography, gel chromatography, affinity chromatography, preparative thin-layer chromatography and the like can be exemplified.

Combination of the first ingredient with the second
15 ingredient

As to pharmaceutical compositions comprising a combination of carbostyryl derivatives with activity as dopamine-serotonin stabilizers, and mood stabilizers, non-limiting examples of aripiprazole and
20 dehydroaripiprazole are described herein. It is to be understood that the present invention also comprises a combination of carbostyryl derivatives with activity as dopamine-serotonin stabilizers, and mood stabilizers, wherein the carbostyryl derivatives are other
25 metabolites of aripiprazole described herein.

When aripiprazole is combined with at least one mood stabilizer, the following are non-limiting

examples of such combinations: aripiprazole/lithium, aripiprazole/valproic acid, aripiprazole/divalproex sodium, aripiprazole/carbamazapine, aripiprazole/oxcarbamazapine, aripiprazole/zonisamide, 5 aripiprazole/lamotragine, aripiprazole/topiramate, aripiprazole/gabapentin, aripiprazole/levetiracetam and aripiprazole/clonazepam. Among these combinations, the following are particularly preferable: aripiprazole/carbamazapine, 10 aripiprazole/oxcarbamazapine, aripiprazole/zonisamide, aripiprazole/lamotragine, aripiprazole/topiramate, aripiprazole/gabapentin, aripiprazole/levetiracetam and aripiprazole/clonazepam. The pharmaceutical composition comprising the above preferable combination 15 possesses excellent efficacy. Therefore such composition has fewer side-effects and an excellent safety profile.

In another embodiment of the present invention, aripiprazole, or a metabolite thereof may be 20 combined with more than one mood stabilizer. Metabolites of aripiprazole that may be used in the present invention include, but are not limited to, OPC-14857, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 and DCPD as shown in Figure 8. Any one of these metabolites may be 25 used in the present invention. The following sentences describe a combination of dehydroaripiprazole with specific mood stabilizers, however it is to be understood that any one of DM-1458, DM-1451, DM-1452,

DM-1454 or DCPD, as shown in Figure 8, could be substituted for dehydroaripiprazole in these disclosed combinations. Dehydroaripiprazole (also called OPC-14857 in Figure 8) is a preferred metabolite of

5 aripiprazole. As to the combination of dehydroaripiprazole with one or more mood stabilizers, the following are non-limiting examples of such combinations: dehydroaripiprazole/lithium, dehydroaripiprazole/valproic acid,

10 dehydroaripiprazole/divalproex sodium, dehydroaripiprazole/carbamazapine, dehydroaripiprazole/oxcarbamazapine, dehydroaripiprazole/zonisamide, dehydroaripiprazole/lamotragine,

15 dehydroaripiprazole/topiramate, dehydroaripiprazole/gabapentin, dehydroaripiprazole/levetiracetam and dehydroaripiprazole/clonazepam. Among these combinations, the following are particularly

20 preferable: dehydroaripiprazole/carbamazapine, dehydroaripiprazole/oxcarbamazapine, dehydroaripiprazole/zonisamide, dehydroaripiprazole/lamotragine, dehydroaripiprazole/topiramate,

25 dehydroaripiprazole/gabapentin, dehydroaripiprazole/levetiracetam and dehydroaripiprazole/clonazepam. The pharmaceutical composition comprising the above preferable combination

possesses excellent efficacy. Therefore such composition has fewer side-effects and an excellent safety profile.

Method of Treating a Mood Disorder, Especially Bipolar

5 Disorder or Mania

Patients with mood disorders may be treated with the compositions of the present invention. Such mood disorders include but are not limited to bipolar disorder, bipolar disorder I, bipolar disorder II,
10 bipolar disorder with and without psychotic features, mania, acute mania, bipolar depression or mixed episodes. Preferred disorders treated with the method and compositions of the present invention are bipolar disorder and mania. Treatment comprises administration
15 of the compositions of the present invention to a patient with a mood disorder such as bipolar disorder or mania, with or without psychotic features, in an amount and dose regimen effective to treat the mood disorder. The present invention includes treatment of
20 mood disorders wherein both the carbostyryl derivative with the previously stated activity and the mood stabilizer are combined together with a pharmaceutically acceptable carrier in a composition. The present invention further includes treatment of
25 mood disorders wherein both the carbostyryl derivative with the previously stated activity is combined with a pharmaceutically acceptable carrier in one composition,

the mood stabilizer is combined with a pharmaceutically acceptable carrier in a second composition, and the two compositions are administered at the same or different times to provide the desired treatment.

5 Dosage

Dosage of the drug used in the present invention is decided by considering the properties of each constituting drug to be combined, the properties of drugs after combination and symptoms of the patient.

10 As stated above, the carbostyryl derivatives and mood stabilizers may be administered separately and not combined in one composition. General outlines of the dosage are provided in the following guidelines.

Aripiprazole or a metabolite, such as
15 dehydroaripiprazole, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 or DCPD: generally about 0.1 to about 100 mg/once a day (or about 0.05 to about 50 mg/twice a day), preferably about 1 to about 30 mg/once a day (or about 0.5 to about 15 mg/twice a day).

20 The aripiprazole, or metabolite thereof, may be combined with at least one of any of the following mood stabilizers at the dose ranges indicated, or administered separately:

Lithium: generally about 300 to about
25 2400 mg/day, 300 mg to 1200 mg twice per day, preferably until the plasma lithium concentration is about 0.8-1.2 mmol/L.

Valproic acid: generally about 750 mg to 2000 mg/day, or 10 to 20 mg/kg/day.

Divalproex sodium: generally about 500 to 2500 mg/day.

5 Carbamazepine: generally about 100 to 1000 mg/day, preferably until plasma levels reach between about 6.0 to 9.0 mg/L.

Oxcarbamazepine: generally about 600 to 2100 mg/day.

10 Zonisamide: generally about 100 to 500 mg/day.

Lamotragine: generally about 50 to 500 mg/day, preferably 100 to 400 mg/day.

Topiramate: generally, about 25 to about 15 500 mg/day.

Gabapentin: generally, about 600 to 2400 mg/once a day.

Levetiracetam: generally, about 250 to about 3000 mg/day.

20 Clonazepam: generally, about 0.1 to 60 mg/day.

Generally, the weight ratio of the first ingredient to the second ingredient is selected in accordance with the above-mentioned guideline. As to 25 the ratio of the first ingredient and the second ingredient, if the first ingredient is about 1 part by weight of the former, the second ingredient is used at about 0.01 to about 500 parts by weight, preferably

about 0.1 to about 100 parts by weight.

Pharmaceutically Acceptable Carriers

Pharmaceutically acceptable carriers include diluents and excipients generally used in pharmaceutical preparations, such as fillers, extenders, binders, moisturizers, disintegrators, surfactant, and lubricants.

The pharmaceutical composition of the present invention may be formulated as an ordinary pharmaceutical preparation, for example in the form of tablets, flash melt tablets, pills, powder, liquid, suspension, emulsion, granules, capsules, suppositories or injection (liquid, suspension, etc.), troches, intranasal spray percutaneous patch and the like.

In case of shaping to tablet formulation, a wide variety of carriers that are known in this field can be used. Examples include lactose, saccharose, sodium chloride, glucose, urea, starch, xylitol, mannitol, erythritol, sorbitol, calcium carbonate, kaolin, crystalline cellulose, silic acid and other excipients; water, ethanol, propanol, simple syrup, glucose solution, starch solution, gelatin solution, carboxymethyl cellulose, shellac, methyl cellulose, potassium phosphate, polyvinyl pyrrolidone and other binders; dried starch, sodium alginate, agar powder, laminaran powder, sodium hydrogencarbonate, calcium carbonate, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters,

sodium lauryl sulfate, stearic acid monoglyceride, starch, lactose and other disintegrators; white sugar, stearin, cacao butter, hydrogenated oil and other disintegration inhibitors; quaternary ammonium salt, 5 sodium lauryl sulfate and other absorption accelerator; glycerine, starch and other moisture retainers; starch, lactose, kaolin, bentonite, colloidal silic acid and other adsorbents; and refined talc, stearate, boric acid powder, polyethylene glycol and other lubricants 10 and the like. Tablets can also be formulated if necessary as tablets with ordinary coatings, such as sugar-coated tablets, gelatin-coated tablets, enteric coated tablets and film coated tablets, as well as double tablets and multilayered tablets.

15 In case of shaping to pills, a wide variety of carriers that are known in this field can be used. Examples include glucose, lactose, starch, cacao butter, hardened vegetable oil, kaolin, talc and other excipients; gum arabic powder, traganth powder, 20 gelatin, ethanol and other binders; and laminaran, agar and other disintegrators and the like.

 In case of shaping to a suppository formulation, a wide variety of carriers that are known in the field can be used. Examples include 25 polyethylene glycol, cacao butter, higher alcohol, esters of higher alcohol, gelatin semi-synthetic glyceride and the like.

 Capsules are prepared according to ordinary

methods by mixing aripiprazole anhydride crystals as the first ingredient and the second ingredient, and the various carriers described above and packing them in hard gelatin capsules, soft capsules

5 hydroxypropylmethyl cellulose capsules (HPMC capsules) and the like.

In addition, colorants, preservatives, perfumes, flavorings, sweeteners and the like as well as other drugs may be contained in the pharmaceutical
10 composition.

The amounts of the first ingredient and the second ingredient to be contained in the pharmaceutical composition of the present invention are suitably selected from a wide range depending on the diseases to
15 be treated. Generally, about 1 to 70 parts by weight, preferably about 1 to 30 parts by weight of the first ingredient and the second ingredient are combined in the total amount on the basis of the pharmaceutical composition.

20 The methods for administration of the pharmaceutical composition of the present invention are not specifically restricted. The composition is administered depending on each type of preparation form, and the age, gender and other condition of the
25 patient (degree and conditions of the disease, etc.). For example, tablets, pills, liquids, suspensions, emulsions, granules and capsules are administered orally. In case of injection preparation, it is

administered intravenously either singly or mixed with a common auxiliary liquid such as solutions of glucose or amino acid. Further, if necessary, the injection preparation is singly administered intradermally, 5 subcutaneously or intraperitoneally. In case of a suppository, it is administered intrarectally.

Administration forms of the pharmaceutical composition of the present invention may be any type by which the effective levels of both aripiprazole and 10 mood stabilizers can be provided in vivo at the same time. In one embodiment, aripiprazole together with a mood stabilizer are contained in one pharmaceutical composition and this composition may be administered. On the other hand, each one of aripiprazole and a mood 15 stabilizer are contained individually in a pharmaceutical preparation respectively, and each one of these preparations may be administered at the same or at different times.

Dosage of the pharmaceutical composition of 20 the present invention for treating and improving mood disorders may be used relatively in a small amount, because the composition possesses excellent efficacy. Therefore the composition has fewer side-effects and an excellent safety profile.

25 The pharmaceutical composition of the present invention can be manifest in a wide range of neurotransmission accommodation actions. As a result, the composition of the present invention establishes

pseudo-homeostatic dopaminergic and serotonergic neurotransmission (as a result of partial agonism), which, as a result of neuropathophysiological processes has ceased to function normally. The mood disorders
5 which can be treated by the pharmaceutical composition of the present invention includes the mood disorders classified in "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders" Fourth Edition (DSM-IV) published by the American Psychiatric Association. These mood
10 disorders include, for example, bipolar disorder such as bipolar disorder I or II, bipolar disorder with or without psychotic features, mania, acute mania, bipolar depression or mixed episodes.

In addition, the pharmaceutical composition
15 of the present invention is effective on schizophrenia and other psychotic disorders. These disorders include, for example, depressive disorders such as major depressive disorder, endogenous depression, melancholia, depression in combination with psychotic
20 episodes, refractory depression, dementia of the Alzheimer's disease with depressive symptoms, Parkinson's disease with depressive symptoms, senile dementia, mood disorder associated with cerebral blood vessels, mood disorder following head injury and the
25 like; anxiety disorders such as panic disorder, obsessive-compulsive disorder, generalized anxiety disorder, posttraumatic stress disorder, social phobia, specific phobia and the like; eating disorders;

sleep disorders; adjustment disorders; personality disorders; mental retardations; learning disorders; pervasive developmental disorders; attention-deficit and disruptive behavior disorders; tic disorders; 5 delirium; dementia; amnesic disorders; other cognitive disorders; alcohol-related disorders; amphetamine-related disorders; cocaine-related disorders; nicotine-related disorders; sedative-, hypnotic-, or anxiolytic-related disorders; sexual and gender identity 10 disorders. These disorders are classified in "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders" Fourth Edition (DSM-IV) published by the American Psychiatric Association.

The present invention will be explained more 15 in detail by illustrating Reference Examples, Example and Formulation Sample Examples. First, analytical methods are explained.

Analytical Methods

(1) The ^1H -NMR spectrum was measured in DMSO- 20 d_6 by using TMS as the standard.

(2) Powder X-ray Diffraction

By using RAD-2B diffraction meter manufactured by Rigaku Denki, the powder x-ray diffraction pattern was measured at room temperature by 25 using a Cu Ka filled tube (35 kV 20mA) as the x-ray source with a wide-angle goniometer, a 1° scattering

slit, an 0.15 mm light-intercepting slit, a graphite secondary monochromator and a scintillation counter. Data collection was done in 2 θ continuous scan mode at a scan speed of 5°/minute in scan steps of 0.02° in the range of 3° to 40°.

(3) The IR spectrum was measured by the KBr method.

(4) Thermogravimetric/Differential Thermal Analysis

10 Thermogravimetric/differential thermal analysis was measured by using SSC 5200 control unit and TG/DTA 220 simultaneous differential thermal/thermogravimetric measuring unit manufactured by Seiko Corp. Samples (5 - 10 mg) were placed in open
15 aluminum pans and heated at from 20°C to 200°C in a dry nitrogen atmosphere at a heating rate of 5°C/minute. α -Alumina was used as the standard substance.

(5) Differential Scanning Calorimetry

Thermogravimetric/differential thermal
20 analysis was measured by using SSC 5200 control unit and DSC 220C differential scanning calorimeter manufactured by Seiko Corp. Samples (5 - 10 mg) were placed in crimped aluminum pans and heated from 20°C to 200°C in a dry nitrogen atmosphere at a heating rate of
25 5°C/minute. α -Alumina was used as the standard substance.

(6) Particle Size Measurement

The particles (0.1 g) to be measured were

suspended in a 20 ml n-hexane solution of 0.5 g soy lecithin, and particle size was manufactured by using a size distribution measuring meter (Microtrack HRA, manufactured by Microtrack Co.).

5 Reference Example 1

7-(4-Chlorobutoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl (19.4 g) and monohydrochloride 16.2 g of 1-(2,3-dichlorophenyl) piperadine 1 hydrochloride were added to a solution of 8.39 g of potassium carbonate dissolved in 140 ml of water, and refluxed for 3 hours under agitation. After the reaction was complete, the mixture was cooled and the precipitated crystals collected by filtration. These crystals were dissolved in 350 ml of ethyl acetate, and about 210 ml of water/ethyl acetate azeotrope was removed under reflux. The remaining solution was cooled, and the precipitated crystals were collected by filtration. The resulting crystals were dried at 60°C for 14 hours to obtain 20.4 g (74.2%) of crude product of aripiprazole.

20 The crude product of aripiprazole (30 g) obtained above was re-crystallized from 450 ml of ethanol according to the methods described in Japanese Unexamined Patent Publication No. 191256/1990, and the resulting crystals were dried at 80°C for 40 hours to obtain aripiprazole anhydride crystals. The yield was 29.4 g (98.0%).

The melting point (mp) of these aripiprazole

anhydride crystals was 140°C, which is identical to the melting point of the aripiprazole anhydride crystals described in Japanese Unexamined Patent Publication No. 191256/1990.

5 Reference Example 2

The crude product of aripiprazole (6930 g) obtained in Reference Example 1 was heat dissolved by heating in 138 liters of hydrous ethanol (water content 20% by volume) according to the method presented at the
10 4th Joint Japanese-Korean Symposium on Separation Technology, the solution was gradually (2-3 hours) cooled to room temperature, and then was chilled to near 0°C. The precipitated crystals were collected by filtration, about 7200 g of aripiprazole hydrate (wet-
15 state).

The wet-state aripiprazole hydrate crystals obtained above were dried at 80°C for 30 hours to obtain 6480 g (93.5%) of aripiprazole hydrate crystals. The melting point (mp) of these crystals was 139.5°C.

20 The water content of the crystals were confirmed by the Karl Fischer method, the moisture value was 0.03%, thus the crystals were confirmed as anhydrous product.

Reference Example 3

25 The aripiprazole hydrate (820 g) in wet state obtained from Reference Example 2 was dried at 50°C for

2 hours to obtain 780 g of aripiprazole hydrate crystals. The moisture value of the crystals had a moisture value was 3.82% measured according to the Karl Fischer method. As shown in Figure 6,

5 thermogravimetric/differential thermal analysis revealed endothermic peaks at 75.0, 123.5 and 140.5°C. Because dehydration began near at 70°C, there was no clear melting point (mp) was observed.

As shown in Figure 7, the powder x-ray
10 diffraction spectrum of aripiprazole hydrate obtained by this method exhibited characteristic peaks at $2\theta = 12.6^\circ, 15.1^\circ, 17.4^\circ, 18.2^\circ, 18.7^\circ, 24.8^\circ$ and 27.5° .

The powder x-ray diffraction spectrum of this aripiprazole hydrate was identical to the powder x-ray
15 diffraction spectrum of aripiprazole hydrate presented at the 4th Joint Japanese-Korean Symposium on Isolation Technology.

Reference Example 4

The aripiprazole hydrate crystals (500.3 g)
20 obtained in Reference Example 3 were milled by using a sample mill (small size atomizer). The main axis rotation rate was set to 12,000 rpm and the feed rotation rate to 17 rpm, and a 1.0 mm herringbone screen was used. Milling was finished in 3 minutes,
25 and obtained 474.6 g (94.9%) of aripiprazole hydrate A.

The aripiprazole hydrate A (powder) obtained in this way had a mean particle size of 20-25 μm . The

melting point (mp) was undetermined because dehydration was observed beginning near at 70°C.

The aripiprazole hydrate A (powder) obtained above exhibited an ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, TMS) spectrum which was substantially identical to the ^1H -NMR spectrum shown in Figure 2. Specifically, it had characteristic peaks at 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 (brt, $J = 4.6$ 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) and 10.00 ppm (s, 1H).

The aripiprazole hydrate A (powder) obtained above had a powder x-ray diffraction spectrum which was substantially identical to the powder x-ray diffraction spectrum shown in Figure 3. Specifically, it had characteristic peaks at $2\theta = 12.6^\circ$, 15.4° , 17.3° , 18.0° , 18.6° , 22.5° and 24.8° . This pattern is different from the powder x-ray spectrum of unmilled Aripiprazole hydrate shown in Figure 7.

The aripiprazole hydrate A (powder) obtained above had infrared absorption bands at 2951, 2822, 1692, 1577, 1447, 1378, 1187, 963 and 784 cm^{-1} on the IR (KBr) spectrum.

As shown in Figure 1, the aripiprazole hydrate A (powder) obtained above had a weak peak at 71.3°C in thermogravimetric/differential thermal

analysis and a broad endothermic peak (weight loss observed corresponding to one molecule of water) between 60-120°C which was clearly different from the endothermic curve of unmilled aripiprazole hydrate (see 5 Figure 6).

It will be appreciated that other embodiments and uses will be apparent to those skilled in the art and that the invention is not limited to these specific illustrative examples.

10 Example 1

The aripiprazole hydrate A (powder) (44.29 kg) obtained in the Reference Examples was dried at 100°C for 24 hours by using a hot air dryer and further heated at 120°C for 3 hours, to obtain 42.46 kg (yield; 15 99.3 %) of aripiprazole anhydride Crystals B. These aripiprazole anhydride crystals B had a melting point (mp) of 139.7°C.

The aripiprazole anhydride crystals B obtained above had an ¹H-NMR spectrum (DMSO-d₆, TMS) 20 which was substantially identical to the ¹H-NMR spectrum shown in Figure 4. Specifically, they had characteristic peaks at 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 25 (brt, 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) and 10.00 ppm (s, 1H).

The aripiprazole anhydride crystals B obtained above had a powder x-ray diffraction spectrum which was substantially the identical to the powder x-ray diffraction spectrum shown in Figure 5. Specifically, they had characteristic peaks at $2\theta = 11.0^\circ$, 16.6° , 19.3° , 20.3° and 22.1° .

The aripiprazole anhydride crystals B obtained above had remarkable infrared absorption bands at 2945, 2812, 1678, 1627, 1448, 1377, 1173, 960 and 779 cm^{-1} on the IR (KBr) spectrum. The aripiprazole anhydride crystals B obtained above exhibited an endothermic peak near about at 141.5°C in thermogravimetric/differential thermal analysis. The aripiprazole anhydride crystals B obtained above exhibited an endothermic peak near about at 140.7°C in differential scanning calorimetry.

Example 2

20 Receptor Binding at the 5HT_{1A} Receptor

1. Materials and Methods

1.1 Test Compound

7-(4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)-1-piperazinyl]-butoxy-3,4-dihydrocarbostyryl (aripiprazole) was used as test compound.

1.2 Reference Compounds

Serotonin (5-HT) and WAY-100635 (N-[2-[4-(2-

methoxyphenyl)-1-piperazinyl]ethyl]-N-(2-pyridyl)-cyclohexanecarboxamide, a 5-HT_{1A} receptor antagonist, manufactured by RBI (Natick, Mass.) were used as reference compounds.

5 1.3 Vehicle

Dimethyl sulfoxide (DMSO) manufactured by Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.) was used as vehicle.

1.4 Preparation of Test and Reference Compounds

10 Test compound was dissolved in 100% dimethyl sulfoxide (DMSO) to yield 100 µM stock solutions (final concentration of DMSO in all tubes containing test compound was 1%, v/v). All other reference compounds were prepared by the same method using double-distilled
15 water rather than DMSO.

1.5 Experimental Procedure for the [³⁵S]GTPγS Binding Assay

Test and reference compounds were studied in triplicate at 10 different concentrations (0.01, 0.1, 20 1, 5, 10, 50, 100, 1000, 10000 and 50000 nM) for their effects upon basal [³⁵S]GTPγS binding to h5-HT_{1A} CHO cell membranes. Reactions were performed in 5 ml glass test tubes containing 8 µl of test/reference drug mixed with 792 µl of buffer (25 mM Tris HCl, 50 mM NaCl, 5 mM
25 MgCl₂, 0.1 mM EGTA, pH=7.4) containing GDP (1 µM), [³⁵S]GTPS (0.1 nM) and h5-HT_{1A} CHO cell membranes (10 µg protein/reaction; NEN Life Science Products, Boston, Mass.; catalog #CRM035, lot #501-60024, GenBank #

X13556). Reactions proceeded for 60 min at room temperature and were terminated by rapid filtration through Whatman GF/B filter paper, using a Brandel harvester and 4x3 ml ice-cold buffer washes. S

5 radioactivity bound to the filter paper was measured using liquid scintillation counting (1272 Clinigamma, LKB/Wallach).

1.6 Experimental Procedure to Determine the Binding Affinity of the Test compound Aripiprazole at the h5-

10 HT_{1A} Receptor

Test compound was studied in triplicate at 10 different concentrations (0.01, 0.1, 1, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000 and 10000 nM) to determine its displacement of [³H]8-OH-DPAT (1 nM; NEN Life Sciences; catalog #NET 929, lot #3406035, Specific Activity =124.9 Ci/mmol) binding to h5-HT_{1A} receptors in CHO cell membranes (15-20 µg protein; NEN Life Science Products, catalog #CRM035, lot #501-60024). Membranes (396 µl) were incubated in 5 ml glass tubes containing [³H]8-OH-DPAT (396 µl), test compound or vehicle (8 µl) and buffer A (50 mM Tris.HCl, 10 mM MgSO₄, 0.5 mM EDTA, 0.1% (w/v) ascorbic acid, pH =7.4). All assays proceeded for 60 min at room temperature and were terminated by rapid filtration through Whatman GF/B filter paper (presoaked in buffer B; 50 mM Tris.HCl, pH=7.4), using a Brandel harvester and 4x1 ml ice-cold washes with buffer B. Non-specific binding was determined in the presence of 10 µM (+)8-OH-DPAT.

1.7 Parameters Determined

Serotonin (5-HT) is a full 5-HT_{1A} receptor agonist which stimulates increases in basal [³⁵S]GTPγS binding to h5-HT_{1A} receptors in recombinant CHO cell membranes. The test compound was studied at 10 concentrations to determine effects upon basal [³⁵S]GTPγS binding relative to that produced by 10 μM 5-HT. The relative potency (EC₅₀, 95% confidence interval) and intrinsic agonist activity (% of E_{max} for 10 μM 5-HT) was calculated for each compound by computerized non-linear regression analysis of complete concentration-effect data. The binding affinity of test compound at the h5-HT_{1A} receptor was determined by its ability to prevent [³H]8-OH-DPAT binding to CHO cell membranes that express this receptor. Non-linear regression analysis of the competition binding data was used to calculate an inhibition constant (IC₅₀, 95% confidence interval), which is the concentration of test compound that occupies half of the h5-HT_{1A} sites specifically bound by [³H]8-OH-DPAT. The affinity of h5-HT_{1A} receptors for test compound (K_i, 95% confidence interval) was calculated by the equation, $K_i = (IC_{50}) / (1 + ([^3H]8-OH-DPAT) / K_d)$, where the K_d for [³H]8-OH-DPAT at h5-HT_{1A} = 0.69 nM (NEN Life Sciences). All estimates of drug binding affinity, potency and intrinsic efficacy at the h5-HT_{1A} receptor were calculated using GraphPad Prism version 3.00 for Windows (GraphPad Software, San Diego, Calif.).

2. Results

The test compound and 5-HT produced concentration-dependent increases above basal [^{35} S]GTPyS binding. 1% DMSO tested alone had no effect upon basal or drug-induced [^{35} S]GTPyS binding.

The test compound (EC_{50} =2.12 nM), 5-HT (EC_{50} =3.67 nM), potently stimulated basal [^{35} S]GTPyS binding. Potency and intrinsic agonist efficacy estimates were derived by non-linear regression analysis with correlation coefficients (r^2)>0.98 in each case (Table 1). The test compound exerted partial agonist efficacies in the 65-70% range. WAY-100635 produced no significant change (unpaired Student's t-test) in basal [^{35} S]GTPyS binding at all concentrations tested (Table 1). WAY-100635 did, however, completely inhibit the effects of 5-HT and test compound upon [^{35} S]GTPyS binding to h5-HT $_{1A}$ receptors in CHO cell membranes (Table 2). Tables 1 and 2 are shown below.

The test compound demonstrated high affinity binding to h5-HT $_{1A}$ receptors in CHO cell membranes (IC_{50} 4.03 nM, 95% confidence interval=2.67 to 6.08 nM; K_i =1.65 nM, 95% confidence interval=1.09 to 2.48.

Table 1

Potency (EC ₅₀) and Intrinsic Agonist Efficacy (E _{max}) of Test compound and Reference Drugs in a h5-HT _{1A} [³⁵ S]GTPγS CHO-cell Membrane Binding Assay.			
Drug	EC ₅₀ , nM (95% Confidence Interval)	E _{max} (% ± SEM)	Goodness of Fit (r ²)
Test Compound	2.12 (0.87 to 5.16)	68.13 ± 3.16	0.986
5-HT	3.67 (1.56 to 8.63)	98.35 ± 4.47	0.986
WAY-100635	-----	-----	-----

Table 2

Inhibitory Potency (IC ₅₀) of WAY-100635 versus 1 μM Concentration of 5-HT and Test compound in a h5-HT _{1A} [³⁵ S]GTPγS CHO-cell Membrane Binding Assay.		
Drug Combination	WAY-100635 Inhibition Potency, IC ₅₀ , nM (95% Confidence Interval)	Goodness of Fit (r ²)
5-HT + WAY-100635	217.1 (127.4 to 369.7)	0.988
Test Compound + WAY-100635	392.2 (224.1 to 686.2)	0.989

Example 3

Formulation Examples

5 Several non-limiting formulation examples of aripiprazole or dehydroaripiprazole with mood stabilizers are presented below.

53

Formulation Sample Example 1

	Aripiprazole Anhydride Crystals B	5 mg
	Lithium	600 mg
	Starch	131 mg
5	Magnesium stearate	4 mg
	<u>Lactose</u>	<u>60 mg</u>
	Total	800 mg

According to a preparation method which is well-known to a person having an ordinary skill in the art, the tablet containing the above mentioned formulation is prepared.

Formulation Sample Example 2

	Aripiprazole Anhydride Crystals B	5 mg
	Valproic Acid	1000 mg
15	Starch	131 mg
	Magnesium stearate	4 mg
	<u>Lactose</u>	<u>60 mg</u>
	Total	1200 mg

According to a common method, the tablet containing the above mentioned formulation is prepared.

Formulation Sample Example 3

	Aripiprazole Anhydride Crystals B	5 mg
	Divalproex sodium	750 mg
	Starch	131 mg
25	Magnesium stearate	4 mg
	<u>Lactose</u>	<u>60 mg</u>
	Total	950 mg

According to a common method, the tablet

containing the above mentioned formulation is prepared.

Formulation Sample Example 4

	Aripiprazole Anhydride Crystals B	5 mg
	Carbamazepine	500 mg
5	Starch	131 mg
	Magnesium stearate	4 mg
	<u>Lactose</u>	<u>60 mg</u>
	Total	700 mg

According to a common method, the tablet
10 containing the above mentioned formulation is prepared.

Formulation Sample Example 5

	Aripiprazole Anhydride Crystals B	5 mg
	Oxcarbamazepine	800 mg
	Starch	131 mg
15	Magnesium stearate	4 mg
	<u>Lactose</u>	<u>60 mg</u>
	Total	1000 mg

According to a common method, the tablet
containing the above mentioned formulation is prepared.

20 Formulation Sample Example 6

	Aripiprazole Anhydride Crystals B	5 mg
	Zonisamide	300 mg
	Starch	131 mg
	Magnesium stearate	4 mg
25	<u>Lactose</u>	<u>60 mg</u>
	Total	500 mg

According to a common method, the tablet

containing the above mentioned formulation is prepared.

Formulation Sample Example 7

	Aripiprazole Anhydride Crystals B	5 mg
	Lamotragine	250 mg
5	Starch	131 mg
	Magnesium stearate	4 mg
	<u>Lactose</u>	<u>60 mg</u>
	Total	450 mg

According to a common method, the tablet
10 containing the above mentioned formulation is prepared.

Formulation Sample Example 8

	Aripiprazole Anhydride Crystals B	5 mg
	Topiramate	250 mg
	Starch	131 mg
15	Magnesium stearate	4 mg
	<u>Lactose</u>	<u>60 mg</u>
	Total	450 mg

According to a common method, the tablet
containing the above mentioned formulation is prepared.

20 Formulation Sample Example 9

	Aripiprazole Anhydride Crystals B	5 mg
	Gabapentin	800 mg
	Starch	131 mg
	Magnesium stearate	4 mg
25	<u>Lactose</u>	<u>60 mg</u>
	Total	1000 mg

According to a common method, the tablet

containing the above mentioned formulation is prepared.

Formulation Sample Example 10

	Aripiprazole Anhydride Crystals B	5 mg
	Levetiracetam	600 mg
5	Starch	131 mg
	Magnesium stearate	4 mg
	<u>Lactose</u>	<u>60 mg</u>
	Total	800 mg

According to a common method, the tablet
10 containing the above mentioned formulation is prepared.

Several non-limiting formulation examples of
dehydroaripiprazole and mood stabilizers are presented
below. It is to be understood that any one of DM-1458,
DM-1451, DM-1452, DM-1454 or DCPD, as shown in Figure
15 8, could be substituted for dehydroaripiprazole in
these disclosed formulations.

Formulation Sample Example 11

	Dehydroaripiprazole	5 mg
	Lithium	600 mg
20	Starch	131 mg
	Magnesium stearate	4 mg
	<u>Lactose</u>	<u>60 mg</u>
	Total	800 mg

According to a preparation method which is
25 well-known to a person having an ordinary skill in the
art, the tablet containing the above mentioned
formulation is prepared.

Formulation Sample Example 12

	Dehydroaripiprazole	5 mg
	Valproic Acid	1000 mg
	Starch	131 mg
5	Magnesium stearate	4 mg
	<u>Lactose</u>	<u>60 mg</u>
	Total	1200 mg

According to a common method, the tablet containing the above mentioned formulation is prepared.

10 Formulation Sample Example 13

	Dehydroaripiprazole	5 mg
	Divalproex sodium	750 mg
	Starch	131 mg
	Magnesium stearate	4 mg
15	<u>Lactose</u>	<u>60 mg</u>
	Total	950 mg

According to a common method, the tablet containing the above mentioned formulation is prepared.

Formulation Sample Example 14

20	Dehydroaripiprazole	5 mg
	Carbamazepine	500 mg
	Starch	131 mg
	Magnesium stearate	4 mg
	<u>Lactose</u>	<u>60 mg</u>
25	Total	700 mg

According to a common method, the tablet containing the above mentioned formulation is prepared.

Formulation Sample Example 15

	Dehydroaripiprazole	5 mg
	Oxcarbamazepine	800 mg
	Starch	131 mg
5	Magnesium stearate	4 mg
	<u>Lactose</u>	<u>60 mg</u>
	Total	1000 mg

According to a common method, the tablet containing the above mentioned formulation is prepared.

10 Formulation Sample Example 16

	Dehydroaripiprazole	5 mg
	Zonisamide	300 mg
	Starch	131 mg
	Magnesium stearate	4 mg
15	<u>Lactose</u>	<u>60 mg</u>
	Total	500 mg

According to a common method, the tablet containing the above mentioned formulation is prepared.

Formulation Sample Example 17

20	Dehydroaripiprazole	5 mg
	Lamotragine	250 mg
	Starch	131 mg
	Magnesium stearate	4 mg
	<u>Lactose</u>	<u>60 mg</u>
25	Total	450 mg

According to a common method, the tablet containing the above mentioned formulation is prepared.

Formulation Sample Example 18

	Dehydroaripiprazole	5 mg
	Topiramate	250 mg
	Starch	131 mg
5	Magnesium stearate	4 mg
	<u>Lactose</u>	<u>60 mg</u>
	Total	450 mg

According to a common method, the tablet containing the above mentioned formulation is prepared.

10 Formulation Sample Example 19

	Dehydroaripiprazole	5 mg
	Gabapentin	800 mg
	Starch	131 mg
	Magnesium stearate	4 mg
15	<u>Lactose</u>	<u>60 mg</u>
	Total	1000 mg

According to a common method, the tablet containing the above mentioned formulation is prepared.

Formulation Sample Example 20

20	Dehydroaripiprazole	5 mg
	Levetiracetam	600 mg
	Starch	131 mg
	Magnesium stearate	4 mg
	<u>Lactose</u>	<u>60 mg</u>
25	Total	800 mg

According to a common method, the tablet containing the above mentioned formulation is prepared.

Formulation Sample Example 21

	Aripiprazole Anhydride Crystals B	5 mg
	clonazepam	600 mg
	Starch	131 mg
5	Magnesium stearate	4 mg
	<u>Lactose</u>	<u>60 mg</u>
	Total	800 mg

According to a common method, the tablet containing the above mentioned formulation is prepared.

10 Formulation Sample Example 22

	Dehydroaripiprazole	5 mg
	clonazepam	600 mg
	Starch	131 mg
	Magnesium stearate	4 mg
15	<u>Lactose</u>	<u>60 mg</u>
	Total	800 mg

According to a common method, the tablet containing the above mentioned formulation is prepared.

Example 4

- 20 Method of Treatment of Patients with a New Diagnosis, Recurrent or Refractory Episode of Bipolar Disorder (I or II) with or without psychotic features, manic or mixed episode as defined by DSM -IV-R criteria.

A combination of aripiprazole, or an
25 aripiprazole metabolite, and at least one mood stabilizer is evaluated as a therapy for patients with

a new diagnosis, recurrent or refractory episode of bipolar disorder (I or II), acute mania, or bipolar depression. Patients ranging in age from 18 to 65 years who are diagnosed with bipolar disorder (I or 5 II), acute mania, or bipolar depression are evaluated to ensure that they have a baseline Young Mania Rating Scale (YMRS) score of greater than 24. Only patients with this YMRS score receive treatment. These patients are interviewed to obtain a complete medical and 10 psychiatric history. Aripiprazole, or an aripiprazole metabolite, is first administered at a dose of 10 mg/day and increased to 30 mg/day as needed in the opinion of the monitoring psychiatrist. Aripiprazole, or an aripiprazole metabolite, is administered to these 15 patients at a dose of from 10 mg/day to 30 mg/day for a period of at least four weeks, and up to eight weeks for patients who respond well to this treatment during the first four weeks. The aripiprazole, or the aripiprazole metabolite, is administered together with 20 at least one mood stabilizer, wherein the mood stabilizer is lithium, valproic acid, divalproex sodium, carbamazepine, oxcarbamazepine, zonisamide, lamotrigine, topiramate, gabapentin, levetiracetam or clonazepam.

25 The aripiprazole, or the aripiprazole metabolite, can be administered in one dosage form, for example a tablet, and the mood stabilizer may be administered in a separate dosage form, for example a

tablet. The administration may occur at about the same time or at different times during the day. Dosages may be within the ranges provided above for each of aripiprazole, an aripiprazole metabolite and for the mood stabilizer.

Alternatively, a dosage form containing aripiprazole, or an aripiprazole metabolite, in administered in combination with at least one mood stabilizer and a pharmaceutically acceptable carrier.

Such combinations include without limitation the following: aripiprazole/lithium, aripiprazole/valproic acid, aripiprazole/divalproex sodium, aripiprazole/carbamazepine, aripiprazole/oxcarbamazepine, aripiprazole/zonisamide, aripiprazole/lamotrigine, aripiprazole/topiramate, aripiprazole/gabapentin, aripiprazole/levetiracetam and aripiprazole/clonazepam. An improvement in alleviation of symptoms of bipolar disorder (I or II), acute mania, or bipolar depression is observed in these patients following administration of aripiprazole, or aripiprazole metabolite, and the one or more mood stabilizers, as shown by results of testing performed during and after the duration of administration of aripiprazole, or an aripiprazole metabolite, and the mood stabilizer. The YMRS and other measures such as CGI, AIMS, SAS, Simpson & Angus and Barnes, commonly known to one of ordinary skill in the art, are administered to these patients. Results demonstrate a

normalization of mood.

Example 5

Efficacy of Aripiprazole in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients
5 partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy.

A 6-week double-blind, randomized, placebo-controlled trial is conducted to determine the efficacy of combined therapy with aripiprazole and either
10 valproate or lithium compared with valproate or lithium alone in treating acute manic or mixed bipolar episodes. The methods used are generally as described in Tohen et al., (Arch. Gen. Psychiatry, 2002 Jan;59(1):62-9). The objective is to evaluate the
15 efficacy of aripiprazole (1-30 mg/day) vs placebo when added to ongoing mood-stabilizer therapy as measured by reductions in Young Mania Rating Scale (YMRS) scores. Patients with bipolar disorder, manic or mixed episode, who are inadequately responsive to more than 2 weeks of
20 lithium (600 mg/day) or valproate (500 mg/day) therapy, are randomized to receive cotherapy (aripiprazole + mood-stabilizer) or monotherapy (placebo + mood-stabilizer). The results indicate that aripiprazole cotherapy improves patients' YMRS total scores more
25 than monotherapy. Clinical response rates (> or = 50% improvement on YMRS) are higher with cotherapy. Aripiprazole cotherapy improves 21-item Hamilton

Depression Rating Scale (HAMD-21) total scores more than monotherapy. In patients with mixed-episodes with moderate to severe depressive symptoms (DSM-IV mixed episode; HAMD-21 score of $>$ or $=$ 20 at baseline),

5 aripiprazole cotherapy improves HAMD-21 scores compared to monotherapy. Extrapyramidal symptoms (Simpson-Angus Scale, Barnes Akathisia Scale, Abnormal Involuntary Movement Scale) are not significantly changed from baseline to end point in either treatment group.

10 Compared with the use of valproate or lithium alone, the addition of aripiprazole provided superior efficacy in the treatment of manic and mixed bipolar episodes.

Example 6

Efficacy of Dehydroaripiprazole in combination with

15 valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy.

A 6-week double-blind, randomized, placebo-controlled trial is conducted to determine the efficacy

20 of combined therapy with dehydroaripiprazole and either valproate or lithium, compared with valproate or lithium alone, in treating acute manic or mixed bipolar episodes. The methods used are generally as described in Tohen et al., (Arch. Gen. Psychiatry, 2002

25 Jan;59(1):62-9). The objective is to evaluate the efficacy of dehydroaripiprazole (1-30 mg/day) vs placebo when added to ongoing mood-stabilizer therapy

as measured by reductions in Young Mania Rating Scale (YMRS) scores. Patients with bipolar disorder, manic or mixed episode, who are inadequately responsive to more than 2 weeks of lithium (600 mg/day) or valproate (500 mg/day) therapy, are randomized to receive cotherapy (dehydroaripiprazole + mood-stabilizer) or monotherapy (placebo + mood-stabilizer). The results indicate that dehydroaripiprazole cotherapy improves patients' YMRS total scores more than monotherapy. Clinical response rates ($>$ or $=$ 50% improvement on YMRS) are higher with cotherapy. Dehydroaripiprazole cotherapy improves 21-item Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-21) total scores more than monotherapy. In patients with mixed-episodes with moderate to severe depressive symptoms (DSM-IV mixed episode; HAMD-21 score of $>$ or $=$ 20 at baseline), dehydroaripiprazole cotherapy improves HAMD-21 scores compared to monotherapy. Extrapyramidal symptoms (Simpson-Angus Scale, Barnes Akathisia Scale, Abnormal Involuntary Movement Scale) are not significantly changed from baseline to end point in either treatment group. Compared with the use of valproate or lithium alone, the addition of dehydroaripiprazole provided superior efficacy in the treatment of manic and mixed bipolar episodes.

Example 7

A double-blind, randomized, placebo-controlled study of

Aripiprazole as adjunctive treatment for adolescent mania.

This randomized, double-blind, placebo-controlled study examines the efficacy and tolerability of aripiprazole in combination with divalproex (DVP) for acute mania in adolescents with bipolar disorder. The methods employed are essentially as described by Delbello et al., (J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 2002 Oct;41(10):1216-23). It is hypothesized that DVP in combination with aripiprazole is more effective than DVP alone for treating mania associated with adolescent bipolar disorder. Thirty manic or mixed bipolar I adolescents (12-18 years) receive an initial DVP dose of 20 mg/kg and are randomly assigned to 6 weeks of combination therapy with aripiprazole, about 10 mg/day or placebo. Primary efficacy measures are change from baseline to endpoint in Young Mania Rating Scale (YMRS) score and YMRS response rate. Safety and tolerability are assessed weekly. The DVP + aripiprazole group demonstrates a greater reduction in YMRS scores from baseline to endpoint than the DVP + placebo group. Moreover, YMRS response rate is significantly greater in the DVP + aripiprazole group than in the DVP + placebo group. No significant group differences from baseline to endpoint in safety measures are noted. Sedation, rated as mild or moderate, is more common in the DVP + aripiprazole group than in the DVP + placebo group. The results

indicate that aripiprazole in combination with DVP is more effective for the treatment of adolescent bipolar mania than DVP alone. In addition, the results suggest that aripiprazole is well tolerated when used in
5 combination with DVP for the treatment of mania.

Example 8

A double-blind, randomized, placebo-controlled study of Dehydroaripiprazole as adjunctive treatment for adolescent mania.

10 This randomized, double-blind, placebo-controlled study examines the efficacy and tolerability of dehydroaripiprazole in combination with divalproex (DVP) for acute mania in adolescents with bipolar disorder. The methods employed are essentially as
15 described by Delbello et al., (J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 2002 Oct;41(10):1216-23). It is hypothesized that DVP in combination with dehydroaripiprazole is more effective than DVP alone for treating mania associated with adolescent bipolar
20 disorder. Thirty manic or mixed bipolar I adolescents (12-18 years) receive an initial DVP dose of 20 mg/kg and are randomly assigned to 6 weeks of combination therapy with dehydroaripiprazole, about 10 mg/day or placebo. Primary efficacy measures are change from
25 baseline to endpoint in Young Mania Rating Scale (YMRS) score and YMRS response rate. Safety and tolerability are assessed weekly. The DVP + dehydroaripiprazole

group demonstrates a greater reduction in YMRS scores from baseline to endpoint than the DVP + placebo group. Moreover, YMRS response rate is significantly greater in the DVP + dehydroaripiprazole group than in the DVP + placebo group. No significant group differences from baseline to endpoint in safety measures are noted. Sedation, rated as mild or moderate, is more common in the DVP + dehydroaripiprazole group than in the DVP + placebo group. The results indicate that dehydroaripiprazole in combination with DVP is more effective for the treatment of adolescent bipolar mania than DVP alone. In addition, the results suggest that aripiprazole is well tolerated when used in combination with DVP for the treatment of mania.

All patents, patent applications, scientific and medical publications mentioned herein are hereby incorporated in their entirety. It should be understood, of course, that the foregoing relates only to preferred embodiments of the present invention and that numerous modifications or alterations may be made therein without departing from the spirit and the scope of the invention as set forth in the appended claims.

CLAIMS

1. A composition comprising at least one carbostyryl derivative in combination with at least one mood stabilizer.
2. The composition of Claim 1 wherein the carbostyryl derivative is a dopamine-serotonin system stabilizer.
3. The composition of Claim 2 wherein the carbostyryl derivative is aripiprazole or a metabolite thereof.
4. The composition of Claim 3 wherein the metabolite of aripiprazole is dehydroaripiprazole, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 or DCPD.
5. The composition of any one of Claims 1 to 4, wherein the at least one mood stabilizer is lithium, valproic acid, divalproex sodium, carbamazepine, oxcarbamazepine, zonisamide, lamotrigine, topiramate, gabapentin, levetiracetam or clonazepam, or a salt thereof.
6. The composition of any one of Claims 1 to 5, wherein the at least one mood stabilizer is carbamazepine, oxcarbamazepine, zonisamide, lamotrigine, topiramate, gabapentin, levetiracetam or clonazepam, or a salt thereof.
7. The composition of any one of Claims 1 to 6, further comprising at least one pharmaceutically acceptable carrier.
8. Use of the compositions of any one of Claims

1 to 7 in the preparation of a medicament useful for treatment of mood disorders.

9. Use of the compositions of any one of Claims 1 to 7, in the preparation of a medicament useful for treatment of bipolar disorder.

10. Use of the compositions of any one of Claims 1 to 7, in the preparation of a medicament useful for treatment of mania.

11. A method of treating a mood disorder in a patient comprising administration of an amount of any of the compositions of Claims 1 to 7 in a pharmaceutically acceptable carrier, wherein the amount is effective to treat the mood disorder in the patient.

12. A method of treating a mood disorder in a patient comprising separate administration of a first amount of a carbostyryl derivative and a second amount of mood stabilizer, wherein the administration is effective to treat the mood disorder in the patient.

13. The method of Claim 12, wherein the carbostyryl derivative is aripiprazole or a metabolite thereof.

14. The composition of Claim 13 wherein the metabolite of aripiprazole is dehydroaripiprazole, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 or DCPD.

15. The method of Claim 12, wherein the mood stabilizer is lithium, valproic acid, divalproex sodium, carbamazepine, oxcarbamazepine, zonisamide, lamotrigine, topiramate, gabapentin, levetiracetam or

clonazepam, or a salt thereof.

16. The method of Claim 15, wherein the mood stabilizer is carbamazapine, oxcarbamazapine, zonisamide, lamotragine, topiramate, gabapentin, levetiracetam or clonazepam, or a salt thereof.

ABSTRACT

The pharmaceutical composition of the present invention comprises a carbostyryl derivative which is a dopamine-serotonin system stabilizer and a mood stabilizer in a pharmaceutically acceptable carrier. The carbostyryl derivative may be aripiprazole or a metabolite thereof. The mood stabilizer may include but is not limited to lithium, valproic acid, divalproex sodium, carbamazapine, oxcarbamazapine, zonisamide, lamotragine, topiramate, gabapentin, levetiracetam or clonazepam. These compositions are used to treat patients with mood disorders, particularly bipolar disorder with or without psychotic features, mania or mixed episodes. Methods are provided for separate administration of a carbostyryl derivative and a mood stabilizer to a patient with a mood disorder.

FIG 1

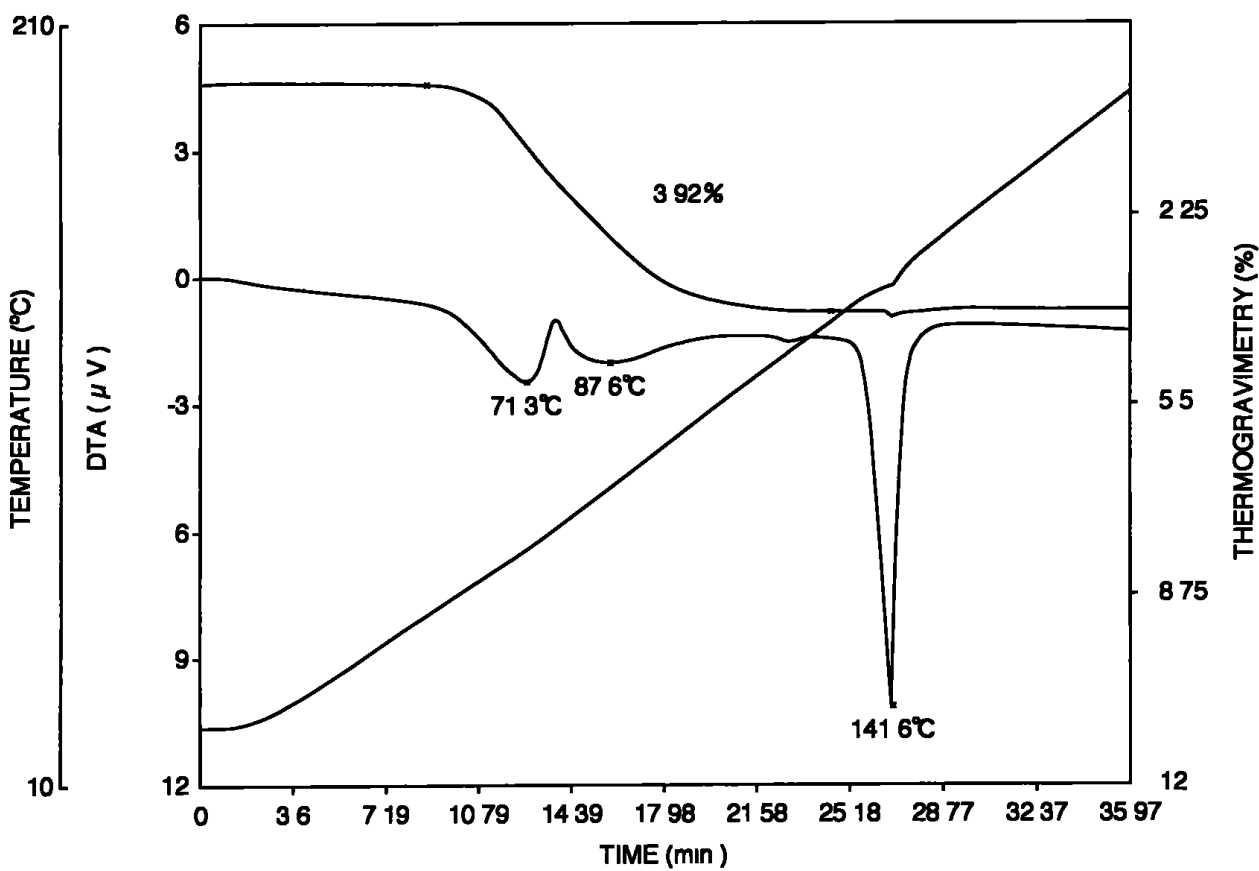
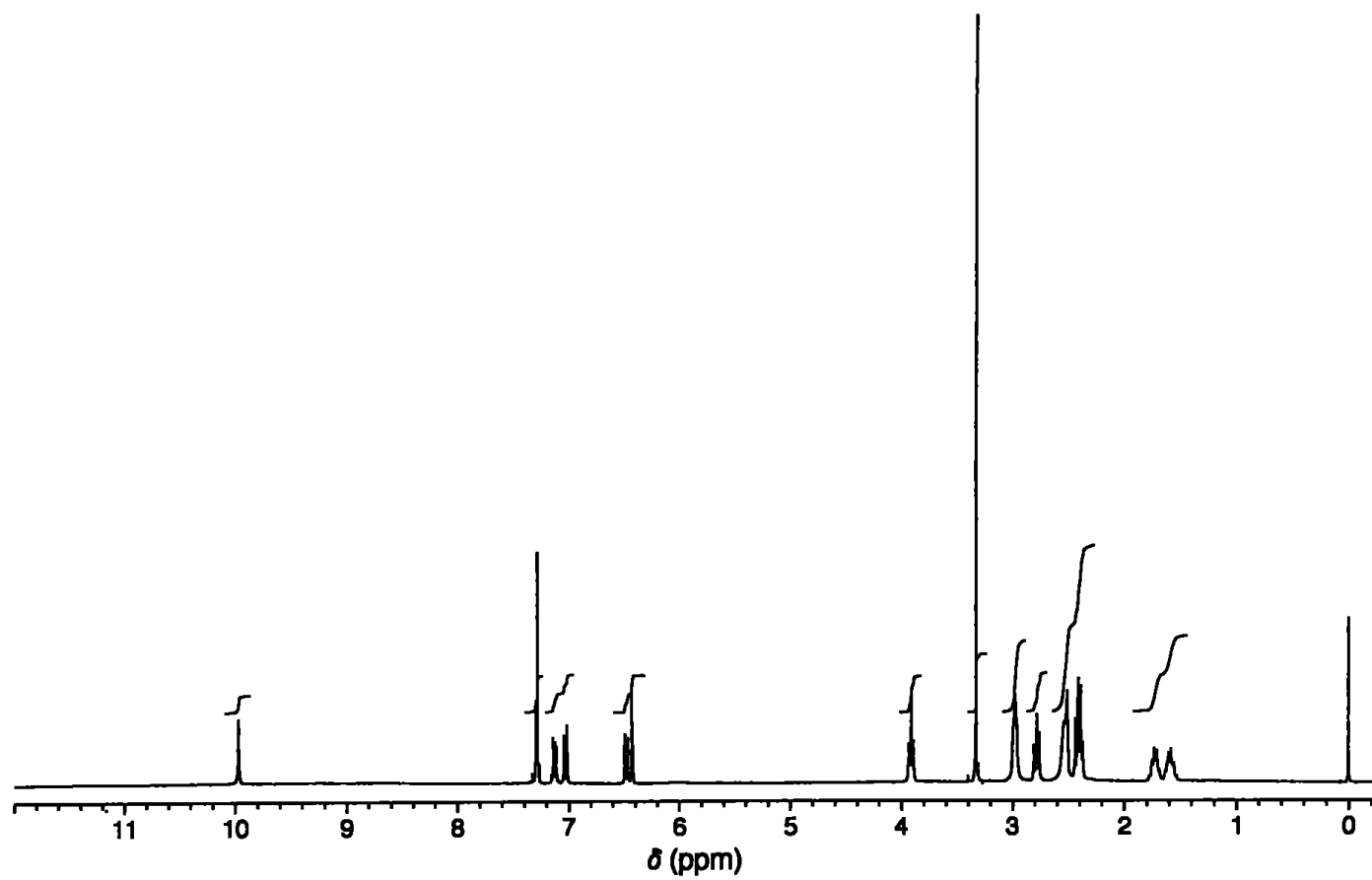


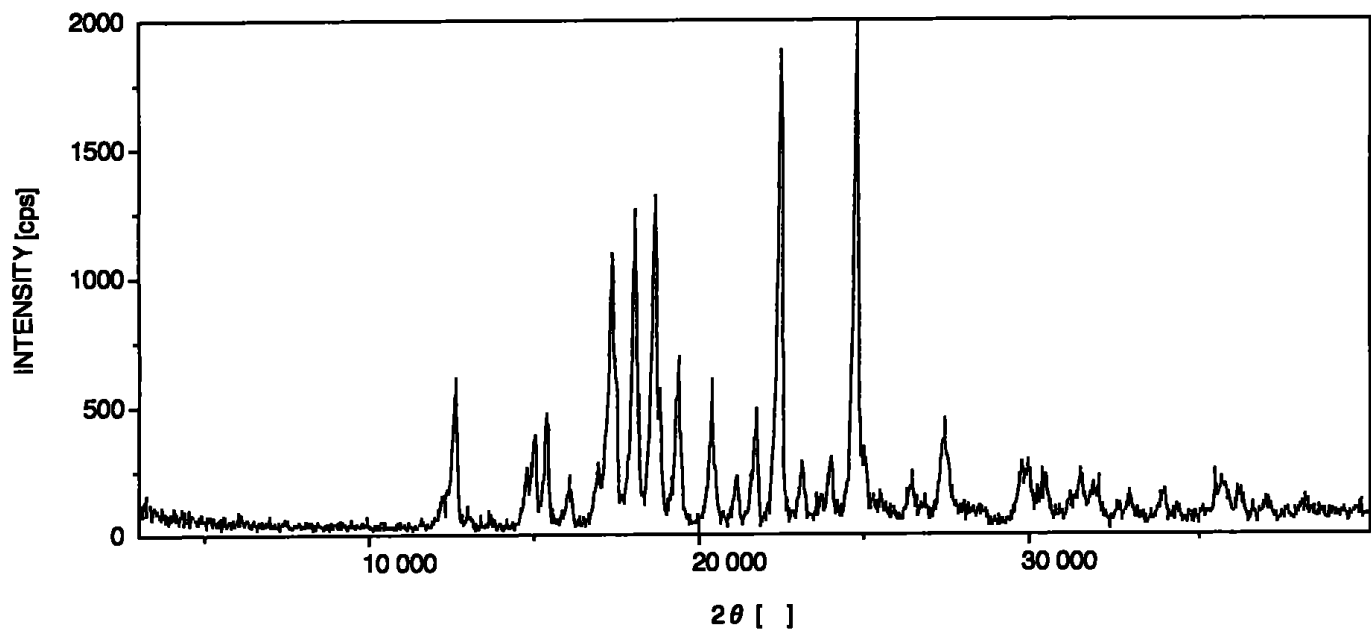
FIG 2



2/8

165

FIG 3



3/8

166

FIG 4

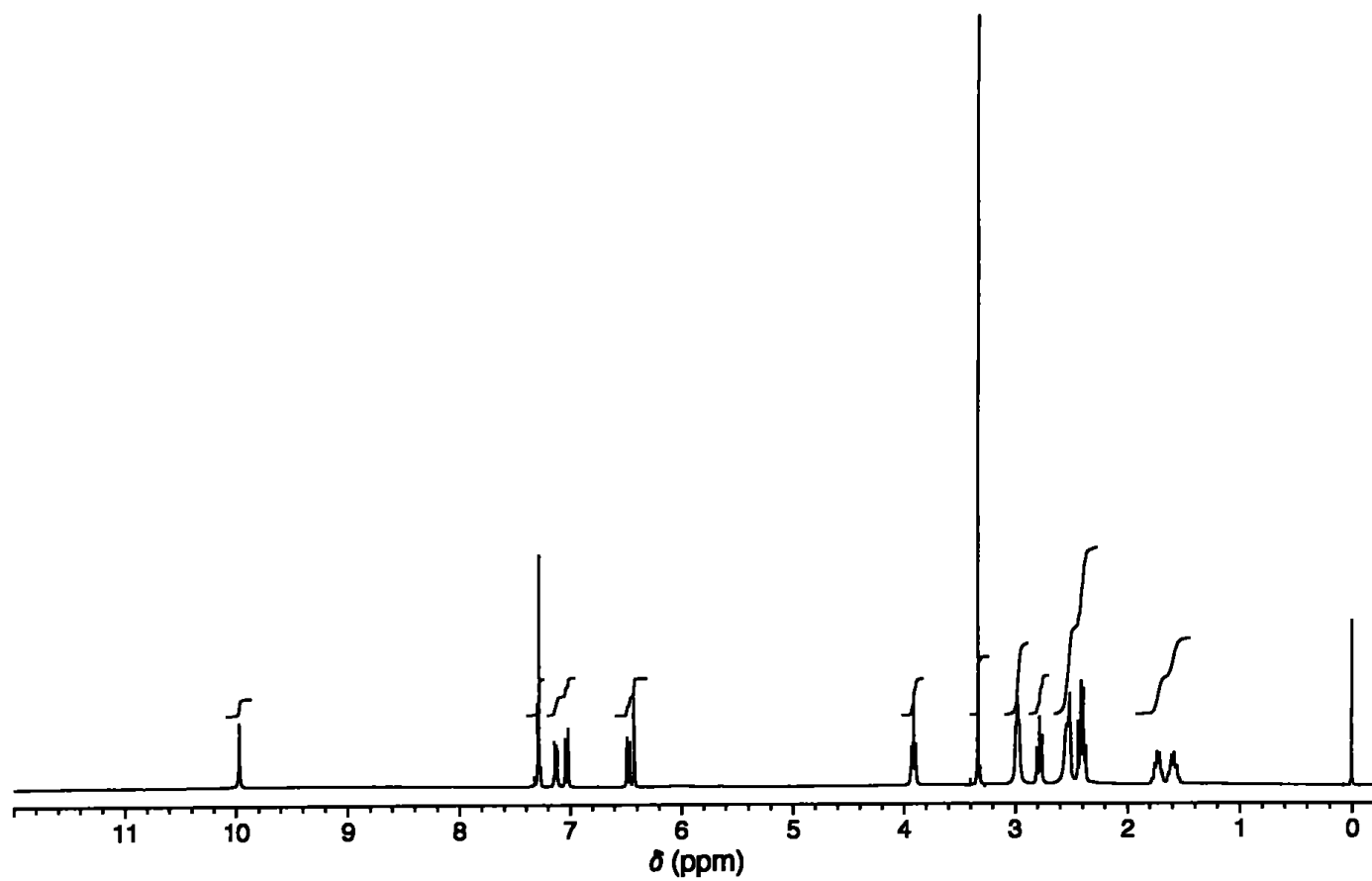
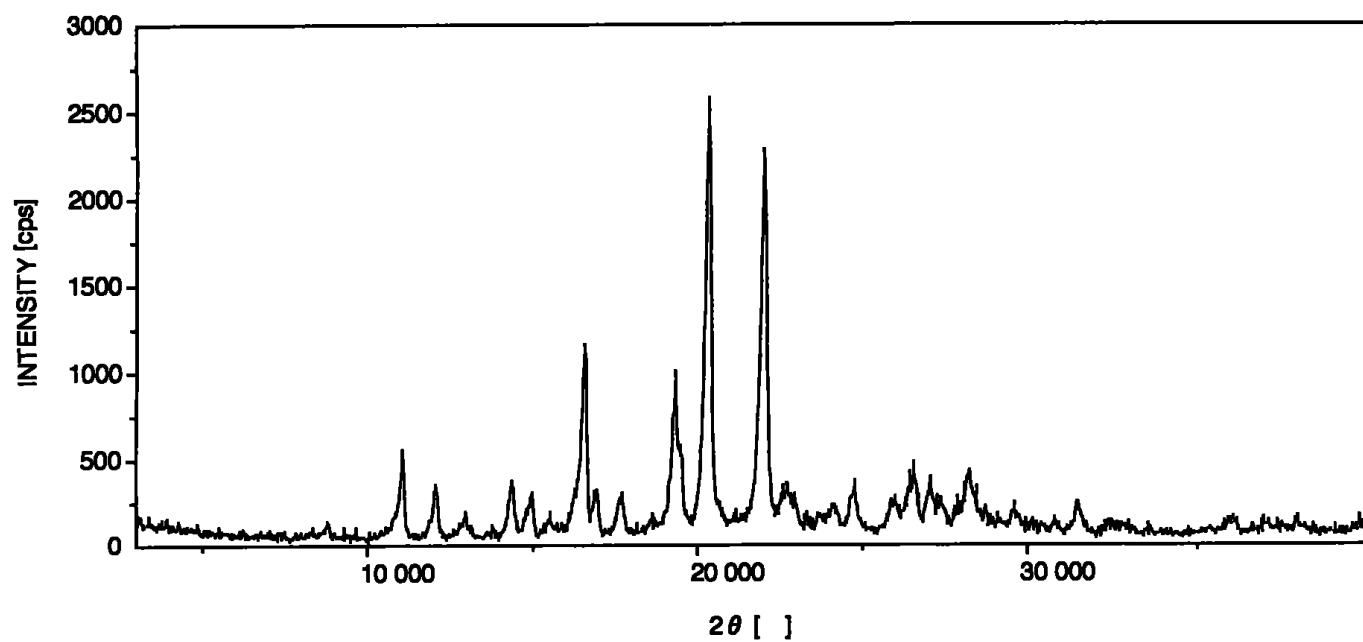


FIG 5



5/8

168

FIG 6

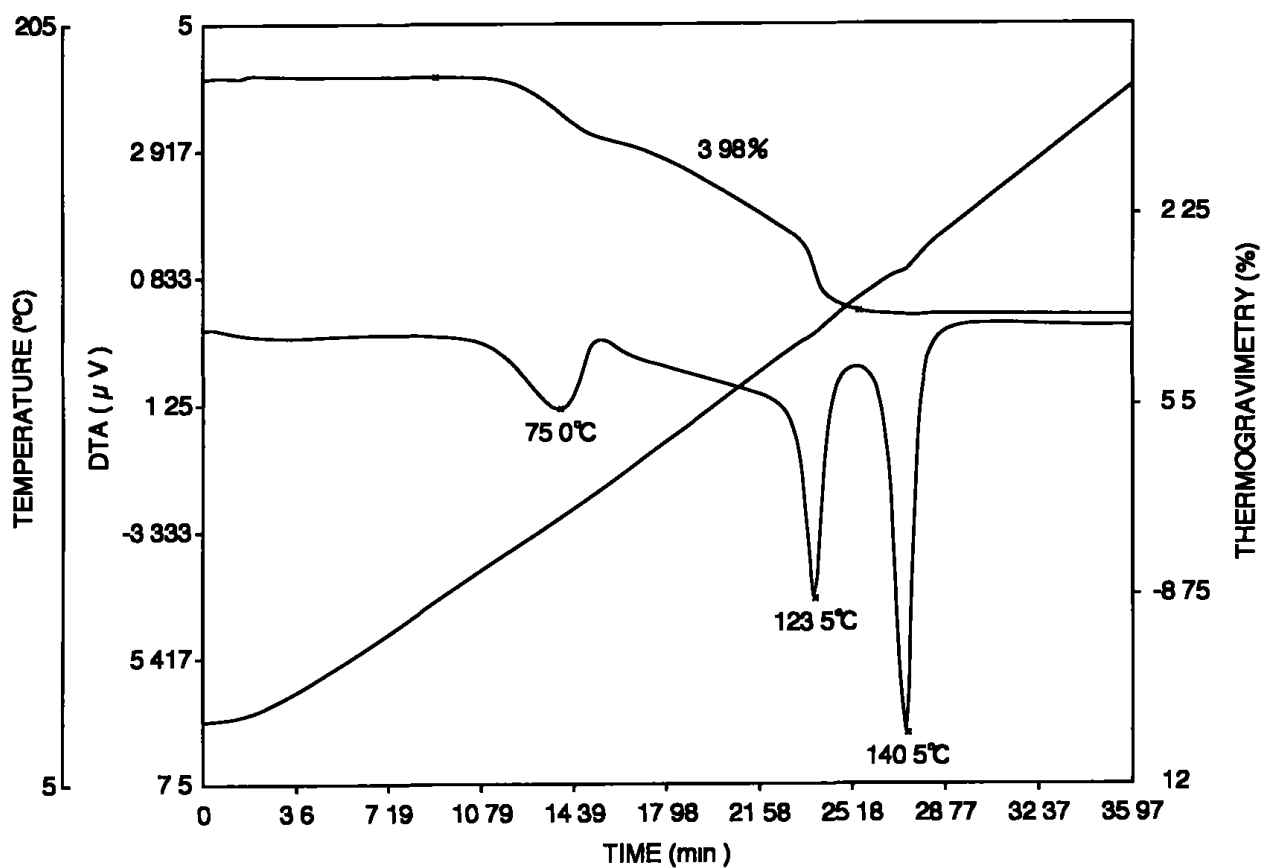
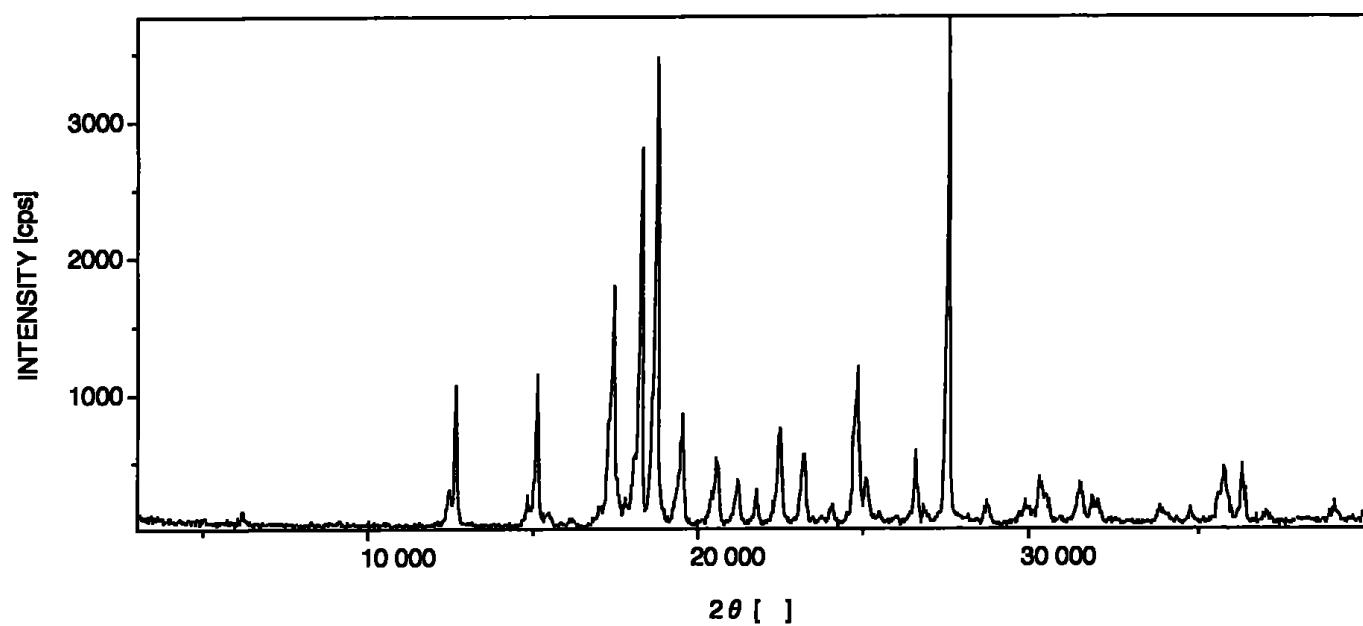


FIG 7



7/8

170

[illegible]

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference F178422	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US04/13308	International filing date (day/month/year) 19 May 2004 (19.05.2004)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 23 May 2003 (23.05.2003)
Applicant OTSUKA PHARMACEUTICAL, CO., LTD.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☐

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the Report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐

The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)3. ☐ Unity of invention is lacking (See Box No. III)

4. With regard to the title,

☒

the text is approved as submitted by the applicant.

☐

the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒

the text is approved as submitted by the applicant.

☐

the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. I

☒

as suggested by the applicant.

☐

as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐

as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 6-11
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US04/13308

174

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : A61K 31/47; A61K 31/19; A61K 31/519

US CL : 514/310

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 514/310; 514/557; 514/299

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS; MEDLINE; EAST**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/067390 A1 (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.) 7 November 2002 (07.11.2002) page 4, lines 17-21; page 5 lines 5-10, 31-32; page 8, lines 4-11.	1-5, 12-16
X	US 2003/0109546 A1 (FENTON) 12 June 2003 (12.06.2003), see entire document, page 2 [0013]; [0017]; [0032].	1-5, 12-16
— P		
X	WO 03/066039 A1 (ABBOT LABORATORIES) 14 August 2003 (14.08.2003), page 5, lines 33-35; page 16 lines 40-42; page 15, lines 10-13.	1-5, 12-16
— P		
Y	WO 00/59489 A2 (SEPRACOR, INC.) 12 October 2000 (12.10.2000), page 4, lines 7-12; page 6, lines 14-18; page 7, lines 5-10	1-5, 12-16
Y	WO 99/62522 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 9 December 1999 (09.12.1999), page 3, line 6-page 4; line 30, page 7, line 12-17.	1-5, 12-16
Y	GORDON et al. Mood Stabilization and weight loss with Topiramate, American Journal of Psychiatry, June 1999, Vol. 156, No. 6, pages 968-969, see pages 1 and 2.	1-5, 12-16
Y	WO 97/33584 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 2 October 1997 (02.10.1997), see page 2, lines 9-15, and lines 34-36	1-5, 12-16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"B" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understate the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

05 December 2004 (05.12.2004)

Date of mailing of the international search report

17 FEB 2005

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

Sreeni Padmanathan

Telephone No. 571-272-1600

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US04/13308

175

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BALDESSARINI et al. Hospital Use of Antipsychotic Agents in 1989 and 1993: Stable Dosing with Decreased Length of Stay, American Journal of Psychiatry, July 1995, Vol. 152, No. 7, pages 1038-1044, see pages 1-8.	1-5, 12-16

TRATADO DE C O P E R A C I O N E N M A T E R I A D E P A T E N T E S
P C T
R E P O R T E D E B Ú S Q U E D A I N T E R N A C I O N A L
(P C T A r t í c u l o 1 8 y R e g l a s 4 3 y 4 4)

176

Referencia del archivo del solicitante o del agente F178422	Para ACCIONES ADICIONALES véase (Forma PCT/ISA/220) así como, cuando se aplicable, el inciso 5 abajo		
Solicitud Internacional No.	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año)	(Primera) Fecha de prioridad (día/mes/año)	
PCT/US04/13308	19 de mayo del 2004 (19.05.2004)	23 de mayo del 2003 (23.05.2003)	
Solicitante: OTSUKA PHARMACEUTICAL, CO., LTD.			
Este reporte de búsqueda internacional se ha preparado por esta Autoridad Examinadora Internacional y es transmitida al solicitante de acuerdo con el Artículo 18. Se transmite una copia a la Oficina Internacional.			
Este reporte de búsqueda internacional consiste de un total de <u>4</u> hojas.			
☐ También está acompañado de una copia de cada documento de la técnica anterior mencionada en este reporte.			
1. Bases del reporte			
a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional se ha llevado a cabo en base en la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, a menos que se indique de otra manera en este inciso.			
☐ La búsqueda internacional se ha llevado a cabo en base en una traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta autoridad (Regla 23.1(b)).			
b. ☒ Con respecto a cualquier secuencia nucleotídica y/o aminoácidos descrita en la solicitud internacional, véase cuadro No. I.			
2. ☒ Ciertas reivindicaciones no se pueden investigar (véase Cuadro I).			
3. ☐ Se carece de unidad de invención (véase Cuadro II.)			
4. Con respecto al título,			
☒ el texto es aprobado como se envía por el solicitante.			
☐ el texto ha sido establecido por esta autoridad para que se lea como sigue:			
5. Con respecto al extracto,			
☒ el texto es aprobado como se envía por el solicitante.			
☐ el texto ha sido establecido de acuerdo con la Regla 38.2(b), por esta autoridad, para que aparezca en el Cuadro III. El solicitante puede enviar comentarios a esta autoridad, en el mes siguiente a partir de la fecha de envío por correo de este reporte de búsqueda internacional.			
6. Con respecto a los dibujos			
a. la figura de los dibujos que se van a publicar es la figura No. <u>1</u> .			
☒ como se sugiere por el solicitante			
☐ debido a que el solicitante no sugiere una figura.			
☐ debido a que esta figura caracteriza mejor la invención.			
b. ☐ ninguna de las figuras se ha publicado con el extracto			

Forma PCT/ISA/210 (primera hoja) (Enero del 2004)

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL	Solicitud Internacional No. PCT/US04/13308
Cuadro No. II. Observaciones en las que ciertas reivindicaciones se encontraron no examinables (Continuación del Inciso 2 de la primera hoja)	
Este reporte de búsqueda internacional no se ha establecido con respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:	
1. ☐ Reivindicaciones Números: debido a que se relacionan con materia objeto la cual no se requiere investigar por esta autoridad, específicamente:	
2. ☐ Reivindicaciones Números: debido a que se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requerimientos prescritos en la medida en que no se puede llevar a cabo un examen internacional con sentido, específicamente:	
3. ☒ Reivindicaciones Números: 8-11 debido a que son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de acuerdo con el segundo y tercero párrafos de la Regla 6.4(a).	
Cuadro III Observaciones en las que se carece de unidad de la invención (continuación del Inciso 3 de la primera hoja)	
Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, como sigue:	
1. ☐ En la medida en que todos los derechos de búsqueda adicional requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este reporte de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones susceptibles de examen.	
2. ☐ En la medida en que todas las reivindicaciones susceptibles de examen fueron examinadas sin esfuerzo que justifique un derecho adicional, esta Autoridad no solicita el pago de ningún derecho adicional	
3. ☐ En la medida en que únicamente parte de los derechos de búsqueda adicional requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este reporte de búsqueda internacional abarca únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron los derechos, específicamente, las reivindicaciones números:	
4. ☐ No se pagaron oportunamente los derechos de búsqueda internacional requeridos por el solicitante. En consecuencia, este reporte de búsqueda internacional se restringe a la invención mencionada primero en las reivindicaciones; que está cubierta por las reivindicaciones números:	
Observación bajo protesta	
☐ Los derechos de examen adicional están acompañados por la protesta del solicitante. ☐ No hay protesta que acompañe el pago de derecho de examen adicional.	

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/US04/13308
A. CLASIFICACIÓN DE LA MATERIA OBJETO IPC(7): A61K 31/47; A61K 31/19; A61K 31/519 US CL: 514/310 Conforme con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o bien, tanto con la clasificación nacional como la IPC.		
B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA Documentación mínima consultada (sistema de clasificación seguido por símbolos de clasificación) U.S.: 514/310; 514/557; 514/299 Otros documentos consultados además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos forman parte de los sectores comprendidos por la búsqueda		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y términos de búsqueda utilizados, CAPLUS; MEDLINE; EAST		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS PERTINENTES		
Categoría*	Cita del documento con indicación, cuando sea apropiado de los pasajes pertinentes	No. de las reivindicaciones a las que se refieren
X	WO 02/087590 A1 (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.), 7 de noviembre del 2002 (07.11.2002) página 4, líneas 17-21; página 5, líneas 5-10, 31-32; página 8, líneas 4-11.	1-5, 12-16
X	US 2003/0109546 A1 (FENTON) 12 de junio del 2003 (12.06.2003), véase la totalidad del documento, página 2 [0013]; [0017]; [0032].	1-5, 12-16
P		
X	WO 03/086039 A1 (ABBOT LABORATORIES) 14 de agosto del 2003 (14.08.2003), página 5, líneas 33-35; página 16, líneas 40-42; página 15, líneas 10-13.	1-5, 12-16
P		
Y	WO 00/59489 A2 (SEPRACOR, INC.) 12 de octubre del 2000 (12.10.2000), página 4, líneas 7-12; página 8, líneas 14-18; página 7, líneas 5-10/	1-5, 12-16
Y	WO 99/62522 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 9 de diciembre de 1999 (09.12.1999), página 3, línea 6-página 4; línea 30, página 7, líneas 12-17.	1-5, 12-16
Y	GORDON et al. Mood Stabilization and weight with Topiramate, American Journal of Psychiatry, junio de 1999, Vol. 156, No. 6, páginas 988-989, véanse páginas 1 y 2.	1-5, 12-16
Y	WO 97/35584 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 2 de octubre de 1997 (02.10.1997), véase página 2, líneas 9-15 y líneas 34-36	1-5, 12-16
☒ Se anexan documentos adicionales en la continuación del cuadro C		☐ Véase anexo de familia de patentes
*Categorías especiales de documentos citados: "A" documento que define el estado general de la técnica, no considerado como particularmente pertinente "E" documento anterior, publicado ya sea en la fecha de presentación internacional o con posterioridad a la misma "I" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de esta o por una razón especial (como la indicada) "O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro tipo de medio "P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada		"I" documento anterior publicado con posterioridad a la fecha de solicitud internacional o fecha de prioridad y que se le contraponga con la solicitud mencionada para comprender el principio o la teoría que constituya la base de la invención "X" documento particularmente pertinente: la invención reivindicada no puede considerarse como nueva si que implique una actividad inventiva cuando el documento se toma solo. "Y" documento particularmente pertinente: la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia "A" documento que forma parte de la misma familia de patentes
Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional		Fecha de expedición del presente informe de búsqueda internacional
06 de diciembre del 2004 (06.12.2004)		17 de febrero del 2005
Nombre y dirección postal de la ISA Buzón PCT, Attn: ISA/US Comisionado para Patentes Apartado Postal 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimil No. (703) 305-3230		Firma del Funcionario que autoriza Sreeni Padmanabban (firmado) Teléfono No. 571-272-1600

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/US04/13308
C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS PERTINENTES		
Categoría*	Identificación del documento con indicación, en caso necesario, de los pasajes pertinentes	Número de reivindicaciones relevantes
A	BALDESSARINI et al. Hospital Use of Antipsychotic Agents in 1989 and 1993; Stable Dosing with Decreased length of Stay, American Journal of Psychiatry, Julio de 1995, Vol. 152, No. 7, páginas 1038-1044, véase páginas 1-8.	1-5, 12-16,

