



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-94090

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO " FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS "

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/00, 31/357, 31/496,
A61P 25/00

71. SOLICITANTE WYETH

DOMICILIO NUOVA JERSEY, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO ALVARO CORREA ORDÓÑEZ.
T.P. 20281

22. BOGOTÁ, D. C., SEPTIEMBRE 19, 2006

PETITORIO

00021

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-094090-00000-0000
Fec: 2008-09-19 16:01:41 Dep. 2020 NUECREACION Edición
Tel. 11 PATENTENYU
Eve: 378 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folio 128

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

19/10/06

1

SOLICITUD DE :

☐

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución:

Teléfono:

Fax:

E-Mail:

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDONEZ

Dirección: Avenida 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 634 15 00

Fax: 376 22 33

E-Mail: office.bogota@baxnet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.366

TP 20.281

4

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: GHOSH, Krishnendu; NAGI, Anwinder S.; PAN, Xiaohong; LIN, Melissa; LINBERG, Leon; CAI, Ping; BROWNE, Eric N.; BERNATCHEZ, Michel y LANKAU, Mark

Dirección: 11 Hagan Court, 1 Sperill, NY 10876 Estados Unidos de América; 9 Locust Drive, Thiells, NY 10984 Estados Unidos de América; 217 Skyline Drive, Ringwood, NY 07458 Estados Unidos de América; 69 Townsend Road, Wanaque, NY 07465 Estados Unidos de América; 368 Lake Street, Upper Saddle River, NJ 07458 Estados Unidos de América; One Christie Drive, New City, NY 10856 Estados Unidos de América; 4141 Edward Higgins Street, Pierrefonds, Quebec H8Y 3M8 Canadá; 3980 Goulin East, Montreal, Quebec H1H 1C6 Canadá y 134 Sunnyside Street, Dollard des Ormeaux, Quebec H9A 1VP Canadá, respectivamente

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense, estadounidense, canadiense, estadounidense, estadounidense, estadounidense, estadounidense, canadiense, canadiense y canadiense.

5

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/009142

Fecha 18/03/2005

Publicación Internacional No. WO 2005/092307

Fecha 06/10/2005

6

Título (54)

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/00, 31/357, 31/496; A61P 25/00

8

Prioridad

SI

☐

NO

☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

19/03/2004

17/03/2005

(31) Número de Solicitud

60/554,622

11/082,548

9

Comprobante de pago No. 6-64880

Fecha 24-AGO-2006

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

10

ANEXOS

00072~

- ☐ 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 cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional, Opinión Escrita, Extractos

11

FIGURA CARACTERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Bogotá T.P. 2020

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

LL 019
00.03 3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-094090-00000-0000
Fec: 2008-08-19 10:01:41 Dep. 2020 NUECREACIONE:
Tm. 11 PATENTEYU
Evo: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 128

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176089-2

● FOLIO OFICIAL DE CAJA : 06 - 64,860
FECHA : AGOSTO 24 DE 2006

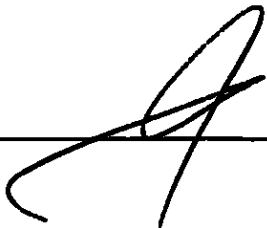
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
● BECK LARA RODRIGUEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49367693	24/08/2006	65,767,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SDM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE PAGA ADJUDICADO AL CORRESPONDIENTE NIT.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 October 2005 (06.10.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/092307 A2

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/00

H1H 1C6 (CA). LANKAU, Mark [CA/CA]; 134 Sunny-
side Street, Dollard des Ormeaux, Quebec H9A 1VP (CA).

(21) International Application Number:
PCT/US2005/009142

(74) Agents: LUCCL, Joseph et al.; Woodcock Washburn LLP,
One Liberty Place, 46th Floor, Philadelphia, PA 19103
(US).

(22) International Filing Date: 18 March 2005 (18.03.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/554,622 19 March 2004 (19.03.2004) US
Not furnished 17 March 2005 (17.03.2005) US

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

(71) Applicant (*for all designated States except US*): WYETH
[US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): GHOSH, Krish-
nendu [US/US]; 11 Hagan Court, 1 Sparkill, NY 10976
(US). NAGI, Arwinder, S. [US/US]; 9 Locust Drive,
Thiells, NY 10984 (US). PAN, Xiaohong [CN/US]; 217
Skyline Drive, Ringwood, NY 07456 (US). LIN, Melissa
[US/US]; 69 Townsend Road, Wanaque, NY 07465 (US).
LINBERG, Leon [US/US]; 366 Lake Street, Upper
Saddle River, NJ 07456 (US). CAL, Ping [US/US]; One
Christie Drive, New City, NY 10956 (US). BROWNE,
Eric, N., C. [CA/CA]; 4141 Edward Higgins Street,
Pierrefonds, Quebec H8Y 3M8 (CA). BERNATCHEZ,
Michel [CA/CA]; 3990 Gouin East, Montreal, Quebec

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *without international search report and to be republished
upon receipt of that report*

*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.*

(54) Title: PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS AND COMPOSITIONS

(57) Abstract: This invention relates to, for example, novel formulations and methods for the delivery of 4-cyano-N-
[(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl]-N-pyridin-2-ylbenzamide, pharmaceutically acceptable
salts thereof, structurally related compounds and/or metabolites; as well as to use of these formulations and methods for treating
disease.

WO 2005/092307 A2

PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS AND COMPOSITIONS

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

[0001] This application claims priority to provisional application serial number 60/554,622 filed on March 19, 2004 and co-pending U.S. Application entitled Pharmaceutical Dosage Forms and Compositions, Attorney Docket Number AM101649/WYNC-1611, filed March 17, 2005, each of which is incorporated herein by reference in its entirety.

FIELD

[0002] This invention relates, for example, to novel formulations and methods for the delivery of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide, pharmaceutically acceptable salts thereof, structurally related compounds, and/or metabolites; as well as to use of these formulations and methods for treating disease.

SUMMARY

[0003] The present invention provides, *inter alia*, formulations comprising 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide, pharmaceutically acceptable salts thereof, structurally related compounds, metabolites, and combinations thereof.

[0004] Compounds provided by the present invention include 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt form thereof (e.g., 4-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride salt); and structurally related compounds and metabolites thereof, including, but not limited to, ((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof; 4-cyano-N-((2S)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; 4-cyano-N-(2-piperazin-1-yl-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; N-(5-chloro-pyridin-2-yl)-4-cyano-N-[2-(4-hydroxy-piperazin-1-yl)-

propyl]-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; *N*-(5-chloro-pyridin-2-yl)-4-cyano-*N*-{2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; 4-cyano-*N*-{(2*R*)-2-[4-(8-hydroxy-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-*N*-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; 4-cyano-*N*-{(2*R*)-2-[4-(3-hydroxy-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-*N*-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; 4-Cyano-*N*-{(2*R*)-2-[4-(2-hydroxy-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-*N*-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; 4-cyano-*N*-(2*R*-2-piperazin-1-yl-propyl)-*N*-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; 4-cyano-*N*-{(2*R*)-2-[4-(8-{1-[8-(4-((1*S*)-2-[(4-cyanobenzoyl)(pyridine-2-yl)amino]-1-methylethyl})piperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl]-2-methylpropyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)piperazin-1-yl]propyl}-*N*-pyridin-2-ylbenzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; 4-cyano-*N*-{(2*R*)-2-[4-(8-{1-[8-(4-((1*S*)-2-[(4-cyanobenzoyl)(pyridine-2-yl)amino]-1-methylethyl})piperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl]butyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)piperazin-1-yl]propyl}-*N*-pyridin-2-ylbenzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; 4-cyano-*N*-{(2*R*)-2-[4-(8-{1-[8-(4-((1*S*)-2-[(4-cyanobenzoyl)(pyridine-2-yl)amino]-1-methylethyl})piperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl]hexyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)piperazin-1-yl]propyl}-*N*-pyridin-2-ylbenzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; 4-cyano-*N*-{(2*R*)-2-[4-(8-{1-[8-(4-((1*S*)-2-[(4-cyanobenzoyl)(pyridine-2-yl)amino]-1-methylethyl})piperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl]methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)piperazin-1-yl]propyl}-*N*-pyridin-2-ylbenzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; 4-cyano-*N*-{(2*R*)-2-[4-(8-{1-[8-(4-((1*S*)-2-[(4-cyanobenzoyl)(pyridine-2-yl)amino]-1-methylethyl})piperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl]ethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)piperazin-1-yl]propyl}-*N*-pyridin-2-ylbenzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and 4-cyano-*N*-{2(*R*)-(4-cyanobenzamido)-propyl}-*N*-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0005] In one embodiment, the compounds are in the form of particles. In one aspect, the particles will have a mean diameter of no more than about 20 microns. In another aspect, the particles will have a mean diameter of from about 0.75 to about 10 microns. In another aspect, the particles will have a mean diameter of from about 2 to about 8 microns.

[0006] Compositions of the present invention comprise 4-cyano-*N*-{(2*R*)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-*N*-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt form thereof (e.g., 4-((2*R*)-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-*N*-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride salt), structurally related

00007 7

compounds or metabolites thereof as described herein. In some embodiments, compositions of the present invention will comprise 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt form thereof and one or more structurally related compounds and/or metabolites. In some embodiments, 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt form thereof and its structurally related compounds and/or metabolites will be present in the composition in the form of particles. In one aspect, the particles will have a mean diameter of no more than about 20 microns. In another aspect, the particles will have a mean diameter of from 0.75 to about 10 microns. In another aspect, the particles will have a mean diameter of from about 2 to about 8 microns. In some embodiments, the structurally related compounds and/or metabolites when provided in a composition with 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt form thereof (e.g., 4-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride salt) will be in an amount of less than about 0.1 weight percent each. In some embodiments, compositions of the present invention will further comprise a pharmaceutically acceptable carrier.

[0007] In some embodiments, compositions and dosage forms of the present invention comprising 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt form thereof will be substantially free of one or more dimers of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide. Substantially free, as used in this context, means that the dimers will be present in the compositions in an amount of less than about 0.5 weight percent each, preferably in an amount of less than about 0.3 weight percent each, more preferably in an amount of less than about 0.2 weight percent each, and even more preferably in an amount of less than about 0.1 weight percent each, based on the total weight of the composition, and in the dosage forms in an amount of less than about 0.5 weight percent each, preferably in an amount of less than about 0.3 weight percent each, more preferably in an amount of less than about 0.2 weight percent each, and even more preferably in an amount of less than about 0.1 weight percent each, based on the weight of the active ingredient in the dosage form. Accordingly, the present invention provides formulations comprising 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt form thereof that are substantially free of dimers of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-

piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide and/or other structurally related compounds of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide. Representative dimers of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide are as shown in formulas 7 and 8.

[0008] Dosage forms of the present invention comprise 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt form thereof (e.g., 4-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride salt), structurally related compounds or metabolites as described herein. In some embodiments, dosage forms of the present invention will comprise 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt form thereof and one or more structurally related compounds and/or metabolites. In some embodiments, 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt form thereof and its structurally related compounds and/or metabolites will be present in the dosage form in the form of particles. In one aspect, the particles will have a mean diameter of no more than about 20 microns. In another aspect, the particles will have a mean diameter of from 0.75 to about 10 microns. In another aspect, the particles will have a mean diameter of from about 2 to about 8 microns. In some embodiments, the structurally related compounds and/or metabolites when provided in a dosage form with 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt form thereof (e.g., 4-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride salt) will be in an amount of less than about 0.1 weight percent each.

[0009] In some embodiments, the active ingredient(s) in a dosage form of the present invention is effective to achieve a maximal plasma concentration about 1 to about 12 hours following administration. In one aspect, the active ingredient(s) in a dosage form of the present invention will be effective to achieve a maximal plasma concentration about 1 to about 4 hours following administration.

[0010] In some embodiments, the active ingredient is released at a rate that is effective to achieve a plasma concentration that is about 50% of the maximal plasma concentration at about 15 hours following administration, preferably the active ingredient will be released at a

rate that is effective to achieve a plasma concentration that is about 50% of the maximal plasma concentration at about 1 to about 10 hours following administration.

[0011] The term active ingredient refers to 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt form thereof (*e.g.*, 4-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride salt), structurally related compounds or metabolites (as shown herein) and their pharmaceutically acceptable salts.

[0012] In some embodiments, pharmaceutical compositions and/or dosage forms comprise in addition to the active ingredient (*e.g.*, 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt form thereof) at least one rate controlling polymer and at least one organic acid. In some embodiments, the organic acid is citric acid anhydrate, citric acid monohydrate, ascorbic acid, aspartic acid, glutamic acid, fumaric acid, malic acid or tartaric acid. In some embodiments, the organic acid is citric acid or a polyfunctional organic acid. In some embodiments, the at least one release rate controlling polymer is a methylcellulose. In some embodiments, the polymer is a hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose or hydroxypropyl methylcellulose phthalate. In some embodiments, the hydroxypropyl methylcellulose is hypromellose 2208 or 2910 (*e.g.*, Methocel™ K4M, Methocel™ K15M, Methocel™ K100M, Methocel™ E10M, Methocel™ E4M, Methocel™ K100LV, Methocel™ E50LV, Methocel™ E5, Methocel™ E6, or Methocel™ E15LV. In some embodiments, the organic acid is citric acid and the rate controlling polymer is hypromellose 2208, (*e.g.*, Methocel™ K4M premium CR and/or Methocel™ K100M Premium CR).

[0013] In some embodiments, pharmaceutical compositions and/or dosage forms further comprise at least one filler. In some embodiments, the filler is microcrystalline cellulose, lactose, calcium carbonate, calcium phosphate, maltodextrin, dextrose, fructose, maltose, mannitol, starch, or sucrose. In some embodiments, the microcrystalline cellulose is silicified microcrystalline cellulose and the lactose is lactose monohydrate. In some embodiments, pharmaceutical compositions and/or dosage forms further comprise at least one lubricant. In some embodiments, the lubricant is magnesium stearate, talc, stearic acid, or colloidal silicon dioxide. Accordingly in some embodiments, pharmaceutical compositions and/or dosage forms of the present invention comprise, in addition to the active ingredient or ingredients, at least one rate controlling polymer, at least one organic acid, at least one filler, and at least one lubricant.

[0014] In some embodiments, pharmaceutical compositions and/or dosage forms of the present invention comprise about 2 to about 45 or 46 parts of a release rate controlling polymer

and about 1 to about 5 parts of an organic acid per part of active ingredient. In some embodiments, the pharmaceutical compositions and/or dosage forms comprise about 0.4 to about 10 mg of active ingredient. In some embodiments, the pharmaceutical compositions and/or dosage forms of the present invention comprise about 50 to about 150 mg of rate controlling polymer(s), about 5 to about 50 mg of organic acid(s), about 85 to about 179 mg of filler(s) and about 1 mg of lubricant. In some embodiments, there will be from about 2 to about 50 mg of organic acid(s).

[0015] In some embodiments, pharmaceutical compositions and/or dosage forms of the present invention comprise in addition to the active ingredient (*e.g.*, 4-cyano-N-((2R)-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt form thereof), at least one filler and at least one lubricant. In some embodiments, the filler is microcrystalline cellulose, lactose, calcium carbonate, calcium phosphate, maltodextrin, dextrose, fructose, maltose, mannitol, starch, sucrose or a blend thereof. In some embodiments, the filler is microcrystalline cellulose, lactose, or a blend thereof. In some embodiments, pharmaceutical compositions and/or dosage forms further comprise at least one lubricant. In some embodiments, the lubricant is magnesium stearate, talc, stearic acid, or colloidal silicon dioxide. In some embodiments, the lubricant is magnesium stearate.

[0016] In some embodiments, pharmaceutical compositions and/or dosage forms comprise about 15 to about 300 parts of filler and about 0.1 to about 3 parts of lubricant per part of active ingredient. In some embodiments, the pharmaceutical compositions and/or dosage forms comprise about 0.1 to about 5 mg of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt form thereof. In some embodiments, the pharmaceutical compositions and/or dosage forms comprise about 80 to about 150 mg of one or more filler(s) and at least about 0.75 mg of one or more lubricant(s).

[0017] In some embodiments, the dosage forms of the present invention are in the form of tablets. In one aspect, the tablets are film coated.

[0018] In some embodiments, the compositions or dosage forms of the present invention are in the form of a dry blend.

[0019] The present invention provides processes of providing the compositions and dosage forms of the present invention. In some embodiments, the compositions are compressed for a time and under conditions effective to form a tablet thereof. In some embodiments, the tablets are further film coated.

[0020] The present invention also provides processes comprising mixing the active ingredient, at least one rate controlling polymer and at least one organic acid thereby forming a blend thereof. In some embodiments, the process further comprises compressing the blend for a time and under conditions effective to form a tablet thereof. In some embodiments, the tablets are further film coated.

[0021] The present invention also provides processes comprising mixing the active ingredient, at least one filler and at least lubricant thereby forming a blend thereof. In some embodiments, the process further comprises compressing the blend for a time and under conditions effective to form a tablet thereof. In some embodiments, the tablets are further film coated.

[0022] In some embodiments, the dosage forms of the present invention are free of base.

[0023] In some embodiments, the present invention provides methods and processes of administering a dosage form, compound or composition of the present invention to a mammal, e.g., to a human. In some embodiments, the dosage forms, compounds or compositions are orally administered. In one aspect, they are orally administered once every 12 or 24 hours. In another aspect, they are orally administered once every 48 hours. In some particularly preferred embodiments, the dosage forms, compounds or compositions are administered to treat Alzheimer's Disease.

DETAILED DESCRIPTION

[0024] The present invention provides, *inter alia*, formulations comprising 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide, pharmaceutically acceptable salts thereof, structurally related compounds, and/or metabolites. As used herein, the term "formulations" refers to compounds, compositions, and dosage forms, such as, for example, immediate release and sustained release dosage forms.

[0025] The present invention also provides processes for making the formulations and methods of administering them to a mammal.

[0026] Preferred formulations for use in the present invention are those that act as serotonergic agents and have 5-HT_{1A} binding activity. In particular, preferred compounds act as 5-HT_{1A} antagonists. See, for example, U.S. Patent Nos. 6,784,294, 6,713, 626, 6,469,007, 6,586,436, 5,710,149, and 6,127,357, and WO 97/03982, the disclosures of which are incorporated herein by reference in their entirety for all purposes. Compounds of the present invention, as well as compositions comprising more than one compound of the present invention, can be prepared by those skilled in the art of organic synthesis employing known methods that

utilize readily available reagents and starting materials, see, for example, EP0512755 B1, WO 97/03982, U.S. Patent Nos. 6,127,357, 6,469,007, 6,713,626, and 6,784,294, and U.S. Published Application No. 20030208075A1, the disclosures of which are incorporated herein by reference in their entirety for all purposes.

[0027] Such methods include alkylating 1-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)piperazine hydrochloride with sulfamate 4,5-dihydro-5S-methyl-3-(2-pyridinyl)-3H[1.2.3]oxathiazole-2,2-dioxide to give a sulfamic acid intermediate which is hydrolyzed to {(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl}pyridin-2-yl-amine and then treating {(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl}pyridin-2-yl-amine with 4-cyanobenzoyl chloride to give 4-cyano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide base. Treatment of 4-cyano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide base with hydrochloric acid gives its hydrochloride salt.

[0028] In some embodiments of the present invention, preparations comprising 4-cyano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide and its pharmaceutically acceptable salts are further processed and purified. For example, in one embodiment, a preparation comprising 4-cyano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide prepared by methods disclosed herein is dissolved in organic solvent, treated with silica gel, and filtered in order to remove structurally related compounds, *e.g.*, dimers represented by Formulas 7 and 8. The remaining product can then be concentrated and re-crystallized in order to provide, *e.g.*, 4-cyano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride salt.

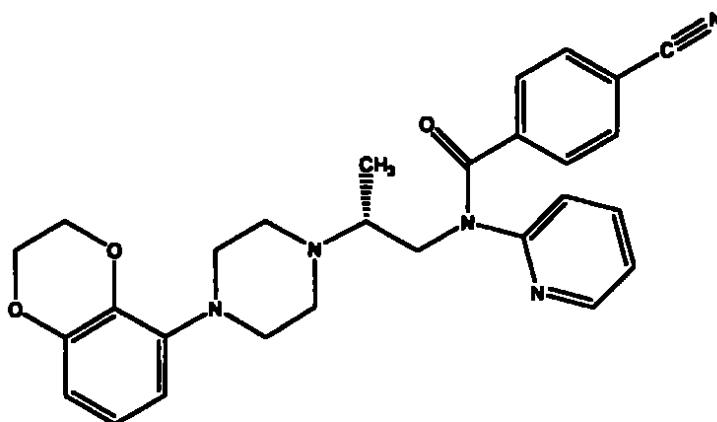
[0029] Preferred formulations of the present invention can be used to modulate, *e.g.*, antagonize or agonize, 5-HT_{1A} receptor activity and are useful in the treatment of diseases such as CNS disorders, including, but not limited to, schizophrenia, (and other psychotic disorders such as paranoia and mania-depressive illness), Parkinson's disease and other motor disorders, anxiety (*e.g.*, generalized anxiety disorders, panic attacks, and obsessive compulsive disorders), depression (such as by the potentiation of serotonin reuptake inhibitors and serotonin norepinephrine reuptake inhibitors), Alzheimer's disease, Tourette's syndrome, migraine, autism, attention deficit disorders and hyperactivity disorders. Preferred formulations are useful for the treatment of sleep disorders, social phobias, pain, thermoregulatory disorders, endocrine disorders, urinary incontinence, vasospasm, stroke, eating disorders such as for example obesity,

anorexia and bulimia, sexual dysfunction, and the treatment of alcohol, drug and nicotine withdrawal.

[0030] Preferred formulations of the present invention are also useful for the treatment of cognitive dysfunction including but not limited to cognitive dysfunction associated with mild cognitive impairment (MCI), Alzheimer's disease and other dementias including Lewy Body, vascular, and post stroke dementias. Cognitive dysfunction associated with surgical procedures, traumatic brain injury or stroke can also be treated in accordance with the present invention. Further, preferred formulations are useful for the treatment of diseases in which cognitive dysfunction is a co-morbidity such as, for example, Parkinson's disease, autism and attention deficit disorders.

[0031] Despite its high solubility in water (about 51 mg/ml at 25°C), 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide and its salts are preferably provided in micronized form. As such, the present invention provides formulations comprising 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide, pharmaceutically acceptable salts thereof, structurally related compounds, or metabolites in micronized and in non-micronized form. For purposes of the present invention, a compound in micronized form is in the form of particles having a mean diameter of no more than about 20 microns. It will be understood that compounds of the present invention can be in the form of particles having a mean diameter of greater than about 20 microns, for example in the form of particles having a mean diameter from about 20 microns to about 300 or about 500 microns. Preferably, the particles have a mean diameter of about 10 microns, more preferably a mean diameter from about 0.75 to about 10 microns, even preferably from about 2 to about 8 microns. Methods of micronization or particle size reduction are known and are thus not described herein in detail.

[0032] As will be recognized, 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide is represented by the following formula:

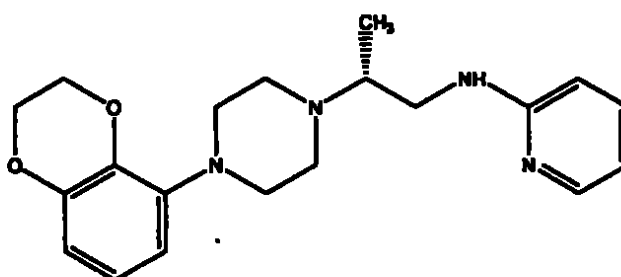


Formula 1

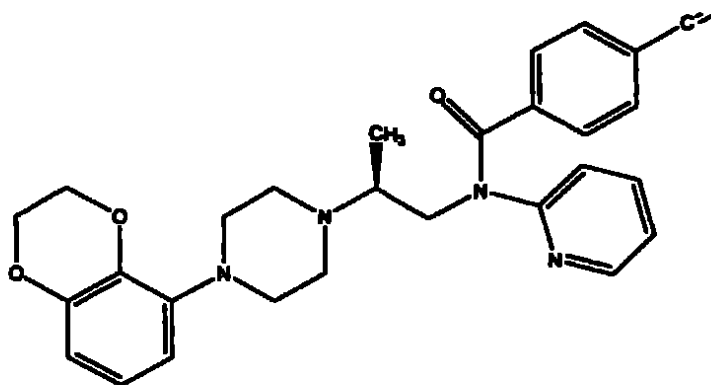
[0033] Within the present invention, the compounds of formula 1 can be prepared in the form of pharmaceutically acceptable salts. As used herein, the term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic acids, including inorganic salts, and organic salts. Suitable non-organic salts include, for example, inorganic and organic acids such as acetic, benzenesulfonic, benzoic, camphorsulfonic, citric, ethenesulfonic, fumaric, gluconic, glutamic, hydrobromic, hydrochloric, isethionic, lactic, malic, maleic, mandelic, methanesulfonic, mucic, nitric, pamoic, pantothenic, phosphoric, succinic, sulfuric, tartaric acid, p-toluenesulfonic and the like. Particularly preferred are hydrochloric, hydrobromic, phosphoric, and sulfuric acids, and most preferably is the hydrochloride salt.

[0034] In certain embodiments, formulations comprising 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or pharmaceutically acceptable salts thereof will also comprise one or more structurally related compounds that can be detected and quantified using known methods. Examples of such structurally related compounds include, but are not limited to, those compounds represented by Formulas 2-9 and pharmaceutically acceptable salts thereof, including, for example, {(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof; 4-cyano-N-((2S)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; 4-cyano-N-(2-piperazin-1-yl-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; 4-cyano-N-[(2R)-2-piperazin-1-yl-propyl]-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; N-(5-chloro-pyridin-2-yl)-4-cyano-N-[2-(4-hydroxy-piperazin-1-yl)-propyl]-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; N-(5-chloro-pyridin-2-yl)-4-cyano-N-{2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-benzamide or a pharmaceutically

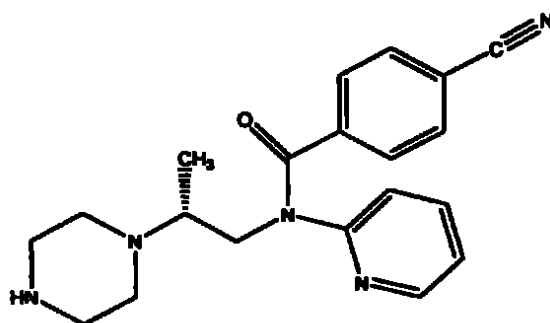
acceptable salt thereof; *N*-(5-chloro-pyridin-2-yl)-4-cyano-*N*-{(2*R*)-2-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; 4-cyano-*N*-{(2*R*)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1*S*)-2-[(4-cyanobenzoyl)(pyridine-2-yl)amino]-1-methylethyl}piperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl]-2-methylpropyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)piperazin-1-yl]propyl}-*N*-pyridin-2-ylbenzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; 4-cyano-*N*-{(2*R*)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1*S*)-2-[(4-cyanobenzoyl)(pyridine-2-yl)amino]-1-methylethyl}piperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl]butyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)piperazin-1-yl]propyl}-*N*-pyridin-2-ylbenzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; 4-cyano-*N*-{(2*R*)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1*S*)-2-[(4-cyanobenzoyl)(pyridine-2-yl)amino]-1-methylethyl}piperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl]hexyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)piperazin-1-yl]propyl}-*N*-pyridin-2-ylbenzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; 4-cyano-*N*-{(2*R*)-2-[4-(8-{8-(4-{(1*S*)-2-[(4-cyanobenzoyl)(pyridine-2-yl)amino]-1-methylethyl}piperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl]methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)piperazin-1-yl]propyl}-*N*-pyridin-2-ylbenzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; 4-cyano-*N*-{(2*R*)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1*S*)-2-[(4-cyanobenzoyl)(pyridine-2-yl)amino]-1-methylethyl}piperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl]ethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)piperazin-1-yl]propyl}-*N*-pyridin-2-ylbenzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and 4-cyano-*N*-[2(*R*)-(4-cyanobenzamido)-propyl]-*N*-pyridin-2-ylbenzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.



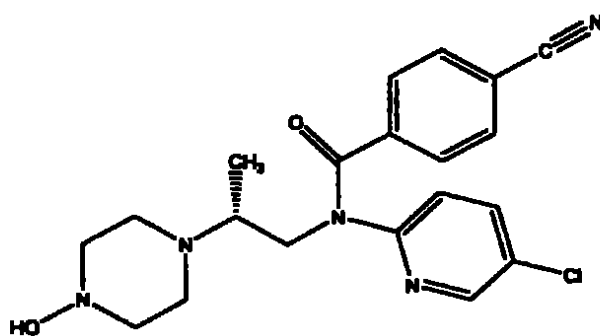
Formula 2



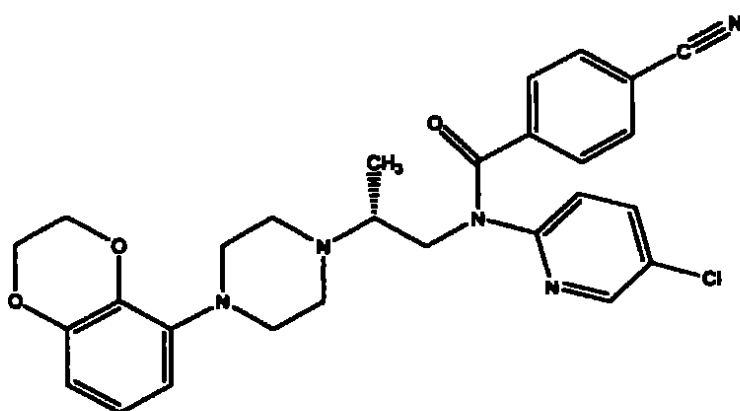
Formula 3



Formula 4

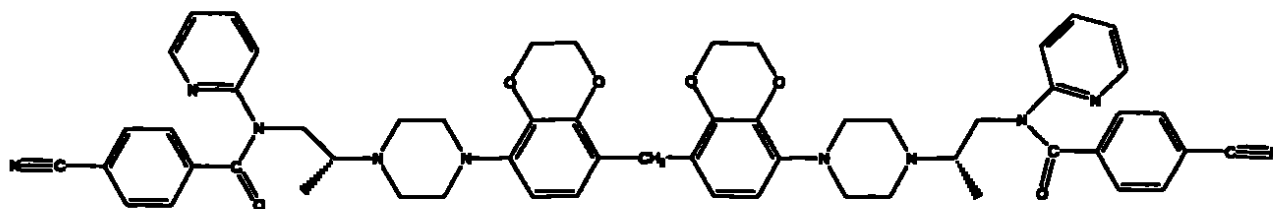


Formula 5

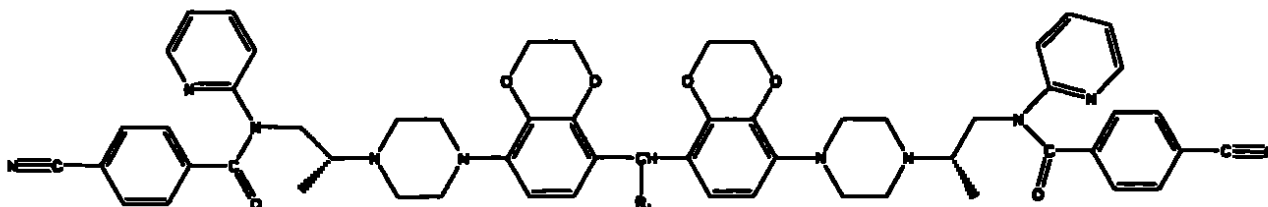


Formula 6

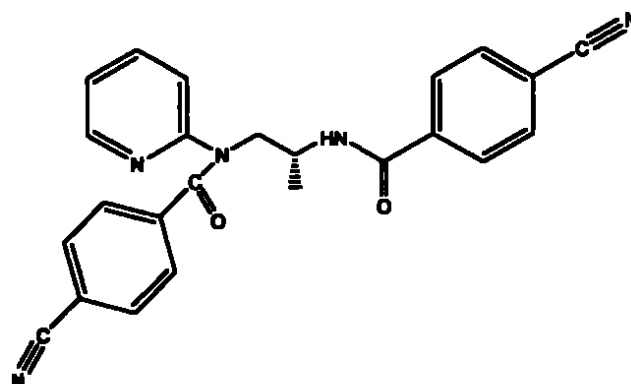
19



Formula 7



Formula 8



Formula 9

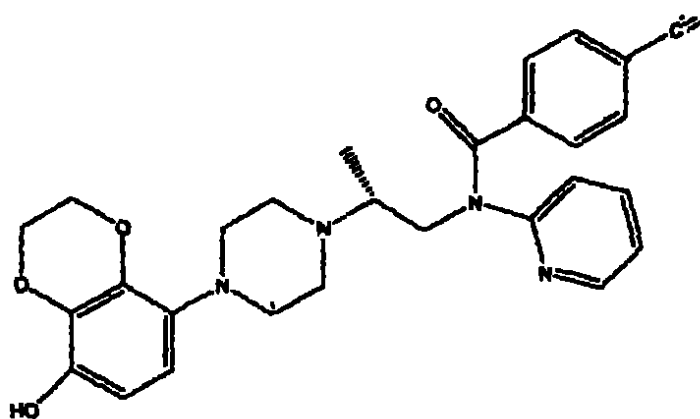
wherein R_1 is $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ or $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

[0035] In some embodiments, the present invention provides formulations comprising one or more compounds represented by Formulas 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 or 9 or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In some aspects of the present invention, the formulations will comprise 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof and one or more compounds of Formula 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 or 9 or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In some embodiments, for example, formulations of the present invention can comprise 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof, {(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-amine or a pharmaceutically

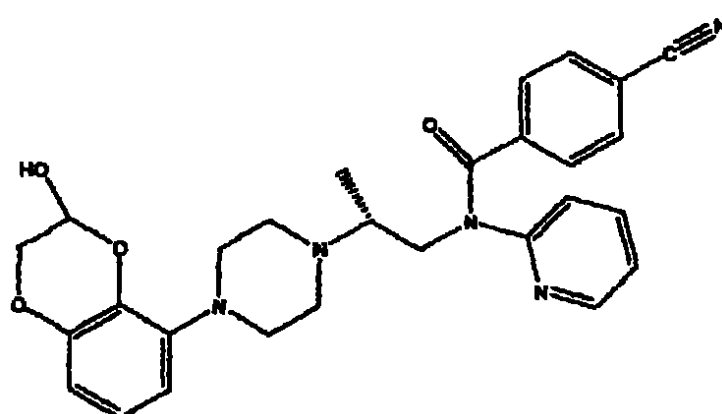
acceptable salt thereof, and 4-cyano-N-((2S)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Accordingly, the present invention provides formulations comprising 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride salt, ((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-amine, and 4-cyano-N-((2S)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride salt. When the structurally related compounds described above are present in combination with 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof, the former preferably predominates and the latter preferably are present in the composition in amount of less than about 10%, more preferably present in amount of less than about 5% and even more preferably in amounts of less than about 1% or 0.1%, for example, in amounts from between about 0.08% and about 0.27%.

[0036] 4-Cyano-N-{2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide contains one chiral center and is used predominately as the R-isomer. The formulations, *e.g.*, compounds, compositions, or dosage forms, of the present invention can include both R and S isomers, and are not limited to a single enantiomer or particular enantiomeric mixture.

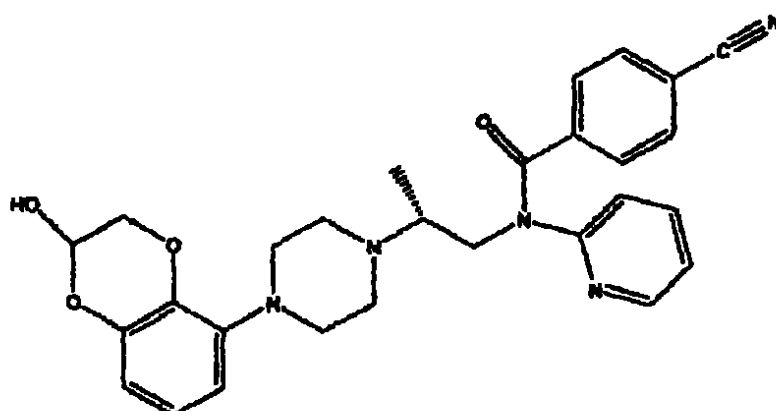
[0037] The present invention also provides formulations comprising metabolites of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide. Metabolites include, but are not limited to, 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(8-hydroxy-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof, 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(3-hydroxy-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof, 4-Cyano-N-((2R)-2-[4-(2-hydroxy-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and 4-cyano-N-(2R-2-piperazin-1-yl-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof. As will be recognized, these metabolites are represented by Formulas 10-13. It will be recognized that these metabolites can be employed as pharmaceutically active compounds and in pharmaceutical dosage forms in their own right, alone or in combination with other pharmaceutically active compounds.



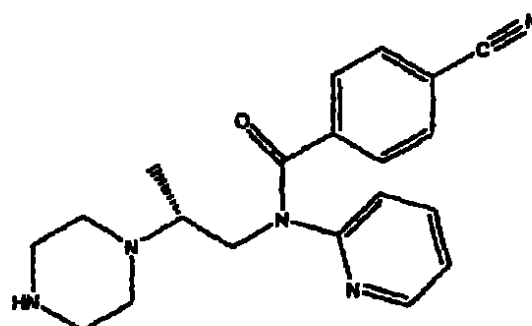
Formula 10



Formula 11



Formula 12



Formula 13

[0038] The present invention provides immediate release and sustained release dosage forms comprising one or more active ingredients, *e.g.*, 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide, pharmaceutically acceptable salts thereof, structurally related compounds and metabolites thereof that have 5-HT_{1A} binding activity.

[0039] A drug "release rate" refers to the quantity of drug released from a dosage form per unit time, *e.g.*, milligrams of drug released per hour (mg/hr). Drug release rates can be calculated, for example, under *in vitro* dosage form dissolution testing conditions known in the art. As used herein, a drug release rate obtained at a specified time "following administration" refers to the *in vitro* drug release rate obtained at the specified time following implementation of an appropriate dissolution test. Methods of performing dissolution tests or release rate assays are known in the art. The time at which a specified percentage of the drug within a dosage form has been released can be referenced as the "T_x" value, where "x" is the percent of drug that has been released. A commonly-used reference measurement for evaluating drug release from oral dosage forms is the time at which 70% or 90% of drug within a dosage form has been released. This measurement is referred to as "T₇₀" or "T₉₀" for the dosage form.

[0040] For purposes of this invention, the terms "immediate release formulation" refer to formulations that provide a relatively rapid and non-gradual release of active compound from the formulation; *e.g.*, formulations that contain active compound and a rapidly dissolving carrier that does not retard the release of the active compound from the formulation. Such immediate release formulation are either devoid of release rate controlling polymers or other species that retard the release of the active compound from the formulation, or contain such polymers or species in amounts that are sufficiently small such that the release of the active compound from the formulation is not retarded relative to an otherwise identical formulation lacking such polymers or species. One example of such an immediate release formulation is the active ingredient, *e.g.*, 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide, pharmaceutically acceptable salt thereof, structurally related compounds, or metabolites, blended in microcrystalline cellulose, such as Avicel® brand from FMC corporation, which results in greater than 75% dissolution of the active ingredient in less than 0.25 hours in a 0.1 N HCl solution.

[0041] As used herein, the terms "sustained release", "sustained release formulation", "sustained release dosage formulation" and the like refer to formulations that contain materials that retard the release of active compound from the formulation relative to an "immediate release" formulation as described above, *e.g.*, relative to an otherwise identical formulation

lacking the release rate controlling polymer or other release-retarding materials. Thus, the term "sustained release" can apply to any number of extended release forms and will be considered substantially synonymous with delayed release, time release, prolonged release, time programmed release, time released, time coated release, sustained release, slow acting, long acting, delayed acting, spaced release, time spaced release, extended acting, extended action, and the like.

[0042] The terms "slow release", "medium release" and "fast release" are intended to refer to sustained release formulations as described herein that release active compound at a rate that is slow, medium or fast rate relative to each other.

[0043] It will be appreciated that sustained release formulations can result in a release of active compound from the dosage form at a rate effective to increase the time it takes to reach maximum therapeutic concentration as compared to an immediate release formulation, for example and not limitation, by a period of 50% or more, 100% or more, 150% or more, or 200% or more as compared to an immediate release formulation; e.g., as compared to an otherwise identical formulation lacking the release rate controlling polymer or other release-retarding materials. Sustained release formulations can also result in release of active compound from the dosage form at a rate effective to decrease the maximal therapeutic concentration of said compound compared to an immediate release formulation, for example and not limitation, by at least 10%, at least 20%, at least 25%, at least 30%, at least 40%, or at least 50% compared to an immediate release formulation. Sustained release formulations can also result in release of active compound from the dosage form at a rate effective to increase the amount of time a pharmaceutically effective concentration of the active compound is maintained relative to an immediate release formulation, for example and not limitation, by at least 25%, at least 50%, at least 75%, at least 100%, or at least 125% the amount of time a pharmaceutically effective concentration of active compound is maintained relative to an immediate release formulation. Satisfaction of any of the preceding criteria is sufficient to make a formulation a "sustained release" formulation.

[0044] The present invention provides methods for sustained release of the active ingredient comprising administering to a subject the disclosed dosage forms. In one aspect, the release rate of the active compound from the dosage forms is zero order. In another aspect, the release rate of the active ingredient from the dosage forms is ascending.

[0045] As used herein, the term "release rate controlling polymer" is intended to denote any polymer material suitable for pharmaceutical dosage forms that retards the release of drug substances from such dosage forms. The release rate controlling polymer will preferably inhibit the release of the drug in the stomach. Preferably, the release rate controlling polymer will be a hydrogel that imbibes and/or absorbs fluid thereby preventing the release of the drug in the

stomach. Examples of suitable release rate controlling polymers can be found in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990.

[0046] Some preferred release rate controlling polymers suitable for use in the present invention include, without limitation, hydroxypropyl celluloses, methylcelluloses, polymethacrylates, methacrylic acid-methacrylic acid ester copolymers, cellulose acetate phthalate, ethyl celluloses, hydroxyethyl celluloses, hydroxymethyl celluloses, hydroxypropylethyl celluloses, polyvinyl acetate-phthalate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, poly(ethylene) oxides, hydroxypropyl methyl celluloses such as, for example, hypromellose 2208 and 2910 and combinations of two or more thereof. Suitable release rate controlling polymers are available from commercial sources, such as Methocel™ K4M, Methocel™ K15M, Methocel™ K100M, Methocel™ E4M, Methocel™ K100LV, Methocel™ E50LV, Methocel™ E5, Methocel™ E6, Methocel™ E15LV, and Surelease™ available from Colorcon and Eudragit™, RS Eudragit™ RL available from Röhm GmbH & Co. In some embodiments, the formulations of the present invention will comprise high density matrix-forming hydroxypropyl methylcellulose, low density matrix-forming hydroxypropyl methylcellulose, or combinations thereof.

[0047] It will be appreciated that the different release rate controlling polymers confer different release rate properties to the formulation. By varying the type and amount of such polymers in the formulation, a wide variety of release profiles of active compound can be achieved. Those skilled in the art are able to select appropriate polymers in appropriate amounts to achieve desired release rates of active compound.

[0048] The sustained release formulations of the present invention comprise at least one release rate controlling polymer. The range of release rate controlling polymer in the formulation is preferably from about 10% to about 75% by weight, more preferably from about 20% to about 60% by weight. In one embodiment of the present invention, the amount of release rate controlling polymer in a 250 mg dosage form is from about 50 to about 150 mg. In some embodiments, the release rate controlling polymer is a cellulose ether, such as, for example, matrix-forming hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl cellulose, or hydroxyethyl cellulose, e.g., Methocel™ K4M Premium CR or Methocel™ K100M Premium CR.

[0049] In addition to comprising at least one release rate controlling polymer, sustained release dosage forms of the present invention generally comprise at least one organic acid. For uses herein, the term "organic acid" encompasses any acid that can be safely ingested by a mammal. While not wishing to be bound by any particular theory, the acid is believed to improve the release of the drug product in the intestine. Examples of organic acids suitable for use in the present

invention include, but are not limited to, tartaric acid, malic acid, fumaric acid, aspartic acid, glutamic acid, glycine hydrochloride, adipic acid, succinic acid, ascorbic acid, oleic acid or citric acid. Preferred organic acids are citric acid or polyfunctional organic acid. The range of organic acid in the formulation is preferably from about 1% to about 30%, more preferably from about 2% to about 10% by weight. In one embodiment of the present invention, the amount of organic acid in a 250 mg dosage form is from about 5 to about 50 mg, preferably from about 5 to about 25 mg. In some embodiments, the amount of organic acid is from about 2 to about 50 mg.

[0050] Preferably, the sustained release formulations will be substantially free of base. For use herein, a formulation, dosage form, or composition that is substantially of base refers to a formulation, dosage form, or composition that has less than about 10% base, preferably less than about 5% base, and more preferably less than about 1% or 0.1% base. As used herein, the term "base" refers to a chemical compound that functions as a proton acceptor.

[0051] In addition to the active compound and release rate controlling polymer, the formulations of the invention can comprise any of a variety of additional materials that confer beneficial properties to the formulation. Such materials include, for example, solubility modifiers such as surfactants such as, for example, sodium lauryl sulfate, acidic compounds, antioxidants, pH modifiers, chelating agents, fillers, disintegrants, binders, lubricants, stabilizers, excipients including water soluble excipients such as sugars and water dispersing excipients such as, for example, microcrystalline cellulose, colloidal silicone dioxide, silicified microcrystalline cellulose and starch. In some embodiments, the formulation is provided at a pH of about 6 or lower, for example at a pH of from about 1 to about 6.

[0052] Nonlimiting examples of water soluble excipients or water dispersing excipients include lactose, mannitol, sucrose, and the like. The water soluble excipients can be present in a range on weight percentages depending upon the particular therapeutic objective required. For use in the present invention, percentages and parts are expressed as part by weight or percentage by weight, unless otherwise noted. In general, the range of water soluble excipients can be, for example, from about 0% to about 50% or to about 99%, or from about 2% to about 25%. Examples of water dispersible excipients include microcrystalline cellulose, colloidal silicone dioxide, silicified microcrystalline cellulose (Prosolv™), starches, croscarmellose sodium and the like.

[0053] Nonlimiting examples of stabilizers include antioxidants such as BHA, BHT, ascorbic acids, tocopherols, and the like. Nonlimiting examples of suitable metal chelators include EDTA, citric acid and the like. Nonlimiting examples of pH modifiers include citric acid, fumaric acid, and the like. Nonlimiting examples of binders include starches, PVP

24

(polyvinylpyrrolidone), HPMC (hydroxypropyl methyl celluloses), HPC (hydroxypropyl cellulose) and the like. Nonlimiting examples of flow aids include magnesium stearate and the like. Nonlimiting examples of solubility modifiers include surfactants like sodium lauryl sulfate or polysorbate (*e.g.*, Tween[™] 80), and the like.

[0054] In a preferred embodiment, the sustained release formulations of the present invention comprise the active ingredient, at least one release rate controlling polymer, an organic acid, at least one filler and at least one lubricant.

[0055] Examples of lubricants include, but are not limited to, stearic acid, magnesium stearate, glyceryl behenate, talc, mineral oil (in PEG), colloidal silicon dioxide and the like. It will be appreciated however that any lubricant known in the art can be used in the formulations described herein. The range of lubricant can be, for example, from about 0.2% to about 5%, by weight. In one embodiment of the present invention, the amount of lubricant in a 250 mg dosage form is about 1 mg.

[0056] Examples of fillers include, but are not limited to, silicified microcrystalline cellulose, microcrystalline cellulose, cellulose acetate, cellulose diacetate, cellulose triacetate, lactose monohydrate, lactose anhydrous, calcium carbonate, calcium phosphate (*e.g.*, dibasic anhydrous), maltodextrin, dextrose, fructose, maltose, mannitol, starch, starch (*e.g.*, pregelatinized), sucrose, and lactose. It will be appreciated however that any filler known in the art can be used in the formulations described herein. The range of filler can be, for example, from about 25% to about 75%, or to about 99% by weight. In one embodiment of the present invention (*e.g.*, for exemplary sustained release formulations), the amount of filler present in a 250 mg dosage form is from about 85 to about 179 mg.

[0057] The sustained release dosage forms of the present invention can comprise the active compound in any convenient percentage and part in relation to the other ingredients. Typically, the formulation comprises active ingredient in percentage of from about 0.3% to about 25%, preferably from about 0.3% to about 15%. In some embodiments, the formulation will comprise active ingredient in percentage of from about 1% to about 25%, preferably from about 2% to about 15%.

[0058] For example, in one embodiment, fast sustained release formulations comprise about 10 parts of release rate controlling polymer, and about 5 parts of organic acid per part of active ingredient, *e.g.*, 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0059] In another embodiment, medium sustained release formulations comprise about 25 parts of release rate controlling polymer, and about 5 parts of organic acid per part of active

ingredient, *e.g.*, 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0060] In another embodiment, slow sustained release formulations comprise about 30 parts of release rate controlling polymer, and about 1 part of organic acid per part of active ingredient, *e.g.*, 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0061] In another embodiment, sustained release formulations comprise about 18 parts of release rate controlling polymer, and about 1 part of organic acid per part of active ingredient, *e.g.*, 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0062] In another embodiment, sustained release formulations comprise about 46 parts of release rate controlling polymer, and about 1 part of organic acid per part of active ingredient, *e.g.*, 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0063] In some embodiments, sustained release formulations comprise about 5 mg of active ingredient, from about 50 to 150 mg of release rate controlling polymer, from about 5 to about 50 mg of organic acid, from about 85 to about 179 mg of filler and about 1 mg of lubricant.

[0064] In some embodiments, sustained release formulations comprise about 2 mg of active ingredient, from about 50 to 150 mg of release rate controlling polymer, from about 2 to about 50 mg of organic acid, from about 85 to about 179 mg of filler and about 1 mg of lubricant.

[0065] In some embodiments, exemplary sustained release formulations comprise, in a 250 mg tablet, about 5 mg of active ingredient and about 50 mg of release rate controlling polymer. Such an exemplary formulation can further comprise, for example, about 169 mg of filler, about 25 mg of organic acid (or other agent to improve release rate in the intestine) and about 1 mg of lubricant.

[0066] In some embodiments, exemplary sustained release formulations comprise, in a 250 mg tablet, about 5 mg of active ingredient and about 125 mg of release rate controlling polymer. Such an exemplary formulation can further comprise, for example, about 94 mg of filler, about 25 mg of organic acid (or other agent to improve release rate in the intestine) and about 1 mg of lubricant.

[0067] In some embodiments, exemplary sustained release formulations comprise, in a 250 mg tablet, about 5 mg of active ingredient and about 150 mg of release rate controlling

polymer. Such an exemplary formulation can further comprise, for example, about 89 mg of filler, about 5 mg of organic acid (or other agent to improve release rate in the intestine) and about 1 mg of lubricant.

[0068] In some embodiments, exemplary sustained release formulations comprise, in a 250 mg tablet, about 5 mg of active ingredient and about 92 mg of release rate controlling polymer. Such an exemplary formulation can further comprise, for example, about 150 mg of filler, about 5 mg of organic acid (or other agent to improve release rate in the intestine) and about 1 mg of lubricant.

[0069] In some embodiments, exemplary sustained release formulations comprise, in a 250 mg tablet, about 2 mg of active ingredient and about 92 mg of release rate controlling polymer. Such an exemplary formulation can further comprise, for example, about 150 mg of filler, about 2 mg of organic acid (or other agent to improve release rate in the intestine) and about 1 mg of lubricant.

[0070] The sustained release formulations contemplated by the present invention can be in any form suitable for administration to a mammal and are not limited to the examples presented herein.

[0071] In some embodiments, the formulations of the invention are in the form of coated pellets or spheres. One nonlimiting example of such a formulation is a sphere containing a core of active compound in an inert matrix, coated with a release rate controlling polymer as disclosed herein. Nonlimiting examples of suitable release rate controlling polymers are pH dependent or independent polymers described herein, such as polymethacrylates, Eudragit™ IVS, Eudragit™ RS/RL, cellulose acetate phthalate, ethyl celluloses, hydroxypropyl methyl celluloses, hydroxypropyl celluloses, hydroxypropyl ethyl celluloses and the like.

[0072] In some embodiments, the formulations of the invention are in the form of pellets. Examples of such formulations include those containing pellets that contain a layer of active compound on top of an inert core, for example a sugar sphere, and a surface coating containing one or more release rate controlling polymers. In other embodiments, the formulation are in the form of capsules, *e.g.*, hard or soft gelatin capsules and/or powder.

[0073] In some embodiments, the formulations of the invention are in the form of tablets. The percentage by weight of active compound in the representative formulations of this type is from about 0.3% to about 25%, preferably from about 0.3% to about 15%. In some embodiments, the percentage by weight of active compound in the representative formulations of this type will be about 1% to about 25%, preferably from about 2% to about 15%. Nonlimiting examples of such tablets are co-compressed tablets, *e.g.*, "tablet-in-tablet" and matrix tablets.

[0074] The co-compressed tablet can include a core and an outer compressed coat. Either or both of the core and the outer compressed coat can contain active compound and/or one or more release rate controlling polymers. In some embodiments, the dosage form is a co-compressed tablet wherein both the core and the outer compressed coat contain active compound, and at least one release rate controlling polymer, one of which is preferably a hydroxypropyl methyl cellulose. Preferred matrix forming polymers include a hydroxypropyl methylcellulose selected from Methocel™ K4M, Methocel™ K15M, Methocel™ K100M, Methocel™ E10M, Methocel™ E10M, Methocel™ E4M, Methocel K4M, Methocel™ K100LV, Methocel™ E50LV, Methocel™ E5, Methocel™ E6, Methocel™ E15LV or a combination of two or more thereof.

[0075] In some embodiments, the tablet is a matrix tablet. The matrix forming composition can contain waxes, gums, polyethylene oxides, carbapols, hydroxypropyl methylcelluloses, hydroxypropyl celluloses, hydroxyethyl celluloses, polymethacrylates or other release rate controlling polymers as described herein. In some embodiments, such matrix tablets are prepared by blending the active compound and the matrix forming polymer together, and compressing the blend.

[0076] In some embodiments, the tablet is a matrix tablet that includes a wax matrix. Such tablets can be prepared, for example, by melting a wax such as carnauba wax, cetostearyl alcohol or fatty acids, or combinations thereof, and adding active compound along with a filler such as microcrystalline cellulose as well as other excipients, fillers, lubricants and the like, and allowing the mixture to cool. The formulations prepared can be optionally coated with or contain one or more water soluble or release rate controlling control release polymers. The wax can be present in the formulation in a total amount by weight of, for example, from about 10% to about 60%, preferably from about 20% to about 40%. A wide variety of suitable waxes are amenable to the present invention. Nonlimiting examples of such waxes include carnauba wax, cetostearyl alcohol, fatty acids, or a mixture of two or more thereof. The matrix tablet also can contain one or more release rate-controlling polymers as described herein.

[0077] In some embodiments, the matrix tablet is a tablet that includes a polyethylene oxide matrix, for example and not limitation, polyethylene oxide resins such as SENTRY POLYOX™ (Union Carbide Corp.) or equivalents. Suitable POLYOX's include POLYOX™ WSR N-10, N-60 K, WSR-1105N, or WSR 303. The POLYOX™ can have a molecular weight in the range of, for example, 100,000 to 7,000,000 or 900,000 to 5,000,000. The polyethylene oxide can be present in the formulation in a total amount by weight of, for example, from about 5% or about 10% to about 40%, or about 75% preferably from about 5% to about 40% or from about 10% to about 20% of the

formulation. The matrix tablet also can contain one or more release rate-controlling polymers as described herein.

[0078] In some embodiments, the matrix tablet is a tablet that includes one or more release rate controlling polymers as described herein as the matrix forming polymer. In some embodiments, such tablets include one or more matrix forming hydroxypropyl methyl celluloses as described herein as the matrix forming polymer. In some preferred embodiments, it is advantageous to use a high viscosity hydroxypropyl methylcellulose such as Methocel™ K4M at an amount by weight of, for example, from about 15% to about 70%, preferably from about 18% to about 50%. Other high viscosity polymers can also be used such as, for example, Methocel™ K15M, Methocel™ K100M, or Methocel™ E4M and the like. In some embodiments, a low viscosity hydroxypropyl methylcellulose can be used, such as Methocel™ E5OLV, Methocel™ E5, Methocel™ E6, or Methocel™ E15LV or combinations thereof and the like. In certain embodiments, both a high viscosity and a low viscosity hydroxypropyl methylcellulose can be used in the matrix. In some embodiments, when the low density hydroxypropyl methylcelluloses is present in a range of from about 15% to about 70%, preferably from about 25% to about 50%, the high density hydroxypropyl methylcellulose is present in an amount by weight of from about 20% to about 50%.

[0079] In general, the active compound or ingredient can be contained within any layer of a dosage form of the invention, and sustained release of the active compound can be achieved by the use of a release rate controlling polymer either contained within the layer containing the active compound, or in any layer encompassing the layer containing the active compound, for example an enteric coating. Such an enteric coating can also be applied to pellets, beads or spheroids containing active compound, or the active compound can be contained within the enteric coating itself.

[0080] In some embodiments of the matrix tablet formulations of the invention, the active compound is present in an amount by weight of from about 0.02% to about 16%, preferably from about 0.02% to about 4%.

[0081] Tablets of the invention can be coated with water soluble film coat(s), coloring agents, or coated with pH dependent or pH independent polymers to further control the rate of release of active compound. In some embodiments, the tablets are coated with a subcoat, an enteric coating or an overcoating, or any combination thereof. In some preferred embodiments, the tablets of the formulations of the invention are coated with film.

[0082] The present inventions provides methods and/or processes for preparing sustained-release formulations comprising 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide, pharmaceutically acceptable salts

thereof, structurally related compounds, and/or metabolites. In one embodiment, a composition comprising the active ingredient with at least one rate controlling polymer and at least one organic acid is compressed for a time and under conditions effective for forming a tablet thereof. In some embodiments, the tablet is further coated, *e.g.*, with film.

[0083] In another embodiment, the active ingredient is mixed with at least one release rate controlling polymer and a least one organic acid thereby forming a blend. The blend can be further compressed for a time and under conditions to form a tablet. In some embodiments, the tablet is further coated, *e.g.*, with film. In a preferred embodiment, the blend is a dry blend.

[0084] In some embodiments, the formulations are prepared by roller compaction. For example, tablets can be prepared by granulation followed by milling. In some embodiments, the active ingredient, filler (*e.g.*, microcrystalline cellulose) and polymer (*e.g.*, hydroxypropylmethylcellulose) are granulated and then milled. The milled granules are then mixed with additional excipients, such as, for example, citric acid and magnesium stearate.

[0085] Also included in accordance with the present invention are any of the numerous technologies that exist for attaining sustained release oral formulations including those described above, as well as micro and macroencapsulation, fibers, matrices both polymeric (high density and low density) and non-polymeric, foams, liposomes, micelles, gels, physically dispersed drug in polymeric, porous, slightly porous or non-porous matrices, adsorption onto ion exchange resins, mixing with or adsorption onto chemically or biologically degradable matrices and the like. The active compound can be formulated in such a way that the drug achieves a single maximal concentration or can be formulated so that the drug is pulsed in two or more peaks. Oral delivery can be via way of liquid or solid dosage form. Liquid dosage forms include syrups, suspensions, emulsions, elixirs and the like. The liquid carrier can include an organic or aqueous base and can be further modified with suitable pharmaceutical additives such as solubilizers, emulsifiers, buffers, preservatives, sweeteners, flavoring agents, suspending agents, thickening agents, color viscosity regulators, stabilizers or osmoregulators, or combinations thereof. The aqueous carrier can also contain, for example, polymeric substances or oils.

[0086] The present invention also provides immediate release dosage forms. Immediate release dosage forms of the present invention can comprise the active ingredient, for example, 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide, pharmaceutically acceptable salts thereof, structurally related compounds, or metabolites. As in the sustained release formulations, in some embodiments, the active ingredient is micronized. Preferably the immediate release formulations will be substantially free of base.

[0087] In a preferred embodiment, the immediate release formulation comprises the active ingredient, at least one filler and at least one lubricant. The formulations of the invention additionally can include any of a variety of materials that confer beneficial properties to the formulation. Such materials include, for example, solubility modifiers such as surfactants such as, for example, sodium lauryl sulfate, acidic compounds, fillers, lubricants, antioxidants, pH modifiers, chelating agents, disintegrants, binders, stabilizers, excipients including water soluble excipients such as sugars, and water dispersing excipients such as microcrystalline cellulose, colloidal silicone dioxide, silicified microcrystalline cellulose and starch. The range of lubricant is typically from about, for example, 0.2% to about 5% by weight. In one embodiment of the present invention, the amount of lubricant in a 150 mg dosage form is from about 0.5 to about 1 mg. The range of filler can be, for example, from about 70% to about 99%, by weight. In one embodiment of the present invention, the amount of filler in a 150 mg dosage form is from about 80 to about 149 mg.

[0088] The immediate release dosage forms of the present invention can contain the active compound in any convenient percentage and part in relation to the other ingredients. Typically, the formulation comprises active ingredient in percentage of from about 0.05% to about 10%.

[0089] For example, in one embodiment, immediate release formulations comprise about 297 parts of filler, and about 1.5 parts of lubricant per part of active ingredient, *e.g.*, 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or pharmaceutically acceptable salt thereof

[0090] In another embodiment, immediate release formulations comprise about 29 parts of filler, and about 0.15 parts of lubricant per part of active ingredient, *e.g.*, 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0091] In another embodiment, immediate release formulations comprise about 148 parts of filler, and about 0.75 parts of lubricant per part of active ingredient, *e.g.*, 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0092] In another embodiment, immediate release formulations comprise about 58 parts of filler, and about 0.3 parts of lubricant per part of active ingredient, *e.g.*, 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0093] The immediate release formulations contemplated by the present invention can be in any form suitable for administration to a mammal and are not limited to the examples presented herein.

[0094] The present invention provides methods and/or processes for preparing immediate release formulations comprising 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide, pharmaceutically acceptable salts thereof, and/or metabolites thereof. In one embodiment, a composition comprising the active ingredient with at least one filler and at least one lubricant is compressed for a time and under conditions effective to form a tablet thereof. In some embodiments, the tablet is further coated, *e.g.*, with film.

[0095] In some embodiments, the active ingredient is mixed with at least filler and a least one lubricant thereby forming a blend. The blend can be further compressed for a time and under conditions to form a tablet. In some embodiments, the tablet is further coated, *e.g.*, with film.

[0096] In some embodiments, the formulations are prepared by roller compaction.

[0097] The immediate release dosage forms like the sustained release dosage forms can be, for example, in the form of coated pellets, spheres, capsules, powder, or tablets

[0098] Thus, in accordance with the present invention there are provided sustained release and immediate release dosage forms, including oral and non-oral sustained release dosage formulations. Accordingly, the present invention includes each of the numerous technologies that exist for immediate release non-oral dosage formulations. Delivery of active compound in accordance with the present invention can be via mucosal, vaginal, rectal, ocular, transdermal, intrauterine, routes and the like.

[0099] The present invention therefore provides, *inter alia*, dosage forms for 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide, pharmaceutically acceptable salts thereof, structurally related compounds, and/or metabolites, methods for immediate delivery of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide, pharmaceutically acceptable salts thereof, structurally related compounds, and/or metabolites, and methods for sustained delivery of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide, pharmaceutically acceptable salts thereof, structurally related compounds, and/or metabolites over an extended period of time. In some embodiments, administration of the dosage form will be once every 24 hours, once every 12 hours, or once every 6 hours.

[0100] In some embodiments, the active ingredient is released at a uniform release rate. By "uniform release rate" is meant an average hourly release rate from the core that varies positively or negatively by no more than about 30% and preferably no more than about 25% and most preferably no more than 10% from either the preceding or the subsequent average hourly release rate.

[0101] In some embodiment, the active ingredient is released in a prolonged period of time. By "prolonged period of time" is meant a continuous period of time of at least about 4 hours, preferably 6-8 hours or more and, more preferably, 10 hours, 15 hours or more. For example, in some embodiments, the sustained release dosages forms described herein begin releasing therapeutic agent at a uniform release rate within about 1 to about 6 hours, or about 2 to about 6 hours following administration and the uniform rate of release, as defined above, continues for a prolonged period of time from about 25% to until at least about 75% and preferably at least about 85% of the drug is released from the dosage form. Release of therapeutic agent continues thereafter for several more hours although the rate of release is generally slowed somewhat from the uniform release rate.

[0102] In some embodiments, the dosage form is formulated to release the active ingredient at a rate that is effective to achieve a maximal plasma concentration at about 1 to about 12 hours following administration. In some embodiments, the dosage form will be formulated to release the active ingredient at a rate that is effective to achieve a maximal plasma concentration at about 1 to about 4 hours following administration. In some embodiments, the dosage form will be formulated to release the active ingredient at a rate that is effective to achieve a plasma concentration this is about 50% of the maximal plasma concentration at about 15 hours following administration, preferably at about 1 to about 10 hours following administration.

[0103] In other embodiments, dosage form is formulated to release the active ingredient at a rate that is effective to achieve a maximal plasma concentration at about 6 or about 12 hours following administration.

[0104] The "plasma drug concentration" or "plasma concentration" refers to the concentration of drug in the blood plasma of a subject, generally expressed as mass per unit volume, typically nanograms per milliliter. The plasma drug concentration at any time following drug administration is referenced as C_{time} , as in C_{9h} or C_{24h} .

[0105] Persons of skill in the art appreciate that plasma drug concentrations obtained in individual subjects will vary due to interpatient variability in the many parameters affecting drug absorption, distribution, metabolism and excretion. For this reason, unless otherwise indicated,

mean values obtained from groups of subjects are used herein for purposes of comparing plasma drug concentration data and for analyzing relationships between *in vitro* dosage form dissolution rates and *in vivo* plasma drug concentrations.

[0106] The dosage formulations described herein facilitate the immediate or sustained release of active compounds in a mammal through many routes, including oral administration. In some preferred embodiments, the formulations include the compound 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide, preferably the hydrochloride salt thereof.

Examples

Example 1: Identification of metabolites of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide

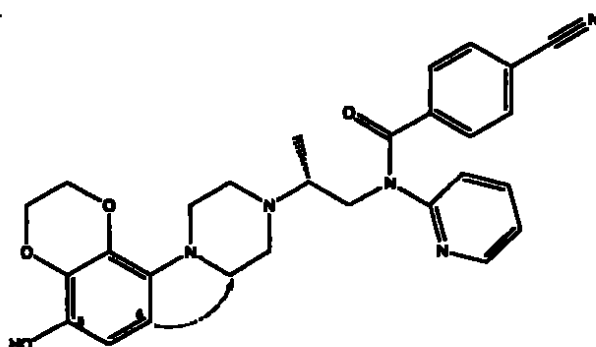
[0107] Four metabolites referred to as M8, M11, M12, and M13 were isolated by solvent (ethyl acetate containing 10% methano) extraction followed by semi-preparative HPLC. The semi-preparative HPLC separation was conducted on a xTerra C18 column (7.8 x 300 mm, 10 μ m), and a gradient of acetonitrile/water containing 10 mM ammonium acetate (pH=4.5) was used as the mobile phase.

[0108] The structures of the metabolites were determined based on NMR and mass spectra data. For NMR, all samples were dissolved in CD₃CN. For sample M11, about 10% D₂O was added to increase solubility. Proton and COSY data were acquired on all samples. For the samples containing M11 and M12, HSQC and HMBC data were also acquired to determine the structures.

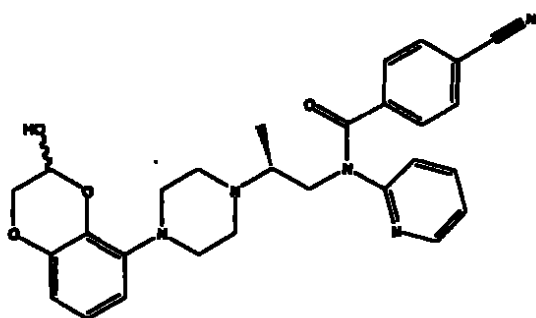
[0109] M11, M12 and M13 metabolites were formed through hydroxylation at the dihydrobenzo-[1, 4]dioxin-piperazine moiety. The NMR studies were conducted to determine the locations of the hydroxylation in these metabolites and to confirm the structure of M8.

[0110] M11: 1D proton spectrum of M11 showed two aromatic protons of the 2,3-dihydro-benzo[1,4] dioxin moiety instead of 3 as in the parent compound, indicating the hydroxylation occurred on the benzene ring. The two proton signals are doublets suggesting the hydroxylation occurred either on C₆ or C₈ positions. To distinguish the two regio isomers, a 1D NOE experiment was carried out, since relatively strong NOE correlations between the benzene proton H₆ and the piperazine protons are expected for C₈ hydroxylation, but not for C₆ hydroxylation. Such NOE correlations were indeed observed in the 1D NOE experiment.

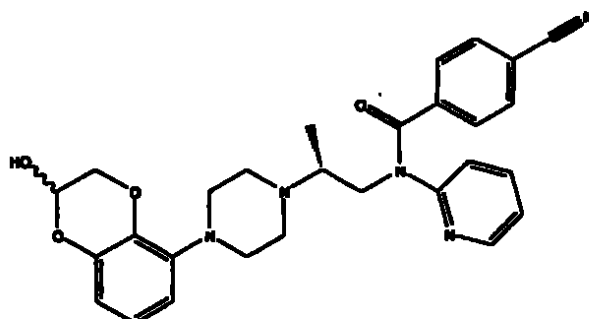
Therefore the structure of M11 is as shown below where the hydroxyl group is on C₈ of the 2,3-dihydro-benzo[1,4] dioxin moiety.



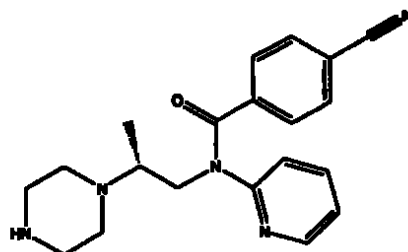
[0111] M12: 1D proton spectrum of M12 was more complicated than expected for the metabolite. A careful analysis of the spectrum however, suggested the sample contained isomers. Comparison of the proton spectrum of the M12 metabolite with that of the parent compound indicated that the aromatic moieties and the piperazin moiety are intact in M12. The protons of the 1,4-dioxin ring however, are quite different. Three methine signals are observed at 5.5, 5.15 and 5.1 ppm. These methine protons integrated into one equivalent proton for the sample. The HSQC data showed that the carbon shifts of these methine groups are between 80 to 88 ppm, suggesting the hydroxylation on one of the dioxin methylenes. COSY spectrum showed that the down-field methine proton correlates to the methylene protons of the dioxane ring, confirming the hydroxylation on the dioxane ring. The fact that more than two sets of signals were observed indicates chiral isomers existed in the sample. Whether the chiral isomers were generated by the enzymes or through racemization in the sample purification steps is not clear. Based on the NMR results the structure of M12 is as shown below:



[0112] **M13:** Comparison of the proton spectrum of M13 with that of M12 suggests M12 and M13 are very similar. All aromatic protons observed in the parent compound were observed in M13 suggesting that the aromatic moieties are intact in the metabolite. It appeared that in M13, the hydroxylation also occurred on the dioxin ring. Similar to M12, M13 contained isomers as indicated by four methine protons observed at 5.5, 5.19, 5.10 and 4.86 ppm. It was noted that over time the intensity of these four methine signals changed, suggesting the ratio of the isomers have changed. Similar changes were observed in M12. Combined with the results from M12 analysis, it appeared that the observed NMR spectra of M12 and M13 might not represent the original components. The NMR analysis indicated that M12 and M13 were produced by hydroxylation on the dioxane ring, corresponding to 2 and 3 positions, respectively. M12 and M13 can rearrange, and both can be racemized.



[0113] **M8:** Proton and COSY spectra of M8 were acquired for this sample. The data are consistent with the proposed structure for M8 based on MS/MS analysis performed by DSM. The pyridine moiety, the piperazine moiety and the cyano-propyl benzamide moieties are all intact. Compared with the parent compound, the only group missing is the 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin moiety.



Example 2 : Identification of compounds structurally related to 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide

[0114] Structurally related compounds represented by Formulas 2-9 were identified. The structurally related compounds were isolated from a preparation comprising 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide by preparative chromatography in the amounts of about 1 mg with the purity of about 90%. The structures were established by nuclear magnetic resonance spectroscopy, electrospray ionization mass spectrometry and determination of the number of exchangeable protons.

[0115] A preparation comprising 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride salt was further processed as follows. The starting material was converted to base by treatment with aqueous sodium hydroxide and ethyl acetate. The resulting ethyl acetate solution was dried azeotropically, diluted with heptane to give a 3:1 ethyl acetate heptane mixture and treated with silica gel. The resulting mixture was filtered and concentrated repeatedly to remove heptane. The base was treated in ethyl acetate solution with 1.0 equivalent of hydrogen chloride in ethyl acetate. The product was dissolved in hot denatured ethanol. The mixture was filtered and concentrated. The product was crystallized by cooling and isolated by filtration. The final wet cake was dried. This process reduced the levels of dimeric impurities of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide.

Example 3: Representative sustained release formulations of the present invention.

Ingredient	Function of Ingredient	Amount per Tablet (mg)		
		Fast	Medium	Slow
Active Core:				
4-cyano-N- {(2R)-2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride ^a	Active	5.0	5.0	5.0
Silicified microcrystalline cellulose (ProSolv [®] HD 90)	Filler	169.0	94.0	88.75
HPMC (Methocel [™] K4M Premium CR)	Polymer	50.0	125.0	37.5
HPMC (Methocel [™] K100M Premim CR)	Polymer	-	-	112.75
Mg Stearate NF	Lubricant	1.0	1.0	1.0
Citric Acid, Anhydrous	To improve release Rate in intestine	25.0	25.0	5.0
Weight of Core (mg)		250	250	250
Film Coating:				
Opadry White (YS-1-18202A)	White Film	7.5	7.5	7.5
Opadry Clear (YS-1-19025A)	Clear Film	1.25	1.25	1.25
Total Tablet Wt. (mg)		258.75	258.75	258.75

a: The amount of active ingredient may need to be adjusted according to its release potency.

Example 4: Representative sustained release formulations of the present invention.

Ingredient	Function of Ingredient	Amount per Tablet (mg)	
4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride ^a	Active	5.0	2.0
Microcrystalline cellulose (Avicel [®] PH112)	Filler	46.5	52.5
Fast-Flow Lactose	Filler	100.00	100.00
HPMC (Methocel [™] K4M Premium CR)	Polymer	55.00	55.00
HPMC (Methocel [™] K100LV Premim CR LH)	Polymer	37.50	37.50
Mg Stearate NF	Lubricant	1.0	1.0
Citric Acid, Anhydrous	To improve release Rate in intestine	5.00	2.00
Weight of Core (mg)		250	250
Opadry White (YS-1-18202A)	White Film	7.5	7.5
Opadry Clear (YS-1-19025A)	Clear Film	1.25	1.25
Total Tablet Wt. (mg)		258.75	258.75

a: The amount of active ingredient may need to be adjusted according to its release potency.

Example 5: Representative immediate release formulations of the present invention.**0.5 mg Tablets**

Ingredient	Claim (mg)	% Wt/Wt	Input (mg/tablet)
Active ingred. micronized ^{a, b}	0.5	0.33	0.50
Lactose Monohydrate, NF ^b		79.17	118.75
Microcrystalline cellulose, NF		20.00	30.00
Magnesium stearate, NF		.50	0.75
Total		100.0	150.00

The active ingredient is 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride

- a: The active moiety portion (free base) is theoretically 93% of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride drug substance. Actual amounts added are based on the potency of the hydrochloride drug substance. Inputs listed in the table above are based on the weight of the active ingredient.
- b: If the hydrochloride drug substance is not at 100% potency, adjustment to the drug substance input must be made with corresponding adjustment to the lactose monohydrate input.
- c: Includes an excess quantity. Theoretical quantity is 0.075 Kg.

1.0 mg Tablets,

Ingredient	Claim (mg)	% Wt/Wt	Input (mg/tablet)
Active ingred. micronized ^{a, b}	1.0	0.67	1.0
Lactose Monohydrate, NF ^b		78.83	118.25
Microcrystalline cellulose, NF		20.00	30.00
Magnesium stearate, NF		0.50	0.75
Total		100.0	150.00

The active ingredient is 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride

- a: The active moiety portion (free base) is theoretically 93% of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride drug substance. Actual amounts added are based on the potency of the hydrochloride drug substance. Inputs listed in the table above are based on the weight of the active ingredient.
- b: If the hydrochloride drug substance is not at 100% potency, adjustment to the drug substance input must be made with corresponding adjustment to the lactose monohydrate input.
- c: Includes an excess quantity. Theoretical quantity is 0.075 Kg

2.5 mg Tablets

Ingredient	Claim (mg)	% Wt/Wt	Input (mg/tablet)
Active ingred. micronized ^{a, b}	2.5	1.67	2.50
Lactose Monohydrate, NF ^b		77.83	116.75
Microcrystalline cellulose, NF		20.00	30.00
Magnesium stearate, NF		.50	0.75
Total		100.0	150.00

The active ingredient is 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride

- a: The active moiety portion (free base) is theoretically 93% of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride drug substance. Actual amounts added are based on the potency of the hydrochloride drug substance. Inputs listed in the table above are based on the weight of the active ingredient.
- b: If the hydrochloride drug substance is not at 100% potency, adjustment to the drug substance input must be made with corresponding adjustment to the lactose monohydrate input.
- c: Includes an excess quantity. Theoretical quantity is 0.075 Kg

5.0 mg Tablets

Ingredient	Claim (mg)	% Wt/Wt	Input (mg/tablet)
Active ingred. micronized ^{a, b}	5.0	3.33	5.0
Lactose Monohydrate, NF ^b		76.17	114.25
Microcrystalline cellulose, NF		20.00	30.00
Magnesium stearate, NF		.50	0.75
Total		100.0	150.00

The active ingredient is 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride

- a: The active moiety portion (free base) is theoretically 93% of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride drug substance. Actual amounts added are based on the potency of the hydrochloride drug substance. Inputs listed in the table above are based on the weight of the active ingredient.
- b: If the hydrochloride drug substance is not at 100% potency, adjustment to the drug substance input must be made with corresponding adjustment to the lactose monohydrate input.
- c: Includes an excess quantity. Theoretical quantity is 0.075Kg

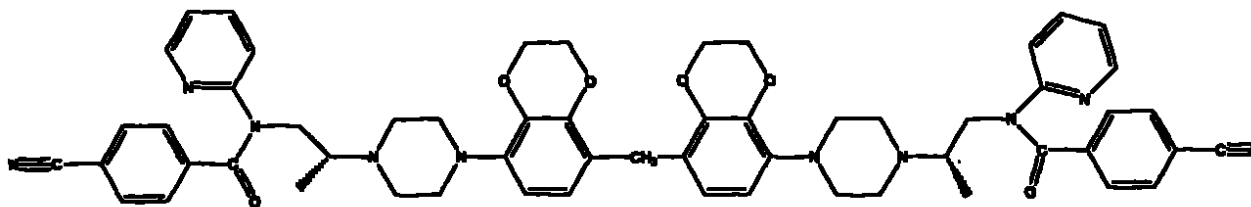
Example 6: Representative manufacturing directions for representative immediate release tablets

1. Dispense the lactose monohydrate and microcrystalline cellulose into suitable containers.
2. Dispense the 4-cyano-N-((2R)-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride into a suitably sized tumbler mixing bowl. Add a small portion of the dispensed lactose monohydrate and mix into a tumbling mixer.
3. Pass the pre-blend from step 2, followed by the microcrystalline cellulose, through a 500 μ m screen into a suitably sized tumbler mixer bowl. Mix
4. Transfer the pre-blend from step 3 into a suitably sized tumbler mixer bowl. Pass the remaining lactose monohydrate through a 500 μ m screen into the mixing bowl. Mix.
5. Weigh the blend and calculate the amount of magnesium stearate required for the batch. Dispense the magnesium stearate into a suitable container, and mix with a portion of the blend from step 4.
6. Pass this pre-mix through a 500 μ m screen and into the remaining blend in the mixing bowl. Mix the final blend.
7. Compress the blend from step 6 using a suitable compression machine fitted with appropriate tooling, to produce tablets with the required weight and hardness.
8. De-dust, weight check and visually inspect the finished tablets.

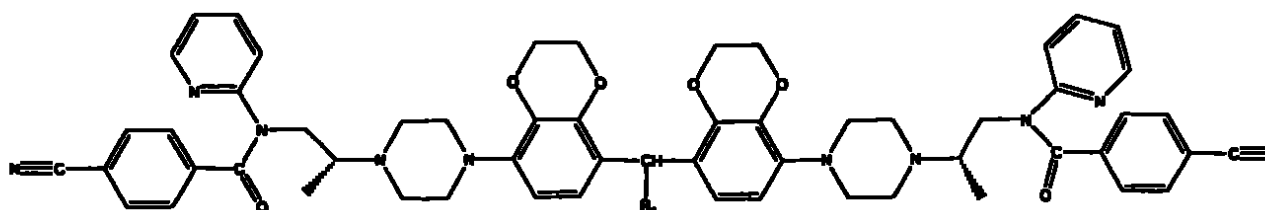
What is Claimed:

CLAIMS:

1. A compound that is 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the form of particles having a mean diameter of no more than about 20 microns.
2. The compound of claim 1 in the form of particles having a mean diameter of about 0.75 to about 10 microns.
3. The compound of claim 1 in the form of particles having a mean diameter of about 2 to about 8 microns.
4. A composition comprising 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide that is substantially free of dimers of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide.
5. The composition of claim 4 comprising less than about 0.1 weight percent each of dimers of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide.
6. The composition of any one of claims 4 or 5 wherein said dimers are selected from the group consisting of Formula 7 and Formula 8:



Formula 7



Formula 8

wherein R_1 is $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$ or $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$.

7. A composition comprising {(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
8. The composition of claim 7 further comprising 4-cyano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl]-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
9. A composition comprising 4-cyano-N-[(2S)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl]-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
10. The composition of claim 9 further comprising 4-cyano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl]-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
11. A composition comprising:
 4-cyano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl]-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
 {(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and
 4-cyano-N-[(2S)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl]-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
12. The composition of claim 11 comprising:
 4-cyano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl]-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride salt;

{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-amine; and

4-cyano-N-[(2S)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl]-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride salt.

13. The composition of claim 11 comprising:

about 0.1 weight percent of said {(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-amine;

about 0.1 weight percent of said 4-cyano-N-[(2S)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl]-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride salt; and

a remainder of said 4-cyano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl]-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride salt.

14. The composition of anyone of claims 11 to 13 further comprising at least one release rate controlling polymer and at least one organic acid.

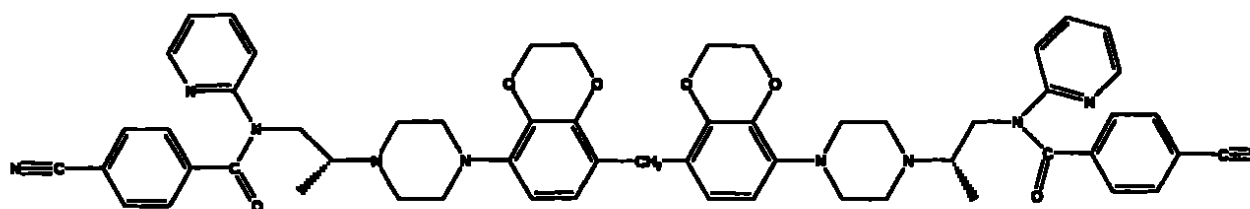
15. A dosage form comprising 4-cyano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl]-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein said 4-cyano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl]-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof is released at rate that is effective to achieve a maximal plasma concentration at about 1 to about 12 hours following administration.

16. The dosage form of claim 15 wherein said 4-cyano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl]-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof is released at rate that is effective to achieve a plasma concentration that is about 50% of said maximal plasma concentration at about 1 to about 10 hours following administration.

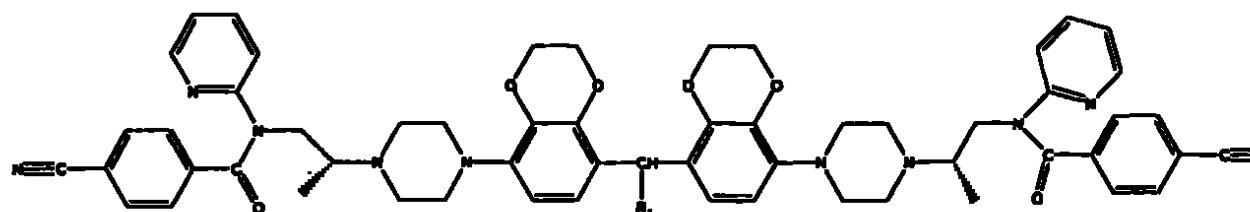
17. A dosage form comprising 4-cyano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl]-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein said 4-cyano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl]-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof is released at rate that is effective to achieve a plasma concentration that is about

50% of a maximal plasma concentration at about 1 to about 10 hours following administration.

18. The dosage form of claim 17 wherein said 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof is released at rate that is effective to achieve a maximal plasma concentration at about 1 to about 12 hours following administration.
19. A dosage form comprising:
 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
 at least one release rate controlling polymer; and
 at least one organic acid.
20. The dosage form of claim 19 that is substantially free of dimers of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide.
21. The dosage form of claim 20 comprising less than about 0.1 weight percent each of dimers of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide.
22. The dosage form of anyone of claims 20 or 21 wherein said dimers are selected from the group consisting of Formula 7 and Formula 8:



Formula 7



Formula 8

wherein R₁ is -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₃ or -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃.

23. The dosage form of claim 19 wherein said 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or pharmaceutically acceptable salt thereof, said at least one release rate controlling polymer, and said at least one organic acid are in admixture with one another.
24. The dosage form of any one of claims 19 to 23 that comprises about 2 to about 46 parts of said release rate controlling polymer and about 0.4 to about 10 parts of said organic acid per part of said 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
25. The dosage form of any one of claims 19 to 23 that comprises about 10 parts of said release rate controlling polymer and about 5 parts of said organic acid per part of said 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
26. The dosage form of any one of claims 19 to 23 that comprises about 25 parts of said release rate controlling polymer and about 5 parts of said organic acid per part of said 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
27. The dosage form of any one of claims 19 to 23 that comprises about 30 parts of said release rate controlling polymer and about 1 part of said organic acid per part of said 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
28. The dosage form of any one of claims 19 to 23 that comprises about 18 parts of said release rate controlling polymer and about 1 part of said organic acid per part of said 4-

cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

29. The dosage form of any one of claims 19 to 23 that comprises about 46 parts of said release rate controlling polymer and about 1 part of said organic acid per part of said 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
30. The dosage form of any one of claims 19 to 23 that comprises about 5 mg of said 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
31. The dosage form of any one of claims 19 to 23 that comprises about 2 mg of said 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
32. The dosage form of claim 30 that comprises about 50 to about 150 mg of said at least one release rate controlling polymer and about 5 to about 50 mg of said at least one organic acid.
33. The dosage form of claim 31 that comprises about 50 to about 150 mg of said at least one release rate controlling polymer and about 2 to about 50 mg of said at least one organic acid.
34. The dosage form of any one of claims 19 to 33 wherein said 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof is micronized .
35. The dosage form of any one of claims 19 to 34 wherein said 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof is in the form of particles having a mean diameter of no more than about 20 microns.

36. The dosage form of any one of claims 19 to 35 wherein said 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof is in the form of particles having a mean diameter of about 0.75 to about 10 microns.
37. The dosage form of any one of claims 19 to 37 wherein said 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof is in the form of particles having a mean diameter of about 2 to about 8 microns.
38. The dosage form of any one of claims 19 to 37 wherein said 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide is present in the form of its hydrochloride salt.
39. The dosage form of any one of claims 19 to 38 that is substantially free of base.
40. The dosage form of any one of claims 19 to 39 wherein said organic acid is citric acid.
41. The dosage form of any one of claims 19 to 40 wherein said at least one release rate controlling polymer is a methylcellulose.
42. The dosage form of any one of claims 19 to 40 wherein said at least one release rate controlling polymer is a hydroxypropyl methylcellulose or hydroxypropyl methylcellulose phthalate.
43. The dosage form of claim 42 wherein said at least one release rate controlling polymer is a hydroxypropyl methylcellulose.
44. The dosage form of any one of claims 19 to 43 further comprising at least one filler.
45. The dosage form of claim 44 wherein said at least one filler is microcrystalline cellulose

46. The dosage form of any one of claims 19 to 45 further comprising at least one lubricant.
47. The dosage form of claim 46 wherein said at least one lubricant is magnesium stearate.
48. The dosage form of claim 19 that comprises about 5 mg of said 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; about 50 mg of said release rate polymer, about 25 mg of said citric acid, and further comprises about 169 mg of filler, and about 1 mg of lubricant.
49. The dosage form of claim 19 that comprises about 5 mg of said 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; about 125 mg of said release rate polymer, about 25 mg of said citric acid, and further comprises about 94 mg of filler, and about 1 mg of lubricant.
50. The dosage form of claim 19 that comprises about 5 mg of said 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; about 150 mg of said release rate polymer, about 5 mg of said citric acid, and further comprises about 89 mg of filler, and about 1 mg of lubricant.
51. The dosage form of claim 19 that comprises about 5 mg of said 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; about 92 mg of said release rate polymer, about 5 mg of said citric acid, and further comprises about 146 mg of filler, and about 1 mg of lubricant.
52. The dosage form of claim 19 that comprises about 2 mg of said 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; about 92 mg of said release rate

polymer, about 2 mg of said citric acid, and further comprises about 152 mg of filler, and about 1 mg of lubricant.

53. The dosage form of any one of claims 19 to 52 that is in the form of a tablet.
54. The dosage form of any one of claims 19 to 53 that is in the form of a film-coated tablet.
55. The dosage form of claim 19 wherein said compound is released at rate that is effective to achieve a maximal plasma concentration at about 1 to about 12 hours following administration.
56. The dosage form of claim 19 wherein said compound is released at rate that is effective to achieve a plasma concentration that is about 50% of a maximal plasma concentration at about 1 to about 10 hours following administration.
57. A process comprising administering a dosage form according to any one of claims 19 to 56 to a mammal.
58. The process of claim 57 wherein said dosage form is administered to said mammal approximately once every 24 hours.
59. The process of claim 57 wherein said dosage form is administered to said mammal approximately twice every 24 hours.
60. A composition comprising:
4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
at least one release rate controlling polymer; and
at least one organic acid.
61. The composition of claim 60 that is substantially free of base.
62. The composition of claim 60 or claim 61 that is in the form of a dry blend.

63. A process comprising providing a composition according to any one of claims 60 to 62 and compressing said composition for a time and under conditions effective for form a tablet thereof.
64. The process of claim 63 further comprising applying coating to the tablet.
65. The product of the process of claim 63 or claim 64.
66. A process comprising mixing 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; at least one release rate controlling polymer; and at least one organic acid, thereby forming a mixture blend thereof.
67. The process of claim 66 further comprising compressing said blend for a time and under conditions effective to form a tablet thereof.
68. The process of claim 67 further comprising film coating said tablet.
69. A dosage form comprising:
4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
at least one filler; and
at least one lubricant.
70. The dosage form of claim 69 wherein said 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof is micronized.
71. The dosage form of claim 69 wherein said 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof is in the form of particles having a mean diameter of no more than about 10 microns.

72. The dosage form of claim 69 wherein said 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof is in the form of particles having a mean diameter of about 20 microns.
73. The dosage form of claim 69 wherein said 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof is in the form of particles having a mean diameter of about 0.75 to about 10 microns.
74. The dosage form of any one of claims 69 to 73 wherein said 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide is present in the form of its hydrochloride salt.
75. The dosage form of any one of claims 69 to 74 that is substantially free of base.
76. The dosage form of any one of claims 69 to 75 wherein said at least one filler is a blend of microcrystalline cellulose and lactose.
77. The dosage form of claims 69 to 76 wherein said at least one lubricant is magnesium stearate.
78. The dosage form of any one of claims 69 to 77 wherein said 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof, said at least one filler, and said at least one lubricant are in admixture with one another.
79. The dosage form of any one of claims 69 to 78 that comprises about 15 to about 300 parts of said filler and about 0.1 to about 3 parts of said lubricant per part of said 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
80. The dosage form of any one of claims 69 to 78 that comprises about 297 parts of said filler and about 1.5 parts of said lubricant per part of said 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-

dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

81. The dosage form of any one of claims 69 to 78 that comprises about 29 parts of said filler and about 0.15 parts of said lubricant per part of said 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
82. The dosage form of any one of claims 69 to 78 that comprises about 148 parts of said filler and about 0.75 parts of said lubricant per part of said 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
83. The dosage form of any one of claims 69 to 78 that comprises about 58 parts of said filler and about 0.3 parts of said lubricant per part of said 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
84. The dosage form of any one of claims 69 to 78 that comprises about 0.1 to about 2.5 mg of said 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
85. The dosage form of claim 84 that comprises about 80 to about 150 mg of said at least one filler.
86. The dosage form of claim 84 or 85 that comprises about 0.75 mg of said at least one lubricant.
87. The dosage form of any one of claims 69 to 78 that comprises about 0.1 mg of said 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; about 149 mg of said at least one filler, and about 0.75 mg of said at least one lubricant.

88. The dosage form of any one of claims 69 to 78 that comprises about 0.5 mg of said 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; about 148 mg of said at least one filler, and about 0.75 mg of said at least one lubricant.
89. The dosage form of any one of claims 69 to 78 that comprises about 1.0 mg of said 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; about 148 mg of said at least one filler, and about 0.75 mg of said at least one lubricant.
90. The dosage form of any one of claims 69 to 78 that comprises about 2.5 mg of said 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; about 146 mg of said at least one filler, and about 0.75 mg of said at least one lubricant.
91. The dosage form of any one of claims 69 to 78 that comprises about 5.0 mg of said 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; about 144 mg of said at least one filler, and about 0.75 mg of said at least one lubricant.
92. The dosage form of any one of claims 69 to 91 that is in the form of a tablet.
93. The dosage form of any one of claims 69 to 92 that is in the form of a film-coated tablet.
94. A process comprising administering a dosage form according to any one of claims 69 to 93 to a mammal.
95. The process of claim 94 wherein said dosage form is administered to said mammal approximately twice every 24 hours.
96. The process of claim 94 wherein said dosage form is administered to said mammal approximately four times every 24 hours.

97. A composition comprising:
4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
at least one filler; and
at least one lubricant.
98. A composition comprising:
from about 0.5 to about 5 mg of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
from about 140 to about 150 mg of at least one filler; and
from about 0.5 to about 1.0 mg of at least one lubricant.
99. The composition of claim 97 or claim 98 that is substantially free of base.
100. The composition of any one of claims 97 to 99 that is in the form of a dry blend.
101. A process comprising providing a composition according to any one of claims 97 to 100 and compressing said composition for a time and under conditions effective for form a tablet thereof.
102. The process of claim 101 further comprising applying a coating to said tablet.
103. The product of the process of claim 101 or claim 102.
104. A process comprising mixing 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; at least one filler; and at least one lubricant, thereby forming a mixture blend thereof.
105. The process of claim 104 further comprising compressing said blend for a time and under conditions effective to form a tablet thereof.
106. The process of claim 105 further comprising film coating said tablet.

107. A compound that is 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(8-hydroxy-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
108. A compound that is 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(3-hydroxy-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
109. A compound that 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2-hydroxy-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
110. A compound that is 4-cyano-N-(2R-2-piperazin-1-yl-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
111. A process comprising administering a compound according to any one of claims 107 to 110 to a mammal.
112. A composition comprising a compound according to any one of claims 107 to 110, at least one release rate controlling polymer, and at least one organic acid.
113. A dosage form comprising a compound according to any one of claims 107 to 110, at least one release rate controlling polymer, and at least one organic acid.

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

REFERENCIA A LAS SOLICITUDES RELACIONADAS

5

Esta solicitud reivindica prioridad en base a la Solicitud Provisoria N° 60/554.622 presentada el 19 de marzo de 2004 y la Solicitud Estadounidense copendiente titulada "Formas de dosificación y composiciones farmacéuticas", Número de Referencia del Agente N° AM101649/WYNC-1611, presentada el 17 de marzo de 2005; los documentos mencionados se incorporan en su totalidad como referencia.

10

ÁMBITO DE LA INVENCION

15

Esta invención se refiere, por ejemplo, a nuevas formulaciones y métodos para la liberación de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida, sales farmacéuticamente aceptables de la misma, compuestos estructuralmente relacionados, y/o metabolitos; así como al uso de estas formulaciones y métodos para tratar enfermedades.

20

RESUMEN

25

La presente invención proporciona, entre otras cosas, formulaciones que comprenden 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida, sales farmacéuticamente aceptables de la misma, compuestos estructuralmente relacionados, metabolitos, y combinaciones de los mismos.

30

Los compuestos proporcionados por la presente invención incluyen 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de la misma (por ejemplo, sal clorhidrato de 4-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida); y compuestos estructuralmente relacionados y metabolitos de los mismos, incluyendo, pero sin limitarse a ello, ((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; 4-ciano-N-((2S)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; 4-ciano-N-(2-piperazin-1-il-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; N-(5-cloro-piridin-2-il)-4-ciano-N-[2-(4-hidroxi-piperazin-1-il)-propil]-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; N-(5-cloro-piridin-2-il)-4-ciano-N-[2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil]-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(8-hidroxi-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una

40

sal farmacéuticamente aceptable de la misma; 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(3-hidroxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

- 4-1-ciano-N-((2R)-2-[4-(2-hidroxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; 4-ciano-N-(2R-2-piperazin-1-il-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4-cianobenzoil)(piridina-2-il)amino]-1-metiletil)-piperazin-1-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]-2-metilpropil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)piperazin-1-il]propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4-cianobenzoil)(piridina-2-il)amino]-1-metiletil)piperazin-1-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]butil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)piperazin-1-il]propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4-cianobenzoil)(piridina-2-il)amino]-1-metiletil)piperazin-1-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]hexil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)piperazin-1-il]propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4-cianobenzoil)(piridina-2-il)amino]-1-metiletil)piperazin-1-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]etil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)piperazin-1-il]propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4-cianobenzoil)(piridina-2-il)amino]-1-metiletil)piperazin-1-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]etil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)piperazin-1-il]propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y 4-ciano-N-[2(R)-(4-ciano-benzamido)-propil]-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

- En una realización, los compuestos están en forma de partículas. En un aspecto, las partículas tendrán un diámetro medio de no más de aproximadamente 20 micras. En otro aspecto, las partículas tendrán un diámetro medio de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 10 micras. En otro aspecto, las partículas tendrán un diámetro medio de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 micras.

- Las composiciones de la presente invención comprenden 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de la misma (por ejemplo, sal clorhidrato de 4-((2R)-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida), compuestos estructuralmente relacionados o metabolitos de la misma como aquí se describe. En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención comprenden 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de la misma y uno o más compuestos estructuralmente relacionados y/o metabolitos. En algunas realizaciones, 4-ciano-

N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de la misma y sus compuestos estructuralmente relacionados y/o-metabolitos- estarán presentes en la composición en forma de partículas. En un aspecto, las partículas tendrán un diámetro medio de no más de aproximadamente 20 micras. En otro aspecto, las partículas tendrán un diámetro medio de 0,75 a aproximadamente 10 micras. En otro aspecto, las partículas tendrán un diámetro medio de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 micras. En algunas realizaciones, los compuestos estructuralmente relacionados y/o metabolitos incluidos en una composición con 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de la misma (por ejemplo, sal clorhidrato de 4-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida) aparecen en una cantidad inferior a aproximadamente 0,1 por ciento en peso cada uno. En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención comprenderán además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, las composiciones y formas de dosificación de la presente invención comprenden 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o las formas de sal farmacéuticamente aceptables de las mismas, libres de uno omás dímeros de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida. La frase "sustancialmente libre", como se utiliza en este contexto, se refiere a que los dímeros estarán presentes en las composiciones en una cantidad inferior a alrededor del 0,5 por ciento en peso cada uno, preferentemente en una cantidad inferior a 0,3 por ciento en peso cada uno, más preferentemente, en una cantidad inferior a alrededor de 0,2 por ciento en peso cada uno e incluso, más preferentemente en una cantidad inferior a alrededor del 0,1 por ciento en peso cada uno, en base al peso total de la composición y, en las formas de dosificación, en una cantidad inferior a alrededor del 0,5 por ciento en peso cada uno, preferentemente en una cantidad inferior a 0,3 por ciento en peso cada uno, más preferentemente, en una cantidad inferior a alrededor de 0,2 por ciento en peso cada uno e incluso, más preferentemente en una cantidad inferior a alrededor del 0,1 por ciento en peso cada uno, en base al peso total del ingrediente activo en la forma de dosificación. De esta forma, la presente invención provee formulaciones que comprenden 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que está sustancialmente libre de dímeros de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida y/o otros compuestos estructural mente relacionados con 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida. Los dímeros representativos de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-

benzamida son como se ilustran en las fórmulas 7 y 8.

Las formas de dosificación de la presente invención comprenden 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de la misma (por ejemplo, sal clorhidrato de 4-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida), compuestos estructuralmente relacionados o metabolitos como los aquí descritos. En algunas realizaciones, formas de dosificación de la presente invención comprenderán 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de la misma y uno o más compuestos estructuralmente relacionados y/o metabolitos. En algunas realizaciones, 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de la misma y sus compuestos estructuralmente relacionados y/o metabolitos estarán presentes in la forma de dosificación en forma de partículas. En un aspecto, las partículas tendrán un diámetro medio de no más de aproximadamente 20 micras. En otro aspecto, las partículas tendrán un diámetro medio de 0,75 a aproximadamente 10 micras. En otro aspecto, las partículas tendrán un diámetro medio de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 micras. En algunas realizaciones, los compuestos estructuralmente relacionados y/o metabolitos incluidos en una forma de dosificación con 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de la misma (por ejemplo, sal clorhidrato de 4-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida) aparecerá en una cantidad inferior a aproximadamente 0,1 por ciento en peso cada uno.

En algunas realizaciones, el ingrediente o ingredientes activos en una forma de dosificación de la presente invención es efectivo para conseguir una concentración máxima de plasma al cabo de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 horas después de la administración. En un aspecto, el (los) ingrediente(s) activo(s) en una forma de dosificación de la presente invención será efectiva para conseguir una concentración máxima de plasma al cabo de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 horas después de la administración.

En algunas realizaciones, el ingrediente activo es liberado a una tasa que es efectiva para conseguir una concentración de plasma que es aproximadamente un 50% de la concentración máxima de plasma al cabo de aproximadamente 15 después de la administración, preferiblemente el ingrediente activo será liberado a una tasa que es efectiva para conseguir una concentración de plasma que es aproximadamente un 50% de la concentración máxima de plasma al cabo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 horas después de la administración.

El término ingrediente activo se refiere a 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una forma de

sal farmacéuticamente aceptable de la misma (por ejemplo, sal clorhidrato de 4-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida), compuestos estructuralmente relacionados o metabolitos (como se muestra aquí) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y/o formas de dosificación comprenden además del ingrediente activo (por ejemplo, 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de la misma) al menos un polímero para controlar la tasa y al menos un ácido orgánico. En
- 10 algunas realizaciones, el ácido orgánico es ácido cítrico anhidrato, ácido cítrico monohidrato, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido fumárico, ácido málico o ácido tartárico. En algunas realizaciones, el ácido orgánico es ácido cítrico o un ácido orgánico polifuncional. En algunas realizaciones, al menos un polímero para controlar la tasa de liberación es una metilcelulosa. En algunas
- 15 realizaciones, el polímero es una hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa ftalato. En algunas realizaciones, la hidroxietilcelulosa es hipromelosa 2208 o 2910 (por ejemplo, Methocel™ K4M, Methocel™ K15M, Methocel™ K100M, Methocel™ E100M, Methocel™ E4M, Methocel™ K100LV, Methocel™ E50LV, Methocel™ E5, Methocel™ E6, o
- 20 Methocel™ E15LV. En algunas realizaciones, el ácido orgánico es ácido cítrico y el polímero para controlar la tasa es hipromelosa 2208, (por ejemplo, Methocel™ K4M premium CR y/o Methocel™ K100M Premium CR).

- En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y/o formas de dosificación comprenden además al menos un relleno. En algunas realizaciones,
- 25 el relleno es celulosa microcristalina, lactosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio, maltodextrina, dextrosa, fructosa, maltosa, manitol, almidón o sucrosa. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina es celulosa silicificada microcristalina y la lactosa es lactosa monohidrato. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y/o formas de dosificación comprenden además al
- 30 menos un lubricante. En algunas realizaciones, el lubricante es estearato de magnesio, talco, ácido esteárico, o dióxido de silicona coloidal. Por consiguiente en algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y/o formas de dosificación de la presente invención comprenden, además del ingrediente o
- 35 ingredientes activos, al menos un polímero para controlar la tasa, al menos un ácido orgánico, al menos un relleno, y al menos un lubricante.

- En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y/o formas de dosificación de la presente invención comprenden aproximadamente 2 a aproximadamente 45 o 46 partes de un polímero para controlar la tasa de liberación y aproximadamente 1 a aproximadamente 5 partes de un ácido orgánico
- 40 por parte de ingrediente activo. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y/o formas de dosificación comprenden aproximadamente 0,4 a aproximadamente 10 mg de ingrediente activo. En algunas realizaciones, las

composiciones farmacéuticas y/o formas de dosificación de la presente invención comprenden aproximadamente 50 a aproximadamente 150 mg de polímero(s) de control de la tasa, aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg de ácido orgánico o ácidos orgánicos, aproximadamente 85 a aproximadamente 179 mg de relleno(s) y aproximadamente 1 mg de lubricante. En algunas realizaciones, habrá entre aproximadamente 2 y aproximadamente 50 mg de ácido orgánico o ácidos orgánicos.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y/o formas de dosificación de la presente invención comprenden además del ingrediente activo (por ejemplo, 4-ciano-N-((2R)-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de la misma), al menos un relleno y al menos un lubricante. En algunas realizaciones, el relleno es celulosa microcristalina, lactosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio, maltodextrina, dextrosa, fructosa, maltosa, manitol, almidón, sucrosa o una mezcla de la misma. En algunas realizaciones, el relleno es celulosa microcristalina, lactosa, o una mezcla de las mismas. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y/o formas de dosificación comprenden además al menos un lubricante. En algunas realizaciones, el lubricante es estearato de magnesio, talco, ácido esteárico, o dióxido de sílica coloidal. En algunas realizaciones, el lubricante es estearato de magnesio.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y/o formas de dosificación comprenden aproximadamente 15 a aproximadamente 300 partes de relleno y aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3 partes de lubricante por parte de ingrediente activo. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y/o formas de dosificación comprenden aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y/o formas de dosificación comprenden aproximadamente de 80 a aproximadamente 150 mg de uno o más relleno(s) y al menos aproximadamente 0,75 mg de uno o más lubricante(s).

En algunas realizaciones, la formas de dosificación de la presente invención se presentan en forma de comprimidos. En un aspecto, los comprimidos tienen una cubierta pelicular.

En algunas realizaciones, las composiciones o formas de dosificación de la presente invención se presentan en forma de una mezcla seca.

La presente invención proporciona procesos para poner a disposición las composiciones y formas de dosificación de la presente invención. En algunas realizaciones, las composiciones se comprimen durante un tiempo y bajo condiciones efectivas para formar un comprimido de la misma. En algunas realizaciones, los comprimidos tienen además una cubierta pelicular.

La presente invención también proporciona procesos que comprenden

mezclar el ingrediente activo, al menos un polímero para controlar la tasa y al menos un ácido orgánico formando de ese modo una mezcla de la misma. En algunas realizaciones, el proceso comprende además comprimir la mezcla durante un tiempo y bajo condiciones efectivas para formar un comprimido de la misma.

5 En algunas realizaciones, los comprimidos tienen además una cubierta pelicular.

La presente invención también proporciona procesos que comprenden mezclar el ingrediente activo, al menos un relleno y al menos un lubricante formando de ese modo una mezcla de la misma. En algunas realizaciones, el proceso comprende además comprimir la mezcla durante un tiempo y bajo
10 condiciones efectivas para formar un comprimido de la misma. En algunas realizaciones, los comprimidos tienen además una cubierta pelicular.

En algunas realizaciones, la formas de dosificación de la presente invención no contienen una base.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos y
15 procesos para administrar una forma de dosificación, compuesto o composición de la presente invención a un mamífero, por ejemplo, a un ser humano. En algunas realizaciones, la formas de dosificación, compuestos o composiciones se administran por vía oral. En un aspecto, se administran por vía oral una vez cada 12 o 24 horas. En otro aspecto, se administran por vía oral una vez cada 48 horas.
20 En algunas realizaciones particularmente preferidas, la formas de dosificación, compuestos o composiciones se administran para tratar la enfermedad de Alzheimer.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

25 La presente invención proporciona, entre otras cosas, formulaciones que comprenden 4-ciano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil]-N-piridin-2-il-benzamida, sales farmacéuticamente aceptables de la misma, compuestos estructuralmente relacionados, y/o metabolitos. Tal y como aquí se utiliza, el término "formulaciones" se refiere a compuestos, composiciones, y
30 formas de dosificación, como, por ejemplo, formas de dosificación de liberación inmediata y de liberación sostenida.

La presente invención también proporciona procesos para preparar las formulaciones y métodos para administrarlas a un mamífero.

Los compuestos preferidos para uso en la presente invención son los que
35 actúan como agentes serotoninérgicos y tienen una actividad de unión 5-HT_{1A}. En particular, los compuestos preferidos actúan como antagonistas de 5-HT_{1A}. Véanse, por ejemplo, las patentes norteamericanas núms. 6.784.294, 6.713.626, 6.469.007, 6.586.436, 5.710.149, y 6.127.357, y WO 97/03982, cuyas descripciones se incorporan aquí como referencia en su totalidad a todos los
40 efectos. Los compuestos de la presente invención, así como las composiciones que comprenden más de un compuesto de la presente invención, pueden prepararse por los expertos en la materia de síntesis orgánica utilizando métodos

conocidos que emplean reactivos disponibles ya preparados y materiales de partida, véanse por ejemplo EP0512755B1, WO 97/03982, Patente U.S.A. No. 6.127.357, Patente U.S.A. No. 6.469.007, 6.713.626 y 6.784.294 y solicitud de patente U.S.A. Publicada No. 20030208075 A1 cuyas descripciones se incorporan aquí a título de referencia en su totalidad a todos los efectos.

Dichos métodos incluyen la alquilación de clorhidrato de 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-5-il) piperazina con sulfamato 4,5-dihidro-5S-metil-3-(2-piridinil)-3H[1.2.3]oxatiazol-2,2-dióxido para obtener un intermediario de ácido sulfámico que se hidroliza en {(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil}piridin-2-il-amina y luego tratar {(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil}piridin-2-il-amina con una base de cloruro de 4-cianobenzoilo para obtener 4-ciano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil]-N-piridin-2-il-benzamida. El tratamiento de una base de 4-ciano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil]-N-piridin-2-il-benzamida con ácido hidrocórico da su sal de clorhidrato.

En algunas realizaciones de la presente invención, las preparaciones que comprenden 4-ciano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil]-N-iridin-2-il benzamida y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo luego se procesan y purifican. Por ejemplo, en una realización, una preparación que comprende 4-ciano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil]-N-piridin-2-il-benzamida preparada mediante los métodos descriptos aquí, se disuelve en un solvente orgánico, se trata con gel de sílice y se filtra para poder remover estructuralmente los compuestos relacionados, por ejemplo, dímeros representados por las Fórmulas 7 y 8. El producto restante luego se puede concentrar y recrystalizar para poder proporcionar, por ejemplo sal de clorhidrato de 4-ciano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil]-N-piridin-2-il-benzamida.

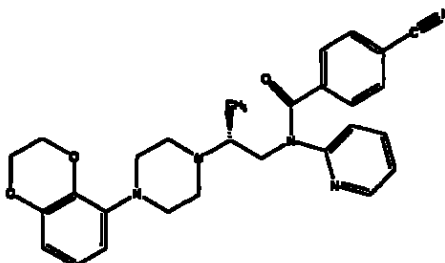
Las formulaciones preferidas de la presente invención pueden utilizarse para modular, por ejemplo, antagonizar o agonizar la actividad receptora 5-HT_{1A} y son útiles en el tratamiento de enfermedades como trastornos del sistema nervioso central, incluyendo, pero sin limitarse a ello, la esquizofrenia (y otros trastornos psicóticos como la paranoia y la enfermedad maniaco-depresiva), la enfermedad de Parkinson y otros trastornos motores, la ansiedad (por ejemplo, trastornos de ansiedad generalizada, ataques de pánico, y trastornos obsesivo compulsivos), la depresión (como debido a la potenciación de inhibidores de recaptación de serotonina e inhibidores de recaptación de serotonina norepinefrina), la enfermedad de Alzheimer, el síndrome de Tourette, migraña, autismo, trastornos de déficit de atención e hiperactividad. Las formulaciones preferidas son útiles para el tratamiento de trastornos del sueño, fobias sociales, dolor, trastornos termoregulatorios, trastornos endocrinos, incontinencia urinaria, vasoespasmo, ictus, trastornos de la alimentación como por ejemplo la obesidad, la anorexia y la bulimia, disfunción sexual, y el tratamiento para dejar el alcohol,

las drogas y la nicotina.

Las formulaciones preferidas de la presente invención también son útiles para el tratamiento de disfunciones cognitivas, incluyendo, pero sin limitarse a ello, disfunción cognitiva asociada a un discapacidad cognitiva leve (MCI), la enfermedad de Alzheimer y otras demencias incluida la demencia de cuerpos de Lewy, demencias vasculares y demencias post-ictal. La disfunción cognitiva asociada con procesos quirúrgicos, daños cerebrales traumáticos o ictus también pueden tratarse de acuerdo con la presente invención. Además, las formulaciones preferidas son útiles en el tratamiento de enfermedades en las que la disfunción cognitiva es un factor co-patológico, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson, el autismo y los trastornos de déficit de atención.

A pesar de su elevada solubilidad en agua (aproximadamente 51 mg/ml a 25°C), el 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida y sus sales se presentan preferentemente en forma micronizada. Como tal, la presente invención proporciona formulaciones que comprenden 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida, sales farmacéuticamente aceptables de la misma, compuestos estructuralmente relacionados, o metabolitos en forma micronizada y en forma no micronizada. Para los propósitos de la presente invención, un compuesto en forma micronizada se presenta en forma de partículas con un diámetro medio de no más de aproximadamente 20 micras. Debe entenderse que los compuestos de la presente invención, pueden tener la forma de partículas que tienen un diámetro medio superior que alrededor de 20 micrones, por ejemplo, en la forma de partículas que tienen un diámetro medio de entre alrededor de 20 micrones y alrededor de 300 o 500 micrones. Preferentemente, las partículas tienen un diámetro medio de aproximadamente 10 micras, más preferentemente un diámetro medio de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 10 micras, todavía más preferentemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 micras. Los métodos de micronización o reducción del tamaño de las partículas son conocidos y por lo tanto no se describen aquí en detalle.

Como se reconocerá, 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida está representada por la siguiente fórmula:



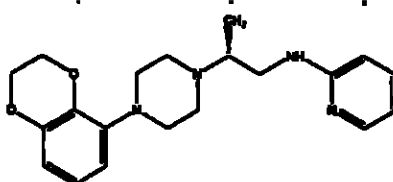
Fórmula 1

En la presente invención, los compuestos de fórmula 1 pueden prepararse en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Tal y como aquí se utiliza, el

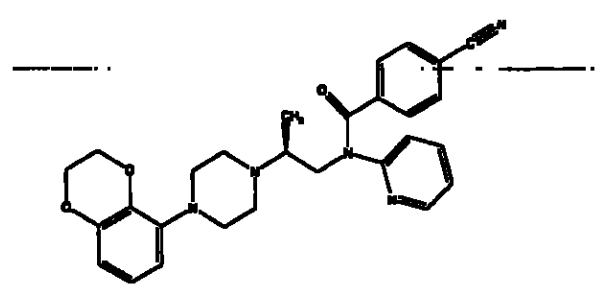
término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo sales inorgánicas y sales orgánicas. Las sales no orgánicas adecuadas incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos y orgánicos como los ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, camforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, hidrobromico, clorhídrico, isetiónico, láctico, málico, maléico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamólico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, bencenosulfónico y similares. Se prefieren, en particular, los ácidos clorhídrico, hidrobromico, fosfórico y sulfúrico y más preferentemente la sal clorhidrato.

En algunas realizaciones, las formulaciones que comprenden 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)]-piperazin-1-il)-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o sales farmacéuticamente aceptables de la misma también comprenderán uno o más compuestos estructuralmente relacionados que pueden detectarse y cuantificarse utilizando métodos conocidos. Ejemplos de tales compuestos estructuralmente relacionados incluyen, pero no están limitados a, los compuestos representados por las fórmulas 2-9 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo, por ejemplo, ((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; 4-ciano-N-((2S)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; 4-ciano-N-(2-piperazin-1-il-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; 4-ciano-N-((2R)-2-piperazin-1-il-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; N-(5-cloro-piridin-2-il)-4-ciano-N-[2-(4-hidroxi-piperazin-1-il)-propil]-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; N-(5-cloropiridin-2-il)-4-ciano-N-((2R)-2-(4-hidroxi-piperazin-1-il)-propil)-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; N-(5-cloro-piridin-2-il)-4-ciano-N-[2-(4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; N-(5-cloro-piridin-2-il)-4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-((1S)-2-[(4-cianobenzoil)(piridina-2-il)amino]-1-metiletil)piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]-2-metilpropil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]piperazin-1-il)-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-((1S)-2-[(4-cianobenzoil)(piridina-2-il)amino]-1-metiletil)piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]butil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]piperazin-1-il)-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-((1S)-2-[(4-cianobenzoil)(piridina-2-il)amino]-1-metiletil)piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]hexil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]piperazin-1-il)-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal

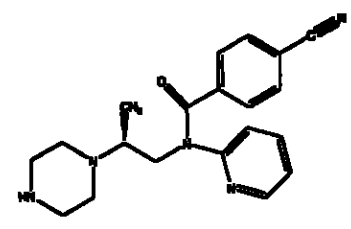
- farmacéuticamente aceptable de la misma; 4-ciano-N-[(2R)-2-[4-(8-[[8-(4-((1S)-2-
 [(4-cianobenzoyl)(piridina-2-il)amino]-1-metiletil) piperazin-1-il]-2,3 -dihidro-1,4-
 benzodioxin-5-il]metil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)piperazin-1-il]propil]-N-
 piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; 4-
 5 ciano-N-[(2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1 S)-2-[(4-cianobenzoyl)(piridina-2-il)amino]-1-
 metiletil)piperazin-1-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]etil} -2,3-dihidro-1,4-
 benzodioxin-5-il)piperazin-1-il]propil]-N-piridin-2-il-benzamida o una sal
 farmacéuticamente aceptable de la misma; y 4-ciano-N-[2(R)-(4-ciano-
 benzamido)-propil]-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente
 10 aceptable de la misma



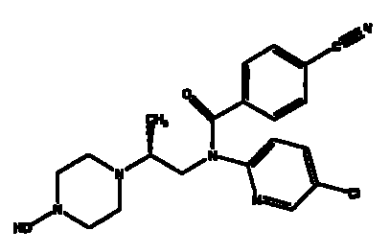
Fórmula 2



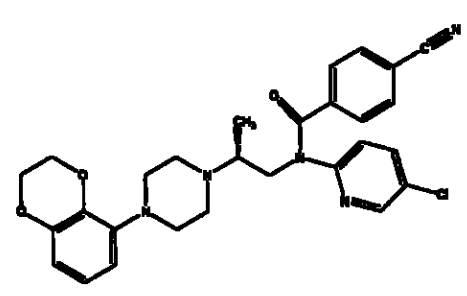
Formula 3



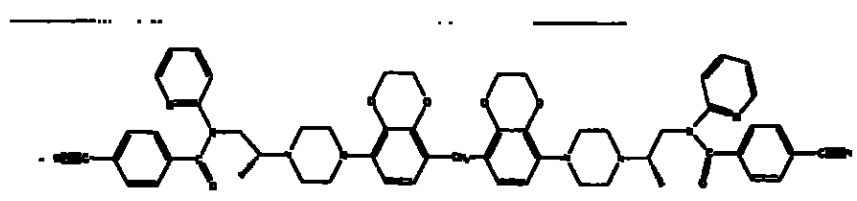
Formula 4



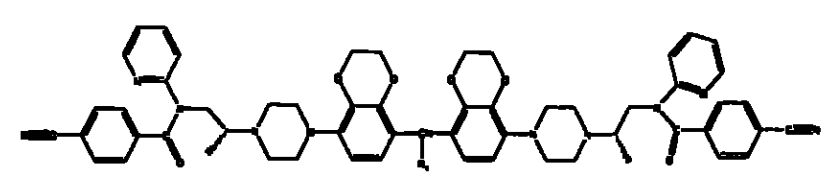
Formula 5



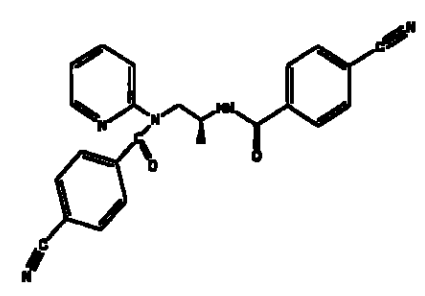
Formula 6



Formula 7



Formula 8



Formula 9

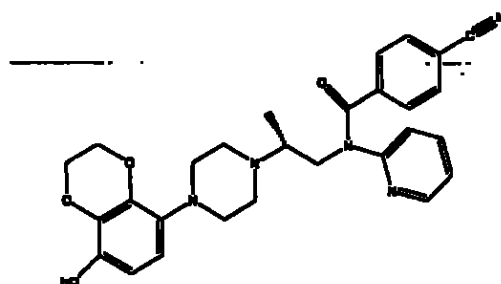
donde R_1 es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona formulaciones que comprenden uno o más compuestos representados por las fórmulas 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunos aspectos de la presente invención, las formulaciones comprenderán 4-ciano-N- $\{(2R)-2-[4-(2,3\text{-dihidro-benzo}[1,4]\text{dioxin-5il})\text{-piperazin-1-il}]\text{-propil}\}$ -N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y uno o más compuestos de fórmula 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, por ejemplo, las formulaciones de la presente invención pueden comprender 4-ciano-N- $\{(2R)-2-[4-(2,3\text{-dihidro-benzo}[1,4]\text{dioxin-5il})\text{-piperazin-1-il}]\text{-propil}\}$ -N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, $\{(2R)-2-[4-(2,3\text{-dihidro-benzo}[1,4]\text{dioxin-5il})\text{-piperazin-1-il}]\text{-propil}\}$ -N-piridin-2-il-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y 4-ciano-N- $\{(2S)-2-[4-(2,3\text{-dihidro-benzo}[1,4]\text{dioxin-5il})\text{-piperazin-1-il}]\text{-propil}\}$ -N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Por consiguiente, la presente invención proporciona formulaciones que comprenden sal clorhidrato de 4-ciano-N- $\{(2R)-2-[4-(2,3\text{-dihidro-benzo}[1,4]\text{dioxin-5il})\text{-piperazin-1-il}]\text{-propil}\}$ -N-piridin-2-il-benzamida, $\{(2R)-2-[4-(2,3\text{-dihidro-benzo}[1,4]\text{dioxin-5il})\text{-piperazin-1-il}]\text{-propil}\}$ -N-piridin-2-il-amina, y sal clorhidrato de 4-ciano-N- $\{(2S)-2-[4-(2,3\text{-dihidro-benzo}[1,4]\text{dioxin-5il})\text{-piperazin-1-il}]\text{-propil}\}$ -N-piridin-2-il-benzamida. Cuando los compuestos estructuralmente relacionados más arriba descritos están presentes en combinación con 4-ciano-N- $\{(2R)-2-[4-(2,3\text{-dihidro-benzo}[1,4]\text{dioxin-5il})\text{-piperazin-1-il}]\text{-propil}\}$ -N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, predominan preferentemente los primeros y los últimos están preferentemente presentes en la composición en una cantidad inferior a aproximadamente el 10%, más preferentemente presente en una cantidad inferior a aproximadamente el 5% y todavía más preferentemente en cantidades inferiores a aproximadamente el 1% o el 0,1%, por ejemplo, en cantidades comprendidas entre aproximadamente el 0,08% y aproximadamente el 0,27%.

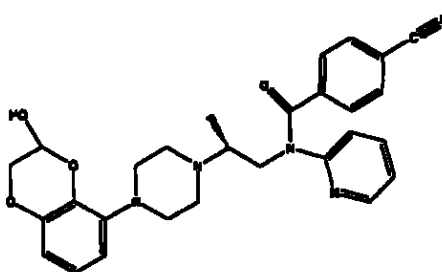
4-ciano-N- $\{(2R)-2-[4-(2,3\text{-dihidro-benzo}[1,4]\text{dioxin-5il})\text{-piperazin-1-il}]\text{-propil}\}$ -N-piridin-2-il-benzamida contiene un centro quiral y se utiliza predominantemente como el isómero R. Las formulaciones, por ejemplo, compuestos, composiciones, o formas de dosificación, de la presente invención pueden incluir tanto isómeros R como S, y no están limitados a un único enantiómero o a una mezcla enantiomérica en particular.

La presente invención también proporciona formulaciones que comprenden metabolitos de 4-ciano-N- $\{(2R)-2-[4-(2,3\text{-dihidro-benzo}[1,4]\text{dioxin-5il})\text{-piperazin-1-il}]\text{-propil}\}$ -N-piridin-2-il-benzamida. Los metabolitos incluyen, pero no están limitados a, 4-ciano-N- $\{(2R)-2-[4-(8\text{-hidroxi-2,3-dihidro-benzo}[1,4]\text{dioxin-5il})\text{-piperazin-1-il}]\text{-propil}\}$ -N-piridin-2-il-benzamida.

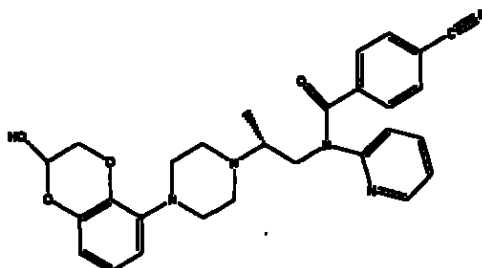
piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente
 aceptable de la misma, 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(3-hidroxi-2,3-dihidro-
 benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal
 farmacéuticamente aceptable de la misma, 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2-hidroxi-2,3-
 5 dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una
 sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y 4-ciano-N-(2R-2-piperazin-1-il-
 propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la
 misma. Como se reconocerá, estos metabolitos están representados por las
 fórmulas 10-13. Como puede reconocerse estos metabolitos pueden emplearse
 10 como compuestos farmacéuticamente activos y en formas de dosificación
 farmacéutica por derecho propio, solos o en combinación con otros compuestos
 farmacéuticamente activos.



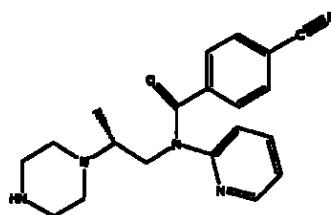
Formula 10



Formula 11



Formula 12



Formula 13

La presente invención proporciona formas de dosificación de liberación
 inmediata y de liberación sostenida que comprenden uno o más ingredientes
 15 activos, por ejemplo, 4-ciano N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-
 piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida, sales farmacéuticamente

aceptables de la misma, compuestos estructuralmente relacionados y metabolitos de los mismos que tienen actividad de unión de 5-HT_{1A}.

La "tasa de liberación" de un fármaco se refiere a la cantidad de fármaco liberada de una forma de dosificación por unidad de tiempo, por ejemplo, miligramos de fármaco liberados por hora (mg/hr). La tasa de liberación del fármaco puede calcularse, por ejemplo, bajo condiciones de prueba de disolución de formas de dosificación *in vitro* conocidas en la técnica. Tal y como aquí se utiliza, la tasa de liberación del fármaco obtenida en un momento especificado "después de la administración" se refiere a la tasa de liberación del fármaco *in vitro* obtenida en el momento especificado después de la implementación de una prueba de disolución apropiada. Se conocen en la técnica métodos para realizar pruebas de disolución o ensayos de la tasa de liberación. El tiempo en el que un porcentaje especificado de fármaco dentro de una forma de dosificación ha sido liberado puede aparecer referido como el valor "T_x", donde "x" es el porcentaje de fármaco que se ha liberado. Una medida de referencia comúnmente utilizada para evaluar la liberación de fármaco de formas de dosificación orales es el tiempo en el que se ha liberado un 70% o un 90% del fármaco dentro de una forma de dosificación. Esta medida viene referida como "T₇₀" o "T₉₀" para la forma de dosificación.

Para los fines de esta invención, el término "formulación de liberación inmediata" se refiere a formulaciones que ofrecen una liberación relativamente rápida y no gradual del compuesto activo de la formulación; por ejemplo, formulaciones que contienen compuesto activo y un vehículo de disolución rápida que no retarda la liberación del compuesto activo de la formulación. Tales formulaciones de liberación inmediata están o bien desprovistas de polímeros para controlar la tasa de liberación u otras especies que retardan la liberación del compuesto activo de la formulación, o contienen tales polímeros o especies en cantidades que son suficientemente pequeñas para que la liberación del compuesto activo de la formulación no sufra retraso en relación con otra formulación idéntica carente de tales polímeros o especies. Un ejemplo de una formulación de liberación inmediata de este tipo es el ingrediente activo, por ejemplo, 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, compuestos estructuralmente relacionados, o metabolitos, mezclados en celulosa microcristalina, como por ejemplo la marca Avicel® de la empresa FMC, que ofrece como resultado una disolución superior al 75% del ingrediente activo en menos de 0,25 horas en una solución de HCl al 0,1 N.

Tal y como aquí se utilizan, los términos "liberación sostenida", "formulación de liberación sostenida", "formulación de dosificación de liberación sostenida" y similares se refieren a formulaciones que contienen materiales que retardan la liberación del compuesto activo de la formulación en relación con una formulación de "liberación inmediata" como la descrita más arriba, por ejemplo, en

relación con una formulación idéntica carente del polímero para controlar la tasa de liberación u otros materiales que retrasan la liberación. De este modo, el término "liberación sostenida" puede aplicarse a un número cualquiera de formas de liberación extendida y se considerará sustancialmente sinónimo de liberación retardada, liberación en el tiempo, liberación prolongada, liberación programada en el tiempo, liberada en el tiempo, liberación recubierta en el tiempo, liberación sostenida, acción lenta, acción rápida, acción demorada, liberación espaciada, liberación espaciada en el tiempo, acción prolongada y similares.

El término "liberación lenta", "liberación media" y "liberación rápida" se emplean para referirse a formulaciones de liberación sostenida como las aquí descritas que liberan compuesto activo a una tasa que es lenta, media o rápida en relación de una con otra.

Se observará que la formulaciones de liberación sostenida pueden dar como resultado una liberación del compuesto activo a partir de la forma de dosificación a una tasa efectiva para aumentar el tiempo necesario para alcanzar la máxima concentración terapéutica en comparación con una formulación de liberación inmediata, por ejemplo y no de forma limitativa, en un período del 50% o más, 100% o más, 150% o más, o 200% o más en comparación con una formulación de liberación inmediata; por ejemplo, en comparación con cualquier otra formulación idéntica carente del polímero para controlar la tasa de liberación u otros materiales que retrasan la liberación. Las formulaciones de liberación sostenida también pueden ofrecer como resultado la liberación de compuesto activo a partir de la forma de dosificación a una tasa efectiva para reducir la máxima concentración terapéutica de dicho compuesto en comparación con una formulación de liberación inmediata, por ejemplo y no de forma limitativa, en al menos 10%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 40%, o al menos 50% en comparación con una formulación de liberación inmediata. Las formulaciones de liberación sostenida también pueden ofrecer como resultado la liberación de compuesto activo a partir de la forma de dosificación a una tasa efectiva para aumentar la cantidad de tiempo que una concentración farmacéuticamente efectiva del compuesto activo se mantiene en relación con una formulación de liberación inmediata, por ejemplo y no de forma limitativa, en al menos 25%, al menos 50%, al menos 75%, al menos 100%, o al menos 125% la cantidad de tiempo que una concentración farmacéuticamente efectiva de compuesto activo se mantiene en relación con una formulación de liberación inmediata. El cumplimiento de cualquiera de los criterios anteriores es suficiente para que una formulación sea una formulación de "liberación sostenida".

La presente invención proporciona métodos para la liberación sostenida del ingrediente activo que comprenden administrar a un sujeto las formas de dosificación aquí divulgadas. En un aspecto, la tasa de liberación del compuesto activo a partir de las formas de dosificación es de orden cero. En otro aspecto, la tasa de liberación del ingrediente activo a partir de las formas de dosificación es

ascendente.

Tal y como aquí se utiliza, el término "polímero para controlar la tasa de liberación" se emplea para designar cualquier material polímero adecuado para formas de dosificación farmacéuticas que retardan la liberación de sustancias del fármaco a partir de dichas formas de dosificación. El polímero para controlar la tasa de liberación inhibirá preferentemente la liberación del fármaco en el estómago. Preferentemente, el polímero para controlar la tasa de liberación será un hidrogel que se empapa y/o absorbe fluido evitando de ese modo la liberación del fármaco en el estómago. Pueden encontrarse en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990 ejemplos de polímeros apropiados para controlar la tasa de liberación.

Algunos polímeros apropiados para controlar la tasa de liberación y preferidos para su utilización en la presente invención incluyen, de forma no limitativa, hidroxipropilcelulosas, metilcelulosas, polimetacrilatos, ácido metacrílico-copolímeros estéres del ácido metacrílico, acetato de celulosa ftalato, etilcelulosas, hidroxietilcelulosas, hidroxipropiletilcelulosas, polivinil acetato-ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, óxidos de poli(etileno), hidroxipropilmetilcelulosas como por ejemplo, hipromelosa 2208 y 2910 y combinaciones de dos o más de los mismos. Se pueden obtener polímeros apropiados para controlar la tasa de liberación de fuentes comerciales, como Methocel™ K4M, Methocel™ K15M, Methocel™ K100M, Methocel™ E4M, Methocel™ K100LV, Methocel™ E50LV, Methocel™ E5, Methocel™ E6, Methocel™ E15LV y Surelease™ que se pueden adquirir de Colorcon y Eudragit™, RS Eudragit™ RL que se pueden adquirir de Röhm GmbH & Co. En algunas realizaciones, las formulaciones de la presente invención comprenderán hidroxipropilmetilcelulosa que forman matrices de alta densidad, hidroxipropilmetilcelulosa que forman matrices de baja densidad o combinaciones de las mismas.

Se observará que los diferentes polímeros para controlar la tasa de liberación confieren diferentes propiedades de tasa de liberación a la formulación. Variando el tipo y la cantidad de tales polímeros en la formulación, puede conseguirse una amplia variedad de perfiles de liberación del compuesto activo. Los expertos en la técnica están en condiciones de seleccionar los polímeros apropiados en las cantidades apropiadas para conseguir la tasa de liberación de compuesto activo deseada.

Las formulaciones de liberación sostenida de la presente invención comprenden al menos un polímero para controlar la tasa de liberación. El rango de polímero para controlar la tasa de liberación en la formulación está comprendido preferentemente entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 75% en peso, más preferentemente entre aproximadamente el 20% y aproximadamente el 60% en peso. En una realización de la presente invención, la cantidad de polímero para controlar la tasa de liberación en una forma de dosificación de 250 mg está comprendida entre aproximadamente 50 y aproximadamente 150 mg. En algunas

realizaciones, el polímero para controlar la tasa de liberación es una celulosa éter, como, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa que forma matrices, hidroxipropilcelulosa o hidroxietilcelulosa, por ejemplo, Methocel™ K4M Premium CR o Methocel™ K100M Premium CR.

5 Además de comprender al menos un polímero para controlar la tasa de liberación, las formas de dosificación de liberación sostenida de la presente invención por lo general comprenden al menos un ácido orgánico. Tal y como aquí se utiliza, el término "ácido orgánico" engloba cualquier ácido que pueda ser ingerido sin peligro por un mamífero. Sin ánimo de quedar sujeto a ninguna teoría
10 en particular, se cree que el ácido mejora la liberación del fármaco en el intestino. Ejemplos de ácidos orgánicos adecuados para su utilización en la presente invención incluyen, pero no están limitados a, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido aspártico, ácido glutámico, glicina clorhidrato, ácido adípico, ácido succínico, ácido ascórbico, ácido oléico o ácido cítrico. Son ácidos orgánicos
15 preferidos el ácido cítrico o el ácido orgánico polifuncional. El rango de ácido orgánico en la formulación es preferentemente de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 30%, más preferentemente de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 10% en peso. En una realización de la presente invención, la cantidad de ácido orgánico en una forma de dosificación de 250 mg es de
20 aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de ácido orgánico es de aproximadamente 2 a aproximadamente 50 mg.

Preferentemente, las formulaciones de liberación sostenida sustancialmente no contienen una base. Tal y como aquí se utiliza, una
25 formulación, forma de dosificación, o composición que sustancialmente no contiene una base se refiere a una formulación, forma de dosificación o composición que tiene menos de aproximadamente un 10% base, preferentemente menos de aproximadamente un 5% base, y más preferentemente menos de aproximadamente un 1% o un 0,1% base. Tal y como aquí se utiliza, el
30 término "base" se refiere a un compuesto químico que funciona como un aceptor de protones.

Además del compuesto activo y del polímero para controlar la tasa de liberación, las formulaciones de la invención pueden comprender cualquier otra variedad de materiales adicionales que confieren propiedades beneficiosas a la
35 formulación. Tales materiales incluyen, por ejemplo, modificadores de la solubilidad como surfactantes, como por ejemplo, sodio lauril sulfato, compuestos ácidos, antioxidantes, modificadores de pH, agentes quelantes, rellenos, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, estabilizantes, excipientes incluyendo excipientes solubles en agua como azúcares y excipientes que dispersan el agua
40 como por ejemplo, celulosa microcristalina, dióxido de sílica coloidal, celulosa silicificada microcristalina y almidón. En algunas realizaciones, la formulación se presenta con un pH de aproximadamente 6 o inferior, por ejemplo con un pH

comprendido entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6.

Como ejemplos no limitativos de excipientes solubles en agua o de excipientes que dispersan el agua se incluyen la lactosa, manitol, sucrosa y similares. Los excipientes solubles en agua pueden estar presentes en una gama en por ciento en peso en función del objetivo terapéutico específico requerido. Tal y como se utilizan en la presente invención, los porcentajes y las partes se expresan como partes en peso o porcentajes en peso, a no ser que se indique lo contrario. Por lo general, el rango de los excipientes solubles en agua puede ser, por ejemplo, de aproximadamente un 0% a aproximadamente un 50% o a aproximadamente un 99%, o de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 25%. Como ejemplos de excipientes que dispersan el agua se incluyen la celulosa microcristalina, dióxido de silicona coloidal, celulosa silicificada microcristalina (Prosoly™), almidones, croscarmelosa sodio y similares.

Como ejemplos no limitativos de estabilizantes se incluyen antioxidantes como BHA, BHT, ácidos ascórbicos, tocoferoles, y similares. Como ejemplos no limitativos de metales quelantes adecuados se incluyen EDTA, ácido cítrico y similares. Como ejemplos no limitativos de modificadores de pH se incluyen el ácido cítrico, el ácido fumárico y similares. Como ejemplos no limitativos de aglutinantes se incluyen almidones, PVP (polivinilpirrolidona), HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa), HPC (hidroxipropilcelulosa) y similares. Como ejemplos no limitativos de facilitadores del flujo se incluyen el estearato de magnesio y similares. Como ejemplos no limitativos de modificadores de la solubilidad se incluyen surfactantes como sodio lauril sulfato o polisorbato (por ejemplo, Tween™ 80) y similares.

En una realización preferida, las formulaciones de liberación sostenida de la presente invención comprenden el ingrediente activo, al menos un polímero para controlar la tasa de liberación, un ácido orgánico, al menos un relleno y al menos un lubricante.

Como ejemplos de lubricantes se incluyen, pero no están limitados a, ácido esteárico, estearato de magnesio, gliceril behenato, talco, aceite mineral (en PEG), dióxido de silicona coloidal y similares. Se apreciará no obstante que cualquier lubricante conocido en la técnica puede utilizarse en las formulaciones aquí descritas. El rango de lubricante puede ser, por ejemplo, de aproximadamente un 0,2% a aproximadamente un 5%, en peso. En una realización de la presente invención, la cantidad de lubricante en una forma de dosificación de 250 mg es de aproximadamente 1 mg.

Como ejemplos de rellenos se incluyen, pero no están limitados a, celulosa silicificada microcristalina, celulosa microcristalina, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, lactosa monohidrato, lactosa anhidro, carbonato de calcio, fosfato de calcio (por ejemplo, anhidro dibásico), maltodextrina, dextrosa, fructosa, maltosa, manitol, almidón, almidón (por ejemplo, preaglatinizado), sucrosa y lactosa. Se apreciará no obstante que cualquier relleno

conocido en la técnica puede utilizarse en las formulaciones aquí descritas. El rango de relleno puede ser, por ejemplo, de aproximadamente un 25% a aproximadamente un 75%, o a aproximadamente un 99% en peso. En una realización de la presente invención (por ejemplo, para formulaciones de liberación sostenida, a título de ejemplo), la cantidad de relleno presente en una forma de dosificación de 250 mg es de aproximadamente 85 a aproximadamente 179 mg.

Las formas de dosificación de liberación sostenida de la presente invención pueden comprender el compuesto activo en cualquier porcentaje y parte conveniente en relación con los demás ingredientes. Típicamente, la formulación comprende ingrediente activo en un porcentaje de aproximadamente un 0,3% a aproximadamente un 25%, preferentemente de aproximadamente un 0,3% a aproximadamente un 15%. En algunas realizaciones, la formulación comprenderá ingrediente activo en un porcentaje de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 25%, preferentemente de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 15%.

Por ejemplo, en una realización, las formulaciones de liberación sostenida rápida comprenden aproximadamente 10 partes de polímero para controlar la tasa de liberación, y aproximadamente 5 partes de ácido orgánico por parte de ingrediente activo, por ejemplo, 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En otra realización, las formulaciones de liberación sostenida media comprenden aproximadamente 25 partes de polímero para controlar la tasa de liberación, y aproximadamente 5 partes de ácido orgánico por parte de ingrediente activo, por ejemplo, 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En otra realización, las formulaciones de liberación sostenida lenta comprenden aproximadamente 30 partes de polímero para controlar la tasa de liberación, y aproximadamente 1 parte de ácido orgánico por parte de ingrediente activo, por ejemplo, 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En otra realización, las formulaciones de liberación sostenida comprenden aproximadamente 18 partes de polímero para controlar la tasa de liberación, y aproximadamente 1 parte de ácido orgánico por parte de ingrediente activo, por ejemplo, 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5yl)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En otra realización, las formulaciones de liberación sostenida comprenden aproximadamente 46 partes de polímero para controlar la tasa de liberación, y aproximadamente 1 parte de ácido orgánico por parte de ingrediente activo, por

ejemplo, 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5 En algunas realizaciones, las formulaciones de liberación sostenida comprenden aproximadamente 5 mg de ingrediente activo, de aproximadamente 50 a 150 mg de polímero para controlar la tasa de liberación, de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg de ácido orgánico, de aproximadamente 85 a aproximadamente 179 mg de relleno y aproximadamente 1 mg de lubricante.

10 En algunas realizaciones, las formulaciones de liberación sostenida comprenden aproximadamente 2 mg de ingrediente activo, de aproximadamente 50 a 150 mg de polímero para controlar la tasa de liberación, de aproximadamente 2 a aproximadamente 50 mg de ácido orgánico, de aproximadamente 85 a aproximadamente 179 mg de relleno y aproximadamente 1 mg de lubricante.

15 En algunas realizaciones, las formulaciones de liberación sostenida, a título de ejemplo, comprenden, en un comprimido de 250 mg, aproximadamente 5 mg de ingrediente activo y aproximadamente 50 mg de polímero para controlar la tasa de liberación. Una formulación, a título de ejemplo, de este tipo puede comprender además, por ejemplo, aproximadamente 169 mg de relleno, aproximadamente 25 mg de ácido orgánico (u otro agente para mejorar la tasa de liberación en el intestino) y aproximadamente 1 mg de lubricante.

20 En algunas realizaciones, las formulaciones de liberación sostenida, a título de ejemplo, comprenden, en un comprimido de 250 mg, aproximadamente 5 mg de ingrediente activo y aproximadamente 125 mg de polímero para controlar la tasa de liberación. Una formulación, a título de ejemplo, de este tipo puede comprender además, por ejemplo, aproximadamente 94 mg de relleno, aproximadamente 25 mg de ácido orgánico (u otro agente para mejorar la tasa de liberación en el intestino) y aproximadamente 1 mg de lubricante.

30 En algunas realizaciones, las formulaciones de liberación sostenida, a título de ejemplo, comprenden, en un comprimido de 250 mg, aproximadamente 5 mg de ingrediente activo y aproximadamente 150 mg de polímero para controlar la tasa de liberación. Una formulación, a título de ejemplo, de este tipo puede comprender además, por ejemplo, aproximadamente 89 mg de relleno, aproximadamente 5 mg de ácido orgánico (u otro agente para mejorar la tasa de liberación en el intestino) y aproximadamente 1 mg de lubricante.

35 En algunas realizaciones, las formulaciones de liberación sostenida, a título de ejemplo, comprenden, en un comprimido de 250 mg, aproximadamente 5 mg de ingrediente activo y aproximadamente 92 mg de polímero para controlar la tasa de liberación. Una formulación, a título de ejemplo, de este tipo puede comprender además, por ejemplo, aproximadamente 150 mg de relleno, aproximadamente 5 mg de ácido orgánico (u otro agente para mejorar la tasa de liberación en el intestino) y aproximadamente 1 mg de lubricante.

40 En algunas realizaciones, las formulaciones de liberación sostenida, a

título de ejemplo, comprenden, en un comprimido de 250 mg, aproximadamente 2 mg de ingrediente activo y aproximadamente 92 mg de polímero para controlar la tasa de liberación. Una formulación, a título de ejemplo, de este tipo puede comprender además, por ejemplo, aproximadamente 150 mg de relleno, aproximadamente 2 mg de ácido orgánico (u otro agente para mejorar la tasa de liberación en el intestino) y aproximadamente 1 mg de lubricante.

Las formulaciones de liberación sostenida contempladas en la presente invención pueden presentarse en cualquier forma adecuada para administrar a un mamífero y no están limitadas a los ejemplos aquí presentados.

En algunas realizaciones, las formulaciones de la invención se presentan en forma de pellets recubiertos o esferas. Un ejemplo no limitativo de una formulación de este tipo es una esfera que contiene un núcleo de compuesto activo en una matriz inerte, recubierto con un polímero para controlar la tasa de liberación como aquí se informa. Ejemplos no limitativos de polímeros apropiados para controlar la tasa de liberación son los polímeros dependientes o independientes del pH aquí descritos, como polimetacrilatos, Eudragit™ IVS, Eudragit™ RS/RL, acetato de celulosa ftalato, etilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosas, hidroxipropilcelulosas, hidroxipropiletilcelulosas y similares.

En algunas realizaciones, las formulaciones de la invención se presentan en forma de pellets. Como ejemplos de tales formulaciones se incluyen las que contienen pellets que contienen una capa de compuesto activo encima de un núcleo inerte, por ejemplo una esfera de azúcar y un revestimiento de superficie que contiene uno o varios polímeros para controlar la tasa de liberación. En otras realizaciones, las formulaciones se presentan en forma de cápsulas, por ejemplo, cápsulas de gelatina blanda o dura y/o polvo.

En algunas realizaciones, las formulaciones de la invención se presentan en forma de comprimidos. El porcentaje en peso de compuesto activo en las formulaciones representativas de este tipo es de aproximadamente un 0,3% a aproximadamente un 25%, preferentemente de aproximadamente un 0,3% a aproximadamente un 15%. En algunas realizaciones, el porcentaje en peso de compuesto activo en las formulaciones representativas de este tipo será de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 25%, preferentemente de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 15%. Ejemplos no limitativos de tales comprimidos son los comprimidos co-comprimidos, por ejemplo, "comprimido-en-comprimido" y comprimidos matriz.

El comprimido co-comprimido puede incluir un núcleo y un revestimiento exterior comprimido. Tanto el núcleo como el revestimiento exterior comprimido, cada uno independiente o ambos, pueden contener compuesto activo y/o uno o varios polímeros para controlar la tasa de liberación. En algunas realizaciones, la forma de dosificación es un comprimido co-comprimido donde tanto el núcleo como el revestimiento comprimido exterior contienen compuesto activo, y al

menos un polímero para controlar la tasa de liberación, uno de los cuales es preferentemente una hidroxipropilmetilcelulosa. Entre los polímeros que forman matriz preferidos se incluye la hidroxipropilmetilcelulosa seleccionada entre Methocel™ K4M, Methocel™ K15M, Methocel™ K100M, Methocel™ E10M, Methocel™ E100M, Methocel™ E4M, Methocel™ K4M, Methocel™ K100LV, Methocel™ E50LV, Methocel™ E5, Methocel™ E6, Methocel™ E15LV o una combinación de dos o más de éstas.

En algunas realizaciones, el comprimido es un comprimido matriz. La composición que forma matriz puede contener ceras, gomas, óxidos de polietileno, carbapoles, hidroxipropilmetilcelulosas, hidroxipropilcelulosas, hidroxietilcelulosas, polimetacrilatos u otros polímeros para controlar la tasa de liberación como los aquí descritos. En algunas realizaciones, dichos comprimidos matriz se preparan mezclando el compuesto activo y el polímero que forma matriz conjuntamente y comprimiendo la mezcla.

En algunas realizaciones, el comprimido es un comprimido matriz que incluye una cera matriz. Tales comprimidos pueden prepararse, por ejemplo, derritiendo una cera como cera de camauba, alcohol cetostearilo o ácidos grasos, o combinaciones de éstos, y añadiendo compuesto activo junto con un relleno como celulosa microcristalina así como otros excipientes, rellenos, lubricantes y similares, y dejando que la mezcla se enfríe. Las formulaciones preparadas pueden recubrirse opcionalmente con, o contener uno o varios polímeros solubles en agua o polímeros para controlar la tasa de liberación. La cera puede estar presente en la formulación en una cantidad total en peso, por ejemplo, de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 60%, preferentemente de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 40%. Se pueden aportar a la presente invención una amplia variedad de ceras adecuadas. Como ejemplos no limitativos de tales ceras se incluyen la cera de camauba, el alcohol cetostearilo, los ácidos grasos, o una mezcla de dos o más de éstos. El comprimido matriz también puede contener uno o más polímeros para controlar la tasa de liberación como los aquí descritos.

En algunas realizaciones, el comprimido matriz es un comprimido que incluye una matriz de óxido de polietileno, por ejemplo y no como limitación, resinas de óxido de polietileno como SENTRY POLIOX™ (Union Carbide Corp.) o equivalentes. Como POLIOX adecuados se incluyen POLIOX™ WSR N-10, N-60 K, WSR-1105N, o WSR 303. El POLIOX™ puede tener un peso molecular en el rango de, por ejemplo, 100.000 a 7.000.000 o de 900.000 a 5.000.000. El óxido de polietileno puede estar presente en la formulación en una cantidad total en peso, por ejemplo, de aproximadamente un 5% o de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 40%, o de aproximadamente un 75%, preferentemente de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 40% o de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 20% de la formulación. El comprimido matriz también puede contener uno o varios polímeros para controlar la tasa de liberación como

los aquí descritos.

En algunas realizaciones, el comprimido matriz es un comprimido que incluye uno o varios polímeros para controlar la tasa de liberación como los aquí descritos, como el polímero que forma matriz. En algunas realizaciones, tales comprimidos incluyen una o varias hidroxipropilmetilcelulosas que forman matriz, como las aquí descritas, como el polímero que forma matriz. En algunas realizaciones preferidas, es ventajoso utilizar una hidroxipropilmetilcelulosa de alta viscosidad como Methocel™ K4M en una cantidad en peso, por ejemplo, de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 70%, preferentemente de aproximadamente un 18% a aproximadamente un 50%. También pueden utilizarse otros polímeros de alta viscosidad como, por ejemplo, Methocel™ K15M, Methocel™ K100M, o Methocel™ E4M y similares. En algunas realizaciones, puede utilizarse una hidroxipropilmetilcelulosa de baja viscosidad, como Methocel™ E50LV, Methocel™ E5, Methocel™ E6, o Methocel™ E15LV o combinaciones de la misma y similares. En algunas realizaciones, pueden utilizarse tanto una hidroxipropilmetilcelulosa de alta viscosidad como de baja viscosidad en la matriz. En algunas realizaciones, cuando la hidroxipropilmetilcelulosa de baja densidad está presente en una gama de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 70%, preferentemente de aproximadamente un 25% a aproximadamente un 50%, la hidroxipropilmetilcelulosa de alta densidad está presente en una cantidad en peso de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 50%.

Por lo general, el compuesto o ingrediente activo puede estar contenido dentro de cualquier capa de una forma de dosificación de la invención, y liberación sostenida del compuesto activo puede conseguirse mediante la utilización de un polímero para controlar la tasa de liberación que o bien esté contenido dentro de la capa que contiene el compuesto activo, o en cualquier capa que acompañe a la capa que contiene el compuesto activo, por ejemplo un revestimiento entérico. Tal revestimiento entérico también puede aplicarse a los pellets, cuentas o esferoides que contienen el compuesto activo, o el compuesto activo puede estar contenido dentro del propio revestimiento entérico.

En algunas realizaciones de las formulaciones del comprimido matriz de la invención, el compuesto activo está presente en una cantidad en peso de aproximadamente un 0,02% a aproximadamente un 16%, preferentemente de aproximadamente un 0,02% a aproximadamente un 4%.

Los comprimidos de la invención pueden estar recubiertos con cubiertas peliculares solubles en agua, agentes colorantes, o estar recubiertos con polímeros dependientes o independientes del pH para un mayor control de la tasa de liberación del compuesto activo. En algunas realizaciones, los comprimidos están recubiertos con un subrecubrimiento, un recubrimiento entérico o un sobrecubrimiento, o cualquier combinación de éstos. En algunas realizaciones preferidas, los comprimidos de las formulaciones de la invención tienen una

cubierta pelicular.

La presente invención proporciona métodos y/o procesos para preparar formulaciones de liberación sostenida que comprenden 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida, sales farmacéuticamente aceptables de la misma, compuestos estructuralmente relacionados, y/o metabolitos. En una realización, una composición que comprende el ingrediente activo con al menos un polímero para controlar la tasa y al menos un ácido orgánico se comprime durante un tiempo y bajo condiciones efectivas para formar un comprimido a base de los mismos. En algunas realizaciones, el comprimido tiene además una cubierta, por ejemplo, pelicular.

En otra realización, el ingrediente activo se mezcla con al menos un polímero para controlar la tasa de liberación y al menos un ácido orgánico formando de ese modo una mezcla. La mezcla puede además comprimirse durante un tiempo y bajo condiciones para formar un comprimido. En algunas realizaciones, el comprimido tiene además una cubierta, por ejemplo, pelicular. En una realización preferida, la mezcla es una mezcla seca.

En algunas realizaciones, las formulaciones se preparan mediante compactación por rodillos. Por ejemplo, pueden prepararse comprimidos mediante granulación seguida de molienda. En algunas realizaciones, el ingrediente activo, relleno (por ejemplo, celulosa microcristalina) y polímero (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa) se granulan y luego se muelen. Los gránulos molidos se mezclan a continuación con excipientes adicionales, como, por ejemplo, ácido cítrico y estearato de magnesio.

También se incluyen, de acuerdo con la presente invención, cualquiera de las numerosas tecnologías que existen para obtener formulaciones orales de liberación sostenida incluidas las descritas más arriba, así como micro y macroencapsulado, fibras, matrices tanto poliméricas (alta densidad y baja densidad) como no poliméricas, espumas, liposomas, micelos, geles, fármaco dispersado físicamente en matrices poliméricas, porosas, ligeramente porosas o no porosas, adsorción en resinas de intercambio de iones, mezcla con o adsorción en matrices degradables química o biológicamente y similares. El compuesto activo puede formularse de manera que el fármaco alcance una única concentración máxima o puede estar formulado de manera que el fármaco alcance dos o más niveles máximos. La administración por vía oral puede tener lugar en forma de dosificación líquida o sólida. Las formas de dosificación líquidas incluyen jarabes, suspensiones, emulsiones, elixires y similares. El vehículo líquido puede incluir una base orgánica o acuosa y puede modificarse además con aditivos farmacéuticos adecuados como solubilizantes, emulsionantes, tampones, preservantes, edulcorantes, agentes saborizantes, agentes suspensores, agentes espesantes, reguladores de la viscosidad del color, estabilizantes u osmoreguladores, o combinaciones de los mismos. El vehículo acuoso también puede contener, por ejemplo, sustancias poliméricas o aceites.

La presente invención también proporciona formas de dosificación de liberación inmediata. Las formas de dosificación de liberación inmediata de la presente invención pueden comprender el ingrediente activo, por ejemplo, 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida, sales farmacéuticamente aceptables de la misma, compuestos estructuralmente relacionados, o metabolitos. Al igual que en las formulaciones de liberación sostenida, en algunas realizaciones, el ingrediente activo está micronizado. Preferentemente las formulaciones de liberación inmediata sustancialmente no contienen una base.

En una realización preferida, la formulación de liberación inmediata comprende el ingrediente activo, al menos un relleno y al menos un lubricante. Las formulaciones de la invención pueden incluir adicionalmente entre una variedad de materiales que confieren propiedades beneficiosas a la formulación. Tales materiales incluyen, por ejemplo, modificadores de la solubilidad como surfactantes como, por ejemplo, sodio lauril sulfato, compuestos ácidos, rellenos, lubricantes, antioxidantes, modificadores de pH, agentes quelantes, desintegrantes, aglutinantes, estabilizantes, excipientes incluidos excipientes solubles en agua como azúcares, y excipientes que dispersan el agua como celulosa microcristalina, dióxido de silicona coloidal, celulosa silicificada microcristalina y almidón. El rango de lubricante es típicamente de aproximadamente, por ejemplo, un 0,2% a aproximadamente un 5% en peso. En una realización de la presente invención, la cantidad de lubricante en una forma de dosificación de 150 mg es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 mg. El rango de relleno puede ser, por ejemplo, de aproximadamente un 70% a aproximadamente un 99%, en peso. En una realización de la presente invención, la cantidad de relleno en una forma de dosificación de 150 mg es de aproximadamente 80 a aproximadamente 149 mg.

Las formas de dosificación de liberación inmediata de la presente invención pueden contener el compuesto activo en cualquier porcentaje y parte conveniente en relación con los otros ingredientes. Típicamente, la formulación comprende ingrediente activo en un porcentaje de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 10%.

Por ejemplo, en una realización, las formulaciones de liberación inmediata comprenden aproximadamente 297 partes de relleno, y aproximadamente 1,5 partes de lubricante por parte de ingrediente activo, por ejemplo, 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En otra realización, las formulaciones de liberación inmediata comprenden aproximadamente 29 partes de relleno, y aproximadamente 0,15 partes de lubricante por parte de ingrediente activo, por ejemplo, 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En otra realización, las formulaciones de liberación inmediata comprenden aproximadamente 148 partes de relleno, y aproximadamente 0,75 partes de lubricante por parte de ingrediente activo, por ejemplo, 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En otra realización, las formulaciones de liberación inmediata comprenden aproximadamente 58 partes de relleno, y aproximadamente 0,3 partes de lubricante por parte de ingrediente activo, por ejemplo, 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Las formulaciones de liberación inmediata contempladas en la presente invención pueden presentar cualquier forma adecuada para su administración a un mamífero y no están limitadas a los ejemplos aquí presentados.

La presente invención proporciona métodos y/o procesos para preparar formulaciones de liberación inmediata que comprenden 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida, sales farmacéuticamente aceptables de la misma, y/o metabolitos de las mismas. En una realización, una composición que comprende el ingrediente activo con al menos un relleno y al menos un lubricante se comprime durante un tiempo y bajo condiciones efectivas para formar un comprimido a base del mismo. En algunas realizaciones, el comprimido tiene además una cubierta, por ejemplo, pelicular.

En algunas realizaciones, el ingrediente activo se mezcla con al menos un relleno y al menos un lubricante formando de ese modo una mezcla. La mezcla se puede comprimir asimismo durante un cierto tiempo y bajo condiciones para formar un comprimido. En algunas realizaciones, el comprimido tiene además una cubierta, por ejemplo, pelicular.

En algunas realizaciones, las formulaciones se preparan mediante compactación por rodillos.

Las formas de dosificación de liberación inmediata, como por ejemplo las formas de dosificación de liberación sostenida pueden ser, por ejemplo, en forma de pellets recubiertos, esferas, cápsulas, polvo o comprimidos.

Así, de acuerdo con la presente invención se presentan formas de dosificación de liberación sostenida y de liberación inmediata, incluidas formulaciones de dosificación de liberación sostenida por vía oral y no oral. Por consiguiente, la presente invención incluye cada una de las numerosas tecnologías existentes para formulaciones de dosificación de liberación inmediata no oral. La liberación del compuesto activo de acuerdo con la presente invención puede tener lugar por vía mucosal, vaginal, rectal, ocular, transdérmica, intrauterina, rutas y similares.

La presente invención por lo tanto proporciona, entre otras cosas, formas de dosificación para 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida, sales farmacéuticamente

aceptables de la misma, compuestos estructuralmente relacionados, y/o metabolitos, métodos para la liberación inmediata de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida, sales farmacéuticamente aceptables de la misma, compuestos estructuralmente relacionados, y/o metabolitos, y métodos para la liberación sostenida de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida, sales farmacéuticamente aceptables de la misma, compuestos estructuralmente relacionados, y/o metabolitos durante un período de tiempo prolongado. En algunas realizaciones, la administración de la forma de dosificación tendrá lugar una vez cada 24 horas, una vez cada 12 horas, o una vez cada 6 horas.

En algunas realizaciones, el ingrediente activo es liberado a una tasa de liberación uniforme. Por "tasa de liberación uniforme" se entiende una tasa de liberación por hora media desde el núcleo que varía positiva o negativamente en no más de aproximadamente un 30% y preferentemente en no más de aproximadamente un 25% y más preferentemente en no más de un 10% de la tasa de liberación por hora media anterior o posterior.

En alguna realización, el ingrediente activo es liberado en un período de tiempo prolongado. Por "período de tiempo prolongado" se entiende un período de tiempo continuo de al menos aproximadamente 4 horas, preferentemente 6-8 horas o más y, más preferentemente, 10 horas, 15 horas o más. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las formas de dosificación de liberación sostenida aquí descritas empiezan liberando un agente terapéutico a una tasa de liberación uniforme en aproximadamente 1 a aproximadamente 6 horas, o aproximadamente 2 a aproximadamente 6 horas después de la administración y la tasa de liberación uniforme, como se define más arriba, continúa durante un período de tiempo prolongado de aproximadamente un 25% hasta que al menos aproximadamente un 75% y preferentemente al menos aproximadamente un 85% del fármaco es liberado a partir de la forma de dosificación. La liberación del agente terapéutico continúa posteriormente durante varias horas más, aunque la tasa de liberación se ralentiza algo por lo general a partir de la tasa de liberación uniforme.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación está formulada para liberar el ingrediente activo a una tasa que es efectiva para conseguir una concentración máxima de plasma en aproximadamente 1 a aproximadamente 12 horas después de la administración. En algunas realizaciones, la forma de dosificado se formulará para liberar el ingrediente activo a una tasa que es efectiva para conseguir una concentración máxima de plasma en aproximadamente 1 a aproximadamente 4 horas después de la administración. En algunas realizaciones, la forma del dosificado se formulará para liberar el ingrediente activo a una tasa que es efectiva para conseguir una concentración de plasma del 50% aproximadamente de la concentración máxima de plasma en aproximadamente 15 horas después de la administración, preferiblemente en aproximadamente 1 a

aproximadamente 10 horas después de la administración.

En otras realizaciones, la forma de dosificación está formulada para liberar el ingrediente activo a una tasa que es efectiva para conseguir una concentración máxima de plasma en aproximadamente 6 o aproximadamente 12 horas después de la administración.

La "concentración del fármaco en plasma" o "concentración en plasma" se refiere a la concentración del fármaco en el plasma sanguíneo de un sujeto, generalmente expresada como masa por unidad de volumen, típicamente nanogramos por mililitro. La concentración del fármaco en plasma en cualquier momento después de la administración del fármaco aparece referida como C_{tiempo} , como en C_{9h} o C_{24h} .

Los expertos en la técnica aprecian que las concentraciones del fármaco obtenidas en sujetos individuales variará debido a la variabilidad entre pacientes en los muchos parámetros que afectan a la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco. Por esta razón, a menos que se indique lo contrario, los valores medios obtenidos a partir de grupos de sujetos se utilizan aquí con el propósito de comparar datos de concentración del fármaco en plasma y para analizar relaciones entre las tasas de disolución de la forma de dosificación *in vitro* y las concentraciones del fármaco en plasma *in vivo*.

Las formulaciones de dosificación aquí descritas facilitan la liberación inmediata o sostenida de compuestos activos en un mamífero a través de múltiples vías, incluida la administración oral. En algunas realizaciones preferidas, las formulaciones incluyen el compuesto 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida, preferentemente la sal clorhidrato de la misma.

Ejemplos

Ejemplo 1: Identificación de metabolitos de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida

Cuatro metabolitos referidos como M8, M11, M12, y M13 se aislaron mediante extracción en disolvente (etil acetato conteniendo un 10% de metano) seguida de HPLC semipreparativa. La separación HPLC semipreparativa se llevó a cabo en una columna xTerra C18 (7,8 x 300 mm, 10 μ m), y como fase móvil se utilizó un gradiente de acetonitrilo/agua conteniendo 10 mM de acetato de amonio (pH=4,5).

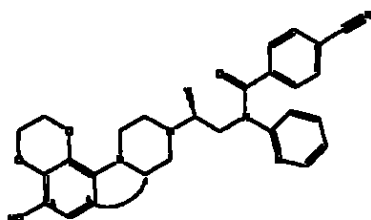
Las estructuras de los metabolitos se determinaron en base a una RMN y a los datos del espectro de masa. Para la RMN, todas las muestras se disolvieron en CD_3CN . Para la muestra M11, se añadió aproximadamente un 10% D_2O para incrementar la solubilidad. Se obtuvieron los datos del protón y COSY en todas las muestras. Para las muestras que contenían M11 y M12, se adquirieron también los datos HSQC y HMBC para determinar las estructuras.

Los metabolitos M11, M12 y M13 se formaron mediante hidroxilación en la

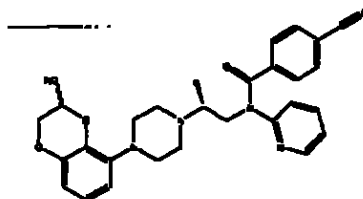
estructura dihidrobenzo-[1,4]dioxin-piperacina. Se realizaron estudios de RMN para determinar la ubicación de la hidroxilación en estos metabolitos y para confirmar la estructura de M8.

5 M11: El espectro del protón 1D de M11 mostró dos protones aromáticos de la estructura 2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxin en lugar de 3 como en el compuesto original, lo que indica que la hidroxilación se produjo en el anillo de benceno. Las señales de los dos protones son dobletes que sugieren que la hidroxilación ha
10 tenido lugar en las posiciones C₆ o C₈. Para distinguir los dos isómeros regio se llevó a cabo un experimento 1D NOE toda vez que son previsibles unas correlaciones NOE relativamente fuertes entre el protón H₈ de benceno y los protones de piperacina para la hidroxilación en C₆, pero no para la hidroxilación en C₈. Tales correlaciones NOE se han observado asimismo en el experimento 1D NOE.

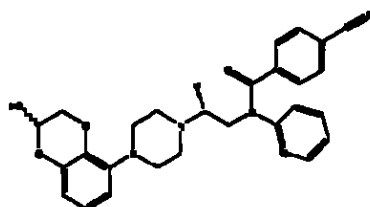
15 Por lo tanto la estructura de M11 es la que se muestra más abajo donde el grupo hidroxilo se encuentra en C₈ de la estructura 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin.



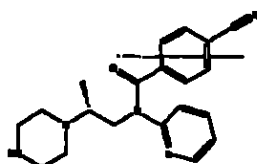
M12: El espectro del protón 1D de M12 resultó más complicado de lo previsto para el metabolito. Un análisis minucioso del espectro, sin embargo, sugiere que la muestra contenía isómeros. La comparación del espectro del protón
20 del metabolito M12 con el del compuesto original indica que las estructuras aromáticas y la estructura piperacina están intactas en M12. Los protones del anillo 1,4-dioxin, sin embargo, son muy diferentes. Se observan tres señales de metina a 5.5, 5.15 y 5.1 ppm. Estos protones de metina están integrados en un protón equivalente para la muestra. Los datos HSQC muestran que los
25 desplazamientos de carbono de estos grupos metina están entre 80 y 88 ppm, lo que sugiere la hidroxilación en uno de los dioxin metilenos. El espectro COSY muestra que el protón de metina descendente está correlacionado con los protones de metileno del anillo de dioxano, confirmando la hidroxilación en el anillo de dioxano. El hecho de que se hayan observado más de dos juegos de señales
30 indica que en la muestra existían isómeros quirales. No está claro el que los isómeros quirales hayan sido generados por las enzimas o por la racemización en las fases de purificación de la muestra. Tomando como base los resultados de la RMN, la estructura de M12 es la que se muestra a continuación:



M13: La comparación del espectro del protón de M3 con el de M12 sugiere que M12 y M13 son muy similares. Todos los protones aromáticos observados en el compuesto original se observaron en M13 lo que sugiere que las estructuras aromáticas están intactas en el metabolito. Parece ser que en M13, la hidroxilación se produjo también en el anillo dioxin. De manera similar al M12 el M13 contenía isómeros indicados por cuatro protones de metina observados a 5.5, 5.19, 5.10 y 4.86 ppm. Se ha observado que a lo largo del tiempo la intensidad de estas cuatro señales de metina cambiaba lo que sugiere que se había modificado la relación entre los isómeros. Se observaron cambios similares en M12. Combinado con los resultados del análisis de M12 parece ser que los espectros observados en la RMN de M12 y M13 podrían no representar los componentes originales. El análisis de la RMN indicó que M12 y M13 se produjeron por hidroxilación del anillo de dioxano, correspondiendo a 2 y 3 posiciones, respectivamente. Lamentablemente M12 y M13 se pueden reorganizar y ambos pueden ser racemizados.



M8: Se obtuvieron para esta muestra los espectros del protón y de COSY de M8. Los datos son consistentes con la estructura propuesta para M8 en base al análisis MS/MS realizado por DSM. La estructura piridina, la estructura piperacina y las estructuras ciano-propil benzamida están todas ellas intactas. Comparadas con el compuesto original, el único grupo que falta es la estructura 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin.



Ejemplo 2: Identificación de compuestos estructuralmente relacionados con 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida

Se identificaron compuestos estructuralmente relacionados representados por las Fórmulas 2-9. Los compuestos estructuralmente relacionados se aislaron a partir de una preparación que comprende 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida mediante

cromatografía preparativa en cantidades de aproximadamente 1 mg con una pureza de aproximadamente 90%. Las estructuras se establecieron mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear, espectrometría de ionización de masa por electronebulización y determinación del número de protones intercambiables.

Una preparación que comprende sal de clorhidrato de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida se procesó de la siguiente manera. Se convirtió el material de partida en base mediante el tratamiento con hidróxido de sodio acuoso y acetato de etilo. La solución de acetato de etilo resultante se secó azeotrópicamente, se diluyó con heptano para obtener una mezcla 3:1 acetato de etilo heptano y se trató con gel de sílice. La mezcla resultante se filtró y concentró repetidas veces para remover el heptano. Se trató la base con una solución de acetato de etilo con 1,0 equivalente de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. Se disolvió el producto en etanol desnaturalizado caliente. Se filtró la mezcla y se concentró. Se cristalizó el producto enfriando y aislando mediante filtración. Se secó la torta húmeda final. Este proceso redujo los niveles de impurezas diméricas de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]propil)-N-piridin-2-il-benzamida.

Ejemplo 3: Formulaciones de liberación sostenida representativas de la presente invención

Ingrediente	Función del Ingrediente	Cantidad por comprimido (mg)		
		Rápido	Medio	Lento
Núcleo activo:				
Clorhidrato de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida ^a	Activo	5,0	5,0	5,0
Celulosa silicificada microcristalina (ProSolv [®] HD 90)	Relleno	169,0	94,0	88,75
HPMC (Methocel [™] K4M Premium CR)	Polímero	50,0	125,0	37,5
HPMC (Methocel [™] K100M Premium CR)	Polímero	-	-	112,75
Estearato Mg NF	Lubricante	1,0	1,0	1,0

Ácido cítrico, anhidro	Para mejorar la tasa de liberación en el intestino	25,0	25,0	5,0
Peso del núcleo (mg)		250	250	250
Cubierta pelicular:				
Opadry blanco (YR-1-18202A)	Película blanca	7,5	7,5	
Opadry claro (YR-1-19025A)	Película clara	1,25	1,25	
Peso total del comprimido. (mg)		258,75	258,75	

a: Puede resultar necesario ajustar la cantidad de ingrediente activo en función de su potencia de liberación

Ejemplo 4: Formulaciones de liberación sostenida representativas de la presente invención

5

Ingrediente	Función del ingrediente	Cantidad por comprimido (mg)	
Clorhidrato de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-ben-zo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida ^a	Activo	5,0	2,0
Celulosa microcristalina (Avicel [®] PH 112)	Relleno	46,5	52,5
Lactosa de flujo rápido	Relleno	100,00	100,00
HPMC (Methocel [™] K4M Premium CR)	Polímero	55,00	55,00
HPMC (Methocel [™] K100LV Premim CR LH)	Polímero	37,50	37,50
Estearato de Mg NF	Lubricante	1,0	1,0
Ácido cítrico, anhidro	Para mejorar la Tasa de liberación en el intestino	5,00	2,00
Peso del núcleo (mg)		250	250
Opadry blanco (YS-1-18202A)	Película blanca	7,5	7,5

Opadry claro (YS-1-19025A)	Película clara	1,25	1,25
Peso total del comprimido (mg)		258,75	258,75

a: Puede resultar necesario ajustar la cantidad de ingrediente activo en función de su potencia de liberación

Ejemplo 5: Formulaciones de liberación inmediata representativas de la presente invención.

5 **Comprimidos de 0,5 mg**

Ingrediente	Reivindicación (mg)	% Peso/Peso (mg/comprimido)	Contenido
Ingrediente activo micronizado ^{a,b}	0,5	0,33	0,50
Lactosa Monohidrato, NF ^b		79,17	118,75
Celulosa microcristalina, NF		20,00	30,00
Estearato de magnesio, NF		0,50	0,75
Total		100,0	150,00

El ingrediente activo es clorhidrato de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida.

10 a: La porción de la estructura activa (sin base) representa teóricamente el 93% de la sustancia del fármaco clorhidrato de 4-ciano-N-((2R)-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida. Las cantidades reales añadidas están basadas en la potencia de la sustancia del fármaco clorhidrato. Los contenidos relacionados en la tabla anterior se basan en el peso del ingrediente activo.

15 b: Si la sustancia del fármaco clorhidrato no alcanza el 100% de potencia, deberá efectuarse un ajuste del contenido de la sustancia del fármaco con el correspondiente ajuste del contenido de lactosa monohidrato.

c: Incluye una cantidad en exceso. La cantidad teórica es de 0,075 Kg.
Comprimidos de 1,0 mg,

Ingrediente	Reivindicación (mg)	% Peso/Peso (mg/comprimido)	Contenido
Ingrediente activo micronizado ^{a,b}	1,0	0,67	1,0
Lactosa Monohidrato, NF ^b		78,89	118,25
Celulosa microcristalina, NF		20,00	30,00
Estearato de magnesio, NF		0,50	0,75
Total		100,0	150,00

20 El ingrediente activo es clorhidrato de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida.

- 5 a: La porción de la estructura activa (sin base) representa teóricamente el 93% de la sustancia del fármaco clorhidrato de 4-ciano-N-[(2R)-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida. Las cantidades reales añadidas están basadas en la potencia de la sustancia del fármaco clorhidrato. Los contenidos relacionados en la tabla anterior se basan en el peso del ingrediente activo.
- b: Si la sustancia del fármaco clorhidrato no alcanza el 100% de potencia, deberá efectuarse un ajuste del contenido de la sustancia del fármaco con el correspondiente ajuste del contenido de lactosa monohidrato.
- 10 c: Incluye una cantidad en exceso. La cantidad teórica es de 0,075 Kg. Comprimidos de 2,5 mg

Ingrediente	Reivindicación (mg)	% Peso/Peso	Contenido (mg/comprimido)
Ingrediente activo micronizado ^{a,b}	2,5	1,67	2,50
Lactosa Monohidrato, NF ^b		77,83	116,75
Celulosa microcristalina, NF		20,00	30,00
Estearato de magnesio, NF		,50	0,75
Total		100,0	150,00

El ingrediente activo es clorhidrato de 4-ciano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida.

- 15 a: La porción de la estructura activa (sin base) representa teóricamente el 93% de la sustancia del fármaco clorhidrato de 4-ciano-N-[(2R)-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida. Las cantidades reales añadidas están basadas en la potencia de la sustancia del fármaco clorhidrato. Los contenidos relacionados en la tabla anterior se basan en el peso del ingrediente activo.
- 20 b: Si la sustancia del fármaco clorhidrato no alcanza el 100% de potencia, deberá efectuarse un ajuste del contenido de la sustancia del fármaco con el correspondiente ajuste del contenido de lactosa monohidrato.
- c: Incluye una cantidad en exceso. La cantidad teórica es de 0,075 Kg. Comprimidos de 5,0 mg

Ingrediente	Reivindicación (mg)	% Peso/Peso	Contenido (mg/comprimido)
Ingrediente activo micronizado ^{a,b}	5,0	3,33	5,0
Lactosa Monohidrato, NF ^b		76,17	114,25
Celulosa microcristalina, NF		20,00	30,00
Estearato de magnesio, NF		,50	0,75
Total		100,0	150,00

El ingrediente activo es clorhidrato de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida.

- a: La porción de la estructura activa (sin base) representa teóricamente el 93% de la sustancia del fármaco clorhidrato de 4-ciano-N-((2R)-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida. Las cantidades reales añadidas están basadas en la potencia de la sustancia del fármaco clorhidrato. Los contenidos relacionados en la tabla anterior se basan en el peso del ingrediente activo.
- b: Si la sustancia del fármaco clorhidrato no alcanza el 100% de potencia, deberá efectuarse un ajuste del contenido de la sustancia del fármaco con el correspondiente ajuste del contenido de lactosa monohidrato.
- c: Incluye una cantidad en exceso. La cantidad teórica es de 0,075 Kg.

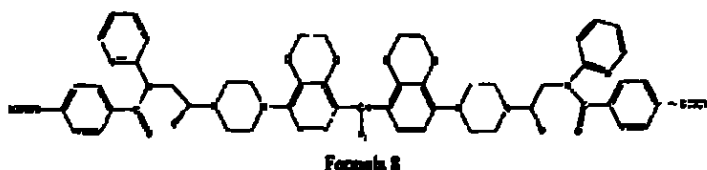
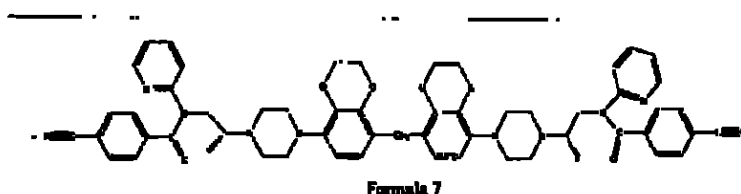
Ejemplo 6: Instrucciones de fabricación representativas para comprimidos de liberación inmediata representativos

1. Dispensar la lactosa monohidrato y la celulosa microcristalina en recipientes adecuados.
2. Dispensar el clorhidrato de 4-ciano-N-((2R)-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida en una cuba de mezcla de tambor de tamaño adecuado. Añadir una pequeña porción de la lactosa monohidrato dispensada y mezclarla en un mezclador de tambor.
3. Pasar la mezcla previa del paso 2, seguida de la celulosa microcristalina, a través de un tamiz de 500 µm a una cuba de mezcla de tambor de tamaño adecuado. Mezclar.
4. Transferir la mezcla previa del paso 3 a una cuba de mezcla de tambor de tamaño adecuado. Pasar la lactosa monohidrato restante a través de un tamiz de 500 µm a la cuba de mezcla. Mezclar.
5. Pesar la mezcla y calcular la cantidad de estearato de magnesio requerida para el lote. Dispensar el estearato de magnesio en un recipiente adecuado y mezclarlo con una porción de la mezcla del paso 4.
6. Pasar esta mezcla previa a través de un tamiz de 500 µm y en la mezcla remanente en la cuba de mezcla. Mezclar la mezcla final.
7. Comprimir la mezcla del paso 6 utilizando una máquina de compresión adecuada equipada con los accesorios apropiados para producir comprimidos con el peso y la dureza requeridos.
8. Eliminar el polvo, comprobar el peso e inspeccionar visualmente los comprimidos terminados.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en forma de partículas con un diámetro medio de no más de aproximadamente 20 micras.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en forma de partículas con un diámetro medio de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 10 micras.
3. El compuesto de la reivindicación 1 en forma de partículas con un diámetro medio de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 micras.
- 5 4. Una composición que comprende 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida que está sustancialmente libre de dímeros de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida.
5. La composición de la reivindicación 4 que comprende menos que alrededor
10 del 0,1 por ciento en peso de cada uno de los dímeros de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida.
6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5 donde dichos dímeros se seleccionan del grupo formado por la Fórmula 7 y la Fórmula :



15

- donde R_1 es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.
7. Una composición que comprende {(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 20 8. La composición de la reivindicación 7 que comprende además 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
9. Una composición que comprende 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 25 10. La composición de la reivindicación 9 que comprende 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 30 11. Una composición que comprende:
4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

{{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il] -propil}-N-piridin-2-il-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y

4-ciano-N-{{(2S)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5 12. La composición de la reivindicación 11 que comprende:

Sal de clorhidrato de 4-ciano-N-{{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida;

{{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il] -propil}-N-piridin-2-il-amina; y

10 Sal de clorhidrato de 4-ciano-N-{{(2S)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida.

13. La composición de la reivindicación 11 que comprende:

aproximadamente 0,1 por ciento en peso de dicha {{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il] -propil}-N-piridin-2-il-amina;

15 aproximadamente 0,1 por ciento en peso de dicha sal clorhidrato de 4-ciano-N-{{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida; y

un resto de dicha sal clorhidrato de 4-ciano-N-{{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida.

20 14. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13 que comprende además al menos un polímero para controlar la tasa de liberación y al menos un ácido orgánico.

15. Un forma de dosificación que comprende 4-ciano-N-{{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde dicha 4-ciano-N-{{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es liberada a una tasa que es efectiva para conseguir una concentración máxima de plasma en aproximadamente 1 a aproximadamente 12 horas después de la administración.

25 16. La forma de dosificación de la reivindicación 15 donde dicha 4-ciano-N- {{(2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es liberada a una tasa que es efectiva para conseguir una concentración de plasma que es aproximadamente un 50% de dicha concentración máxima de plasma en aproximadamente 1 a aproximadamente 10 horas después de la administración.

30 17. Una forma de dosificación que comprende 4-ciano-N-{{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde dicha 4-ciano-N-{{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es liberada a una tasa que es efectiva para conseguir una concentración de plasma que es aproximadamente un 50% de una concentración máxima de plasma en aproximadamente 1 a

aproximadamente 10 horas después de la administración.

18. La forma de dosificación de la reivindicación 17 donde dicha 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es liberada a una tasa que es efectiva para conseguir una concentración máxima de plasma en aproximadamente 1 a aproximadamente 12 horas después de la administración.

19. Una forma de dosificación que comprende:

4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

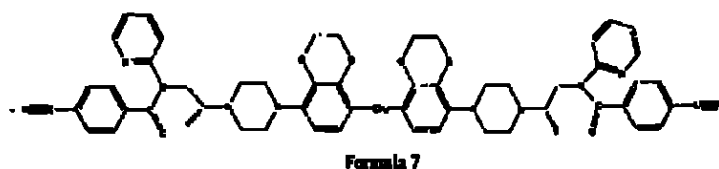
al menos un polímero para controlar la tasa de liberación; y

al menos un ácido orgánico.

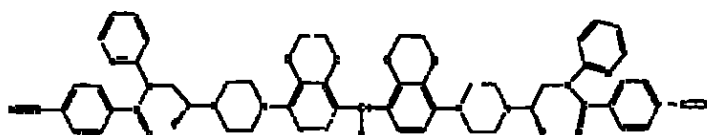
20. La forma de dosificación de la reivindicación 19 que está sustancialmente libre de dímeros de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida.

21. La forma de dosificación de la reivindicación 20 que comprende menos que alrededor del 0,1 por ciento en peso de cada uno de los dímeros de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida.

22. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 20 o 21 donde dichos dímeros se seleccionan del grupo formado por la fórmula 7 y la fórmula 8:



Formula 7



Formula 8

donde R_1 es $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$ o $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$.

23. La forma de dosificación de la reivindicación 19 donde dicha 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, dicho al menos un polímero para controlar la tasa de liberación y dicho al menos un ácido orgánico, están mezclados entre sí.

24. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23 comprende entre alrededor de 2 y alrededor de 46 partes de dicho polímero para controlar la tasa de liberación y entre alrededor de 0,4 y alrededor de 10 partes de dicho ácido orgánico por cada parte de dicha 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

25. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23 comprende alrededor de 10 partes de dicho polímero para controlar la tasa de liberación y alrededor de 5 partes de dicho ácido orgánico por cada parte de dicha 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)- piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
26. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23 comprende alrededor de 25 partes de dicho polímero para controlar la tasa de liberación y alrededor de 5 partes de dicho ácido orgánico por cada parte de dicha 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)- piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
27. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23 comprende alrededor de 30 partes de dicho polímero para controlar la tasa de liberación y alrededor de 1 parte de dicho ácido orgánico por cada parte de dicha 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)- piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
28. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23 comprende alrededor de 18 partes de dicho polímero para controlar la tasa de liberación y alrededor de 1 parte de dicho ácido orgánico por cada parte de dicha 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)- piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
29. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23 comprende alrededor de 46 partes de dicho polímero para controlar la tasa de liberación y alrededor de 1 parte de dicho ácido orgánico por cada parte de dicha 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)- piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
30. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23 comprende alrededor 5 mg de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)- piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
31. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23 comprende alrededor 2 mg de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)- piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
32. La forma de dosificación de la reivindicación 30 que comprende entre alrededor de 50 y alrededor de 150 mg de dicho, al menos, un polímero para controlar la tasa de liberación y entre alrededor de 5 mg y alrededor de 50 mg de dicho, al menos, un ácido orgánico.
33. La forma de dosificación de la reivindicación 31 que comprende entre alrededor de 50 y alrededor de 150 mg de dicho, al menos, un polímero para controlar la tasa de liberación y entre alrededor de 2 mg y alrededor de 50 mg de dicho, al menos, un ácido orgánico.
34. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 33 donde

dicha 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida está micronizada.

35. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 34 donde dicha 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se presenta en forma de partículas con un diámetro medio de no más de aproximadamente 20 micras.

36. La dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 35 donde dicha 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se presenta en forma de partículas con un diámetro medio de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 10 micras.

37. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 37 donde dicha 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se presenta en forma de partículas con un diámetro medio de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 micras.

38. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 37 donde dicha 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida esta presente en forma de su sal clorhidrato.

39. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 38 que sustancialmente no contiene una base.

40. La forma de dosificación de de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 39 donde dicho ácido orgánico es ácido cítrico.

41. La forma de dosificación de de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 40 donde dicho al menos un polímero para controlar la tasa de liberación es una metilcelulosa.

42. La forma de dosificación de de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 40 donde dicho al menos un polímero para controlar la tasa de liberación es una hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa ftalato.

43. La forma de dosificación de la reivindicación 42 donde dicho al menos un polímero para controlar la tasa de liberación es una hidroxipropilmetilcelulosa.

44. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 43 que comprende además al menos un relleno.

45. La forma de dosificación de la reivindicación 44 donde dicho al menos un relleno es celulosa microcristalina.

46. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 45 que comprende además al menos un lubricante.

47. La forma de dosificación de la reivindicación 46 donde dicho al menos un lubricante es estearato de magnesio.

48. La forma de dosificación de la reivindicación 19 que comprende alrededor de 5 mg de dicha 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-

- il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, alrededor de 50 mg de dicho un polímero para controlar la tasa de liberación, y alrededor de 25 mg de dicho ácido cítrico y, además, comprende alrededor de 169 mg del relleno y alrededor de 1 mg de lubricante.
- 5 49. La forma de dosificación de la reivindicación 19 que comprende alrededor de 5 mg de dicha 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, alrededor de 125 mg de dicho un polímero para controlar la tasa de liberación, y alrededor de 25 mg de dicho ácido cítrico y, además, comprende
- 10 alrededor de 94 mg del relleno y alrededor de 1 mg de lubricante.
50. La forma de dosificación de la reivindicación 19 que comprende alrededor de 5 mg de dicha 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, alrededor de 150 mg de dicho un polímero para controlar la tasa de liberación, y alrededor de 5 mg de dicho ácido cítrico y, además, comprende
- 15 alrededor de 89 mg del relleno y alrededor de 1 mg de lubricante.
51. La forma de dosificación de la reivindicación 19 que comprende alrededor de 5 mg de dicha 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, alrededor de 92 mg de dicho un polímero para controlar la tasa de liberación, y alrededor de 5 mg de dicho ácido cítrico y, además, comprende
- 20 alrededor de 146 mg del relleno y alrededor de 1 mg de lubricante.
52. La forma de dosificación de la reivindicación 19 que comprende alrededor de 2 mg de dicha 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, alrededor de 92 mg de dicho un polímero para controlar la tasa de liberación, y alrededor de 2 mg de dicho ácido cítrico y, además, comprende
- 25 alrededor de 152 mg del relleno y alrededor de 1 mg de lubricante.
53. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 52 que
- 30 tiene la forma de un comprimido.
54. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 53 que tiene la forma de un comprimido revestido con una película.
55. La forma de dosificación de la reivindicación 19 donde dicho compuesto se libera a una tasa que es efectiva para lograr una máxima concentración en plasma
- 35 entre alrededor de 1 hora y 12 horas después de la administración.
56. La forma de dosificación de la reivindicación 19 donde dicho compuesto se libera a una tasa que es efectiva para lograr una concentración en plasma entre alrededor del 50 % de la concentración máxima en plasma en alrededor de 1 y alrededor de 10 horas después de la administración.
- 40 57. Un proceso que comprende administrar una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 56, para un mamífero.
58. El proceso de la reivindicación 57 donde dicha forma de dosificación se

administra a dicho mamífero aproximadamente una vez cada 24 horas.

59. El proceso de la reivindicación 57 donde dicha forma de dosificación se administra a dicho mamífero aproximadamente dos veces cada 24 horas.

60. Una composición que comprende:

- 5 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
al menos un polímero para controlar la tasa de liberación; y
al menos un ácido orgánico.

10 61. La composición de la reivindicación 60 que sustancialmente no contiene una base.

62. La composición de la reivindicación 60 o 61 que se presenta en forma de una mezcla seca.

15 63. Un proceso que comprende poner a disposición una composición según la reivindicación 60 a 62 y comprimir dicha composición durante un tiempo y bajo condiciones efectivas para formar un comprimido a partir de la misma.

64. El proceso de la reivindicación 63 que además comprende aplicar un recubrimiento al comprimido.

65. El producto del proceso de la reivindicación 63 o 64.

20 66. Un proceso que comprende mezclar 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; al menos un polímero para controlar la tasa de liberación; y al menos un ácido orgánico, formando de ese modo a una mezcla de la misma.

25 67. El proceso de la reivindicación 66 que comprende además comprimir dicha mezcla durante un tiempo y bajo condiciones efectivas para formar un comprimido a partir de la misma.

68. El proceso de la reivindicación 67 que comprende además aplicar a dicho comprimido una cubierta pelicular.

69. Una forma de dosificación que comprende:

- 30 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
al menos un relleno; y
al menos un lubricante.

35 70. La forma de dosificación de la reivindicación 69 donde dicha 4-ciano-N- ((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma está micronizada.

40 71. La forma de dosificación de la reivindicación 69 donde dicha 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se presenta en forma de partículas con un diámetro medio de no más de aproximadamente 10 micras.

72. La forma de dosificación de la reivindicación 69 donde dicha 4-ciano-N- ((2R)-

2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil]-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se presenta en forma de partículas con un diámetro medio de aproximadamente 20 micras.

73. La forma de dosificación de la reivindicación 69 donde dicha 4-ciano-N-
5 2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil]-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se presenta en forma de partículas con un diámetro medio de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 10 micras.

74. La forma de dosificación de la reivindicación 69 a 73 donde dicha 4-ciano-N-
10 {(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil]-N-piridin-2-il-benzamida está presente en forma de su sal clorhidrato.

75. La forma de dosificación de la reivindicación 69 a 74 que sustancialmente no contiene una base.

76. La forma de dosificación de la reivindicación 69 a 75 donde dicho al menos un
15 relleno es una mezcla de celulosa microcristalina y lactosa.

77. La forma de dosificación de la reivindicación 69 a 76 donde dicho al menos un lubricante es estearato de magnesio.

78. La forma de dosificación de la reivindicación 69 a 77 donde dicha 4-ciano-N-
20 {(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil]-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, dicho al menos un relleno, y dicho al menos un lubricante están mezclados entre sí.

79. La forma de dosificación de la reivindicación 69 a 78 que comprende
aproximadamente 15 a aproximadamente 300 partes de dicho relleno y
aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3 partes de dicho lubricante por parte
25 de dicha 4-ciano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil]-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

80. La forma de dosificación de la reivindicación 69 a 78 que comprende
aproximadamente 297 partes de dicho relleno y aproximadamente 1,5 partes de
30 dicho lubricante por parte de dicha 4-ciano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil]-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

81. La forma de dosificación de la reivindicación 69 a 78 que comprende
aproximadamente 29 partes de dicho relleno y aproximadamente 0,15 partes de
35 dicho lubricante por parte de dicha 4-ciano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil]-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

82. La forma de dosificación de la reivindicación 69 a 78 que comprende
aproximadamente 148 partes de dicho relleno y aproximadamente 0,75 partes de
40 dicho lubricante por parte de dicha 4-ciano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil]-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

83. La forma de dosificación de la reivindicación 69 a 78 que comprende aproximadamente 58 partes de dicho relleno y aproximadamente 0,3 partes de dicho lubricante por parte de dicha 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
84. La forma de dosificación de la reivindicación 69 a 78 que comprende aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,5 mg de dicha 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
85. La forma de dosificación de la reivindicación 84 que comprende aproximadamente 80 a aproximadamente 150 mg de dicho al menos un relleno.
86. La forma de dosificación de la reivindicación 84 u 85 que comprende aproximadamente 0,75 mg de dicho al menos un lubricante.
87. La forma de dosificación de la reivindicación 69 a 78 que comprende aproximadamente 0,1 mg de dicha 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; aproximadamente 149 mg de dicho al menos un relleno, y aproximadamente 0,75 mg de dicho al menos un lubricante.
88. La forma de dosificación de la reivindicación 69 a 78 que comprende aproximadamente 0,5 mg de dicha 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; aproximadamente 148 mg de dicho al menos un relleno, y aproximadamente 0,75 mg de dicho al menos un lubricante.
89. La forma de dosificación de la reivindicación 69 a 78 que comprende aproximadamente 1,0 mg de dicha 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; aproximadamente 148 mg de dicho al menos un relleno, y aproximadamente 0,75 mg de dicho al menos un lubricante.
90. La forma de dosificación de la reivindicación 69 a 78 que comprende aproximadamente 2,5 mg de dicha 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; aproximadamente 146 mg de dicho al menos un relleno, y aproximadamente 0,75 mg de dicho al menos un lubricante.
91. La forma de dosificación de la reivindicación 69 a 78 que comprende aproximadamente 5,0 mg de dicha 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; aproximadamente 144 mg de dicho al menos un relleno, y aproximadamente 0,75 mg de dicho al menos un lubricante.
92. La forma de dosificación de la reivindicación 69 a 91 que se presenta en forma de un comprimido.
93. La forma de dosificación de la reivindicación 69 a 92 que se presenta en forma de un comprimido con cubierta pelicular.

94. Un proceso que comprende administrar una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 69 a 93 a un mamífero.
95. El proceso de la reivindicación 94 donde dicha forma de dosificación es administrada a dicho mamífero aproximadamente dos veces cada 24 horas.
- 5 96. El proceso de la reivindicación 94 donde dicha forma de dosificación es administrada a dicho mamífero aproximadamente cuatro veces cada 24 horas.
97. Una composición que comprende:
4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
10 al menos un relleno; y
al menos un lubricante.
98. Una composición que comprende:
aproximadamente de 0,5 a aproximadamente 5 mg de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o
15 una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
aproximadamente de 140 a aproximadamente 150 mg de al menos un relleno; y
aproximadamente de 0,5 a aproximadamente 1,0 mg de al menos un lubricante.
- 20 99. La composición de la reivindicación 97 o 98 que sustancialmente no contiene una base.
100. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 97 a 99 que se presenta en forma de una mezcla seca.
101. Un proceso que comprende poner a disposición una composición según la reivindicación 97 a 100 y comprimir dicha composición durante un tiempo y bajo condiciones efectivas para formar un comprimido a partir de la misma.
- 25 102. El proceso de la reivindicación 101 que comprende además aplicar un revestimiento a dicho comprimido.
103. El producto del proceso de la reivindicación 101 o 102.
- 30 104. Un proceso que comprende mezclar 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; al menos un relleno; y al menos un lubricante, formando de ese modo una mezcla entre sí.
105. El proceso de la reivindicación 104 que comprende además comprimir dicha mezcla durante un tiempo y bajo condiciones efectivas para formar un comprimido a partir de la misma.
- 35 105. El proceso de la reivindicación 104 que además comprende comprimir dicha mezcla durante un tiempo y en condiciones efectivas como para formar un comprimido.
- 40 106. El proceso de la reivindicación 104 que comprende además aplicar a dicho comprimido una cubierta pelicular.
107. Un compuesto que es 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(8-hidroxi-2,3-dihidro-

benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

- 5 108. Un compuesto que es 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(3-hidroxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
109. Un compuesto que es 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2-hidroxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 10 110. Un compuesto que es 4-ciano-N-(2R-2-piperazin-1-il-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
111. Un procedimiento que comprende administrar un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 107 a 110 a un mamífero.
- 15 112. Una forma de dosificado que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 107 a 110, por lo menos un polímero que controla la tasa liberadora, y al menos un ácido orgánico.
113. Una forma de dosificación que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 107 a 110, al menos un polímero para controlar la velocidad de liberación y, al menos, un ácido orgánico.

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

WOODCOCK WASHBURN LLP
Attn. Lucci, Joseph
46th Floor
One Liberty Place
Philadelphia, PA 19103
UNITED STATES OF AMERICA

RECEIVED

NOV 22 2005

Woodcock Washburn

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year)

18. 11. 2005

Applicant's or agent's file reference

WYNC-1552

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2005/009142

International filing date

(day/month/year)

18/03/2005

Applicant

WYETH

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the international Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 18:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the international Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the international Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the international Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the international Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the international Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the international Searching Authority to the international Bureau. The international Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 18 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 18 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentstein 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stefan Brell

COPY SENT TO CLIENT

Form PCT/ISA/220 (January 2004)

UN 12-23-05

Doelmatig:
Attn:
Tijds-1-1-0

(See notes on accompanying sheet)

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 48.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 48.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/ may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 48.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Office, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference WYNC-1552	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/U82005/009142	International filing date (day/month/year) 18/03/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 19/03/2004
Applicant WYETH		

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 5 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 II).

3. ☒ Unity of invention is lacking (see Box 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:

PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS AND COMPOSITIONS OF 5-HT_{1A} RECEPTOR ANTAGONISTS

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 36.2(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. _____

☐ 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/009142

00123

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D405/12 C07D213/75 A61K31/496 A61P25/00

108

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)

IPC 7 C07D

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/44142 A (WYETH) 6 June 2002 (2002-06-06) the whole document	1-113
X	WO 03/078417 A (WYETH, A CORPORATION OF THE STATE OF DELAWARE; FEIGELSON, GREGG, BRIAN) 25 September 2003 (2003-09-25) example 7	11
X	WO 03/078396 A (WYETH; CHAN, ANITA WAI-YIN; FEIGELSON, GREGG, BRIAN; ZELDIS, JOSEPH; J) 25 September 2003 (2003-09-25) page 1, lines 5-21; example 8	107-109

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubt 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 understand 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

4 November 2005

Date of mailing of the international search report

18 11 2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 8818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Grassl, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. **00109**
PCT/US2005/009142 **109**

Box 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.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box 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:

see additional sheet

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.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-3

Compound 1 with particle diameter no more than 20 microns.

2. claims: 4-6

Composition comprising 1.

3. claims: 7,8

Composition comprising a compound related to 1.

4. claims: 9,10

Alternative serotonergic composition.

5. claims: 11-14

Composition comprising 1 and related compounds.

6. claims: 15-18

Dosage form comprising 1.

7. claims: 19-68

Dosage form/composition for controlled release comprising 1 (or the use or preparation thereof).

8. claims: 69-106

Further dosage form/composition comprising 1 (or the use or preparation thereof).

9. claims: 107-109,111-113

Metabolites of 1 (or the use thereof).

10. claims: 110-113

Further metabolite of 1 (or the use thereof).

INTF NATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2005/009142

00111

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0244142	A	06-06-2002	15-07-2004
		AT 269078 T	11-06-2002
		AU 3765402 A	11-11-2003
		BR 0115609 A	06-06-2002
		CA 2428039 A1	25-02-2004
		CN 1477961 A	22-07-2004
		DE 60103927 D1	23-06-2005
		DE 60103927 T2	27-09-2004
		DK 1339406 T3	03-09-2003
		EP 1339406 A2	01-02-2005
		ES 2222401 T3	10-12-2004
		HK 1057864 A1	08-07-2004
		JP 2004520289 T	05-09-2003
		MX PA03004677 A	22-07-2003
		NO 20032390 A	26-11-2004
		NZ 526150 A	15-11-2004
		PL 363219 A1	29-10-2004
		PT 1339406 T	21-09-2004
		TR 200401546 T4	21-11-2004
		TW 224102 B	
WO 03078417	A	25-09-2003	29-09-2003
		AU 2003220094 A1	11-01-2005
		BR 0308377 A	25-09-2003
		CA 2477892 A1	20-07-2005
		CN 1642936 A	08-12-2004
		EP 1483255 A1	08-09-2005
		JP 2005526775 T	
WO 03078396	A	25-09-2003	29-09-2003
		AU 2003220122 A1	28-12-2004
		BR 0308315 A	25-09-2003
		CA 2477886 A1	20-07-2005
		CN 1642916 A	08-12-2004
		EP 1483243 A1	02-09-2005
		JP 2005526088 T	

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2005/009142

International filing date (day/month/year)
18.03.2005

Priority date (day/month/year)
19.03.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D405/12, C07D213/75, A61K31/496, A61P25/00

Applicant
WYETH

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 86.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Grassi, D

Telephone No. +49 89 2399-8489



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2005/009142

113

00113

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

114

CC 2.1

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and Industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire International application,
- ☒ claims Nos. 57-59,94-96,111

because:

- ☒ the said International application, or the said claims Nos. (with respect to Industrial applicability) relate to the following subject matter which does not require an International preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
 - the written form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - the computer readable form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2005/009142

115

00215

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has:
- ☒ paid additional fees.
 - ☐ paid additional fees under protest.
 - ☐ not paid additional fees.
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☒ all parts.
 - ☐ the parts relating to claims Nos.

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/a.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-3,12-14,19-106,110-113
	No: Claims	4-11,15-18,107-109
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-113
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-56,60-93,97-110,112-113
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Reference is made to the following documents:

D1: WO 02/44142

D2: WO 03/78417

D3: WO 03/78396

Re Item III

Claims 57-59, 94-96 and 111 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item IV

The International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, the reasons being the following:

The closest state of the art for the present application is represented by D1 relating to (R)-4-cyano-N-(2-(4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl)-propyl)-N-pyridin-2-yl benzamide (1) as serotonergic agent (cf. example 1) and compositions comprising the same (e.g. a unit dosage form, cf. page 13).

The document also discloses the (S)-enantiomer and mixtures of both enantiomers (cf. page 3). Furthermore, D1 discloses {(R)-(2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-pyridin-2-ylamine (2, cf. example 1).

The present claim 1 differs from the disclosure of D1 in that the compound 1 is in the form of particles with a mean diameter of no more than about 20 microns.

The technical problem underlying the present claims 1-3 is seen in the provision of an alternative form of compound 1.

The technical problem underlying the present claims 4-6 is seen in the provision of an alternative composition comprising compound 1 (no restriction to particle size).

The technical problem underlying the present claims 7 and 8 is seen in the provision of a

composition comprising a compound related to 1.

The technical problem underlying the present claims 9 and 10 is seen in the provision of an alternative serotonergic composition.

The technical problem underlying the present claims 11-14 is seen in the provision of a further composition comprising 1 and related compounds.

The technical problem underlying the present claims 15-18 is seen in the provision of an alternative dosage form comprising 1.

The technical problem underlying the present claims 19-68 is seen in the provision of a further dosage form/composition for controlled release comprising 1 (or the use or preparation thereof).

The technical problem underlying the present claims 69-106 is seen in the provision of a further dosage form/composition comprising 1 (or the use or preparation thereof).

The technical problem underlying the present claims 107-109 and 111-113 is seen in the provision of metabolites of 1 (or the use thereof).

The technical problem underlying the present claims 110-113 is seen in the provision of a further metabolite of 1 (or the use thereof).

In view of the disclosure of D1 (cf. above), the different groups of claims as listed do not share a common special technical feature as required by Rule 13.2 PCT. Therefore, the present application lacks unity of invention (Rule 13.1 PCT).

Re Item V

First invention:

- 1) The subject-matter of present claims 1-3 is new (Article 33(2) PCT).

D1 does not refer to the particle size of 1, therefore the claims are novel

- 2) The subject-matter of claims 1-3 does not involve an inventive step (Article 33(3) PCT).

D1 represents the closest prior art (cf. **Re Item IV**, above). Furthermore, D1 teaches that "applicable solid carriers can include one or more substances which may also act as flavoring agents, lubricants, solubilizers, suspending agents, fillers, glidants, compression aids, binders, tablet-disintegrating agents or encapsulating materials. In powders, the carrier is a finely divided solid which is in admixture with the finely divided active ingredient (cf. page 13).

The subject-matter of claim 1-3 consists in the selection of a range in the particle size from the "finely divided active ingredient" as described in document D1. Such a selection can only be regarded as inventive, if the range presents unexpected effects or properties in relation to the rest of the range. However, no such effects or properties are indicated in the application. Hence, no inventive step is present in the subject-matter of claims 1-3.

Second invention:

- 1) The subject-matter of present claims 4-6 is not new (Article 33(2) PCT).
Example 1 of D1 discloses the compound of present formula 1. A document disclosing a low molecular chemical compound and its manufacture makes available this compound in all desired grades of purity. Therefore, D1 discloses the compound of present formula 1 in pure form (i.e. containing no dimers).

Third invention:

- 1) The subject-matter of present claims 7 and 8 is not new (Article 33(2) PCT).

Example 1 of D1 discloses the reaction of the compound of present formula 2 with 4-cyanobenzoyl chloride to give the compound of present formula 1. After the start of

the reaction but before all of the compound of present formula 2 has reacted with 4-cyanobenzoyl chloride, the compounds of present formula 1 and 2 coexist in the reaction mixture. Therefore, the subject-matter of claims 7 and 8 is not novel.

Fourth invention:

- 1) The subject-matter of present claims 9 and 10 is not new (Article 33(2) PCT). Claim 8 of D1 relates to (R)-4-Cyano-N- {2- [4- (2, 3-dihydro-benzo [1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide, or its pharmaceutically acceptable acid addition salt, substantially free of its (S) stereoisomer. The term 'substantially free' appears to relate to the (R) enantiomer comprising about 1% by weight or less of the (S) enantiomer (cf. page 3). Consequently, D1 discloses the (S) enantiomer and a composition comprising both enantiomers.

Fifth invention:

- 1) The subject-matter of present claims 11 is not new (Article 33(2) PCT).

The example 7 of document D2 discloses the reaction of racemic {2-[4-(2,3-Dihydro-benzo [1, 4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-pyridin-2-yl-amine (2R/S) with p-cyanobenzoyl chloride.

After the start of the reaction but before all of (2R/S)-{2-[4-(2,3-Dihydro-benzo [1, 4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-pyridin-2-yl-amine has reacted with p-cyanobenzoyl chloride, (2R)-{2-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-pyridin-2-yl-amine coexists with the reaction products 4-Cyano-N-{2(R/S)- [4-(2,3-dihydro-benzo [1,4] dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide. Consequently, D2 discloses a composition comprising the compounds according to the present formulas 1, 2 and 3.

- 1.2) The subject-matter of present claims 12-14 is formally new (Article 33(2) PCT).

D1 discloses in example 1 the reaction of the compound of present formula 2 with 4-cyanobenzoyl chloride to give the compound of present formula 1 as hydrochloride salt.

It is assumed that the said reactant of present formula 2 contains not even traces of the (S) enantiomer, therefore, the subject-matter of present claims 12-14 is formally new.

- 3) The subject-matter of claims 12-14 does not involve an inventive step (Article 33(3) PCT).

D1 represents the closest prior art and discloses in example 1 the reaction of the compound of present formula 2 with 4-cyanobenzoyl chloride to give the compound of present formula 1 as hydrochloride salt.

The subject-matter of the present claims 12-14 differs from the said example 1 of D1 in that the reaction product is not the pure (R) enantiomer but still comprises (S) enantiomer and reactant of present formula 2.

The technical problem underlying the present claims 12-14 is seen in the provision of an alternative composition comprising undesired derivatives of the pharmacologically most active compound of present formula 1.

A disadvantageous modification cannot be regarded as involving an inventive step.

Sixth invention:

- 1) The subject-matter of present claims 15-18 is not new (Article 33(2) PCT).

D1 assesses the in vivo functional activity by the Fixed Responding Model (cf. example 4) and determines the duration of action in vivo (cf. example 5).

The table 4 of D1 shows that the dosage form applied effected the highest antagonistic effect 2 hours after the treatment (118%). Therefore, it can be assumed

that the highest plasma concentration (or 50% thereof) was achieved between 1 and 12 hours.

- 2) Furthermore, the claims attempt to define the invention by the result to be achieved (plasma concentration).

Such a functional feature is, however, allowable only if the result is one which can be directly and positively verified by tests or procedures adequately specified in the description or known to a person skilled in the art and which do not require undue experimentation (cf. Guidelines, II, 5.35).

The application does not specify a procedure for the measurement of the plasma concentration. Furthermore, it appears that the determination of plasma levels after in vivo tests (if such a procedure was known to the skilled person) would amount to undue experimentation.

Seventh invention:

- 1) The subject-matter of present claims 19-68 is new (Article 33(2) PCT).

D1 refers to the compound of present formula 1 in the form of a acid addition salt (e.g. citric acid; cf. page 4, line 1). The compound can be administered in combination with conventional pharmaceutical carriers as methyl cellulose (cf. page 13, lines 1-13). Preferably, the pharmaceutical compositions are in unit dosage form (cf. page 13, lines 30-33).

The combination of a citric acid salt of the compound of present formula 1 with methyl cellulose (in the form of a unit dosage or composition) is not disclosed in D1. Therefore, the subject-matter of the present claims 19-68 is regarded as novel selection from D1.

- 2) The subject-matter of claims 19-68 does not involve an inventive step (Article 33(3) PCT).

D1 represents the closest prior art (cf. above). The subject-matter of the claims consists in a selection from the generic disclosure of D1. Such a selection can only

be regarded as inventive, if it presents unexpected effects or properties in relation to the rest of the range. However, no such effects or properties are indicated in the application. Hence, no inventive step is present in the subject-matter of claims 19-68.

Eighth invention:

- 1) The subject-matter of present claims 69-106 is new (Article 33(2) PCT).

D1 refers to the compound of present formula 1 in combination with conventional pharmaceutical carriers. D1 teaches that "applicable solid carriers can include one or more substances which may also act as flavoring agents, lubricants, solubilizers, suspending agents, fillers, glidants, compression aids, binders, tablet-disintegrating agents or encapsulating materials. In powders, the carrier is a finely divided solid which is in admixture with the finely divided active ingredient). Preferably, the pharmaceutical compositions are in unit dosage form (cf. page 13).

The combination of the compound of present formula 1 with a filler and a lubricant (in the form of a unit dosage or composition) is not disclosed in D1. Therefore, the subject-matter of the present claims 69-106 is regarded as novel selection from D1.

- 2) The subject-matter of claims 69-106 does not involve an inventive step (Article 33(3) PCT).

D1 represents the closest prior art (cf. above). The subject-matter of the claims consists in a selection from the generic disclosure of D1. Such a selection can only be regarded as inventive, if it presents unexpected effects or properties in relation to the rest of the range. However, no such effects or properties are indicated in the application. Hence, no inventive step is present in the subject-matter of claims 69-106.

Ninth invention:

- 1) The subject-matter of present claims 107-109 appears not to be new (Article 33(2)

PCT).

D1 describes the administration of the compound of present formula 1 to rats (cf. examples 4 and 5). The present application does not disclose how the claimed metabolites are produced.

For the time being it is assumed that the claimed metabolites can be produced in rats and therefore lack novelty.

The document D1 enabled the skilled person to work the invention by making the metabolites in rats. Therefore the metabolites, even if not isolated or synthesised, must be considered as "available to the public" as the treatment of rats appears inevitably to produce the metabolites which are then part of the state of the art.

- 2) Should the metabolites according to claims 107-109 not be produced in rats, the subject-matter of the said claims would not involve an inventive step (Article 33(3) PCT).

D3 represents the closest prior art and teaches that piperazines of formula A, wherein R is a lower alkyl, Ar is an unsubstituted or substituted aryl or heteroaryl, and Q is a hydrogen, CO- (lower) alkyl, CO-cycloalkyl, or CO-aryl, and * indicates a chiral center are potent 5-HT_{1A} receptor binding agents (cf. page 1).

The closest related compound specifically disclosed in D3 is the compound of present formula 1 (cf. example 8).

The subject-matter of the present claims 107-109 represents a novel selection from the generic disclosure of D3.

Such a selection can only be regarded as inventive, if the compounds present unexpected effects or properties in relation to the rest of the class (i.e. compound of example 8). However, no such effects or properties are indicated in the application. Hence no inventive step is present in the subject-matter of claims 107-109.

The subject-matter of claims 111-113 referring to the claims 107-109 would only involve an inventive step, the latter claims fulfilled this requirement (for the reasoning see inventions 7 and 8).

Tenth invention:

- 1) The subject-matter of present claim 110 is new (Article 33(2) PCT).
- 2) The subject-matter of claims 110 does not involve an inventive step (Article 33(3) PCT).

D1 represents the closest prior art (cf. above).

The technical problem is seen in the provision of an alternative 5-HT_{1A} receptor antagonist.

The application does not comprise data showing the pharmaceutical activity of the compound.

Furthermore, the compound of present claim 110 lacks a relevant structural moiety of the active compound of document D1. Therefore, it is not credible that the compound solves the technical problem of being a 5-HT_{1A} receptor antagonists.

The subject-matter of claims 111-113 referring to the claim 110 would only involve an inventive step, if the latter claim fulfilled this requirement.

From the INTERNATIONAL BUREAU 00185

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 28 January 2006 (28.01.2006)	RECEIVED	To: LUCCI, Joseph Woodcock Washburn LLP One Liberty Place 46th Floor Philadelphia, PA 19103 ETATS-UNIS D'AMERIQUE Woodcock Washburn RECEIVED FEB 03 2006
Applicant's or agent's file reference WYNC-1552 (AM101649)	FEB 03 2006	
International application No. PCT/US2005/009142	RECEIVED	
International filing date (day/month/year) 18 March 2005 (18.03.2005)	Priority date (day/month/year) 19 March 2004 (19.03.2004)	
International publication date (day/month/year) 06 October 2005 (06.10.2005)	Priority date (day/month/year) 19 March 2004 (19.03.2004)	
Applicant WYETH et al		

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
19 March 2004 (19.03.2004)	60/554,822	US	25 April 2005 (25.04.2005)
17 March 2005 (17.03.2005)	11/082,548	US	18 January 2006 (18.01.2006)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

WANG, TAO

Facsimile No. (41-22) 338.89.65

Telephone No. +41 22 338 8117

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Form PCT/IB/304 (January 2004)

CQAZ99C9

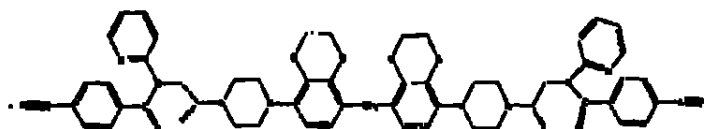
126

PC Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT		00186
(21) N° de solicitud: 06 - 94.096		(51) Int Cl: A61K 31/00		
22) Fecha de solicitud: 19/09/06		(71) Solicitante(s) WYETH		
(30) Prioridad	(31) No.	32) Fecha	(33) Pais	(72) Inventor(es)
	80/554,822	18/03/2004	US	GHOSH, Krishnendu
	11/082,548	17/03/2005	US	Otros
				(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 19/10/06			(87) Publicación Internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha: 06/10/2005
	Fecha de presentación de la solicitud: 18/03/2005			N° publicación: WO 2005/092307
	No. de solicitud PCT/US2005/009142			
(54) Título: FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS				

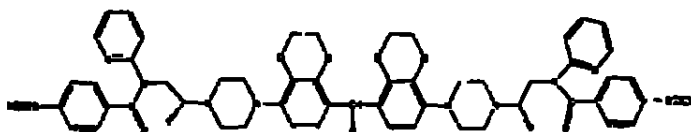
Reivindicación(es):

1. Un compuesto que es 4-ciano-N-((2R)-2-{4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il}-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en forma de partículas con un diámetro medio de no más de aproximadamente 20 micras.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en forma de partículas con un diámetro medio de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 10 micras.
3. El compuesto de la reivindicación 1 en forma de partículas con un diámetro medio de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 micras.
4. Una composición que comprende 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida que está sustancialmente libre de dímeros de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida.
5. La composición de la reivindicación 4 que comprende menos que alrededor del 0,1 por ciento en peso de cada uno de los dímeros de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida.
6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5 donde dichos dímeros se seleccionan del grupo formado por la Fórmula 7 y la Fórmula :



Fórmula 7



Fórmula 8

15

donde R_1 es $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$ o $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$.

20

7. Una composición que comprende {(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

8. La composición de la reivindicación 7 que comprende además 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

25

9. Una composición que comprende 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

10. La composición de la reivindicación 9 que comprende 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

30

11. Una composición que comprende:

4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

[X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◆ Descripción de la Invención [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

131
129

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO

REFERENCIA	Radicación No.	6 94090
	Solicitud internacional	PCT/US2005/009142
	Fecha inicio fase nacional	19/10/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	13575

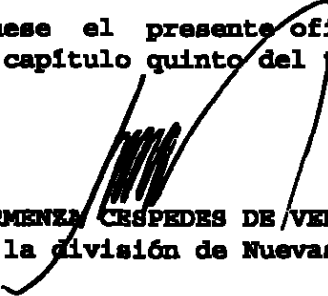
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

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

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


ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 23 NOV. 2006
aalvarado